

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-514323

(P2020-514323A)

(43) 公表日 令和2年5月21日 (2020.5.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 239/74 (2006.01)</b>	C O 7 D 239/74	4 C O 5 0
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 6 3
<b>C07D 241/44 (2006.01)</b>	C O 7 D 241/44	4 C O 8 4
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
<b>A61K 31/498 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/498	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 209 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-542115 (P2019-542115)	(71) 出願人	597138069
(86) (22) 出願日	平成30年2月6日 (2018.2.6)		ケース ウェスタン リザーブ ユニバー シティ
(85) 翻訳文提出日	令和1年9月30日 (2019.9.30)		アメリカ合衆国, オハイオ 44106, クリーブランド, ユークリッド アベニュー 10900
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/017044	(71) 出願人	505359366
(87) 国際公開番号	W02018/145080		ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ テキサス シス テム
(87) 国際公開日	平成30年8月9日 (2018.8.9)		アメリカ合衆国 78701-2982, テキサス州, オースティン, ウェスト 7 ティーエイチ ストリート 210
(31) 優先権主張番号	62/455,399	(74) 代理人	100114775
(32) 優先日	平成29年2月6日 (2017.2.6)		弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	62/510,589		
(32) 優先日	平成29年5月24日 (2017.5.24)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 短鎖デヒドロゲナーゼ活性を調節する組成物と方法

## (57) 【要約】

15 - PGDH 活性を調節する、組織のプロスタグランジンのレベルを調節する、15 - PGDH 活性および / またはプロスタグランジンのレベルを調節することが望ましい疾患、障害もしくは状態を処置する、化合物と方法は、本明細書で説明される 15 - PGDH 阻害剤を包含する。

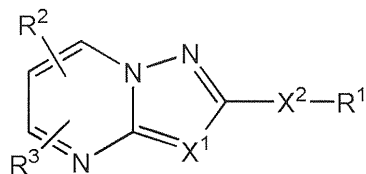
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

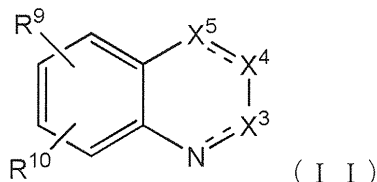
## 【請求項 1】

短鎖デヒドロゲナーゼ酵素の活性の阻害における使用のための化合物であって、式 (I) または (II) :

## 【化 1】



(I)、または



(II)

10

のうちの少なくとも1つを含み、式中、

$X^1$  は、N または  $CR^4$  であり；

$X^2$  は、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$  または  $C=O$  であり；

$X^3$  は、 $CR^8$  であるか (10 個の環原子を有する多環式ヘテロアリールを形成する化合物)、または存在せず (9 個の環原子を有する多環式ヘテロアリールを形成する化合物)；

20

$X^4$  は、N、NH または  $CR^7$  であり；

$X^5$  は、N、 $C=O$  または  $CR^{16}$  であり； $X^4$  が  $CR^7$  であるか  $X^3$  が存在しない場合には  $X^5$  は N であり、 $X^5$  が  $C=O$  である場合には  $X^4$  は NH であり、 $X^4$  が N であり且つ  $X^3$  が  $CR^8$  である場合には  $X^5$  は  $CR^{16}$  であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{16}$  は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、酸素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5 ~ 7 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル (ここで環原子のうちの 1 ~ 3 個は、独立的に、N、NH、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、O、および S から選択される)、5 ~ 14 個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル (ここで環原子のうちの 1 ~ 6 個は、独立的に、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、および S から選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル ( $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル (-CO-アルキル) および  $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル (-CO-アリール) が包含される)、アシルオキシ (-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル (- (CO) - O - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル (- (CO) - O - アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト (-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト (-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ (-COOH)、カルボキシラト (-COO<sup>-</sup>)、カルバモイル (- (CO) - NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル - カルバモイル (- (CO) - NH ( $C_1 \sim C_{24}$  アルキル))、アリールカルバモイル (- (CO) - NH - アリール)、チオカルバモイル (- (CS) - NH<sub>2</sub>)、カルバミド (-NH-(CO)-NH<sub>2</sub>)、シアノ (-CN)、イソシアノ (-N<sup>+</sup>C<sup>-</sup>)、シアナト (-O-CN)、イソシアナト (-O-N<sup>+</sup>=C<sup>-</sup>)、イソチオシアナト (-S-CN)、アジド (-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>)、ホルミル (- (CO) - H)、チオホルミル (- (CS) - H)、アミノ (-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド (-NH(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド (-NH(CO)-アリール)、

30

40

50

スルファンアミド (  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$  ; ここで R は、独立的に、H、アルキル、アリー  
 ルまたはヘテロアリールである )、イミノ (  $-\text{CR}=\text{NH}$  ; ここで R は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$   
 $_4$  アルキル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$  アリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$  アルカリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$  アラルキ  
 ル等である )、アルキルイミノ (  $-\text{CR}=\text{N}(\text{アルキル})$  ; ここで R = 水素、アルキル、  
 アリール、アルカリール、アラルキル等 )、アリールイミノ (  $-\text{CR}=\text{N}(\text{アリール})$  ;  
 ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等 )、ニトロ (  $-\text{NO}_2$  )、ニトロ  
 ソ (  $-\text{NO}$  )、スルホ (  $-\text{SO}_2-\text{OH}$  )、スルホナト (  $-\text{SO}_2-\text{O}^-$  )、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$   
 $_4$  アルキルスルファニル (  $-\text{S}-\text{アルキル}$  ; 「アルキルチオ」とも呼称される )、アリー  
 ルスルファニル (  $-\text{S}-\text{アリール}$  ; 「アリールチオ」とも呼称される )、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  ア  
 ルキルスルフィニル (  $-(\text{SO})-\text{アルキル}$  )、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$  アリールスルフィニル (  $-($  10  
 $(\text{SO})-\text{アリール}$  )、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキルスルホニル (  $-\text{SO}_2-\text{アルキル}$  )、 $\text{C}_5$   
 $\sim \text{C}_{20}$  アリールスルホニル (  $-\text{SO}_2-\text{アリール}$  )、スルホンアミド (  $-\text{SO}_2-\text{NH}$   
 $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NY}_2$  (ここで Y は、独立的に、H、アリールまたはアルキルである ) )、  
 ホスホノ (  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  )、ホスホナト (  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$  )、ホスフィナ  
 ト (  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)$  )、ホスホ (  $-\text{PO}_2$  )、ホスフィノ (  $-\text{PH}_2$  )、ポリアルキ  
 ルエーテル (  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m$  )、ホスフェート、リン酸エステル [  $-\text{OP}(\text{O})$   
 $(\text{OR})_2$  ; ここで R = H、メチルまたは他のアルキル ] ; アミノ酸が、または生理学的  
 pH で正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基 ; および  
 それらの組み合わせからなる群より選択され、

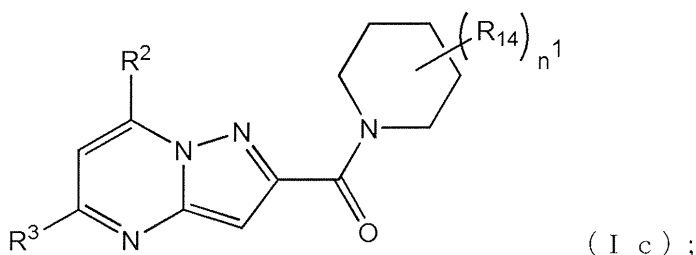
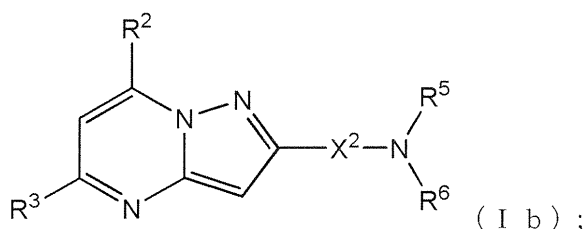
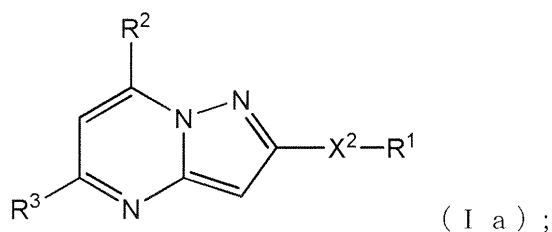
R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、同じであるか異なっており、それぞれ独立的に、H、置換されてい  
 るか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置  
 換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されてい  
 ないヘテロシクリルからなる群より選択され、R<sup>7</sup> または R<sup>8</sup> のうちの少なくとも一方は  
 H ではない、

化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

以下の式：

【化 2】



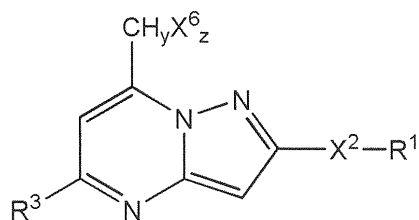
10

20

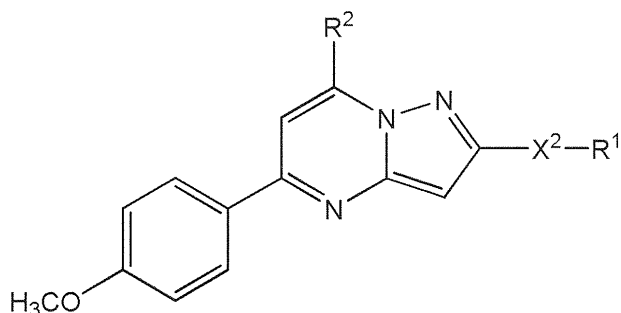
30

40

50



(I d); または



(I e);

10

のうちの少なくとも1つを含む、請求項1に記載の化合物であって、式中、

$X^2$  は、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$  または  $C=O$  であり；

$X^6$  は、Cl、Br または F であり、 $y+z=3$  であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^{14}$  は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5～7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（ここで環原子のうちの1～3個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、NC(O)( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、O、およびSから選択される)、5～14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル（ここで環原子のうちの1～6個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)、O、およびSから選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル( $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル(-CO-アリール)が包含される)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO<sup>-</sup>)、カルバモイル(-(CO)-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH( $C_1 \sim C_{24}$  アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH<sub>2</sub>)、カルバミド(-NH-(CO)-NH<sub>2</sub>)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N<sup>+</sup>C<sup>-</sup>)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N<sup>+</sup>=C<sup>-</sup>)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド(-NH(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド(-NH(CO)-アリール)、スルファンアミド(-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>)；ここでRは、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ(-CR=NH；ここでRは水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)；ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)；ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ(-NO<sub>2</sub>)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO<sub>2</sub>-OH)、スルホナト(-SO<sub>2</sub>-O<sup>-</sup>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスル

20

30

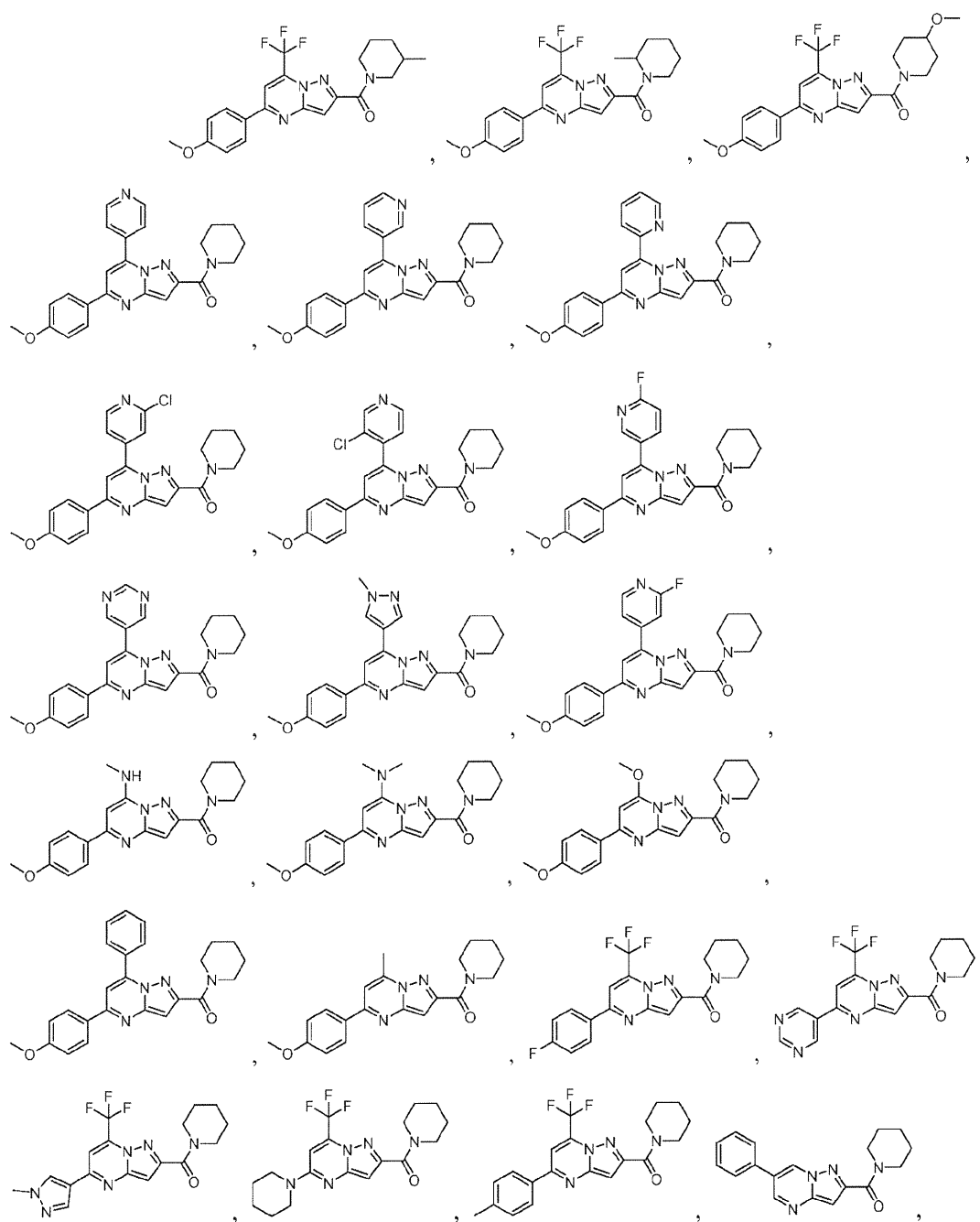
40

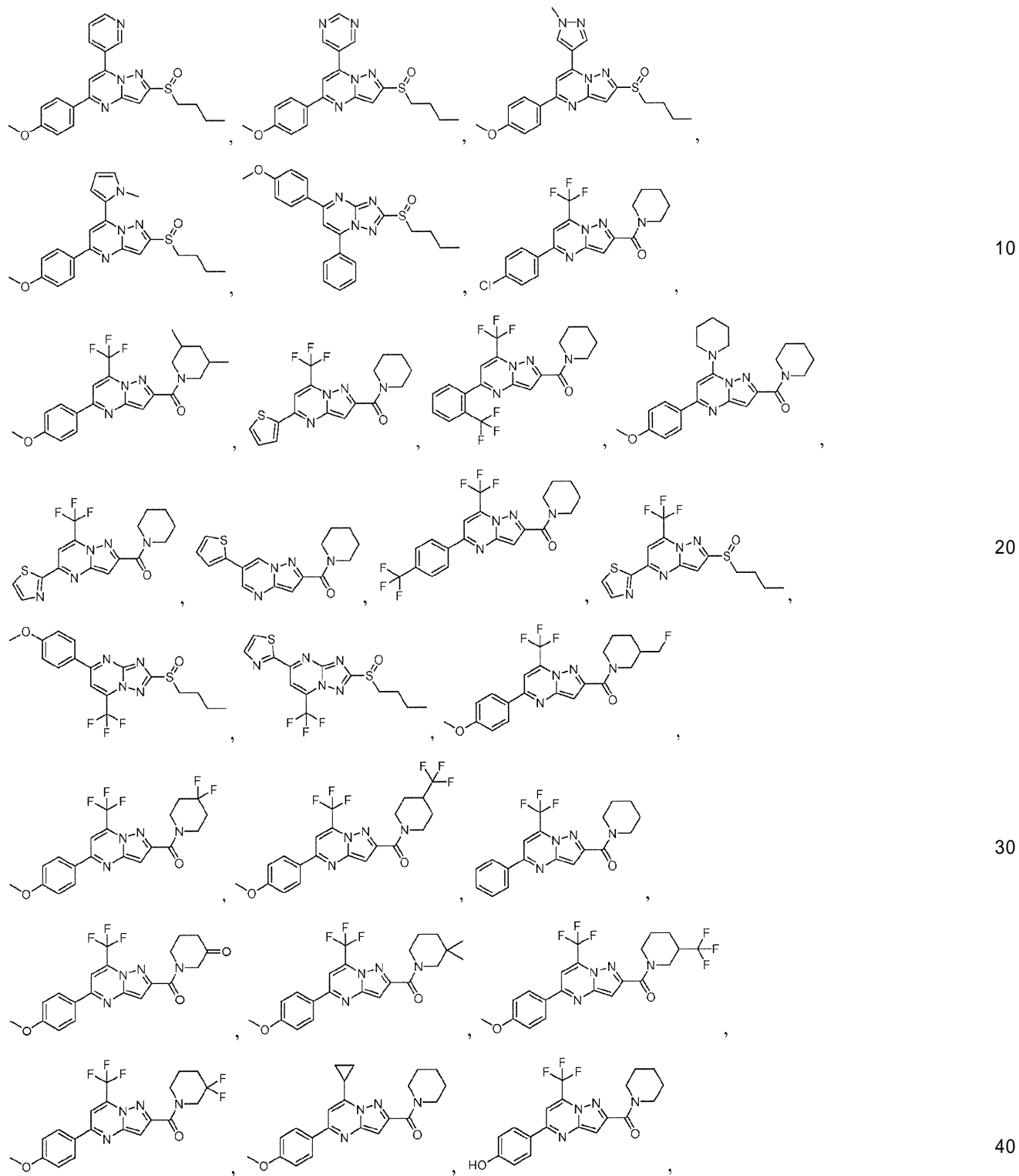
50

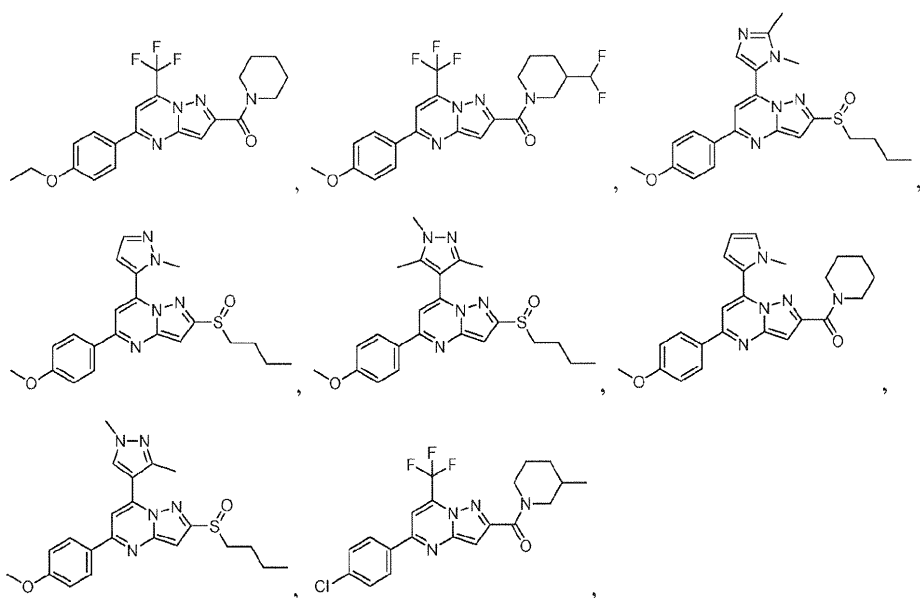
ファニル ( - S - アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼称される ) 、 アリールスルファニル  
 ( - S - アリール ; 「アリールチオ」とも呼称される ) 、  $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルフィ  
 ニル ( - ( SO ) - アルキル ) 、  $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルフィニル ( - ( SO ) - アリ  
 ール ) 、  $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルホニル ( - SO<sub>2</sub> - アルキル ) 、  $C_5 \sim C_{20}$  アリ  
 ールスルホニル ( - SO<sub>2</sub> - アリール ) 、 スルホンアミド ( - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> 、 - SO<sub>2</sub> N  
 Y<sub>2</sub> ( ここで Y は、 独立的に、 H 、 アリールまたはアルキルである ) ) 、 ホスホノ ( - P  
 ( O ) ( OH )<sub>2</sub> ) 、 ホスホナト ( - P ( O ) ( O<sup>-</sup> )<sub>2</sub> ) 、 ホスフィナト ( - P ( O )  
 ( O<sup>-</sup> ) ) 、 ホスホ ( - PO<sub>2</sub> ) 、 ホスフィノ ( - PH<sub>2</sub> ) 、 ポリアルキルエーテル ( -  
 [ ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O ]<sub>m</sub> ) 、 ホスフェート、 リン酸エステル [ - OP ( O ) ( OR )<sub>2</sub> ; こ  
 こで R = H 、 メチルまたは他のアルキル ] ; アミノ酸が、 または生理学的 pH で正電荷も  
 しくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、 組み込まれた基 ; およびそれらの組み合  
 わせからなる群より選択され、 R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> が連結して環式もしくは多環式の環を形成して  
 もよく、 ここで環は、 置換されているか置換されていないアリール、 置換されているか置  
 換されていないヘテロアリール、 置換されているか置換されていないシクロアルキル、 お  
 よび置換されているか置換されていないヘテロシクリルであり、 n<sup>1</sup> は 0 ~ 4 であり、 各  
 R<sup>1-4</sup> は同じであるか異なっている、  
 化合物、 およびそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

## 【化 3】







10

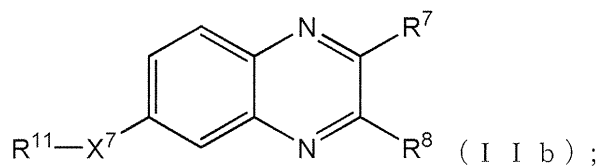
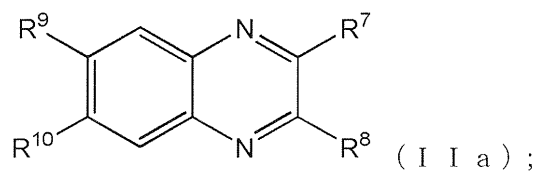
からなる群より選択される式を有する、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩。

20

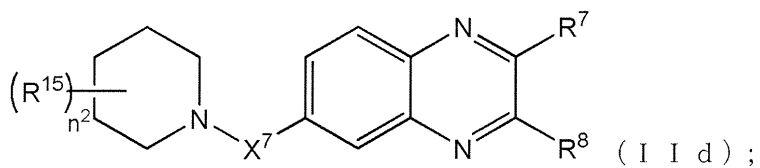
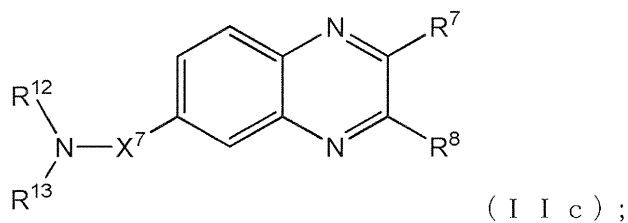
【請求項 4】

以下の式：

【化 4】

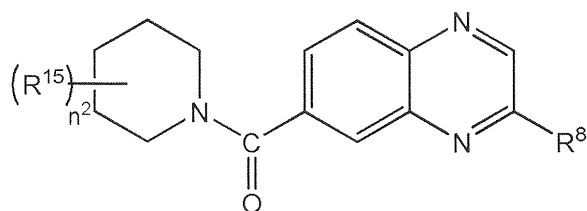


30

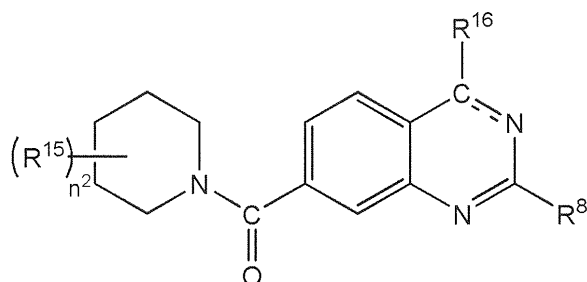


40





(I I e); または



(I I f);

10

のうちの少なくとも1つを含む、請求項1に記載の化合物であって、式中、

$X^7$  は、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$  または  $C=O$  であり；

$R^7$  および  $R^8$  は、同じであるか異なっており、それぞれ独立的に、H、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルからなる群より選択され、 $R^7$  または  $R^8$  のうちの少なくとも一方は H ではなく；

20

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  および  $R^{15}$  は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、酸素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5～7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（ここで環原子のうちの1～3個は、独立的に、N、NH、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、O、およびSから選択される）、5～14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル（ここで環原子のうちの1～6個は、独立的に、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、およびSから選択される）、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル（ $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル（ $-CO-$ アルキル）および  $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル（ $-CO-$ アリール）が包含される）、アシルオキシ（ $-O-$ アシル）、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル（ $-(CO)-O-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル（ $-(CO)-O-$ アリール）、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト（ $-O-(CO)-O-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト（ $-O-(CO)-O-$ アリール）、カルボキシ（ $-COOH$ ）、カルボキシラト（ $-COO^-$ ）、カルバモイル（ $-(CO)-NH_2$ ）、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル-カルバモイル（ $-(CO)-NH(C_1 \sim C_{24} \text{ アルキル})$ ）、アリールカルバモイル（ $-(CO)-NH-$ アリール）、チオカルバモイル（ $-(CS)-NH_2$ ）、カルバミド（ $-NH-(CO)-NH_2$ ）、シアノ（ $-CN$ ）、イソシアノ（ $-N^+C^-$ ）、シアナト（ $-O-CN$ ）、イソシアナト（ $-O-N^+=C^-$ ）、イソチオシアナト（ $-S-CN$ ）、アジド（ $-N=N^+=N^-$ ）、ホルミル（ $-(CO)-H$ ）、チオホルミル（ $-(CS)-H$ ）、アミノ（ $-NH_2$ ）、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド（ $-NH(CO)-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド（ $-NH(CO)-$ アリール）、スルファンアミド（ $-SO_2N(R)_2$ ；ここでRは、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）、イミノ（ $-CR=NH$ ；ここでRは水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である）、アルキルイミノ（ $-CR=N$ （アルキル）；ここでR = 水素、アルキル、

30

40

50

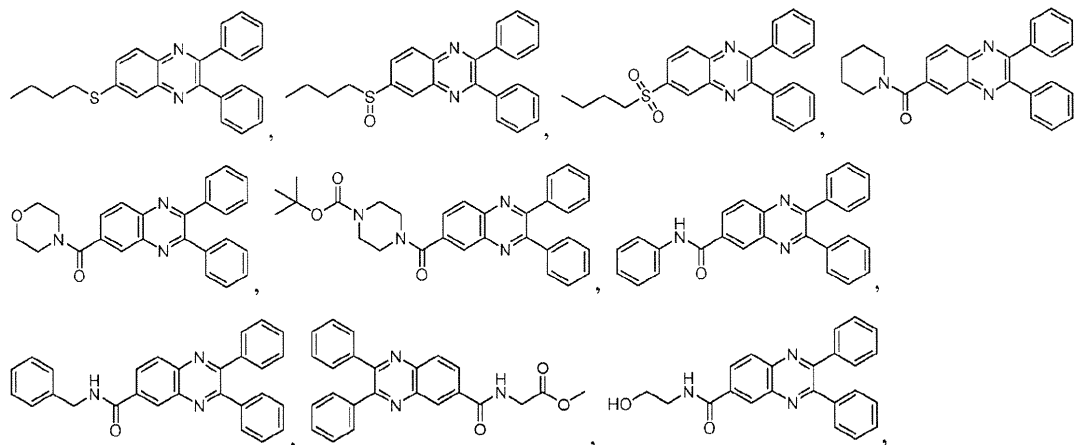
アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ(-CR=N(アリール);  
 ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ(-NO<sub>2</sub>)、ニトロ  
 ソ(-NO)、スルホ(-SO<sub>2</sub>-OH)、スルホナト(-SO<sub>2</sub>-O<sup>-</sup>)、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>  
<sub>4</sub>アルキルスルファニル(-S-アルキル;「アルキルチオ」とも呼称される)、アリー  
 ルスルファニル(-S-アリール;「アリールチオ」とも呼称される)、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub><sub>4</sub>ア  
 ルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、C<sub>5</sub>~C<sub>2</sub><sub>0</sub>アリールスルフィニル(-(  
 SO)-アリール)、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub><sub>4</sub>アルキルスルホニル(-SO<sub>2</sub>-アルキル)、C<sub>5</sub>  
 ~C<sub>2</sub><sub>0</sub>アリールスルホニル(-SO<sub>2</sub>-アリール)、スルホンアミド(-SO<sub>2</sub>-NH  
<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NY<sub>2</sub>(ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、  
 ホスホノ(-P(O)(OH)<sub>2</sub>)、ホスホナト(-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>)、ホスフィナ  
 ト(-P(O)(O<sup>-</sup>))、ホスホ(-PO<sub>2</sub>)、ホスフィノ(-PH<sub>2</sub>)、ポリアルキ  
 ルエーテル(-[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O]<sub>m</sub>)、ホスフェート、リン酸エステル[-OP(O)  
 (OR)<sub>2</sub>;ここでR=H、メチルまたは他のアルキル];アミノ酸が、または生理学的  
 pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基;および  
 それらの組み合わせからなる群より選択され、R<sup>1 2</sup>とR<sup>1 3</sup>が連結して環式もしくは多  
 環式の環を形成してもよく、ここで環は、置換されているか置換されていないアリール、  
 置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていない  
 シクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルであり、n<sup>2</sup>  
 は0~4であり、各R<sup>1 5</sup>は同じであるか異なっている、  
 化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩。

10

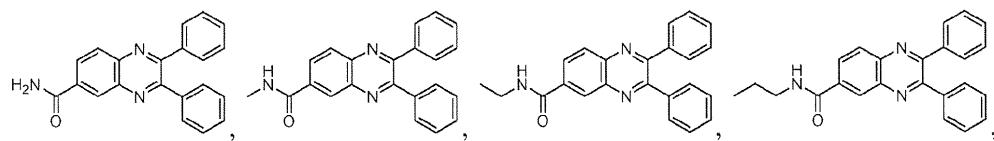
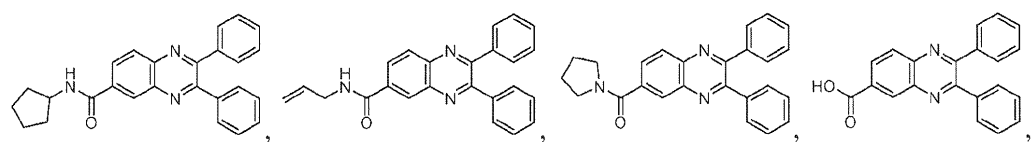
20

【請求項5】

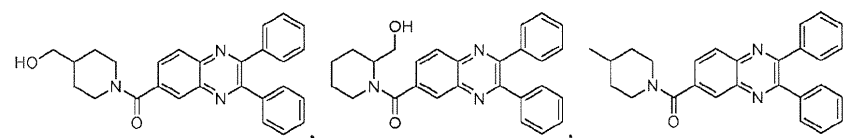
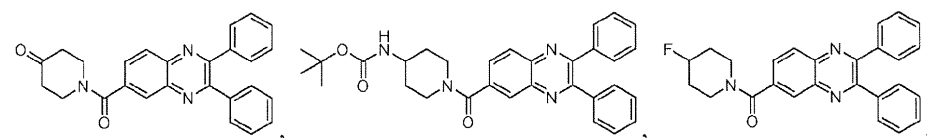
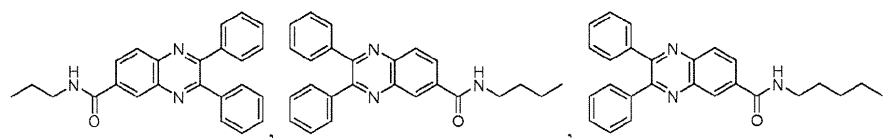
【化5】



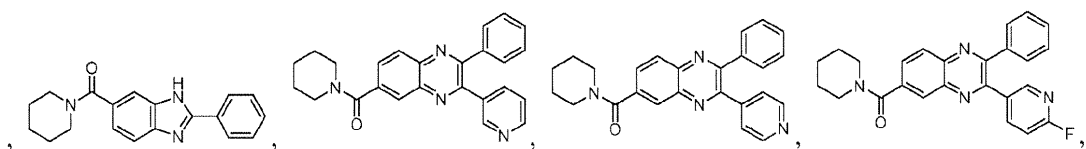
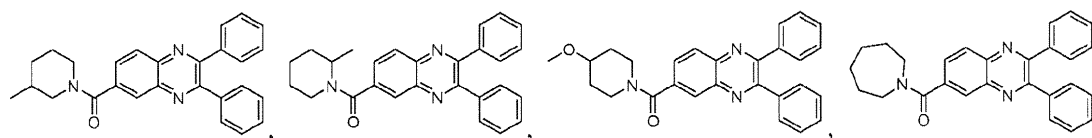
30



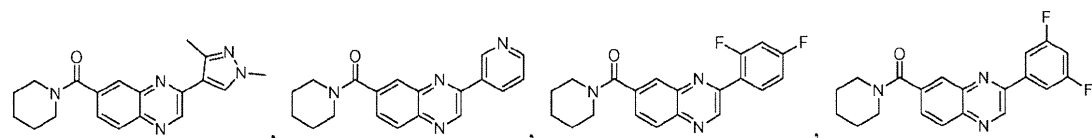
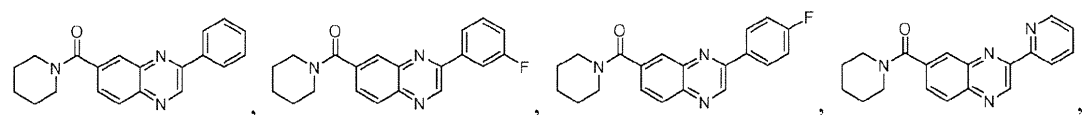
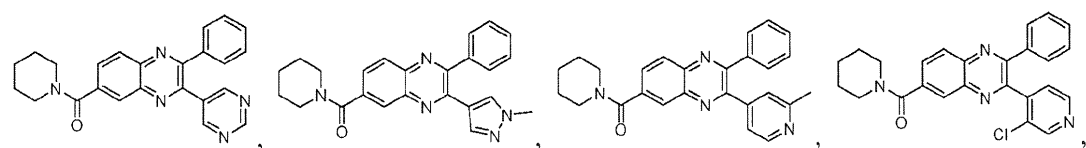
10



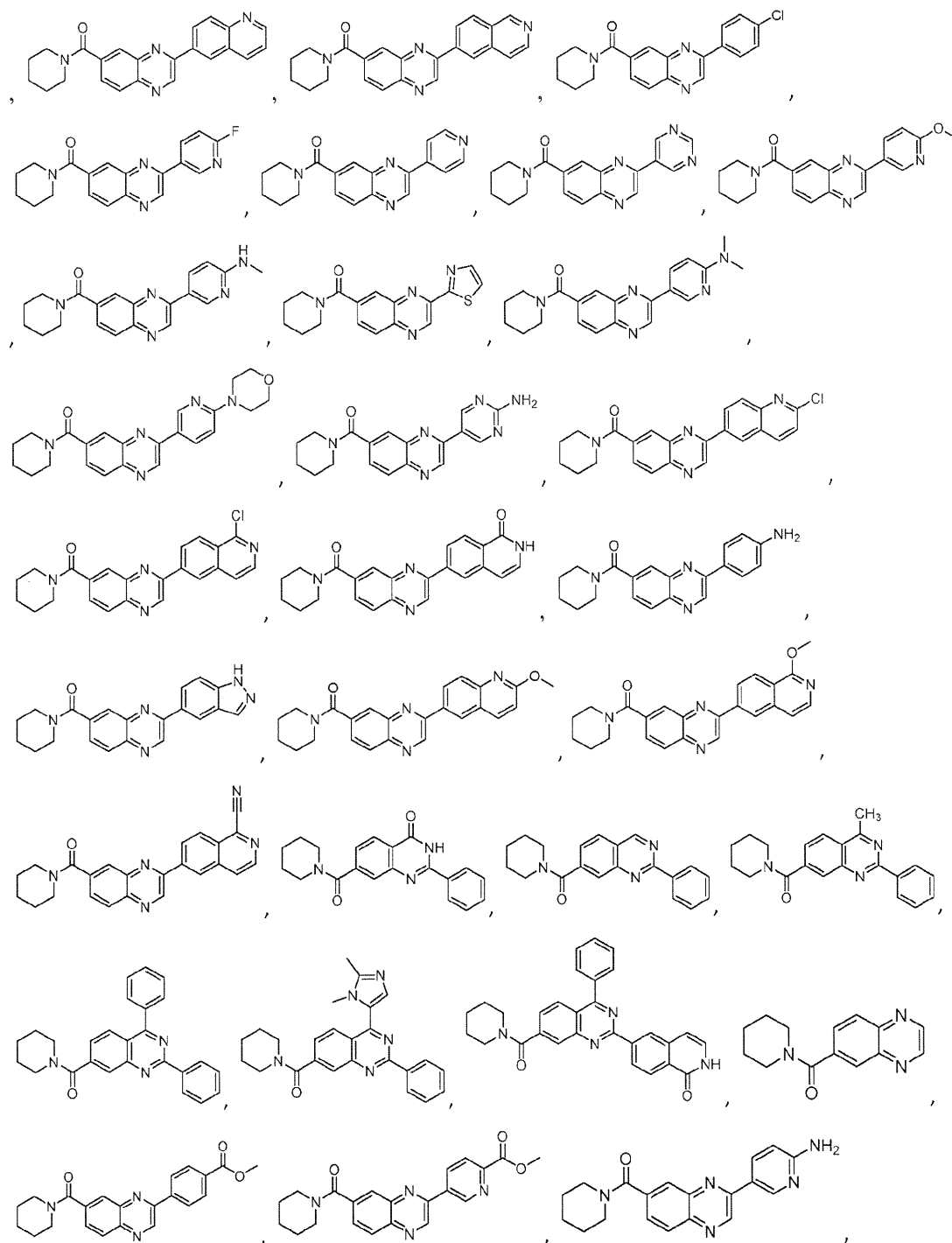
20



30



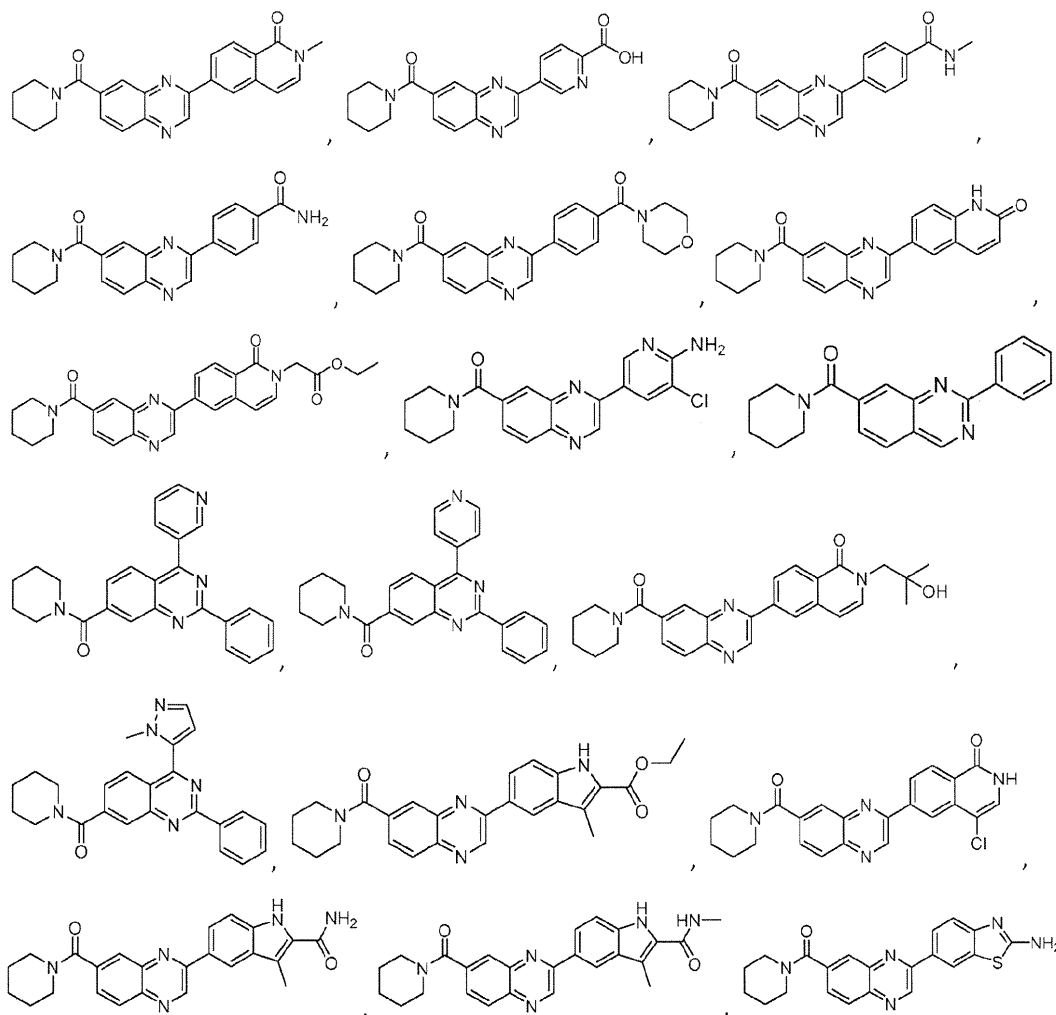
40



10

20

30



10

20

からなる群より選択される式を有する、請求項 1 または 4 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

30

15 - PGDH 酵素の活性の阻害における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

約 5 nM ~ 約 10 nM という組換え 15 - PGDH の濃度において、1 μM 未満の IC<sub>50</sub> で、または好ましくは 250 nM 未満の IC<sub>50</sub> で、またはより好ましくは 50 nM 未満の IC<sub>50</sub> で、またはより好ましくは 10 nM 未満の IC<sub>50</sub> で、またはより好ましくは 5 nM 未満の IC<sub>50</sub> で、組換え 15 - PGDH の酵素活性を阻害する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物を含む、医薬組成物。

40

【請求項 9】

対象の組織に、前記組織におけるプロスタグランジンのレベルを増加させるのに有効な量で投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

局所用組成物である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

皮膚の色素沈着および / もしくは発毛を促進および / もしくは刺激するために、ならびに / または脱毛を阻害するために、ならびに / または皮膚の損傷もしくは炎症を処置するために、対象の皮膚に適用される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 12】

50

創傷治癒、組織修復および／または組織再生を促進するために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 13】

口腔潰瘍、歯肉疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃腸の潰瘍、炎症性腸疾患、血管不全、レイノー病、パージャール病、糖尿病性ニューロパチー、肺動脈高血圧症、心血管疾患および腎疾患のうちの少なくとも 1 つを処置するために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 14】

プロスタグランジンに応答する状態においてプロスタノイドアゴニストの治療効果を高める目的で前記プロスタノイドアゴニストと組み合わせて対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

10

【請求項 15】

組織幹細胞を増加させるために対象の組織に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 16】

ドナー組織移植片、ドナー骨髄移植片および／またはドナー造血幹細胞移植片の適合性を高めるために組織移植片ドナー、骨髄移植片ドナーおよび／または造血幹細胞ドナーに投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 17】

対象において幹細胞を増加させるために前記対象の骨髄に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

20

【請求項 18】

ドナー移植片としての骨髄の適合性を高めるために対象の骨髄に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 19】

ドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために対象の造血幹細胞の調製物に与えられる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 20】

ドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために対象の末梢血造血幹細胞の調製物に与えられる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 21】

ドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために臍帯血幹細胞の調製物に与えられる、請求項 8 に記載の組成物。

30

【請求項 22】

移植に必要な臍帯血のユニット数を減らすために臍帯血幹細胞の調製物に与えられる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 23】

組織移植片拒絶を軽減するために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 24】

組織移植片および／もしくは骨髄移植片の生着を向上させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

40

【請求項 25】

放射線療法、化学療法または免疫抑制療法による対象もしくは対象の骨髄の処置の後に骨髄移植片の生着を向上させるために前記対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 26】

前駆幹細胞移植片、造血幹細胞移植片または臍帯血幹細胞移植片の生着を向上させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 27】

放射線療法、化学療法または免疫抑制療法による対象もしくは対象の骨髄の処置の後に造血幹細胞移植片または臍帯幹細胞移植片の生着を向上させるために前記対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

50

**【請求項 28】**

対象への移植に必要な臍帯血のユニット数を減らすために前記対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 29】**

他の処置または増殖因子の投与を減らすために、組織移植片移植、骨髄移植および/もしくは造血幹細胞移植の、または臍帯幹細胞移植の、レシピエントに投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 30】**

移植片拒絶を軽減するために対象に、または対象の組織移植片に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

10

**【請求項 31】**

移植片の生着を向上させるために対象に、または対象の組織移植片に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 32】**

放射線療法、化学療法または免疫抑制療法による対象もしくは対象の骨髄の処置の後に移植片の生着を向上させるために前記対象に、または前記対象の組織移植片に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 33】**

放射線被曝の毒性作用もしくは致死的作用に対する抵抗性を付与するために対象に、または対象の骨髄に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

20

**【請求項 34】**

サイトキサンの毒性作用、フルダラビンの毒性作用、化学療法の毒性作用もしくは免疫抑制療法の毒性作用に対する抵抗性を付与するために対象に、または対象の骨髄に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 35】**

感染を減らすために対象に、または対象の骨髄に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 36】**

骨髄、造血幹細胞もしくは臍帯血を用いた造血細胞移植の後に好中球数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

30

**【請求項 37】**

化学療法の適用もしくは放射線療法の後に好中球減少症を有する対象における好中球数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 38】**

再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症、他の骨髄疾患に起因する好中球減少症、薬物誘発性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、特発性好中球減少症、もしくはウイルス感染の後の好中球減少症を有する対象における好中球数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 39】**

好中球減少症を有する対象における好中球数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

40

**【請求項 40】**

骨髄、造血幹細胞もしくは臍帯血を用いた造血細胞移植の後に血小板数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 41】**

化学療法の適用もしくは放射線療法の後に血小板減少症を有する対象における血小板数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 42】**

再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症、他の骨髄疾患に起因する血小板減少症、薬物誘発性血小板減少症、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、特発性血

50

血小板減少症、もしくはウイルス感染の後の血小板減少症を有する対象における血小板数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

血小板減少症を有する対象における血小板数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

骨髓、造血幹細胞もしくは臍帯血を用いた造血細胞移植の後に赤血球数もしくはヘマトクリットもしくはヘモグロビンレベルを増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

化学療法の適用もしくは放射線療法の後に貧血を有する対象における赤血球数もしくはヘマトクリットもしくはヘモグロビンレベルを増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓の障害に起因する貧血、薬物誘発性貧血、免疫介在性貧血、慢性疾患の貧血、ウイルス感染の後の貧血もしくは原因不明の貧血を有する対象における赤血球数もしくはヘマトクリットもしくはヘモグロビンレベルの数を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

貧血を有する対象における赤血球数もしくはヘマトクリットもしくはヘモグロビンレベルを増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

骨髓、造血幹細胞もしくは臍帯血を用いた造血細胞移植の後に骨髓幹細胞を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

化学療法の適用もしくは放射線療法の後に対象において骨髓幹細胞を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓の障害、薬物誘発性血球減少症、免疫性血球減少症、ウイルス感染の後の血球減少症、もしくは血球減少症を有する対象において骨髓幹細胞を増加させるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

血球減少症の存在下におけるサイトカインに対する反応性を高めるために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物であって、血球減少症には好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症および貧血のうちのいずれかが包含され、15-PGDH 阻害剤によって増強される増加した反応性を有するサイトカインには G-CSF、GM-CSF、EPO、IL-3、IL-6、TPO、TPO-RA (トロンボポエチン受容体アゴニスト) および SCF のうちのいずれかが包含される、組成物。

【請求項 5 2】

放射線による肺毒性を減らすために対象に、または対象の骨髓に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

骨密度を増加させるために、骨粗鬆症を処置するために、骨折の治癒を促進するために、または骨手術もしくは関節置換術の後の治癒を促進するために、対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

骨から骨へのインプラント、骨から人工物へのインプラント、歯科インプラントおよび骨移植の治癒を促進するために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

腸において幹細胞を増加させるために対象に、または対象の腸に、投与される、請求項

10

20

30

40

50



8 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

腸において幹細胞を増加させ、放射線被曝の毒性作用もしくは致死的作用または化学療法による処置から生じる毒性作用、致死的作用もしくは粘膜炎作用に対する抵抗性を付与するために対象に、または対象の腸に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

放射線被曝の毒性作用もしくは致死的作用または化学療法による処置から生じる毒性作用、致死的作用もしくは粘膜炎作用に対する抵抗性を付与するために対象に、または対象の腸に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

大腸炎、潰瘍性大腸炎または炎症性腸疾患に対する処置として対象に、または対象の腸に、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

肝臓手術の後に、生体肝提供の後に、肝臓移植の後に、もしくは毒素による肝損傷の後に、肝臓再生を増加させるために、投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 6 0】

肝毒素（アセトアミノフェンと関連化合物が包含される）からの回復もしくはそれらに対する抵抗性を促進するために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 6 1】

勃起不全を処置するために対象に投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 6 2】

15 - P G D H を発現する癌の成長、増殖または転移のうちの少なくとも 1 つを阻害するために投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 6 3】

細胞療法を必要とする対象を処置する方法であって、請求項 1 ～ 5 の 15 - P G D H 阻害剤を与えられたヒト造血幹細胞を含む調製物および / またはヒト造血幹細胞と請求項 1 ～ 5 の 15 - P G D H 阻害剤とを含む治療用組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6 4】

ヒト造血幹細胞を与えられている、ならびに / または前記調製物および / もしくは前記治療用組成物を与えられている、対象に請求項 1 ～ 5 の 15 - P G D H 阻害剤を投与することをさらに含む、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記対象は、急性骨髄性白血病（A M L）、急性リンパ性白血病（A L L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、若年性骨髄単球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、重症再生不良性貧血、ファンconi 貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症（P N H）、赤芽球ろう、無巨核球性 / 先天性血小板減少症、重症複合免疫不全症候群（S C I D）、ウィスコット・アルドリッチ症候群、重症型サラセミア、鎌状赤血球症、ハーラー症候群、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、骨髄異形成、不応性貧血、慢性骨髄単球性白血病、特発性骨髄化生、家族性赤血球貪食リンパ組織球増多症、固形腫瘍、慢性肉芽腫性疾患、ムコ多糖症またはダイアモンド・ブラックファン貧血を有する、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

虚血組織または虚血によって損傷した組織に関連する少なくとも 1 つの症状を有する対象を処置する方法であって、請求項 1 ～ 5 の 15 - P G D H 阻害剤を与えられたヒト造血幹細胞を含む調製物および / またはヒト造血幹細胞と請求項 1 ～ 5 の 15 - P G D H 阻害剤とを含む治療用組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6 7】

前記虚血は、急性冠症候群、急性肺損傷（A L I）、急性心筋梗塞（A M I）、急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、動脈閉塞性疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損、無菌性全身性

10

20

30

40

50

炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、骨折、脳浮腫、脳低灌流、パージャー病、火傷、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発性ニューロパチー、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、うっ血性心不全、結合組織の損傷、挫傷、冠動脈疾患（CAD）、重症虚血肢（CLI）、クローン病、深部静脈血栓症、深い創傷、潰瘍の治癒の遅延、創傷治癒の遅延、糖尿病（I型とII型）、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病によって誘発される虚血、播種性血管内凝固（DIC）、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、虚血性血管疾患、高酸素傷害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷した腱、間欠性跛行、腸の虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流傷害、裂創、左主冠動脈疾患、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患（PAD）、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢性ニューロパチー、末梢血管疾患、前癌、肺水腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、固形臓器移植、脊髄損傷、卒中、軟骨下骨嚢腫、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性虚血発作（TIA）、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル・リンドウ症候群、および組織もしくは器官に対する創傷のうちの少なくとも1つと関連している、請求項66に記載の方法。

10

【請求項68】

それを必要とする対象において好中球を増加させる方法であって、請求項1～5の15 - PGDH阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項69】

前記15 - PGDH阻害剤と組み合わせて造血性サイトカインを投与することをさらに含む、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

それを必要とする対象において末梢血造血幹細胞の数を増加させる、および/または末梢血造血幹細胞を動員する、方法であって、請求項1～5の15 - PGDH阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項71】

前記15 - PGDH阻害剤と組み合わせてG-CSFを投与することをさらに含む、請求項70に記載の方法。

30

【請求項72】

前記15 - PGDH阻害剤と組み合わせて造血性サイトカインを投与することをさらに含む、請求項70に記載の方法。

【請求項73】

前記15 - PGDH阻害剤と組み合わせてプレリキサホルを投与することをさらに含む、請求項70に記載の方法。

【請求項74】

末梢血造血幹細胞の数の増加および/または末梢血造血幹細胞の動員が、造血幹細胞移植において用いられる、請求項70～73のいずれかに記載の方法。

【請求項75】

血液または骨髄における造血幹細胞の数を増加させる方法であって、請求項1～5の15 - PGDH阻害剤を対象の血液または骨髄に投与することを含む、方法。

40

【請求項76】

前記15 - PGDH阻害剤と組み合わせてG-CSFを投与することをさらに含む、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

前記15 - PGDH阻害剤と組み合わせて造血性サイトカインを投与することをさらに含む、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

前記15 - PGDH阻害剤と組み合わせてプレリキサホルを投与することをさらに含む

50

、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 79】

それを必要とする対象において線維性の疾患、障害もしくは状態を処置または防止する方法であって、請求項 1～5 の 15 - PGDH 阻害剤の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 80】

前記線維性の疾患、障害もしくは状態は、全体的もしくは部分的に線維状物質の過剰生産（細胞外マトリックス内の線維性物質の過剰生産が包含される）またはマトリックス関連成分の異常な、機能のない、および/もしくは過剰な、蓄積による正常組織の要素の置換えを特徴とする、請求項 79 に記載の方法。

10

【請求項 81】

前記線維性の疾患、障害もしくは状態は、全身性硬化症、多巣性線維性硬化症、腎性全身性線維症、強皮症、強皮症の移植片対宿主病、腎線維症、糸球体硬化症、腎尿細管間質性線維症、進行性腎疾患もしくは糖尿病性腎症、心臓線維症、肺線維症、糸球体硬化肺線維症、特発性肺線維症、珪肺症、石綿肺、間質性肺疾患、間質性線維性肺疾患、化学療法/放射線誘発性肺線維症、口腔線維症、心内膜心筋線維症、三角筋線維症、膵炎、炎症性腸疾患、クローン病、結節性筋膜炎、好酸球性筋膜炎、様々な度合いでの線維組織による正常な筋組織の置換えを特徴とする一般的な線維症症候群、後腹膜線維症、肝線維症、肝硬変、慢性腎不全、骨髄線維症（myelofibrosis/bone marrow fibrosis）、薬物誘発性麦角中毒、リ・フラウメニ症候群におけるグリオブラストーマ、孤発性のグリオブラストーマ、骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性症候群、婦人科癌、カポジ肉腫、ハンセン病、コラーゲン性大腸炎、急性線維症および器官特異的な線維症からなる群より選択される、請求項 79 に記載の方法。

20

【請求項 82】

前記線維性の疾患、障害もしくは状態は、肺の線維症を含む、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 83】

前記肺の線維症は、肺線維症、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、特発性肺線維症、サルコイドーシス、嚢胞性線維症、家族性肺線維症、珪肺症、石綿肺、炭坑夫塵肺、炭素塵肺、過敏性肺炎、無機粉塵の吸入によって引き起こされる肺線維症、感染病原体によって引き起こされる肺線維症、有害なガス、エアロゾル、ケミカルダスト、煙もしくは蒸気の吸引によって引き起こされる肺線維症、薬物誘発性間質性肺疾患、または肺高血圧症、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 82 に記載の方法。

30

【請求項 84】

前記肺の線維症は、嚢胞性線維症である、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 85】

前記線維性の疾患、障害もしくは状態は、腎線維症を含む、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 86】

前記線維性の疾患、障害もしくは状態は、肝線維症を含む、請求項 79 に記載の方法。

40

【請求項 87】

前記肝線維症は、慢性肝疾患、ウイルスによって誘発される肝硬変、B型肝炎ウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、D型肝炎ウイルス感染、住血吸虫症、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝疾患もしくは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、NASH関連肝硬変、肥満、糖尿病、タンパク質栄養失調、冠動脈疾患、自己免疫性肝炎、嚢胞性線維症、1-アンチトリプシン欠乏症、原発性胆汁性肝硬変、薬物反応、および毒素への曝露、またはそれらの組み合わせに起因する、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】

前記線維性の疾患、障害もしくは状態は、心臓の線維症を含む、請求項 79 に記載の方法。

50

**【請求項 89】**

前記線維性の疾患、障害もしくは状態は、全身性硬化症である、請求項 79 に記載の方法。

**【請求項 90】**

前記線維性の疾患、障害もしくは状態は、術後癒着形成によって引き起こされる、請求項 79 に記載の方法。

**【請求項 91】**

前記 15 - P G D H 阻害剤は、処置される対象の組織もしくは器官におけるコラーゲン沈着、炎症性サイトカインの発現および / もしくは炎症性細胞浸潤を低減または阻害するのに有効な量で投与される、請求項 79 に記載の方法。

10

**【請求項 92】**

それを必要とする対象において傷害の後の軸索変性、神経細胞死および / もしくはグリア細胞の損傷からの対象の神経保護を促進する、学習と記憶の根底にあるニューロンのシグナル伝達を増強する、傷害の後のニューロン再生を刺激する、ならびに / または神経系の疾患、障害および / もしくは状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 5 の 15 - P G D H 阻害剤の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

**【請求項 93】**

前記神経系の疾患、障害および / もしくは状態には、神経学的障害、精神神経障害、神経の傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛および神経の変性障害のうちの少なくとも 1 つが含まれる、請求項 92 に記載の方法。

20

**【請求項 94】**

前記神経学的障害には、末梢神経もしくは脳神経、脊髄に対する、または脳、脳神経に対する、外傷性もしくは毒性の傷害；外傷性脳損傷、卒中、脳動脈瘤、および脊髄損傷のうちの少なくとも 1 つが含まれる、請求項 92 に記載の方法。また、神経学的障害には、アルツハイマー病、アルツハイマー病に関連する認知症、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、老人性認知症、ハンチントン病、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、遺伝性運動感覚性ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、進行性核上性麻痺、てんかん、またはクロイツフェルト・ヤコブ病のうちの少なくとも 1 つが含まれてもよい。

**【請求項 95】**

前記神経の傷害は、てんかん、脳血管疾患、自己免疫疾患、睡眠障害、自律神経の障害、膀胱の障害、異常な代謝状態、筋肉系の障害、感染症および寄生虫症、新生物、内分泌疾患、栄養・代謝疾患、免疫学的疾患、血液および血液形成器官の疾患、精神障害、神経系の疾患、感覚器官の疾患、循環器系の疾患、呼吸器系の疾患、消化器系の疾患、泌尿生殖器系の疾患、皮膚および皮下組織の疾患、筋骨格系および結合組織の疾患、先天異常、または周産期に起こる状態のうちの少なくとも 1 つによって引き起こされるかそれと関連している可能性がある、請求項 92 に記載の方法。

30

**【請求項 96】**

前記 15 - P G D H 阻害剤は、統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常老化、てんかん、外傷性脳損傷、心的外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症候群、脊髄小脳失調症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、および神経刺激性薬物（アルコール、オピエート、メタンフェタミン、フェンシクリジン、およびコカインなど）の乱用を包含する、精神神経疾患および神経変性疾患の処置のために、海馬のニューロン新生を刺激するのに有効な量で投与されてよい、請求項 92 に記載の方法。

40

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

関連出願

本出願は、2017年2月6日に提出された米国仮出願第 62 / 455 , 399 号およ

50

び2017年5月24日に出願された米国仮出願第62/510,589号からの優先権を主張し、これらの仮出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0002】

##### 政府の資金提供

本発明は、米国国立衛生研究所(The National Institutes of Health)により付与された助成金番号R01CA127306、R01CA127306-03S1、1P01CA95471-10および5P50CA150964に基づく政府の支援を受けてなされた。米国政府は、本発明に一定の権利を有する可能性がある。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

##### 背景

短鎖デヒドロゲナーゼ(SCD)は、僅か15%~30%の配列同一性を有するデヒドロゲナーゼのファミリーであり、主に補酵素結合ドメインと基質結合ドメインにおいて類似性を有する。エタノールの解毒におけるそれらの役割に加えて、SCDは、脂肪酸、ステロイドおよびいくつかのプロスタグランジンの合成と分解に関与し、従って、脂質蓄積症、ミオパチー、SCD欠損症および特定の遺伝性障害などの様々な障害に関係している。

#### 【0004】

SCDである15-ヒドロキシ-プロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)(ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ 15-(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド); 15-PGDH; 酵素番号1.1.1.141; HPGD遺伝子によりコードされる)は、いくつかの活性型のプロスタグランジン、ロイコトリエンおよびヒドロキシエイコサテトラエン酸(HEETE)の不活性化における重要な酵素である(例えば、PGE<sub>2</sub>の15-ケト-プロスタグランジンE<sub>2</sub>(15k-PGE)への酸化を触媒することによる)。そのヒト酵素は、HPGD遺伝子によりコードされ、サブユニットのサイズが29kDaであるホモ二量体からなる。この酵素は、進化的に保存された短鎖デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ酵素(SDR)スーパーファミリーに属し、最近承認されたヒト酵素命名法に従ってSDR36C1と命名されている。これまでに、NAD<sup>+</sup>依存性I型15-PGDH(HPGD遺伝子によりコードされる)およびII型NADP依存性15-PGDH(カルボニルレダクターゼ1(CBR1、SDR21C1)としても知られている)という2つの形態の15-PGDH酵素活性が同定されている。しかし、CBR1がNADPを好むこと、および殆どすべてのプロスタグランジンに対してCBR1のK<sub>m</sub>値が高いことは、インビボ活性の大部分は、HPGD遺伝子によりコードされるI型15-PGDH(以下では、および以下の文章全体にわたって、単に15-PGDHと表記される)に起因し得る、ということを示唆する。

#### 【0005】

最近の研究により、15-PGDHの阻害剤は治療上の価値がある可能性があるということが示唆されている。最近の研究は、15-PGDHの発現の増加をトロンビン媒介性細胞死の保護と関連付ける。15-PGDHは、COX-2代謝の下流生成物であるプロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)の不活性化の原因であるということがよく知られている。PGE<sub>2</sub>は、毛の密度、皮膚の創傷治癒、および骨形成など、様々な生物学的プロセスにおいて有益であることが示されている。最近の研究により、15-PGDHの阻害剤は複数の組織において組織再生と創傷治癒を促進することが示されている。

