

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6126528号
(P6126528)

(45) 発行日 平成29年5月10日 (2017. 5. 10)

(24) 登録日 平成29年4月14日 (2017. 4. 14)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/403 (2006. 01)	A 6 1 K 31/403
A 6 1 K 31/422 (2006. 01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/404 (2006. 01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/437 (2006. 01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4439

請求項の数 13 (全 255 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-518827 (P2013-518827)
(86) (22) 出願日	平成23年7月7日 (2011. 7. 7)
(65) 公表番号	特表2013-541495 (P2013-541495A)
(43) 公表日	平成25年11月14日 (2013. 11. 14)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/043185
(87) 国際公開番号	W02012/006419
(87) 国際公開日	平成24年1月12日 (2012. 1. 12)
審査請求日	平成26年7月7日 (2014. 7. 7)
(31) 優先権主張番号	13/177, 981
(32) 優先日	平成23年7月7日 (2011. 7. 7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	12/832, 056
(32) 優先日	平成22年7月7日 (2010. 7. 7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	501449540 ザ・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 THE BOARD OF REGENT S OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM アメリカ合衆国78701テキサス州オー スティン、ウエスト・7ストリート201 番、オフィス・オブ・ジェネラル・カウン セル
(74) 代理人	100100158 弁理士 鯨島 睦
(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏

前置審査

最終頁に続く

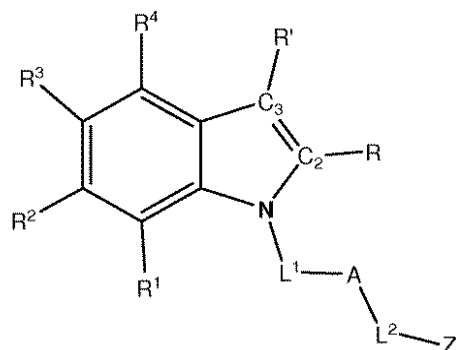
(54) 【発明の名称】 神経新生促進化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

網膜変性、脊髄損傷、末梢神経損傷、並びに通常に加齢、化学療法、放射線療法、ストレス、薬物乱用又は拒食症に関連する生理的な体重減少、並びに通常に加齢又は化学療法に関連する認知低下からなる群から選択される疾患または状態の治療のための医薬の製造のための、式 (I) :

【化 1】



(I)

を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩の使用

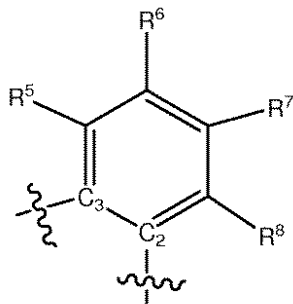
[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立して、水素、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ及びニトロからなる群から選択され；

R 及び R' は、以下の(1)又は(5)に従って定義され：

(1) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒にあって式(II)：

【化2】



10

(II)

[式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 はそれぞれ独立して、水素、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ及びニトロからなる群から選択される]

20

を有する縮合フェニル環を形成し；又は

(5) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒にあって6の環原子を含有する縮合ヘテロアリアル環を形成し、ここで、環原子の1は、Nであり、前記ヘテロアリアル環は、1の R^b によって任意で置換され；

L^1 は、

(i) C_1-C_3 の直鎖アルキレン、又は

(ii) 式(I)の5員環におけるNを式(I)におけるAに直接接続する結合であり；

L^2 は、

(i) アルキルチオによって任意で置換される、 C_1-C_3 の直鎖アルキレン、又は

(ii) 式(I)のAを式(I)のZに直接接続する結合であり；

30

Aは、

(i) R^{A1} と R^{A2} の一方がハロ、OH又は C_1-C_3 アルコキシであり、他方が水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル、OHまたは C_1-C_3 アルコキシである $CR^{A1}R^{A2}$ 、又は

(ii) $C=O$ であり、

Zは、

(i) $-NR^{10}R^{11}$ 、又は

(ii) $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、又は

(iii) $-OR^{12}$ 、又は

(iv) n が0、1、若しくは2である $-S(O)_nR^{13}$ 、又は

40

(v) 独立して選択された1～4の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリアル、又は

(vi) 環原子の1～6個が独立してN、NH、 $N(C_1-C_3)$ アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリアルが独立して選択された1～4の R^b によって任意で置換される、5～14の環原子を含有するヘテロアリアルであり；