#### 【発明の概要】

#### 【0006】

##### 概要

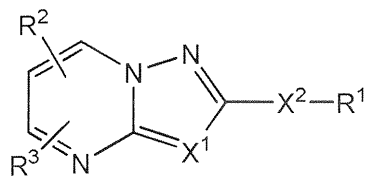
本明細書で説明される実施形態は、短鎖デヒドロゲナーゼ(SCD)(例えば、15-PGDH)の活性を調節する、組織のプロスタグランジンのレベルを調節する、ならびに/またはSCD(例えば、15-PGDH)の活性および/もしくはプロスタグランジンのレベルを調節することが望ましい疾患、障害もしくは状態を処置する、化合物と方法に

関する。

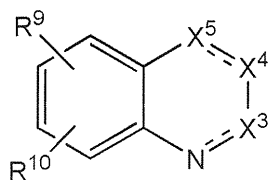
【 0 0 0 7 】

一部の実施形態において、S C Dのモジュレーターは、S C D酵素の活性を阻害するのに有効な量で対象の組織または血液に投与できるS C D阻害剤であってよい。S C D阻害剤は、組織または血液におけるプロスタグランジンのレベルを増加させるのに有効な量で対象の組織または血液に投与できる15-PGDH阻害剤であってよい。15-PGDH阻害剤には、以下の式：

【 化 1 】



( I )、または



( I I )

のうちの少なくとも1つを有する化合物であって、式中、

X<sup>1</sup> は、NまたはC R<sup>4</sup>であり；

X<sup>2</sup> は、S、S = O、S ( = O )<sub>2</sub> またはC = Oであり；

X<sup>3</sup> は、C R<sup>8</sup>であるか ( 10個の環原子を有する多環式ヘテロアリアルを形成する化合物 )、または存在せず ( 9個の環原子を有する多環式ヘテロアリアルを形成する化合物 ) ；

X<sup>4</sup> は、N、NHまたはC R<sup>7</sup>であり；

X<sup>5</sup> は、N、C = OまたはC R<sup>16</sup>であり；X<sup>4</sup>がC R<sup>7</sup>であるかX<sup>3</sup>が存在しない場合にはX<sup>5</sup>はNであり、X<sup>5</sup>がC = Oである場合にはX<sup>4</sup>はNHであり、X<sup>4</sup>がNであり且つX<sup>3</sup>がC R<sup>8</sup>である場合にはX<sup>5</sup>はC R<sup>16</sup>であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>16</sup>は、同じであるか異なっており、  
 独立的に、水素、酸素、置換されているか置換されていないC<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub>アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub>アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>20</sub>アリアル、5 ~ 7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル (ここで環原子のうちの1 ~ 3個は、独立的に、N、NH、N (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、NC (O) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、O、およびSから選択される)、5 ~ 14個の環原子を含むヘテロアリアルもしくはヘテロシクリル (ここで環原子のうちの1 ~ 6個は、独立的に、N、NH、N (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル)、O、およびSから選択される)、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub>アルカリール (alkaryl)、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub>アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub>アルケニルオキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub>アルキニルオキシ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub>アリアルオキシ、アシル (C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub>アルキルカルボニル ( - CO - アルキル ) およびC<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub>アリアルカルボニル ( - CO - アリアル ) が包含される)、アシルオキシ ( - O - アシル )、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub>アルコキシカルボニル ( - ( CO ) - O - アルキル )、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub>アリアルオキシカルボニル ( - ( CO ) - O - アリアル )、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub>アルキルカルボナト ( - O - ( CO ) - O - アルキル )、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub>アリアルカルボナト ( - O - ( CO ) - O - アリアル )、カルボキシ ( - COOH )、カルボキシラト ( - COO<sup>-</sup> )、カルバモイル ( - ( CO ) - NH<sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub>アルキル - カルバモイル ( - ( CO ) - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub>アルキル) )、アリアルカルバモイル ( - ( CO ) - NH - アリアル )、チオカルバモイル ( - ( CS ) - NH<sub>2</sub> )、カルバミド ( - NH - ( CO ) - NH<sub>2</sub> )、シアノ ( - CN )、イソシアノ ( - N<sup>+</sup> C<sup>-</sup> )、シアナト ( - O - CN )、イソシアナト ( - O - N<sup>+</sup> = C<sup>-</sup> )、イソチオシアナト ( - S - CN )、アジド ( - N = N<sup>+</sup> = N<sup>-</sup> )

)、ホルミル( - (CO) - H)、チオホルミル( - (CS) - H)、アミノ( - NH<sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミノ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミド( - NH(CO) - アルキル)、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールアミド( - NH(CO) - アリール)、スルファンアミド( - SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub> ; ここでRは、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ( - CR = NH ; ここでRは水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アルカリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アラルキル等である)、アルキルイミノ( - CR = N(アルキル) ; ここでR = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ( - CR = N(アリール) ; ここでR = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ( - NO<sub>2</sub> )、ニトロソ( - NO)、スルホ( - SO<sub>2</sub> - OH)、スルホナト( - SO<sub>2</sub> - O<sup>-</sup> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルファニル( - S - アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル( - S - アリール ; 「アリールチオ」とも呼称される)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルフィニル( - (SO) - アルキル)、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルフィニル( - (SO) - アリール)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルホニル( - SO<sub>2</sub> - アルキル)、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルホニル( - SO<sub>2</sub> - アリール)、スルホンアミド( - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NY<sub>2</sub> (ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ( - P(O)(OH)<sub>2</sub> )、ホスホナト( - P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> )、ホスフィナト( - P(O)(O<sup>-</sup>) )、ホスホ( - PO<sub>2</sub> )、ホスフィノ( - PH<sub>2</sub> )、ポリアルキルエーテル( - [ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O ]<sub>m</sub> )、ホスフェート、リン酸エステル[ - OP(O)(OR)<sub>2</sub> ; ここでR = H、メチルまたは他のアルキル] ; アミノ酸が、または生理学的pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基 ; およびそれらの組み合わせからなる群より選択され、

10

20

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、同じであるか異なっており、それぞれ独立的に、H、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルからなる群より選択され、R<sup>7</sup> または R<sup>8</sup> のうちの少なくとも一方はHではない、

化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

#### 【0008】

一実施形態において、R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> のうちの少なくとも一方はHではなく、R<sup>9</sup> または R<sup>10</sup> のうちの少なくとも一方はHではない。

30

#### 【0009】

一部の実施形態において、15 - PGDH阻害剤は、約5 nM ~ 約10 nMという組換え15 - PGDHの濃度において、1 μM未満のIC<sub>50</sub>で、または好ましくは250 nM未満のIC<sub>50</sub>で、またはより好ましくは50 nM未満のIC<sub>50</sub>で、またはより好ましくは10 nM未満のIC<sub>50</sub>で、またはより好ましくは5 nM未満のIC<sub>50</sub>で、組換え15 - PGDHの酵素活性を阻害し得る。

#### 【0010】

15 - PGDH阻害剤は、皮膚の色素沈着および/もしくは発毛を促進および/もしくは刺激するために、ならびに/または脱毛を阻害するために、ならびに/または皮膚の損傷もしくは炎症を処置するために対象の皮膚に適用できる局所用組成物で提供されてよい。

40

#### 【0011】

15 - PGDH阻害剤はまた、創傷治癒、組織修復および/または組織再生および/または組織移植片の生着もしくは再生を促進するために対象に投与されてもよい。

#### 【0012】

一実施形態において、15 - PGDH阻害剤は、口腔潰瘍、歯肉疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃腸の潰瘍、炎症性腸疾患、血管不全(vascular insufficiency)、レイノー病、パージャー病、糖尿病性ニューロパチー、肺動脈高血圧症、心血管疾患および腎疾患のうちの少なくとも1つを処置するために対象に投与されてよい。

50

## 【 0 0 1 3 】

別の実施形態では、15 - P G D H 阻害剤は、プロスタグランジンに応答する状態においてアゴニストの治療効果を高める目的でプロスタノイドアゴニストと組み合わせて対象に投与されてよい。

## 【 0 0 1 4 】

他の実施形態では、15 - P G D H 阻害剤は、組織幹細胞を増加させるために対象および/または対象の組織に投与されてよい。例えば、15 - P G D H 阻害剤は、対象において幹細胞を増加させるために対象の骨髄に投与されてよい。

## 【 0 0 1 5 】

さらに他の実施形態では、15 - P G D H 阻害剤は、ドナー組織移植片、ドナー骨髄移植片および/またはドナー造血幹細胞移植片の適合性を高めるために組織移植片ドナー、骨髄移植片ドナーおよび/もしくは造血幹細胞ドナーならびに/または組織移植片および/もしくは骨髄移植片および/もしくは造血幹細胞移植片に投与されてよい。例えば、15 - P G D H 阻害剤は、ドナー移植片としての骨髄の適合性を高めるために対象および/もしくは対象の骨髄に、ならびに/またはドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために対象の造血幹細胞の調製物に、ならびに/またはドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために対象の末梢血造血幹細胞の調製物に、ならびに/またはドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために臍帯血幹細胞の調製物に、ならびに/または移植に必要な臍帯血のユニット数を減らすために臍帯血幹細胞の調製物に、投与されてよい。

10

20

## 【 0 0 1 6 】

他の実施形態では、15 - P G D H 阻害剤は、組織移植片拒絶を軽減するために、(例えば、放射線療法、化学療法または免疫抑制療法による対象もしくは対象の骨髄の処置後に)組織移植片および/もしくは骨髄移植片の生着を向上させるために、前駆幹細胞移植片、造血幹細胞移植片もしくは臍帯血幹細胞移植片の生着を向上させるために、(例えば、放射線療法、化学療法または免疫抑制療法による対象もしくは対象の骨髄の処置後に)造血幹細胞移植片もしくは臍帯幹細胞の生着を向上させるために、ならびに/または対象への移植に必要な臍帯血のユニット数を減らすために、対象に投与されてよい。

## 【 0 0 1 7 】

他の実施形態では、15 - P G D H 阻害剤は、他の処置または増殖因子の投与を減らすために、組織移植片移植、骨髄移植および/もしくは造血幹細胞移植の、または臍帯幹細胞移植の、レシピエントに投与されてよい。

30

## 【 0 0 1 8 】

一部の実施形態において、15 - P G D H 阻害剤は、移植片拒絶を軽減するために、および/または(例えば、放射線療法、化学療法または免疫抑制療法による対象もしくは対象の骨髄の処置後に)移植片の生着を向上させるために、対象に、または対象の組織移植片に、投与されてよい。

## 【 0 0 1 9 】

他の実施形態では、15 - P G D H 阻害剤は、放射線被曝の毒性作用もしくは致死的作用に対する抵抗性を付与するために、サイトキサン(Cytosan)の毒性作用、フルダラビンの毒性作用、化学療法の毒性作用もしくは免疫抑制療法の毒性作用に対する抵抗性を付与するために、放射線による肺毒性を減らすために、および/または感染を減らすために、対象に、または対象の骨髄に、投与されてよい。

40

## 【 0 0 2 0 】

さらに他の実施形態では、15 - P G D H 阻害剤は、骨髄、造血幹細胞もしくは臍帯血を用いた造血細胞移植の後に好中球数を増加させるために、化学療法の適用もしくは放射線療法後に好中球減少症(neutropia)を有する対象における好中球数を増加させるために、再生不良性貧血、骨髄異形成(myelodysplasia)、骨髄線維症、他の骨髄疾患に起因する好中球減少症、薬物誘発性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、特発性好中球減少症、もしくはウイルス感染の後の好中球減少症を有する対象における好中球数を増加

50



させるために、好中球減少症を有する対象における好中球数を増加させるために、骨髓、造血幹細胞もしくは臍帯血を用いた造血細胞移植の後に血小板数を増加させるために、化学療法の適用もしくは放射線療法の後に血小板減少症を有する対象における血小板数を増加させるために、再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓疾患に起因する血小板減少症、薬物誘発性血小板減少症、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少症、もしくはウイルス感染の後の血小板減少症を有する対象における血小板数を増加させるために、血小板減少症を有する対象における血小板数を増加させるために、骨髓、造血幹細胞もしくは臍帯血を用いた造血細胞移植の後に赤血球数もしくはヘマトクリットもしくはヘモグロビンレベルを増加させるために、化学療法の適用もしくは放射線療法の後に貧血を有する対象における赤血球数もしくはヘマトクリットもしくはヘモグロビンレベルを増加させるために、再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓の障害に起因する貧血、薬物誘発性貧血 (drug induced anemia)、免疫介在性貧血、慢性疾患の貧血、ウイルス感染の後の貧血もしくは原因不明の貧血を有する対象における赤血球数もしくはヘマトクリットもしくはヘモグロビンレベルの数を増加させるために、貧血を有する対象における赤血球数もしくはヘマトクリットもしくはヘモグロビンレベルを増加させるために、骨髓、造血幹細胞もしくは臍帯血を用いた造血細胞移植の後に骨髓幹細胞を増加させるために、化学療法の適用もしくは放射線療法の後に対象において骨髓幹細胞を増加させるために、および / または再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓の障害、薬物誘発性血球減少症 (drug induced cytopenia)、免疫性血球減少症、ウイルス感染の後の血球減少症、もしくは血球減少症を有する対象において骨髓幹細胞を増加させるために、対象に投与されてよい。

10

20

#### 【 0 0 2 1 】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、造血幹細胞および造血 (hematopoiesis) を調節するために用いられてよい。15 - PGDH 阻害剤は、対象の血液、骨髓および / または組織において造血幹細胞 (hematopoietic stem cells) および / または好中球を増加させるために、および / または動員するために、それを必要とする対象に単独で、またはサイトカインと組み合わせて、投与されてよい。

#### 【 0 0 2 2 】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤の投与は、好中球を増加させる目的で G - CSF と組み合わせられてよい。

30

#### 【 0 0 2 3 】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、好中球を増加させる目的で造血性サイトカイン (hematopoietic cytokine) と組み合わせられてよい。

#### 【 0 0 2 4 】

さらに他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および / または末梢血造血幹細胞を動員する目的で、G - CSF と組み合わせられてよい。

#### 【 0 0 2 5 】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および / または末梢血造血幹細胞を動員する目的で、造血サイトカイン (hemopoietic cytokine) と組み合わせられてよい。

40

#### 【 0 0 2 6 】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤の投与は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および / または末梢血造血幹細胞を動員する目的で、第2の作用物質 (プレリキサホル (Plerixafor) が包含される) と組み合わせられてよい。

#### 【 0 0 2 7 】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および / または造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞を動員する目的で、G - CSF と組み合わせられてよい。

#### 【 0 0 2 8 】

50

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤の投与は、造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および/または造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞を動員する目的で、造血サイトカインと組み合わせられてよい。

【0029】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤の投与は、造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および/または造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞を動員する目的で、第2の作用物質（プレリキサホルが含まれる）と組み合わせられてよい。

【0030】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤の投与は、血液または骨髓における造血幹細胞の数を増加させる目的でG-CSFと組み合わせられてよい。

【0031】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤の投与は、血液または骨髓における造血幹細胞の数を増加させる目的で造血サイトカインと組み合わせられてよい。

【0032】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、組織幹細胞を増加させるために対象および/または対象の組織に投与されてよい。例えば、15-PGDH阻害剤は、対象において幹細胞を増加させるために対象の骨髓に投与されてよい。

【0033】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、ドナー組織移植片、ドナー骨髓移植片および/またはドナー造血幹細胞移植片の適合性を高めるために組織移植片ドナー、骨髓移植片ドナーおよび/もしくは造血幹細胞ドナーならびに/または組織移植片および/もしくは骨髓移植片および/もしくは造血幹細胞移植片に投与されてよい。例えば、15-PGDH阻害剤は、ドナー移植片としての骨髓の適合性を高めるために対象および/もしくは対象の骨髓に、ならびに/またはドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために対象の造血幹細胞の調製物に、ならびに/またはドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために対象の末梢血造血幹細胞の調製物に、ならびに/またはドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために臍帯血幹細胞の調製物に、ならびに/または移植に必要な臍帯血のユニット数を減らすために臍帯血幹細胞の調製物に、投与されてよい。

【0034】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、他の処置または増殖因子の投与を減らすために、組織移植片移植、骨髓移植および/もしくは造血幹細胞移植の、または臍帯幹細胞移植の、レシピエントに投与されてよい。

【0035】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、血球減少症（好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症および貧血のうちのいずれかが含まれる）の存在下におけるサイトカインに対する反応性を高めるために対象に投与されてよく、ここで、15-PGDH阻害剤によって増強される増加した反応性を有するサイトカインには、G-CSF、GM-CSF、EPO、IL-3、IL-6、TPO、TPO-RA（トロンボポエチン受容体アゴニスト）およびSCFのうちのいずれかが含まれる。

【0036】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、骨密度を増加させるために、骨粗鬆症を処置するために、骨折の治癒を促進するために、または骨手術もしくは関節置換術の後の治癒を促進するために、ならびに/または骨から骨へのインプラント、骨から人工物へのインプラント、歯科インプラントおよび骨移植の治癒（healing of bone to bone implants, bone to artificial implants, dental implants, and bone grafts）を促進するために、対象に投与されてよい。

【0037】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、腸において幹細胞もしくは細胞増殖を増加させるために、および/あるいは放射線被曝の毒性作用もしくは致死的作用または化学療法による処置から生じる毒性作用、致死的作用もしくは粘膜炎作用(mucositis effect)に対する抵抗性を付与するために、対象に、または対象の腸に、投与されてよい。

【0038】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、大腸炎、潰瘍性大腸炎または炎症性腸疾患に対する処置として対象に、または対象の腸に、投与されてよい。

【0039】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、肝臓手術の後に、生体肝提供の後に、肝臓移植の後に、もしくは毒素による肝損傷の後に、肝臓再生を増加させるために、および/または肝毒素(アセトアミノフェンと関連化合物が包含される)からの回復もしくはそれらに対する抵抗性を促進するために、対象に投与されてよい。

10

【0040】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、勃起不全を処置するために対象に投与されてよい。

【0041】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、15-PGDHを発現する癌の成長、増殖または転移のうちの少なくとも1つを阻害するために投与されてよい。

【0042】

本明細書で説明される、さらに他の実施形態は、細胞療法を必要とする対象を処置する方法に関する。この方法は、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤を与えられたヒト造血幹細胞を含む調製物、および/またはヒト造血幹細胞と本明細書で説明される15-PGDH阻害剤とを含む治療用組成物、の治療有効量を対象に投与することを含む。

20

【0043】

一部の実施形態において、対象は、ヒト造血幹細胞を与えられている、ならびに/または上記の調製物および/もしくは治療用組成物を与えられている。

【0044】

他の実施形態では、対象は、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、若年性骨髄単球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、重症再生不良性貧血、ファンコニ貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、赤芽球ろう(pure red cell aplasia)、無巨核球性/先天性血小板減少症(amegakaryocytosis/congenital thrombocytopenia)、重症複合免疫不全症候群(SCID)、ウィスコット・アルドリッチ症候群、重症型サラセミア、鎌状赤血球症、ハーラー症候群、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、骨髄異形成、不応性貧血、慢性骨髄単球性白血病、特発性骨髄化生(agnogenic myeloid metaplasia)、家族性赤血球貪食リンパ組織球増多症(familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis)、固形腫瘍、慢性肉芽腫性疾患、ムコ多糖症またはダイヤモンド・ブラックファン貧血を有する。

30

【0045】

他の実施形態は、虚血組織または虚血によって損傷した組織に関連する少なくとも1つの症状を有する対象を処置する方法に関する。この方法は、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤を与えられたヒト造血幹細胞を含む調製物、および/またはヒト造血幹細胞と本明細書で説明される15-PGDH阻害剤とを含む治療用組成物、の治療有効量を対象に投与することを含む。

40

【0046】

一部の実施形態において、虚血は、急性冠症候群、急性肺損傷(ALI)、急性心筋梗塞(AMI)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、動脈閉塞性疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損(articular cartilage defect)、無菌性全身性炎症(aseptic systemic inflammation)、アテローム動脈硬化性心血管疾患(atherosclerotic cardiovascular disease)、自己免疫疾患、骨折、骨折、脳浮腫、脳低灌流、バージャー病、火傷、癌、心血管疾

50

患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発性ニューロパチー、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行 (claudication)、うっ血性心不全、結合組織の損傷、挫傷 (contusion)、冠動脈疾患 (CAD)、重症虚血肢 (CLI)、クローン病、深部静脈血栓症、深い創傷 (deep wound)、潰瘍の治癒の遅延、創傷治癒の遅延、糖尿病 (I型とII型)、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病によって誘発される虚血 (diabetes induced ischemia)、播種性血管内凝固 (DIC)、塞栓性脳虚血 (embolic brain ischemia)、移植片対宿主病、遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia)、虚血性血管疾患 (ischemic vascular disease)、高酸素傷害 (hyperoxic injury)、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷した腱 (injured tendons)、間欠性跛行、腸の虚血 (intestinal ischemia)、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤 (ischemic placenta)、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流傷害、裂創、左主冠動脈疾患 (left main coronary artery disease)、肢虚血 (limb ischemia)、下肢虚血 (lower extremity ischemia)、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease) (PAD)、末梢動脈疾患 (peripheral artery disease)、末梢性虚血、末梢性ニューロパチー、末梢血管疾患、前癌 (pre-cancer)、肺水腫、肺塞栓症、リモデリング障害 (remodeling disorder)、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、固形臓器移植、脊髄損傷、卒中、軟骨下骨嚢腫、血栓症、血栓性脳虚血 (thrombotic brain ischemia)、組織虚血、一過性虚血発作 (TIA)、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル・リンドウ症候群、および組織もしくは器官に対する創傷のうちの少なくとも1つと関連し得る。

#### 【0047】

他の実施形態は、15-PGDH阻害剤の投与によって線維症および様々な線維性の疾患、障害もしくは状態を処置および/または防止するための方法に関する。一部の実施形態において、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、線維症の症状 (コラーゲン沈着、炎症性サイトカインの発現、および炎症性細胞浸潤など) を低減するために、ならびに全体的もしくは部分的に線維状物質の過剰生産 (細胞外マトリックス内の線維性物質の過剰生産が包含される) またはマトリックス関連成分の異常な、機能のない、および/もしくは過剰な、蓄積による正常組織の要素の置換えを特徴とする様々な線維性の疾患、障害もしくは状態を処置および/または防止するために、それを必要とする対象に投与されてよい。

#### 【0048】

全体的もしくは部分的に線維性物質の過剰生産を特徴とする線維性の疾患、障害および状態には、全身性硬化症、多巣性線維性硬化症 (multifocal fibrosclerosis)、腎性全身性線維症、強皮症 (モルフェア、汎発性モルフェアまたは線状強皮症が包含される)、強皮症の移植片対宿主病 (sclerodermatous graft-vs-host-disease)、腎線維症 (糸球体硬化症、腎尿細管間質性線維症、進行性腎疾患または糖尿病性腎症が包含される)、心臓線維症 (例えば、心筋線維症)、肺線維症 (例えば、糸球体硬化肺線維症 (glomerulosclerosis pulmonary fibrosis)、特発性肺線維症、珪肺症、石綿肺、間質性肺疾患、間質性線維性肺疾患 (interstitial fibrotic lung disease)、および化学療法/放射線誘発性肺線維症)、口腔線維症 (oral fibrosis)、心内膜心筋線維症、三角筋線維症 (deltoid fibrosis)、膵炎、炎症性腸疾患、クローン病、結節性筋膜炎 (nodular fasciitis)、好酸球性筋膜炎、様々な度合いでの線維組織による正常な筋組織の置換えを特徴とする一般的な線維症症候群、後腹膜線維症、肝線維症、肝硬変、慢性腎不全、骨髓線維症 (myelofibrosis/ bone marrow fibrosis)、薬物誘発性麦角中毒 (drug induced ergotism)、リ・フラウメニ症候群におけるグリオブラストーマ、孤発性のグリオブラストーマ、骨髓性白血病 (myeloid leukemia)、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、骨髓増殖性症候群 (myeloproliferative syndrome)、婦人科癌、カボジ肉腫、ハンセン病、コラーゲン性大腸炎、急性線維症、器官特異的な線維症等が包含されてよい。

#### 【0049】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、線維性の疾患、障害もしくは状態を処置または防止する方法は、それを必要とする対象に治療有効量の 15 - PGDH 阻害剤を投与することを含む。

【0050】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤は、肺の線維症 (lung fibrosis) を処置または防止するために用いられてよい。処置され得る肺の線維症は、肺線維症 (pulmonary fibrosis)、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、特発性肺線維症、サルコイドーシス、嚢胞性線維症、家族性肺線維症、珪肺症、石綿肺、炭坑夫塵肺、炭素塵肺、過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitides)、無機粉塵の吸入によって引き起こされる肺線維症、感染病原体によって引き起こされる肺線維症、有害なガス、エアロゾル、ケミカルダスト、煙もしくは蒸気の吸引によって引き起こされる肺線維症、薬物誘発性間質性肺疾患、または肺高血圧症、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されてよい。

10

【0051】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤は、腎線維症を処置または防止するために用いられてよい。腎線維症は、腎不全の後の透析、カテーテル留置、腎症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、慢性腎不全、急性腎傷害、末期の腎疾患もしくは腎不全、またはそれらの組み合わせに起因し得る。

【0052】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤は、肝線維症を処置または防止するために用いられてよい。肝線維症は、慢性肝疾患、ウイルスによって誘発される肝硬変、B 型肝炎ウイルス感染、C 型肝炎ウイルス感染、D 型肝炎ウイルス感染、住血吸虫症、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝疾患もしくは非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、NASH 関連肝硬変 (NASH associated cirrhosis)、肥満、糖尿病、タンパク質栄養失調、冠動脈疾患、自己免疫性肝炎、嚢胞性線維症、1 - アンチトリプシン欠乏症、原発性胆汁性肝硬変、薬物反応、および毒素への曝露、またはそれらの組み合わせに起因し得る。

20

【0053】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤は、心臓の線維症 (例えば、心臓線維症および心内膜心筋線維症) を処置または防止するために用いられてよい。

【0054】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤は、全身性硬化症を処置または防止するために用いられてよい。

30

【0055】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤は、術後癒着形成によって引き起こされる線維性の疾患、障害もしくは状態を処置または防止するために用いられてよい。

【0056】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤は、対象において瘢痕形成を低減または防止するために用いられてよい。

【0057】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤は、皮膚における瘢痕形成または強皮症を低減または防止するために用いられてよい。

40

【0058】

様々な実施形態において、15 - PGDH 阻害剤は、線維性の疾患、障害もしくは状態、または他の関連する疾患、障害もしくは状態、の少なくとも 1 つの症状もしくは特徴が強度、重症度もしくは頻度の点で低減されるかその発症が遅れるように治療有効量で投与されてよい。

【0059】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤は、対象の組織もしくは器官 (肺、肝臓、腸、結腸、皮膚または心臓など) におけるコラーゲン分泌もしくはコラーゲン沈着を減少または低下させるための方法において用いられてよい。当該方法は、それを必要とする対象に治療有効量の 15 - PGDH 阻害剤を投与することを含んでよい。対象は、組織もしくは

50

は器官（腎臓、肺、肝臓、腸、結腸、皮膚または心臓など）における過剰なコラーゲン分泌もしくはコラーゲン沈着を有するかそのリスクがある可能性がある。通常、器官における過剰なコラーゲン分泌もしくはコラーゲン沈着は、損傷（injury）または傷害（insult）に起因する。そのような損傷および傷害は、器官特異的である可能性がある。15-PGDH阻害剤は、組織もしくは器官におけるコラーゲン沈着のレベルを完全または部分的に減少または低下させるのに十分な期間にわたって投与されてよい。十分な期間は、1週間、または1週間～1ヵ月、または1～2ヵ月、または2ヵ月以上である可能性がある。慢性状態の場合、15-PGDH阻害剤は、生涯にわたって有利に投与され得る。

#### 【0060】

他の実施形態では、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、傷害の後の軸索変性、神経細胞死および／もしくはグリア細胞の損傷からの対象の神経保護を促進し得る、学習と記憶の根底にあるニューロンのシグナル伝達を増強し得る、傷害の後のニューロン再生を刺激し得る、ならびに／または神経系の疾患、障害および／もしくは状態を治療し得る。

#### 【0061】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤で処置され得る神経系の疾患、障害および／もしくは状態には、神経学的障害、精神神経障害、神経の傷害（neural injury）、神経毒性障害（neural toxicity disorder）、神経因性疼痛および神経の変性障害（neural degenerative disorder）のうちの少なくとも1つが包含されてよい。

#### 【0062】

例えば、神経学的障害には、末梢神経もしくは脳神経、脊髄に対する、または脳、脳神経に対する、外傷性もしくは毒性の傷害；外傷性脳損傷、卒中、脳動脈瘤（cerebral aneurysm）、および脊髄損傷のうちの少なくとも1つが包含されてよい。また、神経学的障害には、アルツハイマー病、アルツハイマー病に関連する認知症、パーキンソン病（Parkinson's）、びまん性レビー小体病（Lewy diffuse body diseases）、老人性認知症、ハンチントン病、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、遺伝性運動感覚性ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、進行性核上性麻痺、てんかん、またはクロイツフェルト・ヤコブ病（Jakob-Creutzfeldt disease）のうちの少なくとも1つが包含されてもよい。

#### 【0063】

一部の実施形態において、神経の傷害は、てんかん、脳血管疾患、自己免疫疾患、睡眠障害、自律神経の障害（autonomic disorders）、膀胱の障害（urinary bladder disorders）、異常な代謝状態（abnormal metabolic states）、筋肉系の障害、感染症および寄生虫症、新生物、内分泌疾患、栄養・代謝疾患、免疫学的疾患、血液および血液形成器官の疾患、精神障害、神経系の疾患、感覚器官の疾患、循環器系の疾患、呼吸器系の疾患、消化器系の疾患、泌尿生殖器系の疾患、皮膚および皮下組織の疾患、筋骨格系および結合組織の疾患、先天異常（congenital anomalies）、または周産期に起こる状態のうちの少なくとも1つによって引き起こされるかそれと関連している可能性がある。

#### 【0064】

特定の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、ニューロン（特にCNS、脳、大脳および海馬のニューロン）の生存、成長、発達および／または機能を促進するために対象もしくは対象のニューロンに投与されてよい。特定の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常老化、てんかん、外傷性脳損傷、心的外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症候群、脊髄小脳失調症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、および神経刺激性薬物（アルコール、オピエート、メタンフェタミン、フェンシクリジン、およびコカインなど）の乱用を包含する（但し、これらに限定されない）、精神神経疾患および神経変性疾患の処置のために、海馬のニューロン新生を刺激するために用いられてよい。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0065】

## 詳細な説明

便宜のため、明細書、実施例および添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語をここにまとめる。他に定義されない限り、本明細書において使用される技術用語および科学用語は全て、本出願が属する分野における通常の知識を有する者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

## 【0066】

冠詞「a」および「an」は、本明細書では、冠詞の文法上の対象の1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すために使用される。例として、「要素（an element）」は1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

## 【0067】

用語「含む（comprise）」、「含む（comprising）」、「包含する（include）」、「包含する（including）」、「有する（have）」および「有する（having）」は、包含的でオープンな意味で使用され、追加の要素が含まれてもよいことを意味する。用語「など（such as）」、「例えば（e.g.）」は、本明細書で使用される場合、非限定的であり、説明を目的とするに過ぎない。「～が包含される（including）」と「～が包含されるが、これらに限定されない（including but not limited to）」は、同じ意味で使用される。

10

## 【0068】

本明細書で使用される場合、用語「または（or）」は、文脈が明らかにそうではないことを示さない限り、「および/または（and/or）」を意味すると理解されるべきである。

20

## 【0069】

本明細書で使用される場合、用語「約（about）」または「約（approximately）」は、基準となる数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量または長さに対して15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%ほど異なる数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量または長さに対して適用される。一実施形態において、用語「約（about）」または「約（approximately）」は、基準となる数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量または長さから±15%、±10%、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%または±1%の範囲の数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量または長さを対象とする。

30

## 【0070】

本出願の化合物のいくつかの構造は不斉（キラル）炭素原子または不斉（キラル）硫黄原子を含むということが留意されるであろう。従って、別段の指示がない限り、そのような不斉性から生じる異性体は本出願に包含されるということが理解されるべきである。そのような異性体は、古典的な分離技術によって、および立体化学的に制御された合成によって、実質的に純粋な形態で得ることができる。本出願の化合物は、立体異性の形態で存在する可能性があり、従って、個々の立体異性体として、または混合物として、生成されてよい。

40

## 【0071】

用語「異性」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序が、またはそれらの原子の空間配置が、異なる化合物を意味する。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼称される。互いに鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオ異性体」と呼称され、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」、または時には光学異性体、と呼称される。4つの同一でない置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼称されるが、3つまたは4つの異なる置換基に結合した硫黄（例えばスルホキシドまたはスルフィンイミド）も同様に「キラル中心」と呼称される。

50

## 【0072】

用語「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。それは、反対のキラリティーの2つのエナンチオマー形態を有し、個々のエナンチオマーとして、あるいはエナンチオマーの混合物として、存在し得る。反対のキラリティーの個々のエナンチオマー形態を等量含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼称される。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、 $2^n - 1$ 組のエナンチオマー対を有し、ここで $n$ はキラル中心の数である。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、あるいは「ジアステレオマー混合物」と呼称されるジアステレオマーの混合物として、存在し得る。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置(RまたはS)によって特徴付けられ得る。あるいは、1つ以上のキラル中心が存在する場合、立体異性体は、(+)または(-)として特徴付けられ得る。絶対配置は、キラル中心に結合した置換基の空間配置を指す。検討対象のキラル中心に結合した置換基は、カーン・インゴルド・プレローグ順位則に従ってランク付けされる(Cahn et al., Angew. Chem. Intern. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

10

## 【0073】

用語「幾何異性体」は、それらの存在が二重結合周りの回転障害に起因するジアステレオマーを意味する。これらの立体配置は、カーン・インゴルド・プレローグ則に従って基が分子内の二重結合の同じ側または反対側にあることを示す接頭辞であるシスとトランスまたはZとEによって、それらの名前で区別される。さらに、本出願において説明される構造と他の化合物には、それらの全てのアトロプ異性体(atropic isomer)が包含される。

20

## 【0074】

用語「アトロプ異性体」は、2つの異性体の原子が空間的に異なって配置されている、立体異性体の一種である。アトロプ異性体は、それらの存在が、大きな基の中心結合周りの回転障害によって生じる制限された回転に起因する。そのようなアトロプ異性体は、典型的には、混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術における最近の進歩の結果、特定の場合には2つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能となっている。

30

## 【0075】

用語「結晶多形」または「多形」または「結晶形」は、それらの全てが同一の元素組成を有する異なった結晶充填配置で化合物(またはその塩もしくは溶媒和物)が結晶化することができる結晶構造を意味する。異なる結晶形は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学特性と電気特性、安定性および溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、保存温度および他の要因により、1つの結晶形が大半を占める可能性がある。化合物の結晶多形は、異なる条件下で結晶化させることによって調製できる。

40

## 【0076】

用語「誘導体」は、共通のコア構造を有する化合物であって本明細書で説明されるような様々な基で置換されている化合物を指す。

## 【0077】

用語「生物学的等価体(bioisostere)」は、原子または原子団を、大まかに類似する別の原子または原子団と交換することにより生じる化合物を指す。生物学的に等価な交換の目的は、親化合物と類似する生物学的特性を有する新しい化合物を作り出すことである。生物学的に等価な交換は、物理化学またはトポロジーに基づき得る。カルボン酸の生物学的等価体の例としては、スルホンイミド、テトラゾール、スルホネートおよびホスホネートが挙げられる。例えば、Patani and LaVoie, Chem. Rev

50



・ 96, 3147-3176(1996)を参照のこと。

【0078】

表現「非経口投与」および「非経口投与される」は、当技術分野で認識されている用語であり、注射など、経腸投与と局所投与以外の投与様式を包含し、限定されるものではないが、静脈内への注射と注入、筋肉内への注射と注入、胸膜内への注射と注入、血管内への注射と注入、心膜内への注射と注入、動脈内への注射と注入、髄腔内への注射と注入、嚢内への注射と注入、眼窩内への注射と注入、心臓内への注射と注入、皮内への注射と注入、腹腔内への注射と注入、経気管の注射と注入、皮下への注射と注入、表皮下への注射と注入、関節内への注射と注入、被膜下への注射と注入、くも膜下への注射と注入、脊髄内への注射と注入、および胸骨内(intrasternal)への注射と注入を包含する。

10

【0079】

用語「処置する」は、当技術分野で認識されており、対象において疾患、障害または状態を阻害すること(例えば、その進行を妨げること);および疾患、障害または状態を緩和すること(例えば、疾患、障害および/または状態の退縮を引き起こすこと)を包含する。疾患または状態を処置することには、根底にある病態生理が影響を受けない場合であっても特定の疾患または状態の少なくとも1つの症状を改善することが包含される。

【0080】

用語「防止する」は、当技術分野で認識されており、疾患、障害および/または状態に罹りやすい可能性があるが、まだそれを有するとは診断されていない、対象において疾患、障害または状態が発生するのを止めることを包含する。疾患に関連する状態を防止することには、疾患が診断された後であるが状態が診断される前に状態が発生するのを止めることが包含される。

20

【0081】

用語「医薬組成物」は、対象への投与に適した形態の、開示される化合物を含む製剤を指す。好ましい実施形態では、医薬組成物は、バルクであるか、単位剤形である。単位剤形は、例えばカプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単一ポンプ、またはバイアルを含む、様々な形態のうちのいずれかである。組成物の単位用量における有効成分の量(例えば、開示される化合物またはその塩の処方)は、有効量であり、関与する特定の処置に応じて異なる。当業者であれば、患者の年齢と状態に応じて投与量を日常的に変更する必要がある場合があるということを理解するであろう。投与量はまた、投与経路にも依存するであろう。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、吸入等を含め、様々な経路が企図される。本明細書で説明される化合物の局所投与または経皮投与のための剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、噴霧化合物および吸入剤が包含される。好ましい実施形態では、活性化合物は、医薬的に許容される担体と、および必要とされる任意の保存料、緩衝剤または噴射剤と、無菌条件下で混合される。

30

【0082】

用語「フラッシュ用量(flash dose)」は、急速に分散する剤形である化合物製剤を指す。

【0083】

用語「即時放出」は、比較的短時間(一般的には最大で約60分)での剤形からの化合物の放出と定義される。用語「調節放出(modified release)」は、遅延放出(delayed release)、持続放出(extended release)およびパルス放出(pulsed release)を包含すると定義される。用語「パルス放出」は、剤形からの薬物の相次ぐ放出と定義される。用語「徐放(sustained release)」または「持続放出」は、長期間にわたる剤形からの化合物の連続放出と定義される。

40

【0084】

表現「医薬的に許容される」は、当技術分野で認識されている。特定の実施形態では、この用語には、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比と釣り合いつつも過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは厄介な事態を伴うことなくヒ

50

トおよび動物の組織と接触させて使用するのに適している組成物、ポリマーおよび他の材料ならびに / または剤形が包含される。

【 0 0 8 5 】

表現「医薬的に許容される担体」は、当技術分野で認識されており、例えば、ある器官または身体の一部から別の器官または身体の一部に任意の対象組成物を運搬または輸送することに関与する医薬的に許容される材料、組成物またはビヒクル（液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料など）を包含する。担体はそれぞれ、対象組成物の他の成分と適合し且つ患者に有害でないという意味で、「許容され」なければならない。特定の実施形態では、医薬的に許容される担体は、非発熱性である。医薬的に許容される担体として働き得る材料のいくつかの例としては、（１）ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；（２）トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；（３）セルロース、およびその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど）；（４）粉末トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）ココアバターおよび坐薬用ワックスなどの賦形剤；（９）ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；（１０）プロピレングリコールなどのグリコール；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（１５）アルギン酸；（１６）発熱物質を含まない水；（１７）等張食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；ならびに（２１）医薬製剤において使用される他の非毒性適合物質が挙げられる。

10

20

【 0 0 8 6 】

本出願の化合物は、さらに塩を形成することが可能である。これらの形態の全てもまた、本出願において企図される。

【 0 0 8 7 】

化合物の「医薬的に許容される塩」は、医薬的に許容され且つ親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味する。例えば、塩は、酸付加塩であってよい。酸付加塩の一実施形態は、塩酸塩である。医薬的に許容される塩は、従来の化学的手法によって、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から合成できる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中またはこれら２つの混合物中で（一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい）、これらの化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態を化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製できる。塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)に見出される。

30

【 0 0 8 8 】

本明細書で説明される化合物はまた、エステル（例えば、医薬的に許容されるエステル）として調製されてもよい。例えば、化合物中のカルボン酸官能基が、その対応するエステル（例えば、メチルエステル、エチルエステルまたは他のエステル）に変換されてよい。また、化合物中のアルコール基が、その対応するエステル（例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステルまたは他のエステル）に変換されてよい。

40

【 0 0 8 9 】

本明細書で説明される化合物はまた、プロドラッグ（例えば、医薬的に許容されるプロドラッグ）として調製されてもよい。用語「プロドラッグ（pro-drug）」および「プロドラッグ（prodru g）」は、本明細書では同じ意味で使用され、活性のある親薬物をインビボで放出する任意の化合物を指す。プロドラッグは、医薬品の数多くの望ましい品質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造等）を向上させることが知られているため、化合物は、プロドラッグの形態で送達されてよい。従って、本明細書で説明される化合物は、本出願で特許請求される化合物のプロドラッグ、それらを送達する

50

方法、およびそれらを含む組成物を包含することが意図される。「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが対象に投与されると、活性のある親薬物をインビボで放出する、任意の共有結合した担体を包含することが意図される。プロドラッグは、通例の操作で、あるいはインビボで、修飾が切断されて親化合物になるように、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基またはカルボニル基が、インビボで切断されてそれぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、遊離スルフヒドリル基、遊離カルボキシ基または遊離カルボニル基を形成し得る任意の基に結合している化合物が包含される。プロドラッグはまた、代謝プロセスによる化学変換を受けた後に、活性のある薬理物質もしくはより活性のある薬理物質または本明細書で説明される活性化合物になる、本明細書で説明される化合物の前駆体（先駆体）も包含し得る。

10

#### 【0090】

プロドラッグの例としては、化合物中の、ヒドロキシ官能基のエステル（例えば、酢酸誘導体、ジアルキルアミノ酢酸誘導体、ギ酸誘導体、リン酸誘導体、硫酸誘導体、および安息香酸誘導体）およびカルバメート（例えば、N, N - ジメチルアミノカルボニル）；カルボキシ官能基のエステル基（例えば、エチルエステル、モルホリノエタノールエステル）；アミノ官能基のN - アシル誘導体（例えば、N - アセチル）、N - マンニヒ塩基、シッフ塩基およびエナミノン；ケトン官能基とアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタールおよびエノールエステル；および同様のもの；ならびに酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成するスルフィドが挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0091】

用語「保護基」は、分子内の反応性基に結合しているとその反応性をマスクするか低下させるか妨げる原子団を指す。保護基の例は、Green and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed., 1991) ; Harrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1 - 8 (John Wiley and Sons, 1971 - 1996) ; および Kocienski, Protecting Groups, (Verlag, 3<sup>rd</sup> ed., 2003) に見出すことができる。

30

#### 【0092】

用語「アミン保護基」は、アミン、アミドまたは他の窒素含有部分を、特定の化学反応の条件に対して実質的に不活性な異なる化学基に変換する官能基を意味することが意図される。アミン保護基は、好ましくは、分子の他の官能基に影響を与えない条件下において良好な収率で容易に且つ選択的に除去される。アミン保護基の例としては、ホルミル、アセチル、ベンジル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)、p - メトキシベンジル、メトキシメチル、トシル、トリフルオロアセチル、トリメチルシリル (TMS)、フルオレニル - メチルオキシカルボニル、2 - トリメチルシリル - エトキシカルボニル (2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニル) エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、2 - トリメチルシリル - エタンスルホニル (SES)、トリチル基および置換されているトリチル基、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC)、ニトロ - ベラトリルオキシカルボニル (NVOC)、ならびに同様のものが挙げられるが、これらに限定されない。当業者であれば、他の適切なアミン保護基を特定できる。

40

#### 【0093】

代表的なヒドロキシ保護基には、ヒドロキシ基がアシル化あるいはアルキル化されているもの（ベンジリエーテルおよびトリチリエーテルならびにアルキリエーテル、テトラヒドロピラニリエーテル、トリアルキルシリリエーテルおよびアリリエーテルなど）が包含される。

#### 【0094】

50

さらに、本明細書で説明される化合物の塩は、水和形態または非水和（無水）形態のいずれかで、あるいは他の溶媒分子との溶媒和物として、存在してよい。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物等が挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物等が挙げられる。

#### 【0095】

用語「溶媒和物」は、化学量論量あるいは非化学量論量の溶媒を含む溶媒付加形態（solvent addition form）を意味する。いくつかの化合物は、結晶固体状態で固定モル比の溶媒分子をトラップする傾向があり、従って、溶媒和物を形成する。溶媒が水であれば、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は、1つ以上の水の分子とその中で水がその分子状態をH<sub>2</sub>Oとして保持する物質の1つとの組み合わせによって形成され、そのような組み合わせは、1つ以上の水和物を形成することができる。

10

#### 【0096】

本明細書で説明される化合物、塩およびプロドラッグは、エノールとイミンの形態およびケトとエナミンの形態ならびにそれらの幾何異性体および混合物を含む、いくつかの互変異性型で存在してよい。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。固体形態では、通常、1つの互変異性体が大半を占める。たとえ1つの互変異性体が説明されていることがあっても、本出願は、本発明の化合物の全ての互変異性体を包含する。互変異性体は、平衡状態で存在し且つ1つの異性体から別の異性体に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つである。この反応は、隣接する共役二重結合のスイッチを伴う水素原子の形式的転移をもたらす。互変異性化が可能である溶液中では、互変異性体の化学平衡に達するであろう。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含む、いくつかの要因に依存する。互変異性化によって相互変換が可能である互変異性体の概念は、互変異性と呼称される。

20

#### 【0097】

あり得る互変異性の様々なタイプのうち、2つが一般的に観察される。ケト - エノール互変異性では、電子と水素原子の同時シフトが起こる。

#### 【0098】

互変異性化は、以下によって触媒され得る：

塩基：1．脱プロトン化；2．非局在化アニオン（例えば、エノラート）の形成；3．アニオンの異なる位置でのプロトン化；

30

酸：1．プロトン化；2．非局在化カチオンの形成；3．カチオンに隣接した異なる位置での脱プロトン化。

#### 【0099】

用語「類似体」は、別のものと構造的に類似するが（異なる元素の原子による1つの原子の置き換えまたは特定の官能基の存在または別の官能基による1つの官能基の置き換えなどで）組成が僅かに異なる化合物を指す。従って、類似体は、基準となる化合物と機能および見掛けの点で類似または同等であるが構造または起源の点では類似でも同等でもない化合物である。

40

#### 【0100】

対象方法によって処置される「患者」、「対象」または「ホスト」は、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類または両生類など、ヒトあるいはヒト以外の動物を意味し得る。従って、本明細書で開示される方法の対象は、ヒト、ヒト以外の霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモットまたは齧歯類であってよい。この用語は、特定の年齢または性別を表すものではない。従って、雄か雌かにかかわらず、成体および新生仔ならびに胎仔が包含されることが意図される。一態様では、対象は哺乳類である。患者は、疾患または障害に罹患している対象を指す。

#### 【0101】

用語「予防的」処置または「治療的」処置は、当技術分野で認識されており、対象組成物の1つ以上をホストに投与することを包含する。それが、望ましくない状態（例えば、

50

宿主動物の疾患または他の望ましくない状況)が臨床的に出現する前に施されるのであれば、その処置は予防的であり、すなわち、それは、望ましくない状態の発症から宿主を保護する。一方、それが、望ましくない状態の出現の後に施される場合、その処置は治療的である(すなわち、それは、既存の望ましくない状態またはその副作用を軽減するか改善するか安定化させることが意図される)。

#### 【0102】

用語「治療薬」、「薬物」、「医薬」および「生物活性物質」は、当技術分野で認識されており、患者または対象において局所的または全身的に作用して疾患または状態を治療する生物学的、生理学的または薬理学的に活性のある物質である分子および他の作用物質を包含する。これらの用語には、限定されるものではないが、それらの医薬的に許容される塩およびプロドラッグが包含される。そのような作用物質は、酸性、塩基性または塩であってよい；それらは、中性分子、極性分子、または水素結合が可能な分子複合体であってよい；それらは、患者または対象に投与されると生物学的に活性化されるエーテル、エステル、アミド等の形態のプロドラッグであってよい。

10

#### 【0103】

表現「治療有効量」または「医薬的に有効な量」は、当技術分野で認識されている用語である。特定の実施形態では、この用語は、任意の医学的処置に適用できる合理的な利益/リスク比でいくらかの望ましい効果を生じさせる治療薬の量を指す。特定の実施形態では、この用語は、特定の治療レジメンの標的を排除、低減または維持するのに必要または十分な量を指す。有効量は、処置される疾患もしくは状態、投与される特定の標的化コンストラクト、対象のサイズまたは疾患もしくは状態の重症度などの要因に応じて変動し得る。当業者であれば、過度の実験を必要とせず特定の化合物の有効量を経験的に決定し得る。特定の実施形態では、インビボでの使用のための治療薬の治療有効量は、ポリマーマトリックスからの作用物質の放出の速度(これは、ポリマーの化学的性質と物理的性質に部分的に依存するであろう)；作用物質のアイデンティティ；投与の様式と方法；および作用物質に加えてポリマーマトリックスに組み込まれた任意の他の材料を含む、いくつかの要因におそらく依存するであろう。

20

#### 【0104】

用語「ED<sub>50</sub>」は、当技術分野で認識されている。特定の実施形態では、ED<sub>50</sub>は、その最大の反応または効果の50%を生じさせる薬物の用量、あるいは試験対象または調製物の50%において所定の反応を生じさせる用量を意味する。用語「LD<sub>50</sub>」は、当技術分野で認識されている。特定の実施形態では、LD<sub>50</sub>は、試験対象の50%において致死性である薬物の量を意味する。用語「治療指数」は、当技術分野で認識されており、これは、LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>と定義される、薬物の治療指数を指す。

30

#### 【0105】

用語「IC<sub>50</sub>」または「半最大阻害濃度」は、生物学的プロセス、またはプロセスのコンポーネント(タンパク質、サブユニット、オルガネラ、リボヌクレオタンパク質等を含む)、の50%阻害に必要とされる物質(例えば、化合物または薬物)の濃度を指すことが意図される。

#### 【0106】

任意の化合物に関して、本出願は、本発明の化合物中に出現する原子の全ての同位体を包含することが意図される。同位体には、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子が包含される。一般的な例として、限定されるものではないが、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が包含され、炭素の同位体にはC-13およびC-14が包含される。

40

#### 【0107】

置換基への結合が、環中の2つの原子を連結する結合を横切るように示されている場合には、そのような置換基は、環中の任意の原子に結合してよい。置換基が、それを介して所与の式の化合物の残りの部分にそのような置換基が結合している原子を示さずに列挙されている場合には、そのような置換基は、そのような置換基中の任意の原子を介して

50

結合していてもよい。置換基および/または可変部(variables)の組み合わせが許容されるが、但し、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合に限られる。

【0108】

原子または化学的部分の後に下付き数字の範囲が続く場合(例えば $C_1 \sim 6$ )、それは、その範囲内の各数ならびに全ての中間の範囲を包含することが意図される。例えば、「 $C_1 \sim 6$  アルキル」は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、2~6個、2~5個、2~4個、2~3個、3~6個、3~5個、3~4個、4~6個、4~5個および5~6個の炭素を有するアルキル基を包含することが意図される。

【0109】

用語「アルキル」は、分枝状のもの(例えば、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル)と直鎖のもの(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル)の両方、ならびにシクロアルキル(例えば、脂環式)基(例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)、アルキルで置換されているシクロアルキル基、およびシクロアルキルで置換されているアルキル基、を包含することが意図される。そのような脂肪族炭化水素基は、指定される数の炭素原子を有する。例えば、 $C_1 \sim 6$  アルキルは、 $C_1$  アルキル基、 $C_2$  アルキル基、 $C_3$  アルキル基、 $C_4$  アルキル基、 $C_5$  アルキル基および $C_6$  アルキル基を包含することが意図される。本明細書で使用される場合、「低級アルキル」は、炭素鎖の骨格中に1~6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。「アルキル」はさらに、1つ以上の炭化水素骨格の炭素原子と置き換わった酸素原子、窒素原子、硫黄原子またはリン原子を有するアルキル基を包含する。特定の実施形態では、直鎖アルキルまたは分枝鎖アルキルは、その骨格中に6個以下(例えば、4個以下)の炭素原子を有する(例えば、直鎖の場合は $C_1 \sim C_6$ 、分枝鎖の場合は $C_3 \sim C_6$ )。同様に、特定のシクロアルキルは、それらの環構造中に3~8個の炭素原子(例えば、環構造中に5個または6個の炭素など)を有する。

【0110】

用語「置換されているアルキル」は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上で水素と置き換わった置換基を有するアルキル部分を指す。そのような置換基には、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリー

カルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分が包含され得る。シクロアルキルは、例えば上述される置換基で、さらに置換されていてもよい。「アルキルアリール」または「アラルキル」部分は、アリールで置換されているアルキル(例えば、フェニルメチル(ベンジル))である。別段の指示がない限り、用語「アルキル」および「低級アルキル」は、直鎖状の、分枝状の、環状の、置換されていない、置換されている、および/またはヘテロ原子を含む、アルキルまたは低級アルキルをそれぞれ包含する。

【0111】

用語「アルケニル」は、エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、オクテニル、デセニル、テトラデセニル、ヘキサデセニル、エイコセニル、テトラコセニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニル等など、少

10

20

30

40

50

なくとも1つの二重結合を含む2個～約24個の炭素原子の直鎖状、分枝状または環状の炭化水素基を指す。やはり必ずというわけではないが、一般に、アルケニル基は、2個～約18個の炭素原子を含んでよく、より具体的には2～12個の炭素原子を含んでよい。用語「低級アルケニル」は、2～6個の炭素原子のアルケニル基を指し、特定の用語「シクロアルケニル」は、好ましくは5～8個の炭素原子を有する、環状アルケニル基を意図する。用語「置換されているアルケニル」は、1つ以上の置換基で置換されているアルケニルを指し、用語「ヘテロ原子を含むアルケニル」および「ヘテロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子と置き換わっているアルケニルまたはヘテロシクロアルケニル（例えば、ヘテロシクロヘキセニル）を指す。別段の指示がない限り、用語「アルケニル」および「低級アルケニル」は、直鎖状の、分枝状の、環状の、置換されていない、置換されている、および/またはヘテロ原子を含む、アルケニルおよび低級アルケニルをそれぞれ包含する。

10

**【0112】**

用語「アルキニル」は、エチニル、n-プロピニル等など、少なくとも1つの三重結合を含む2～24個の炭素原子の直鎖状または分枝状の炭化水素基を指す。やはり必ずというわけではないが、一般に、アルキニル基は、2個～約18個の炭素原子を含んでよく、より具体的には2～12個の炭素原子を含んでよい。用語「低級アルキニル」は、2～6個の炭素原子のアルキニル基を意図する。用語「置換されているアルキニル」は、1つ以上の置換基で置換されているアルキニルを指し、用語「ヘテロ原子を含むアルキニル」および「ヘテロアルキニル」は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子と置き換わっているアルキニルを指す。別段の指示がない限り、用語「アルキニル」および「低級アルキニル」は、直鎖状の、分枝状の、置換されていない、置換されている、および/またはヘテロ原子を含む、アルキニルおよび低級アルキニルをそれぞれ包含する。

20

**【0113】**

用語「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」は、ジラジカルである（すなわち、2つの結合点を有する）部分を包含することが意図される。そのようなジラジカルであるアルキル部分の非限定的な例は、 $-CH_2CH_2-$ （すなわち、各末端炭素原子を介して分子の残りの部分に共有結合している $C_2$ アルキル基）である。

**【0114】**

用語「アルコキシ」は、単一の末端エーテル結合を介して結合しているアルキル基を指す。すなわち、「アルコキシ」基は、 $-O-$ アルキルと表され得る（ここで、アルキルは、上で定義される通りである）。「低級アルコキシ」基は、1～6個の炭素原子を含むアルコキシ基を意図しており、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブチルオキシ等を包含する。好ましい、本明細書において「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」または「低級アルコキシ」として特定される置換基は、1～3個の炭素原子を含み、特に好ましい、そのような置換基は、1個または2個の炭素原子を含む（すなわち、メトキシおよびエトキシ）。

30

**【0115】**

用語「アリール」は、単一の芳香環、または縮合しているか直接連結しているか（異なる芳香環が、メチレン部分またはエチレン部分などの共通の基に結合しているように）間接的に結合している複数の芳香環、を含む芳香族置換基を指す。アリール基は、5～20個の炭素原子を含んでよく、特に好ましいアリール基は、5～14個の炭素原子を含んでよい。アリール基の例としては、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジン等が挙げられる。さらに、用語「アリール」は、多環式アリール基（例えば、三環式、二環式；例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン（naphthridine）、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、またはインドリジン）を包含する。その環構造中にヘテロ

40

50

原子を有するアリール基はまた、「アリールヘテロ環 (aryl heterocycles)」、「ヘテロ環」、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族 (heteroaromatics)」と呼称されることもある。芳香環は、1つ以上の環位置において、上述されるような置換基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分）で置換されていてもよい。アリール基はまた、多環系（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル）を形成するように、芳香族ではない脂環式またはヘテロ環式の環と縮合または架橋していてもよい。別段の指示がない限り、用語「アリール」は、置換されていない、置換されている、および/またはヘテロ原子を含む、芳香族置換基を包含する。

10

20

#### 【0116】

用語「アルカリール」は、アルキル置換基を有するアリール基を指し、用語「アラルキル」は、アリール置換基を有するアルキル基を指し、ここで、「アリール」および「アルキル」は、上で定義される通りである。例示的なアラルキル基は、6～24個の炭素原子を含み、特に好ましいアラルキル基は、6～16個の炭素原子を含む。アラルキル基の例としては、限定されるものではないが、ベンジル、2-フェニル-エチル、3-フェニル-プロピル、4-フェニル-ブチル、5-フェニル-ペンチル、4-フェニルシクロヘキシル、4-ベンジルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシルメチル、4-ベンジルシクロヘキシルメチル等が挙げられる。アルカリール基には、例えば、p-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、p-シクロヘキシルフェニル、2,7-ジメチルナフチル、7-シクロオクチルナフチル、3-エチル-シクロペンタ-1,4-ジエン等が包含される。

30

#### 【0117】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環基」は、1つ以上のヘテロ原子を含む閉環構造（例えば、3～10員環または4～7員環）を包含する。「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を包含する。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄およびリンが挙げられる。

#### 【0118】

ヘテロシクリル基は、飽和または不飽和であってよく、ピロリジン、オキサラン、チオラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム（アゼチジノンおよびピロリジノンなど）、スルタムおよびスルトンを包含し得る。ピロールおよびフランなどの複素環基は、芳香族性を有し得る。キノリンおよびイソキノリンなどの複素環基は、縮合環構造を含む。複素環基の他の例としては、ピリジンおよびプリンが挙げられる。複素環は、1つ以上の位置において、上述されるような置換基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよび

40

50



ウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分)で置換されていてもよい。複素環基はまた、1つ以上の構成原子において、例えば、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、または $-CN$ 等で置換されていてもよい。

#### 【0119】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。「対イオン」は、フルオライド、クロライド、ブロマイド、ヨーダイド、ヒドロキシド、アセテートおよびサルフェートなどの負に帯電した小さい化学種を表すために使用される。用語スルホキシドは、2つの異なる炭素原子と1つの酸素とに結合した硫黄を指し、その $S-O$ 結合は、二重結合( $S=O$ )、電荷を伴わない単結合( $S-O$ )、または電荷を伴う単結合 $[S(+)-O(-)]$ で図示され得る。

#### 【0120】

「置換されているアルキル」、「置換されているアリール」等におけるような用語「置換されている」は、前述の定義の一部において言及されているように、アルキル、アリールまたは他の部分において、炭素(または他の)原子に結合している少なくとも1つの水素原子が、水素以外の1つ以上の置換基と置き換わっている、ということが意図される。そのような置換基の例としては、限定されるものではないが、ハロ、ヒドロキシル、シリル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル( $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル( $-CO-$ アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル( $-CO-$ アリール)を含む)、アシルオキシ( $-O-$ アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル( $-(CO)-O-$ アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル( $-(CO)-O-$ アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト( $-O-(CO)-O-$ アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト( $-O-(CO)-O-$ アリール)、カルボキシ( $-COOH$ )、カルボキシラト( $-COO-$ )、カルバモイル( $-(CO)-NH_2$ )、モノ-( $C_1 \sim C_{24}$ アルキル)-置換カルバモイル( $-(CO)-NH(C_1 \sim C_{24}$ アルキル))、ジ-( $C_1 \sim C_4$ アルキル)-置換カルバモイル( $-(CO)-N(C_1 \sim C_2$ アルキル) $_2$ )、一置換アリールカルバモイル( $-(CO)-NH-$ アリール)、チオカルバモイル( $-(CS)-NH_2$ )、カルバミド( $-NH-(CO)-NH_2$ )、シアノ( $-CN$ )、イソシアノ( $-N^+C^-$ )、シアナト( $-O-CN$ )、イソシアナト( $-ON^+C^-$ )、イソチオシアナト( $-S-CN$ )、アジド( $-N=N^+=N^-$ )、ホルミル( $-(CO)-H$ )、チオホルミル( $-(CS)-H$ )、アミノ( $-NH_2$ )、モノ-( $C_1 \sim C_{24}$ アルキル)-置換アミノとジ-( $C_1 \sim C_{24}$ アルキル)-置換アミノ、モノ-( $C_5 \sim C_{20}$ アリール)-置換アミノとジ-( $C_5 \sim C_{20}$ アリール)-置換アミノ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルアミド( $-NH-(CO)-アルキル$ )、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアミド( $-NH-(CO)-アリール$ )、イミノ( $-CR=NH$ ;ここで $R$ =水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アラールキル等)、アルキルイミノ( $-CR=N$ (アルキル);ここで $R$ =水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、アリールイミノ( $-CR=N$ (アリール);ここで $R$ =水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ( $-NO_2$ )、ニトロソ( $-NO$ )、スルホ( $-SO_2-OH$ )、スルホナト( $-SO_2-O^-$ )、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル( $-S-$ アルキル;「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル( $-S-$ アリール;「アリールチオ」とも呼称される)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル( $-(SO)-アルキル$ )、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル( $-(SO)-アリール$ )、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル( $-SO_2-$ アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル( $-SO_2-$ アリール)、ホスホノ( $-P(O)(OH)_2$ )、ホスホナト( $-P(O)(O^-)_2$ )、ホスフィナト( $-P(O)(O^-)$ )、ホスホ( $-P$

10

20

30

40

50

O<sub>2</sub>)、およびホスフィノ(-PH<sub>2</sub>)などの官能基；ならびにヒドロカルビル部分C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>24</sub>アルキニル、C<sub>5</sub>~C<sub>20</sub>アリール、C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>アルカリールおよびC<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>アラルキルが挙げられる。

【0121】

さらに、前述の官能基は、特定の基が許容するのであれば、1つ以上の追加的な置換基で、または1つ以上のヒドロカルビル部分(上で具体的に列挙されたものなど)で、さらに置換されていてもよい。同様に、上述のヒドロカルビル部分は、1つ以上の官能基または追加的なヒドロカルビル部分(上で具体的に列挙されたものなど)で、さらに置換されていてもよい。