R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、以下にまとめて描写された置換基から独立して選択され：

(a) 水素、

(b) 1～2の R^b で任意に置換される C_6-C_{10} アリアル、

(c) 環原子の1～2個が独立してN、NH、及び $N(C_1-C_3)$ アルキル)からなる群

50

から選択され、ヘテロアリールが1～2の R^b によって任意で置換される、5～14の環原子を含有するヘテロアリール、

(d) それぞれ1～2の R^d によって任意で置換される C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキル、

(e) C_2-C_6 アルケニル又は C_2-C_6 アルキニル、

(f) C_3-C_8 シクロアルキル又は C_3-C_8 シクロアルケニル、及び

(g) アリール部分が独立して選択された1～2の R^b によって任意で置換される C_7-C_{12} アラルキル；

但し、 R^{10} 及び R^{11} の一方は(b)または(c)から選択されなければならない；

R^{12} は、

(i) 1～2の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール、又は

(ii) 環原子の1～2個がN、NH、及びN(C_1-C_3 アルキル)からなる群から独立して選択され、ヘテロアリールが1～2の R^b によって任意で置換される、5～14の環原子を含有するヘテロアリールであり；

R^{13} は、

(i) 1～4の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール、又は

(ii) 環原子の1～2個がN、NH、及びN(C_1-C_3 アルキル)からなる群から独立して選択され、ヘテロアリールが1～4の R^b によって任意で置換される、5～14の環原子を含有するヘテロアリールであり；

R^b は、各存在にて、以下の(a a)～(d d)に示される置換基から独立して選択され：

(a a) アルキル部分がそれぞれ独立して選択された1～3の R^e によって任意で置換される、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 $-O-(CH_2)_{1-3}-[O(CH_2)_{1-3}]_{1-3}-H$ ； C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)；

(b b) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ 、アジド、スルフヒドリル、 C_2-C_6 アルケニル； C_2-C_6 アルキニル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ ；

(c c) ヘテロシクリルの環原子の1～2個がN、NH、N(C_1-C_6 アルキル)、NC(O)(C_1-C_6 アルキル)、O及びSから独立して選択される5～6の環原子を含有する C_3-C_6 シクロアルキル若しくはヘテロシクリル；並びに

(d d) ヘテロアリールの環原子の1～2個がN、NH、N(C_1-C_3 アルキル)、O及びSから独立して選択され、フェニル及びヘテロアリールのそれぞれがハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1～3の置換基によって任意で置換される5～6環原子を含有するフェニル若しくはヘテロアリール；

R^c は、各存在にて、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)及びシアノから独立して選択され；

R^d は、各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)及びシアノから独立して選択され

10

20

30

40

50

；並びに、

R^e は、各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 及び $L^3-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-Cy$ から独立して選択され、ここで、 L^3 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NCH_3-$ 、 $-NHC(O)-$ 若しくは $-NCH_3C(O)-$ であり、 Cy は飽和、部分飽和、若しくは芳香族の炭素環式若しくは複素環式の環系であり；

10

但し、

R 及び R' が定義 (3) に従って定義される場合、 L^1 及び L^2 のそれぞれは、 A が CH_2 である場合、独立して選択された 1～2 の R^e によって任意で置換される C_1-C_3 アルキレンでなければならない。

【請求項 2】

A が $CR^{A1}R^{A2}$ であり、ここに、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がハロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が水素、ハロ又は C_1-C_3 アルキルであるか、

20

R^{A1} 及び R^{A2} の一方がフルオロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が水素又はフルオロであるか、

R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OH 又は C_1-C_3 アルコキシであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が C_1-C_3 アルキルであるか、または

R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OH であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が CH_3 である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素が 4 つの異なる置換基で置換される、請求項 1 または 2 記載の使用であって、

R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素が (R) の立体配置であるか、

30

R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素が (S) の立体配置であるか、

式 (I) の化合物が (+) (右旋性) であるか、または

式 (I) の化合物が (−) (左旋性) である、使用。

【請求項 4】

R^3 が、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ及びニトロからなる群から選択される、請求項 1 または 2 記載の使用。

【請求項 5】

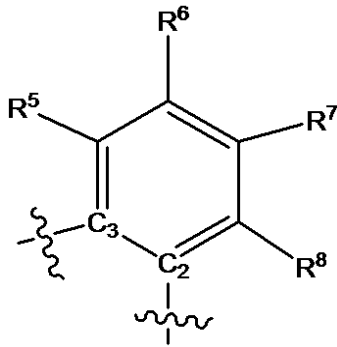
R^3 がブロモであり、 R^1 、 R^2 及び R^4 のそれぞれが水素である、請求項 1 または 2 記載の使用。

40

【請求項 6】

R 及び R' がそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって式 (II)：

【化 3】



10

(I I)

[式中、

R^6 が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ及びニトロから選択され、 R^5 、 R^7 及び R^8 のそれぞれが水素である]
を有する縮合フェニル環を形成する、請求項 1 記載の使用。

【請求項 7】

R^6 がハロ又は $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 6 記載の使用。

【請求項 8】

Z が、

20

(i) $-NR^{10}R^{11}$; 又は(i i i) $-OR^{12}$; 又は

(i v) n が 0、1 若しくは 2 である $-S(O)_nR^{13}$ である、
請求項 1 記載の使用。

【請求項 9】

Z が $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} 及び R^{11} の一方が(b) 1 ~ 4 の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール ; 又は

(c) 1 ~ 2 の環原子が独立して N、NH、及び N ($C_1 - C_3$ アルキル) からなる群から選択され、ヘテロアリールが 1 ~ 4 の R^b によって任意で置換される 5 ~ 14 の環原子
を含有するヘテロアリールであり、

30

R^{10} 及び R^{11} の他方が水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである、
請求項 1 記載の使用。

【請求項 10】

A が CHOH であり、Z が $NR^{10}R^{11}$ であり、
以下の 1 以上 :

 R^3 及び R^6 のそれぞれが独立して、 CH_3 、プロモ、またはクロロであるか ; 又は R^3 及び R^6 の一方は CH_3 であって他方がプロモであるか ; 又は R^6 が CH_3 であって R^3 がプロモである ; R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは水素以外であるか ; 又は

40

 R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは水素であるか ; 又は R^{10} 及び R^{11} の一方はヘテロアリールである ; L^1 及び / 又は L^2 は任意に置換された $C_2 - C_3$ アルキレンである ; および / または R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、任意で置換されたナフチルであることはできない

が適用される、

請求項 1 記載の使用。

【請求項 11】

化合物が、

(R) - 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オール ;

50

(S) - 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) - プロパン-2-オール;

1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (2-イミノピリジン-1(2H)-イル) プロパン-2-オール;

1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - フェニルチオ) プロパン-2-オール;

N - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロピル) - N - (3-メトキシフェニル) アセトアミド;

5 - ((3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - メチル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - オキサゾリジン-2-オン;

N - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピル) - 3-メトキシアニリン;

1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) - プロパン-2-オン;

N - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-メトキシプロピル) - 3-メトキシアニリン;

1 - (3, 6-ジメチル-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) - プロパン-2-オール;

1 - (3-ブロモ-6-メチル-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) - プロパン-2-オール;

1 - (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) - プロパン-2-オール;

1 - (5-ブロモ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-1-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1 - (3, 6-ジブロモ-9H-ピリド [3, 4-b] インドール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1 - (3-アジドフェニルアミノ) - 3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;

1, 3-ビス (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;

1 - (9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;

3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシ-N - (3-メトキシフェニル) プロパンアミド;

エチル 5 - (2-ヒドロキシ-3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロピル) - 8-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-2(5H)-カルボキシレート;

4 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 1 - (フェニルアミノ) ブタン-2-オール;

N - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロピル) アニリン;

1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 4 - (フェニルアミノ) ブタン-2-オール;

1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (ピリジン-2-イルアミノ) プロパン-2-オール;

1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - ((3-メトキシフェニル) メチル) - アミノ) プロパン-2-オール;

3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 1 - (3-メトキシフェニルアミノ) - 1 - (メチルチオ) プロパン-2-オン;

3-アミノ-1 - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロピル) ピリジニウム;