【0122】

10

用語「置換されている」が、置換されている可能性がある基のリストの前にある場合、この用語は、その群の全てのメンバーに適用される、ということが意図される。例えば、表現「置換されているアルキル、アルケニル、およびアリール」は、「置換されているアルキル、置換されているアルケニル、および置換されているアリール」と解釈されるべきである。同様に、用語「ヘテロ原子を含む」が、ヘテロ原子を含む可能性がある基のリストの前にある場合、この用語は、その群の全てのメンバーに適用される、ということが意図される。例えば、表現「ヘテロ原子を含むアルキル、アルケニル、およびアリール」は、「ヘテロ原子を含むアルキル、置換されているアルケニル、および置換されているアリール」と解釈されるべきである。

【0123】

20

「任意選択の」または「任意選択で」は、それに続いて記載される状況が生じても生じなくてもよいということを含意し、そのため、この記載は、その状況が生じる場合とその状況が生じない場合とを包含する。例えば、表現「任意選択で置換されている」は、水素ではない置換基が所与の原子上に存在しても存在しなくてもよいということを含意し、従って、この記載は、水素ではない置換基が存在する構造と水素ではない置換基が存在しない構造とを包含する。

【0124】

用語「安定な化合物」および「安定な構造」は、単離に、ならびに必要に応じて反応混合物からの精製および有効な治療薬への製剤化に、耐えるのに十分なほど頑強である化合物を示すことが意図される。

30

【0125】

用語「遊離化合物」は、本明細書では、結合していない状態の化合物を説明するために使用される。

【0126】

説明の全体にわたって、組成物が、特定の成分を有する、含む(including)または含む(comprising)と記載されている場合、組成物はまた、列挙された成分から本質的になることもある、または列挙された成分からなることもある、ということが企図される。同様に、方法またはプロセスが、特定のプロセス工程を有する、含む(including)または含む(comprising)と記載されている場合、そのプロセスはまた、列挙されたプロセス工程から本質的になることもある、または列挙されたプロセス工程からなることもある。さらに、本明細書で説明される組成物および方法が実施可能なままである限り、工程の順序または特定の動作を実行するための順序は重要ではない、ということが理解されるべきである。さらに、2つ以上の工程または動作が同時に実行されてもよい。

40

【0127】

用語「小分子」は、当技術分野で認識されている用語である。特定の実施形態では、この用語は、約2000amu未満、または約1000amu未満、さらには約500amu未満、の分子量を有する分子を指す。

【0128】

本明細書で使用されるパーセンテージと比率は全て、別段の指示がない限り、重量によ

50

る。

【0129】

用語「新生物」は、腫瘍形成 (neoplasia) の結果としての細胞もしくは組織の任意の異常な腫瘍を指す。新生物は、良性、潜在的に悪性 (前癌性)、または悪性 (癌性) である可能性がある。腺腫は、新生物の一例である。

【0130】

用語「腺腫」、「結腸腺腫」および「ポリープ」は、本明細書では、結腸の任意の前癌性新生物を記述するために使用される。

【0131】

用語「結腸」は、本明細書で使用される場合、右結腸 (盲腸を含む)、横行結腸、左結腸および直腸を包含することが意図される。

【0132】

用語「結腸直腸癌」および「結腸癌」は、本明細書では同じ意味で使用され、結腸 (上で定義される通り、直腸を包含する) の任意の癌性の腫瘍形成 (cancerous neoplasia) を指す。

【0133】

用語「遺伝子の発現」または「タンパク質の発現」は、サンプル中に存在する遺伝子転写物またはタンパク質の量に関する任意の情報ならびに遺伝子またはタンパク質が産生されるか蓄積するか分解される速度についての情報 (例えば、レポーター遺伝子のデータ、核ランオフ実験 (nuclear runoff experiment) からのデータ、パルスチェイスのデータ等) を包含する。特定の種類のデータは、遺伝子とタンパク質の両方の発現に関連すると見なされる可能性がある。例えば、細胞内のタンパク質レベルは、タンパク質のレベルならびに転写のレベルを反映し、そのようなデータは、「遺伝子またはタンパク質の発現情報」という表現に包含されることが意図される。そのような情報は、細胞1つあたりの量、対照の遺伝子またはタンパク質に対する量の形で、単位のない尺度などで、与えられ得る。用語「情報」は、いかなる特定の提示手段にも限定されるべきでなく、関連情報を提供する任意の提示を意味することが意図される。用語「発現レベル」は、データが遺伝子転写物の蓄積またはタンパク質の蓄積またはタンパク質の合成速度等を対象としているかどうかにかかわらず、遺伝子またはタンパク質の発現データに反映される量あるいは遺伝子またはタンパク質の発現データから導き出すことができる量を指す。

【0134】

用語「健康な」および「正常な」は、本明細書において、同じ意味で使用されて、疾患状態を (少なくとも検出限界まで) 欠いている対象または特定の細胞もしくは組織に対して適用される。

【0135】

用語「核酸」は、デオキシリボ核酸 (DNA)、および適切な場合にはリボ核酸 (RNA)、などのポリヌクレオチドを指す。この用語はまた、ヌクレオチド類似体から作製された RNA または DNA のいずれかの類似体、ならびに説明される実施形態に適用可能な場合には一本鎖 (センスまたはアンチセンスなど) および二本鎖のポリヌクレオチド、を包含すると理解されるべきである。一部の実施形態において、「核酸」は、阻害性核酸 (inhibitory nucleic acid) を指す。阻害性核酸化合物のいくつかのカテゴリーには、アンチセンス核酸、RNA i コンストラクトおよび触媒的核酸コンストラクトが包含される。そのような核酸のカテゴリーは、当技術分野において周知である。

【0136】

本明細書で説明される実施形態は、SCDの活性 (例えば、15-PGDHの活性) を調節する、組織のプロスタグランジンのレベルを調節する、ならびに/または15-PGDHの活性および/もしくはプロスタグランジンのレベルを調節することが望ましい疾患、障害もしくは状態を処置する、化合物と方法に関する。

【0137】

15-PGDHの発現の、または15-PGDHの活性の、「阻害剤」、「活性化剤」

10

20

30

40

50

および「モジュレーター」は、15-PGDHの発現もしくは15-PGDHの活性についてのインビトロもしくはインビボのアッセイを用いて特定された阻害分子、活性化分子または調節分子（例えば、リガンド、アゴニスト、アンタゴニスト、ならびにそれらのホモログおよび模倣物）をそれぞれ指すために使用される。用語「モジュレーター」には、阻害剤と活性化剤が包含される。阻害剤は、例えば、15-PGDHの発現を阻害するか、あるいは結合して部分的もしくは完全に刺激をブロックする、活性化を低減する、妨げる、遅らせる、不活性化する、脱感作する、または15-PGDHの活性をダウンレギュレートする、作用物質（例えば、アンタゴニスト）である。活性化剤は、例えば、15-PGDHの発現を誘導もしくは活性化するか、あるいは結合して刺激する、安定化する、増加させる、開放する、活性化する、促進する、または活性化を亢進する、感作させる、15-PGDHの活性をアップレギュレートする、作用物質（例えば、アゴニスト）である。モジュレーターには、天然に存在する、および合成の、リガンド、小さな化学分子等が包含される。

10

20

30

40

50

#### 【0138】

本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、組織におけるプロスタグランジンのレベルを上昇させるための薬理学的方法を提供し得る。プロスタグランジンの既知の活性には、発毛の促進、皮膚の色素沈着の促進、および皮膚の暗色化（skin darkening）または皮膚の日焼けの見た目の促進が包含される。また、プロスタグランジンの既知の活性には、肺動脈高血圧症の改善も包含される。本明細書で説明される15-PGDH阻害剤はまた、放射線による組織損傷に対する抵抗性を増加させること、放射線への環境曝露に対する抵抗性を増加させること、（移植組織の採取の前に幹細胞の数を増加させるために本明細書で説明される15-PGDH阻害剤にインビボで曝露させることによって、あるいはレシピエント宿主への移植の前に採取済み組織をエキスピボで曝露させることによって、あるいは移植レシピエントの処置によって）骨髓もしくは他のタイプの移植の適合性を高めるために幹細胞の数を増加させることを含む目的で組織幹細胞の数を増加させるために利用されてもよい。本明細書で説明される15-PGDH阻害剤はまた、肝臓切除の後の肝臓再生および毒性傷害（例えば、アセトアミノフェンの過剰摂取の毒性傷害であってよい）の後の肝臓再生が包含される肝臓再生を促進することを含む目的で利用されてもよい。プロスタグランジンシグナル伝達はまた、創傷治癒を促進する、潰瘍形成から胃を保護する、および胃と腸の潰瘍の治癒を促進することが知られている。さらに、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、ケラチノサイト細胞の培養物を横切るスクラッチの「治癒」におけるヒトケラチノサイトの活動を促進し得る。従って、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、他の組織（皮膚を含むがそれに限定されない）の潰瘍（糖尿病性潰瘍を含むがそれに限定されない）を治癒させるためにも利用されてよい。さらに、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、勃起不全の処置のために利用されてよい。

#### 【0139】

本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、15-PGDHを発現する細胞にモジュレーターと推定される化合物を適用してから15-PGDH活性に対する機能的効果を決定するアッセイを用いて特定できる。見込みのある活性化剤、阻害剤もしくはモジュレーターで処理される15-PGDHを含むサンプルまたはアッセイは、効果の程度を調べるために、その阻害剤、活性化剤もしくはモジュレーターを伴わない対照サンプルと比較される。（モジュレーターで処理されない）対照サンプルには、100%という相対的な15-PGDH活性の値が割り当てられる。15-PGDHの阻害は、対照と比較した15-PGDH活性の値が約80%、必要に応じて50%または25%、10%、5%または1%、である場合に達成される。

#### 【0140】

SCD（例えば、15-PGDH）のモジュレーターとして試験される作用物質は、任意の小さな化学分子または化合物であってよい。典型的には、試験化合物は、小さな化学分子、天然物またはペプチドであろう。アッセイは、アッセイの工程を自動化することと、典型的には（例えば、ロボットによるアッセイにおいてマイクロタイタープレート上で

のマイクロタイターフォーマットで) 並行して実行されるアッセイに任意の便利な供給源から化合物を提供することと、によって大きな化合物ライブラリーをスクリーニングするように設計される。また、モジュレーターには、15-PGDHのmRNAのレベルまたはmRNAからの翻訳のレベルを増加させるように設計された作用物質も包含される。

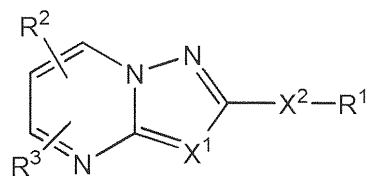
# 【0141】

一部の実施形態において、SCDのモジュレーターは、短鎖デヒドロゲナーゼ酵素の活性を阻害するのに有効な量で対象の組織または血液に投与できるSCD阻害剤であってよい。SCD阻害剤は、組織または血液におけるプロスタグランジンのレベルを増加させるのに有効な量で対象の組織または血液に投与できる15-PGDH阻害剤であってよい。

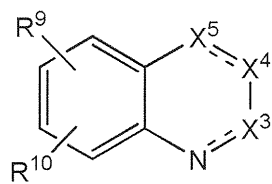
15-PGDH阻害剤には、式(I)または(II)：

10

# 【化2】



(I)、または



(II)

20

を有する化合物であって、式中、

$X^1$  は、Nまたは $CR^4$ であり；

$X^2$  は、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ または $C=O$ であり；

$X^3$  は、 $CR^8$ であるか(10個の環原子を有する多環式ヘテロアリールを形成する化合物)、または存在せず(9個の環原子を有する多環式ヘテロアリールを形成する化合物)；

$X^4$  は、N、NHまたは $CR^7$ であり；

$X^5$  は、N、 $C=O$ または $CR^{16}$ であり； $X^4$ が $CR^7$ であるか $X^3$ が存在しない場合には $X^5$ はNであり、 $X^5$ が $C=O$ である場合には $X^4$ はNHであり、 $X^4$ がNであり且つ $X^3$ が $CR^8$ である場合には $X^5$ は $CR^{16}$ であり；

30

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{16}$ は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、酸素、置換されているか置換されていない $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$ アリール、5～7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル(ここで環原子のうちの1～3個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_6$ アルキル)、NC(O)( $C_1 \sim C_6$ アルキル)、O、およびSから選択される)、5～14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル(ここで環原子のうちの1～6個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、およびSから選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル( $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル(-CO-アリール)が包含される)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO<sup>-</sup>)、カルバモイル(-(CO)-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH( $C_1 \sim C_{24}$ アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバ

40

50

モイル ( - ( C S ) - N H <sub>2</sub> )、カルバミド ( - N H - ( C O ) - N H <sub>2</sub> )、シアノ ( - C N )、イソシアノ ( - N <sup>+</sup> C <sup>-</sup> )、シアナト ( - O - C N )、イソシアナト ( - O - N <sup>+</sup> = C <sup>-</sup> )、イソチオシアナト ( - S - C N )、アジド ( - N = N <sup>+</sup> = N <sup>-</sup> )、ホルミル ( - ( C O ) - H )、チオホルミル ( - ( C S ) - H )、アミノ ( - N H <sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミノ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミド ( - N H ( C O ) - アルキル )、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールアミド ( - N H ( C O ) - アリール )、スルファンアミド ( - S O <sub>2</sub> N ( R ) <sub>2</sub> ; ここで R は、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである )、イミノ ( - C R = N H ; ここで R は水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アルカリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アラルキル等である )、アルキルイミノ ( - C R = N ( アルキル ) ; ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等 )、アリールイミノ ( - C R = N ( アリール ) ; ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等 )、ニトロ ( - N O <sub>2</sub> )、ニトロソ ( - N O )、スルホ ( - S O <sub>2</sub> - O H )、スルホナト ( - S O <sub>2</sub> - O <sup>-</sup> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルファニル ( - S - アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼称される )、アリールスルファニル ( - S - アリール ; 「アリールチオ」とも呼称される )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルフィニル ( - ( S O ) - アルキル )、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルフィニル ( - ( S O ) - アリール )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルホニル ( - S O <sub>2</sub> - アルキル )、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルホニル ( - S O <sub>2</sub> - アリール )、スルホンアミド ( - S O <sub>2</sub> - N H <sub>2</sub>、- S O <sub>2</sub> N Y <sub>2</sub> ( ここで Y は、独立的に、H、アリールまたはアルキルである ) )、ホスホノ ( - P ( O ) ( O H ) <sub>2</sub> )、ホスホナト ( - P ( O ) ( O <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> )、ホスフィナト ( - P ( O ) ( O <sup>-</sup> ) )、ホスホ ( - P O <sub>2</sub> )、ホスフィノ ( - P H <sub>2</sub> )、ポリアルキルエーテル ( - [ ( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O ] <sub>m</sub> )、ホスフェート、リン酸エステル [ - O P ( O ) ( O R ) <sub>2</sub> ; ここで R = H、メチルまたは他のアルキル ] ; アミノ酸が、または生理学的 pH で正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基 ; およびそれらの組み合わせからなる群より選択され、

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、同じであるか異なっており、それぞれ独立的に、H、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルからなる群より選択され、R<sup>7</sup> または R<sup>8</sup> のうちの少なくとも一方は H ではない、

化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が含まれてよい。

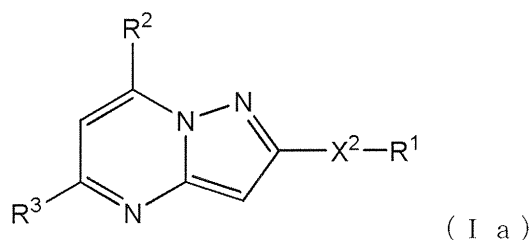
#### 【 0 1 4 2 】

一実施形態において、R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> のうちの少なくとも一方は H ではなく、R<sup>9</sup> または R<sup>10</sup> のうちの少なくとも一方は H ではない。

#### 【 0 1 4 3 】

一部の実施形態において、15 - P G D H 阻害剤には、以下の式 ( I a ) :

#### 【 化 3 】



を有する化合物であって、式中、

X<sup>2</sup> は、S、S = O、S ( = O ) <sub>2</sub> または C = O であり ;

各 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、置換されているか置換されていない C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール、5 ~ 7 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル (

ここで環原子のうちの1～3個は、独立的に、N、NH、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、N C(O)(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、O、およびSから選択される)、5～14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル(ここで環原子のうちの1～6個は、独立的に、N、NH、N(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)、O、およびSから選択される)、C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>アルカリール、C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルケニルオキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキニルオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリールオキシ、アシル(C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキルカルボニル(-CO-アルキル)およびC<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールカルボニル(-CO-アリール)が包含される)、アシルオキシ(-O-アシル)、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO<sup>-</sup>)、カルバモイル(-(CO)-NH<sub>2</sub>)、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH(C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH<sub>2</sub>)、カルバミド(-NH-(CO)-NH<sub>2</sub>)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N<sup>+</sup>C<sup>-</sup>)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N<sup>+</sup>=C<sup>-</sup>)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH<sub>2</sub>)、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキルアミノ、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリールアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキルアミド(-NH(CO)-アルキル)、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールアミド(-NH(CO)-アリール)、スルファンアミド(-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>；ここでRは、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ(-CR=NH；ここでRは水素、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリール、C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>アルカリール、C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>アラルキル等である)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)；ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)；ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ(-NO<sub>2</sub>)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO<sub>2</sub>-OH)、スルホナト(-SO<sub>2</sub>-O<sup>-</sup>)、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキルスルファニル(-S-アルキル；「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル(-S-アリール；「アリールチオ」とも呼称される)、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキルスルホニル(-SO<sub>2</sub>-アルキル)、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリールスルホニル(-SO<sub>2</sub>-アリール)、スルホンアミド(-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NY<sub>2</sub>(ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ(-P(O)(OH)<sub>2</sub>)、ホスホナト(-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>)、ホスフィナト(-P(O)(O<sup>-</sup>))、ホスホ(-PO<sub>2</sub>)、ホスフィノ(-PH<sub>2</sub>)、ポリアルキルエーテル(-[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O]<sub>m</sub>)、ホスフェート、リン酸エステル[-OP(O)(OR)<sub>2</sub>；ここでR=H、メチルまたは他のアルキル]；アミノ酸が、または生理学的pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基；それらの組み合わせからなる群より選択され、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>のうちの少なくとも一方はHではない、化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

10

20

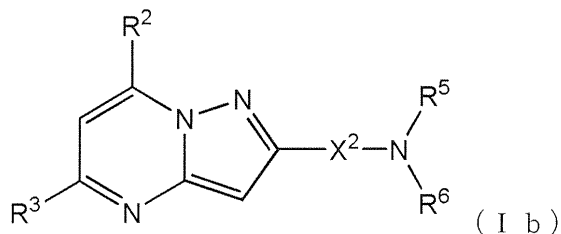
30

40

#### 【0144】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤には、以下の式(Ib)：

## 【化 4】



を有する化合物であって、式中、

$X^2$  は、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$  または  $C=O$  であり；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5～7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（ここで環原子のうちの1～3個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、NC(O)( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、O、およびSから選択される)、5～14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル（ここで環原子のうちの1～6個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)、O、およびSから選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル( $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル(-CO-アリール)が包含される)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO<sup>-</sup>)、カルバモイル(-(CO)-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH( $C_1 \sim C_{24}$  アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH<sub>2</sub>)、カルバミド(-NH-(CO)-NH<sub>2</sub>)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N<sup>+</sup>C<sup>-</sup>)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N<sup>+</sup>=C<sup>-</sup>)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド(-NH(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド(-NH(CO)-アリール)、スルファンアミド(-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>)；ここでRは、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ(-CR=NH；ここでRは水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)；ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)；ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ(-NO<sub>2</sub>)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO<sub>2</sub>-OH)、スルホナト(-SO<sub>2</sub>-O<sup>-</sup>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルファニル(-S-アルキル；「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル(-S-アリール；「アリールチオ」とも呼称される)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルホニル(-SO<sub>2</sub>-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルホニル(-SO<sub>2</sub>-アリール)、スルホンアミド(-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NY<sub>2</sub> (ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ(-P(O)(OH)<sub>2</sub>)、ホスホナト(-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>)、ホスフィナト(-P(O)(O<sup>-</sup>))、ホスホ(-PO<sub>2</sub>)、ホスフィノ(-PH<sub>2</sub>)、ポリアルキルエーテル(-[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O]<sub>m</sub>)、ホスフェート、リン酸エステル[-OP(O)(OR)<sub>2</sub>]；ここでR=H、メ

10

20

30

40

50



チルまたは他のアルキル]；アミノ酸が、または生理学的 pH で正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基；それらの組み合わせからなる群より選択され、 $R^2$  または  $R^3$  のうちの少なくとも一方は H ではなく、 $R^5$  と  $R^6$  が連結して環式もしくは多環式の環を形成してもよく、ここで環は、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルである、

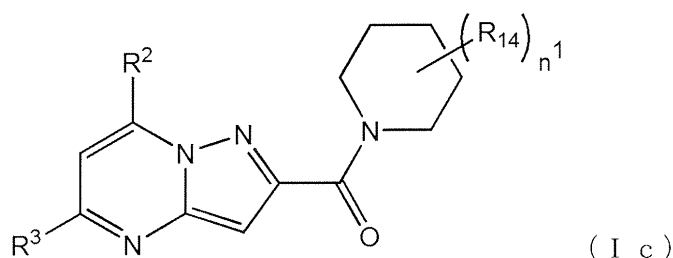
化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

【0145】

他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤には、以下の式 (Ic)：

10

【化5】



を有する化合物であって、式中、

20

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^{14}$  は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5～7 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（ここで環原子のうちの 1～3 個は、独立的に、N、NH、N ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、N C(O) ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、O、および S から選択される)、5～14 個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル（ここで環原子のうちの 1～6 個は、独立的に、N、NH、N ( $C_1 \sim C_3$  アルキル)、O、および S から選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル ( $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル (-CO-アルキル) および  $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル (-CO-アリール) が包含される)、アシルオキシ (-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル (- (CO) - O - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル (- (CO) - O - アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト (-O- (CO) - O - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト (-O- (CO) - O - アリール)、カルボキシ (-COOH)、カルボキシラト (-COO<sup>-</sup>)、カルバモイル (- (CO) - NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル-カルバモイル (- (CO) - NH ( $C_1 \sim C_{24}$  アルキル))、アリールカルバモイル (- (CO) - NH - アリール)、チオカルバモイル (- (CS) - NH<sub>2</sub>)、カルバミド (-NH- (CO) - NH<sub>2</sub>)、シアノ (-CN)、イソシアノ (-N<sup>+</sup>C<sup>-</sup>)、シアナト (-O-CN)、イソシアナト (-O-N<sup>+</sup>=C<sup>-</sup>)、イソチオシアナト (-S-CN)、アジド (-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>)、ホルミル (- (CO) - H)、チオホルミル (- (CS) - H)、アミノ (-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド (-NH (CO) - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド (-NH (CO) - アリール)、スルファンアミド (-SO<sub>2</sub>N (R)<sub>2</sub>)；ここで R は、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ (-CR = NH；ここで R は水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である)、アルキルイミノ (-CR = N (アルキル)；ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ (-CR = N (アリール)；ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ (-NO<sub>2</sub>)、ニトロソ (-NO)、スルホ (-SO<sub>2</sub>-

30

40

50

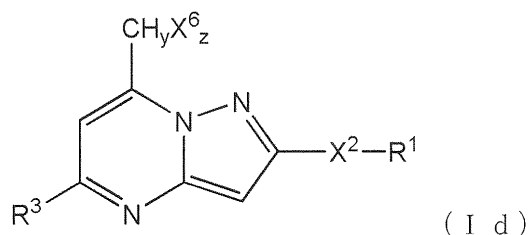
OH)、スルホナト( - SO<sub>2</sub> - O<sup>-</sup> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルファニル( - S - アルキル; 「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル( - S - アリール; 「アリールチオ」とも呼称される)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルフィニル( - (SO) - アルキル)、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルフィニル( - (SO) - アリール)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルホニル( - SO<sub>2</sub> - アルキル)、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルホニル( - SO<sub>2</sub> - アリール)、スルホンアミド( - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NY<sub>2</sub> (ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ( - P(O)(OH)<sub>2</sub> )、ホスホナト( - P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> )、ホスフィナト( - P(O)(O<sup>-</sup>) )、ホスホ( - PO<sub>2</sub> )、ホスフィノ( - PH<sub>2</sub> )、ポリアルキルエーテル( - [ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O ]<sub>m</sub> )、ホスフェート、リン酸エステル[ - OP(O)(OR)<sub>2</sub> ; ここでR = H、メチルまたは他のアルキル]; アミノ酸が、または生理学的pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基; それらの組み合わせからなる群より選択され、R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> のうちの少なくとも一方はHではなく、n<sup>1</sup> は0 ~ 4であり、各R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は同じであるか異なっている、

化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

#### 【0146】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤には、以下の式(I d) :

#### 【化6】



を有する化合物であって、式中、

X<sup>2</sup> は、S、S = O、S(=O)<sub>2</sub> またはC = Oであり;

X<sup>6</sup> は、Cl、Br またはFであり、y + z = 3であり;

R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、置換されているか置換されていないC<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール、5 ~ 7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル(ここで環原子のうちの1 ~ 3個は、独立的に、N、NH、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、NC(O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、O、およびSから選択される)、5 ~ 14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル(ここで環原子のうちの1 ~ 6個は、独立的に、N、NH、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル)、O、およびSから選択される)、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アルカリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルケニルオキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキニルオキシ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールオキシ、アシル(C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルカルボニル( - CO - アルキル) および C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールカルボニル( - CO - アリール) が包含される)、アシルオキシ( - O - アシル)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルコキシカルボニル( - (CO) - O - アルキル)、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールオキシカルボニル( - (CO) - O - アリール)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルカルボナト( - O - (CO) - O - アルキル)、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールカルボナト( - O - (CO) - O - アリール)、カルボキシ( - COOH)、カルボキシラト( - COO<sup>-</sup> )、カルバモイル( - (CO) - NH<sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル - カルバモイル( - (CO) - NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル) )、アリールカルバモイル( - (CO) - NH - アリール)、チオカルバモイル( - (CS) - NH<sub>2</sub> )、カルバミド( - NH - (CO) - NH<sub>2</sub> )、シアノ( - CN)、イソシアノ( - N<sup>+</sup> C<sup>-</sup> )、シアナト( - O - CN)、イソシアナト( - O - N<sup>+</sup> = C<sup>-</sup> )、イソチオシアナト( - S - CN)、アジド( - N = N<sup>+</sup> = N<sup>-</sup> )、ホルミル( - (CO) - H)、チオホルミル( - (CS) - H)、アミノ( - NH<sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミノ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール

アミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド ( $-NH(CO)-$  アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド ( $-NH(CO)-$  アリール)、スルファンアミド ( $-SO_2N(R)_2$  ; ここで R は、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ ( $-CR=NH$  ; ここで R は水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である)、アルキルイミノ ( $-CR=N$  (アルキル) ; ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ ( $-CR=N$  (アリール) ; ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ ( $-NO_2$ )、ニトロソ ( $-NO$ )、スルホ ( $-SO_2-OH$ )、スルホナト ( $-SO_2-O^-$ )、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルファニル ( $-S-$  アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル ( $-S-$  アリール ; 「アリールチオ」とも呼称される)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルフィニル ( $-(SO)-$  アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルフィニル ( $-(SO)-$  アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルホニル ( $-SO_2-$  アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルホニル ( $-SO_2-$  アリール)、スルホンアミド ( $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NY_2$  (ここで Y は、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ ( $-P(O)(OH)_2$ )、ホスホナト ( $-P(O)(O^-)_2$ )、ホスフィナト ( $-P(O)(O^-)$ )、ホスホ ( $-PO_2$ )、ホスフィノ ( $-PH_2$ )、ポリアルキルエーテル ( $-[(CH_2)_nO]_m$ )、ホスフェート、リン酸エステル [ $-OP(O)(OR)_2$  ; ここで R = H、メチルまたは他のアルキル] ; アミノ酸が、または生理学的 pH で正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基 ; それらの組み合わせからなる群より選択され、 $R^2$  または  $R^3$  のうちの少なくとも一方は H ではない、化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

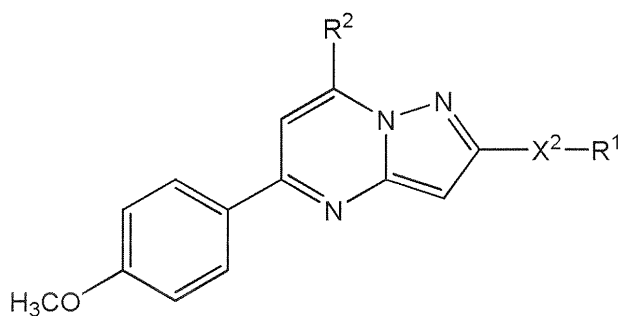
10

20

## 【0147】

さらに他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤には、以下の式 (I e) :

## 【化7】



30

を有する化合物であって、式中、

$X^2$  は、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$  または  $C=O$  であり ;

$R^1$  および  $R^2$  は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5 ~ 7 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル (ここで環原子のうちの 1 ~ 3 個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、NC(O) ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、O、および S から選択される)、5 ~ 14 個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル (ここで環原子のうちの 1 ~ 6 個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)、O、および S から選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル ( $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル ( $-CO-$  アルキル) および  $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル ( $-CO-$  アリール) が包含される)、アシルオキシ ( $-O-$  アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル ( $-(CO)-O-$  アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル ( $-(CO)-O-$  アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト ( $-O-(CO)-O-$  アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール

40

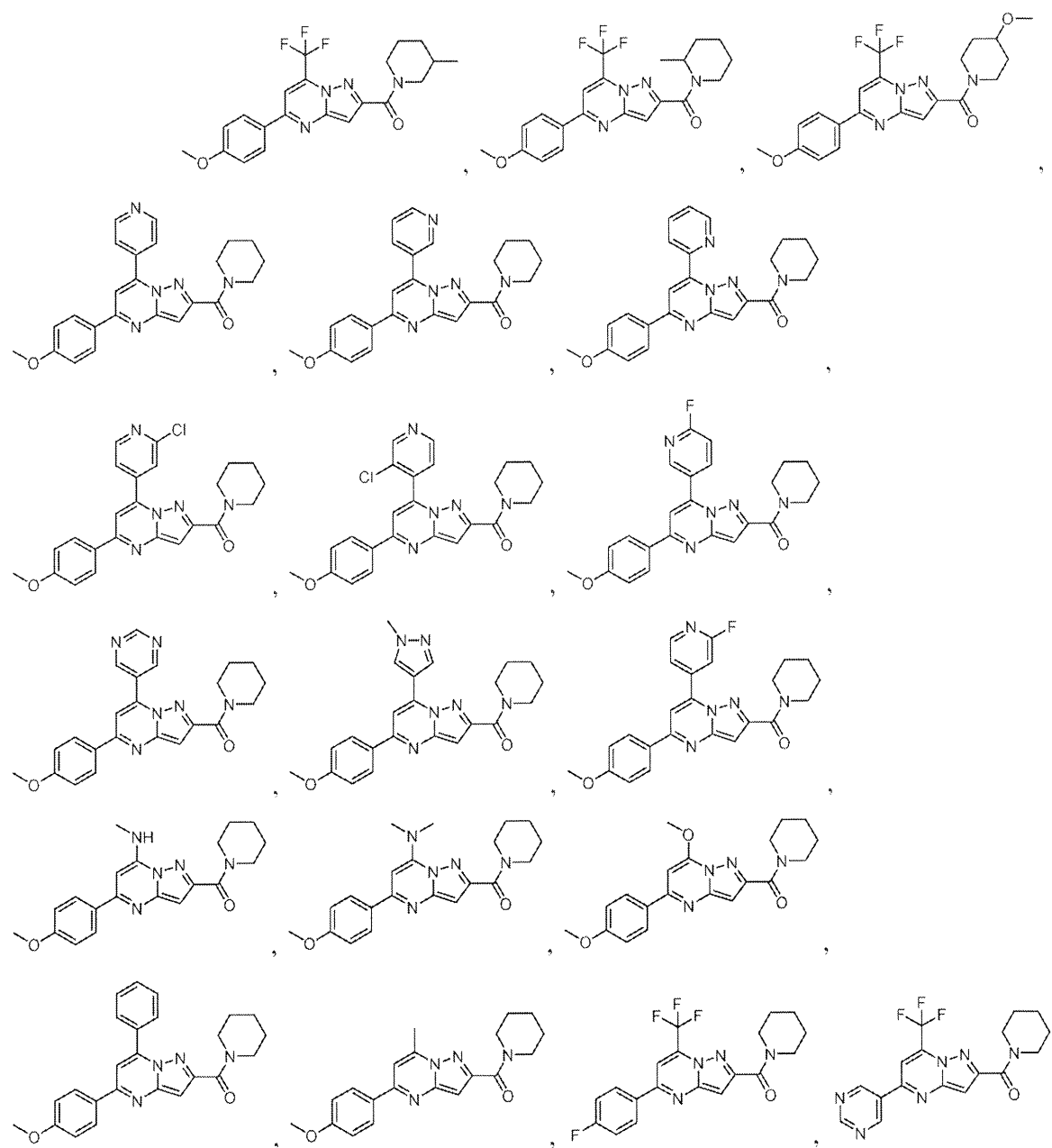
50

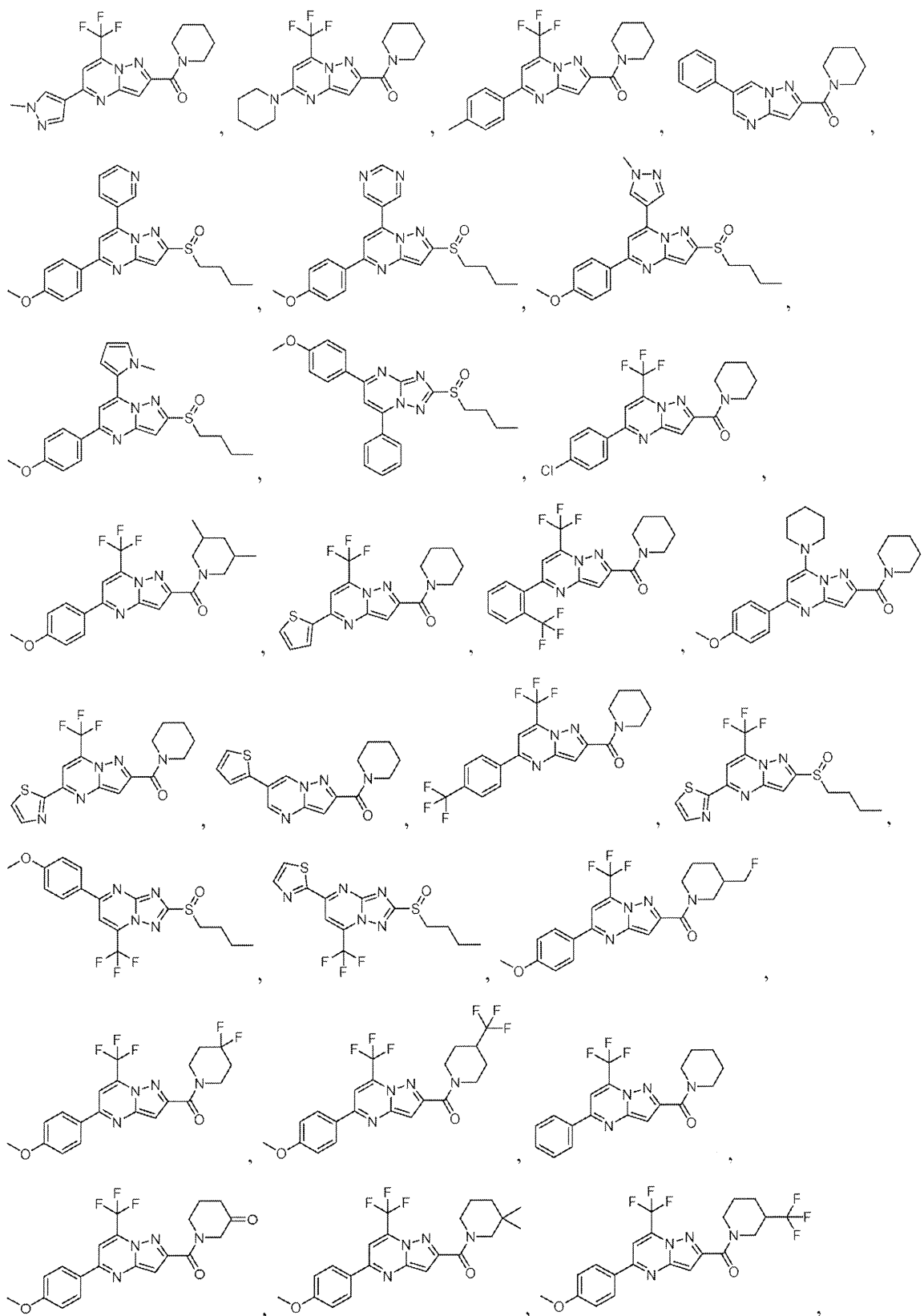
ルカルボナト ( - O - ( C O ) - O - アリール )、カルボキシ ( - C O O H )、カルボキシ  
 ラト ( - C O O <sup>-</sup> )、カルバモイル ( - ( C O ) - N H <sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル -  
 カルバモイル ( - ( C O ) - N H ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル ) )、アリールカルバモイル ( -  
 ( C O ) - N H - アリール )、チオカルバモイル ( - ( C S ) - N H <sub>2</sub> )、カルバミド  
 ( - N H - ( C O ) - N H <sub>2</sub> )、シアノ ( - C N )、イソシアノ ( - N<sup>+</sup> C<sup>-</sup> )、シアナ  
 ト ( - O - C N )、イソシアナト ( - O - N<sup>+</sup> = C<sup>-</sup> )、イソチオシアナト ( - S - C N  
 )、アジド ( - N = N<sup>+</sup> = N<sup>-</sup> )、ホルミル ( - ( C O ) - H )、チオホルミル ( - ( C  
 S ) - H )、アミノ ( - N H <sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミノ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール  
 アミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミド ( - N H ( C O ) - アルキル )、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> アリ  
 ールアミド ( - N H ( C O ) - アリール )、スルファンアミド ( - S O<sub>2</sub> N ( R )<sub>2</sub> ; こ  
 こで R は、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである )、イミノ ( 10  
 - C R = N H ; ここで R は水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール、C<sub>6</sub> ~  
 C<sub>24</sub> アルカリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アラルキル等である )、アルキルイミノ ( - C R = N  
 ( アルキル ) ; ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等 )、  
 アリールイミノ ( - C R = N ( アリール ) ; ここで R = 水素、アルキル、アリール、アル  
 カリール等 )、ニトロ ( - N O<sub>2</sub> )、ニトロソ ( - N O )、スルホ ( - S O<sub>2</sub> - O H )、  
 スルホナト ( - S O<sub>2</sub> - O<sup>-</sup> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルファニル ( - S - アルキル ;  
 「アルキルチオ」とも呼称される )、アリールスルファニル ( - S - アリール ; 「アリ  
 ールチオ」とも呼称される )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルフィニル ( - ( S O ) - アルキル  
 )、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルフィニル ( - ( S O ) - アリール )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキ 20  
 ルスルホニル ( - S O<sub>2</sub> - アルキル )、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルホニル ( - S O<sub>2</sub> - ア  
 リール )、スルホンアミド ( - S O<sub>2</sub> - N H <sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N Y<sub>2</sub> ( ここで Y は、独立的に  
 、H、アリールまたはアルキルである ) )、ホスホノ ( - P ( O ) ( O H )<sub>2</sub> )、ホスホ  
 ナト ( - P ( O ) ( O<sup>-</sup> )<sub>2</sub> )、ホスフィナト ( - P ( O ) ( O<sup>-</sup> ) )、ホスホ ( - P O  
<sub>2</sub> )、ホスフィノ ( - P H <sub>2</sub> )、ポリアルキルエーテル ( - [ ( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> O ]<sub>m</sub> )、ホ  
 スフェート、リン酸エステル [ - O P ( O ) ( O R )<sub>2</sub> ; ここで R = H、メチルまたは他  
 のアルキル ] ; アミノ酸が、または生理学的 p H で正電荷もしくは負電荷を帯びると予想  
 される他の部分が、組み込まれた基 ; それらの組み合わせからなる群より選択され、R<sup>2</sup>  
 または R<sup>3</sup> のうちの少なくとも一方は H ではない、  
 化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。 30

# 【 0 1 4 8 】

式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I d ) または ( I e ) を有する 1 5 - P  
 G D H 阻害剤の例としては、以下の化合物 :

## 【化 8】







【 0 1 4 9 】

【化 9】



40

50

アルキル) および  $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル ( - CO - アリール ) が包含される )、アシルオキシ ( - O - アシル )、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル ( - ( CO ) - O - アルキル )、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル ( - ( CO ) - O - アリール )、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト ( - O - ( CO ) - O - アルキル )、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト ( - O - ( CO ) - O - アリール )、カルボキシ ( - COOH )、カルボキシラト ( - COO<sup>-</sup> )、カルバモイル ( - ( CO ) - NH<sub>2</sub> )、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル - カルバモイル ( - ( CO ) - NH (  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル ) )、アリールカルバモイル ( - ( CO ) - NH - アリール )、チオカルバモイル ( - ( CS ) - NH<sub>2</sub> )、カルバミド ( - NH - ( CO ) - NH<sub>2</sub> )、シアノ ( - CN )、イソシアノ ( - N<sup>+</sup> C<sup>-</sup> )、シアナト ( - O - CN )、イソシアナト ( - O - N<sup>+</sup> = C<sup>-</sup> )、イソチオシアナト ( - S - CN )、アジド ( - N = N<sup>+</sup> = N<sup>-</sup> )、ホルミル ( - ( CO ) - H )、チオホルミル ( - ( CS ) - H )、アミノ ( - NH<sub>2</sub> )、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド ( - NH ( CO ) - アルキル )、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド ( - NH ( CO ) - アリール )、スルファンアミド ( - SO<sub>2</sub> N ( R )<sub>2</sub> ; ここで R は、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである )、イミノ ( - CR = NH ; ここで R は水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である )、アルキルイミノ ( - CR = N ( アルキル ) ; ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等 )、アリールイミノ ( - CR = N ( アリール ) ; ここで R = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等 )、ニトロ ( - NO<sub>2</sub> )、ニトロソ ( - NO )、スルホ ( - SO<sub>2</sub> - OH )、スルホナト ( - SO<sub>2</sub> - O<sup>-</sup> )、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルファニル ( - S - アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼称される )、アリールスルファニル ( - S - アリール ; 「アリールチオ」とも呼称される )、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルフィニル ( - ( SO ) - アルキル )、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルフィニル ( - ( SO ) - アリール )、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルホニル ( - SO<sub>2</sub> - アルキル )、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルホニル ( - SO<sub>2</sub> - アリール )、スルホンアミド ( - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NY<sub>2</sub> ( ここで Y は、独立的に、H、アリールまたはアルキルである ) )、ホスホノ ( - P ( O ) ( OH )<sub>2</sub> )、ホスホナト ( - P ( O ) ( O<sup>-</sup> )<sub>2</sub> )、ホスフィナト ( - P ( O ) ( O<sup>-</sup> ) )、ホスホ ( - PO<sub>2</sub> )、ホスフィノ ( - PH<sub>2</sub> )、ポリアルキルエーテル ( - [ ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O ]<sub>m</sub> )、ホスフェート、リン酸エステル [ - OP ( O ) ( OR )<sub>2</sub> ; ここで R = H、メチルまたは他のアルキル ] ; アミノ酸が、または生理学的 pH で正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基 ; それらの組み合わせからなる群より選択され、任意選択で、R<sup>9</sup> または R<sup>10</sup> のうちの少なくとも一方は H ではない、化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

10

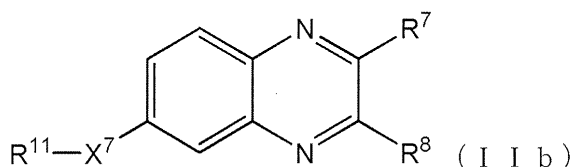
20

30

## 【 0 1 5 0 】

さらに他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤には、以下の式 ( I I b ) :

## 【 化 1 0 】



40

を有する化合物であって、式中、

X<sup>7</sup> は、S、S = O、S ( = O )<sub>2</sub> または C = O であり ;

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、同じであるか異なっており、それぞれ独立的に、H、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルからなる群より選択され、R<sup>7</sup> または R<sup>8</sup> のうちの少なくとも一方は H ではなく ;

50



$R^{11}$  は、水素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5～7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（ここで環原子のうちの1～3個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、NC(O)( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、O、およびSから選択される)、5～14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル（ここで環原子のうちの1～6個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)、O、およびSから選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル( $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル(-CO-アリール)が包含される)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO<sup>-</sup>)、カルバモイル(-(CO)-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH( $C_1 \sim C_{24}$  アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH<sub>2</sub>)、カルバミド(-NH-(CO)-NH<sub>2</sub>)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N<sup>+</sup>C<sup>-</sup>)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N<sup>+</sup>=C<sup>-</sup>)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH<sub>2</sub>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド(-NH(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド(-NH(CO)-アリール)、スルファンアミド(-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>；ここでRは、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ(-CR=NH；ここでRは水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)；ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)；ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ(-NO<sub>2</sub>)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO<sub>2</sub>-OH)、スルホナト(-SO<sub>2</sub>-O<sup>-</sup>)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルファニル(-S-アルキル；「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル(-S-アリール；「アリールチオ」とも呼称される)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルホニル(-SO<sub>2</sub>-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルホニル(-SO<sub>2</sub>-アリール)、スルホンアミド(-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NY<sub>2</sub>（ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ(-P(O)(OH)<sub>2</sub>)、ホスホナト(-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>)、ホスフィナト(-P(O)(O<sup>-</sup>))、ホスホ(-PO<sub>2</sub>)、ホスフィノ(-PH<sub>2</sub>)、ポリアルキルエーテル(-[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O]<sub>m</sub>)、ホスフェート、リン酸エステル[-OP(O)(OR)<sub>2</sub>；ここでR=H、メチルまたは他のアルキル]；アミノ酸が、または生理学的pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基；それらの組み合わせからなる群より選択される、化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

10

20

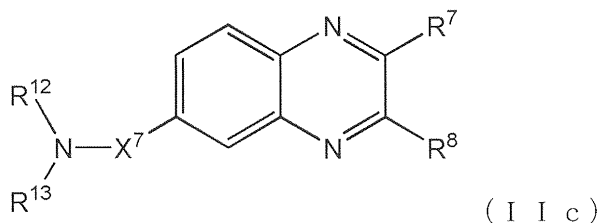
30

40

# 【0151】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤には、以下の式(IIc)：

## 【化 1 1】



を有する化合物であって、式中、

$X^7$  は、 $S$ 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$  または  $C=O$  であり；

10

$R^7$  および  $R^8$  は、同じであるか異なっており、それぞれ独立的に、 $H$ 、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルからなる群より選択され、 $R^7$  または  $R^8$  のうちの少なくとも一方は  $H$  ではなく；

$R^{12}$  および  $R^{13}$  は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5～7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（ここで環原子のうちの1～3個は、独立的に、 $N$ 、 $NH$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $O$ 、および  $S$  から選択される）、5～14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル（ここで環原子のうちの1～6個は、独立的に、 $N$ 、 $NH$ 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $O$ 、および  $S$  から選択される）、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル（ $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル（ $-CO-$ アルキル）および  $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル（ $-CO-$ アリール）が包含される）、アシルオキシ（ $-O-$ アシル）、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル（ $-(CO)-O-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル（ $-(CO)-O-$ アリール）、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト（ $-O-(CO)-O-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト（ $-O-(CO)-O-$ アリール）、カルボキシ（ $-COOH$ ）、カルボキシラト（ $-COO^-$ ）、カルバモイル（ $-(CO)-NH_2$ ）、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル-カルバモイル（ $-(CO)-NH(C_1 \sim C_{24} \text{ アルキル})$ ）、アリールカルバモイル（ $-(CO)-NH-$ アリール）、チオカルバモイル（ $-(CS)-NH_2$ ）、カルバミド（ $-NH-(CO)-NH_2$ ）、シアノ（ $-CN$ ）、イソシアノ（ $-N^+C^-$ ）、シアナト（ $-O-CN$ ）、イソシアナト（ $-O-N^+=C^-$ ）、イソチオシアナト（ $-S-CN$ ）、アジド（ $-N=N^+=N^-$ ）、ホルミル（ $-(CO)-H$ ）、チオホルミル（ $-(CS)-H$ ）、アミノ（ $-NH_2$ ）、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルアミド（ $-NH(CO)-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド（ $-NH(CO)-$ アリール）、スルファンアミド（ $-SO_2N(R)_2$ ；ここで  $R$  は、独立的に、 $H$ 、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）、イミノ（ $-CR=NH$ ；ここで  $R$  は水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である）、アルキルイミノ（ $-CR=N$ （アルキル）；ここで  $R$  = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等）、アリールイミノ（ $-CR=N$ （アリール）；ここで  $R$  = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等）、ニトロ（ $-NO_2$ ）、ニトロソ（ $-NO$ ）、スルホ（ $-SO_2-OH$ ）、スルホナト（ $-SO_2-O^-$ ）、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルファニル（ $-S-$ アルキル；「アルキルチオ」とも呼称される）、アリールスルファニル（ $-S-$ アリール；「アリールチオ」とも呼称される）、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルフィニル（ $-(SO)-$ アルキル）、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルフィニル（ $-(SO)-$ アリール）、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルホニル（ $-SO_2-$ アルキル）、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルホニル（ $-SO_2-$

20

30

40

50

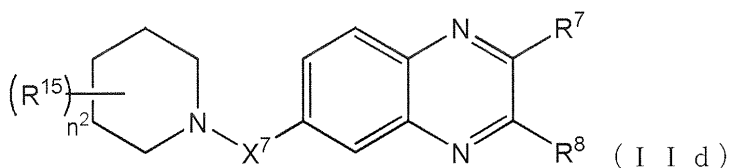
- アリール)、スルホンアミド(-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NY<sub>2</sub>(ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ(-P(O)(OH)<sub>2</sub>)、ホスホナト(-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>)、ホスフィナト(-P(O)(O<sup>-</sup>))、ホスホ(-PO<sub>2</sub>)、ホスフィノ(-PH<sub>2</sub>)、ポリアルキルエーテル(-[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O]<sub>m</sub>)、ホスフェート、リン酸エステル[-OP(O)(OR)<sub>2</sub>;ここでR=H、メチルまたは他のアルキル];アミノ酸が、または生理学的pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基;およびそれらの組み合わせからなる群より選択され、R<sup>1 2</sup>とR<sup>1 3</sup>が連結して環式もしくは多環式の環を形成してもよく、ここで環は、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルである、化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が含まれてよい。

10

## 【0152】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤には、以下の式(II d):

## 【化12】



20

を有する化合物であって、式中、

X<sup>7</sup>は、S、S=O、S(=O)<sub>2</sub>またはC=Oであり;

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同じであるか異なっており、それぞれ独立的に、H、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルからなる群より選択され、R<sup>7</sup>またはR<sup>8</sup>のうちの少なくとも一方はHではなく;

R<sup>1 5</sup>は、水素、置換されているか置換されていないC<sub>1</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>2 4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>~C<sub>2 0</sub>アリール、5~7個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル(ここで環原子のうちの1~3個は、独立的に、N、NH、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、NC(O)(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、O、およびSから選択される)、5~14個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル(ここで環原子のうちの1~6個は、独立的に、N、NH、N(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル)、O、およびSから選択される)、C<sub>6</sub>~C<sub>2 4</sub>アルカリール、C<sub>6</sub>~C<sub>2 4</sub>アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C<sub>1</sub>~C<sub>2 4</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>~C<sub>2 4</sub>アルケニルオキシ、C<sub>2</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキニルオキシ、C<sub>5</sub>~C<sub>2 0</sub>アリールオキシ、アシル(C<sub>2</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキルカルボニル(-CO-アルキル)およびC<sub>6</sub>~C<sub>2 0</sub>アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、C<sub>2</sub>~C<sub>2 4</sub>アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、C<sub>6</sub>~C<sub>2 0</sub>アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、C<sub>2</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、C<sub>6</sub>~C<sub>2 0</sub>アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO<sup>-</sup>)、カルバモイル(-(CO)-NH<sub>2</sub>)、C<sub>1</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH(C<sub>1</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH<sub>2</sub>)、カルバミド(-NH-(CO)-NH<sub>2</sub>)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N<sup>+</sup>C<sup>-</sup>)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N<sup>+</sup>=C<sup>-</sup>)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH<sub>2</sub>)、C<sub>1</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキルアミノ、C<sub>5</sub>~C<sub>2 0</sub>アリールアミノ、C<sub>2</sub>~C<sub>2 4</sub>アルキルアミド(-NH(

30

40

50

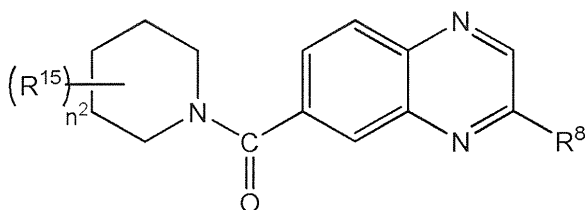
CO) - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールアミド ( - NH (CO) - アリール)、スルファンアミド ( - SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub> ; ここでRは、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ ( - CR = NH ; ここでRは水素、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$  アリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル等である)、アルキルイミノ ( - CR = N (アルキル) ; ここでR = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ ( - CR = N (アリール) ; ここでR = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ ( - NO<sub>2</sub> )、ニトロソ ( - NO )、スルホ ( - SO<sub>2</sub> - OH )、スルホナト ( - SO<sub>2</sub> - O<sup>-</sup> )、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルファニル ( - S - アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル ( - S - アリール ; 「アリールチオ」とも呼称される)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルフィニル ( - (SO) - アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルフィニル ( - (SO) - アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$  アルキルスルホニル ( - SO<sub>2</sub> - アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールスルホニル ( - SO<sub>2</sub> - アリール)、スルホンアミド ( - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、 - SO<sub>2</sub>NY<sub>2</sub> (ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ ( - P(O)(OH)<sub>2</sub> )、ホスホナト ( - P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> )、ホスフィナト ( - P(O)(O<sup>-</sup>) )、ホスホ ( - PO<sub>2</sub> )、ホスフィノ ( - PH<sub>2</sub> )、ポリアルキルエーテル ( - [ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O ]<sub>m</sub> )、ホスフェート、リン酸エステル [ - OP(O)(OR)<sub>2</sub> ; ここでR = H、メチルまたは他のアルキル] ; アミノ酸が、または生理学的 pH で正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基 ; それらの組み合わせからなる群より選択され、 $n^2$  は 0 ~ 4 であり、各 R<sup>1-5</sup> は同じであるか異なっている、

化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

#### 【0153】

さらに他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤には、以下の式 (I I e) :

#### 【化13】



(I I e)

を有する化合物であって、式中、

$R^8$  は、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルであり ;

$R^{1-5}$  は、水素、置換されているか置換されていない  $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$  アリール、5 ~ 7 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル (ここで環原子のうちの 1 ~ 3 個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、NC(O)( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、O、および S から選択される)、5 ~ 14 個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル (ここで環原子のうちの 1 ~ 6 個は、独立的に、N、NH、N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)、O、および S から選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$  アルカリール、 $C_6 \sim C_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$  アリールオキシ、アシル ( $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボニル ( - CO - アルキル) および  $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボニル ( - CO - アリール) が包含される)、アシルオキシ ( - O - アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルコキシカルボニル ( - (CO) - O - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールオキシカルボニル ( - (CO) - O - アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキルカルボナト ( - O - (CO) - O - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$  アリールカルボナト ( - O - (CO) - O - アリール)

、カルボキシ( - COOH )、カルボキシラト( - COO<sup>-</sup> )、カルバモイル( - (CO) - NH<sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル - カルバモイル( - (CO) - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル) )、アリールカルバモイル( - (CO) - NH - アリール )、チオカルバモイル( - (CS) - NH<sub>2</sub> )、カルバミド( - NH - (CO) - NH<sub>2</sub> )、シアノ( - CN )、イソシアノ( - N<sup>+</sup> C<sup>-</sup> )、シアナト( - O - CN )、イソシアナト( - O - N<sup>+</sup> = C<sup>-</sup> )、イソチオシアナト( - S - CN )、アジド( - N = N<sup>+</sup> = N<sup>-</sup> )、ホルミル( - (CO) - H )、チオホルミル( - (CS) - H )、アミノ( - NH<sub>2</sub> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミノ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルアミド( - NH (CO) - アルキル )、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールアミド( - NH (CO) - アリール )、スルファンアミド( - SO<sub>2</sub> N (R)<sub>2</sub> ; ここでRは、独立的に、H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである )、イミノ( - CR = NH ; ここでRは水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アルカリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>24</sub> アラルキル等である )、アルキルイミノ( - CR = N (アルキル) ; ここでR = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等 )、アリールイミノ( - CR = N (アリール) ; ここでR = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等 )、ニトロ( - NO<sub>2</sub> )、ニトロソ( - NO )、スルホ( - SO<sub>2</sub> - OH )、スルホナト( - SO<sub>2</sub> - O<sup>-</sup> )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルファニル( - S - アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼称される )、アリールスルファニル( - S - アリール ; 「アリールチオ」とも呼称される )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルフィニル( - (SO) - アルキル )、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルフィニル( - (SO) - アリール )、C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキルスルホニル( - SO<sub>2</sub> - アルキル )、C<sub>5</sub> ~ C<sub>20</sub> アリールスルホニル( - SO<sub>2</sub> - アリール )、スルホンアミド( - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> 、 - SO<sub>2</sub> NY<sub>2</sub> (ここでYは、独立的に、H、アリールまたはアルキルである) )、ホスホノ( - P (O) (OH)<sub>2</sub> )、ホスホナト( - P (O) (O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> )、ホスフィナト( - P (O) (O<sup>-</sup>) )、ホスホ( - PO<sub>2</sub> )、ホスフィノ( - PH<sub>2</sub> )、ポリアルキルエーテル( - [ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O ]<sub>m</sub> )、ホスフェート、リン酸エステル[ - OP (O) (OR)<sub>2</sub> ; ここでR = H、メチルまたは他のアルキル ] ; アミノ酸が、または生理学的pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基 ; それらの組み合わせからなる群より選択され、n<sup>2</sup>は0 ~ 4であり、各R<sup>15</sup>は同じであるか異なっている、

10

20

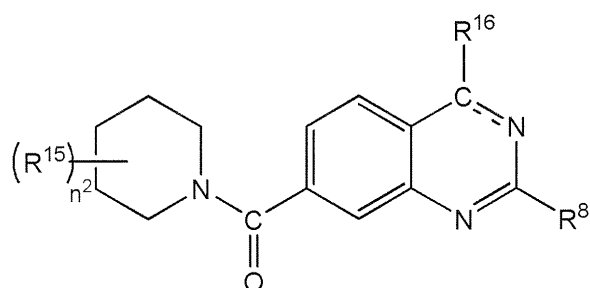
化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

30

【0154】

さらに他の実施形態では、15 - PGDH阻害剤には、以下の式(II f) :

【化14】



(II f)

40

を有する化合物であって、式中、

R<sup>8</sup>は、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルであり ;

R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は、同じであるか異なっており、独立的に、水素、酸素、置換されているか置換されていないC<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール、5 ~ 7 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル (ここで環原子のうちの1 ~ 3 個は、独立的に、N、NH、N (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) 、

50

$\text{NC}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{O}$ 、および  $\text{S}$  から選択される)、5 ~ 14 個の環原子を含むヘテロアリールもしくはヘテロシクリル(ここで環原子のうちの 1 ~ 6 個は、独立的に、 $\text{N}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、 $\text{O}$ 、および  $\text{S}$  から選択される)、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$  アルカリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$  アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{24}$  アルケニルオキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{24}$  アルキニルオキシ、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$  アリールオキシ、アシル( $\text{C}_2 \sim \text{C}_{24}$  アルキルカルボニル( $-\text{CO}-$ アルキル)および  $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$  アリールカルボニル( $-\text{CO}-$ アリール)が包含される)、アシルオキシ( $-\text{O}-$ アシル)、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{24}$  アルコキシカルボニル( $-(\text{CO})-\text{O}-$ アルキル)、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$  アリールオキシカルボニル( $-(\text{CO})-\text{O}-$ アリール)、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{24}$  アルキルカルボナト( $-\text{O}-(\text{CO})-\text{O}-$ アルキル)、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$  アリールカルボナト( $-\text{O}-(\text{CO})-\text{O}-$ アリール)、カルボキシ( $-\text{COOH}$ )、カルボキシラト( $-\text{COO}^-$ )、カルバモイル( $-(\text{CO})-\text{NH}_2$ )、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキル-カルバモイル( $-(\text{CO})-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_{24} \text{ アルキル})$ )、アリールカルバモイル( $-(\text{CO})-\text{NH}-$ アリール)、チオカルバモイル( $-(\text{CS})-\text{NH}_2$ )、カルバミド( $-\text{NH}-(\text{CO})-\text{NH}_2$ )、シアノ( $-\text{CN}$ )、イソシアノ( $-\text{N}^+\text{C}^-$ )、シアナト( $-\text{O}-\text{CN}$ )、イソシアナト( $-\text{O}-\text{N}^+=\text{C}^-$ )、イソチオシアナト( $-\text{S}-\text{CN}$ )、アジド( $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ )、ホルミル( $-(\text{CO})-\text{H}$ )、チオホルミル( $-(\text{CS})-\text{H}$ )、アミノ( $-\text{NH}_2$ )、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキルアミノ、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$  アリールアミノ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{24}$  アルキルアミド( $-\text{NH}(\text{CO})-\text{アルキル}$ )、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$  アリールアミド( $-\text{NH}(\text{CO})-\text{アリール}$ )、スルファンアミド( $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ ; ここで  $\text{R}$  は、独立的に、 $\text{H}$ 、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)、イミノ( $-\text{CR}=\text{NH}$ ; ここで  $\text{R}$  は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$  アリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$  アルカリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$  アラルキル等である)、アルキルイミノ( $-\text{CR}=\text{N}(\text{アルキル})$ ; ここで  $\text{R}$  = 水素、アルキル、アリール、アルカリール、アラルキル等)、アリールイミノ( $-\text{CR}=\text{N}(\text{アリール})$ ; ここで  $\text{R}$  = 水素、アルキル、アリール、アルカリール等)、ニトロ( $-\text{NO}_2$ )、ニトロソ( $-\text{NO}$ )、スルホ( $-\text{SO}_2-\text{OH}$ )、スルホナト( $-\text{SO}_2-\text{O}^-$ )、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキルスルファニル( $-\text{S}-$ アルキル; 「アルキルチオ」とも呼称される)、アリールスルファニル( $-\text{S}-$ アリール; 「アリールチオ」とも呼称される)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキルスルフィニル( $-(\text{SO})-\text{アルキル}$ )、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$  アリールスルフィニル( $-(\text{SO})-\text{アリール}$ )、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキルスルホニル( $-\text{SO}_2-\text{アルキル}$ )、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$  アリールスルホニル( $-\text{SO}_2-\text{アリール}$ )、スルホンアミド( $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NY}_2$  (ここで  $\text{Y}$  は、独立的に、 $\text{H}$ 、アリールまたはアルキルである))、ホスホノ( $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ )、ホスホナト( $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$ )、ホスフィナト( $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)$ )、ホスホ( $-\text{PO}_2$ )、ホスフィノ( $-\text{PH}_2$ )、ポリアルキルエーテル( $-(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m$ )、ホスフェート、リン酸エステル[ $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ ; ここで  $\text{R}$  =  $\text{H}$ 、メチルまたは他のアルキル]; アミノ酸が、または生理学的  $\text{pH}$  で正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基; それらの組み合わせからなる群より選択され、 $n^2$  は 0 ~ 4 であり、各  $\text{R}^{1-5}$  は同じであるか異なっている、化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩が包含されてよい。