10

20

30

40

50

- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (ピリミジン-2-イルアミノ) プロパン-2-オール;
- N - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピル) - 3-メトキシ-N-メチルアニリン;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3-メトキシプロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 4-フェニルブタン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (1H-インドール-1-イル) プロパン-2-オール;
- 3 - (1 - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロピル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパン-1-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-エトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルスルフィニル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3-ブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- N - (5 - (3 - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロピルアミノ) フェノキシ) ペンチル) - 2 - (7-ジメチルアミノ) - 2-オキソ-2H-クロメン-4-イル) アセトアミド;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3-フェノキシプロパン-2-オール;
- N - (2 - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロポキシ) エチル) - アセトアミド;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (ピリジン-3-イルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (ピリジン-4-イルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H) -イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- N - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2, 2-ジフルオロプロピル) - 3-メトキシアニリン;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3-フェノキシプロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (o-トリルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (m-トリルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (2-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (ナフタレン-1-イルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (4-ブロモフェニルアミノ) - 3 - (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9

10

20

30

40

50

- ーイル) プロパン-2-オール;
 1-(4-ブロモフェニルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-
 ーイル) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-エトキシフェニ
 ルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(4-クロロフェニルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9
 ーイル) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェネチルアミノ)
 プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2-ヒドロキシエチ 10
 ルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2,4-ジメトキシ
 フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2,3-ジメチルフ
 ェニルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(2-クロロフェニルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9
 ーイル) プロパン-2-オール;
 1-(tert-ブチルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-
 イル) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(イソプロピルアミノ 20
) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニ
 ルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニ
 ルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(m-トリルアミノ)
 プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3,5-ジメチルフ
 ェニルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3,4-ジメチルフ 30
 ェニルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2,5-ジメチルフ
 ェニルアミノ) プロパン-2-オール;
 1-(4-ブロモフェニルアミノ)-3-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-
 イル) プロパン-2-オール;
 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル
 アミノ) プロパン-2-オール;
 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(4-エトキシフェニル
 アミノ) プロパン-2-オール;
 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(p-トリルアミノ) プ 40
 ロパン-2-オール;
 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ) プロ
 パン-2-オールシュウ酸塩;
 1-(1H-インドール-1-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ) プロパン-
 2-オール塩酸塩;
 1-(1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ) プロパン-2-オールシ
 ュウ酸塩;
 1-(3,4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)-3-(m-トリル
 アミノ) プロパン-2-オール;
 1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ) プロパン-2-オール 50

- ;
- 1 - (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (p-トリルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (p-トリルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (p-トリルアミノ) プロパン-2-オール;
- N - (4 - (3 - (9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) アセトアミド; 10
- 1 - (9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - フェノキシプロパン-2-オール;
- 1 - (9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (4-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (ベンジルアミノ) - 3 - (9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- ;
- メチル 4 - (3 - (9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロポキシ) 安息香酸塩;
- 1 - (9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (4-メトキシフェノキシ) プロパン-2-オール; 20
- 1 - アミノ - 3 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- (S) - 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - フェノキシプロパン-2-オール;
- (R) - 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - フェノキシプロパン-2-オール;
- 3, 6-ジブromo-9 - (2-フルオロ-3-フェノキシプロピル) - 9H-カルバゾール;
- 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) - 2-メチルプロパン-2-オール; 30
- 1 - (2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (4-アジドフェニルアミノ) - 3 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3-アジド-6-ブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (4-メトキシフェノキシ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン-2-オール; 40
- 3, 6-ジブromo-9 - (2-フルオロ-3 - (フェニルスルホニル) プロピル) - 9H-カルバゾール;
- (S) - 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン-2-オール;
- (R) - 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジシクロプロピル-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジヨード-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール; 50

1 - (3, 6 - ジエチニル - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェ
 ニルアミノ) プロパン - 2 - オール;
 9 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロピル) - 9 H - カルバ
 ザール - 3, 6 - ジカルボニトリル;
 N - (3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロプロピ
 ル) アニリン;
 3, 6 - ジブromo - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - フェノキシプロピル) - 9 H - カル
 バゾール;
 N - (3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロプロピ
 ル) - 4 - メトキシアニリン;
 N - (2 - ブromo - 3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロピル
) - N - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド;
 エチル 2 - (4 - (3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フ
 ルオロプロピルアミノ) フェノキシ) 酢酸塩; 及び
 N - (3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロプロピ
 ル) - 4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) アニリン;
 N - (2 - (2 - (4 - (3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フ
 ルオロプロピルアミノ) フェノキシ) アセトアミド) エチル) - 5 - (2 - オキシ
 ヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル) ペンタンアミド;
 2 - (4 - (3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロ
 プロピルアミノ) フェノキシ) - N, N - ジメチルアセトアミド;
 2 - (4 - (3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロ
 プロピルアミノ) フェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド;
 1 - (ビス (4 - ブromoフェニル) アミノ) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オ
 ール;
 (E) - 3, 6 - ジブromo - 9 - (3 - フェノキシアリル) - 9 H - カルバゾール;
 (E) - 3, 6 - ジブromo - 9 - (3 - フェノキシプロパン - 1 - エン - 1 - イル) - 9
 H - カルバゾール;
 1 - (3, 6 - ビス (トリフルオロメチル) - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フ
 エニルアミノ) プロパン - 2 - オール;
 1 - (2, 8 - ジブromo - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b, f] アゼピン -
 5 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール;
 1 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニ
 ルチオ) プロパン - 2 - オール;
 1 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニ
 ルチオ) プロパン - 2 - オール;
 3, 6 - ジブromo - 9 - (2 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニルチオ) プロピル)
 - 9 H - カルバゾール;
 3, 6 - ジブromo - 9 - (2 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニルチオ) プロピル)
 - 9 H - カルバゾール;
 3, 6 - ジブromo - 9 - (2 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニルスルホニル) プロ
 ピル) - 9 H - カルバゾール;
 1 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニ
 ルスルホニル) プロパン - 2 - オール;
 3, 6 - ジブromo - 9 - (2 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) プロ
 ピル) - 9 H - カルバゾール;
 1 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニ
 ルスルホニル) プロパン - 2 - オール;
 3 - (3 - (3, 6 - ジブromo - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロ
 ピルチオ) フェノール;

10

20

30

40

50

4- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロ
 ピルチオ) フェノール;
 3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロ
 ピルスルホニル) フェノール;
 4- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロ
 ピルスルホニル) フェノール;
 1- (3-アミノフェニルチオ) -3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-
 イル) プロパン-2-オール;
 1- (4-アミノフェニルチオ) -3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-
 イル) プロパン-2-オール;
 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -3-フェノキシプロパン-
 2-アミン;
 N-ベンジル-2- (3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)
 -2-ヒドロキシプロピルチオ) -フェノキシ) アセトアミド;
 N-ベンジル-2- (4- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)
 -2-ヒドロキシプロピルチオ) -フェノキシ) アセトアミド;
 3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピ
 ルスルホニル) フェノール;
 N-ベンジル-2- (3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)
 -2-ヒドロキシプロピルスルホニル) -フェノキシ) アセトアミド;
 4- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピ
 ルスルホニル) フェノール;
 5- (5- (3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒ
 ドロキシプロピルアミノ) フェノキシ) ペンチルカルバモイル) -2- (6-ヒドロキシ
 -3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル) 安息香酸;
 1- (8-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2
 H) -イル) -3-フェノキシプロパン-2-オール;
 1- (8-ブロモ-2-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b
] インドール-5 (2H) -イル) -3-フェノキシプロパン-2-オール;
 8-ブロモ-5- (2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) -3, 4-ジヒドロ-1
 H-ピリド [4, 3-b] インドール-2 (5H) -カルボニトリル;
 8-ブロモ-5- (2-フルオロ-3-フェノキシプロピル) -2, 3, 4, 5-テトラ
 ヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール;
 1- (シクロヘキシルアミノ) -3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イ
 ル) プロパン-2-オール;
 (9- (2-ヒドロキシ-3- (フェニルチオ) プロピル) -9H-カルバゾール-3,
 6-ジカルボニトリル;
 9- (2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) -9H-カルバゾール-3, 6-ジカ
 ルボニトリル;
 (R) -N- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオ
 ロプロピル) -3-メトキシアニリン;
 (S) -N- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオ
 ロプロピル) -3-メトキシアニリン;
 N- (2- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) エチル) アニリン;
 2- (6-アミノ-3-イミノ-3H-キサンテン-9-イル) -4- (6- (5- (3-
 (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロピ
 ルアミノ) フェノキシ) ペンチルアミノ) -6-オキソヘキシルカルバモイル) 安息香酸
 及び 2- (6-アミノ-3-イミノ-3H-キサンテン-9-イル) -5- (6- (5-
 (3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロ
 ピルアミノ) フェノキシ) ペンチルアミノ) -6-オキソヘキシルカルバモイル) 安息