10

20

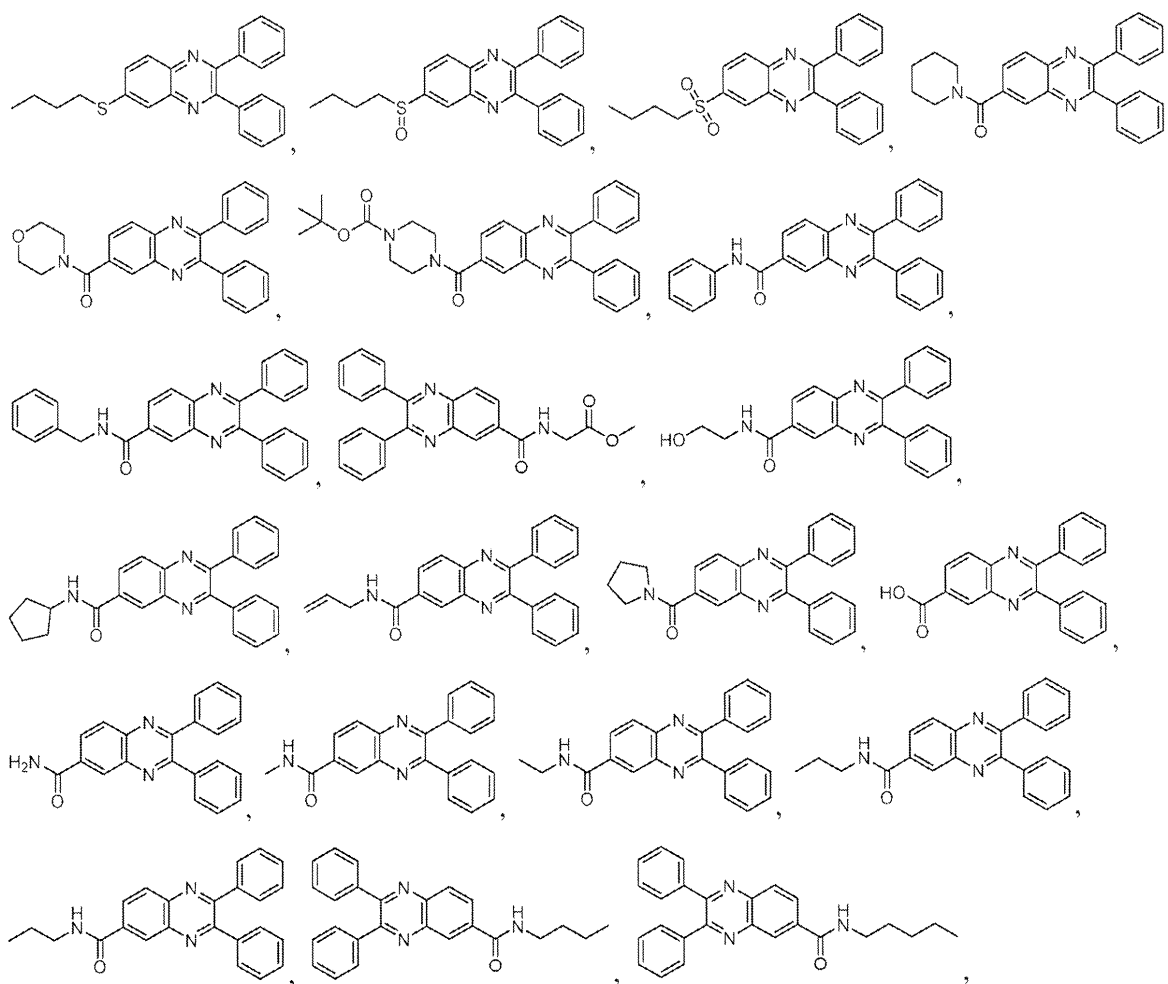
30

40

## 【0155】

式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE) または (IIf) を有する 15-PGDH 阻害剤の例としては、以下の化合物：

## 【化 1 5】

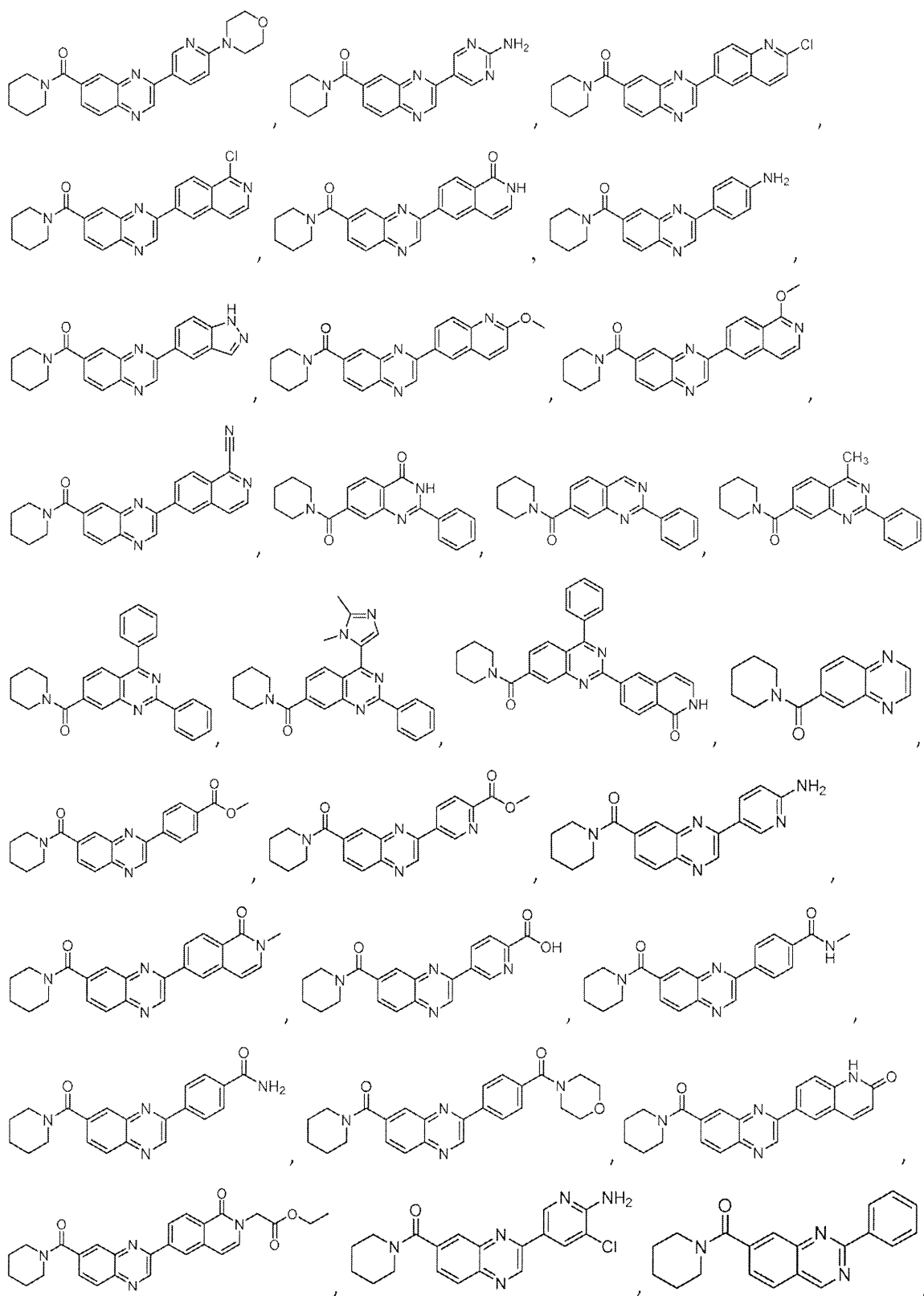


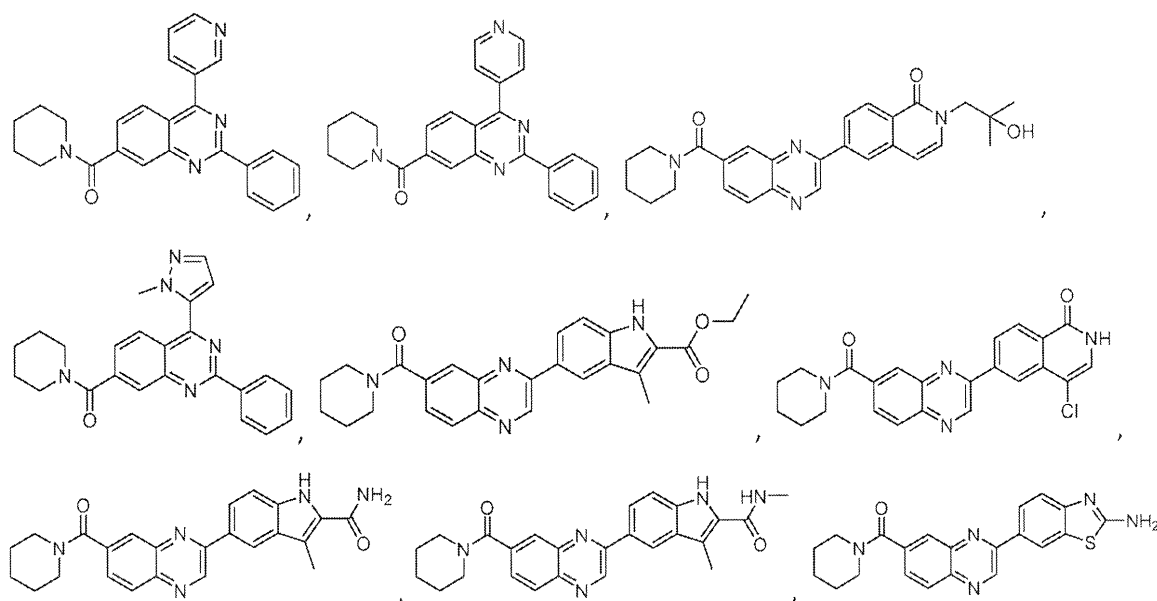
10

20









10

およびそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。

#### 【0156】

特定の実施形態では、(i a) 2.5  $\mu$ Mの濃度にて、15-PGDHルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するVaco503レポーター細胞株を70よりも高いルシフェラーゼアウトプットレベルまで刺激することができる(100という値がベースラインに対してレポーターのアウトプットが2倍になることを示す尺度を使用)；(i i a) 2.5  $\mu$ Mの濃度にて、15-PGDHルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するV9mレポーター細胞株を75よりも高いルシフェラーゼアウトプットレベルまで刺激することができる；(i i i a) 7.5  $\mu$ Mの濃度にて、15-PGDHルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するLS174Tレポーター細胞株を70よりも高いルシフェラーゼアウトプットレベルまで刺激することができる；および(i v a) 7.5  $\mu$ Mの濃度にて、TK-ウミシタケルシフェラーゼレポーターを発現する陰性対照V9m細胞株を20よりも高いレベルまで活性化しない；および(v a) 1  $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>で組み換え15-PGDHタンパク質の酵素活性を阻害する、式(I)および(II)を有する15-PGDH阻害剤が選択されてよい。

#### 【0157】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、(i b) 2.5  $\mu$ Mの濃度にて、15-PGDHルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するVaco503レポーター細胞株を刺激してルシフェラーゼのアウトプットを増加させることができる；(i i b) 2.5  $\mu$ Mの濃度にて、15-PGDHルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するV9mレポーター細胞株を刺激してルシフェラーゼのアウトプットを増加させることができる；(i i i b) 7.5  $\mu$ Mの濃度にて、15-PGDHルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するLS174Tレポーター細胞株を刺激してルシフェラーゼのアウトプットを増加させることができる；(i v b) 7.5  $\mu$ Mの濃度にて、TK-ウミシタケルシフェラーゼレポーターを発現する陰性対照V9m細胞株をバックグラウンドよりも20%超高いルシフェラーゼレベルまで活性化しない；および(v b) 1  $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>で組み換え15-PGDHタンパク質の酵素活性を阻害する。

#### 【0158】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、約5 nM～約10 nMの組み換え15-PGDHの濃度にて、1  $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>で、または好ましくは250 nM未満のIC<sub>50</sub>で、またはより好ましくは50 nM未満のIC<sub>50</sub>で、またはより好ましくは10 nM未満のIC<sub>50</sub>で、またはより好ましくは5 nM未満のIC<sub>50</sub>で、組み換え15-P

20

30

40

50

G D H の酵素活性を阻害できる。

【 0 1 5 9 】

他の実施形態では、15 - P G D H 阻害剤は、適切な作用物質（例えば、I L 1 - ）で A 4 5 9 細胞を刺激した後の P G E - 2 の細胞レベルを増加させることができる。

【 0 1 6 0 】

本明細書で説明される 15 - P G D H 阻害剤は、15 - P G D H および / もしくは低下したプロスタグランジンのレベルと関連している、ならびに / または対象におけるプロスタグランジンのレベルを増加させることが望ましい、疾患の防止または処置のために用いられてよい。例えば、上で説明されるように、プロスタグランジンは発毛において重要な役割を果たすことが知られている。具体的には、毛包の様々なコンパートメントまたはそれらに隣接する皮膚環境におけるプロスタグランジンの様々なタイプ（A<sub>2</sub>、F<sub>2a</sub>、E<sub>2</sub>）の内部貯蔵が毛の密度の維持と増加に不可欠であることが示されている（C o l o m b e L e t . a l , 2 0 0 7 , E x p . D e r m a t o l , 1 6 ( 9 ) , 7 6 2 - 9 ）。プロスタグランジンの分解に関与する 15 - P G D H が毛包の真皮乳頭に存在し、プロスタグランジン（特に、P G F<sub>2a</sub> および P G E<sub>2</sub>）を不活性化して頭皮のダメージおよび脱毛症を引き起こす、ということが報告されている（M i c h e l e t J F e t . a l . , 2 0 0 8 , E x p . D e r m a t o l , 1 7 ( 1 0 ) , 8 2 1 - 8 ）。従って、プロスタグランジンを分解する 15 - P G D H に対する抑制活性または阻害活性を有する本明細書で説明される化合物は、頭皮のダメージを改善する、脱毛症を防止する、および発毛を促進することができ、脱毛症の防止および発毛の促進のための医薬組成物で使用されてよい。

10

20

【 0 1 6 1 】

他の実施形態では、本明細書で説明される 15 - P G D H 阻害剤は、皮膚および / もしくは皮膚付属器の色素沈着を促進および / もしくは誘発および / もしくは刺激するための医薬組成物で、ならびに / または皮膚および / もしくは皮膚付属器の色素脱失および / もしくは白色化を防止および / もしくは制限するための作用物質として（特に、白髪を防止および / もしくは制限するための作用物質として）、使用されてよい。

【 0 1 6 2 】

一部の実施形態において、15 - P G D H 阻害剤は、皮膚の色素沈着および / もしくは発毛を促進および / もしくは刺激するために、脱毛を阻害するために、ならびに / または皮膚の損傷もしくは炎症（物理的もしくは化学的な刺激物および / または UV 曝露によって引き起こされる皮膚の損傷など）を処置するために、（例えば、局所適用で）対象の皮膚に適用されてよい。

30

【 0 1 6 3 】

さらに他の実施形態では、本明細書で説明される 15 - P G D H 阻害剤は、心血管疾患および / もしくは血管不全の疾患（レイノー病、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーおよび肺動脈高血圧症など）の防止または処置のための医薬組成物で使用されてよい。体内で産生されるプロスタグランジンホモログを含むプロスタグランジンは、血管壁の適切な作用を維持することが知られており、特に、血流のための血管拡張、血小板凝集の防止および血管壁を囲む平滑筋の増殖の調節に寄与することが知られている（Y a n . C h e n g e t . a l . , 2 0 0 6 , J . C l i n . , I n v e s t ）。さらに、プロスタグランジン産生の阻害またはその活性の喪失は、血管壁における内皮の変性、血小板凝集、および平滑筋における細胞メカニズムの機能不全を引き起こす。とりわけ、血管におけるプロスタグランジンの産生は、肺動脈高血圧症を含む高血圧症の患者において減少していることが示された。

40

【 0 1 6 4 】

他の実施形態では、本明細書で説明される 15 - P G D H 阻害剤は、口腔、腸管および / または消化管の損傷もしくは疾患あるいは炎症性腸疾患（口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎および胃潰瘍など）の防止または処置のための医薬組成物で使用されてよい。消化管疾患の代表である胃炎と胃潰瘍は、消化管の粘膜が胃酸によって消化さ

50

れて潰瘍を形成する状態と定義される。一般的に粘膜、粘膜下層、筋層および漿膜からなる胃壁において、胃潰瘍は粘膜下層と筋層にさえ損傷を与えるが、胃炎は粘膜だけに損傷を与える。胃炎と胃潰瘍の罹患率は比較的高いが、それらの原因は、未だ明らかにされていない。これまでのところ、それらは、攻撃因子と防御因子の間の不均衡、すなわち、攻撃因子の増加（胃酸またはペプシンの分泌の増加など）または防御因子の減少（胃粘膜の構造的もしくは形態的な欠陥、粘液と重炭酸イオンの分泌の減少、プロスタグランジン産生の減少等など）、によって引き起こされることが知られている。

#### 【0165】

胃炎および胃潰瘍のための現在利用可能な治療薬は、防御因子を強化するための様々な薬物（胃酸分泌に影響を与えないが既に産生された胃酸を中和する制酸剤、胃酸分泌の阻害剤、プロスタグランジン分泌の促進剤、および胃壁用のコーティング作用物質など）を含む。特に、プロスタグランジンは、胃粘膜を保護および防御するためのメカニズムを維持するのに必須であることが知られている（Wallace J. L., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65; S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5)）。以上のことを考慮すると、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、胃粘膜を保護するプロスタグランジンを分解する15-PGDHに対して抑制活性または阻害活性を示すため、消化管疾患（とりわけ、胃炎と胃潰瘍）の防止または処置に有効であり得る。

10

#### 【0166】

さらに、15-PGDH阻害剤は、他の形態の腸管損傷（放射線による毒性、化学療法による毒性、および化学療法が誘発する粘膜炎が包含されるであろう）からの保護も期待されるであろう。

20

#### 【0167】

腎臓において、プロスタグランジンは腎血流を調節し、腎血管の効果と尿細管の効果の両方による尿形成を調節するのに役立つ可能性がある。臨床研究では、慢性腎疾患を有する患者においてクレアチニークリアランスを改善するために、腎臓移植患者において移植片拒絶とシクロスポリン毒性を防止するために、糖尿病性腎症を有する患者において尿中のアルブミン排泄率とN-アセチル-D-グルコサミニダーゼレベルを低下させるために、PGE<sub>1</sub>が使用されている（Porter, Am., 1989, *J. Cardiol.*, 64: 22E-26Eを参照のこと）。さらに、米国特許第5,807,895号は、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>およびPGI<sub>2</sub>などのプロスタグランジンの静脈内投与による腎機能障害を防止する方法を開示する。さらに、プロスタグランジンは腎臓において血管拡張剤として働き、従って、腎臓におけるプロスタグランジン産生の阻害は腎機能障害をもたらす、ということが報告されている（Hao, C. M., 2008, *Annu Rev Physiol*, 70, 357-77）。

30

#### 【0168】

従って、プロスタグランジンを分解する15-PGDHに対する抑制活性または阻害活性を有する本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、腎機能障害と関連している腎疾患の防止または処置において有効である可能性がある。

40

#### 【0169】

用語「腎機能障害」は、本明細書で使用される場合、次のような徴候を包含する：正常なクレアチニークリアランスよりも低い；正常な自由水クリアランスよりも低い；正常な血中の尿素、窒素、カリウムおよび/もしくはクレアチニンのレベルよりも高い；ガンマグルタミルシンセターゼ（gamma glutamyl synthetase）、アラニンホスファチダーゼ（alanine phosphatidase）、N-アセチル-D-グルコサミニダーゼまたは-w-ミクログロブリンなどの腎臓の酵素の活性の変化；ならびにマクローアルブミン尿症（macroalbuminuria）の正常レベルを超える増加。

#### 【0170】

PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>およびPGF<sub>2α</sub>を含むプロスタグランジンはまた、骨吸収と骨形

50

成を刺激して骨の体積と強度を増加させることも示されている (H. Kawaguchi et al., Clinical Orthop. Rel. Res., 313, 1995; J. Keller et al., Eur. J. Exp. Musculoskeletal Res., 1, 1992, 8692)。上述のように 15-PGDH がプロスタグランジンの活性を阻害することを考慮すると、15-PGDH 活性の阻害は、15-PGDH によって阻害される骨吸収と骨形成の促進をもたらし得る。従って、本明細書で説明される 15-PGDH 阻害剤は、15-PGDH 活性を阻害することによって骨吸収と骨形成の促進に有効である可能性がある。15-PGDH 阻害剤はまた、骨密度を増加させるために、骨粗鬆症を処置するために、骨折の治癒を促進するために、または骨手術もしくは関節置換術の後の治癒を促進するために、または骨から骨へのインプラント、骨から人工物へのインプラント、歯科インプラントおよび骨移植の治癒を促進するために、使用されてもよい。

10

#### 【0171】

さらに他の実施形態では、本明細書で説明される 15-PGDH 阻害剤は、15-PGDH を発現する癌を処置するのに有効である可能性がある。15-PGDH の阻害は、15-PGDH を発現する癌の成長、増殖および転移を阻害し得る。

#### 【0172】

さらに他の実施形態では、本明細書で説明される 15-PGDH 阻害剤は、創傷治癒に有効である可能性がある。様々なプロスタグランジンの中で、 $\text{PGE}_2$  は、創傷治癒のためのメディエーターとして働くことが知られている。従って、創傷または火傷によって皮膚が損傷している場合、15-PGDH 活性の阻害は、 $\text{PGE}_2$  による創傷または火傷の治療効果をもたらし得る。

20

#### 【0173】

さらに、上で説明されるように、プロスタグランジンのレベルの増加は、カテニンが媒介する転写活性の増加を介して Wnt シグナル伝達経路を介したシグナル伝達を刺激することが示されている。Wnt シグナル伝達は、組織幹細胞によって利用される重要な経路であることが知られている。従って、本明細書で説明される 15-PGDH 阻害剤は、肝臓、結腸および骨髄が包含されるであろう器官において組織の再生または修復を促進することを含むであろう目的のために、組織幹細胞の数を増加させるために利用されてよい。さらに、本明細書で説明される 15-PGDH 阻害剤は、脳、目、角膜、網膜、肺、心臓、胃、小腸、脾臓、脾臓の細胞、腎臓、骨、軟骨、末梢神経を包含するがこれらに限定されない、さらなる器官において組織の再生または修復を促進するために利用されてよい。

30

#### 【0174】

組織損傷および組織修復の必要性を引き起こすかそれらと関連しており、従って、本明細書で説明される方法を用いた処置もしくは改善に適している、症候状態 (Syndromic conditions)、外傷、慢性状態、医療介入または他の状態には、急性冠症候群、急性肺損傷 (ALI)、急性心筋梗塞 (AMI)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、動脈閉塞性疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、骨折、脳浮腫、脳低灌流、バージャー病、火傷 (burns)、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発性ニューロパチー、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、うっ血性心不全、結合組織の損傷、挫傷、冠動脈疾患 (CAD)、重症虚血肢 (CLI)、クローン病、深部静脈血栓症、深い創傷、潰瘍の治癒の遅延、創傷治癒の遅延、糖尿病 (I 型と II 型)、糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病によって誘発される虚血、播種性血管内凝固 (DIC)、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、凍傷、遺伝性出血性毛細血管拡張症、虚血性血管疾患、高酸素傷害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷した腱、間欠性跛行、腸の虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流傷害、裂創、左主冠動脈疾患、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患 (P

40

50

A D)、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢性ニューロパチー、末梢血管疾患、前癌、肺水腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、固形臓器移植、脊髄損傷、卒中、軟骨下骨嚢腫、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性虚血発作(TIA)、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル・リンドウ症候群、および組織もしくは器官に対する創傷が含まれるが、これらに限定されない。

【0175】

本発明の方法を用いた処置もしくは改善に適している組織損傷および組織修復の必要性を引き起こすかそれらに関連している遺伝性障害、症候状態、外傷、慢性状態、医療介入または他の状態の他の例示的な例としては、手術に起因する虚血、化学療法、放射線療法、または細胞、組織もしくは器官の移植(transplant)もしくは移植(graft)が挙げられる。

10

【0176】

様々な実施形態において、本発明の方法は、脳血管虚血、心筋虚血、肢虚血(CLI)、心筋虚血(特に慢性心筋虚血)、虚血性心筋症、脳血管虚血、腎虚血、肺虚血、腸の虚血等を処置するのに適している。

【0177】

一部の実施形態において、虚血は、急性冠症候群、急性肺損傷(ALI)、急性心筋梗塞(AMI)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、動脈閉塞性疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、骨折、脳浮腫、脳低灌流、バージャー病、火傷(burns)、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発性ニューロパチー、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、うっ血性心不全、結合組織の損傷、挫傷、冠動脈疾患(CAD)、重症虚血肢(CLI)、クローン病、深部静脈血栓症、深い創傷、潰瘍の治癒の遅延、創傷治癒の遅延、糖尿病(I型とII型)、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病によって誘発される虚血、播種性血管内凝固(DIC)、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、虚血性血管疾患、高酸素傷害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷した腱、間欠性跛行、腸の虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流傷害、裂創、左主冠動脈疾患、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患(PAD)、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢性ニューロパチー、末梢血管疾患、前癌、肺水腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、固形臓器移植、脊髄損傷、卒中、軟骨下骨嚢腫、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性虚血発作(TIA)、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル・リンドウ症候群、および組織もしくは器官に対する創傷のうちの少なくとも1つに関連している。

20

30

【0178】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、ドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために、または移植に必要な臍帯血のユニット数を減らすために、造血幹細胞(対象の末梢血造血幹細胞もしくは臍帯幹細胞など)の調製物に与えられてよい。

40

【0179】

造血幹細胞は、骨髄系(例えば、単球およびマクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、赤血球、巨核球/血小板、樹状細胞)およびリンパ系(例えば、T細胞、B細胞、NK細胞)の系列ならびに当技術分野で公知のもの(Fei, R., et al, 米国特許第5,635,387号;McGlave, et al, 米国特許第5,460,964号;Simmons, P., et al, 米国特許第5,677,136号;Tsukamoto, et al, 米国特許第5,750,397;Schwartz, et al, 米国特許第5,759,793号;DiGiusto, et al, 米国特許第5,681,599号;Tsukamoto, et al,

50

米国特許第 5, 716, 827 号を参照のこと)を含む、生物の血液細胞のタイプの全てを生じさせる複能性幹細胞 (multipotent stem cells) である。造血幹細胞 (HSC) は、生物の生涯にわたって成熟血液細胞のレパートリー全体を生み出すことが可能であるコミットした造血前駆細胞 (HPC) を生じさせる。

【0180】

造血幹細胞および造血前駆細胞は、特に断りの無い限り、本明細書では一般に造血幹細胞として説明されており、抗原マーカー CD34 (CD34<sup>+</sup>) の存在によって識別される細胞もしくは集団を指し得る。一部の実施形態において、造血幹細胞は、抗原マーカー CD34 の存在および系列 (lin) マーカーの欠如によって識別することができ、従って、CD34<sup>+</sup>/lin<sup>-</sup>として特徴付けられる。

10

【0181】

本明細書で説明される方法において使用される造血幹細胞は、造血幹・前駆細胞 (hematopoietic stem and progenitor cells) の任意の好適な供給源から取得されてよく、高度に精製された造血幹細胞集団として、または約 0.01% ~ 約 100% の造血幹細胞を含む組成物として、提供され得る。例えば、造血幹細胞は、未分画の骨髄 (ここで、造血幹細胞は骨髄細胞集団の約 1% 未満を構成する)、臍帯血、胎盤の血液、胎盤、胎仔血液、胎仔肝臓、胎仔脾臓、ワルトンゼリー (Wharton's jelly) または動員された末梢血など、組成物で提供されてよい。

【0182】

造血幹細胞の好適な供給源は、造血系起源の細胞を含む身体の器官から単離または取得され得る。単離された細胞には、それらの元々の環境から取り出された細胞が包含され得る。例えば、細胞は、そのネイティブな状態において通常は細胞に付随する成分の一部または全てから分離された場合、単離されている。例えば、「単離された細胞集団」、「単離された細胞源」または「単離された造血幹細胞」等は、本明細書で使用される場合、1 つ以上の細胞の、それらの天然の細胞環境からの、および組織もしくは器官の他の成分との結合からの、インビトロもしくはエキスビボでの分離に対して適用され、すなわち、それは、生体内の物質とあまり結合していない。

20

【0183】

造血幹細胞は、大腿骨、臀部 (hip)、肋骨、胸骨および他の骨を含む、成体の骨髄から取得または単離されてよい。造血幹細胞を含む骨髄穿刺液は、針と注射器を使用して臀部から直接取得または単離されてよい。造血幹細胞の他の供給源には、臍帯血、胎盤の血液、動員された末梢血、ワルトンゼリー、胎盤、胎仔血液、胎仔肝臓または胎仔脾臓が包含される。特定の実施形態では、治療用途で使用するための十分な量の造血幹細胞を採取するには、ドナーにおいて幹・前駆細胞を動員する必要がある可能性がある。

30

【0184】

「造血幹細胞動員」は、幹細胞移植の前に白血球アフェレーシスを目的として骨髄から末梢血循環へ幹細胞を放出させることを指す。ドナーから採取される幹細胞の数を増やすことによって、治療用途に利用可能な幹細胞の数を著しく改善できる。動員を刺激するために造血成長因子 (例えば、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)) または化学療法剤が使用されることが多い。市販の幹細胞動員薬が存在し、これを G-CSF と組み合わせ

40

て使用して、対象への移植のための十分な量の造血幹・前駆細胞を動員することができる。例えば、移植のための十分な数の造血細胞を採取するために G-CSF とモゾビル (Genzyme Corporation) をドナーに投与してよい。造血幹細胞を動員する他の方法は、当業者には明らかであろう。

【0185】

一部の実施形態において、造血幹・前駆細胞 (HSPC) は、臍帯血から取得される。臍帯血は、当技術分野で公知の技術に従って採取されてよい (例えば、米国特許第 7, 147, 626 号および同第 7, 131, 958 号を参照のこと; これらは、そのような方法論に関して参照により本明細書に組み込まれる)。

【0186】

50

一実施形態において、HSPCは、多能性幹細胞源（例えば、人工多能性幹細胞（iPSC）および胚性幹細胞（ESC））から取得されてよい。本明細書で使用される場合、用語「人工多能性幹細胞」または「iPSC」は、多能性状態へと再プログラミングされた非多能性細胞を指す。対象の細胞が多能性状態に再プログラミングされると、その後、その細胞を所望の細胞型（造血幹細胞または造血前駆細胞など）にプログラミングできる。本明細書で使用される場合、用語「再プログラミング」は、あまり分化していない状態へと細胞の能力を高める方法に対して適用される。本明細書で使用される場合、用語「プログラミング」は、より分化した状態へと細胞の能力を低下させるか細胞を分化させる方法に対して適用される。

【0187】

一実施形態において、治療用組成物を提供するために1種以上の本明細書で説明される15-PGDH阻害剤をエキスピボで造血幹細胞に与えるか接触させてよい。一実施形態において、治療用組成物は、1種以上の15-PGDH阻害剤を用いてエキスピボで処理された造血幹細胞の集団を含んでよい。特定の実施形態では、増強されたHSPCを含む治療用組成物は、全骨髄（whole bone marrow）、臍帯血または動員された末梢血である。

【0188】

特定の実施形態では、治療用組成物は、細胞の集団を含み、ここで、細胞の集団は、約95%～約100%の造血幹細胞である。本発明は部分的に、高度に精製された造血幹細胞の治療用組成物（例えば、約95%の造血幹細胞を含む細胞の集団を含む組成物）の使用が幹細胞治療の効率を改善し得るということを企図する。現在実施されている移植の方法は通常、造血幹細胞が細胞集団全体の1%未満を構成する未分画の細胞混合物を用いる。

【0189】

一実施形態において、治療用組成物は、細胞の集団を含み、ここで、細胞の集団は、約0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%または30%未満の造血幹細胞を含む。一実施形態において、細胞の集団は、約0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%または30%未満の造血幹細胞を含む。他の実施形態では、細胞の集団は、約0.1%～約1%、約1%～約3%、約3%～約5%、約10%～15%、約15%～20%、約20%～25%、約25%～30%、約30%～35%、約35%～40%、約40%～45%、約45%～50%、約60%～70%、約70%～80%、約80%～90%、約90%～95%、または約95%～100%の造血幹細胞である。

【0190】

本発明の治療用組成物中の造血幹細胞は、その治療用組成物が投与される対象に対して自家性（autologous/autogeneic）（「自己」）または非自家性（「非自己」；例えば、同種間、同系間または異種間）であってよい。「自家性」は、本明細書で使用される場合、同じ対象からの細胞に対して適用される。「同種間」は、本明細書で使用される場合、比較される細胞とは遺伝学的に異なる、同じ種の細胞に対して適用される。「同系間」は、本明細書で使用される場合、比較される細胞と遺伝学的に同一である、異なる対象の細胞に対して適用される。「異種間」は、本明細書で使用される場合、比較される細胞とは異なる種の細胞に対して適用される。

【0191】

本発明の方法における使用のための造血幹細胞は、成熟造血細胞（骨髄穿刺液、臍帯血または動員された末梢血（動員された白血球アフェレーシス産物）からのT細胞、B細胞、NK細胞、樹状細胞、単球、顆粒球、赤血球細胞、およびそれらのコミットした前駆細胞など）が枯渇してよい。成熟した、系列にコミットした細胞は、免疫除去（immuno depletion）によって、例えば、いわゆる「系列（lineage）」抗原（CD2、CD3、CD11b、CD14、CD15、CD16、CD79、CD56、CD123、およびCD235a）のパネルに結合する抗体で固体の基材を標識することによって、枯渇させら



れる。CD34<sup>+</sup> 抗原に結合する抗体で標識された基材を用いて原始造血幹細胞を単離する後続のステップを実施して細胞の集団をさらに精製することができる。様々な細胞源から幹・前駆細胞を精製するためのキットが市販されており、特定の実施形態において、これらのキットは、本明細書で説明される方法での使用に適している。

#### 【0192】

一実施形態において、治療用組成物中の造血幹細胞の量は、少なくとも  $0.1 \times 10^5$  細胞、少なくとも  $0.5 \times 10^5$  細胞、少なくとも  $1 \times 10^5$  細胞、少なくとも  $5 \times 10^5$  細胞、少なくとも  $10 \times 10^5$  細胞、少なくとも  $0.5 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $0.75 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $1 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $1.25 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $1.5 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $1.75 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $2 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $2.5 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $3 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $4 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $5 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $10 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $15 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $20 \times 10^6$  細胞、少なくとも  $25 \times 10^6$  細胞、または少なくとも  $30 \times 10^6$  細胞である。

10

#### 【0193】

一実施形態において、治療用組成物中の造血幹細胞の量は、部分的な、または単一の、血液の索 (a partial or single cord of blood) における HSPC の量であるか、あるいは少なくとも  $0.1 \times 10^5$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $0.5 \times 10^5$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $1 \times 10^5$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $5 \times 10^5$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $10 \times 10^5$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $0.5 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $0.75 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $1 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $1.25 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $1.5 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $1.75 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $2 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $2.5 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $3 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $4 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $5 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $10 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $15 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $20 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、少なくとも  $25 \times 10^6$  細胞 / kg 体重、または少なくとも  $30 \times 10^6$  細胞 / kg 体重である。

20

#### 【0194】

1 種以上の 15 - PGDH 阻害剤を与えられた造血幹細胞の調製物および / または造血幹細胞と 1 種以上の 15 - PGDH 阻害剤とを含む治療用組成物は、造血幹細胞移植を改善するために、ならびに虚血もしくは虚血により損傷した組織の処置において、ならびに虚血組織へのさらなる損傷の低減および / または細胞動員を介した虚血組織への損傷の修復、虚血組織における血管新生の改善、虚血の部位における組織再生の改善、虚血組織のネクロシスもしくはアポトーシスの低減および / または虚血の部位における細胞生存の増加において、使用されてよい。特定の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤で処理された造血幹細胞の調製物および / または 15 - PGDH 阻害剤と造血幹細胞の治療用組成物は、骨髄破壊的治療を受けたか受けることが予定されている対象など、造血系の再構成を必要とする対象に対して有用である。

30

#### 【0195】

15 - PGDH 阻害剤で処理された造血幹細胞の調製物および / または 15 - PGDH 阻害剤と造血幹細胞の治療用組成物で処置されてよい対象には、様々なタイプの白血病、貧血、リンパ腫、骨髄腫、免疫不全障害および固形腫瘍を有するか有すると診断された対象が包含され得る。また、対象には、悪性疾患の治療過程中的なものまたは遺伝子治療の構成要素など、幹細胞移植または骨髄移植の候補であるヒトも包含される。また、対象には、同種移植のための幹細胞もしくは骨髄を提供する個人または動物も包含され得る。特定の実施形態では、対象は、骨髄破壊的な照射療法もしくは化学療法を受けていてよいか、骨髄破壊をもたらす急性の放射線傷害もしくは化学傷害を経験してよい。特定の実施形態では、対象は、様々な癌治療中のものなど、照射療法もしくは化学療法を受けていてよい。典型的な対象には、作用物質または幹細胞もしくは骨髄の移植によって調節できる

40

50

異常な量（「正常な」または「健康な」対象よりも低いか高い量）の１種以上の生理学的活動を示す動物が包含される。

【０１９６】

また、１５ - P G D H 阻害剤で処理された造血幹細胞の調製物および／または１５ - P G D H 阻害剤と造血幹細胞の治療用組成物で処置されてよい対象には、癌に対する化学療法もしくは放射線療法を受けている対象、ならびに非悪性血液障害、特に免疫不全（例えば、S C I D、ファンconi貧血、重症再生不良性貧血、または先天性ヘモグロビン異常症、または代謝性蓄積症（metabolic storage diseases）（とりわけ、ハーラー病、ハンター病、マンノシドーシスなど））、または癌、特に血液悪性腫瘍（急性白血病、慢性白血病（骨髄性またはリンパ性）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫）、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群など）、もしくは固形腫瘍などの非血液癌（乳癌、卵巣癌、脳癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、皮膚癌、肝臓癌または膵臓癌が包含される）、を患っている（例えば、それに苦しんでいる）対象も包含され得る。

10

【０１９７】

また、対象には、再生不良性貧血、免疫障害（重症複合免疫不全症候群またはループス）、骨髄異形成、サラセミア（thalassemia）、鎌状赤血球症またはウイスコット・アルドリッチ症候群を患っている対象も包含され得る。一部の実施形態において、対象は、放射線療法、化学療法、または骨髄抑制薬物（ジドブジン（zidovadine）、クロラムフェニコール（chloramphenicol）またはガンシクロビル（ganciclovir））による処置などの別の一次処置の副作用もしくは合併症の結果である障害を患っている。そのような障害には、好中球減少症、貧血、血小板減少症および免疫機能障害が包含される。他の対象は、骨髄の幹細胞もしくは前駆細胞に損傷を引き起こす感染（例えば、ウイルス感染、細菌感染または真菌感染）によって引き起こされる障害を有してよい。

20

【０１９８】

さらに、以下の状態を患っている対象も、１５ - P G D H 阻害剤で処理された造血幹細胞の調製物および／または１５ - P G D H 阻害剤と造血幹細胞の治療用組成物を用いた処置から恩恵を受け得る：リンパ球減少症、リンパ漏、リンパうっ滞、赤血球減少症（erythrocytopenia）、赤血球変性障害（erthrodegenerative disorders）、赤芽球減少症、白赤芽球症；赤血球崩壊（erythroclasis）、サラセミア、骨髄異形成、骨髄線維症、血小板減少症、播種性血管内凝固（D I C）、免疫性（自己免疫性）血小板減少性紫斑病（I T P）、H I Vによって誘発されるI T P、骨髄異形成；血小板増加性疾患（thrombocytotic disease）、血小板増加症、先天性好中球減少症（コストマン症候群およびシュワハマン・ダイヤモンド症候群など）、新生物に関連する好中球減少症（neoplastic associated neutropenias）、小児期および成人の周期性好中球減少症；感染後の好中球減少症；骨髄異形成症候群；化学療法および放射線療法と関連する好中球減少症；慢性肉芽腫性疾患；ムコ多糖症；ダイヤモンド・ブラックファン貧血；鎌状赤血球症；または重症型サラセミア。

30

【０１９９】

他の実施形態では、１５ - P G D H 阻害剤で処理された造血幹細胞の調製物および／または１５ - P G D H 阻害剤と造血幹細胞の治療用組成物は、虚血組織を処置するための、または組織虚血に関連する１種以上の症状（器官の機能の障害もしくは喪失（限定されるものではないが脳、腎臓もしくは心臓の機能の障害もしくは喪失が包含される）、痙攣、跛行、痺れ、ピリピリ感、脱力感、疼痛、創傷治癒の低減、炎症、皮膚の変色、および壊疽が包含されるが、これらに限定されない）を処置もしくは改善するための、細胞療法において用いられてよい。

40

【０２００】

一実施形態において、対象は、虚血組織または虚血によって損傷した組織の少なくとも１つの症状を示す。特定の実施形態では、対象は、虚血組織または虚血によって損傷した組織を有するか有するリスクのあるヒト、例えば、糖尿病、末梢血管疾患、閉塞性血栓性血管炎、血管炎、心血管疾患、冠動脈疾患もしくは心不全、または脳血管疾患、心血管疾患

50

、または脳血管疾患を有する対象、である。

【0201】

対象において虚血を引き起こすか虚血に関連している、または虚血のリスクを高める、従って本明細書で説明される方法を用いた処置もしくは改善に適している、遺伝性障害、症候状態、外傷、慢性状態、医療介入または他の状態の例示的な例としては、急性冠症候群、急性肺損傷（ALI）、急性心筋梗塞（AMI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、動脈閉塞性疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、骨折、脳浮腫、脳低灌流、バージャー病、火傷（burns）、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発性ニューロパチー、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、うっ血性心不全、結合組織の損傷、挫傷、冠動脈疾患（CAD）、重症虚血肢（CLI）、クローン病、深部静脈血栓症、深い創傷、潰瘍の治癒の遅延、創傷治癒の遅延、糖尿病（I型とII型）、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病によって誘発される虚血、播種性血管内凝固（DIC）、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、凍傷、遺伝性出血性毛細血管拡張症、虚血性血管疾患、高酸素傷害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷した腱、間欠性跛行、腸の虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流傷害、裂創、左主冠動脈疾患、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患（PAD）、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢性ニューロパチー、末梢血管疾患、前癌、肺水腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、固形臓器移植、脊髄損傷、卒中、軟骨下骨嚢腫、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性虚血発作（TIA）、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル・リンドウ症候群、および組織もしくは器官に対する創傷が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0202】

対象において虚血を引き起こすか虚血に関連している、または虚血のリスクを高める、または本発明の方法を用いた処置もしくは改善に適している虚血の1種以上の症状の呈示を対象に引き起こす、遺伝性障害、症候状態、外傷、慢性状態、医療介入または他の状態の他の例示的な例としては、手術に起因する虚血、化学療法、放射線療法、または細胞、組織もしくは器官の移植（transplant）もしくは移植（graft）が挙げられる。

30

【0203】

様々な実施形態において、本発明の方法は、脳血管虚血、心筋虚血、重症肢虚血（CLI）、心筋虚血（特に慢性心筋虚血）、虚血性心筋症、脳血管虚血、腎虚血、肺虚血、腸の虚血等を処置するのに適している。

【0204】

様々な実施形態において、本発明は、組織への血流、酸素供給、グルコース供給または栄養素の供給を増加させることが望ましい虚血組織を処置するために本明細書で開示される治療用細胞組成物を用いることができるということを企図する。

【0205】

一部の実施形態において、組織幹細胞（神経幹細胞、間葉系幹細胞、または他の組織を生じさせることができる幹細胞など）の調製物および/または多能性幹細胞の調製物に15-PGDH阻害剤が与えられてよい。

40

【0206】

一実施形態において、組織幹細胞は、多能性幹細胞源（例えば、人工多能性幹細胞（iPSC）および胚性幹細胞（ESC））から取得されてよい。本明細書で使用される場合、用語「人工多能性幹細胞」または「iPSC」は、多能性状態へと再プログラミングされた非多能性細胞を指す。対象の細胞が多能性状態に再プログラミングされると、その後、その細胞を所望の細胞型（造血幹細胞または造血前駆細胞など）にプログラミングできる。本明細書で使用される場合、用語「再プログラミング」は、あまり分化していない状態へと細胞の能力を高める方法に対して適用される。本明細書で使用される場合、用語「

50

「プログラミング」は、より分化した状態へと細胞の能力を低下させるか細胞を分化させる方法に対して適用される。

【0207】

一部の実施形態において、治療用組成物を提供するために1種以上の本明細書で説明される15-PGDH阻害剤をエキスピボで組織幹細胞および/または多能性幹細胞に与えるか接触させてよい。一実施形態において、治療用組成物は、1種以上の15-PGDH阻害剤を用いてエキスピボで処理された組織幹細胞の集団を含んでよい。

【0208】

特定の実施形態では、治療用組成物は、細胞の集団を含み、ここで、細胞の集団は、約95%~約100%の組織幹細胞である。本発明は部分的に、高度に精製された組織幹細胞の治療用組成物(例えば、約95%の組織幹細胞を含む細胞の集団を含む組成物)の使用が幹細胞治療の効率を改善し得るということを企図する。

【0209】

一部の実施形態において、治療用組成物は、細胞の集団を含み、ここで、細胞の集団は、約0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%または30%未満の組織幹細胞を含む。一部の実施形態において、細胞の集団は、約0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%または30%未満の組織幹細胞を含む。他の実施形態では、細胞の集団は、約0.1%~約1%、約1%~約3%、約3%~約5%、約10%~15%、約15%~20%、約20%~25%、約25%~30%、約30%~35%、約35%~40%、約40%~45%、約45%~50%、約60%~70%、約70%~80%、約80%~90%、約90%~95%、または約95%~100%の組織幹細胞である。

【0210】

本発明の治療用組成物中の組織幹細胞は、その治療用組成物が投与される対象に対して自家性(autologous/autogeneic)(「自己」)または非自家性(「非自己」;例えば、同種間、同系間または異種間)であってよい。「自家性」は、本明細書で使用される場合、同じ対象からの細胞に対して適用される。「同種間」は、本明細書で使用される場合、比較される細胞とは遺伝学的に異なる、同じ種の細胞に対して適用される。「同系間」は、本明細書で使用される場合、比較される細胞と遺伝学的に同一である、異なる対象の細胞に対して適用される。「異種間」は、本明細書で使用される場合、比較される細胞とは異なる種の細胞に対して適用される。

【0211】

1種以上15-PGDH阻害剤を与えられた組織幹細胞の調製物および/または組織幹細胞と1種以上の15-PGDH阻害剤とを含む治療用組成物は、組織幹細胞移植を改善するために、ならびに損傷した組織の処置において、ならびにさらなる組織損傷組織の低減および/または幹細胞の動員を介した損傷組織の再生の増強および/または組織損傷部位における細胞生存の増加において、用いられてよい。

【0212】

組織損傷、および組織修復の必要性、を生じさせるかそれらと関連している、従って本明細書で説明される方法を用いた処置もしくは改善に適している、症候状態、外傷、慢性状態、医療介入または他の状態には、急性冠症候群、急性肺損傷(ALI)、急性心筋梗塞(AMI)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、動脈閉塞性疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、骨折、脳浮腫、脳低灌流、パージャー病、火傷(burns)、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発性ニューロパシー、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、うっ血性心不全、結合組織の損傷、挫傷、冠動脈疾患(CAD)、重症虚血肢(CLI)、クローン病、深部静脈血栓症、深い創傷、潰瘍の治療の遅延、創傷治療の遅延、糖尿病(I型とII型)、糖尿病、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病によって誘発される虚血、播種性血管内凝固(DIC)、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、凍傷、遺伝性出血性毛細血管拡張症、虚血性血管疾患、高酸素傷害、低酸素症、炎症、炎症性腸

10

20

30

40

50

疾患、炎症性疾患、損傷した腱、間欠性跛行、腸の虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流傷害、裂創、左主冠動脈疾患、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患（PAD）、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢性ニューロパチー、末梢血管疾患、前癌、肺水腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、固形臓器移植、脊髄損傷、卒中、軟骨下骨嚢腫、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性虚血発作（TIA）、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル・リンドウ症候群、および組織もしくは器官に対する創傷が包含されるが、これらに限定されない。

【0213】

本発明の方法を用いた処置もしくは改善に適している、組織損傷、および組織修復の必要性、を生じさせるかそれらに関連している、遺伝性障害、症候状態、外傷、慢性状態、医療介入または他の状態の他の例示的な例としては、手術に起因する虚血、化学療法、放射線療法、または細胞、組織もしくは器官の移植（transplant）もしくは移植（graft）が挙げられる。

【0214】

様々な実施形態において、本発明の方法は、脳血管虚血、心筋虚血、肢虚血（CLI）、心筋虚血（特に慢性心筋虚血）、虚血性心筋症、脳血管虚血、腎虚血、肺虚血、腸の虚血等を処置するのに適している。

【0215】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、ドナー骨髄移植片またはドナー造血幹細胞移植片の適合性を高めるために骨髄移植片ドナーまたは造血幹細胞ドナーに投与されてよい。

【0216】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤はまた、対象において幹細胞を増加させるために、またはドナー移植片としての骨髄の適合性を高めるために、対象の骨髄に投与されてもよい。

【0217】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、組織移植片拒絶を軽減するために、骨髄移植片の生着を向上させるために、造血幹細胞移植片もしくは臍帯血幹細胞移植片の生着を向上させるために、造血幹細胞移植片もしくは臍帯幹細胞移植片の生着を向上させるために、および/または対象への移植に必要な臍帯血のユニット数を減らすために、対象に投与されてよい。投与は、例えば、放射線療法、化学療法または免疫抑制療法による対象もしくは対象の骨髄の処置の後であってよい。

【0218】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、他の処置または増殖因子の投与を減らすために、骨髄移植の、造血幹細胞移植の、または臍帯血幹細胞移植の、レシピエントに投与されてよい。

【0219】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、骨髄移植後に、臍帯血移植後に、造血幹細胞の移植後に、従来の化学療法後に、放射線治療後に、ならびに再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症を含むがこれらに限定されない疾患に由来する好中球減少症、他の骨髄疾患に由来する好中球減少症、薬物誘発性好中球減少症、免疫性好中球減少症、特発性好中球減少症を有する個体において、ならびにHIV、CMVおよびパルボウイルスを含むがこれらに限定されないウイルスの感染後に、好中球の回復を向上させるために対象に投与されてよい。

【0220】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、骨髄移植後に、臍帯血移植後に、造血幹細胞の移植後に、従来の化学療法後に、放射線治療後に、ならびに再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症を含むがこれらに限定されない疾患に由来する好中球減少症、他

10

20

30

40

50

の骨髄疾患に由来する血小板減少症、薬物誘発性血小板減少症、免疫性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少症を有する個体において、ならびにH I V、C M Vおよびパルボウイルスを含むがこれらに限定されないウイルスの感染後に、血小板の回復を向上させるために対象に投与されてよい。

【0221】

さらに他の実施形態では、15 - P G D H阻害剤は、骨髄移植後に、臍帯血移植後に、造血幹細胞の移植後に、従来の化学療法後に、放射線治療後に、ならびに再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症を含むがこれらに限定されない疾患に由来する貧血、他の骨髄疾患に由来する貧血、薬物誘発性貧血、免疫介在性貧血、慢性疾患の貧血、特発性貧血 (idiopathic anemia) を有する個体において、ならびにH I V、C M Vおよびパルボ

10

【0222】

一部の実施形態において、15 - P G D H阻害剤は、骨髄移植後に、臍帯血移植後に、造血幹細胞の移植後に、従来の化学療法後に、放射線治療後に、他の骨髄疾患を有する個体において、ウイルス感染の後の血球減少症を有する個体において、および血球減少症を有する個体において、骨髄幹細胞数の数を向上させるために対象に投与されてよい。

【0223】

他の実施形態では、15 - P G D H阻害剤は、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症および貧血を含むがこれらに限定されない血球減少症を有する個体に投与されたサイトカインに対する応答を向上させるために対象に投与されてよい。S W 0 3 3 2 9 1によって応答が向上し得るサイトカインには、G - C S F、G M - C S F、E P O、I L - 3、I L - 6、T P O、S C FおよびT P O - R A (トロンボポエチン受容体アゴニスト) が包含されるが、これらに限定されない。

20

【0224】

さらなる実施形態において、15 - P G D H阻害剤は、移植片拒絶を軽減するために、移植片の生着を向上させるために、放射線療法、化学療法または免疫抑制療法による対象もしくは対象の骨髄の処置の後に移植片の生着を向上させるために、放射線被曝の毒性作用もしくは致死的作用に対する抵抗性を付与するために、サイトキサン毒性作用、フルダラビンの毒性作用、化学療法の毒性作用もしくは免疫抑制療法の毒性作用に対する抵抗性を付与するために、感染を減らすために、および/または放射線による肺毒性を減らすために、対象に、または対象の組織移植片に、投与されてよい。

30

【0225】

他の実施形態では、15 - P G D H阻害剤は、移植後に組織の再生と修復を加速させるために、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞または他の組織のための幹細胞の移植を含むがこれらに限定されない組織幹細胞移植のレシピエントに投与されてよい。

【0226】

一部の実施形態において、15 - P G D H阻害剤の投与は、好中球を増加させる目的でG - C S Fと組み合わせられてよい。

【0227】

他の実施形態では、15 - P G D H阻害剤の投与は、好中球を増加させる目的で造血性サイトカインと組み合わせられてよい。

40

【0228】

さらに他の実施形態では、15 - P G D H阻害剤の投与は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および/または末梢血造血幹細胞を動員する目的で、G - C S Fと組み合わせられてよい。

【0229】

他の実施形態では、15 - P G D H阻害剤の投与は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および/または末梢血造血幹細胞を動員する目的で、造血サイトカインと組み合わせられてよい。

50

## 【 0 2 3 0 】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤の投与は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および / または末梢血造血幹細胞を動員する目的で、第2の作用物質（プレリキサホルが包含される）と組み合わせられてよい。

## 【 0 2 3 1 】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および / または造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞を動員する目的で、G - CSF と組み合わせられてよい。

## 【 0 2 3 2 】

さらに他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および / または造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞を動員する目的で、造血サイトカインと組み合わせられてよい。

10

## 【 0 2 3 3 】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的で、および / または造血幹細胞移植における使用のための末梢血造血幹細胞を動員する目的で、第2の作用物質（プレリキサホルが包含される）と組み合わせられてよい。

## 【 0 2 3 4 】

さらに他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、血液または骨髄における造血幹細胞の数を増加させる目的で G - CSF と組み合わせられてよい。

20

## 【 0 2 3 5 】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤の投与は、血液または骨髄における造血幹細胞の数を増加させる目的で造血サイトカインと組み合わせられてよい。

## 【 0 2 3 6 】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤は、線維症および様々な線維性の疾患、障害もしくは状態を処置および / または防止するために、ならびに線維症の症状（コラーゲン沈着、炎症性サイトカインの発現および炎症性細胞浸潤など）を低減するために、用いられてよい。

## 【 0 2 3 7 】

一部の実施形態において、線維性の疾患、障害もしくは状態を処置または防止する方法は、線維性の疾患、障害もしくは状態または他の関連する疾患、障害もしくは状態の少なくとも1つの症状もしくは特徴が強度、重症度もしくは頻度の点で低減されるかその発症が遅れるように15 - PGDH 阻害剤の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

30

## 【 0 2 3 8 】

本明細書で使用される場合、用語「線維性の」疾患、障害もしくは状態には、全体的もしくは部分的に線維状物質の過剰生産（細胞外マトリックス内の線維性物質の過剰生産が包含される）またはマトリックス関連成分の異常な、機能のない、および / もしくは過剰な、蓄積による正常組織の要素の置換えを特徴とする疾患、障害もしくは状態が包含される。線維性の疾患、障害もしくは状態には、線維形成に関連するバイオロジーもしくは病状が明らかである急性および慢性の臨床的または亜臨床的な呈示が包含されてよい。

40

## 【 0 2 3 9 】

線維性の疾患、障害および状態の例としては、全身性硬化症、多巣性線維性硬化症、腎性全身性線維症、強皮症（モルフェア、汎発性モルフェアまたは線状強皮症が包含される）、強皮症の移植片対宿主病、腎線維症（糸球体硬化症、腎尿細管間質性線維症、進行性腎疾患または糖尿病性腎症が包含される）、心臓線維症（例えば、心筋線維症）、肺線維症（例えば、糸球体硬化肺線維症、特発性肺線維症、珪肺症、石綿肺、間質性肺疾患、間質性線維性肺疾患、および化学療法 / 放射線誘発性肺線維症）、口腔線維症、心内膜心筋線維症、三角筋線維症、膵炎、炎症性腸疾患、クローン病、結節性筋膜炎、好酸球性筋膜炎

50

炎、様々な度合いでの線維組織による正常な筋組織の置換えを特徴とする一般的な線維症候群、後腹膜線維症、肝線維症、肝硬変、慢性腎不全、骨髓線維症 (myelofibrosis/ bone marrow fibrosis)、薬物誘発性麦角中毒、リ・フラウメニ症候群におけるグリオブラストーマ、孤発性のグリオブラストーマ、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、骨髓増殖性症候群、婦人科癌、カボジ肉腫、ハンセン病、コラーゲン性大腸炎、急性線維症、器官特異的な線維症等が挙げられる。

#### 【0240】

例示的な器官特異的な線維性障害には、肺線維症、肺高血圧症、嚢胞性線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肝線維症、腎線維症、NASH等が含まれるが、これらに限定されない。多くの線維性の疾患、障害もしくは状態は、冒された組織における細胞外マトリックスの無秩序および/または過剰な沈着を有する。線維症は、炎症に関連する、基礎疾患の症状として生じる、および/または外科的処置もしくは創傷治癒のプロセスによって引き起こされる可能性がある。放置された線維症は、その下にある器官もしくは組織の構造の破壊 (一般に癒痕と呼ばれる) をもたらし得る。

#### 【0241】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、肺の線維症を処置または防止するために用いられてよい。肺の線維症は、肺線維症、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、特発性肺線維症、サルコイドーシス、嚢胞性線維症、家族性肺線維症、珪肺症、石綿肺、炭坑夫塵肺、炭素塵肺、過敏性肺炎、無機粉塵の吸入によって引き起こされる肺線維症、感染病原体によって引き起こされる肺線維症、有害なガス、エアロゾル、ケミカルダスト、煙もしくは蒸気の吸引によって引き起こされる肺線維症、薬物誘発性間質性肺疾患、または肺高血圧症、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されてよい。

#### 【0242】

肺線維症は、線維芽細胞の増殖、細胞外マトリックスタンパク質の過剰な蓄積および異常な肺胞構造を伴う、肺組織の進行性癒痕を特徴とする。肥厚した硬い組織は、肺が適切に機能することを困難にして息切れなどの呼吸障害をもたらす、最終的には致命的になり得る。肺線維症は、急性肺損傷、ウイルス感染、毒素への曝露、放射線、慢性疾患、薬物治療によって引き起こされる可能性があるか、または特発性 (すなわち、根底にある原因が不明) である可能性がある。

#### 【0243】

特発性肺線維症における古典的な所見は、多くの場合肺の基部で、肺の表面の外層に隣接する小さな泡 (水疱として知られている) を伴う肺のびまん性末梢癒痕を示す。特発性肺線維症は、緩徐で絶え間のない進行を示すことが多い。早い段階で、患者は、原因不明の乾いた咳の症状を訴えることが多い。次に、ますます活動性が低下することによって引き起こされる息切れ (呼吸困難) が始まり、時間と共に悪化する。最終的に、息切れは、身体を不自由にし、全ての活動を制限し、さらには、静かに座っている間でも生じるようになる。より稀な症例では、線維症が急速に進行することがあり、呼吸困難と身体障害が疾患の発症から数週間～数ヶ月で生じる。この形態の肺線維症は、ハーマン・リッチ症候群 (Hamman-Rich syndrome) と呼ばれている。

#### 【0244】

肺高血圧症は、肺動脈、肺静脈および/または肺毛細血管を含む肺血管系の血圧の上昇によって特徴付けられる。異常に高い圧力は、心臓の右心室に負担をかけ、それを拡張させる。時間と共に、右心室は衰弱して肺に十分な血液を送り出す能力を失い、心不全の発症につながる可能性がある。肺高血圧症は、慢性肝疾患および肝硬変、リウマチ性障害 (強皮症または全身性エリテマトーデス (ループス) など) ならびに肺の状態 (腫瘍、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および肺線維症が含まれる) など、他の医学的状態の結果として生じる可能性がある。肺線維症は、肺高血圧症をもたらす、肺血管系の狭窄につながる可能性がある。

#### 【0245】



慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、慢性気管支炎または肺気腫を伴うことが多い一般的な肺疾患である。症状には、多くの場合、咳、粘液の蓄積、疲労、喘鳴および呼吸器感染が含まれ得る。

#### 【0246】

慢性気管支炎および肺気腫は、気道が狭くなる肺の疾患である。これは、肺への、および肺からの、空気の流れの制限につながり、息切れ（呼吸困難）を引き起こす。臨床診療において、COPDは、肺機能検査でのその特徴的に低い気流によって定義される。

#### 【0247】

大気道における肺の損傷および炎症は、慢性気管支炎をもたらす。肺の気道において、慢性気管支炎の特徴は、気道の杯細胞と粘液腺の数の増加（過形成）とサイズの増加（肥大）である。結果として、気道内に粘液が通常よりも多く存在し、これが、気道の狭窄の一因となり、痰を伴う咳を引き起こす。顕微鏡的には、炎症細胞による気道壁の浸潤が存在する。炎症に続いて、壁を厚くするとともに気道の狭窄をもたらす瘢痕化とリモデリングが生じる。慢性気管支炎が進行すると、扁平上皮化生（気道の内側を覆う組織における異常な変化）と線維症（気道壁のさらなる肥厚と瘢痕化）が生じる。これらの変化の結果は、気流の制限と呼吸困難である。

#### 【0248】

喘息は、気道の炎症と狭窄を特徴とする慢性肺疾患である。喘息は、何度も再発する喘鳴、胸の圧迫感、息切れおよび咳嗽を引き起こす。腫脹および粘液の過剰生産は、さらなる気道狭窄および症状の悪化を引き起こし得る。喘息ではマトリックスの分解が増加する可能性があり、これが喘息における気道の機械的変化の一因である可能性がある、という証拠が存在する（その全体が参照により本明細書に組み込まれるRobertson et al. (1995) Chest 107:111 S-117 S）。細胞外マトリックス分解の治療は、喘息の症状を改善する可能性がある。

#### 【0249】

嚢胞性線維症は、上皮を横断するクロライドとナトリウムの異常な輸送を特徴とする劣性の多系統遺伝性疾患であり、肺、脾臓、肝臓、腸および生殖器系に粘性の高い分泌物をもたらす。嚢胞性線維症は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）というタンパク質の遺伝子における変異によって引き起こされる。肺の疾患は、肺に線維性傷害と構造変化を引き起こす可能性がある、粘液の蓄積による気道の詰まり、粘液線毛クリアランスの減少、および結果として生じる炎症に起因する。線維性肺損傷は時間と共に進行し、一部の嚢胞性線維症患者は、肺の移植を必要とするようになる。

#### 【0250】

嚢胞性線維症を患っている対象の一般的な症状には、粘性の高い粘液の蓄積、大量の痰の産生、頻繁な胸部感染、頻繁な咳嗽、頻繁な息切れ、炎症、運動能力の低下、肺と副鼻腔の日和見感染（*Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae*、*Mycobacterium avium*および*Pseudomonas aeruginosa*が包含されるが、これらに限定されない）、肺炎、結核、気管支拡張症、喀血、肺高血圧症（およびその結果生じる心不全）、低酸素症、呼吸不全、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔の粘液、副鼻腔感染、顔面痛、発熱、過剰な鼻水、鼻ポリープの発症、心肺合併症、CF関連糖尿病、直腸脱、脾炎、吸収不良、腸閉塞、脾外分泌機能不全、胆管閉塞、および肝硬変が包含されるが、これらに限定されない。

#### 【0251】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、術後癒着形成によって引き起こされる線維性の疾患、障害もしくは状態を処置または防止するために用いられてよい。術後癒着形成は、一般的な手術の合併症である。機械的損傷、虚血および感染による癒着の形成は、手術後の罹患率と死亡率を高め得る。洗練された外科的処置は癒着形成の規模を減少させることができるが、癒着は滅多に除去されず、有効な補助的療法が必要である。このプロセスに関連する線維症の低減は、疼痛、閉塞および手術の他の合併症を低減し、治癒と回

10

20

30

40

50

復を促進し得る。

【0252】

哺乳動物の組織における創傷（すなわち、裂創、割れ目）は、組織の破壊および創傷面における微小血管の凝固をもたらす。そのような組織の修復は、傷害に対する秩序だてて制御された細胞応答を表す。軟組織の創傷は、サイズに関係なく、同様の様式で治癒する。組織の成長と修復は、酸素勾配の存在下で細胞の増殖と血管新生が起こる生物学的システムである。組織修復の間に起こる一連の形態学的および構造的な変化は詳細に特徴付けられており、一部の場合では定量化されている（例えば、The Surgical Wound, pp. 1 - 18, ed. F. Dineen & G. Hildrick - Smith (Lea & Febiger, Philadelphia: 1981) の Hunt, T. K., et al., 「Coagulation and macrophage stimulation of angiogenesis and wound healing」を参照のこと）。細胞の形態は、3つの異なるゾーンからなる。中央の無血管の創傷スペースは、酸素欠乏状態、アシドーシス状態および過炭酸状態であり、乳酸レベルが高い。創傷スペースに隣接するのが、分裂している線維芽細胞が集合している局所貧血（虚血）の勾配ゾーンである。リーディングゾーンの背後は、成熟線維芽細胞と多数の新たに形成された毛細血管（すなわち、新血管新生）とを特徴とする活発なコラーゲン合成の領域である。米国特許第5,015,629号および同第7,022,675号（それぞれ、参照により本明細書に組み込まれる）は、創傷修復の速度を高めるための方法と組成物を開示する。

10

20

【0253】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、処置を必要とする対象に投与することによって対象における瘢痕形成を低減または防止するために用いられてよい。瘢痕形成は、治癒プロセスのうちの自然な部分である。創傷における無秩序なコラーゲンの合成と沈着は、過剰な厚い、または隆起した、瘢痕形成をもたらす得る。一般に、創傷が大きければ大きいほど、治癒に時間がかかり、傷跡が残る可能性が高くなる。

【0254】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、皮膚における瘢痕形成または強皮症を低減または防止するために用いられてよい。皮膚における瘢痕にはいくつかのタイプが存在する。肥厚性瘢痕は、最初の傷害の境界の内側に位置する、隆起したピンクがかった赤色の領域である。それらは、痒いと説明されることが多い。一部の場合では、肥厚性瘢痕は、自ずと縮小して消失する。ケロイドは、最初の傷害の領域よりも遥かに広い領域を覆う傾向がある、隆起した濃い赤色の領域です。外科的に切除した場合でも、ケロイドは再発する傾向がある。萎縮性瘢痕は、皮膚の陥没（重度のざ瘡から形成されることがあるものなど）である。それらは、再構築プロセスの間にコラーゲンを破壊して窪みの領域を残す炎症によって引き起こされる。

30

【0255】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、全身性硬化症を処置または防止するために用いられてよい。全身性硬化症は、微小血管系の変化、免疫系の障害ならびに結合組織へのコラーゲンおよび他のマトリックス物質の大量沈着を特徴とする全身性結合組織疾患である。全身性硬化症は、皮膚および内臓（消化管、肺、心臓および腎臓など）の結合組織に影響を及ぼす臨床的に不均質な全身性の障害である。全身性硬化症に起因する線維症の低減は、症状を改善する、および/または冒された組織におけるさらなる合併症を防止する可能性がある。

40

【0256】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、肝線維症を処置または防止するために用いられてよい。肝線維症は、慢性肝疾患、ウイルスによって誘発される肝硬変、B型肝炎ウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、D型肝炎ウイルス感染、住血吸虫症、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝疾患もしくは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、NASH関連肝硬変、肥満、糖尿病、タンパク質栄養失調、冠動脈疾患、自己免疫性肝炎、嚢胞

50

性線維症、 1 - アンチトリプシン欠乏症、原発性胆汁性肝硬変、薬物反応、および毒素への曝露に起因し得る。

【0257】

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、一般的な肝疾患である。それは、アルコール性肝疾患に似ているが、アルコールをほとんど飲まないか全く飲まない人々で生じる。NASHの主な特徴は、炎症と損傷に加えて、肝臓の脂肪である。それにもかかわらず、NASHは重症化する可能性があり、肝臓が恒久的に損傷を受けて傷つき、もはや正常に機能できない、肝硬変につながる可能性がある。

【0258】

NASHは通常、症状がほとんど無いか全く無い無症候性の疾患である。患者は一般的に初期段階では調子が良く、疾患がより進行するか肝硬変が発症すると症状（疲労、体重減少、脱力感など）が出始めるに過ぎない。NASHの進行には数年、さらには数十年、かかる可能性がある。そのプロセスは停止する可能性があり、一部の 경우에는、特定の治療を施さなくても自ずと逆転し始めることさえある。または、NASHは緩徐に悪化して肝臓における瘢痕化もしくは線維症の出現と蓄積を引き起こし得る。線維症が悪化すると肝硬変が発症し、肝臓は重度に傷つき、硬化し、正常に機能できなくなる。NASHを有する全ての者が肝硬変を発症するわけではないが、一旦深刻な瘢痕化または肝硬変が現れると、その進行を止めることができる処置はほとんど存在しない。肝硬変を有する者は、体液貯留、筋消耗、腸からの出血、および肝不全を経験する。肝臓移植は、肝不全を伴う進行した肝硬変に対する唯一の治療法であり、NASHを有する人々において、ますます移植が実施されている。NASHは、C型肝炎とアルコール性肝疾患の次に、アメリカにおける肝硬変の主要な原因の1つとしてランクされている。

【0259】

一部の実施形態において、15 - PGDH阻害剤は、腎線維症を処置または防止するために用いられてよい。腎線維症は、腎不全の後の透析、カテーテル留置、腎症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、慢性腎不全、急性腎傷害、末期の腎疾患もしくは腎不全に起因し得る。

【0260】

腎線維症（腎臓の線維症）は、腎臓における線維状の結合組織の過剰な形成に起因する。腎線維症は、著しい罹患率と脂肪率を生じさせ、透析または腎移植の必要性をもたらす。線維症は、腎臓の機能ユニットであるネフロン の濾過コンポーネントまたは再吸収コンポーネントのいずれかで生じ得る。いくつかの要因が、腎臓の瘢痕化（特に、糸球体濾過の自己調節に関与する生理機能の乱れに寄与する可能性がある。これが次に、蓄積した細胞外マトリックスによる正常な構造の置き換えをもたらす。個々の細胞の生理機能の変化のスペクトルは、細胞外マトリックスの合成と分解のバランスの変化を刺激して瘢痕化を促進する多数のペプチド性および非ペプチド性のフィブロゲン（fibrogens）の産生をもたらす。

【0261】

一部の実施形態において、組織器官の線維症の症状は、炎症を含んでよい。これらの実施形態において、それを必要とする対象に投与される15 - PGDH阻害剤の治療有効量は、組織または器官における炎症細胞の数を減少または低下させるのに有効な量であってよい。炎症細胞の数の減少または低下を決定するために、適切なサンプルが対象から取得されてよい。非限定的な実施形態では、有益な効果は、嚢胞性線維症を有する対象からの気管支肺泡洗浄液（BAL液）における好中球数の低下を示すことによって評価される可能性がある。嚢胞性線維症（CF）を有する患者の気道への好中球の過剰な動員は、CFにおける肺疾患の重症度の重要な予測因子であり、従って、重要な治療標的である。そのような細胞数を測定するための方法は、限定されるものではないがFACS技術を含め、当技術分野において周知である。一部の実施形態において、方法は、対象からのBAL液における好中球細胞数を対照と比較して低下させることを含んでよい。15 - PGDH阻害剤で処置されていない嚢胞性線維症の対象など、任意の好適な対照が、比較のために用

いられてよい。一部の実施形態において、炎症細胞の数（好中球数など）の減少は、対象に臨床上的利点をもたらす。様々な実施形態において、炎症細胞の数の低下は、対照と比較して少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、50%またはそれ以上である。

#### 【0262】

別の実施形態では、15-PGDH阻害剤の有益な効果は、対象からの適切なサンプルにおける1種以上の炎症バイオマーカーの低下によって評価される可能性がある。様々な非限定的実施形態において、炎症バイオマーカーは、線維症に関連するサイトカインもしくは炎症性サイトカインのうちの1種以上を含んでよいが、それらからなってもよい。そのようなサイトカインには、例えば、BAL液中のIL1、MIP2（例えば、CCL3またはCCL4）、IFN、TGF、TNF、IL-6、MCP-1、IL2およびIL-10が包含され得る。そのようなバイオマーカーの量を測定するための方法は、限定されるものではないがELISAを含め、当技術分野において周知である。従って、この実施形態では、方法は、対象からのサンプルにおける1種以上の炎症バイオマーカーの量を対照と比較して低下させることをさらに含んでよい。

10

#### 【0263】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、対象の組織もしくは器官（肺、肝臓、皮膚または心臓など）におけるコラーゲン分泌もしくはコラーゲン沈着を減少または低下させるための方法において用いられてよい。当該方法は、それを必要とする対象に治療有効量の15-PGDH阻害剤を投与することを含んでよい。対象は、組織もしくは器官（腎臓、肺、肝臓、腸、結腸、皮膚または心臓など）における過剰なコラーゲン分泌もしくはコラーゲン沈着を有するかそのリスクがある可能性がある。通常、器官における過剰なコラーゲン分泌もしくはコラーゲン沈着は、損傷（injury）または傷害（insult）に起因する。そのような損傷および傷害は、器官特異的である可能性がある。15-PGDH阻害剤は、組織もしくは器官におけるコラーゲン沈着のレベルを完全または部分的に減少または低下させるのに十分な期間にわたって投与されてよい。十分な期間は、1週間、または1週間～1ヵ月、または1～2ヵ月、または2ヵ月以上である可能性がある。慢性状態の場合、15-PGDH阻害剤は、生涯にわたって有利に投与され得る。

20

#### 【0264】

線維性の疾患、障害もしくは状態および/またはコラーゲン沈着を処置するために使用される15-PGDH阻害剤は、15-PGDHを発現する細胞に阻害剤と推定される化合物を適用してから15-PGDH活性に対する機能的効果を決定するアッセイを用いて特定できる。見込みのある阻害剤で処理される15-PGDHを含むサンプルまたはアッセイは、効果の程度を調べるために、その阻害剤を伴わない対照サンプルと比較される。（モジュレーターで処理されない）対照サンプルには、100%という相対的な15-PGDH活性の値が割り当てられる。15-PGDHの阻害は、対照と比較した15-PGDH活性の値が約80%、必要に応じて50%または25%、10%、5%または1%、である場合に達成される。

30

#### 【0265】

さらに、モデル生物では、PGE<sub>2</sub>シグナル伝達は、肝臓再生を刺激し、肝毒性物質（アセトアミノフェンなど）への曝露の後の生存率を高める。従って、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、肝臓切除の後に、肝臓手術の後、生体肝提供の後もしくは肝臓移植の後を含む他の設定において、肝臓再生を増大させるために、あるいは肝毒性物質（アセトアミノフェンおよび同様の化合物が包含されるが、これらに限定されない）への曝露の後に肝臓再生を増大させて生存率を高めるために、利用されてよい。

40

#### 【0266】

また、PGE<sub>1</sub>類似体も勃起不全の処置において用いられている。従って、一部の実施形態において、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、勃起不全の処置のために単独で、あるいはプロスタグランジンと組み合わせて、用いられてよい。

#### 【0267】

50

本明細書で説明される 15 - PGDH 阻害剤はまた、傷害の後の軸索変性、神経細胞死および/もしくはグリア細胞の損傷からの対象の神経保護を促進するために、学習と記憶の根底にあるニューロンのシグナル伝達を増強するために、傷害の後のニューロン再生を刺激するために、ならびに/または神経系の疾患、障害および/もしくは状態を処置するために、用いられてもよい。

【0268】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤で処置され得る神経系の疾患、障害および/もしくは状態には、神経学的障害、精神神経障害、神経の傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛および神経の変性障害のうちの少なくとも1つが含まれてよい。

【0269】

一部の実施形態において、本明細書で説明される 15 - PGDH 阻害剤は、それを必要とする対象において不十分な（例えば、異常な）ニューロン新生もしくは望ましくない神経細胞死によって引き起こされるかそれと関連している1種以上の疾患、障害もしくは状態を処置する（例えば、抑制する、緩和する、改善する、軽減する、またはその進行を遅くする）ための方法またはそれらを防止する（例えば、その発症を遅らせる、または発症のリスクを低下させる）ための方法において用いられてよい。これらの方法は、本明細書のいずれかの箇所で定義される通りに、本明細書で説明される 15 - PGDH 阻害剤（および/もしくは本明細書で説明される他の式のうちのいずれかの化合物）またはその塩（例えば、医薬的に許容される塩）の有効量を対象に投与することを含む。当該1種以上の疾患、障害もしくは状態には、ニューロパチー、神経外傷（nerve trauma）および神経変性疾患が含まれ得る。

【0270】

一部の実施形態において、当該1種以上の疾患、障害もしくは状態は、精神神経疾患において起こると考えられているような不十分なニューロン新生（例えば、異常な海馬のニューロン新生）、または神経変性疾患において起こると考えられているような異常な神経細胞死、によって引き起こされるかそれと関連している疾患、障害もしくは状態であってよい。当該1種以上の疾患、障害もしくは状態の例としては、統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常老化、てんかん、外傷性脳損傷、心的外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症候群、脊髄小脳失調症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、および神経刺激性薬物（アルコール、オピエート、メタンフェタミン、フェンシクリジン、およびコカインなど）の乱用が挙げられるが、これらに限定されない。

【0271】

一部の実施形態において、対象は、それを必要とする対象（例えば、そのような処置を必要としていると特定される対象（本明細書で説明される疾患もしくは状態のうちの1種以上を有するか有するリスクのある対象など））であってよい。そのような処置を必要とする対象の特定は、対象または医療専門家の判断であってよく、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、試験または診断法によって測定可能）であってよい。一部の実施形態において、対象は、哺乳動物であってよい。特定の実施形態では、対象は、ヒトであってよい。

【0272】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤は、神経系の中樞、体細胞、自律神経、交感神経および副交感神経のコンポーネント、眼、耳、鼻、口もしくは他の器官の神経感覚組織、ならびにニューロンの細胞と構造に関連するグリア組織、を含む神経系の要素に関連する疾患、障害もしくは状態を処置するために用いられてよい。神経学的障害は、機械的損傷もしくは毒性化合物による損傷などのニューロンの損傷によって、ニューロンの異常な成長もしくは発達によって、またはニューロンの活動の誤調節（ダウンレギュレーションなど）によって、引き起こされる可能性がある。

【0273】

神経学的障害は、感覚機能（体内および外部環境の変化を感知する能力）などの神経系

10

20

30

40

50

の機能；統合機能（当該変化を解釈する能力）；および運動機能（筋収縮または腺分泌などの活動を開始することによって当該解釈に応答する能力）に悪影響を与え得る。

【0274】

それを必要とする対象に15-PGDH阻害剤を投与することによって処置されてよい神経学的障害の例としては、末梢神経もしくは脳神経、脊髄もしくは脳、脳神経への外傷もしくは毒性傷害、外傷性脳損傷、卒中、脳動脈瘤、および脊髄損傷が挙げられる。それを必要とする対象に15-PGDH阻害剤を投与することによって処置されてよい他の神経学的障害には、アルツハイマー病、アルツハイマー病に関連する認知症（ピック病など）、パーキンソン病および他のびまん性レビー小体病、老人性認知症、ハンチントン病、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、遺伝性運動感覚性ニューロパチー（シャルコー・マリー・トゥース病）、糖尿病性ニューロパチー、進行性核上性麻痺、てんかん、およびクロイツフェルト・ヤコブ病など、認知障害および神経変性障害が包含される。自律機能障害には、高血圧症および睡眠障害が包含される。

10

【0275】

また、うつ病、統合失調症、統合失調感情障害、コルサコフ精神病、躁病、不安障害、または恐怖症性障害、学習障害もしくは記憶障害（健忘症および加齢に伴う記憶喪失など）、注意欠陥障害、気分変調性障害、大うつ病性障害、躁病、強迫性障害、向精神物質使用障害（psychoactive substance use disorders）、不安、恐怖症、パニック障害、双極性感情障害、心因性疼痛症候群および摂食障害などの精神神経障害も、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤で処置されるはずである。それを必要とする対象に15-PGDH阻害剤を投与することによって処置されてよい神経学的障害の他の例としては、感染性疾患（髄膜炎、さまざまな病因の高熱、HIV、梅毒、またはポリオ後症候群など）による神経系の損傷、および電気（電気もしくは雷との接触、および精神科電気けいれん療法（electro-convulsive psychiatric therapy）の合併症が包含される）による神経系の損傷が挙げられる。眼の状態に関連する神経学的障害には、網膜および視神経の損傷、緑内障および加齢黄斑変性が包含される。

20

【0276】

発達中の脳は、妊娠の多くの段階を通して、ならびに乳児期および幼児期の間、発達中の中枢神経系における神経毒性の標的であり、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、子宮内の胚もしくは胎児における、未熟児における、またはそのような処置を必要とする子供（神経学的出生時欠損を有する者が包含される）における、神経学的欠陥の防止もしくは処置において利用されてよい。さらなる神経学的障害には、例えば、HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE（Braunwald et al., McGraw-Hill, 2001）およびAMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION'S DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS DSM-IV（American Psychiatric Press, 2000）において列挙されるものが包含される。

30

【0277】

本明細書で説明される15-PGDH阻害剤はまた、神経の傷害と関連する医学的状態を処置する方法において用いられてもよい。当該医学的状態は、任意の運動障害、てんかん、脳血管疾患、自己免疫疾患、睡眠障害、自律神経の障害、膀胱の障害、異常な代謝状態、筋肉系の障害、感染症および寄生虫症、新生物、内分泌疾患、栄養・代謝疾患、免疫学的疾患、血液および血液形成器官の疾患、精神障害、神経系の疾患、感覚器官の疾患、循環器系の疾患、呼吸器系の疾患、消化器系の疾患、泌尿生殖器系の疾患、皮膚および皮下組織の疾患、筋骨格系および結合組織の疾患、先天異常、または周産期に起こる特定の状態、ならびに症状、徴候および不明確な状態を指し得る。

40

【0278】

処置可能な脳血管疾患は、動脈瘤、卒中、不整脈、心筋梗塞、虚血再灌流傷害および脳出血を含むがこれらに限定されない状態によって引き起こされる可能性がある。

50

## 【0279】

処置可能な自己免疫疾患には、多発性硬化症が包含されるが、これに限定されない。

## 【0280】

15 - PGDH 阻害剤によって処置可能な睡眠障害は、睡眠時無呼吸および睡眠時随伴症を含むがこれらに限定されない状態によって引き起こされる可能性がある。

## 【0281】

15 - PGDH 阻害剤によって処置可能な自律神経の障害は、消化管障害（消化管運動障害、悪心、嘔吐、下痢、慢性しゃっくり、胃食道逆流症、および胃酸の分泌過多が包含されるが、これらに限定されない）、自律神経機能不全（autonomic insufficiency）、過剰な発汗（excessive epiphoresis）、過剰な鼻漏および心血管障害（心臓の不整脈（cardiac dysrhythmias）および不整脈（arrythmias）、高血圧症ならびに頸動脈洞疾患（carotid sinus disease）が包含されるが、これらに限定されない）を含むがこれらに限定されない状態によって引き起こされる可能性がある。

## 【0282】

15 - PGDH 阻害剤によって処置可能な膀胱の障害は、脊髄損傷および痙攣性膀胱もしくは弛緩性膀胱を含むがこれらに限定されない状態によって引き起こされる可能性がある。

## 【0283】

15 - PGDH 阻害剤によって処置可能な異常な代謝状態は、甲状腺機能亢進症もしくは甲状腺機能低下症を含むがこれらに限定されない状態によって引き起こされる可能性がある。

## 【0284】

15 - PGDH 阻害剤によって処置可能な筋肉系の障害には、筋ジストロフィーおよび上気道と顔のれん縮が包含されてよいが、これらに限定されない。

## 【0285】

15 - PGDH 阻害剤はまた、片頭痛（前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛、月経片頭痛、片頭痛の変種（migraine variants）、非定型片頭痛（atypical migraines）、複雑型片頭痛、片麻痺性片頭痛、変形性片頭痛（transformed migraines）、および慢性的な毎日の片頭痛が包含される）、突発性の緊張性頭痛、慢性的な緊張性頭痛、鎮痛リバウンド頭痛（analgesic rebound headaches）、突発性の群発性頭痛、慢性的な群発性頭痛、群発性頭痛の変種（cluster variants）、慢性発作性片側頭痛、連続的な片側頭痛（hemicania continua）、外傷後頭痛、外傷後の首の痛み、頭もしくは顔を含む帯状疱疹後神経痛、骨粗鬆症に続発する脊椎骨折からの疼痛、脊椎における関節炎の痛み、脳血管疾患と卒中に関連する頭痛、血管障害による頭痛、反射性交感神経性ジストロフィー、頸部痛（cervicalgia）（様々な原因に起因する可能性があり、これらには、限定されるものではないが筋肉、椎間板または変性が包含され、関節炎、姿勢関連または転移が包含される）、舌痛症、頸動脈痛（carotidynia）、輪状軟骨痛（cricoidynia）、中耳病変による耳痛、胃痛、坐骨神経痛、上顎神経痛、喉頭痛、頸筋の筋肉痛、三叉神経痛（有痛性チック（tic douloureux）と呼ばれることもある）、腰椎穿刺後頭痛、低脳脊髄液圧頭痛（low cerebro-spinal fluid pressure headache）、顎関節症、非定型顔面痛、毛様体神経痛、傍三叉神経痛（paratrigeminal neuralgia）（レーダー症候群と呼ばれることもある）、錐体神経痛、イーグル症候群（Eagle's syndrome）、特発性頭蓋内圧亢進症（idiopathic intracranial hypertension）、口腔顔面痛、頭、首および肩を含む筋筋膜痛症候群、慢性片頭痛（chronic migraneous neuralgia）、頸部の頭痛（cervical headache）、傍三叉神経麻痺（paratrigeminal paralysis）、SPG 神経痛（下半分頭痛（lower-half headache）、下側顔面神経痛症候群（lower facial neuralgia syndrome）、スルーダー神経痛（Sluder's neuralgia）、およびスルーダー症候群（Sluder's syndrome）と呼ばれることもある）、頸動脈痛、ヴィディアン神経痛（vidian neuralgia）、カウザルギーならびに / または上記の組み合わせを含むがこれらに限定されない状態によって引き起こされる神経因性疼痛を処置するために用いられてもよい。

## 【0286】

本明細書で使用される場合、用語「頭痛」は、片頭痛、緊張性頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、二次性頭痛、緊張型頭痛、慢性および突発性の頭痛、薬物乱用/リバウンド頭痛 (medication overuse/rebound headaches)、慢性発作性片側頭痛の頭痛 (chronic paroxysmal hemicrania headaches)、連続的な片側頭痛の頭痛 (hemicranias continua headaches)、外傷後頭痛、帯状疱疹後頭痛 (post-herpetic headaches)、血管性頭痛、反射性交感神経性ジストロフィーに関連する頭痛、頸部痛の頭痛 (cervicalgia headaches)、頸動脈痛の頭痛 (carotidynia headaches)、坐骨神経痛の頭痛 (sciatica headaches)、三叉神経頭痛、後頭部痛、上顎頭痛 (maxillary headaches)、ダイアリー頭痛 (diary headaches)、傍三叉神経頭痛 (paratrigeminal headaches)、錐体頭痛 (petrosal headaches)、スルーダー頭痛 (Sluder's headache)、ヴィディアン頭痛 (vidian headaches)、低CSF圧頭痛 (low CSF pressure headaches)、TMJ頭痛、カウザルギーの頭痛 (causalgia headaches)、筋筋膜頭痛 (myofascial headaches)、全ての原発性頭痛 (primary headaches) (例えば、原発性の刺すような頭痛、原発性の咳嗽性頭痛、原発性の労作性頭痛、性行為に関連する原発性頭痛、睡眠時頭痛、および新規発症持続性連日性頭痛)、全ての三叉神経・自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalalgias) (例えば、突発性の発作性片側頭痛、SUNCT、考えられる全てのTAC、およびSUNA)、慢性日常性頭痛 (chronic daily headaches)、後頭神経痛、非定型顔面痛、神経因性三叉神経痛 (neuropathic trigeminal pain)、ならびに種々のタイプの頭痛を指し得る。

10

## 【0287】

20

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、神経幹細胞もしくは前駆細胞の生存、可塑性および/または成長を促進するために用いられてよい。15-PGDH阻害剤は、エクスピボ、インピトロまたはインピボで幹細胞もしくは前駆細胞に与えられてよい。幹細胞もしくは前駆細胞にエクスピボまたはインピトロで与えた場合、当該幹細胞もしくは前駆細胞は、その後、治療用途のために対象に移植できる。

## 【0288】

神経幹・前駆細胞 (neural stem/progenitor cell) の場合、例えば、再生医療の分野で一般的に使用される所望の領域に神経幹・前駆細胞 (複数可) を移植する方法が、当該細胞または当該領域への15-PGDH阻害剤の投与と組み合わせて利用されてよい。より具体的には、例えば、15-PGDH阻害剤を含むリン酸緩衝食塩水中に神経幹・前駆細胞を懸濁させ、得られた細胞懸濁液を目的の領域に加える/注入することによって神経幹・前駆細胞 (複数可) を目的の領域に移植する方法を例示することができる。

30

## 【0289】

他の実施形態では、本明細書で説明される15-PGDH阻害剤は、神経移植片に適用されてよい。当該移植片には、ヒトまたは動物における移植が意図される任意の組織が含まれ得る。自家移植片、同系移植片 (syngrafts)、同種移植片および異種移植片など、様々なタイプの移植片が本発明に包含される。移植片のサイズ (例えば、長さおよび直径) は重要ではない。例えば、神経移植片の長さは、約1センチメートル~約10センチメートルであってよい、約10センチメートルを超えてよい。神経移植片の直径は、必要に応じて、損傷した神経もしくは神経の一部の直径と一致してよい。神経移植片は、レシピエントの神経の長さに沿ってギャップを埋めるために、または遠位端を置き換えるために、すなわち端から端までの移植 (end-to-end grafting) のために、神経の構造的に完全なセグメントであってよい。あるいは、神経移植片は、部分的な神経セグメントであってよい、偏心形状 (例えば、神経弁) であってよく、何らかの構造的破損があるものの物理的な連続性を保持している傷ついた神経を再構築することを意図されてよい。

40

## 【0290】

15-PGDH阻害剤が神経移植片に適用される場合、その移植片全体が処置され得る。治療薬は、神経移植片全体に一括して適用されてよい。この一括処置は、生きている (新鮮な)、または先に凍結された、神経移植片に適用されてよい。治療薬はまた、移植の前、間もしくは後に、神経移植片に適用されてもよい。治療薬は、損傷した神経の断端に

50



接合される端部（単数または複数）など、移植片の任意の部分に適用されてよい。損傷した神経に治療薬が適用される場合、治療薬は、損傷した神経の修復を促進する損傷した神経の任意の領域（損傷部位の領域または損傷部位に隣接する領域など）に適用されてよい。

#### 【0291】

15 - PGDH 阻害剤は、神経移植片への適用のための培養培地に入れることができる。培養培地は、例えば、非限定培地、限定培地、または血清を補充した限定培地であってよい。本明細書で説明される実施形態はまた、移植前の神経移植片の保管のための保管溶液も包含する。保管溶液は、培養培地と少なくとも1種の15 - PGDH 阻害剤とを含む。保管溶液はまた、以下で説明される増殖因子など、他の生物活性物質を含んでもよい。

10

#### 【0292】

本明細書で説明される方法において他の15 - PGDH 阻害剤が使用されてもよいということが理解されるであろう。これらの他の15 - PGDH 阻害剤には、既知の15 - PGDH 阻害剤が包含されてよく、これらには、例えば、米国特許出願公開第2006/0034786号および米国特許第7,705,041号に記載される式(I)および(I I)のテトラゾール化合物、式(I)の2 - アルキリデンアミノオキシアセトアミド化合物、式(V I)および(V I I)の複素環化合物、および式(I I I)のピラゾール化合物；米国特許出願公開第2007/0071699号に記載される式(I)のベンジリデン - 1,3 - チアゾリジン化合物；米国特許出願公開第2007/0078175号に記載されるフェニルフリルメチルチアゾリジン - 2,4 - ジオン化合物およびフェニルチエニルメチルチアゾリジン - 2,4 - ジオン化合物；米国特許出願公開第2011/0269954号に記載されるチアゾリデンジオン誘導体；米国特許第7,294,641号に記載されるフェニルフラン化合物、フェニルチオフェン化合物、またはフェニルピラゾール化合物；5 - (3,5 - 二置換フェニルアゾ) - 2 - ヒドロキシベンゼン - 酢酸および塩；米国特許第4,725,676号に記載されるラクトン；米国特許第4,889,846号に記載されるアゾ化合物；ならびにPCT/US2014/060761および米国特許出願公開第2015/0072998A1号に記載される15 - PGDH 阻害剤が包含され、これらの文献は全て、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

#### 【0293】

本明細書で説明される15 - PGDH 阻害剤は、処置される病理学的な、または美容上の、状態もしくは障害に応じて、医薬組成物または美容組成物で提供されてよい。本明細書で説明される15 - PGDH 阻害剤を有効成分として含む医薬組成物は、誘導体を医薬的に許容される担体（複数可）もしくは賦形剤（複数可）と混合すること、または15 - PGDH 阻害剤を従来の方法に従って希釈剤で希釈すること、によって製造されてよい。医薬組成物は、充填剤、粘着防止剤（anti-cohesive）、潤滑剤、湿潤剤、香味料、乳化剤、保存料等をさらに含んでもよい。医薬組成物は、哺乳動物に投与された後に15 - PGDH 阻害剤の即時放出、制御放出もしくは徐放をもたらしことができるように、当業者に知られている方法に従って好適な製剤に製剤化されてよい。

30

#### 【0294】

一部の実施形態において、医薬組成物は、非経口剤形または経口剤形に製剤化されてよい。経口投与用の固形剤形は、15 - PGDH 阻害剤に賦形剤を（必要であれば、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、着色料および/または香味料と一緒に）添加すること、および得られた混合物を錠剤、糖衣丸剤、顆粒剤、粉末またはカプセルの形態に成形すること、によって製造されてよい。組成物に添加することができる添加剤は、当該技術分野における通常のものであってよい。例えば、賦形剤の例としては、ラクトース、スクロース、塩化ナトリウム、グルコース、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、ケイ酸塩等が挙げられる。例示的な結合剤には、水、エタノール、プロパノール、スイートシロップ、スクロース溶液、デンプン溶液、ゼラチン溶液、カルボ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デンプン、メチルセルロース、エチルセルロース、セラック、ホスホン酸カルシウムおよびポリビロリドンが包含される。崩壊

40

50

剤の例としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム (sodium arginate)、寒天粉末、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリドおよびラクトースが挙げられる。さらに、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールが潤滑剤として使用されてもよく、スクロース、苦橙皮 (bitter orange peel)、クエン酸、酒石酸が香料として使用されてもよい。一部の実施形態において、医薬組成物は、吸入によって投与するためにエアロゾル製剤 (例えば、それらを噴霧することができる) にすることができる。

#### 【0295】

15 - PGDH 阻害剤は、香料、緩衝剤、安定化剤等と組み合わせられてよく、従来の方法に従って溶液、シロップまたはエリキシル剤などの経口用液体剤形に組み込まれてよい。緩衝剤の一例は、クエン酸ナトリウムであってよい。安定化剤の例としては、トラガント、アカシアおよびゼラチンが挙げられる。

10

#### 【0296】

一部の実施形態において、15 - PGDH 阻害剤は、pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、弛緩薬、局所麻酔薬をそれに添加することによって、例えば皮下経路、筋肉内経路または静脈内経路用の、注射用剤形に組み込まれてよい。pH 調整剤および緩衝剤の例としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウムが挙げられる。安定化剤の例としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸およびチオ乳酸が挙げられる。局所麻酔薬は、プロカイン HCl、リドカイン HCl 等であってよい。弛緩薬は、塩化ナトリウム、グルコース等であってよい。

20

#### 【0297】

他の実施形態では、15 - PGDH 阻害剤は、当技術分野で公知の医薬的に許容される担体 (例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオバターまたは脂肪酸トリグリセリド) を (必要であれば Tween などの界面活性剤と一緒に) それに添加することにより、従来の方法に従って坐薬に組み込まれてよい。

#### 【0298】

医薬組成物は、上述されるような様々な剤形に製剤化されてよく、その後、経口経路、吸入経路、経皮経路、皮下経路、静脈内経路または筋肉内経路を含む様々な経路で投与されてよい。投与量は、医薬的に有効な量であってよい。医薬的に有効な量は、脱毛症、心血管疾患、消化管疾患、創傷および腎疾患を処置または改善する 15 - PGDH 阻害剤の量であってよい。化合物の医薬的に有効な量は、処置される疾患の種類と重症度、処置される患者の年齢、性別、体重および体調、投与経路、治療期間等に応じて適切に決定されるであろう。一般に、化合物の有効量は、経口投与では約 1 ~ 1,000 mg、静脈内投与では約 0.1 ~ 500 mg、直腸投与では約 5 ~ 1,000 mg の範囲であってよい。一般に、成人に対する 1 日の投与量は、約 0.1 ~ 5,000 mg の範囲 (好ましくは約 1,000 mg) であるが、処置される患者の年齢、性別、体重および体調に左右されるため、一律に決定することはできない。製剤は、1 日 1 回、または分割された用量で 1 日数回、投与されてよい。

30

#### 【0299】

15 - PGDH 阻害剤を含む美容組成物は、もっぱら、または主に、それらを洗浄する、それらに芳香を与える、それらの見た目を改変する、および / または体臭を矯正する、および / またはそれらを保護する、またはそれらを良好な状態に維持する目的で人体の様々な表層部分 (表皮、体毛と毛髪の系、爪、唇、および外性器) と、あるいは歯または頬粘膜と、接触させることが意図される任意の物質もしくは調製物を含んでよい。

40

#### 【0300】

美容組成物は、水であってよいか、水と、親水性有機溶媒、親油性有機溶媒、両親媒性有機溶媒およびそれらの混合物の中から選択される少なくとも 1 種の溶媒と、の混合物であってよい、美容上許容される媒体を含むことができる。

#### 【0301】

局所投与の場合、美容組成物は、水性、アルコール性、水性 - アルコール性もしくは油

50

性の溶液もしくは懸濁液の形態；またはローションもしくはセラムのタイプの分散系の形態；脂肪相を水相（O/W）に、またはその逆（W/O）で、分散させることによって得られる、液体もしくは半液体の粘稠度を有するかペースト状であるエマルジョン、または多重エマルジョンの形態；そのまま使用されるか生理学的に許容される媒体中に組み込まれるフリーの粉末もしくは圧縮粉末の形態；あるいはマイクロカプセルもしくは微粒子の形態；またはイオン性および／もしくは非イオン性のタイプの小胞分散系の形態で投与されてよい。従って、組成物は、軟膏（salve）、チンキ剤、乳液、クリーム、軟膏（ointment）、粉末、パッチ、含浸パッド、溶液、エマルジョンもしくは小胞分散系、ローション、水性ゲルもしくは無水ゲル、スプレー、懸濁液、シャンプー、エアロゾルまたはフォームの形態であってよい。組成物は、無水または水性のものであってよい。組成物はまた、石鹸もしくはクレンジングケーキを構成する固形の調製物を含んでもよい。

10

#### 【0302】

美容組成物は特に、ヘアケア組成物を含んでよく、特にシャンプー、セッティングローション、トリートメントローション、スタイリング用のクリームまたはジェル、毛髪用のリストラクチャリングローション、マスク等を含んでよい。美容組成物は、クリーム、ヘアローション、シャンプーまたはコンディショナーであってよい。これらは特に、その後にすすがれる場合とすすがれない場合がある適用を用いる処置において、あるいはシャンプーの形態で、使用されてよい。また、フォームの形態の、あるいはスプレーもしくはエアロゾルの形態の、そのため圧力をかけた噴射剤を含む、組成物も意図される。従って、それは、ローション、セラム、乳液、クリーム、ゲル、軟膏（salve）、軟膏（ointment）、粉末、バーム、パッチ、含浸パッド、ケーキまたはフォームの形態であってよい。

20

#### 【0303】

特に、頭皮もしくは毛髪への適用のための組成物は、例えば毎日または週2回の適用のためのヘアケアローションの形態、特に週2回または毎週の適用のためのシャンプーまたはコンディショナーの形態、毎日の適用のための頭皮を洗浄するための液体または固体の石鹸の形態、ヘアスタイルシェーピング製品（ラッカー、ヘアセット製品またはスタイリングジェル）の形態、処置マスクの形態、あるいは毛髪の洗浄のための起泡性のゲルまたはクリームの形態であってよい。これらはまた、ブラシもしくは櫛を用いて適用される染毛剤またはマスカラの形態であってよい。

#### 【0304】

さらに、睫毛もしくは体毛への局所適用の場合、組成物は、ブラシを用いて睫毛に、あるいは顎髭もしくは口髭に、適用される、着色されているか無着色のマスカラの形態であってよい。注射によって投与される組成物の場合、組成物は、水性ローションまたは油性懸濁液の形態であってよい。経口使用の場合、組成物は、カプセル、顆粒、経口シロップまたは錠剤の形態であってよい。特定の実施形態によれば、組成物は、毛髪用または睫毛用のヘアクリームもしくはヘアローション、シャンプー、ヘアコンディショナーまたはマスカラの形態である。

30

#### 【0305】

既知の様式で、美容組成物はまた、親水性もしくは親油性のゲル化剤、親水性もしくは親油性の添加剤、保存料、抗酸化剤、溶媒、芳香剤、充填剤、UV遮蔽剤、臭気吸収剤および染料など、化粧品分野において普通である補助剤を含んでもよい。これらの様々な補助剤の量は、化粧品分野で従来使用されている量であり、例えば、組成物の総重量の0.1%～20%（特に10%以下）である。それらの性質に応じて、これらの補助剤は、脂肪相、水相および／または脂質小球に導入されてよい。

40

#### 【0306】

一部の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、1種以上の追加の活性物質と共に15-PGDH阻害剤を投与することを含む組み合わせ療法または併用療法で投与されてよい。語句「組み合わせ療法（combinatorial therapy）」または「併用療法（combination therapy）」は、15-PGDH阻害剤と1種以上の治療薬とを、これらの治療薬の同時作用による有益な効果をもたらすことが意図される特定の治療レジメンの一部として投

50

与することを包含する。これらの治療薬の組み合わせでの投与は、典型的には、規定された期間（通常、選択された組み合わせに応じて数分、数時間、数日または数週間）にわたって実施される。「組み合わせ療法」または「併用療法」は、これらの治療薬を順次投与すること（すなわち、各治療薬は、異なる時間に投与される）、ならびにこれらの治療薬、またはこれらの治療薬のうちの少なくとも2種、を実質的に同時に投与すること、を包含することが意図される。実質的に同時の投与は、例えば、各治療薬の比率が固定された個々の用量を、あるいは治療薬の各々についての複数の個々の用量で、対象に投与することによって達成されてよい。各治療薬を順次、または実質的に同時に、投与することは、任意の適切な経路（経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織を介した直接吸収が包含されるが、これらに限定されない）によって行われてよい。治療薬は、同じ経路によって、または異なる経路によって、投与されてよい。治療薬が投与される順序は、厳密に重要であるわけではない。

10

#### 【0307】

一部の実施形態において、追加の活性物質は、特に、EP 6 4 8 4 8 8に記載されるようなリボキシゲナーゼ阻害剤、特にEP 8 4 5 7 0 0に記載されるブラジキニン阻害剤、プロスタグランジンとそれらの誘導体（特にWO 9 8 / 3 3 4 9 7、WO 9 5 / 1 1 0 0 3、JP 9 7 - 1 0 0 0 9 1、JP 9 6 - 1 3 4 2 4 2に記載されるもの）、プロスタグランジンの受容体のアゴニストもしくはアンタゴニスト、ならびにEP 1 1 7 5 8 9 1およびEP 1 1 7 5 8 9 0、WO 0 1 / 7 4 3 0 7、WO 0 1 / 7 4 3 1 3、WO 0 1 / 7 4 3 1 4、WO 0 1 / 7 4 3 1 5またはWO 0 1 / 7 2 2 6 8に記載されるようなプロスタ

20

グランドジンのプロスタン酸以外の類似体（nonprostanoid analogues of prostaglandins）から選択されてよい。

#### 【0308】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、血管拡張薬、プロスタノイドアゴニスト、抗アンドロゲン薬、シクロスポリンとそれらの類似体、抗菌薬、トリテルペンなどの活性物質（単独または混合物として）と組み合わせて投与されてよい。血管拡張薬には、ミノキシジルとその誘導体、アミネキシルおよび米国特許第3,382,247号、同第5,756,092号、同第5,772,990号、同第5,760,043号、同第5,466,694号、同第5,438,058号、同第4,973,474号に記載される化合物、クロマカリン（chromakalin）およびジアゾキシドを含む、カリウムチャネルアゴニストが包含され得る。抗アンドロゲン薬には、フィナステリドおよび米国特許第5,516,779号に記載される化合物、酢酸シプロテロン（cyprosterone acetate）、アゼライン酸、その塩およびその誘導体、および米国特許第5,480,913号に記載される化合物、フルタミドおよび米国特許第5,411,981号、同第5,565,467号および同第4,910,226号に記載される化合物などの5-レダクターゼ阻害剤が包含され得る。抗菌化合物には、セレン誘導体、ケトコナゾール、トリクロカルバン、トリクロサン、ジンクピリチオン、イトラコナゾール、ピリジン酸、ヒノキチオール、ムピロシン（mupirocin）、およびEP 6 8 0 7 4 5に記載される化合物、クリニシン塩酸塩（clindamycin hydrochloride）、過酸化ベンゾイルもしくは過酸化ベンジルおよびミノサイクリンが包含され得る。抗炎症薬には、例えばNS-398とDuP-697（B. Battistini et al., DN&P 1994; 7(8): 501-511）などのCox-2に対して特異的な阻害剤、および/または、例えばジロートン（F. J. Alvarez & R. T. Slade, Pharmaceutical Res. 1992; 9(11): 1465-1473）などのリボキシゲナーゼ（特に5-リボキシゲナーゼ）の阻害剤が包含され得る。

30

40

#### 【0309】

医薬組成物および/または美容組成物中に存在してよい他の活性化合物には、アミネキシルとその誘導体、60-[ (9Z, 12Z) オクタデカ-9, 12-ジエノイル ] ヘキサピラノース、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、エストラジオール、マレイン酸クロルフェニラミン、クロロフィリン誘導体、コレステロール、システ

50

イン、メチオニン、ニコチン酸ベンジル、メントール、ペパーミントオイル、パントテン酸カルシウム、パンテノール、レゾルシノール、プロテインキナーゼC阻害剤、プロスタグランジンHシンターゼ1、COX-1活性化剤もしくはCOX-2活性化剤、グリコシダーゼ阻害剤、グリコサミノグリカナーゼ阻害剤 (glycosaminoglycanase inhibitors)、ピログルタミン酸エステル、ヘキソサッカリド酸もしくはアシルヘキソサッカリド酸 (hexosaccharidic or acylhexosaccharidic acids)、置換エチレンアリール、N-アシル化アミノ酸、フラボノイド、アスコマイシンの誘導体と類似体、ヒスタミンアンタゴニスト、トリテルペン (ウルソール酸および米国特許第5,529,769号、米国特許第5,468,888号、米国特許第5,631,282号に記載される化合物など)、サボニン、プロテオグリカナーゼ阻害剤、エストロゲンのアゴニストとアンタゴニスト、シュードプテリン (pseudopterins)、サイトカインおよび増殖因子プロモーター、IL-1もしくはIL-6の阻害剤、IL-10プロモーター、TNF阻害剤、ビタミン (ビタミンD、ビタミンB12の類似体およびパンテノールなど)、ヒドロキシ酸、ベンゾフェノン、エステル型脂肪酸、およびヒダントインが包含され得る。

### 【0310】

本明細書で説明される15-PGDH阻害剤を含む医薬組成物および/または美容組成物は、例えば、プロスタグランジン類、特にプロスタグランジンPGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、それらの塩、それらのエステル、それらの類似体およびそれらの誘導体、特にWO98/33497、WO95/11003、JP97-100091、JP96-134242に記載されるもの、特にプロスタグランジン受容体のアゴニスト、から選択される少なくとも1種の化合物をさらに含んでよい。特に、医薬組成物は、プロスタグランジンF<sub>2</sub>受容体のアゴニスト (酸形態のもの、または前駆体の形態のもの、特にエステル形態のもの) (例えば、ラタノプロスト、フルプロステノール、クロプロステノール、ビマトプロスト、ウノプロストンなど)、プロスタグランジンE<sub>2</sub>受容体のアゴニスト (およびそれらの前駆体、特にトラボプロストなどのエステル) (17-フェニルPGE<sub>2</sub>、ビプロストール、ブタプロスト、ミソプロストール、スルプロストン、16,16-ジメチルPGE<sub>2</sub>、11-デオキシPGE<sub>1</sub>、1-デオキシPGE<sub>1</sub>など)、プロスタサイクリン (IP) 受容体のアゴニストおよびそれらの前駆体 (特にエステル) (シカプロスト、イロプロスト、イソカルバサイクリン、ベラプロスト、エプロステノール (eprostenol)、トレプロスチニルなど)、プロスタグランジンD<sub>2</sub>受容体のアゴニストおよびそれらの前駆体 (特にエステル) (BW245C((4S)-(3-[(3R,S)-3-シクロヘキシル-3-イソプロピル]-2,5-ジオキソ)-4-イミダゾリジンヘプタン酸)、BW246C((4R)-(3-[(3R,S)-3-シクロヘキシル-3-イソプロピル]-2,5-ジオキソ)-4-イミダゾリジンヘプタン酸)など)、トロンボキサンA<sub>2</sub> (TP) の受容体のアゴニストおよびそれらの前駆体 (特にエステル) (I-BOP([1S-[1a,2a(Z),3b(1E,3S),4a]])-7-[3-[3-ヒドロキシ-4-[4-(ヨードフェノキシ)-1-ブテニル]-7-オキサビシクロ-[2.2.1]ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸)など)などの少なくとも1種の化合物を含んでよい。

### 【0311】

有利なことに、組成物は、上記で定義されるような少なくとも1種の15-PGDH阻害剤と、例えば生理食塩水の形態または前駆体の形態 (特にエステル (例えばイソプロピルエステル) の形態) のシリーズ2のプロスタグランジン (特にPGF<sub>2</sub> およびPGE<sub>2</sub>を含む)、それらの誘導体 (16,16-ジメチルPGE<sub>2</sub>、17-フェニルPGE<sub>2</sub> および16,16-ジメチルPGF<sub>2</sub>、17-フェニルPGF<sub>2</sub> など)、生理食塩水またはエステルの形態のシリーズ1のプロスタグランジン (11-デオキシプロスタグランジンE<sub>1</sub>、1-デオキシプロスタグランジンE<sub>1</sub>など)、それらの類似体 (特にラタノプロスト、トラボプロスト、フルプロステノール、ウノプロストン、ビマトプロスト、クロプロステノール、ビプロストール、ブタプロスト、ミソプロストール、それらの塩またはそれらのエステル) など、少なくとも1種のプロスタグランジンまたは1種のプロスタ

グランジン誘導体と、を含んでよい。

【 0 3 1 2 】

以下の実施例によって本発明がさらに説明されるが、これらの実施例は、特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。

【 0 3 1 3 】

実施例 1

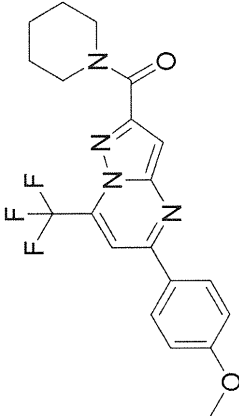
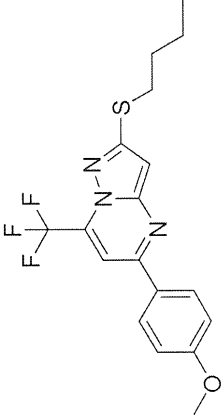
1 5 - P G D H 阻害剤の活性の分析

この実施例は、特定された 1 5 - P G D H 阻害剤の構造類似体の 2 つのグループ（表 1 と表 2 ）についてのデータを提供する。提供されるデータは、インビトロのアッセイにおける組換え 1 5 - P G D H の酵素活性の阻害についての各化合物の  $IC_{50}$  である。組換え 1 5 - P G D H は、特に指定の無い限り、ヒトのものである。さらに、この実施例は、2 . 5  $\mu$  M または 0 . 1  $\mu$  M の選択された化合物を与えられた A 5 4 9 細胞培養物における P G E 2 の誘導についての選択された化合物のデータを提供する。

【 0 3 1 4 】

【表 1】

表 1

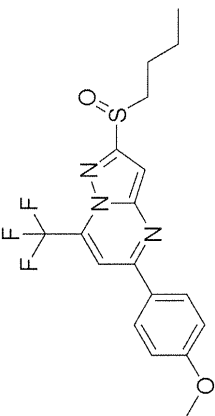
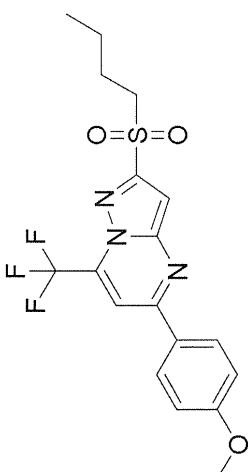
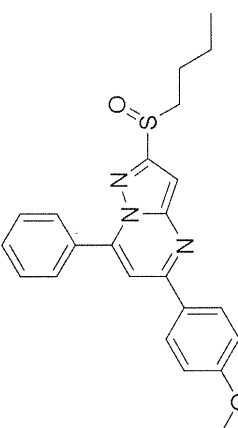
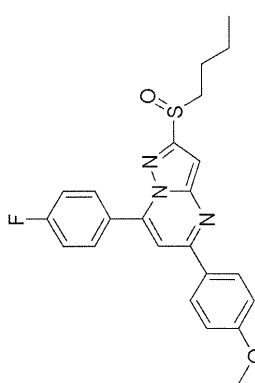
構造番号	化合物	酵素阻害 (IC <sub>50</sub> , nM)	2.5 μMでの A549細胞培養 物における PGE2の誘導 (倍)	0.1 μMでの A549細胞培養 物における PGE2の誘導 (倍)
1a		24	1.89	1.29
2a		>2.5 uM		

10

20

30

40

3a		35.5	2.13	1.45
4a		>2.5 uM		
5a		39	1.69	1.08
6a		59		

10

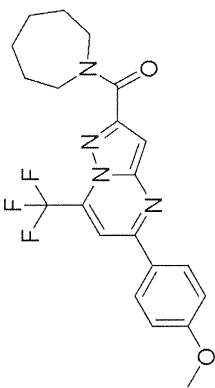
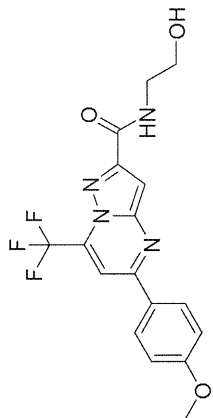
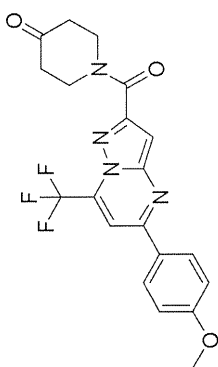
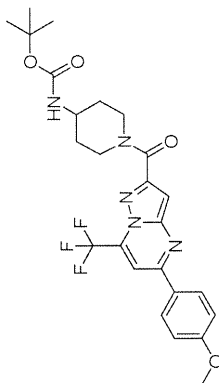
20

30

40





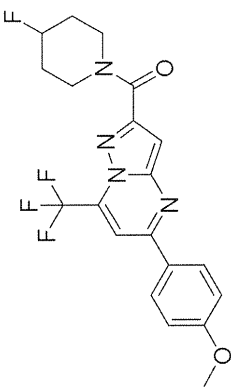
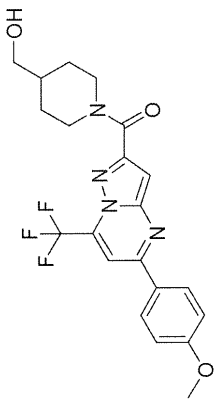
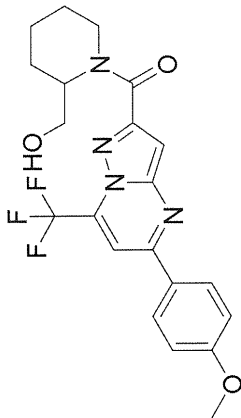
11a		18.9		
12a		>2500		
13a		500-2500		
14a		100-500		

10

20

30

40

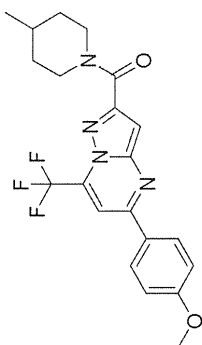
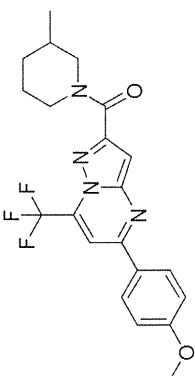
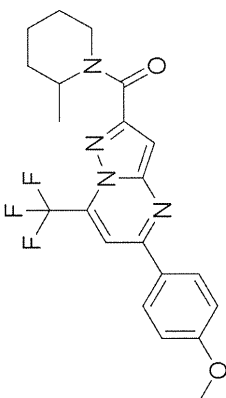
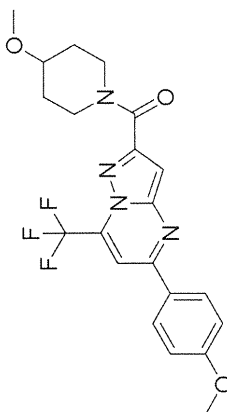
	42	<100	<100	
15a				
16a				
17a				

10

20

30

40

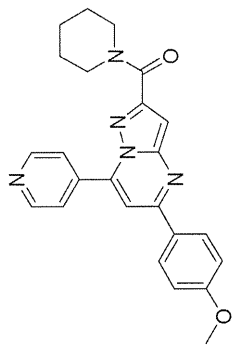
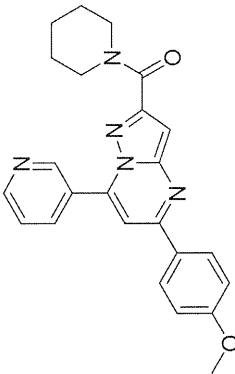
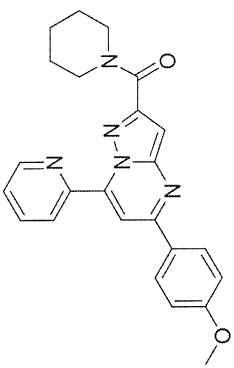
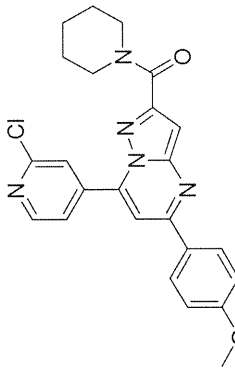
18a		30.6		
19a		14.6		
20a		33		
21a		100-500		

10

20

30

40

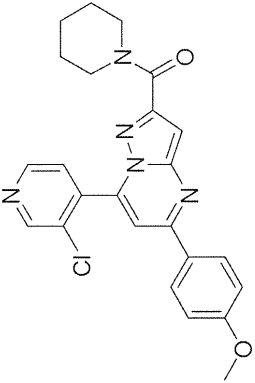
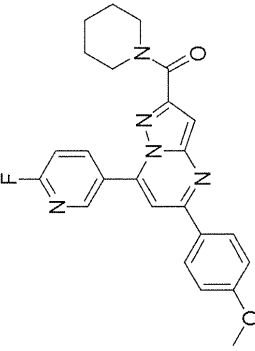
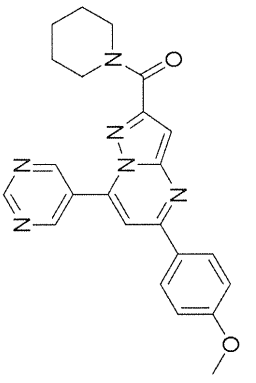
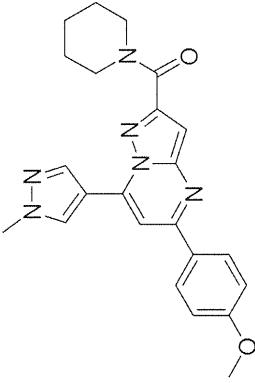
~100	~100	20-100	>100
			
22a	23a	24a	25a

10

20

30

40

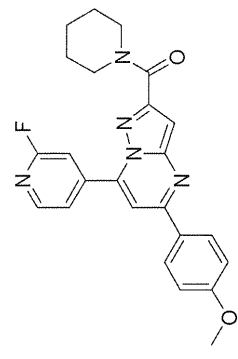
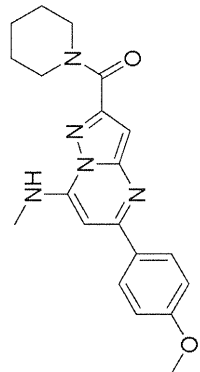
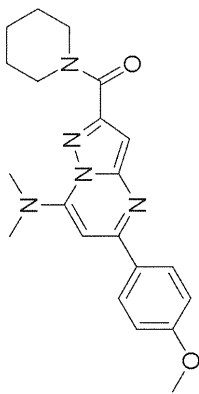
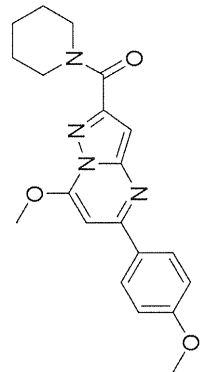
~500	>500	100-500	20-100
			
26a	27a	28a	29a

10

20

30

40

	20-100			
	20-100			
	33.4			
	20-100			
				
30a	31a	32a	33a	

10

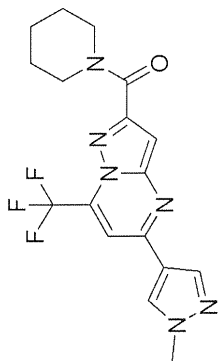
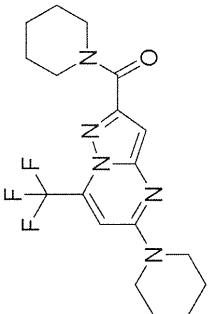
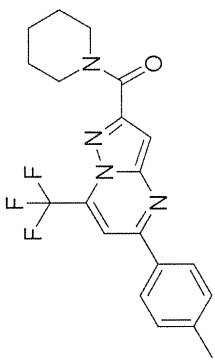
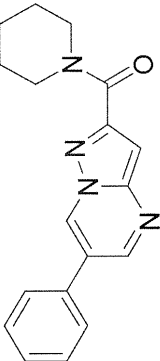
20

30

40





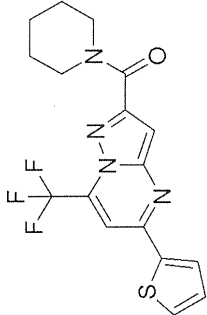
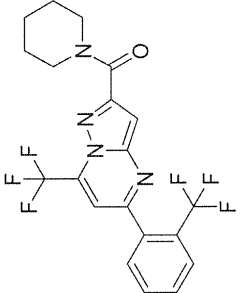
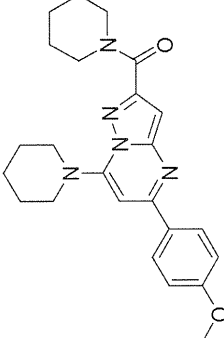
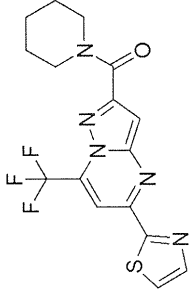
38a		>2500		
39a		660		
40a		395		
41a		768		

10

20

30

40

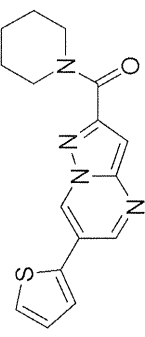
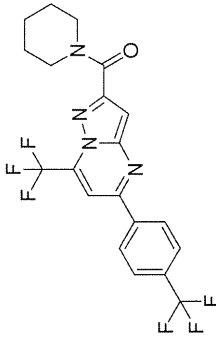
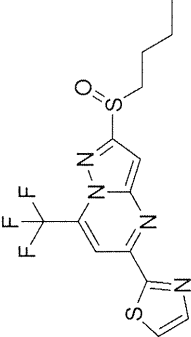
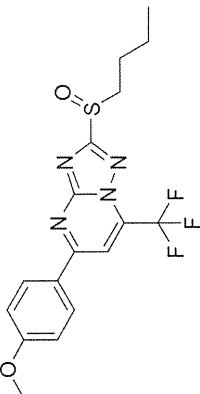
42a		>2500		
43a		>2500		
44a		500		
45a		14		

10

20

30

40

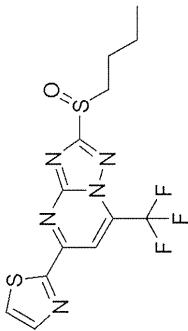
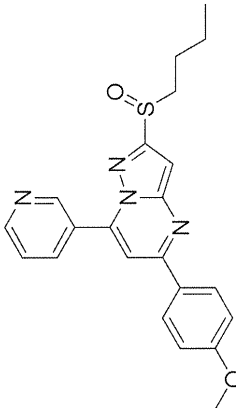
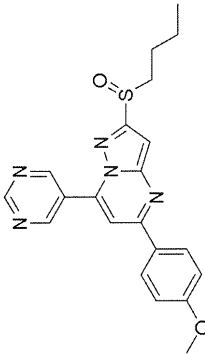
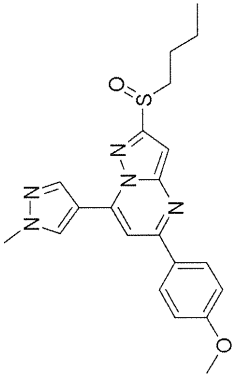
46a		100		
47a		>2500		
48a		20-100		
49a		>2500		