10

20

30

40

50

香酸；

1－（8－ブロモ－2－メチル－3，4－ジヒドロ－1H－ピリド〔4，3－b〕インドール－5（2H）－イル）－3－フェノキシプロパン－2－オール；

6－（（4－ブロモフェニル）（2－ヒドロキシ－3－フェノキシプロピル）アミノ）ニコチノニトリル；

1－（3－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－2－ヒドロキシプロピル）ピリジン－2（1H）－オン；又は薬学上許容可能なその塩から選択される請求項1記載の使用。

【請求項12】

化合物が、

（R）－1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（3－メトキシフェニルアミノ）－プロパン－2－オール；

（S）－1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（3－メトキシフェニルアミノ）－プロパン－2－オール；

（S）－1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－フェノキシプロパン－2－オール；

（R）－1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－フェノキシプロパン－2－オール；

（S）－1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（フェニルスルホニル）プロパン－2－オール；及び

（R）－1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（フェニルスルホニル）プロパン－2－オール；

（R）－N－（3－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－2－フルオロプロピル）－3－メトキシアニリン；

（S）－N－（3－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－2－フルオロプロピル）－3－メトキシアニリン；又は薬学上許容可能なその塩から選択される請求項1記載の使用。

【請求項13】

1－アミノ－3－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）プロパン－2－オール；

3，6－ジブロモ－9－（2－フルオロ－3－フェノキシプロピル）－9H－カルバゾール；

1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（3－メトキシフェニルアミノ）－2－メチルプロパン－2－オール；

1－（2，8－ジメチル－3，4－ジヒドロ－1H－ピリド〔4，3－b〕インドール－5（2H）－イル）－3－（3－メトキシフェニルアミノ）プロパン－2－オール；

1－（4－アジドフェニルアミノ）－3－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）プロパン－2－オール；

1－（3－アジド－6－ブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（3－メトキシフェニルアミノ）プロパン－2－オール；

1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（4－メトキシフェノキシ）プロパン－2－オール；

1－（3，6－ジクロロ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（フェニルスルホニル）プロパン－2－オール；

3，6－ジブロモ－9－（2－フルオロ－3－（フェニルスルホニル）プロピル）－9H－カルバゾール；

（S）－1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（フェニルスルホニル）プロパン－2－オール；

（R）－1－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－3－（フェニルスルホニル）プロパン－2－オール；

10

20

30

40

50

- 1- (3, 6-ジシクロプロピル-9H-カルバゾール-9-イル) -3- (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジヨード-9H-カルバゾール-9-イル) -3- (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジエチル-9H-カルバゾール-9-イル) -3- (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 9- (2-ヒドロキシ-3- (3-メトキシフェニルアミノ) プロピル) -9H-カルバゾール-3, 6-ジカルボニトリル;
- N- (3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピル) アニリン;
- 3, 6-ジブromo-9- (2, 2-ジフルオロ-3-フェノキシプロピル) -9H-カルバゾール;
- N- (3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピル) -4-メトキシアニリン;
- N- (2-ブromo-3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) プロピル) -N- (4-メトキシフェニル) -4-ニトロベンゼンスルホンアミド;
- エチル 2- (4- (3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピルアミノ) フェノキシ) 酢酸塩;
- N- (3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピル) -4- (2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ) アニリン;
- N- (2- (2- (4- (3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピルアミノ) フェノキシ) アセトアミド) エチル) -5- (2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル) ペンタンアミド;
- 2- (4- (3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピルアミノ) フェノキシ) -N, N-ジメチルアセトアミド;
- 2- (4- (3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピルアミノ) フェノキシ) -N- (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド;
- 1- (ビス (4-ブromoフェニル) アミノ) -3- (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- (E) -3, 6-ジブromo-9- (3-フェノキシアリル) -9H-カルバゾール;
- (E) -3, 6-ジブromo-9- (3-フェノキシプロパン-1-エン-1-イル) -9H-カルバゾール;
- 1- (3, 6-ビス (トリフルオロメチル) -9H-カルバゾール-9-イル) -3- (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1- (2, 8-ジブromo-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン-5-イル) -3- (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -3- (3-メトキシフェニルチオ) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -3- (4-メトキシフェニルチオ) プロパン-2-オール;
- 3, 6-ジブromo-9- (2-フルオロ-3- (3-メトキシフェニルチオ) プロピル) -9H-カルバゾール;
- 3, 6-ジブromo-9- (2-フルオロ-3- (4-メトキシフェニルチオ) プロピル) -9H-カルバゾール;
- 3, 6-ジブromo-9- (2-フルオロ-3- (3-メトキシフェニルスルホニル) プロピル) -9H-カルバゾール;
- 1- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -3- (3-メトキシフェニルスルホニル) プロパン-2-オール;
- 3, 6-ジブromo-9- (2-フルオロ-3- (4-メトキシフェニルスルホニル) プロピル) -9H-カルバゾール;