10

20

30

40

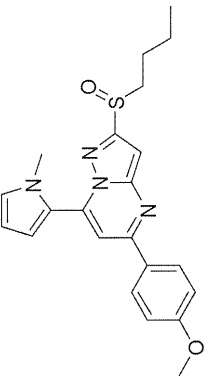
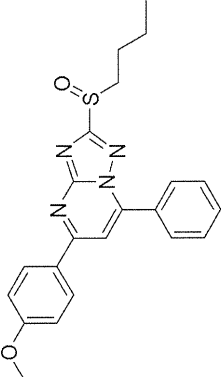
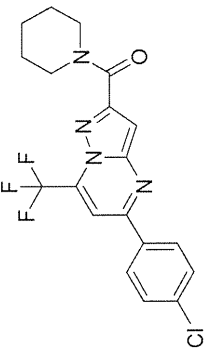
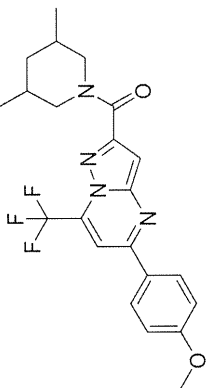
>2500	500-2500	2500	500-2500
			
50a	51a	52a	53a

10

20

30

40

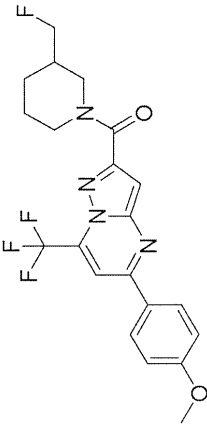
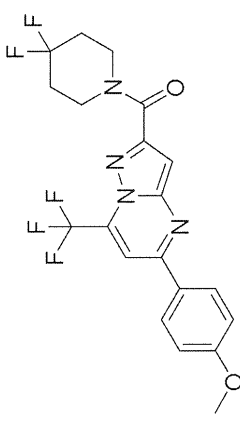
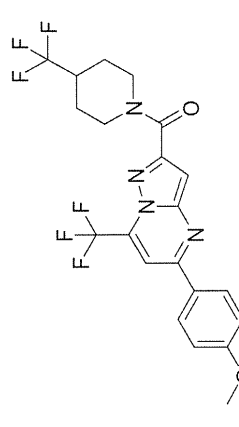
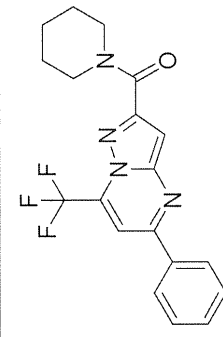
	4-20			
	>2500			
	>2500			
	100			
				
54a		55a	56a	57a

10

20

30

40

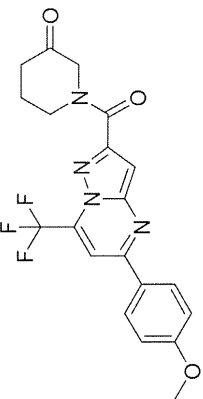
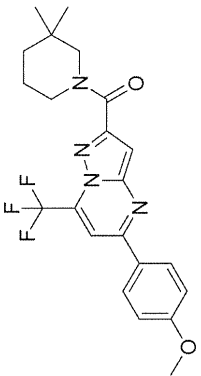
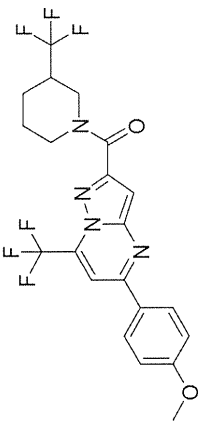
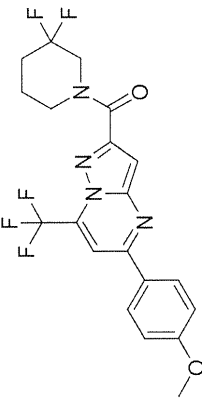
58a		20-100		
59a		100-500		
60a		500-2500		
61a		>2500		

10

20

30

40

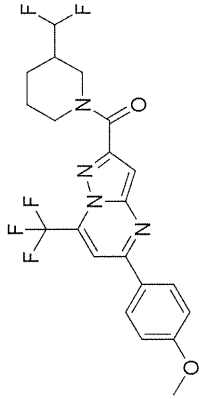
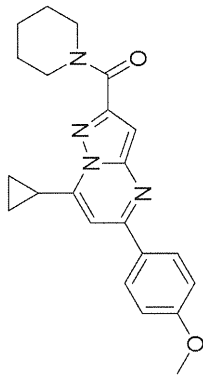
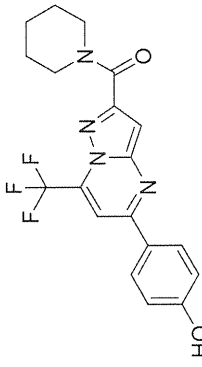
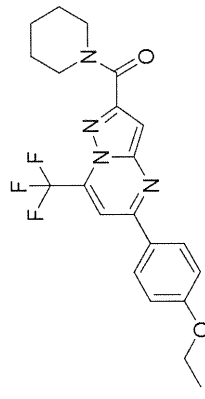
	500-2500			
	4-20			
	100-500			
	100			
				
62a	63a	64a	65a	

10

20

30

40

	20-100			
	4-20			
	>2500			
	500-2500			
				
66a	67a	68a	69a	

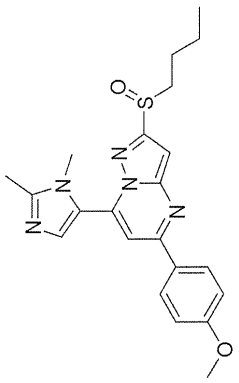
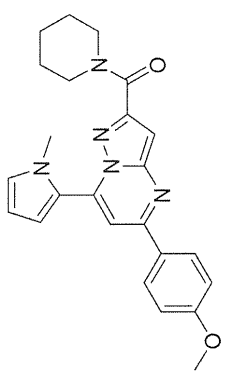
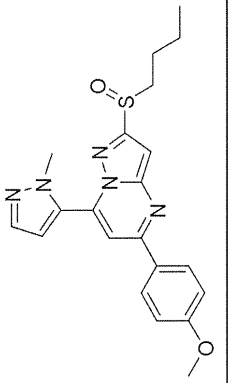
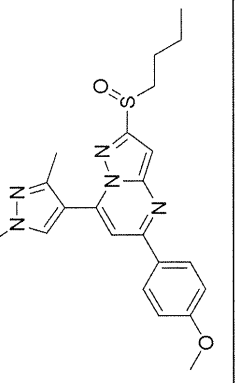
10

20

30

40



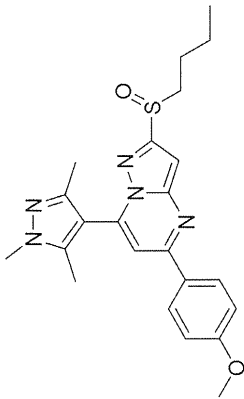
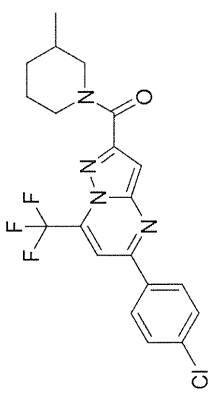
	100-500			
	20-100			
	4-20			
	500			
				
70a	71a	72a	73a	

10

20

30

40

	20-100		20-100	
74a				

10

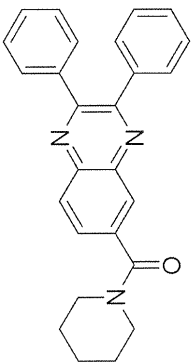
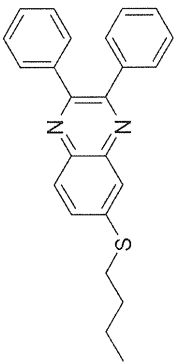
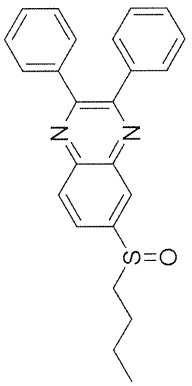
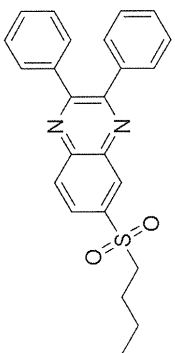
20

30

40

【表 2】

表 2

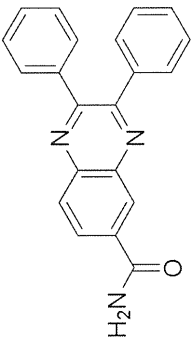
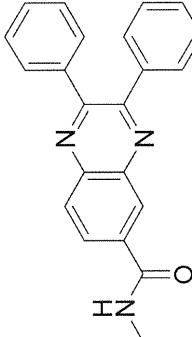
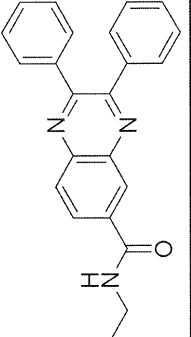
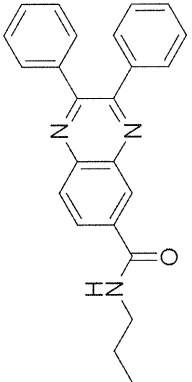
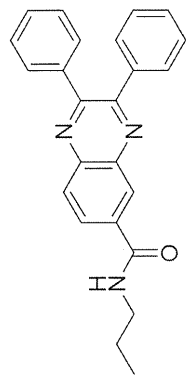
1b		17	1.87	1.11
2b		>2500		
3b		>2500		
4b		>2500		

10

20

30

40

> 2500	> 2500	> 2500	> 2500	> 2500
				
5b	6b	7b	8b	9b

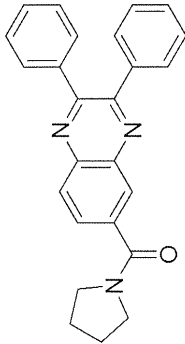
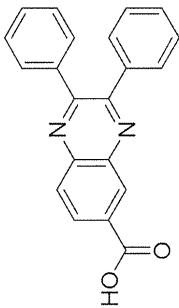
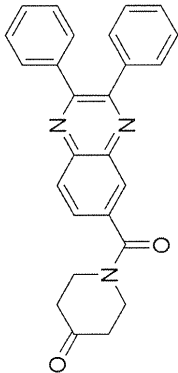
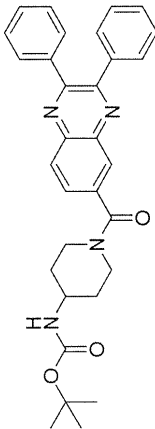
10

20

30





		>2500	>2500	2500
		>2500	>2500	34
				
20b	21b	22b	23b	24b

10

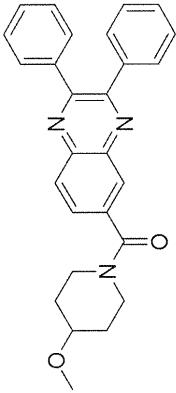
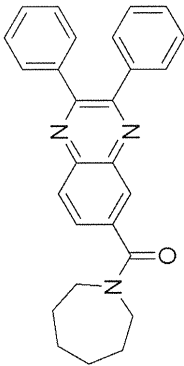
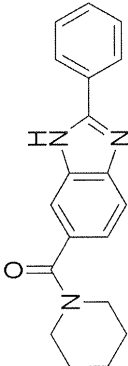
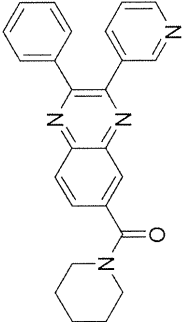
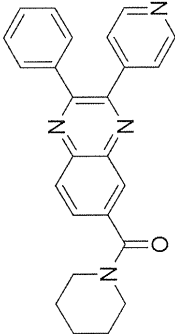
20

30

40



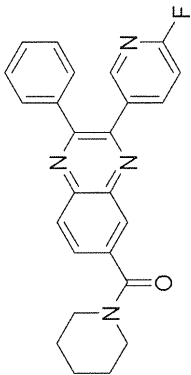
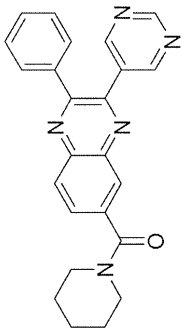
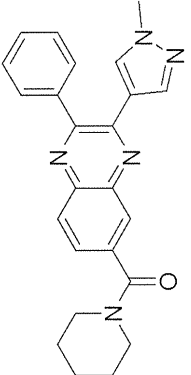
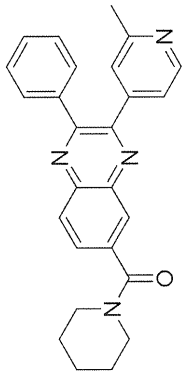
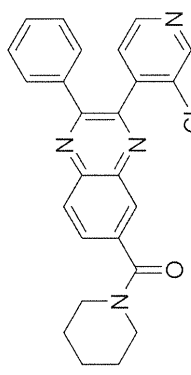


100	<20	100-500	20	20
				
30b	31b	32b	33b	34b

10

20

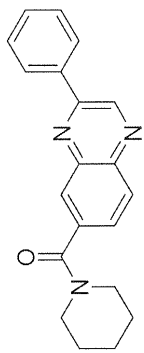
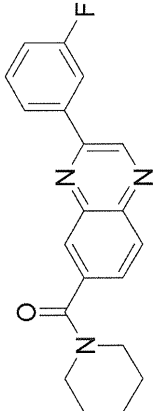
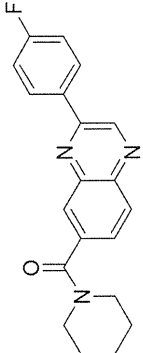
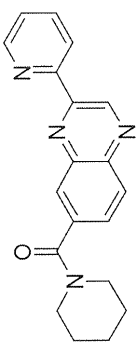
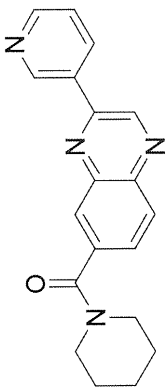
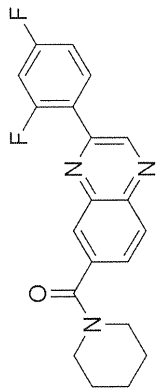
30

	20-100	20-100	20	10-20
35b				
36b				
37b				
38b				
39b				

10

20

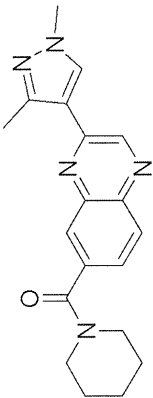
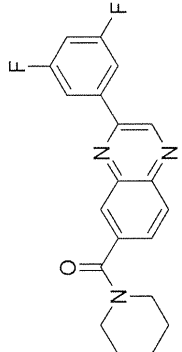
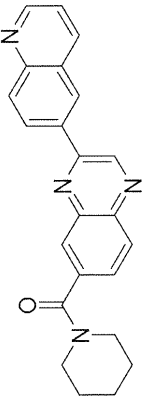
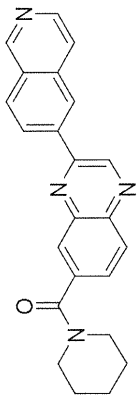
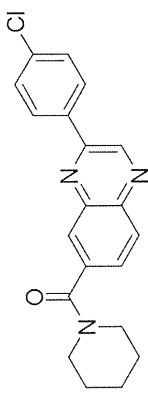
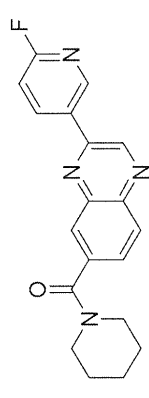
30

11	4-20	4-20	20-100	4	4
					
40b	41b	42b	43b	44b	45b

10

20

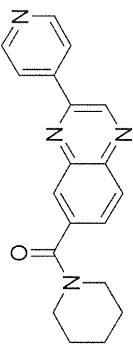
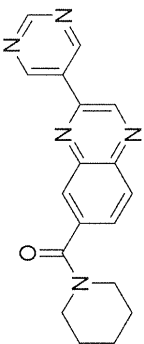
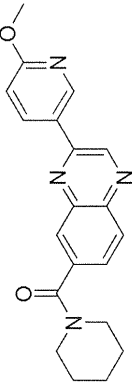
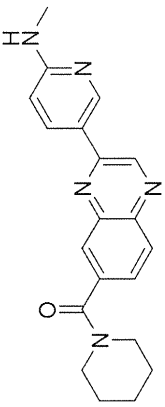
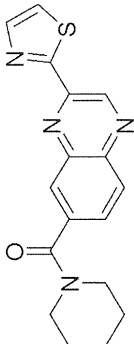
30

46b		100-500			
47b		16			
48b		2.3			
49b		1.7			
50b		20			
51b		3			

10

20

30

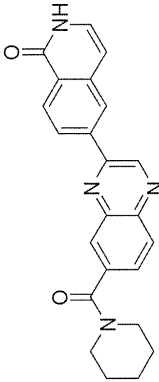
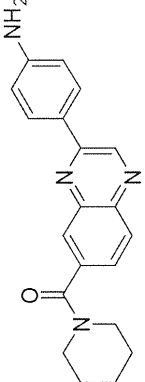
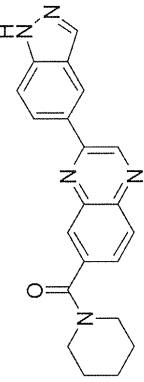
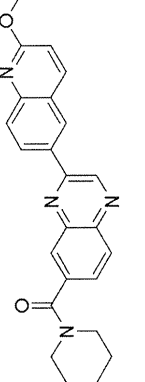
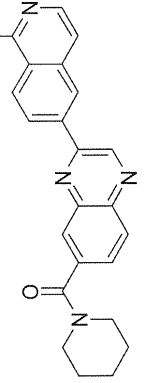
4-20	4-20	3.5	2.88	20-100
				
52b	53b	54b	55b	56b

10

20

30

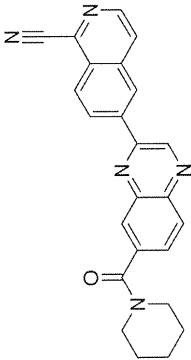
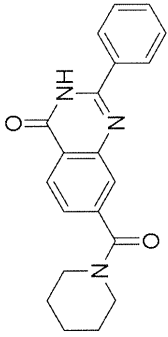
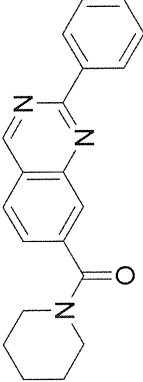
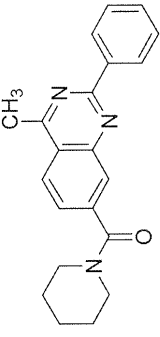
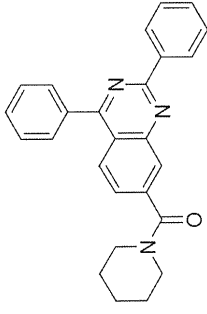


2	4-20	4.1	4-20	4-20
				
62b	63b	64b	65b	66b

10

20

30

4.0	100			
				
67b	68b	69b	70b	71b

10

20

30

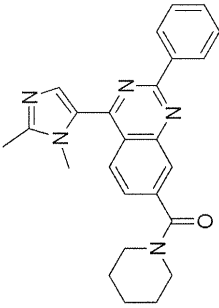
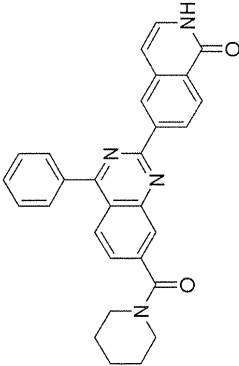
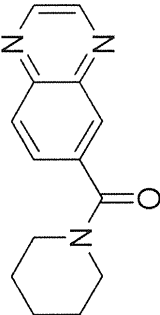
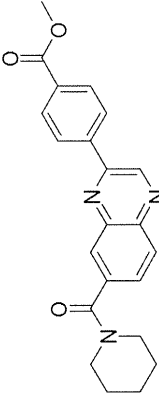
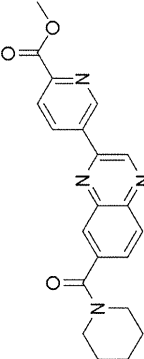
40

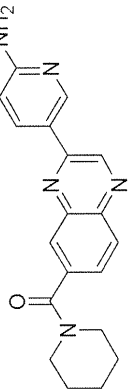
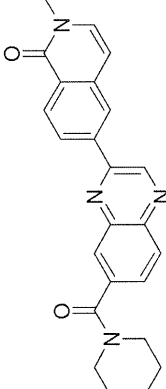
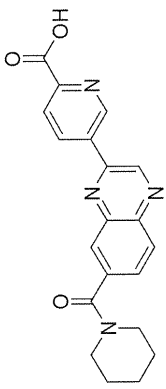
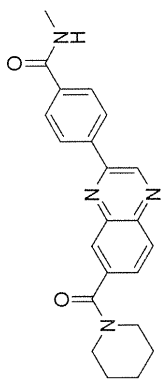
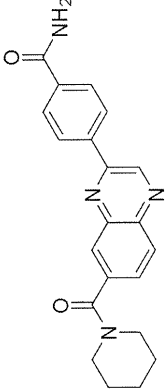


10

20

30

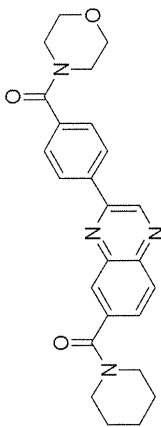
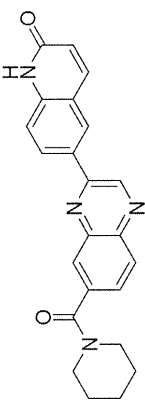
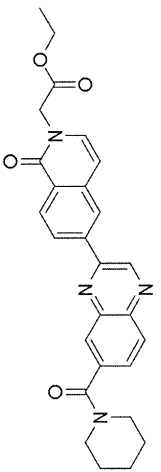
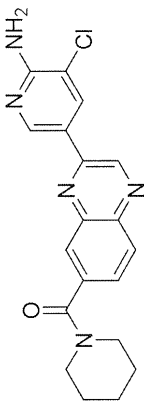
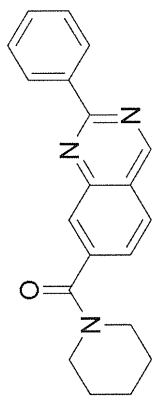
		100-500	4-20	4-20
				
72b	73b	74b	75b	76b

	2.3	3.0	1.7	4
				
77b	78b	79b	80b	81b

10

20

30

100	2.3	4.8	2.1	20-100
				
82b	83b	84b	85b	86b

10

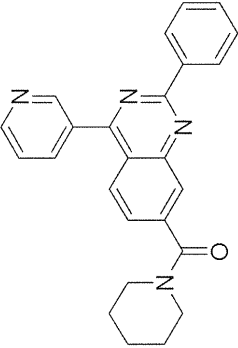
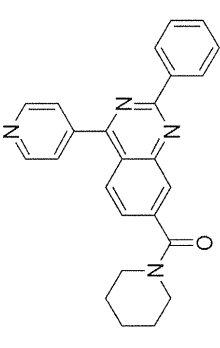
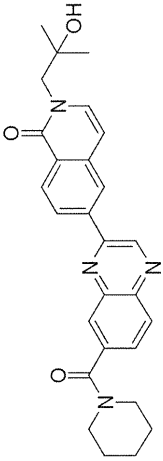
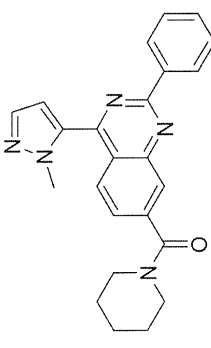
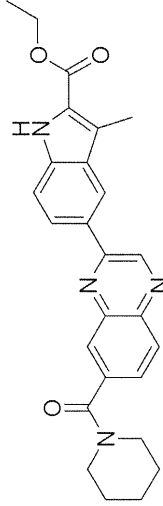
20

30

10

20

30

~20	~4	~4	~4	~4
				
87b	88b	89b	90b	91b

<4	<4	<4	<4
92b	93b	94b	95b

10

20

30

40

50

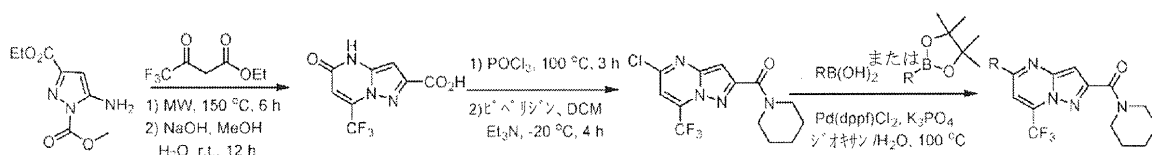
## 【 0 3 1 6 】

## 実施例 2

以下の実施例は、表 1 と表 2 に記載される少なくともいくつかの類似体の合成を説明するとともに、それらの構造の質量分析と NMR による確認を提示する。

## 【 0 3 1 7 】

## 【 化 1 6 】



## 【0318】

## ステップ1

3 - エチル 1 - メチル 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 , 3 - ジカルボキシレート ( 426 mg、2 mmol ) およびエチル 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート ( 1.84 g、10 mmol ) をマイクロ波管 ( microwave tube ) に入れた。この混合物をマイクロ波反応器において 150 で 6 時間加熱した後、室温まで冷却した。スラリー溶液を濾過し、エーテルで洗浄して白色固体を得た ( 226 mg、収率 41 % )。このエステル中間体を MeOH ( 2 mL ) + NaOH 水溶液 ( 1 M、2 mL ) に溶かし、この溶液を室温で 12 時間撹拌した。次いで、溶媒を除去し、残留物を 1 M の HCl によって pH 2 まで酸性化した。沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、純粋な生成物を白色固体として得た ( 182 mg、収率 90 % )。MS ( ES + ) m / z = 248 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

## 【0319】

## ステップ2

5 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 99 mg、0.4 mmol ) を入れた 25 mL のバイアルに POCl<sub>3</sub> ( 0.38 mL、4 mmol ) を添加した。この混合物を 100 で 3 時間加熱し、過剰量の POCl<sub>3</sub> を減圧下で除去した。得られた粗製物をジクロロメタン ( 2 mL ) + Et<sub>3</sub>N ( 0.55 mL、4 mmol ) に溶解させ、-20 まで冷却した。次いで、この溶液にピペリジン ( 0.08 mL、0.8 mmol ) を添加し、-20 で 4 時間撹拌し続けた。反応の完了後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムにロードし、ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1 で溶出して、黄色の固体を得た ( 47 mg、収率 35 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 11.64 ( s , 1 H ) , 7.47 ( s , 1 H ) , 3.82 ( t , J = 5.0 Hz , 2 H ) , 3.29 ( t , J = 5.2 Hz , 2 H ) , 1.71 - 1.69 ( m , 4 H ) , 1.53 - 1.47 ( m , 2 H )。m / z ( ES + ) : 333 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

## 【0320】

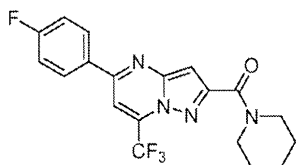
## ステップ3

窒素雰囲気下で、( 5 - クロロ - 7 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) ( ピペリジン - 1 - イル ) メタノン ( 33 mg、0.1 mmol )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 4 mg、0.5 % mmol )、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 42 mg、0.2 mmol )、1,4 - ジオキサン ( 2 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 0.2 mL ) を含む乾燥チューブにボロン酸またはボロン酸エステル ( 0.11 mmol ) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで 100 で撹拌した ( LC / MS によって反応をモニタリングした )。反応混合物を室温まで冷却し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

30

## 【0321】

## 【化17】



40

## 【0322】

上述の一般的な手順によって標的化合物 36 a ( 収率 81 % ) を得た。

## 【0323】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 12.51 ( s , 1 H ) , 8.05 - 8.01 ( m , 2 H ) , 7.77 ( s , 1 H ) , 7.20 ( t ,

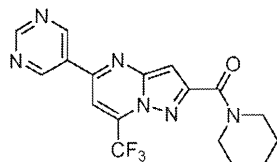
50

$J = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $3.84$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $3.33$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $1.72 - 1.66$  (m,  $4 \text{ H}$ ),  $1.51 - 1.49$  (m,  $2 \text{ H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $101 \text{ MHz}$ , クロロホルム-d)  $164.3$  (d,  $J = 251.4 \text{ Hz}$ ),  $162.5$ ,  $157.0$ ,  $153.0$ ,  $139.4$ ,  $133.6$  (d,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ ),  $132.5$  (q,  $J = 35.5 \text{ Hz}$ ),  $129.7$  (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ),  $122.5$  (q,  $J = 273.8 \text{ Hz}$ ),  $116.2$  (d,  $J = 21.8 \text{ Hz}$ ),  $112.1$  (q,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ),  $106.4$ ,  $48.2$ ,  $43.0$ ,  $26.2$ ,  $25.4$ ,  $24.5$ . MS (ESI+)  $m/z = 393$  [M + H]<sup>+</sup>.

【0324】

10

【化18】



【0325】

上述の一般的な手順によって標的化合物 37a (収率 85%) を得た。

【0326】

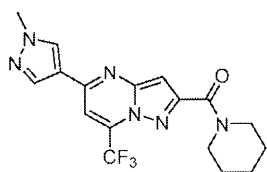
$^1\text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ , クロロホルム-d)  $13.68$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $9.77$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $9.49$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $7.97$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $3.85$  (t,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $3.39 - 3.35$  (m,  $2 \text{ H}$ ),  $1.73 - 1.72$  (m,  $4 \text{ H}$ ),  $1.57 - 1.52$  (m,  $2 \text{ H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $101 \text{ MHz}$ , クロロホルム-d)  $162.1$ ,  $158.9$ ,  $155.6$ ,  $153.4$ ,  $151.7$ ,  $139.8$ ,  $133.4$  (q,  $J = 35.8 \text{ Hz}$ ),  $131.4$ ,  $122.3$  (q,  $J = 274.1 \text{ Hz}$ ),  $111.2$  (q,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ ),  $107.6$ ,  $48.2$ ,  $43.0$ ,  $26.2$ ,  $25.4$ ,  $24.5$ . MS (ESI+)  $m/z = 377$  [M + H]<sup>+</sup>.

20

【0327】

【化19】

30



【0328】

上述の一般的な手順によって標的化合物 38a (収率 65%) を得た。

【0329】

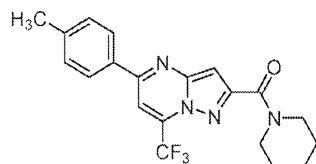
$^1\text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ , クロロホルム-d)  $12.55$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $8.33$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $8.17$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $7.56$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $4.02$  (s,  $3 \text{ H}$ ),  $3.83$  (t,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $3.33$  (t,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $1.71$  (s,  $4 \text{ H}$ ),  $1.51$  (s,  $2 \text{ H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $101 \text{ MHz}$ , クロロホルム-d)  $162.4$ ,  $153.1$ ,  $152.6$ ,  $139.7$ ,  $138.8$ ,  $132.4$  (q,  $J = 35.6 \text{ Hz}$ ),  $130.2$ ,  $122.5$  (q,  $J = 273.7 \text{ Hz}$ ),  $122.0$ ,  $118.4$ ,  $111.9$  (q,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ ),  $105.7$ ,  $48.2$ ,  $42.9$ ,  $39.4$ ,  $26.2$ ,  $25.4$ ,  $24.5$ . MS (ESI+)  $m/z = 379$  [M + H]<sup>+</sup>.

40

【0330】

50

## 【化 2 0】



## 【 0 3 3 1】

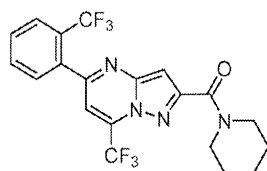
上述の一般的な手順によって標的化合物 4 0 a ( 収率 7 9 % ) を得た。

## 【 0 3 3 2】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , クロロホルム - d ) 1 2 . 4 9 ( s , 1 H ) 10  
 , 7 . 9 7 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 8 5 ( s , 1 H ) , 7 . 3  
 4 ( d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 8 4 ( t ,  $J = 5 . 1 \text{ Hz}$  , 2 H ) ,  
 3 . 3 4 ( t ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 4 5 ( s , 3 H ) , 1 . 7 4  
 - 1 . 6 7 ( m , 4 H ) , 1 . 5 4 - 1 . 4 8 ( m , 2 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 101 MHz , クロロホルム - d ) 162 . 5 , 158 . 3 , 153 . 2 ,  
 140 . 9 , 139 . 4 , 134 . 7 , 132 . 3 ( q ,  $J = 35 . 2 \text{ Hz}$  )  
 , 129 . 9 , 127 . 6 , 122 . 6 ( q ,  $J = 273 . 7 \text{ Hz}$  ) , 112  
 . 4 ( q ,  $J = 4 . 8 \text{ Hz}$  ) , 106 . 3 , 106 . 2 , 48 . 2 , 43 . 0  
 , 26 . 2 , 25 . 4 , 24 . 5 , 21 . 4 。 MS ( ES + )  $m/z = 389$   
 [ M + H ]  $^+$  。 20

## 【 0 3 3 3】

## 【化 2 1】



## 【 0 3 3 4】

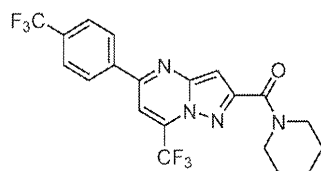
上述の一般的な手順によって標的化合物 4 3 a ( 収率 5 1 % ) を得た。

## 【 0 3 3 5】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , クロロホルム - d ) 1 2 . 4 5 ( s , 1 H ) 30  
 , 7 . 8 2 ( d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 6 8 - 7 . 5 8 ( m , 3 H )  
 , 7 . 5 3 ( d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 3 . 8 4 - 3 . 8 1 ( m , 2 H )  
 , 3 . 3 7 - 3 . 3 4 ( m , 2 H ) , 1 . 7 1 - 1 . 6 5 ( m , 4 H ) , 1 .  
 5 5 - 1 . 4 9 ( m , 2 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 101 MHz , クロロホルム - d )  
 162 . 2 , 158 . 4 , 152 . 3 , 139 . 5 , 137 . 8 ( q ,  
 $J = 2 . 1 \text{ Hz}$  ) , 132 . 0 ( q ,  $J = 35 . 6 \text{ Hz}$  ) , 131 . 9 , 13  
 1 . 5 , 129 . 5 , 128 . 5 ( q ,  $J = 31 . 0 \text{ Hz}$  ) , 126 . 7 ( q ,  
 $J = 5 . 1 \text{ Hz}$  ) , 123 . 8 ( q ,  $J = 275 . 4 \text{ Hz}$  ) , 122 . 4 ( q ,  
 $J = 275 . 2 \text{ Hz}$  ) , 115 . 6 ( q ,  $J = 2 . 1 \text{ Hz}$  ) , 106 . 8 ( q , 40  
 $J = 1 . 9 \text{ Hz}$  ) , 48 . 2 , 43 . 0 , 26 . 2 , 25 . 4 , 24 . 5 。  
 MS ( ES + )  $m/z = 443$  [ M + H ]  $^+$  。

## 【 0 3 3 6】

## 【化 2 2】



## 【 0 3 3 7】



上述の一般的な手順によって標的化合物 47a (収率 66%) を得た。

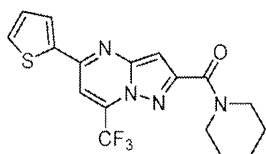
【0338】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.69 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.84 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.34 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 1.75 - 1.71 (m, 4H), 1.55 - 1.50 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.2, 156.5, 153.0, 140.7, 139.7, 132.7 (q,  $J = 60.5$  Hz), 132.3 (q,  $J = 60.3$  Hz), 127.9, 126.0 (q,  $J = 3.8$  Hz), 123.9 (q,  $J = 274.1$  Hz), 122.4 (q,  $J = 273.7$  Hz), 112.5 (q,  $J = 4.8$  Hz), 106.9, 48.2, 43.0, 26.2, 25.4, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 443$  [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0339】

【化23】



20

【0340】

上述の一般的な手順によって標的化合物 46a (収率 73%) を得た。

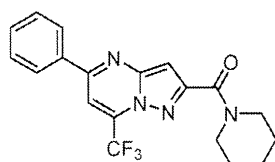
【0341】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.27 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.83 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.32 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 4H), 1.53 - 1.48 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.4, 153.0, 152.7, 142.9, 139.5, 132.4 (q,  $J = 35.4$  Hz), 130.0, 128.6, 127.7, 122.4 (q,  $J = 273.8$  Hz), 111.3 (q,  $J = 4.9$  Hz), 106.2, 48.2, 43.0, 26.1, 25.4, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 381$  [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0342】

【化24】



40

【0343】

上述の一般的な手順によって標的化合物 61a (収率 82%) を得た。

【0344】

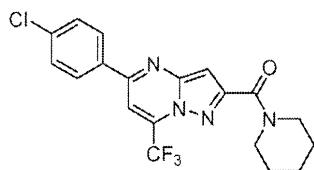
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.25 (s, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 3H), 3.84 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.34 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 4H), 1.54 - 1.49 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.4, 158.3, 153.1, 139.5, 137.5, 132.5 (

50

q,  $J = 35.3 \text{ Hz}$ ),  $130.5$ ,  $129.1$ ,  $127.7$ ,  $122.6$   
 (q,  $J = 273.8 \text{ Hz}$ ),  $112.6$  (q,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ),  $106.4$   
 ,  $48.2$ ,  $43.0$ ,  $26.2$ ,  $25.4$ ,  $24.5$ 。MS (ES+)  $m/z = 375$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0345】

【化25】



10

【0346】

上述の一般的な手順によって標的化合物 56a (収率 53%) を得た。

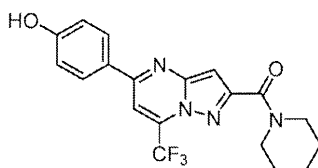
【0347】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $11.01$  (s, 1H),  $8.05$  (d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2H),  $7.88$  (s, 1H),  $7.52$  (d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2H),  $3.84 - 3.82$  (m, 2H),  $3.35 - 3.32$  (m, 2H),  $1.72 - 1.68$  (m, 4H),  $1.54 - 1.50$  (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d)  $162.0$ ,  $157.1$ ,  $153.1$ ,  $140.0$ ,  $136.9$ ,  $135.9$ ,  $132.7$  (q,  $J = 35.3 \text{ Hz}$ ),  $129.4$ ,  $128.8$ ,  $122.8$  (q,  $J = 273.8 \text{ Hz}$ ),  $112.2$ , (q,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ),  $106.5$ ,  $48.2$ ,  $42.9$ ,  $26.2$ ,  $25.4$ ,  $24.5$ 。MS (ES+)  $m/z = 409$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0348】

【化26】



30

【0349】

上述の一般的な手順によって標的化合物 68a (収率 48%) を得た。

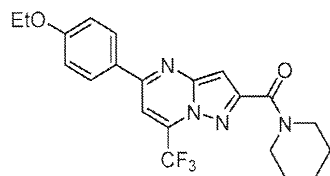
【0350】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $10.04$  (s, 2H),  $8.11$  (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H),  $8.03$  (s, 1H),  $6.91$  (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H),  $3.63$  (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 2H),  $3.20$  (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H),  $1.61 - 1.52$  (m, 4H),  $1.38 - 1.35$  (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $162.3$ ,  $160.3$ ,  $157.4$ ,  $153.5$ ,  $138.8$ ,  $130.9$  (q,  $J = 34.8 \text{ Hz}$ ),  $129.6$ ,  $128.4$ ,  $123.2$  (q,  $J = 273.6 \text{ Hz}$ ),  $116.3$ ,  $111.5$  (q,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ),  $104.9$ ,  $47.8$ ,  $42.4$ ,  $26.3$ ,  $25.7$ ,  $24.4$ 。MS (ES+)  $m/z = 391$  [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0351】

## 【化 2 7】



## 【 0 3 5 2】

上述の一般的な手順によって標的化合物 6 9 a (収率 8 6 %)を得た。

## 【 0 3 5 3】

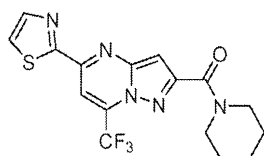
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.63 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.83 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.33 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.53 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.6, 161.0, 157.9, 153.2, 139.3, 132.2 (q,  $J = 35.2$  Hz), 129.8, 129.2, 122.7 (q,  $J = 273.7$  Hz), 115.0, 112.0 (q,  $J = 4.7$  Hz), 105.9, 63.7, 48.2, 43.0, 26.2, 25.4, 24.5, 14.8。MS (ES+)  $m/z = 419$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

## 【 0 3 5 4】

## 【化 2 8】



## 【 0 3 5 5】

上述の一般的な手順によって標的化合物 4 5 a (収率 5 0 %)を得た。

30

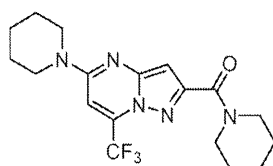
## 【 0 3 5 6】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.16 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.78 - 3.76 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 165.4, 161.6, 153.2, 150.2, 148.7, 144.8, 134.6 (q,  $J = 38.5$  Hz), 124.3, 119.2 (q,  $J = 274.8$  Hz), 104.5 (q,  $J = 4.1$  Hz), 100.4, 48.4, 43.8, 26.5, 25.7, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 382$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

## 【 0 3 5 7】

## 【化 2 9】



## 【 0 3 5 8】

ピペリジンと、(5-クロロ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンである上記の一般的な手順にお

50

けるクロライド中間体と、の  $S_NAr$  反応によって標的化合物 39a を得た。

【0359】

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の (5 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (33 mg、0.1 mmol) の溶液にピペリジン (0.05 mL、0.5 mmol) を添加した。この混合物を 90 で 3 時間加熱し、溶媒を減圧によって除去した。得られた残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を淡黄色の固体として得た (31 mg、収率 81%)。

【0360】

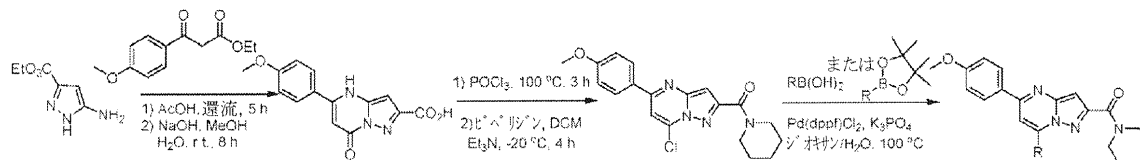
$^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 11.38 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.77 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.73 - 3.71 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4H), 3.30 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 10H), 1.50 - 1.45 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 163.1, 158.3, 153.3, 139.6, 132.76 (q,  $J = 34.7$  Hz), 122.70 (q,  $J = 273.5$  Hz), 102.42 (q,  $J = 5.4$  Hz), 99.6, 48.0, 46.8, 42.8, 26.1, 25.6, 25.4, 24.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 382$  [M + H]<sup>+</sup>。

10

【0361】

【化30】

20



【0362】

ステップ 1

AcOH (20 mL) 中のエチル 5 - アミノ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (1.55 g、10 mmol) の溶液にエチル 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロパノエート (2.44 g、11 mmol) を添加した。この混合物を 5 時間還流した後、氷浴で 0 まで冷却した。沈殿物を濾過によって収集し、エーテルで洗浄して黄色の固体を得た (2.47 g、収率 79%)。このエステル中間体を MeOH (20 mL) + NaOH 水溶液 (1 M、20 mL) に溶かし、この溶液を室温で 8 時間撹拌した。次いで、溶媒を除去し、残留物を 1 M の HCl によって pH 2 まで酸性化した。沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、純粋な生成物を黄色の固体として得た (2.05 g、収率 91%)。

30

【0363】

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 13.25 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)。

40

【0364】

ステップ 2

5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 4, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 (1.43 g、5 mmol) を入れた 25 mL のバイアルに POCl<sub>3</sub> (4.69 mL、50 mmol) を添加した。この混合物を 100 で 3 時間加熱し、過剰量の POCl<sub>3</sub> を減圧下で除去した。得られた粗製物をジクロロメタン (10 mL) + Et<sub>3</sub>N (6.88 mL、50 mmol) に溶解させ、-20 まで冷却した。次いで、この溶液にピペリジン (1 mL、10 mmol) を添加し、-20 で 4 時

50

間攪拌し続けた。反応の完了後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムにロードし、ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 で溶出して、黄色の固体を得た (705 mg、収率 38%)。

【0365】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.04 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H), 6.97 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t,  $J = 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 3.73 (t,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.72 - 1.69 (m, 4H), 1.63 - 1.59 (m, 2H)。

【0366】

10

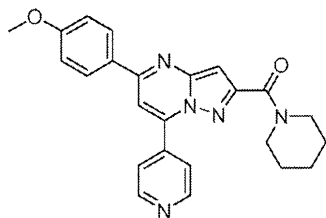
ステップ 3

窒素雰囲気下で、(7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)(ペリリジン-1-イル)メタノン (37 mg、0.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mg、0.5% mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42 mg、0.2 mmol)、1,4-ジオキサン (2 mL) および H<sub>2</sub>O (0.2 mL) を含む乾燥チューブにボロン酸またはボロン酸エステル (0.11 mmol) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで 100 で攪拌した (LC/MS によって反応をモニタリングした)。反応混合物を室温まで冷却し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

20

【0367】

【化31】



【0368】

30

上述の一般的な手順によって標的化合物 22a (収率 67%) を得た。

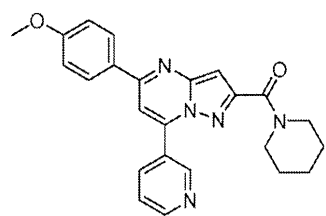
【0369】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.87 - 8.84 (m, 2H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.8, 161.9, 156.2, 151.8, 150.3, 149.6, 143.6, 138.5, 129.1, 128.8, 123.2, 114.4, 105.9, 98.2, 55.5, 48.4, 43.5, 26.6, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 414$  [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0370】

【化32】



50

## 【0371】

上述の一般的な手順によって標的化合物 23a (収率 57%) を得た。

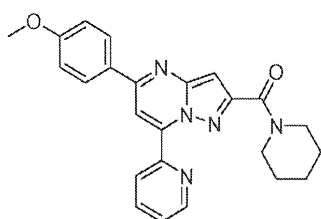
## 【0372】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.21 (s, 1H), 8.77 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 8.0, 4.9$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 162.9, 161.9, 156.3, 151.7, 149.6, 143.5, 136.9, 129.3, 128.9, 127.4, 123.2, 114.4, 105.6, 98.1, 55.5, 48.4, 43.5, 26.6, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 414$  [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0373】

## 【化33】



20

## 【0374】

上述の一般的な手順によって標的化合物 24a (収率 36%) を得た。

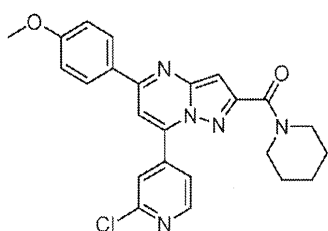
## 【0375】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.83 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.92 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.63 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.3, 161.7, 156.4, 151.2, 150.3, 149.9, 148.3, 143.9, 136.6, 129.7, 129.0, 126.2, 125.4, 114.3, 106.2, 97.5, 55.4, 48.4, 43.5, 26.7, 25.7, 24.7。MS (ES+)  $m/z = 414$  [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0376】

## 【化34】



40

## 【0377】

上述の一般的な手順によって標的化合物 25a (収率 53%) を得た。

## 【0378】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.63 - 8.61 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 3H), 7.94 - 7.92 (m, 1H)

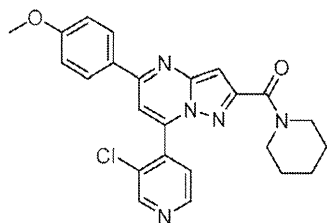
50

, 7.43 (s, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 1.72 - 1.70 (m, 4H), 1.65 - 1.63 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.6, 162.1, 156.2, 152.2, 152.0, 150.2, 149.6, 142.2, 141.3, 128.9, 128.9, 124.0, 121.9, 114.5, 106.1, 98.6, 55.5, 48.4, 43.6, 26.6, 25.7, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 448$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0379】

【化35】

10



【0380】

上述の一般的な手順によって標的化合物 26a (収率 45%) を得た。

【0381】

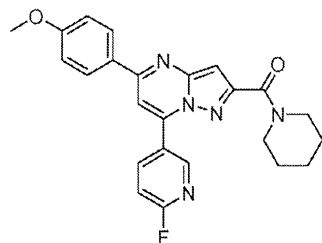
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.80 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 4H), 1.64 (s, 4H), 1.50 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.8, 162.0, 155.9, 152.0, 150.2, 149.0, 148.1, 141.6, 140.9, 137.9, 131.1, 131.0, 129.0, 128.9, 125.0, 114.4, 113.1, 107.1, 98.2, 55.5, 48.4, 43.5, 26.5, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 448$  [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0382】

【化36】



40

【0383】

上述の一般的な手順によって標的化合物 27a (収率 65%) を得た。

【0384】

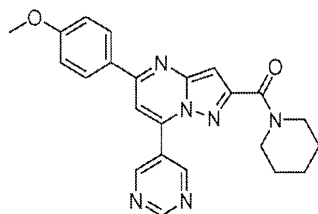
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.88 (s, 1H), 8.67 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (dt,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.59 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 164.5 (d,  $J = 244.8$  Hz), 162.9

50

, 161.9, 156.3, 151.7, 149.6, 148.5 (d,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ ), 142.4 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ ), 142.3, 129.1, 128.8, 125.4 (d,  $J = 4.7 \text{ Hz}$ ), 114.4, 109.5 (d,  $J = 37.5 \text{ Hz}$ ), 105.4, 98.1, 55.5, 48.4, 43.5, 26.6, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 432$  [M + H]<sup>+</sup>。

【0385】

【化37】



10

【0386】

上述の一般的な手順によって標的化合物 28a (収率 72%) を得た。

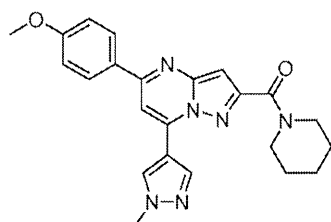
【0387】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.48 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (t,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.71 (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 1.71 - 1.70 (m, 4H), 1.62 - 1.60 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.6, 162.0, 159.9, 156.8, 156.2, 152.0, 149.4, 140.5, 128.9, 128.9, 125.8, 114.4, 105.6, 98.5, 55.5, 48.4, 43.6, 26.6, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 415$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

【0388】

【化38】



30

【0389】

上述の一般的な手順によって標的化合物 29a (収率 64%) を得た。

【0390】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.46 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 6.85 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (t,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 2H), 3.71 (t,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 2H), 1.70 (s, 4H), 1.61 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.6, 161.5, 156.0, 151.1, 149.6, 139.2, 139.1, 136.8, 133.6, 129.8, 128.7, 126.5, 114.2, 112.7, 101.0, 96.9, 55.4, 48.4, 43.4, 39.4, 26.8, 25.7, 24.7。

40

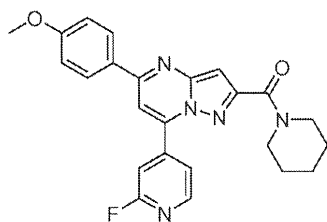
50



MS (ES+)  $m/z = 417$  [M + H]<sup>+</sup>。

【0391】

【化39】



10

【0392】

上述の一般的な手順によって標的化合物30a(収率61%)を得た。

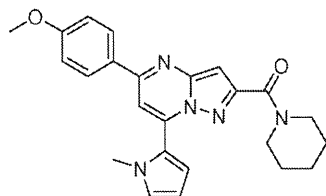
【0393】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.62 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.9 (d, J = 239.5 Hz), 162.7, 162.0, 156.2, 151.9, 149.6, 148.3 (d, J = 15.1 Hz), 143.6, 143.5, 142.2 (d, J = 3.6 Hz), 128.9, 121.0 (d, J = 4.5 Hz), 114.4, 109.9 (d, J = 40.1 Hz), 106.1, 98.4, 55.5, 48.4, 43.6, 26.6, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 432$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

【0394】

【化40】



30

【0395】

上述の一般的な手順によって標的化合物71a(収率73%)を得た。

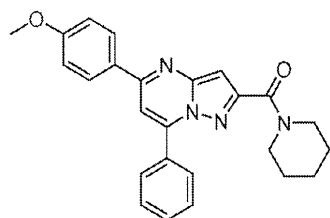
【0396】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 2H), 6.33 (dd, J = 3.8, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 4H), 1.70 - 1.68 (m, 4H), 1.61 - 1.56 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.3, 161.6, 155.9, 151.6, 149.7, 139.4, 129.8, 128.8, 127.7, 123.8, 115.8, 114.3, 109.1, 106.0, 97.7, 55.5, 48.3, 43.4, 36.4, 26.6, 25.6, 24.7。MS (ES+)  $m/z = 416$  [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0397】

## 【化 4 1】



## 【0398】

上述の一般的な手順によって標的化合物 34 a (収率 85%) を得た。

10

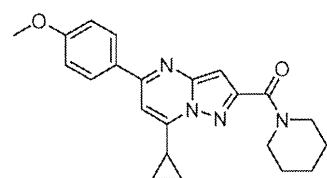
## 【0399】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.10 - 8.06 (m, 4H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (t,  $J = 5.4$  Hz, 4H), 1.69 - 1.68 (m, 4H), 1.63 - 1.59 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.2, 161.7, 156.3, 151.5, 149.8, 146.5, 131.0, 129.6, 129.3, 128.8, 128.6, 114.3, 105.6, 97.8, 55.4, 48.4, 43.5, 26.6, 25.7, 24.7。MS (ES+)  $m/z = 413$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

## 【0400】

## 【化 4 2】



## 【0401】

上述の一般的な手順によって標的化合物 67 a (収率 35%) を得た。

30

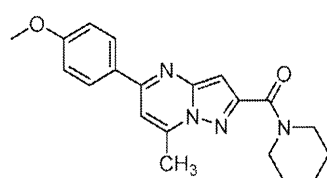
## 【0402】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 1.71 - 1.69 (m, 4H), 1.62 - 1.60 (m, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.17 - 1.13 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.6, 161.5, 156.3, 152.0, 151.2, 148.8, 129.9, 128.8, 114.2, 99.5, 97.1, 55.4, 48.4, 43.4, 26.7, 25.6, 24.7, 10.7, 9.5。MS (ES+)  $m/z = 377$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

## 【0403】

## 【化 4 3】



## 【0404】

50

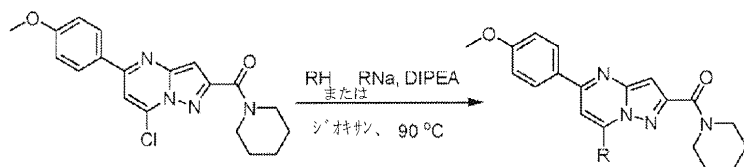
上述の一般的な手順によって標的化合物 35a (収率 40%) を得た。

【0405】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.5, 161.6, 156.0, 151.2, 148.7, 145.9, 129.6, 128.8, 114.2, 105.5, 97.2, 55.4, 48.4, 43.4, 26.6, 25.6, 24.6, 17.4。MS (ES+)  $m/z = 351$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0406】

【化44】



【0407】

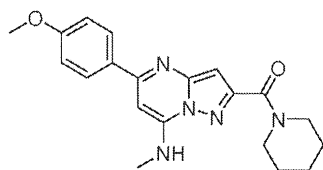
また、クロライド中間体と求核剤との  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応によっても標的化合物を得た。

【0408】

1,4-ジオキサン (2 mL) 中の (7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (37 mg, 0.1 mmol) の溶液にアミンまたは NaOMe (0.2 mmol) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで 90 で加熱し (LC/MS によって反応をモニタリングした)、溶媒を減圧によって除去した。得られた残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

【0409】

【化45】



【0410】

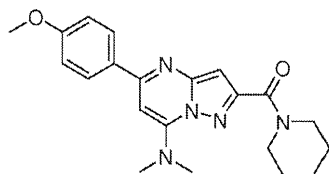
上述の  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応によって標的化合物 31a (収率 81%) を得た。

【0411】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.99 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.38 (q,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.64 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.14 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.57 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.8, 161.1, 157.9, 150.3, 148.9, 147.5, 131.1, 128.7, 114.0, 95.8, 82.2, 55.4, 48.4, 43.3, 28.6, 26.7, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 366$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0412】

## 【化 4 6】



## 【 0 4 1 3】

上述の  $S_NAr$  反応によって標的化合物 32a (収率 82%) を得た。

## 【 0 4 1 4】

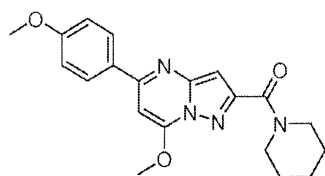
10

$^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 4H), 3.36 (s, 6H), 1.69 - 1.68 (m, 4H), 1.63 - 1.59 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.5, 161.2, 157.2, 151.3, 150.8, 150.2, 130.8, 128.7, 114.0, 96.1, 89.1, 55.4, 48.3, 43.4, 41.2, 26.7, 25.7, 24.7。MS (ES+)  $m/z = 380$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 1 5】

## 【化 4 7】



## 【 0 4 1 6】

上述の  $S_NAr$  反応によって標的化合物 33a (収率 68%) を得た。

## 【 0 4 1 7】

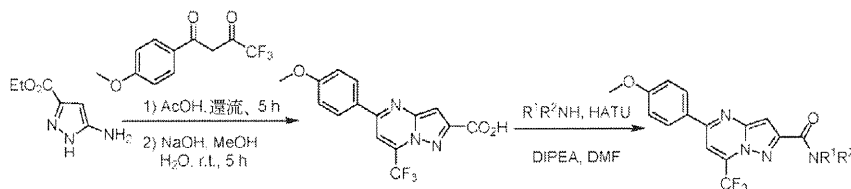
30

$^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (m, 4H), 1.58 - 1.52 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.4, 161.6, 158.5, 155.8, 152.1, 150.5, 130.0, 128.8, 114.2, 96.7, 84.1, 57.0, 55.4, 48.3, 43.2, 26.6, 25.5, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 367$  [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【 0 4 1 8】

## 【化 4 8】



## 【 0 4 1 9】

## ステップ 1

50

AcOH (20 mL) 中のエチル 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (1.55 g、10 mmol) の溶液に 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) ブタン - 1, 3 - ジオン (2.71 g、11 mmol) を添加した。この混合物を 5 時間還流した後、氷浴で 0 °C まで冷却した。沈殿物を濾過によって収集し、ヘキサン / 酢酸エチルにより再結晶化させて、黄色の固体を得た。この固体を MeOH (20 mL) + NaOH 水溶液 (1 M、20 mL) に溶かし、この溶液を室温で 5 時間撹拌した。次いで、溶媒を除去し、残留物を 1 M の HCl によって pH 2 まで酸性化した。沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、純粋な生成物を淡黄色の固体として得た (1.55 g、収率 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.57 (s, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 2.39 (s, 3H)。

10

## 【0420】

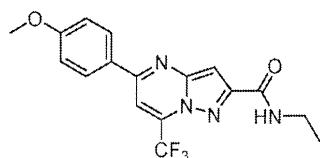
## ステップ 3

DMF (2 mL) 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 (34 mg、0.1 mmol)、HATU (42 mg、0.11 mmol)、DIPEA (0.035 mL、0.2 mmol) の溶液にアミン (0.12 mmol) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで室温で撹拌した (LC/MS によって反応をモニタリングした)。溶液に水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、鹼水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

20

## 【0421】

## 【化 49】



30

## 【0422】

上述の一般的な手順によって標的化合物 7a (収率 81%) を得た。

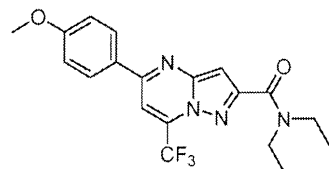
## 【0423】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 162.4, 160.9, 155.4, 151.6, 150.3, 134.0 (q, J = 37.4 Hz), 128.9, 128.1, 119.3 (q, J = 274.7 Hz), 114.5, 104.9 (q, J = 4.1 Hz), 98.4, 55.5, 34.3, 14.9。MS (ES+) m/z = 365 [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0424】

## 【化 50】



50

## 【0425】

上述の一般的な手順によって標的化合物 8 a (収率 85%) を得た。

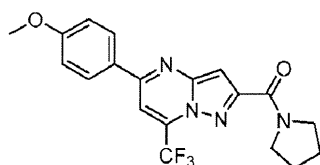
## 【0426】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.58 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.8, 162.3, 155.5, 153.1, 149.3, 134.2 (q,  $J = 37.3$  Hz), 129.0, 128.4, 119.4 (q,  $J = 274.5$  Hz), 114.5, 104.4 (q,  $J = 4.1$  Hz), 99.7, 55.5, 43.6, 41.2, 14.5, 12.8。MS (ES+)  $m/z = 393$  [M + H]<sup>+</sup>。

10

## 【0427】

## 【化51】



20

## 【0428】

上述の一般的な手順によって標的化合物 9 a (収率 84%) を得た。

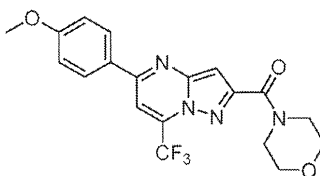
## 【0429】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.01 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.3, 161.0, 155.4, 153.2, 149.2, 134.2 (q,  $J = 37.3$  Hz), 128.9, 128.3, 119.4 (q,  $J = 274.5$  Hz), 114.5, 104.5 (q,  $J = 4.1$  Hz), 99.9, 55.5, 48.9, 47.2, 26.6, 23.9。MS (ES+)  $m/z = 391$  [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0430】

## 【化52】



40

## 【0431】

上述の一般的な手順によって標的化合物 10 a (収率 88%) を得た。

## 【0432】

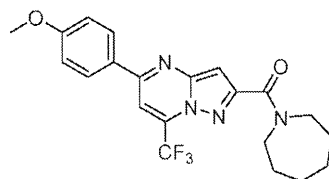
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.82 (m, 4H), 3.77 - 3.75 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.4, 161.9, 155.7, 152.0, 149.4, 134.1 (q,  $J = 37.5$  Hz), 129.0, 128.2, 119.3 (q,  $J = 274.9$  Hz)

50

z), 114.5, 104.7 (q,  $J = 4.0$  Hz), 100.1, 67.1, 66.8, 55.5, 47.8, 43.1。MS (ES+)  $m/z = 407$  [M + H]<sup>+</sup>。

【0433】

【化53】



10

【0434】

上述の一般的な手順によって標的化合物 11a (収率 80%) を得た。

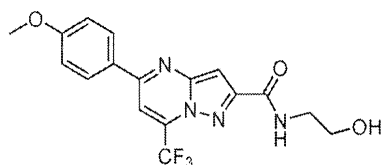
【0435】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.75 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 4H), 1.69 - 1.65 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 163.4, 162.3, 155.5, 153.1, 149.4, 134.2 (q,  $J = 37.2$  Hz), 129.0, 128.3, 119.4 (q,  $J = 274.5$  Hz), 114.5, 104.3 (q,  $J = 4.1$  Hz), 99.4, 55.5, 49.4, 47.5, 29.7, 27.2, 27.0, 26.8。MS (ES+)  $m/z = 419$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

【0436】

【化54】



30

【0437】

上述の一般的な手順によって標的化合物 12a (収率 72%) を得た。

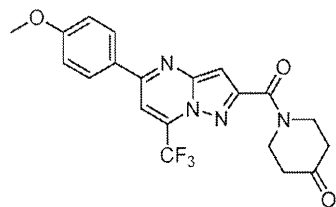
【0438】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.31 - 8.27 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.82 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 162.5, 161.0, 155.9, 151.9, 149.9, 133.4 (q,  $J = 37.0$  Hz), 129.9, 128.2, 119.9 (q,  $J = 274.6$  Hz), 114.9, 106.6 (q,  $J = 4.1$  Hz), 97.9, 60.0, 55.9, 42.1。MS (ES+)  $m/z = 381$  [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0439】

## 【化 5 5】



## 【 0 4 4 0】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 3 a ( 収率 8 9 % ) を得た。

## 【 0 4 4 1】

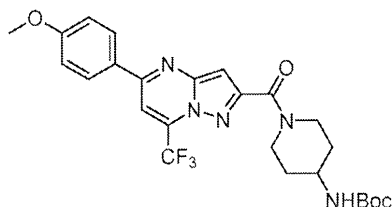
10

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 1 1 ( d ,  $J$  = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 6 6 ( s , 1 H ) , 7 . 2 3 ( s , 1 H ) , 7 . 0 6 ( d ,  $J$  = 8 . 7 H z , 2 H ) , 4 . 2 7 ( t ,  $J$  = 5 . 7 H z , 2 H ) , 4 . 1 0 ( t ,  $J$  = 5 . 7 H z , 2 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 2 . 6 6 - 2 . 6 2 ( m , 4 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 2 0 7 . 1 , 1 6 2 . 5 , 1 6 2 . 2 , 1 5 5 . 9 , 1 5 1 . 7 , 1 4 9 . 5 , 1 3 4 . 1 3 ( q ,  $J$  = 3 7 . 7 H z ) , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 1 , 1 1 9 . 3 3 ( q ,  $J$  = 2 7 4 . 6 H z ) , 1 1 4 . 6 , 1 0 4 . 8 9 ( q ,  $J$  = 4 . 0 H z ) , 1 0 0 . 1 , 5 5 . 5 , 4 5 . 8 , 4 2 . 1 , 4 1 . 7 , 4 0 . 9 。 MS ( E S + )  $m/z$  = 4 1 9 [ M + H ]  $^+$ 。

20

## 【 0 4 4 2】

## 【化 5 6】



## 【 0 4 4 3】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 4 a ( 収率 8 7 % ) を得た。

30

## 【 0 4 4 4】

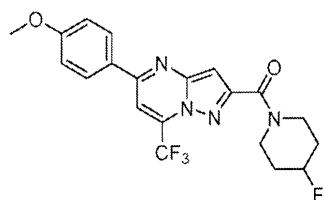
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 0 9 ( d ,  $J$  = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 6 3 ( s , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d ,  $J$  = 3 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 7 . 0 5 ( d ,  $J$  = 8 . 7 H z , 2 H ) , 4 . 6 9 - 4 . 5 0 ( m , 2 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 3 . 7 8 - 3 . 6 9 ( m , 1 H ) , 3 . 2 8 ( t ,  $J$  = 1 2 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 0 4 - 2 . 9 6 ( m , 1 H ) , 2 . 1 1 - 2 . 0 1 ( m , 2 H ) , 1 . 6 6 - 1 . 6 1 ( m , 2 H ) , 1 . 4 6 ( s , 9 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 2 . 4 , 1 6 2 . 1 , 1 5 5 . 7 , 1 5 5 . 1 , 1 5 2 . 3 , 1 4 9 . 5 , 1 3 4 . 1 ( q ,  $J$  = 3 7 . 4 H z ) , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 2 , 1 1 9 . 3 ( q ,  $J$  = 2 7 4 . 8 H z ) , 1 1 4 . 6 , 1 0 4 . 6 ( q ,  $J$  = 4 . 1 H z ) , 9 9 . 5 , 5 5 . 5 , 5 4 . 8 , 4 7 . 9 , 4 6 . 1 , 4 1 . 7 , 3 3 . 1 , 3 2 . 2 , 2 8 . 4 。

40

## 【 0 4 4 5】



## 【化 5 7】



## 【 0 4 4 6 】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 5 a ( 収率 8 5 % ) を得た。

## 【 0 4 4 7 】

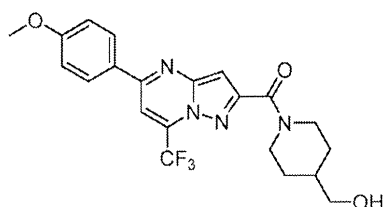
10

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , クロロホルム - d ) 8 . 1 0 ( d ,  $J$  = 8 . 4 Hz , 2 H ) , 7 . 6 3 ( s , 1 H ) , 7 . 1 5 ( s , 1 H ) , 7 . 0 5 ( d ,  $J$  = 8 . 4 Hz , 2 H ) , 5 . 0 4 - 4 . 8 9 ( m , 1 H ) , 4 . 1 7 - 4 . 0 8 ( m , 2 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 3 . 9 0 - 3 . 8 5 ( m , 1 H ) , 3 . 7 2 - 3 . 6 5 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 9 5 ( m , 4 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 MHz , クロロホルム - d ) 1 6 2 . 4 , 1 6 2 . 1 , 1 5 5 . 7 , 1 5 2 . 2 , 1 4 9 . 5 , 1 3 4 . 2 ( q ,  $J$  = 3 7 . 5 Hz ) , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 2 , 1 1 9 . 4 ( q ,  $J$  = 2 7 4 . 5 Hz ) , 1 1 4 . 6 , 1 0 4 . 6 ( q ,  $J$  = 4 . 1 Hz ) , 9 9 . 6 , 8 7 . 8 ( d ,  $J$  = 1 7 1 . 0 Hz ) , 5 5 . 5 , 4 3 . 1 ( d ,  $J$  = 4 . 8 Hz ) , 3 8 . 8 ( d ,  $J$  = 4 . 7 Hz ) , 3 1 . 9 ( d ,  $J$  = 2 0 . 1 Hz ) , 3 1 . 0 ( d ,  $J$  = 2 0 . 2 Hz ) 。 MS ( ES + )  $m/z$  = 4 2 3 [ M + H ]  $^+$  。

20

## 【 0 4 4 8 】

## 【化 5 8】



30

## 【 0 4 4 9 】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 6 a ( 収率 7 1 % ) を得た。

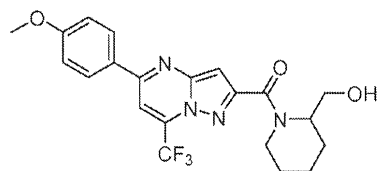
## 【 0 4 5 0 】

40

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , クロロホルム - d ) 8 . 0 4 ( d ,  $J$  = 8 . 6 Hz , 2 H ) , 7 . 5 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 0 ( d ,  $J$  = 8 . 9 Hz , 2 H ) , 4 . 7 7 ( d ,  $J$  = 1 3 . 1 Hz , 1 H ) , 4 . 5 5 ( d ,  $J$  = 1 3 . 3 Hz , 1 H ) , 3 . 8 6 ( s , 3 H ) , 3 . 5 5 - 3 . 4 8 ( m , 2 H ) , 3 . 1 2 ( t ,  $J$  = 1 2 . 3 Hz , 1 H ) , 2 . 8 1 ( t ,  $J$  = 1 1 . 9 Hz , 1 H ) , 2 . 2 7 ( s , 1 H ) , 1 . 8 9 - 1 . 7 7 ( m , 3 H ) , 1 . 3 7 - 1 . 2 8 ( m , 2 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 MHz , クロロホルム - d ) 1 6 2 . 4 , 1 6 2 . 2 , 1 5 5 . 6 , 1 5 2 . 6 , 1 4 9 . 5 , 1 3 4 . 2 ( q ,  $J$  = 3 7 . 4 Hz ) , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 3 , 1 1 9 . 4 ( q ,  $J$  = 2 7 4 . 6 Hz ) , 1 1 4 . 5 , 1 0 4 . 5 ( q ,  $J$  = 4 . 1 Hz ) , 9 9 . 3 , 6 7 . 2 , 5 5 . 5 , 4 7 . 3 , 4 2 . 7 , 3 8 . 9 , 2 9 . 4 , 2 8 . 5 。 MS ( ES + )  $m/z$  = 4 3 5 [ M + H ]  $^+$  。

## 【 0 4 5 1 】

## 【化 5 9】



## 【 0 4 5 2】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 7 a (収率 5 5 %)を得た。

## 【 0 4 5 3】

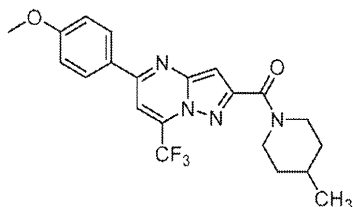
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.06 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.8, 162.5, 156.0, 152.7, 149.6, 133.9 (q,  $J = 37.6$  Hz), 129.1, 129.0, 128.1, 119.3 (q,  $J = 274.7$  Hz), 114.6, 104.7, 100.3, 60.7, 55.5, 38.6, 37.6, 26.4, 25.2, 19.8。MS (ES+)  $m/z = 435$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

20

## 【 0 4 5 4】

## 【化 6 0】



## 【 0 4 5 5】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 8 a (収率 8 5 %)を得た。

## 【 0 4 5 6】

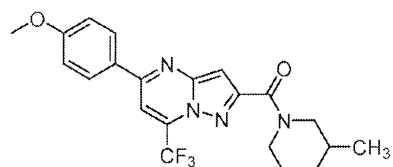
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 3H), 4.73 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 2.83 (t,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 2H), 0.99 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.3, 162.1, 155.5, 152.8, 149.5, 134.2 (q,  $J = 37.4$  Hz), 129.0, 128.3, 119.4 (d,  $J = 274.6$  Hz), 114.5, 104.4 (q,  $J = 4.3$  Hz), 99.2, 55.5, 47.6, 43.1, 34.7, 33.8, 31.2, 21.7。MS (ES+)  $m/z = 419$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

40

## 【 0 4 5 7】

## 【化 6 1】



## 【0 4 5 8】

上述の一般的な手順によって標的化合物 19 a (収率 88%) を得た。

## 【0 4 5 9】

回転異性体の混合物

10

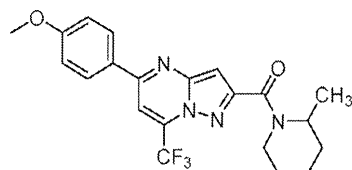
## 【0 4 6 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.11 および 7.08 (2 s, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 1.91 - 1.57 (m, 4H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 0.97 および 0.87 (2 d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.35, 162.05, 161.87, 155.52, 152.88, 152.84, 149.51, 149.46, 134.21 (q,  $J = 37.6$  Hz), 128.98, 128.38, 128.37, 119.40 (q,  $J = 274.9$  Hz), 114.56, 104.39, 104.34, 104.30, 99.55, 99.26, 55.49, 54.62, 50.02, 47.88, 43.40, 33.22, 32.09, 31.22, 26.03, 25.03, 19.15, 18.58。MS (ES+)  $m/z = 419$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 4 6 1】

## 【化 6 2】



30

## 【0 4 6 2】

上述の一般的な手順によって標的化合物 20 a (収率 61%) を得た。

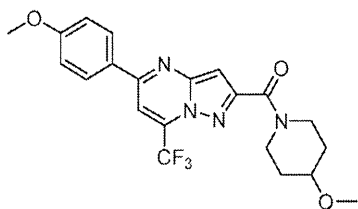
## 【0 4 6 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 3H), 5.05 および 4.58 (2 s, 1H), 4.65 および 4.24 (2 d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.23 - 2.89 (m, 1H), 1.77 - 1.51 (m, 6H), 1.35 - 1.30 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.6, 162.3, 155.5, 153.1, 149.5, 134.2 (q,  $J = 37.2$  Hz), 128.9, 128.3, 119.4 (q,  $J = 274.5$  Hz), 114.5, 104.2 (q,  $J = 4.6$  Hz), 99.0, 98.7, 55.5, 50.2, 44.9, 42.3, 37.1, 30.9, 30.0, 26.2, 25.6, 19.0, 16.9, 15.6。MS (ES+)  $m/z = 419$  [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0 4 6 4】

## 【化 6 3】



## 【 0 4 6 5】

上述の一般的な手順によって標的化合物 2 1 a (収率 8 7 %)を得た。

## 【 0 4 6 6】

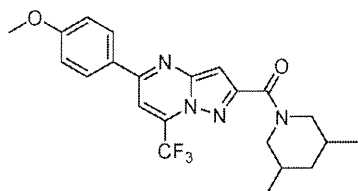
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.4, 162.1, 155.6, 152.5, 149.5, 134.2 (q,  $J = 37.4$  Hz), 129.0, 128.3, 119.4 (q,  $J = 274.5$  Hz), 114.5, 104.5 (q,  $J = 4.1$  Hz), 99.4, 75.4, 55.8, 55.5, 44.3, 39.9, 31.3, 30.3。MS (ES+)  $m/z = 435$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 6 7】

## 【化 6 4】



## 【 0 4 6 8】

30

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 7 a (収率 8 6 %)を得た。

## 【 0 4 6 9】

シスとトランスの混合物

## 【 0 4 7 0】

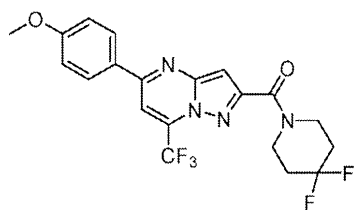
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.76 - 4.50 (m, 2H), 3.92 - 3.88 および 3.82 - 3.78 (2 m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 - 3.29 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 2.07 - 1.76 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.68, 162.35, 161.66, 155.53, 155.50, 152.93, 152.87, 149.48, 134.22 (q,  $J = 37.4$  Hz), 128.99, 128.41, 119.41 (q,  $J = 274.6$  Hz), 114.57, 104.38 (q,  $J = 4.2$  Hz), 99.63, 99.56, 55.51, 54.34, 53.39, 49.85, 49.38, 42.57, 39.61, 32.31, 31.31, 28.05, 27.09, 19.20, 18.67, 18.35, 17.60。MS (ES+)  $m/z = 433$  [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 7 1】

50

## 【化 6 5】



## 【 0 4 7 2】

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 9 a (収率 8 9 %) を得た。

## 【 0 4 7 3】

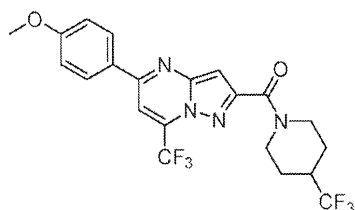
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.09 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.93 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.5, 162.0, 155.8, 151.8, 149.5, 134.2 (q,  $J = 37.5$  Hz), 129.0, 128.2, 122.9 (t,  $J = 242.2$  Hz), 119.3 (q,  $J = 274.6$  Hz), 114.6, 104.8 (q,  $J = 4.1$  Hz), 100.1, 55.5, 44.0 (t,  $J = 5.5$  Hz), 39.8 (t,  $J = 5.3$  Hz), 34.8 (t,  $J = 23.3$  Hz), 34.0 (t,  $J = 23.4$  Hz)。MS (ES+)  $m/z = 441$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 7 4】

## 【化 6 6】



30

## 【 0 4 7 5】

上述の一般的な手順によって標的化合物 6 0 a (収率 8 9 %) を得た。

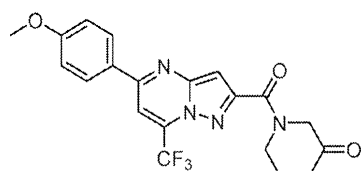
## 【 0 4 7 6】

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.86 (t,  $J = 15.4$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 2.81 (t,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.4, 162.0, 155.7, 152.1, 149.5, 134.20 (d,  $J = 37.4$  Hz), 129.0, 128.2, 127.0 (q,  $J = 278.4$  Hz), 119.3 (q,  $J = 274.5$  Hz), 114.6, 104.65 (q,  $J = 4.2$  Hz), 99.9, 55.5, 46.1, 41.7, 40.6 (q,  $J = 27.5$  Hz), 38.6, 25.2 (q,  $J = 1.6$  Hz), 24.4 (q,  $J = 1.8$  Hz)。MS (ES+)  $m/z = 473$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 7 7】

## 【化 6 7】



## 【0 4 7 8】

上述の一般的な手順によって標的化合物 6 2 a (収率 8 1 %) を得た。

## 【0 4 7 9】

回転異性体の混合物

10

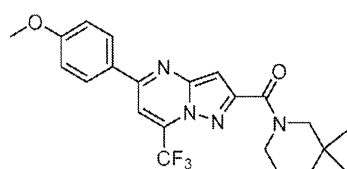
## 【0 4 8 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.20 および 7.17 (2 s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.63 および 4.60 (2 s, 2H), 4.15 および 3.98 (2 t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 205.0, 204.9, 162.5, 162.4, 155.8, 151.9, 151.7, 149.5, 129.1, 128.2, 119.4 (q,  $J = 27.4$  Hz), 114.6, 104.9 (q,  $J = 4.2$  Hz), 100.3, 57.1, 55.5, 54.0, 45.8, 41.8, 38.4, 38.2, 23.0, 21.5。MS (ES+)  $m/z = 419$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

## 【0 4 8 1】

## 【化 6 8】



30

## 【0 4 8 2】

上述の一般的な手順によって標的化合物 6 3 a (収率 8 6 %) を得た。

## 【0 4 8 3】

回転異性体の混合物

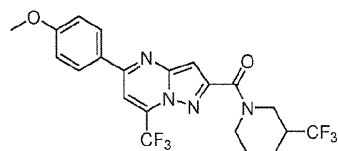
## 【0 4 8 4】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.56 および 3.48 (2 s, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.6, 162.4, 162.3, 155.5, 155.5, 152.9, 152.9, 149.5, 149.4, 134.2 (q,  $J = 37.4$  Hz), 129.0, 128.4, 119.4 (q,  $J = 27.4.7$  Hz), 114.6, 104.3 (q,  $J = 4.2$  Hz), 99.7, 99.3, 58.0, 55.5, 54.1, 48.0, 43.3, 38.1, 31.9, 31.7, 26.0, 25.7, 22.7, 21.6。MS (ES+)  $m/z = 433$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

## 【0 4 8 5】

## 【化 6 9】



## 【0 4 8 6】

上述の一般的な手順によって標的化合物 6 4 a (収率 8 8 %) を得た。

## 【0 4 8 7】

回転異性体の混合物

10

## 【0 4 8 8】

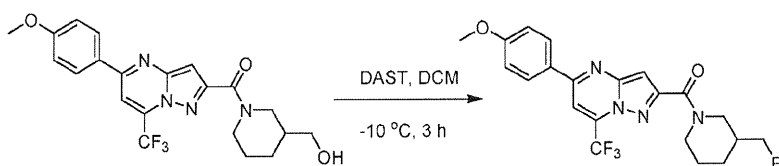
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.19 および 7.13 (2 s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.60 - 2.39 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.4, 162.4, 161.9, 155.8, 155.7, 152.1, 149.5, 134.3 (q,  $J = 37.1$  Hz), 134.2 (q,  $J = 37.1$  Hz), 129.0, 126.3 (q,  $J = 278.3$  Hz), 126.4 (q,  $J = 278.3$  Hz), 119.2 (q,  $J = 274.6$  Hz), 119.3 (q,  $J = 274.6$  Hz), 114.6, 104.7 (q,  $J = 4.2$  Hz), 100.3, 99.8, 55.5, 47.5, 46.3 (q,  $J = 3.9$  Hz), 43.2, 41.8 (q,  $J = 3.9$  Hz), 41.2 (q,  $J = 26.4$  Hz), 40.3 (q,  $J = 26.8$  Hz), 24.6, 23.8, 23.7, 23.6。MS (ES+)  $m/z = 473$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 4 8 9】

## 【化 7 0】

30



## 【0 4 9 0】

上述の一般的な手順によって化合物 (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メタノンを得た。

## 【0 4 9 1】

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.15 および 7.13 (2 s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.17 - 3.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 - 3.45 (m, 5H), 2.36 - 2.18 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 1H)。

## 【0 4 9 2】

- 10 で (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メタノン (22 mg、0.05 mmol) の溶液に DAST (16 mg、0.1 mmol)

50

1) をゆっくりと添加した。この混合物を同じ温度で3時間撹拌した。水を添加して反応をクエンチし、この溶液をジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を鹹水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して標的生成物 58a を淡黄色の固体として得た (12 mg、収率 56%)。

【0493】

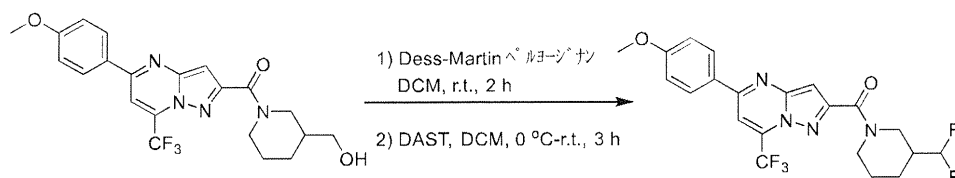
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.15 および 7.12 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.70 - 4.24 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.21 および 3.13 (t,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 2.97 および 2.86 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.68 (m, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.4, 162.3, 162.1, 155.6, 152.5, 152.5, 149.5, 134.2 (q,  $J = 37.1$  Hz), 129.0, 128.4, 119.4 (q,  $J = 274.6$  Hz), 114.6, 104.5 (q,  $J = 3.1$  Hz), 99.8, 99.5, 85.5 (d,  $J = 169.0$  Hz), 85.3 (d,  $J = 169.0$  Hz), 55.5, 49.7 (d,  $J = 6.3$  Hz), 47.9, 44.9 (d,  $J = 6.7$  Hz), 43.5, 37.8 (d,  $J = 18.4$  Hz), 37.0 (d,  $J = 18.7$  Hz), 26.3 (d,  $J = 5.4$  Hz), 26.2 (d,  $J = 6.0$  Hz), 25.2, 24.3。MS (ES+)  $m/z = 437$  [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

【0494】

【化71】



30

【0495】

無水塩化メチレン (2 mL) 中の (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン - 2 - イル) メタノン (43 mg、0.1 mmol) の溶液に Dess - Martin ペルヨージナン (64 mg、0.15 mmol) を添加した。反応を室温で2時間撹拌した。溶媒の除去後、残留物を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム (飽和重炭酸ナトリウム中で 1.0 M) の溶液、飽和重炭酸ナトリウムおよび鹹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過と濃縮により所望の生成物を得たが、それを精製することなく次のステップに用いた。この粗製物を氷浴中でジクロロメタン (2 mL) に溶かし、DAST (64 mg、0.4 mmol) をゆっくりと添加した。DAST の添加後、混合物を室温まで温め、さらに3時間撹拌し続けた。水を添加して反応をクエンチし、この溶液をジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を鹹水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して標的生成物 66 を淡黄色の固体として得た (19 mg、2つのステップにわたって収率 42%)。

40

【0496】

回転異性体の混合物

【0497】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.15 および 7.12 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.70 - 4.24 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.21 および 3.13 (t,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 2.97 および 2.86 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.68 (m, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.4, 162.3, 162.1, 155.6, 152.5, 152.5, 149.5, 134.2 (q,  $J = 37.1$  Hz), 129.0, 128.4, 119.4 (q,  $J = 274.6$  Hz), 114.6, 104.5 (q,  $J = 3.1$  Hz), 99.8, 99.5, 85.5 (d,  $J = 169.0$  Hz), 85.3 (d,  $J = 169.0$  Hz), 55.5, 49.7 (d,  $J = 6.3$  Hz), 47.9, 44.9 (d,  $J = 6.7$  Hz), 43.5, 37.8 (d,  $J = 18.4$  Hz), 37.0 (d,  $J = 18.7$  Hz), 26.3 (d,  $J = 5.4$  Hz), 26.2 (d,  $J = 6.0$  Hz), 25.2, 24.3。MS (ES+)  $m/z = 437$  [M+H]<sup>+</sup>。

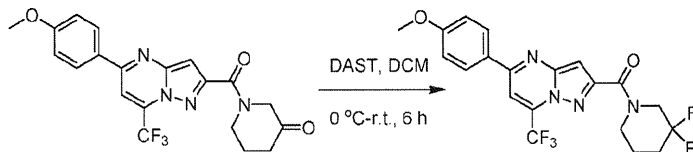
50



8 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.17 および 7.13 (2 s, 1 H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.90 - 5.53 (m, 1 H), 4.83 - 4.51 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.23 - 3.10 (m, 1 H), 2.91 - 2.85 (m, 1 H), 2.31 - 2.14 (m, 1 H), 2.05 - 2.1 (m, 1 H), 1.93 - 1.80 (m, 1 H), 1.72 - 1.54 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.43, 162.37, 162.02, 155.74, 155.70, 152.27, 149.52, 134.26 (q, J = 36.8 Hz), 129.05, 128.33, 118.67 (q, J = 274.4 Hz), 118.15 (d, J = 242.2 Hz), 114.61, 104.63 (q, J = 4.2 Hz), 100.08, 99.71, 47.86, 46.63 (t, J = 6.3 Hz), 43.49, 42.17 (t, J = 6.4 Hz), 40.82 (t, J = 19.7 Hz), 39.94 (t, J = 19.9 Hz), 24.81, 24.02, 23.70 (t, J = 4.4 Hz), 23.38 (t, J = 4.2 Hz)。MS (ES+) m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>。

【0498】

【化72】



【0499】

0 で 1 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 3 - オン (42 mg、0.1 mmol) の溶液に DAST (64 mg、0.4 mmol) をゆっくりと添加した。DAST の添加後、混合物を室温まで温め、さらに 3 時間攪拌し続けた。水を添加して反応をクエンチし、この溶液をジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を鹼水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して標的生成物 65a を淡黄色の固体として得た (22 mg、収率 51%)。

【0500】

回転異性体の混合物。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 4.27 (t, J = 11.3 Hz, 1 H), 4.06 (t, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.01 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.17 - 2.05 (m, 2 H), 1.93 - 1.87 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.72, 162.47, 155.84, 155.76, 151.85, 151.67, 149.54, 149.46, 134.27 (q, J = 30.6 Hz), 120.38 (q, J = 217.4 Hz), 119.34 (q, J = 274.5 Hz), 117.95 (t, J = 243.5 Hz), 129.07, 128.29, 128.26, 114.62, 104.80 (q, J = 3.5 Hz), 100.43, 100.40, 55.52, 52.40 (t, J = 32.8 Hz), 48.25 (t, J = 32.9 Hz), 46.50, 42.23, 32.92 (t, J = 22.6 Hz), 32.70 (t, J = 22.6 Hz), 22.76 (t, J = 4.2 Hz), 21.51 (t, J = 4.1 Hz)。MS (ES+) m/z = 441 [M + H]<sup>+</sup>。

【0501】

10

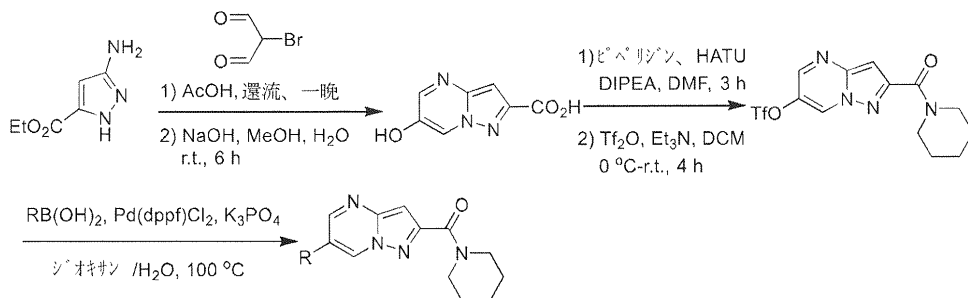
20

30

40

50

## 【化 7 3】



10

## 【0502】

## ステップ 1

AcOH (20 mL) 中のエチル 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (1.55 g、10 mmol) の溶液に 2 - ブロモマロンアルデヒド (1.66 g、11 mmol) を添加した。この混合物を一晚還流し、溶媒を減圧によって除去した。このエステル粗製物を MeOH (20 mL) + NaOH 水溶液 (1 M、20 mL) に溶かし、この溶液を室温で 8 時間撹拌した。次いで、溶媒を除去し、残留物を 1 M の HCl によって pH 2 まで酸性化した。沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、純粋な生成物を白色固体として得た (1.27 g、収率 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.10 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H)。

20

## 【0503】

## ステップ 2

DMF (14 mL) 中の 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) キノキサリン - 2 (1H) - オン (1.25 g、7 mmol)、HATU (3.05 g、8 mmol)、DIPEA (2.45 mL、14 mmol) の溶液にピペリジン (0.79 mL、8 mmol) を添加した。この混合物を室温で 3 時間撹拌した。この溶液に水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、鹼水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をジクロロメタン (14 mL) に溶解させた。この混合物を氷浴に入れ、溶液に Et<sub>3</sub>N (1.96 mL、14 mmol) および Tf<sub>2</sub>O (1.77 mL、10.5 mmol) をゆっくりと添加した。Tf<sub>2</sub>O の添加後、反応を 0 で 2 時間撹拌してから、氷浴を取り除いた。混合物を室温でさらに 2 時間撹拌し続けた。溶媒を除去し、得られた残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を淡黄色のオイルとして得た (2.17 g、収率 82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.72 - 1.70 (m, 4H), 1.62 - 1.60 (m, 2H)。

30

## 【0504】

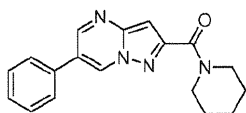
## ステップ 3

窒素雰囲気下で、2 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン - 6 - イル トリフルオロメタンスルホネート (38 mg、0.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mg、0.5 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42 mg、0.2 mmol)、1,4 - ジオキサン (2 mL) および H<sub>2</sub>O (0.2 mL) を含む乾燥チューブにボロン酸 (0.11 mmol) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで 100 で撹拌した (LC/MS によって反応をモニタリングした)。反応混合物を室温まで冷却し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

50

【0505】

【化74】



【0506】

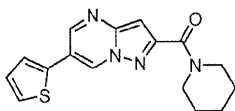
上述の一般的な手順によって標的化合物 41a (収率 88%) を得た。

【0507】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.80 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 1.7 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.60 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.8, 152.1, 150.1, 147.4, 133.6, 131.8, 129.5, 128.8, 126.9, 123.5, 97.9, 48.3, 43.5, 26.7, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 307$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0508】

【化75】



【0509】

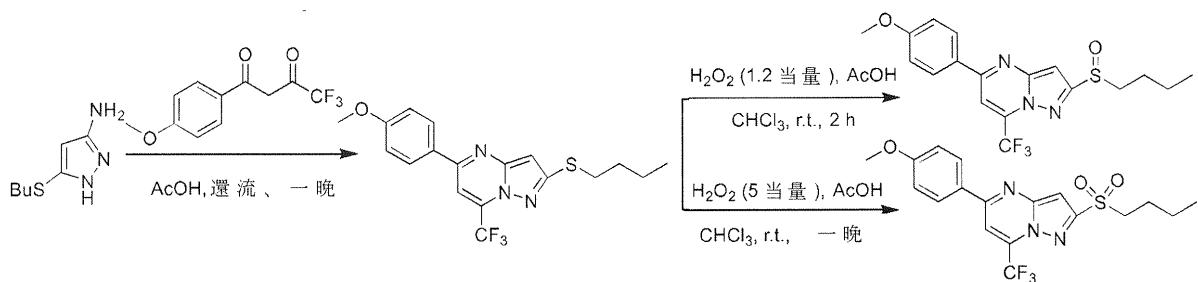
上述の一般的な手順によって標的化合物 46a (収率 88%) を得た。

【0510】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.78 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 1.71 - 1.70 (m, 4H), 1.62 - 1.59 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.7, 152.1, 149.0, 147.2, 135.8, 130.4, 128.6, 128.5, 126.5, 125.1, 117.9, 98.5, 48.3, 43.5, 26.7, 25.6, 24.6。MS (ES+)  $m/z = 313$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0511】

【化76】



【0512】

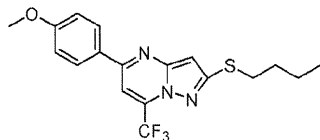
ステップ 1

20

30

40

## 【化 77】



## 【0513】

AcOH (20 mL) 中の 5-(ブチルチオ)-1H-ピラゾール-3-アミン (1.71 g、10 mmol) の溶液に 4,4,4-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)ブタン-1,3-ジオン (2.71 g、11 mmol) を添加した。この混合物を一晩還流した後、氷浴で 0℃ まで冷却した。沈殿物を濾過によって収集し、ヘキサン/酢酸エチルにより再結晶化させて生成物 2a を黄色の固体として得た (2.4 g、収率 63%)。

10

## 【0514】

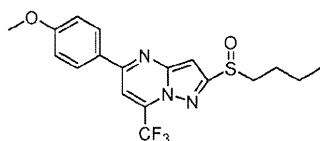
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.07, 156.67, 154.97, 150.40, 133.09 (q,  $J = 37.0$  Hz), 128.72, 128.57, 120.86 (q,  $J = 274.7$  Hz), 114.37, 101.74 (q,  $J = 4.2$  Hz), 96.29, 55.40, 31.65, 31.52, 21.95, 13.59。MS (ES+)  $m/z = 382$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0515】

ステップ 2

## 【化 78】



30

## 【0516】

クロロホルム (2 mL) 中の 2-(ブチルチオ)-5-(4-メトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (38 mg、0.1 mmol) の溶液に  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3.7  $\mu\text{L}$ 、0.12 mmol) および AcOH (0.5 mL) を添加した。LC/MS によって反応をモニタリングした。反応の完了後、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液を添加して反応をクエンチした。この混合物をジクロロメタンで抽出し、鹼水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物 3a を黄色の固体として得た (35 mg、収率 90%)。

40

## 【0517】

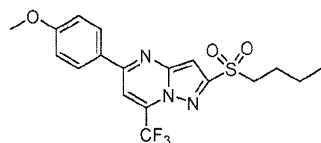
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.11 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.68, 162.57, 155.97, 150.12, 134.20 (q,  $J = 37.0$  Hz), 128.72, 128.57, 120.86 (q,  $J = 274.7$  Hz), 114.37, 101.74 (q,  $J = 4.2$  Hz), 96.29, 55.40, 31.65, 31.52, 21.95, 13.59。

50

7 Hz), 129.07, 127.92, 119.22 (q, J = 274.7 Hz), 114.58, 104.66 (q, J = 3.8 Hz), 97.19, 55.49, 55.10, 23.88, 21.86, 13.63。MS (ES+) m/z = 398 [M + H]<sup>+</sup>。

【0518】

【化79】



10

【0519】

代わりに5当量のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を用いることによって上述の一般的な手順により標的化合物4aを得た。

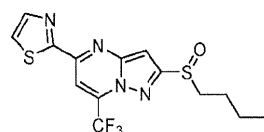
【0520】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.88, 156.82, 156.20, 149.71, 134.73 (q, J = 37.9 Hz), 129.26, 127.66, 118.82 (q, J = 274.4 Hz), 114.74, 106.18 (q, J = 4.0 Hz), 98.80, 55.57, 54.56, 24.25, 21.51, 13.46。MS (ES+) m/z = 414 [M + H]<sup>+</sup>。

20

【0521】

【化80】



30

【0522】

代わりに4,4,4-トリフルオロ-1-(チアゾール-2-イル)ブタン-1,3-ジオンを用いることによって3aと同様に標的化合物48aを調製した。

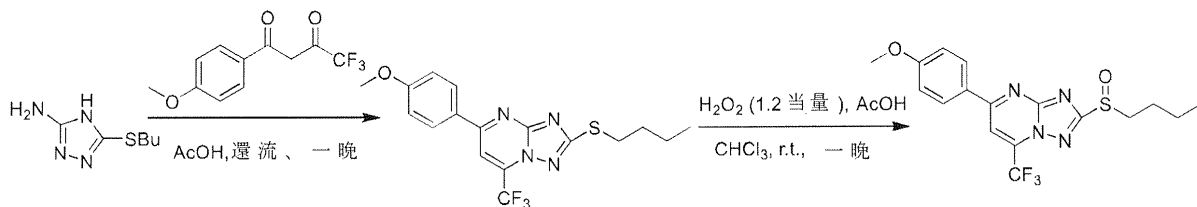
【0523】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.51 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ES+) m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0524】

## 【化 8 1】



## 【0525】

## ステップ 1

AcOH (20 mL) 中の 5 - (ブチルチオ) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン (1.72 g、10 mmol) の溶液に 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) ブタン - 1, 3 - ジオン (2.71 g、11 mmol) を添加した。この混合物を一晚還流した後、氷浴で 0℃ まで冷却した。沈殿物を濾過によって収集し、ヘキサン / 酢酸エチルにより再結晶化させて生成物を黄色の固体として得た (2.33 g、収率 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

## 【0526】

## ステップ 2

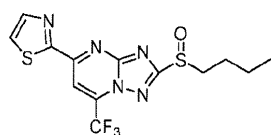
クロロホルム (2 mL) 中の 2 - (ブチルチオ) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (38 mg、0.1 mmol) の溶液に H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3.7 μL、0.12 mmol) および AcOH (0.5 mL) を添加した。反応を一晚攪拌し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を添加して反応をクエンチした。この混合物をジクロロメタンで抽出し、鹼水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物 49a を黄色の固体として得た (34 mg、収率 85%)。

## 【0527】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 171.5, 163.7, 162.5, 156.6, 135.64 (q, J = 39.1 Hz), 130.0, 126.8, 118.51 (q, J = 275.3 Hz), 114.8, 106.11 (q, J = 3.8 Hz), 55.6, 53.4, 24.0, 21.8, 13.6

## 【0528】

## 【化 8 2】



## 【0529】

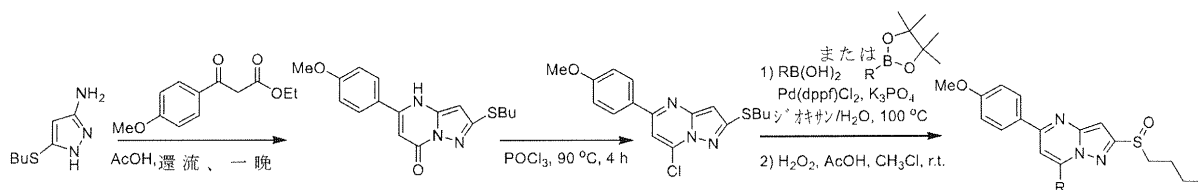
代わりに 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (チアゾール - 2 - イル) ブタン - 1, 3 - ジオンを用いることによって 50a と同様に標的化合物 51a を調製した。

## 【0530】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.51 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

## 【0531】

## 【化83】



10

## 【0532】

## ステップ1

AcOH (20 mL) 中の 5-(ブチルチオ)-1H-ピラゾール-3-アミン (1.71 g、10 mmol) の溶液にエチル 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロパノエート (2.44 g、11 mmol) を添加した。この混合物を一晚還流した後、氷浴で 0 °C まで冷却した。沈殿物を濾過によって収集し、ヘキサン/酢酸エチルにより再結晶化させて黄色の固体を得た (2.11 g、収率 64%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.30 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。MS (ESI+)  $m/z = 330$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0533】

## ステップ2

2-(ブチルチオ)-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン (1.98 g、6 mmol) を入れた 25 mL のバイアルに POCl<sub>3</sub> (5.63 mL、60 mmol) を添加した。この混合物を 90 °C で 4 時間加熱し、過剰量の POCl<sub>3</sub> を減圧下で除去した。氷浴で冷却した粗製物に冷 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液をゆっくりと添加し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を黄色の固体として得た (1.73 mg、収率 83%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.14 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。MS (ESI+)  $m/z = 349$  [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

## 【0534】

## ステップ3

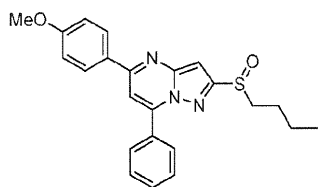
窒素雰囲気下で、2-(ブチルチオ)-7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (35 mg、0.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mg、0.5 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42 mg、0.2 mmol)、1,4-ジオキサン (2 mL) および H<sub>2</sub>O (0.2 mL) を含む乾燥チューブにボロン酸またはボロン酸エステル (0.11 mmol) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで 100 °C で撹拌した (LC/MS によって反応をモニタリングした)。反応混合物を室温

50

まで冷却し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をクロロホルム(2 mL)に溶解させ、 $\text{H}_2\text{O}_2$ (3.7  $\mu\text{L}$ 、0.12 mmol)および $\text{AcOH}$ (0.5 mL)を添加した。LC/MSによって反応をモニタリングした。反応の完了後、 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を添加して反応をクエンチした。この混合物をジクロロメタンで抽出し、鹼水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

【0535】

【化84】



10

【0536】

上述の一般的な手順によって標的化合物5a(収率89%)を得た。

【0537】

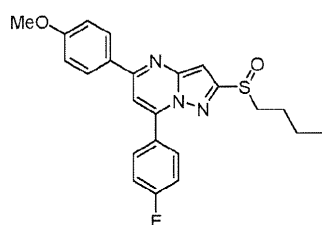
$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.09(d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 8.03-8.01(m, 2H), 7.57-7.55(m, 3H), 7.37(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.00(d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.12(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.90-1.79(m, 1H), 1.77-1.66(m, 1H), 1.55-1.40(m, 2H), 0.93(t,  $J=7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(101 MHz, クロロホルム-d) 161.9, 160.7, 156.8, 150.4, 146.7, 131.3, 130.7, 129.3, 129.2, 128.9, 128.7, 114.4, 106.0, 95.9, 55.5, 55.0, 24.1, 21.9, 13.7. MS(ESI)  $m/z=406$  [ $M+H$ ] $^+$ .

20

【0538】

30

【化85】



【0539】

上述の一般的な手順によって標的化合物6a(収率86%)を得た。

40

【0540】

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.09-8.04(m, 4H), 7.35(s, 1H), 7.27-7.22(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.01(d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.11(t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 1.90-1.78(m, 1H), 1.77-1.66(m, 1H), 1.55-1.40(m, 2H), 0.93(t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(101 MHz, クロロホルム-d) 164.29(d,  $J=253.1$  Hz), 161.95, 160.74, 156.76, 150.43, 145.62, 131.58(d,  $J=8.6$  Hz), 129.13, 128.92, 126.75(d,  $J$

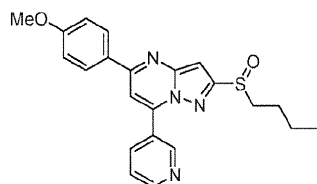
50



= 3.4 Hz), 115.94 (d, J = 21.9 Hz), 114.38, 105.83, 95.99, 55.45, 54.97, 24.10, 21.92, 13.71。MS (ES+) m/z = 424 [M + H]<sup>+</sup>。

【0541】

【化86】



10

【0542】

上述の一般的な手順によって標的化合物 51a (収率 54%) を得た。

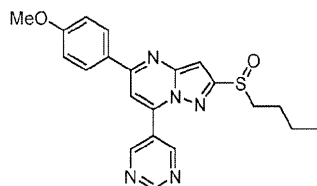
【0543】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.20 (s, 1H), 8.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.47 (dt, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.1, 161.0, 156.8, 151.9, 150.3, 149.6, 143.7, 136.9, 129.0, 128.9, 123.3, 114.5, 106.1, 96.4, 55.5, 55.0, 24.1, 21.9, 13.7。MS (ES+) m/z = 407 [M + H]<sup>+</sup>。

20

【0544】

【化87】



30

【0545】

上述の一般的な手順によって標的化合物 52a (収率 81%) を得た。

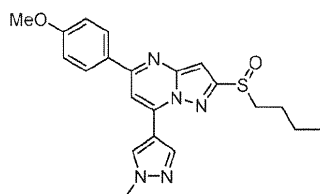
【0546】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.44 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.3, 161.4, 160.1, 156.8, 156.7, 150.1, 140.7, 129.0, 128.6, 125.6, 114.6, 106.1, 96.9, 55.5, 55.0, 24.0, 21.9, 13.7。MS (ES+) m/z = 408 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0547】

## 【化 8 8】



## 【 0 5 4 8】

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 3 a ( 収率 7 5 % ) を得た。

10

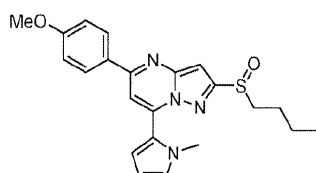
## 【 0 5 4 9】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 8 1 ( s , 1 H ) , 8 . 2 8 ( s , 1 H ) , 8 . 0 7 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ H z}$  , 2 H ) , 7 . 5 2 ( s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ H z}$  , 2 H ) , 4 . 0 4 ( s , 3 H ) , 3 . 8 7 ( s , 3 H ) , 3 . 2 3 - 3 . 1 0 ( m , 2 H ) , 1 . 8 9 - 1 . 8 1 ( m , 1 H ) , 1 . 7 8 - 1 . 7 0 ( m , 1 H ) , 1 . 5 5 - 1 . 4 4 ( m , 2 H ) , 0 . 9 4 ( t ,  $J = 7 . 3 \text{ H z}$  , 3 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 1 . 7 , 1 6 0 . 0 , 1 5 6 . 5 , 1 5 0 . 3 , 1 3 9 . 5 , 1 3 9 . 1 , 1 3 3 . 6 , 1 2 9 . 5 , 1 2 8 . 9 , 1 1 4 . 3 , 1 1 2 . 4 , 1 0 1 . 4 , 9 5 . 4 , 5 5 . 4 , 5 5 . 1 , 3 9 . 5 , 2 4 . 2 , 2 2 . 0 , 1 3 . 7 。 MS ( ES + )  $m/z = 4 1 0$  [ M + H ]  $^+$  。

20

## 【 0 5 5 0】

## 【化 8 9】



## 【 0 5 5 1】

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 4 a ( 収率 6 9 % ) を得た。

30

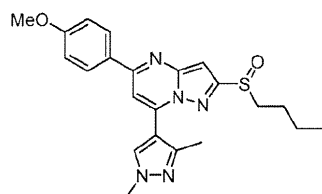
## 【 0 5 5 2】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 0 8 ( d ,  $J = 8 . 9 \text{ H z}$  , 2 H ) , 7 . 2 9 ( s , 1 H ) , 7 . 1 6 ( s , 1 H ) , 7 . 0 3 ( d ,  $J = 8 . 9 \text{ H z}$  , 2 H ) , 6 . 9 6 - 6 . 9 5 ( m , 1 H ) , 6 . 9 2 - 6 . 9 0 ( m , 1 H ) , 6 . 3 5 ( t ,  $J = 3 . 1 \text{ H z}$  , 1 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) , 3 . 7 5 ( s , 3 H ) , 3 . 1 2 ( t ,  $J = 7 . 3 \text{ H z}$  , 2 H ) , 1 . 8 9 - 1 . 6 5 ( m , 2 H ) , 1 . 5 5 - 1 . 4 2 ( m , 2 H ) , 0 . 9 3 ( t ,  $J = 7 . 3 \text{ H z}$  , 3 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 1 . 9 , 1 6 0 . 7 , 1 5 6 . 4 , 1 5 0 . 3 , 1 3 9 . 5 , 1 2 9 . 4 , 1 2 8 . 9 , 1 2 8 . 0 , 1 2 3 . 4 , 1 1 6 . 0 , 1 1 4 . 4 , 1 0 9 . 3 , 1 0 6 . 4 , 9 6 . 0 , 5 5 . 5 , 5 5 . 0 , 3 6 . 4 , 2 4 . 1 , 2 1 . 9 , 1 3 . 7 。 MS ( ES + )  $m/z = 4 0 9$  [ M + H ]  $^+$  。

40

## 【 0 5 5 3】

## 【化 9 0】



## 【 0 5 5 4】

上述の一般的な手順によって標的化合物 7 3 a ( 収率 6 2 % ) を得た。

## 【 0 5 5 5】

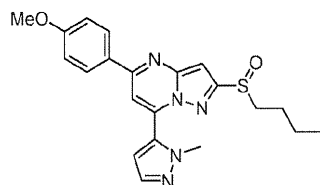
10

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 7 8 ( s , 1 H ) , 8 . 0 7 ( d ,  $J = 8 . 4 \text{ H z}$  , 2 H ) , 7 . 4 7 ( s , 1 H ) , 7 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 0 4 ( d ,  $J = 8 . 4 \text{ H z}$  , 2 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) , 3 . 2 1 - 3 . 0 9 ( m , 2 H ) , 2 . 6 4 ( s , 3 H ) , 1 . 9 0 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 1 . 5 6 - 1 . 4 4 ( m , 2 H ) , 0 . 9 4 ( t ,  $J = 7 . 2 \text{ H z}$  , 3 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 1 . 8 , 1 5 9 . 7 , 1 5 6 . 4 , 1 5 0 . 4 , 1 4 8 . 3 , 1 4 0 . 5 , 1 3 5 . 1 , 1 2 9 . 7 , 1 2 8 . 8 , 1 1 4 . 4 , 1 0 9 . 6 , 1 0 3 . 2 , 9 5 . 6 , 5 5 . 5 , 5 5 . 1 , 3 9 . 2 , 2 4 . 2 , 2 2 . 0 , 1 5 . 2 , 1 3 . 7 。 MS ( E S + )  $m/z = 4 2 4$  [ M + H ]  $^+$  。

20

## 【 0 5 5 6】

## 【化 9 1】



## 【 0 5 5 7】

30

上述の一般的な手順によって標的化合物 7 2 a ( 収率 6 5 % ) を得た。

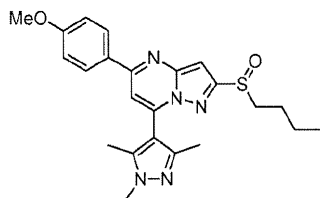
## 【 0 5 5 8】

40

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 0 9 ( d ,  $J = 8 . 9 \text{ H z}$  , 2 H ) , 7 . 6 6 ( d ,  $J = 2 . 0 \text{ H z}$  , 1 H ) , 7 . 3 7 ( s , 1 H ) , 7 . 2 1 ( s , 1 H ) , 7 . 0 3 ( d ,  $J = 8 . 9 \text{ H z}$  , 2 H ) , 6 . 7 9 ( d ,  $J = 1 . 9 \text{ H z}$  , 1 H ) , 3 . 9 4 ( s , 3 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) , 3 . 1 0 ( t ,  $J = 7 . 8 \text{ H z}$  , 2 H ) , 1 . 9 0 - 1 . 7 9 ( m , 1 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 6 2 ( m , 1 H ) , 1 . 5 4 - 1 . 4 1 ( m , 2 H ) , 0 . 9 2 ( t ,  $J = 7 . 3 \text{ H z}$  , 3 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 2 . 2 , 1 6 1 . 5 , 1 5 6 . 3 , 1 5 0 . 0 , 1 3 9 . 1 , 1 3 7 . 1 , 1 3 3 . 0 , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 7 , 1 1 4 . 5 , 1 1 0 . 4 , 1 0 7 . 8 , 9 6 . 7 , 5 5 . 5 , 5 5 . 0 , 3 9 . 0 , 2 4 . 0 , 2 1 . 9 , 1 3 . 7 。 MS ( E S + )  $m/z = 4 1 0$  [ M + H ]  $^+$  。

## 【 0 5 5 9】

## 【化 9 2】



## 【 0 5 6 0】

上述の一般的な手順によって標的化合物 7 4 a (収率 4 5 %)を得た。

## 【 0 5 6 1】

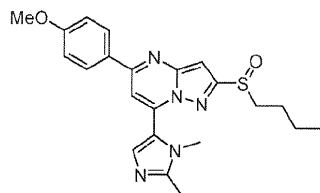
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 161.9, 160.5, 156.4, 150.1, 146.8, 141.7, 140.1, 129.4, 128.9, 114.4, 109.5, 107.5, 96.0, 55.5, 55.0, 36.3, 24.0, 21.9, 13.7, 13.2, 11.6。MS (ES+)  $m/z = 438$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

## 【 0 5 6 2】

## 【化 9 3】



## 【 0 5 6 3】

30

上述の一般的な手順によって標的化合物 7 0 a (収率 4 6 %)を得た。

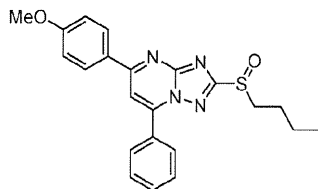
## 【 0 5 6 4】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 162.1, 160.9, 156.6, 150.1, 149.6, 137.3, 132.6, 129.1, 129.0, 123.8, 114.5, 106.9, 96.3, 55.5, 55.1, 33.1, 24.1, 21.9, 13.7, 13.7。MS (ES+)  $m/z = 424$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

## 【 0 5 6 5】

## 【化 9 4】



## 【 0 5 6 6】

5 - (ブチルチオ) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミンを用いることによって S W 2 1 8 5 1 1 と同様に標的化合物 5 5 a を得た。

10

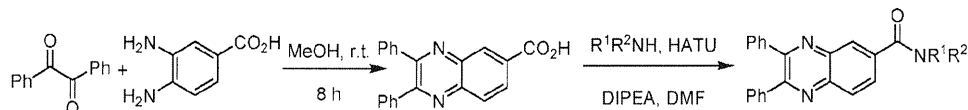
## 【 0 5 6 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.14 - 8.12 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 3H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 170.1, 162.8, 162.2, 156.9, 148.4, 132.1, 129.7, 129.5, 129.4, 129.1, 128.2, 114.5, 106.8, 55.5, 53.2, 24.0, 21.9, 13.7。MS (ES+)  $m/z = 407$   $[M + H]^+$ 。

20

## 【 0 5 6 8】

## 【化 9 5】



## 【 0 5 6 9】

## ステップ 1

MeOH (20 mL) 中のベンジル (2.1 g、10 mmol) の溶液に 3, 4 - ジアミノ安息香酸 (1.52 g、10 mmol) を添加した。このスラリーを室温で 8 時間攪拌した。溶液中の固体を濾過によって収集し、MeOH / EtOAc により再結晶化させて生成物を淡黄色の固体として得た (2.93 g、収率 90%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 13.31 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 6H)。

30

## 【 0 5 7 0】

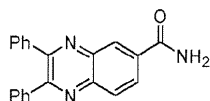
## ステップ 2

DMF (2 mL) 中の 2, 3 - ジフェニルキノキサリン - 6 - カルボン酸 (33 mg、0.1 mmol)、HATU (42 mg、0.11 mmol)、DIPEA (0.035 mL、0.2 mmol) の溶液にアミン (0.12 mmol) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで室温で攪拌した (LC / MS によって反応をモニタリングした)。溶液に水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、鹼水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

40

## 【 0 5 7 1】

## 【化 9 6】



## 【0 5 7 2】

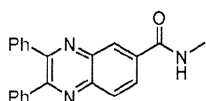
上述の一般的な手順によって標的化合物 5 b (収率 5 7 %) を得た。

## 【0 5 7 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 167.3, 154.7, 154.3, 142.0, 140.3, 138.99, 138.96, 135.8, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.2, 128.6, 128.54, 128.52, (重なりで1つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 326$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0 5 7 4】

## 【化 9 7】



## 【0 5 7 5】

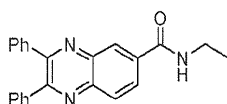
上述の一般的な手順によって標的化合物 6 b (収率 6 7 %) を得た。

## 【0 5 7 6】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.87 - 8.84 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 2.86 (d,  $J = 3.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 166.0, 154.6, 154.3, 141.9, 140.3, 139.0, 136.0, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 128.54, 128.52, 128.1, 27.0, (重なりで1つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 340$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0 5 7 7】

## 【化 9 8】



## 【0 5 7 8】

上述の一般的な手順によって標的化合物 7 b (収率 6 6 %) を得た。

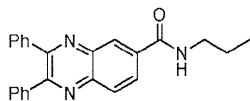
## 【0 5 7 9】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.88 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 165.3, 154.6, 154.3, 141.9,

140.3, 139.0, 136.2, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.54, 128.51, 128.1, 34.8, 15.1, (重なりで1つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 354$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0580】

【化99】



10

【0581】

上述の一般的な手順によって標的化合物 8b (収率 73%) を得た。

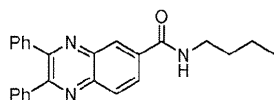
【0582】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 6H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 165.5, 154.6, 154.3, 141.9, 140.2, 138.98, 138.96, 136.2, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 128.5, 128.1, 41.7, 22.8, 12.0, (重なりで2つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 368$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0583】

【化100】



30

【0584】

上述の一般的な手順によって標的化合物 10b (収率 76%) を得た。

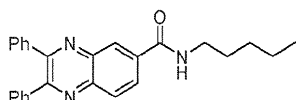
【0585】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 165.4, 154.6, 154.3, 141.9, 140.2, 138.97, 138.95, 136.2, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.2, 128.5, 128.1, 39.6, 31.6, 20.2, 14.2, (重なりで2つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 382$  [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0586】

【化101】



【0587】

50

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 1 b (収率 7 8 %) を得た。

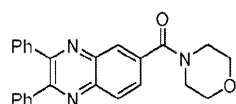
【0 5 8 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.86 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 6H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 4H), 0.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 165.4, 154.6, 154.3, 141.9, 140.2, 138.97, 138.95, 136.2, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 128.5, 128.1, 29.2, 29.1, 22.4, 14.4, (重なりで2つのシグナルが欠落)。  
MS (ES+)  $m/z = 396$  [M+H] $^+$ 。

10

【0 5 8 9】

【化 1 0 2】



【0 5 9 0】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 2 b (収率 86 %) を得た。

20

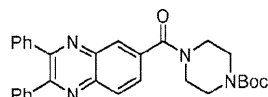
【0 5 9 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 3.69 - 3.58 (m, 6H), 3.42 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 168.3, 154.4, 141.0, 140.2, 138.9, 137.6, 130.2, 130.1, 129.8, 129.5, 129.43, 129.40, 128.5, 127.5, 66.5, 48.2, 42.6, (重なりで3つのシグナルが欠落)。  
MS (ES+)  $m/z = 396$  [M+H] $^+$ 。

30

【0 5 9 2】

【化 1 0 3】



【0 5 9 3】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 3 b (収率 8 3 %) を得た。

【0 5 9 4】

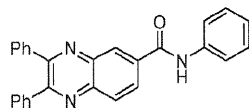
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 5.7$  Hz, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 3.66 (s, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 6H), 1.40 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 168.4, 154.41, 154.39, 154.2, 141.0, 140.3, 139.0, 137.8, 130.2, 130.1, 129.8, 129.4, 128.5, 127.4, 79.7, 47.4, 42.0, 28.5, (重なりで3つのシグナルが欠落)。

40

【0 5 9 5】



## 【化 1 0 4】



## 【0 5 9 6】

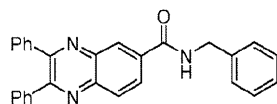
上述の一般的な手順によって標的化合物 1 4 b (収率 5 3 %) を得た。

## 【0 5 9 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.62 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 8H), 7.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 164.8, 154.9, 154.5, 142.2, 140.2, 139.4, 138.94, 138.91, 136.3, 130.2, 130.1, 129.54, 129.47, 129.1, 128.8, 128.57, 128.55, 124.4, 120.9, (重なりで3つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 402$  [M + H] $^+$ 。

## 【0 5 9 8】

## 【化 1 0 5】



## 【0 5 9 9】

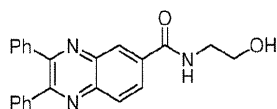
上述の一般的な手順によって標的化合物 1 5 b (収率 7 4 %) を得た。

## 【0 6 0 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.47 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 10H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 4.56 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 165.6, 154.7, 154.3, 142.0, 140.3, 139.9, 139.0, 138.9, 135.9, 130.2, 130.1, 129.5, 129.43, 129.39, 129.3, 128.8, 128.5, 128.3, 127.8, 127.3, 43.4, (重なりで1つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 416$  [M + H] $^+$ 。

## 【0 6 0 1】

## 【化 1 0 6】



## 【0 6 0 2】

上述の一般的な手順によって標的化合物 1 7 b (収率 8 6 %) を得た。

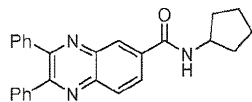
## 【0 6 0 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.85 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 4.80 - 4.77 (m, 1

H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 165.7, 154.6, 154.3, 141.9, 140.2, 139.0, 136.1, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 128.5, 128.3, 60.1, 42.9, (重なりので3つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z$  = 370 [M+H] $^+$ 。

【0604】

【化107】



10

【0605】

上述の一般的な手順によって標的化合物 18b (収率 86%) を得た。

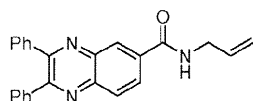
【0606】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.72 - 8.69 (m, 2H), 8.27 (dd,  $J$  = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 6H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 165.2, 154.5, 154.2, 141.9, 140.2, 139.0, 136.2, 130.2, 130.1, 129.5, 129.43, 129.40, 129.1, 128.5, 128.2, 51.7, 32.6, 24.2, (重なりので2つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z$  = 394 [M+H] $^+$ 。

20

【0607】

【化108】



30

【0608】

上述の一般的な手順によって標的化合物 19b (収率 86%) を得た。

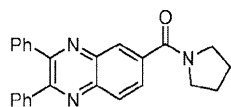
【0609】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 5.99 - 5.89 (m, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.97 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 165.4, 154.7, 154.3, 142.0, 140.3, 138.97, 138.95, 135.9, 135.6, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.6, 128.5, 128.3, 115.9, 42.2。MS (ES+)  $m/z$  = 366 [M+H] $^+$ 。

40

【0610】

## 【化 1 0 9】



## 【0 6 1 1】

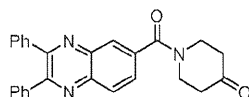
上述の一般的な手順によって標的化合物 2 0 b (収率 8 6 %) を得た。

## 【0 6 1 2】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.28 (s, 1 H), 8.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.94 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4 H), 7.38 - 7.30 (m, 6 H), 3.72 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.55 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 2.04 - 1.97 (m, 2 H), 1.94 - 1.87 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 168.3, 154.4, 154.2, 141.5, 140.4, 138.7, 138.3, 129.8, 129.8, 129.6, 129.1, 129.04, 129.03, 128.3, 127.7, 49.7, 46.4, 26.5, 24.5, (重なりで2つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 380$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0 6 1 3】

## 【化 1 1 0】



## 【0 6 1 4】

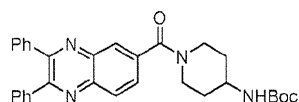
上述の一般的な手順によって標的化合物 2 2 b (収率 8 6 %) を得た。

## 【0 6 1 5】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.27 - 8.25 (m, 2 H), 7.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.55 - 7.51 (m, 4 H), 7.40 - 7.33 (m, 6 H), 4.13 - 3.86 (m, 4 H), 2.66 - 2.46 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 206.3, 169.6, 154.7, 154.6, 141.6, 140.4, 138.53, 138.51, 136.2, 130.2, 129.82, 129.79, 129.23, 129.21, 128.5, 128.4, 127.6, 46.6, 41.2, (重なりで1つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 408$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0 6 1 6】