10

20

30

40

50

- 1 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (4-メトキシフェニル
スルホニル) プロパン-2-オール;
- 3 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロ
ピルチオ) フェノール;
- 4 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロ
ピルチオ) フェノール;
- 3 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロ
ピルスルホニル) フェノール;
- 4 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロ
ピルスルホニル) フェノール;
- 1 - (3-アミノフェニルチオ) - 3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-
イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (4-アミノフェニルチオ) - 3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-
イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3-フェノキシプロパン-
2-アミン;
- N-ベンジル-2 - (3 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル)
- 2-ヒドロキシプロピルチオ) - フェノキシ) アセトアミド;
- N-ベンジル-2 - (4 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル)
- 2-ヒドロキシプロピルチオ) - フェノキシ) アセトアミド;
- 3 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピ
ルスルホニル) フェノール;
- N-ベンジル-2 - (3 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル)
- 2-ヒドロキシプロピルスルホニル) - フェノキシ) アセトアミド;
- 4 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピ
ルスルホニル) フェノール;
- 5 - (5 - (3 - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒ
ドロキシプロピルアミノ) フェノキシ) ペンチルカルバモイル) - 2 - (6-ヒドロキシ
- 3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル) 安息香酸;
- 1 - (8-ブプロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2
H) -イル) - 3-フェノキシプロパン-2-オール;
- 1 - (8-ブプロモ-2-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b]
] インドール-5 (2H) -イル) - 3-フェノキシプロパン-2-オール;
- 8-ブプロモ-5 - (2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-1
H-ピリド [4, 3-b] インドール-2 (5H) -カルボニトリル;
- 8-ブプロモ-5 - (2-フルオロ-3-フェノキシプロピル) - 2, 3, 4, 5-テトラ
ヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール;
- 1 - (シクロヘキシルアミノ) - 3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イ
ル) プロパン-2-オール;
- (9 - (2-ヒドロキシ-3 - (フェニルチオ) プロピル) - 9H-カルバゾール-3,
6-ジカルボニトリル;
- 9 - (2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) - 9H-カルバゾール-3, 6-ジカ
ルボニトリル;
- (R) - N - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオ
ロプロピル) - 3-メトキシアニリン;
- (S) - N - (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオ
ロプロピル) - 3-メトキシアニリン;
- N - (2 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) エチル) アニリン;
- 2 - (6-アミノ-3-イミノ-3H-キサンテン-9-イル) - 4 - (6 - (5 - (3
- (3 - (3, 6-ジブプロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロピ

10

20

30

40

50

ルアミノ) フェノキシ) ペンチルアミノ) - 6 - オキソヘキシルカルバモイル) 安息香酸及び 2 - (6 - アミノ - 3 - イミノ - 3 H - キサンテン - 9 - イル) - 5 - (6 - (5 - (3 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピルアミノ) フェノキシ) ペンチルアミノ) - 6 - オキソヘキシルカルバモイル) 安息香酸 ;

1 - (8 - ブロモ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 5 (2 H) - イル) - 3 - フェノキシプロパン - 2 - オール ;

6 - ((4 - ブロモフェニル) (2 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピル) アミノ) ニコチノニトリル ;

1 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

10

から選択される化合物又は薬学上許容可能なその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本願は、2011年7月7日に提出された米国特許出願第13/177,981号、および2010年7月7日に提出された米国特許出願第12/832,056号とに対して優先権を主張するPCT国際出願であり、米国特許出願第12/832,056号は2010年1月11日に提出された米国特許出願第12/685,652号の一部継続出願であり、米国特許出願第12/685,652号は2009年1月9日に提出された米国特許仮出願第61/143,755号の利益とそれに対する優先権を主張する。これら以前の出願のそれぞれは、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる。