## 【化 1 1 1】



## 【0 6 1 7】

上述の一般的な手順によって標的化合物 2 3 b (収率 8 6 %) を得た。

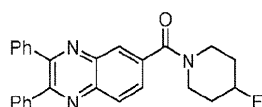
## 【0 6 1 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.19 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 7.77 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1 H), 7.51 - 7.48 (m, 4 H), 7.37 - 7.29 (m, 6 H), 4.73 - 4.64 (m, 2 H), 3.80 - 3.68 (m, 2 H), 3.18 - 3.00 (m, 2 H), 2.00 - 1.93

(m, 2H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 1.42 (s, 9H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.1, 155.1,  
 154.40, 154.36, 141.4, 140.5, 138.7, 138.6,  
 137.1, 129.9, 129.8, 129.10, 129.08,  
 128.6, 128.3, 127.3, 79.5, 47.8, 46.7,  
 41.3, 33.1, 32.2, 28.4, (重なりので2つのシグナルが欠落)。

【0619】

【化112】



10

【0620】

上述の一般的な手順によって標的化合物24b(収率86%)を得た。

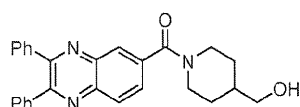
【0621】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 4H), 7.38 - 7.30 (m, 6H), 5.00 - 4.84 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 3H), 1.99 - 1.80 (m, 4H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.2, 154.44, 154.39, 141.4, 140.5, 138.7, 138.6, 137.0, 130.0, 129.82, 129.80, 129.1, 129.1, 128.6, 128.3, 127.3, 87.4 (d, J = 171.6 Hz), 43.6, 38.2, 31.6, 31.0, (重なりので1つのシグナルが欠落)。MS (ES+) m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0622】

【化113】



30

【0623】

上述の一般的な手順によって標的化合物25b(収率86%)を得た。

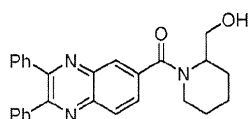
【0624】

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.0, 154.4, 154.3, 141.3, 140.5, 138.7, 138.6, 137.5, 129.81, 129.80, 129.10, 129.08, 128.7, 128.3, 127.2, 67.0, 47.9, 42.4, 36.5, 29.5, 28.4, (重なりので2つのシグナルが欠落)。MS (ES+) m/z = 424 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0625】

【化114】



【0626】

上述の一般的な手順によって標的化合物26b(収率86%)を得た。

50

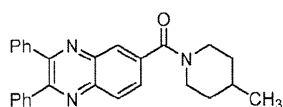
## 【0627】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.20 - 8.18 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 6H), 5.11 - 4.91 (m, 1H), 4.09 - 3.51 (m, 4H), 3.35 - 3.07 (m, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 154.3, 154.2, 141.3, 140.5, 138.70, 138.68, 129.9, 129.8, 129.8, 129.1, 128.9, 128.3, 127.3, 61.8, 51.9, 44.4, 37.8, 25.7, 19.8, (重なりで4つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 424$  [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0628】

## 【化115】



## 【0629】

上述の一般的な手順によって標的化合物 27b (収率 86%) を得た。

## 【0630】

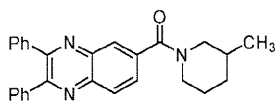
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 4H), 7.38 - 7.30 (m, 6H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.10 - 2.79 (m, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 3H), 1.31 - 1.15 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.0, 154.3, 141.3, 140.5, 138.7, 137.7, 129.82, 129.79, 129.0, 128.8, 128.3, 127.2, 48.2, 42.7, 34.8, 33.9, 31.1, 21.7, (重なりで5つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 408$  [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0631】

## 【化116】



## 【0632】

上述の一般的な手順によって標的化合物 28b (収率 86%) を得た。

## 【0633】

回転異性体の混合物

40

## 【0634】

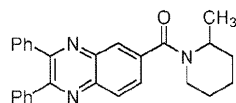
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 6H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.06 - 2.86 (m, 1H), 2.77 - 2.50 (m, 1H), 1.90 - 1.49 (m, 4H), 1.24 - 1.14 (m, 1H), 1.00 - 0.76 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.9, 154.3, 141.3, 140.5, 138.7, 137.8, 129.8, 129.0, 128.7, 128.3, 127.2, 55.2

50

, 49.6, 48.4, 42.8, 33.0, 32.0, 31.1, 26.1, 24.8, 19.1, 18.8, (重なりのせいで6つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 408$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0635】

【化117】



【0636】

10

上述の一般的な手順によって標的化合物29b(収率86%)を得た。

【0637】

回転異性体の混合物

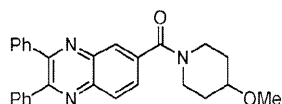
【0638】

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 6H), 5.03 - 4.18 (m, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.1, 154.23, 154.16, 141.2, 140.6, 138.7, 138.3, 129.84, 129.81, 129.0, 128.4, 128.3, 126.7, 50.2, 43.4, 37.2, 30.3, 26.1, 18.8, 16.3, (重なりのせいで4つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 408$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0639】

【化118】



30

【0640】

上述の一般的な手順によって標的化合物30b(収率86%)を得た。

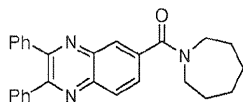
【0641】

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 7.37 - 7.29 (m, 6H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 4H), 1.97 - 1.58 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.0, 154.32, 154.30, 141.3, 140.5, 138.69, 138.67, 137.4, 129.9, 129.8, 129.1, 128.7, 128.3, 127.3, 75.1, 55.8, 44.8, 39.3, 31.3, 30.2, (重なりのせいで3つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 424$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0642】

【化119】



50

## 【0643】

上述の一般的な手順によって標的化合物 31b (収率 86%) を得た。

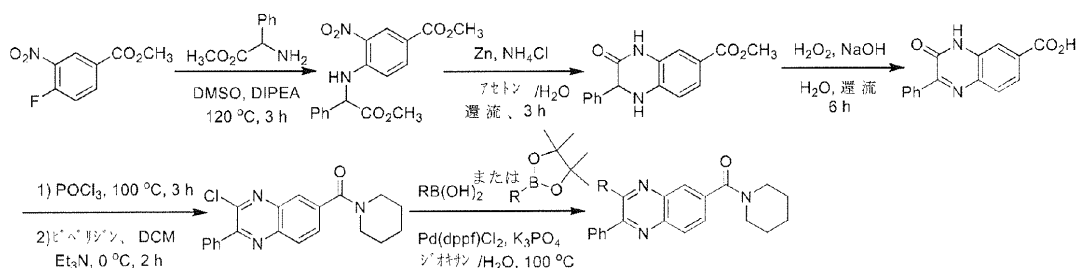
## 【0644】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 6.1$  Hz, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 6H), 3.75 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.45 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 170.3, 154.23, 154.17, 141.1, 140.6, 138.8, 138.7, 138.6, 129.82, 129.76, 129.0, 128.5, 128.3, 126.8, 49.9, 46.4, 29.5, 27.8, 27.3, 26.5, (重なりで3つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 408$  [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0645】

## 【化120】



20

## 【0646】

## ステップ1

## 【0647】

室温でDMSO (20 mL) 中のメチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (1.99 g、10 mmol) の溶液にメチル 2-アミノ-2-フェニルアセテート (1.65 g、10 mmol) およびDIPEA (2.09 mL、12 mmol) を添加し、次いで、この混合物を120 で3時間加熱した。この溶液を氷浴で冷却し、冷水 (30 mL) を添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、純粋な生成物を黄色の固体として得た (3.13 g、収率 91%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.32 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 6.89 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

30

## 【0648】

## ステップ2

アセトン (16 mL) 中のメチル 4-((2-メトキシ-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-3-ニトロベンゾエート (2.75 g、8 mmol) の溶液にZn粉末 (2.6 g、40 mmol)、塩化アンモニウム (2.14 g、40 mmol) および水 (2 mL) を添加した。この混合物を3時間還流した後、濾過し、濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧によって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を白色固体として得た (2.01 g、収率 89%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.62 (s, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 5H), 6.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5

40

50

. 08 (s, 1H), 3.74 (s, 3H)。

【0649】

ステップ3

H<sub>2</sub>O (20 mL) 中のメチル 3 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - カルボキシレート (1.97 g、7 mmol) の溶液に H<sub>2</sub>O (4 mL) + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.86 mL、28 mmol、30% w/w) 中の NaOH (1.12 g、28 mmol) を添加した。反応を6時間還流した後、氷浴で冷却し、1 M の HCl によって pH 2 まで酸性化した。沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、純粋な生成物を淡黄色の固体として得た (1.02 g、収率 55%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.17 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H)。

10

【0650】

ステップ4

3 - オキソ - 2 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 6 - カルボン酸 (798 mg、3 mmol) を入れた 25 mL のバイアルに POCl<sub>3</sub> (2.86 mL、30 mmol) を添加した。この混合物を 100 ° で 3 時間加熱し、過剰量の POCl<sub>3</sub> を減圧下で除去した。得られた粗製物をジクロロメタン (10 mL) + Et<sub>3</sub>N (4.12 mL、30 mmol) に溶解させ、0 ° まで冷却した。次いで、この溶液にピペリジン (0.6 mL、6 mmol) を添加し、0 ° で 2 時間撹拌し続けた。反応の完了後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムにロードし、ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1 で溶出して、淡黄色の固体を得た (600 mg、収率 57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.56 - 7.54 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.58 (s, 2H)。

20

【0651】

ステップ5

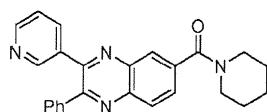
窒素雰囲気下で、(3 - クロロ - 2 - フェニルキノキサリン - 6 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (35 mg、0.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mg、0.5% mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42 mg、0.2 mmol)、1, 4 - ジオキサン (2 mL) および H<sub>2</sub>O (0.2 mL) を含む乾燥チューブにボロン酸またはボロン酸エステル (0.11 mmol) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで 100 ° で撹拌した (LC/MS によって反応をモニタリングした)。反応混合物を室温まで冷却し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

30

【0652】

【化121】

40



【0653】

上述の一般的な手順によって標的化合物 33b (収率 46%) を得た。

【0654】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.37

50

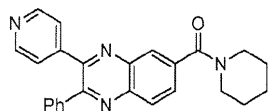


- 7.35 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.56 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.8, 154.1, 151.2, 150.5, 149.8, 141.4, 140.6, 138.1, 137.1, 134.6, 129.9, 129.8, 129.4, 129.3, 128.7, 127.2, 123.0, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5 (重なりで1つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z$  = 395 [M + H]<sup>+</sup>。

【0655】

【化122】

10



【0656】

上述の一般的な手順によって標的化合物 34b (収率 52%) を得た。

【0657】

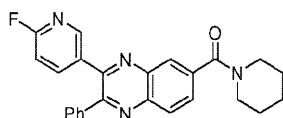
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.60 (s, 2H), 8.23 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.57 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.7, 153.9, 151.5, 149.9, 146.4, 141.6, 140.5, 138.2, 137.8, 129.9, 129.8, 129.63, 129.55, 128.6, 127.3, 124.1, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z$  = 395 [M + H]<sup>+</sup>。

20

【0658】

【化123】

30



【0659】

上述の一般的な手順によって標的化合物 35b (収率 58%) を得た。

【0660】

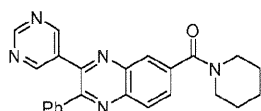
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.40 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (td,  $J$  = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.57 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.7, 163.6 (d,  $J$  = 242.4 Hz), 153.9, 150.0, 149.0 (d,  $J$  = 15.4 Hz), 142.4 (d,  $J$  = 8.3 Hz), 141.4, 140.6, 138.2, 138.0, 132.6 (d,  $J$  = 4.7 Hz), 129.9, 129.7, 129.6, 129.4, 128.8, 127.2, 109.09 (d,  $J$  = 37.5 Hz), 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z$  = 413 [M + H]<sup>+</sup>。

40

50

【 0 6 6 1 】

【 化 1 2 4 】



【 0 6 6 2 】

上述の一般的な手順によって標的化合物 3 6 b ( 収率 6 9 % ) を得た。

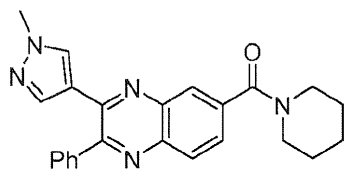
【 0 6 6 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 9 . 1 8 ( s , 1 H ) , 10  
8 . 8 7 ( s , 2 H ) , 8 . 2 1 ( d ,  $J = 8 . 6$  H z , 1 H ) , 8 . 1 6  
( s , 1 H ) , 7 . 8 4 ( d d ,  $J = 8 . 6$  , 1 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 5  
0 - 7 . 4 8 ( m , 2 H ) , 7 . 4 3 - 7 . 3 8 ( m , 3 H ) , 3 . 7 7 ( s ,  
2 H ) , 3 . 4 2 ( s , 2 H ) , 1 . 7 1 ( s , 4 H ) , 1 . 5 6 ( s ,  
2 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 8 . 5 ,  
1 5 8 . 3 , 1 5 7 . 3 , 1 5 3 . 9 , 1 4 8 . 1 , 1 4 1 . 6 , 1 4 0 . 7  
, 1 3 8 . 4 , 1 3 7 . 5 , 1 3 2 . 6 , 1 2 9 . 9 , 1 2 9 . 8 4 , 1 2  
9 . 8 2 , 1 2 9 . 7 , 1 2 9 . 0 , 1 2 7 . 3 , 4 8 . 9 , 4 3 . 3 , 2  
6 . 6 , 2 5 . 6 , 2 4 . 5 。 MS ( E S + )  $m/z = 396$  [ M + H ]  $^+$ 。

20

【 0 6 6 4 】

【 化 1 2 5 】



【 0 6 6 5 】

上述の一般的な手順によって標的化合物 3 7 b ( 収率 5 2 % ) を得た。

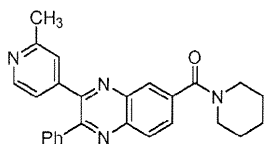
【 0 6 6 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 1 0 ( d ,  $J = 8 .$  30  
9 H z , 1 H ) , 8 . 0 5 ( s , 1 H ) , 7 . 7 0 ( d ,  $J = 8 . 5$  H z ,  
1 H ) , 7 . 5 9 - 7 . 4 8 ( m , 5 H ) , 7 . 4 2 ( d ,  $J = 6 . 8$  H z ,  
2 H ) , 3 . 8 3 ( s , 3 H ) , 3 . 7 8 ( s , 2 H ) , 3 . 4 2 ( s , 2  
H ) , 1 . 7 1 ( s , 4 H ) , 1 . 5 7 ( s , 2 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0  
1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 9 . 1 , 1 5 3 . 8 , 1 4 7 . 2 , 1  
4 0 . 9 , 1 4 0 . 3 , 1 4 0 . 2 , 1 3 9 . 1 , 1 3 7 . 8 , 1 3 1 . 5 ,  
1 2 9 . 6 , 1 2 9 . 4 , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 8 , 1 2 7 . 8 , 1 2 6 .  
7 , 1 2 1 . 2 , 4 8 . 9 , 4 3 . 3 , 3 9 . 1 , 2 6 . 6 , 2 5 . 6 ,  
2 4 . 5 。 MS ( E S + )  $m/z = 398$  [ M + H ]  $^+$ 。

40

【 0 6 6 7 】

【 化 1 2 6 】



【 0 6 6 8 】

上述の一般的な手順によって標的化合物 3 8 b ( 収率 5 2 % ) を得た。

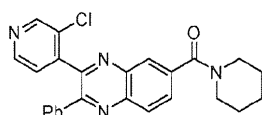
【 0 6 6 9 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 4 3 ( d ,  $J = 5 .$  50

1 H z , 1 H ) , 8 . 2 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 1 7 ( s , 1 H ) , 7 . 8 4 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 5 0 ( d , J = 8 . 1 H z , 2 H ) , 7 . 4 4 - 7 . 3 5 ( m , 4 H ) , 7 . 1 1 ( d , J = 5 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 7 9 ( s , 2 H ) , 3 . 4 3 ( s , 2 H ) , 2 . 5 6 ( s , 3 H ) , 1 . 7 2 ( s , 4 H ) , 1 . 5 6 ( s , 2 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 101 MHz , クロロホルム - d ) 168 . 7 , 158 . 9 , 153 . 9 , 151 . 8 , 149 . 0 , 146 . 7 , 141 . 6 , 140 . 4 , 138 . 1 , 137 . 9 , 129 . 9 , 129 . 8 , 129 . 5 4 , 129 . 5 0 , 128 . 5 , 127 . 2 , 123 . 6 , 121 . 3 , 48 . 9 , 45 . 5 , 43 . 3 , 26 . 6 , 25 . 6 , 24 . 5 。 MS ( ES + ) m / z = 409 [ M + H ]  $^{+}$  。

【 0 6 7 0 】

【 化 1 2 7 】



【 0 6 7 1 】

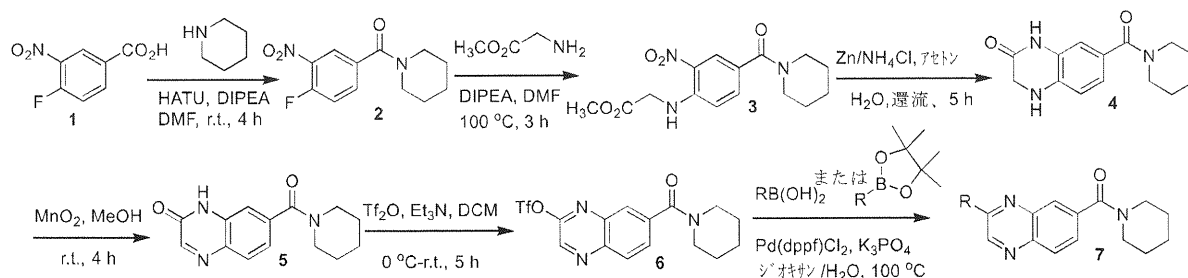
上述の一般的な手順によって標的化合物 39b ( 収率 32% ) を得た。

【 0 6 7 2 】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 8 . 60 ( d , J = 4 . 9 H z , 1 H ) , 8 . 57 ( s , 1 H ) , 8 . 27 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 16 ( s , 1 H ) , 7 . 88 ( dd , J = 8 . 6 , 1 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 50 - 7 . 46 ( m , 3 H ) , 7 . 37 ( d , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 32 ( t , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 3 . 78 ( s , 2 H ) , 3 . 44 ( s , 2 H ) , 1 . 71 ( s , 4 H ) , 1 . 57 ( s , 2 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 101 MHz , クロロホルム - d ) 168 . 6 , 153 . 9 , 150 . 2 , 150 . 0 , 147 . 9 , 145 . 7 , 142 . 0 , 140 . 0 , 138 . 3 , 137 . 3 , 130 . 5 , 130 . 0 , 129 . 9 , 129 . 6 , 129 . 3 , 128 . 4 , 127 . 3 , 125 . 3 , 48 . 9 , 43 . 3 , 26 . 6 , 25 . 6 , 24 . 5 。 MS ( ES + ) m / z = 429 [ M + H ]  $^{+}$  。

【 0 6 7 3 】

【 化 1 2 8 】



【 0 6 7 4 】

ステップ 1

DMF ( 20 mL ) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 ( 1 . 85 g 、 10 mmol ) 、 HATU ( 4 . 2 g 、 11 mmol ) 、 DIPEA ( 3 . 5 mL 、 20 mmol ) の溶液にアミン ( 11 mmol ) を添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。この溶液に水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、鹼水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を黄色のオイルとして得た ( 2 . 32 g

、収率 92% )。MS ( ES + )  $m/z = 253$  [ M + H ] <sup>+</sup>。

#### 【0675】

##### ステップ 2

室温で DMSO ( 18 mL ) 中の ( 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル ) ( ピペリジン - 1 - イル ) メタノン ( 2.27 g、9 mmol ) の溶液にグリシン酸メチル ( 801 mg、9 mmol ) および DIPEA ( 1.91 mL、11 mmol ) を添加し、次いで、この混合物を 100 で 3 時間加熱した。この溶液を氷浴で冷却し、冷水 ( 30 mL ) を添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、純粋な生成物を黄色の固体として得た ( 2.60 g、収率 90% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.52 ( t, J = 5.9 Hz, 1H ), 8.09 ( d, J = 2.1 Hz, 1H ), 7.54 ( dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H ), 6.95 ( d, J = 8.9 Hz, 1H ), 4.31 ( d, J = 5.8 Hz, 2H ), 3.69 ( s, 3H ), 3.44 ( s, 4H ), 1.60 - 1.57 ( m, 2H ), 1.49 ( s, 4H )。MS ( ES + )  $m/z = 322$  [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

#### 【0676】

##### ステップ 3

アセトン ( 16 mL ) 中のメチル ( 2 - ニトロ - 4 - ( ピペリジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) グリシネート ( 2.57 g、8 mmol ) の溶液に Zn 粉末 ( 2.6 g、40 mmol )、塩化アンモニウム ( 2.14 g、40 mmol ) および水 ( 2 mL ) を添加した。この混合物を 3 時間還流した後、濾過し、濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧によって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を白色固体として得た ( 1.7 g、収率 82% )。MS ( ES + )  $m/z = 260$  [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

#### 【0677】

##### ステップ 4

ジクロロメタン ( 20 mL ) 中の 7 - ( ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 ( 1H ) - オン ( 1.55 g、6 mmol ) を入れた 50 mL のフラスコに MnO<sub>2</sub> ( 2.61 g、30 mmol ) を添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌した後、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を褐色のオイルとして得た ( 1.28 g、収率 83% )。MS ( ES + )  $m/z = 258$  [ M + H ] <sup>+</sup>。

30

#### 【0678】

##### ステップ 5

7 - ( ピペリジン - 1 - カルボニル ) キノキサリン - 2 ( 1H ) - オン ( 1.03 g、4 mmol ) を 20 mL のバイアルに入れ、ジクロロメタン ( 10 mL ) に溶解させた。この混合物を氷浴に入れ、溶液に Et<sub>3</sub>N ( 1.12 mL、8 mmol ) および Tf<sub>2</sub>O ( 1.01 mL、6 mmol ) をゆっくりと添加した。Tf<sub>2</sub>O の添加後、反応を 0 で 2 時間攪拌してから、氷浴を取り除いた。混合物を室温でさらに 3 時間攪拌し続けた。溶媒を除去し、得られた残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を褐色のオイルとして得た ( 949 mg、収率 61% )。MS ( ES + )  $m/z = 390$  [ M + H ] <sup>+</sup>。

40

#### 【0679】

##### ステップ 6

窒素雰囲気下で、7 - ( ピペリジン - 1 - カルボニル ) キノキサリン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホネート ( 39 mg、0.1 mmol )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 4 mg、0.5 % mmol )、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 42 mg、0.2 mmol )、1, 4 - ジオキサン ( 2 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 0.2 mL ) を含む乾燥チューブにボロン酸またはボロン酸エステル ( 0.11 mmol ) を添加した。この混合物を、反応が完了するまで 10

50

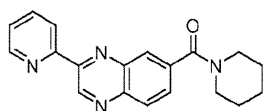


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.33 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 2H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.57 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.8, 163.4 (d,  $J = 247.1$  Hz), 151.1 (d,  $J = 2.7$  Hz), 143.7, 141.8, 141.6, 138.6 (d,  $J = 7.6$  Hz), 138.4, 130.8 (d,  $J = 8.1$  Hz), 129.8, 128.6, 127.6, 123.1 (d,  $J = 3.0$  Hz), 117.4 (d,  $J = 21.3$  Hz), 114.5 (d,  $J = 23.1$  Hz), 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 336$  [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0689】

【化132】



【0690】

上述の一般的な手順によって標的化合物 43b (収率 37%) を得た。

20

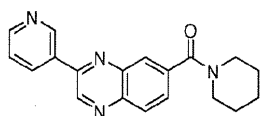
【0691】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.99 (s, 1H), 8.79 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 2H), 7.91 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 7.5, 4.9$  Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.9, 154.2, 150.9, 149.5, 145.0, 142.6, 141.2, 138.1, 137.2, 129.9, 128.6, 127.7, 124.9, 122.2, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 319$  [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0692】

【化133】



【0693】

上述の一般的な手順によって標的化合物 44b (収率 46%) を得た。

40

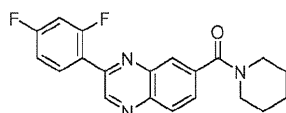
【0694】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.43 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 2H), 7.81 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.7, 151.2, 150.2, 148.7, 143.5, 141.9, 141.8, 138.6, 135.0, 132.2, 129.9, 128.8, 127.6, 124.0, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 319$  [M+H]<sup>+</sup>。

50

【 0 6 9 5 】

【 化 1 3 4 】



【 0 6 9 6 】

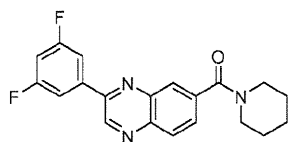
上述の一般的な手順によって標的化合物 4 5 b ( 収率 7 8 % ) を得た。

【 0 6 9 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 9 . 3 0 ( d , J = 3 . 10  
 0 H z , 1 H ) , 8 . 1 8 - 8 . 1 2 ( m , 3 H ) , 7 . 7 8 ( d , J = 8 .  
 5 H z , 1 H ) , 7 . 0 8 ( t d , J = 8 . 3 , 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 .  
 9 9 ( d t , J = 8 . 5 , 2 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 7 7 ( s , 2 H ) , 3  
 . 4 0 ( s , 2 H ) , 1 . 7 0 ( s , 4 H ) , 1 . 5 5 ( s , 2 H ) ;  $^{13}$   
 $\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 8 . 7 , 1 6 4 . 3 ( d  
 d , J = 2 5 3 . 8 , 1 2 . 0 H z ) , 1 6 1 . 1 ( d d , J = 2 5 3 . 8 ,  
 1 2 . 1 H z ) , 1 4 9 . 0 ( d , J = 3 . 6 H z ) , 1 4 6 . 3 ( d , J = 1  
 2 . 0 H z ) , 1 4 1 . 9 , 1 4 1 . 4 , 1 3 8 . 3 , 1 3 2 . 7 7 ( d d ,  
 J = 9 . 9 , 4 . 5 H z ) , 1 2 9 . 8 , 1 2 8 . 7 , 1 2 7 . 5 , 1 2 1 .  
 0 ( d d , J = 1 2 . 7 , 3 . 8 H z ) , 1 1 2 . 7 ( d d , J = 2 1 . 4 , 20  
 3 . 5 H z ) , 1 0 4 . 7 ( t , J = 2 6 . 1 H z ) , 4 8 . 8 , 4 3 . 3 ,  
 2 6 . 6 , 2 5 . 6 , 2 4 . 5 。 MS ( E S + ) m / z = 3 5 4 [ M + H ]  $^+$  。

【 0 6 9 8 】

【 化 1 3 5 】



【 0 6 9 9 】

30

上述の一般的な手順によって標的化合物 4 7 b ( 収率 7 9 % ) を得た。

【 0 7 0 0 】

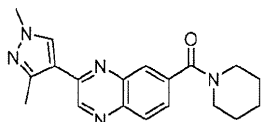
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 9 . 2 9 ( s , 1 H ) ,  
 8 . 1 7 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 1 4 ( s , 1 H ) , 7 . 8 1  
 - 7 . 7 4 ( m , 3 H ) , 6 . 9 7 ( t d , J = 8 . 7 , 2 . 2 H z , 1 H )  
 , 3 . 7 9 ( s , 2 H ) , 3 . 4 1 ( s , 2 H ) , 1 . 7 2 ( s , 4 H ) ,  
 1 . 5 7 ( s , 2 H ) 。

【 0 7 0 1 】

$^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 6 8 . 6 , 1 6 3 .  
 6 ( d , J = 2 4 8 . 3 H z ) , 1 6 3 . 5 ( d , J = 2 4 8 . 6 H z ) , 1 4 40  
 9 . 9 ( t , J = 3 . 2 H z ) , 1 4 3 . 3 , 1 4 2 . 0 , 1 4 1 . 5 , 1 3  
 9 . 6 ( t , J = 9 . 4 H z ) , 1 3 8 . 7 , 1 2 9 . 8 , 1 2 9 . 0 , 1 2  
 7 . 6 , 1 1 0 . 4 ( d d , J = 2 6 . 8 , 7 . 6 H z ) , 1 0 5 . 8 ( t ,  
 J = 2 5 . 4 H z ) , 4 8 . 8 , 4 3 . 3 , 2 6 . 6 , 2 5 . 6 , 2 4 . 5 。  
 MS ( E S + ) m / z = 3 5 4 [ M + H ]  $^+$  。

【 0 7 0 2 】

## 【化 1 3 6】



## 【0 7 0 3】

上述の一般的な手順によって標的化合物 4 6 b (収率 3 8 %) を得た。

## 【0 7 0 4】

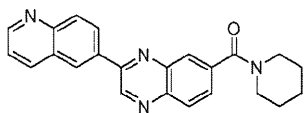
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.02 (s, 1 H), 8.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.77 (s, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.71 (s, 4 H), 1.55 (s, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 169.1, 149.1, 148.7, 144.4, 141.9, 140.4, 138.1, 131.1, 129.6, 127.1, 127.0, 117.7, 48.8, 43.2, 39.0, 26.6, 25.6, 24.5, 14.5。MS (ES+)  $m/z = 336$  [M + H]<sup>+</sup>。

10

## 【0 7 0 5】

## 【化 1 3 7】

20



## 【0 7 0 6】

上述の一般的な手順によって標的化合物 4 8 (収率 7 7 %) を得た。

## 【0 7 0 7】

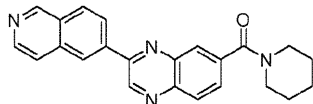
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.52 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.61 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 8.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 8.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.18 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 7.51 (dd,  $J = 8.3, 4.1$  Hz, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 1.73 (s, 4 H), 1.58 (s, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 168.8, 151.7, 151.6, 149.0, 144.0, 141.8, 141.7, 138.5, 137.0, 134.5, 130.6, 129.8, 128.6, 128.1, 127.6, 127.4, 122.0, 121.9, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 369$  [M + H]<sup>+</sup>。

30

40

## 【0 7 0 8】

## 【化 1 3 8】



## 【0 7 0 9】

上述の一般的な手順によって標的化合物 4 9 b (収率 7 6 %) を得た。

## 【0 7 1 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.51 (s, 1 H),

50

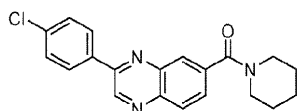


9.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 3H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.7, 152.5, 151.4, 144.1, 144.0, 141.9, 141.7, 138.6, 138.0, 135.8, 129.8, 128.92, 128.85, 128.7, 127.7, 126.02, 125.98, 121.1, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5. MS (ES+) m/z = 369 [M + H]<sup>+</sup>.

10

【0711】

【化139】



【0712】

上述の一般的な手順によって標的化合物 50b (収率 56%) を得た。

【0713】

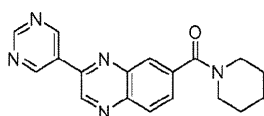
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.33 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.8, 151.3, 143.6, 141.7, 138.4, 136.9, 134.8, 129.8, 129.5, 129.1, 128.8, 128.4, 127.6, 48.8, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5. MS (ES+) m/z = 352 [M + H]<sup>+</sup>.

20

【0714】

【化140】

30



【0715】

上述の一般的な手順によって標的化合物 53b (収率 61%) を得た。

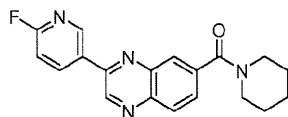
【0716】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.55 (s, 2H), 9.38 (s, 2H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.59 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.4, 159.6, 155.6, 147.5, 142.8, 142.2, 141.8, 139.0, 130.0, 129.4, 127.7, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5. MS (ES+) m/z = 320 [M + H]<sup>+</sup>.

40

【0717】

## 【化 1 4 1】



## 【0 7 1 8】

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 1 b (収率 5 2 %) を得た。

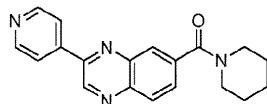
## 【0 7 1 9】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.35 (s, 1H), 9.05 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.68 (td,  $J = 8.1, 2.6$  Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 7.81 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.6, 3.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.6, 164.7 (d,  $J = 243.5$  Hz), 149.0, 147.0 (d,  $J = 15.7$  Hz), 143.0, 141.8, 141.6, 140.4 (d,  $J = 8.6$  Hz), 138.7, 130.4 (d,  $J = 4.7$  Hz), 129.8, 128.8, 127.5, 110.3 (d,  $J = 37.7$  Hz), 48.8, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 337$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 7 2 0】

## 【化 1 4 2】



## 【0 7 2 1】

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 2 b (収率 4 7 %) を得た。

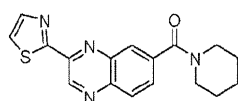
## 【0 7 2 2】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.38 (s, 1H), 8.84 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.82 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.57 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.6, 150.8, 149.9, 143.5, 143.4, 142.4, 141.7, 138.7, 129.9, 129.3, 127.8, 121.4, 48.8, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 319$  [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0 7 2 3】

## 【化 1 4 3】



## 【0 7 2 4】

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 8 b (収率 4 5 %) を得た。

## 【0 7 2 5】

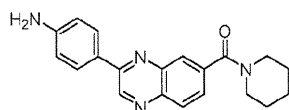
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.77 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07

50

(d,  $J = 2.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.59 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.6, 166.6, 146.5, 144.8, 143.4, 142.8, 141.2, 138.6, 130.0, 129.0, 127.3, 123.1, 48.9, 43.3, 29.7, 26.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 325$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0726】

【化144】



10

【0727】

上述の一般的な手順によって標的化合物 63b (収率 74%) を得た。

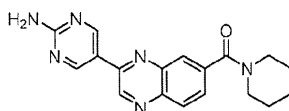
【0728】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.27 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 4H), 7.68 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.56 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.1, 152.4, 148.9, 143.8, 141.8, 141.0, 137.9, 129.6, 129.0, 127.2, 127.2, 126.2, 115.2, 48.8, 43.2, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 333$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0729】

【化145】



30

【0730】

上述の一般的な手順によって標的化合物 59 (収率 52%) を得た。

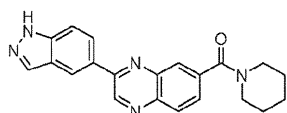
【0731】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.24 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.14 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.60 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.8, 163.4, 157.6, 148.5, 142.3, 141.7, 141.6, 138.5, 129.8, 128.1, 127.3, 120.6, 48.8, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 335$  [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0732】

【化146】



【0733】

50

上述の一般的な手順によって標的化合物 6 4 b (収率 5 1 %) を得た。

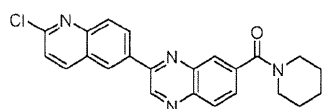
【0 7 3 4】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.33 (s, 1H), 9.68 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.48 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) 168.1, 152.7, 145.1, 141.4, 141.1, 141.1, 138.8, 135.4, 129.7, 128.8, 128.2, 127.0, 125.9, 123.8, 121.4, 111.4, 48.5, 42.9, 26.4, 25.7, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 358$  [M + H] $^+$ 。

10

【0 7 3 5】

【化 1 4 7】



【0 7 3 6】

上述の一般的な手順によって標的化合物 6 0 (収率 7 7 %) を得た。

20

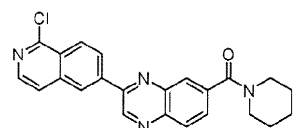
【0 7 3 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム- $d$ ) 9.50 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 3H), 7.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.59 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム- $d$ ) 168.7, 152.0, 151.1, 148.6, 143.8, 141.7, 141.7, 139.5, 138.6, 134.8, 129.8, 129.6, 129.2, 128.7, 127.6, 127.0, 126.8, 123.3, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 403$  [M + H] $^+$ 。

30

【0 7 3 8】

【化 1 4 8】



【0 7 3 9】

上述の一般的な手順によって標的化合物 6 1 (収率 7 5 %) を得た。

40

【0 7 4 0】

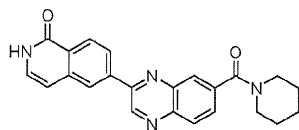
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム- $d$ ) 9.52 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 2H), 8.38 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.59 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $cdcl_3$ ) 168.6, 151.6, 150.7, 143.8, 142.4, 141.9, 141.7, 138.7, 138.7, 137.8, 129.8, 129.0, 127

50

. 7 , 1 2 7 . 5 , 1 2 7 . 3 , 1 2 7 . 2 , 1 2 6 . 2 , 1 2 1 . 3 , 4  
8 . 9 , 4 3 . 3 , 2 6 . 6 , 2 5 . 6 , 2 4 . 5 。 M S ( E S + ) m / z =  
4 0 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 7 4 1 】

【 化 1 4 9 】



【 0 7 4 2 】

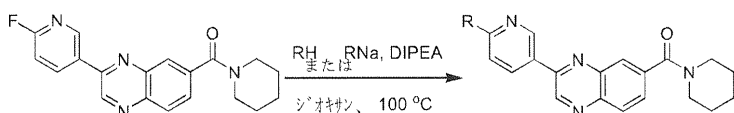
上述の一般的な手順によって標的化合物 6 2 ( 収率 6 0 % ) を得た。

【 0 7 4 3 】

<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 4 0 ( s , 1 H ) ,  
9 . 7 3 ( s , 1 H ) , 8 . 6 4 ( s , 1 H ) , 8 . 4 1 ( d , J = 7 . 7  
H z , 1 H ) , 8 . 3 6 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 2 0 ( d , J  
= 8 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 1 1 ( s , 1 H ) , 7 . 8 3 ( d , J = 8 . 5 H  
z , 1 H ) , 7 . 2 6 ( t , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 7 1 ( d , J =  
7 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 6 6 ( s , 2 H ) , 3 . 2 7 ( s , 2 H ) , 1 .  
6 2 ( s , 4 H ) , 1 . 4 9 ( s , 2 H ) ; <sup>1</sup> <sup>3</sup> C NMR ( 1 0 1 M H z ,  
D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 6 7 . 9 , 1 6 2 . 0 , 1 5 1 . 4 , 1 4 5 . 2 , 1  
4 1 . 7 , 1 4 1 . 3 , 1 3 9 . 5 , 1 3 9 . 1 , 1 3 8 . 8 , 1 3 0 . 3 ,  
1 2 9 . 9 , 1 2 9 . 2 , 1 2 8 . 1 , 1 2 7 . 5 , 1 2 7 . 3 , 1 2 6 .  
1 , 1 2 5 . 4 , 1 0 5 . 3 , 4 8 . 5 , 4 2 . 9 , 2 6 . 4 , 2 5 . 7 ,  
2 4 . 5 。 M S ( E S + ) m / z = 3 8 5 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 7 4 4 】

【 化 1 5 0 】

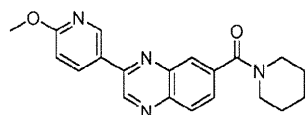


【 0 7 4 5 】

1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中の ( 3 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) キノキ  
サリン - 6 - イル ) ( ピペリジン - 1 - イル ) メタノン ( 3 4 m g 、 0 . 1 m m o l ) の  
溶液に R H または R N a ( 0 . 3 m m o l ) を添加した。この混合物を、反応が完了する  
まで 1 0 0 で加熱し ( L C / M S によって反応をモニタリングした ) 、溶媒を減圧によ  
って除去した。得られた残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製  
して生成物を得た。

【 0 7 4 6 】

【 化 1 5 1 】



【 0 7 4 7 】

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 4 b ( 収率 6 3 % ) を得た。

【 0 7 4 8 】

<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 9 . 3 0 ( s , 1 H ) ,  
8 . 9 8 ( d , J = 1 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 4 6 ( d d , J = 8 . 7 , 2  
. 5 H z , 1 H ) , 8 . 1 3 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 1 0 ( d ,  
J = 1 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 7 4 ( d d , J = 8 . 5 , 1 . 8 H z , 1 H

10

20

30

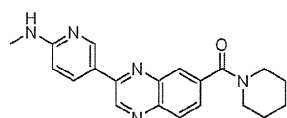
40

50

), 6.93 (d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ , 1H), 4.03 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.56 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.8, 165.5, 150.3, 146.5, 143.2, 141.8, 141.5, 138.4, 137.7, 129.7, 128.1, 127.4, 125.7, 111.7, 53.9, 48.8, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 349$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0749】

【化152】



10

【0750】

上述の一般的な手順によって標的化合物 55b (収率 71%) を得た。

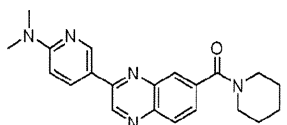
【0751】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.53 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.15 (d,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.00 (d,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ , 3H), 1.70 (s, 4H), 1.55 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.0, 160.4, 150.9, 148.0, 143.1, 141.9, 141.1, 138.1, 136.3, 129.6, 127.3, 127.2, 121.3, 106.7, 48.8, 43.2, 29.0, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 348$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

【0752】

【化153】



30

【0753】

上述の一般的な手順によって標的化合物 57b (収率 74%) を得た。

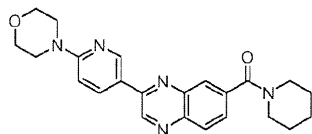
【0754】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.25 (s, 1H), 8.99 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J = 9.0, 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.5, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.17 (s, 6H), 1.70 (s, 4H), 1.54 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 169.1, 159.8, 151.0, 147.7, 143.1, 141.9, 141.0, 138.0, 136.0, 129.6, 127.1, 127.1, 119.8, 106.0, 48.8, 43.2, 38.1, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 362$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0755】

## 【化 1 5 4】



## 【0 7 5 6】

上述の一般的な手順によって標的化合物 5 8 b (収率 7 8 %) を得た。

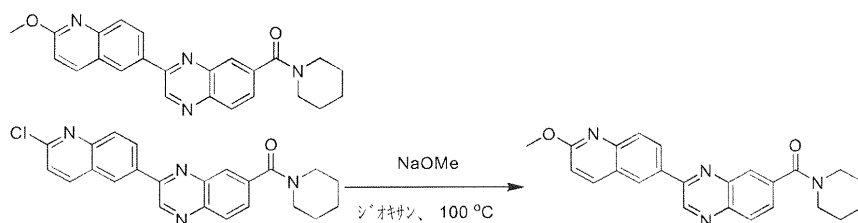
## 【0 7 5 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.27 (s, 1H), 9.00 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.83 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (t,  $J = 4.9$  Hz, 4H), 3.40 (s, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.55 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 169.0, 159.8, 150.6, 147.6, 143.1, 141.9, 141.2, 138.2, 136.5, 129.6, 127.4, 127.2, 121.8, 106.7, 66.6, 48.8, 45.1, 43.2, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 404$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 7 5 8】

## 【化 1 5 5】



## 【0 7 5 9】

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の (3 - (2 - クロロキノリン - 6 - イル) キノキサリン - 6 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (40 mg、0.1 mmol) の溶液に NaOMe (27 mg、0.5 mmol) を添加した。この混合物を、100 で 24 時間加熱し、溶媒を減圧によって除去した。得られた残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物 6 5 b を淡黄色の固体として得た (収率 3 2 %)。

30

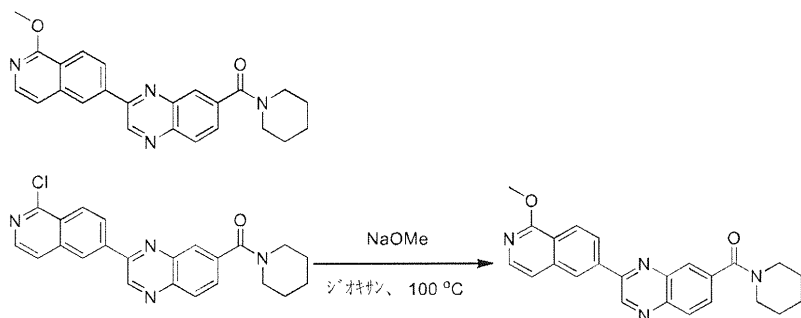
## 【0 7 6 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 3H), 8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.59 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 168.9, 163.4, 152.0, 147.9, 144.0, 141.8, 141.5, 139.3, 138.3, 131.9, 129.8, 128.3, 128.2, 128.2, 127.5, 127.1, 125.1, 114.1, 53.7, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 399$  [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0 7 6 1】

## 【化 1 5 6】



10

## 【0 7 6 2】

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の (3 - (1 - クロロイソキノリン - 6 - イル) キノキサリン - 6 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (40 mg、0.1 mmol) の溶液に NaOMe (27 mg、0.5 mmol) を添加した。この混合物を、100 で 24 時間加熱し、溶媒を減圧によって除去した。得られた残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物 66b を淡黄色の固体として得た (収率 35%)。

## 【0 7 6 3】

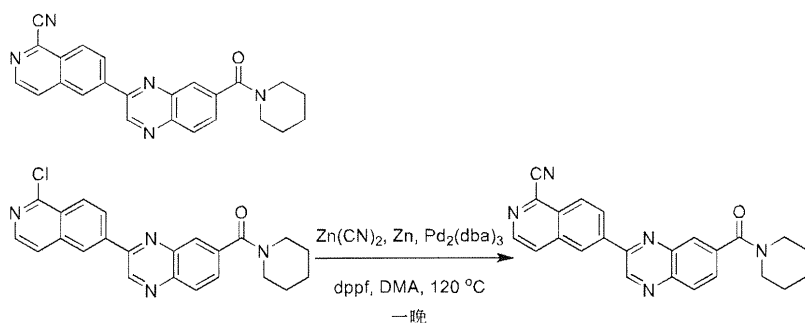
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 2H), 8.10 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム - d) 168.8, 161.0, 151.7, 144.1, 141.9, 141.7, 140.7, 138.5, 138.1, 138.0, 129.8, 128.7, 127.7, 125.6, 125.4, 125.3, 120.4, 115.4, 53.9, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ESI+)  $m/z = 399$  [M + H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0 7 6 4】

## 【化 1 5 7】



40

## 【0 7 6 5】

窒素雰囲気下で、(3 - (1 - クロロイソキノリン - 6 - イル) キノキサリン - 6 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (80 mg、0.2 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8 mg、1% mmol)、dppe (11 mg、2% mmol)、Zn (13 mg、0.2 mmol) および DMA (2 mL) を含む乾燥チューブに Zn(CN)<sub>2</sub> (47 mg、0.4 mmol) を添加した。この混合物を、120 で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物 67b を白色固体として得た (50 mg、収率 6

50



3 % )。

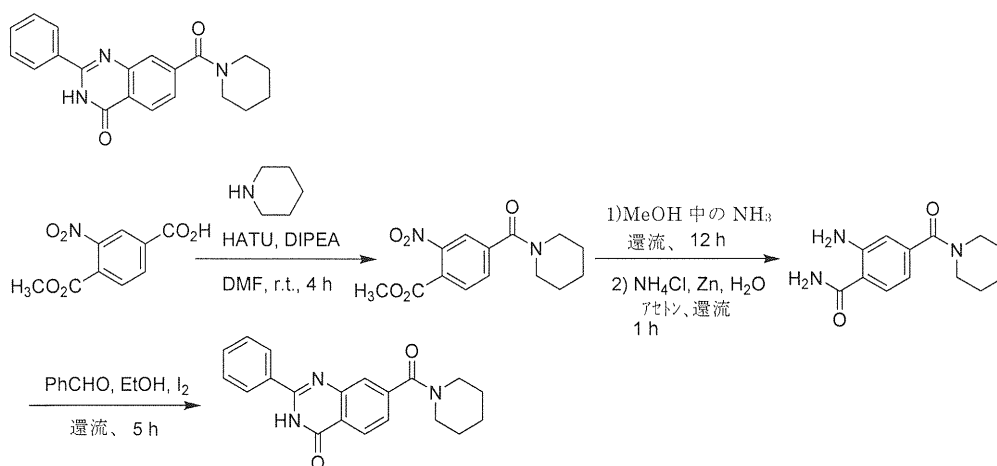
【0766】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.53 (s, 1H), 8.76 - 8.74 (m, 2H), 8.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 2H), 8.08 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.60 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.6, 150.3, 144.2, 143.7, 142.1, 141.7, 139.4, 138.9, 136.1, 134.9, 129.9, 129.6, 129.3, 128.6, 127.8, 126.5, 126.4, 125.0, 115.6, 48.9, 43.3, 26.6, 25.6, 24.5。MS (ES+)  $m/z = 394$  [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0767】

【化158】



20

【0768】

ステップ1

30

DMF (20 mL) 中の 4 - (メトキシカルボニル) - 3 - ニトロ安息香酸 (2.25 g、10 mmol)、HATU (4.2 g、11 mmol)、DIPEA (3.5 mL、20 mmol) の溶液にピペリジン (1.09 mL、11 mmol) を添加した。この混合物を室温で4時間攪拌した。この溶液に水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、鹼水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を黄色のオイルとして得た (2.63 g、収率90%)。MS (ES+)  $m/z = 293$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0769】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.94 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.54 (s, 2H)。

40

【0770】

ステップ2

MeOH (18 mL) 中のメチル 2 - ニトロ - 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) ベンゾエート (2.34 g、8 mmol) の溶液に MeOH 中の NH<sub>3</sub> (7 N、3.4 mL、24 mmol) を添加し、次いで、この混合物を 100 ° で 12 時間加熱した。溶媒を除去し、残留物をアセトン (20 mL) に溶解させ、Zn 粉末 (2.6 g、40 mmol)、塩化アンモニウム (2.14 g、40 mmol) および水 (2 mL) を添加した。

50

この混合物を1時間還流した後、濾過し、濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧によって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を褐色のオイルとして得た(889 mg、収率45%)。MS (ES+)  $m/z = 248$  [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0771】

##### ステップ3

EtOH (5 mL) 中の2-アミノ-4-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(247 mg、1 mmol)の溶液にベンズアルデヒド(0.11 mL、1.1 mmol)および $\text{I}_2$ (279 mg、1.1 mmol)を添加した。この混合物を5時間還流し、溶液を室温まで冷却させた。チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加して過剰量の $\text{I}_2$ をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧によって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物68bを白色固体として得た(100 mg、収率30%)。MS (ES+)  $m/z = 334$  [M+H]<sup>+</sup>。

10

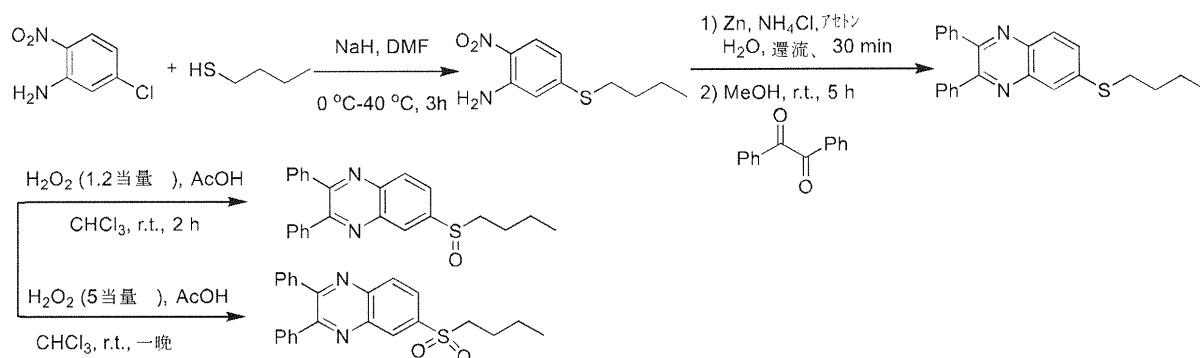
#### 【0772】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.10 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 7.80 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.49 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.55 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 168.7, 163.6, 152.6, 149.5, 142.9, 132.5, 131.9, 129.0, 127.6, 127.0, 125.8, 125.0, 121.1, 48.7, 43.2, 26.6, 25.6, 24.5。

20

#### 【0773】

##### 【化159】



30

#### 【0774】

##### ステップ1

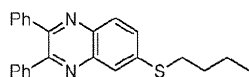
0 でDMF (20 mL) 中のブタン-1-チオール(990 mg、11 mmol)の溶液にNaH(480 mg、12 mmol、鉱油中で60%)をゆっくりと添加した。この混合物を0 で30分間攪拌し、溶液に5-クロロ-2-ニトロアニリン(1.73 g、10 mmol)を添加した。反応を40 まで加熱し、さらに2.5時間攪拌し続けた。この混合物を室温まで冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧によって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物を褐色の固体として得た(1.97 g、収率87%)。MS (ES+)  $m/z = 227$  [M+H]<sup>+</sup>。

40

#### 【0775】

##### ステップ2

## 【化 1 6 0】



## 【 0 7 7 6】

アセトン ( 1 6 m L ) 中の 5 - ( ブチルチオ ) - 2 - ニトロアニリン ( 1 . 8 1 g 、 8 m m o l ) の溶液に Z n 粉末 ( 2 . 6 g 、 4 0 m m o l ) 、 塩化アンモニウム ( 2 . 1 4 g 、 4 0 m m o l ) および水 ( 2 m L ) を添加した。この混合物を 3 0 分間還流した後、濾過し、濃縮した。この粗製物を M e O H ( 1 6 m L ) に溶解させ、ベンジル ( 1 . 6 8 g 、 8 m m o l ) を添加した。この混合物を室温で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、水、鹼水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧によって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物 2 b を黄色の固体として得た ( 1 . 8 8 g 、 収率 6 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 0 3 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 9 1 ( s , 1 H ) , 7 . 6 2 ( d d ,  $J = 8 . 8$  ,  $2 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 5 1 - 7 . 4 8 ( m , 4 H ) , 7 . 3 7 - 7 . 3 0 ( m , 6 H ) , 3 . 1 2 ( t ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 1 . 8 1 - 1 . 7 3 ( m , 2 H ) , 1 . 5 6 - 1 . 4 8 ( m , 2 H ) , 0 . 9 7 ( t ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  , 3 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 5 2 . 3 , 1 4 1 . 7 , 1 4 1 . 4 , 1 3 9 . 5 , 1 3 9 . 1 , 1 3 9 . 0 , 1 3 0 . 2 , 1 2 9 . 7 8 , 1 2 9 . 7 6 , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 8 , 1 2 8 . 7 , 1 2 8 . 3 , 1 2 8 . 2 , 1 2 3 . 7 , 3 2 . 1 , 3 0 . 6 , 2 2 . 1 , 1 3 . 7 , ( 1 つのシグナルが観察されなかった ) 。 MS ( E S + )  $m/z = 3 7 1$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

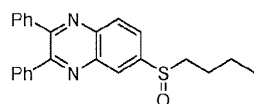
10

20

## 【 0 7 7 7】

## ステップ 3

## 【化 1 6 1】



30

## 【 0 7 7 8】

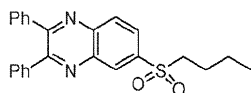
ブチル ( 6 , 7 - ジフェニルナフタレン - 2 - イル ) スルファン ( 3 7 m g 、 0 . 1 m m o l ) をクロロホルム ( 2 m L ) に溶解させた。  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( 3 . 7  $\mu\text{L}$  、 0 . 1 2 m m o l ) および A c O H ( 0 . 5 m L ) を添加した。 LC / MS によって反応をモニタリングした。反応の完了後、  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を添加して反応をクエンチした。この混合物をジクロロメタンで抽出し、鹼水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。この粗製物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物 3 b を黄色の固体として得た ( 3 5 m g 、 収率 9 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 4 2 ( s , 1 H ) , 8 . 3 2 ( d ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 9 8 ( d ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 5 4 - 7 . 5 2 ( m , 4 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 3 2 ( m , 6 H ) , 2 . 9 7 - 2 . 9 0 ( m , 2 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 5 ( m , 1 H ) , 1 . 6 7 - 1 . 5 5 ( m , 1 H ) , 1 . 5 3 - 1 . 3 9 ( m , 2 H ) , 0 . 9 2 ( t ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  , 3 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 0 1 M H z , クロロホルム - d ) 1 5 4 . 9 , 1 5 4 . 7 , 1 4 5 . 8 , 1 4 2 . 1 , 1 4 0 . 6 , 1 3 8 . 5 , 1 3 8 . 4 , 1 3 0 . 7 , 1 2 9 . 8 , 1 2 9 . 3 , 1 2 8 . 3 8 , 1 2 8 . 3 6 , 1 2 5 . 8 , 1 2 4 . 0 , 5 6 . 7 , 2 3 . 9 , 2 1 . 9 , 1 3 . 7 , ( 重なりのでいで 2 つのシグナルが欠落 ) 。 MS ( E S + )  $m/z = 3 8 7$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

40

50

## 【 0 7 7 9】

## 【化 1 6 2】



## 【0 7 8 0】

代わりに 5 当量の  $\text{H}_2\text{O}_2$  を用いることによって上述の一般的な手順により標的化合物 4b (25 mg、収率 62%) を得た。

## 【0 7 8 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.78 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 4H), 7.43 - 7.33 (m, 6H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, クロロホルム-d) 156.1, 155.3, 142.9, 140.1, 139.9, 138.2, 138.1, 131.0, 130.9, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 128.4, 127.0, 56.1, 24.8, 21.6, 13.5, (重なりで 1 つのシグナルが欠落)。MS (ES+)  $m/z = 403$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 7 8 2】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して具体的に示され説明されているが、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなく形態および詳細の様々な変更を行うことができるということを当業者は理解するであろう。上の明細書で引用される特許、刊行物および参考文献は全て、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/US18/17044</b>
<b>Box No. II    Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 6-96 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
<b>Box No. III    Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>---Please See Within the Next Supplemental Box---</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p style="margin-left: 40px;">1</p>		
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US18/17044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC - A61K 31/4365; C07D 495/04 (2018.01)  
CPC - A61K 31/4365; C07D 495/04

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/144958 A1 (CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY) 15 September 2016; paragraphs [0005], [0022], [0099], [00132], [00146]	1
Y	US 2010/0076041 A1 (KILBURN, JP et al.) 25 March 2010; paragraphs [0087], [0092], [0099]	1
A	EP 0 142 811 A2 (THE DOW CHEMICAL COMPANY) 29 May 1985; entire document	1

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

## \* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 March 2018 (08.03.2018)

Date of mailing of the international search report

18 MAY 2018

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1460, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/17044

-\*\*\*-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking-\*\*\*-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. Groups I+, Claims 1-5 (in-part); a compound of Formula (I) wherein X3 is absent; X4 is CR7 wherein R7 is H; X5 is N; and R9 and R10 are independently hydrogen (first exemplary compound structure), and methods associated therewith.

The compound, compositions and methods will be searched to the extent the compound encompasses a compound of Formula (I) wherein X3 is absent; X4 is CR7 wherein R7 is H; X5 is N; and R9 and R10 are independently hydrogen (first exemplary compound structure). Applicant is invited to elect additional compound(s), with fully specified structure (e.g. no optional or variable atoms or substituents) for each, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claim 1 (in-part) encompasses this first named invention and thus this claim will be searched without fee to the extent that it encompasses a compound of Formula (I) wherein X3 is absent; X4 is CR7 wherein R7 is H; X5 is N; and R9 and R10 are independently hydrogen (first exemplary compound structure). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a compound of Formula (I) wherein X3 is CR8 wherein R8 is H; X4 is CR7 wherein R7 is H; X5 is N; and R9 and R10 are independently hydrogen (first exemplary elected compound structure).

Groups I+ share the technical features including: a compound for use in inhibiting the activity of a short chain dehydrogenase enzyme, the compound comprising Formula (I) wherein X3 is absent; X4 is CR7 wherein R7 is H; X5 is N; and R9 and R10 are independently hydrogen (first exemplary compound structure).

However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2016/144858 A1 (CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY) (hereinafter "Case") in view of US 2010/0076041 A1 to Kilburn, et al. (hereinafter "Kilburn").

Case discloses a compound for use in inhibiting the activity of a short chain dehydrogenase enzyme (compound used for inhibiting the activity of a short chain dehydrogenase activity enzyme; paragraphs [0005], [0022], [0089], [00146]), the compound comprising the formula (I); as shown, wherein X3 is absent; X4 is CR7 wherein R7 is substituted or unsubstituted aryl; X5 is N; and R9 and R10 are independently hydrogen (compound of formula II (X3 is absent and X4 is CR7) wherein X4-X7 are CRc wherein Rc is hydrogen, R1 (R7) is aryl, Z1 is NRa wherein Ra is H (one dashed line is absent), U1 is N (one dashed line is present and X5 is N), R7 and R7 (R9 and R10) are hydrogen; paragraph [00132]), but Case does not disclose wherein the compound lacks a sulfur-containing group at the 2-position of the heterocyclic ring. However, Kilburn discloses wherein a compound lacks a sulfur-containing group at the 2-position of a heterocyclic ring (compound of formula I wherein R2 is the shown moiety wherein R8 and R9 together form a ring (no sulfur-containing); paragraphs [0087], [0092], [0099]). It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the compound, as previously disclosed by Case, in order to have provided wherein a compound lacks a sulfur-containing group at the 2-position of a heterocyclic ring, as previously disclosed by Kilburn, for providing bicyclic heterocycle compounds for modulating dehydrogenase activity (Kilburn; abstract; Case; paragraphs [0005], [00132]).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Case and Kilburn references, unity of invention is lacking.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 2	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	1 0 1	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 13/12		
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00		
A 6 1 K 38/19 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5	
A 6 1 K 31/395 (2006.01)		A 6 1 K 38/19		
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/395		
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/00		
A 6 1 P 19/10 (2006.01)		A 6 1 P 1/16		
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 19/10		
A 6 1 P 31/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/00		
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 31/04		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/12		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		
C 0 7 D 401/06 (2006.01)		A 6 1 P 35/02		
C 0 7 D 401/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/06		
C 0 7 D 403/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/04		
C 0 7 D 417/04 (2006.01)		C 0 7 D 403/04		
A 6 1 K 31/517 (2006.01)		C 0 7 D 417/04		
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/517		
		A 6 1 K 31/5377		
		C 0 7 D 487/04	1 4 6	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

( 特許庁注 : 以下のものは登録商標 )

1 . T W E E N

(74)代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 マーコウィッツ , サンフォード ディー .



アメリカ合衆国，オハイオ州 4 4 1 0 6 ，クリーブランド，1 0 9 0 0 ユークリッド アベニ  
 ユー  
 (72)発明者 ユアン，イエン  
 アメリカ合衆国，オハイオ州 4 4 1 0 6 ，クリーブランド，1 0 9 0 0 ユークリッド アベニ  
 ユー  
 (72)発明者 チャン，ヤンユ  
 アメリカ合衆国，オハイオ州 4 4 1 0 6 ，クリーブランド，1 0 9 0 0 ユークリッド アベニ  
 ユー  
 (72)発明者 レディー，ジョセフ  
 アメリカ合衆国，テキサス州 7 5 3 9 0 ，ダラス，5 3 2 3 ハリー ハイન્ズ ブールバード  
 (72)発明者 フー，ビン  
 アメリカ合衆国，テキサス州 7 5 3 9 0 ，ダラス，5 3 2 3 ハリー ハイન્ズ ブールバード  
 F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 BB06 CC08 EE03 EE04 FF05 FF10 GG01 GG03  
 GG04 GG05 GG06 HH03 HH04  
 4C063 AA01 BB01 BB04 CC34 CC62 DD06 DD12 DD14 DD15 DD22  
 DD34 EE01  
 4C084 AA02 BA44 DA01 DA19 MA66 NA05 ZA011 ZA361 ZA421 ZA511  
 ZA551 ZA661 ZA671 ZA751 ZA811 ZA891 ZA971 ZB261 ZB271 ZC121  
 ZC201 ZC351 ZC371  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC52 BC58 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01  
 MA02 MA04 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA01 ZA36 ZA42 ZA51  
 ZA55 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA89 ZA97 ZB26 ZB27 ZB33  
 ZB35 ZC12 ZC20 ZC35 ZC37