20

連邦委託研究に関する提示

【0002】

本願で開示する実施形態は国立衛生研究所によって授与された助成金5DP1OD00027605, 5R37MH05938809及び1RO1MH087986のもとで政府の支援を受けて為され ; 政府は本願で開示する実施形態に特定の権利を有する。

【0003】

本願で開示する実施形態は一般に、神経新生を促進し、及び／又は神経細胞死を減らすことができる神経新生促進化合物の発見に関する。

30

【背景技術】

【0004】

成熟脊椎動物の脳が、新しく形成されたニューロンの新生とその機能的組み入れを助長することは今や受け入れられている (Goldman 及び Nottebohm, Proc Natl Acad Sci USA 1983, 80: 2390-2394; Paton 及び Nottebohm, Science 1984, 225, 1046-1048; Burd 及び Nottebohm, J Comp Neurol 1985, 240:143-152)。しかしながら、新しいニューロンを成熟哺乳類の脳に加えることはできないと長い間考えられていた。この定説は、1960年代に、成熟ラットの海馬歯状回、嗅球、及び大脳皮質における新しいニューロン形成のオートラジオグラフィによる証拠が提示されて、疑問が投げかけられた (Altman, J. Science 1962, 135, 1127-1128; Altman, J. J Comp Neurol 1966, 128:431-474; Altman, Anat Rec 1963, 145:573-591; Altman 及び Das, J. Comp. Neurol. 1965, 124, 319-335; Altman 及び Das, J Comp Neurol 1966, 126:337-390)。ヒトを含む (Eriksson et al., Nat. Med. 1998, 4(11), 1313-1317) あらゆる哺乳類種には、神経幹細胞の2つの主なリザーバがあり、1つは海馬歯状回の顆粒下帯 (SGZ) に位置し、もう一方は脳室下帯 (SVZ) に位置することが今や受け入れられている (Gross, Natl. Rev. 2000, 1, 67-72)。SVZにおける神経幹細胞は吻側に移動して嗅球を形成する新しいニューロンの形成を促進するが、SGZにおける神経幹細胞は、生涯にわたって構造的及び機能的な可塑性を示す海馬の領域である、歯状回の顆粒層にて局所的に統合するニューロンを生成する。

40

50

【0005】

成熟マウスの脳における新しいニューロンの形成の過程は、環境的、化学的及び遺伝的な変数によって影響され得る。G a g eと同僚によって立証されたように、成熟マウスの脳における神経新生は、動物が豊かな環境にさらされる (Kempermann et al., Nature 1997, 386, 493-495) 又は自由に運動できる (van Praag et al., Nat. Neuro-sci. 1999, 2, 266-270) 場合高められる。さらに最近、抗うつ剤がヒトを含む動物における成熟後の神経新生のレベルを高めることが示されている (Schmidt et al., Behav Pharmacol. 2007 Sep;18(5-6):391-418; Boldrini et al., Neuropsychopharmacology 2009, 34, 2376-2389)。成熟後の神経新生に影響を与えると報告されている多数の遺伝子の中に、統合失調症及び双極性障害に関連づけられている中枢神経系 (C N S) 特異的な転写因子である神経 P A S ドメインタンパク質 3 (N P A S 3) をコードする遺伝子がある (Kamnasaran et al., J. Med. Genet. 2003, 40, 325-332; Pickard et al., Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2005, 136B, 26-32; Pickard et al., Ann. Med. 2006, 38, 439-448; Pickard et al., Mol. Psychiatry 2009, 14, 874-884; Lavedan et al., Pharmacogenomics 2008, 9: 289-301)。N P A S 3 遺伝子のコピーを両方とも失った動物は、成熟後の海馬神経新生の広範な喪失を有意な行動の欠陥とともに被る (Pieper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 14052-14057)。出生後の神経新生の損傷が不都合な表現型欠陥を誘発するという知見により、神経新生促進化合物が好都合な治療上の利益を示すはずであることが予測される。

10

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本願で開示する実施形態は一般に、哺乳類の脳において存在しているニューロンの生成又は生存を促す化合物に関する。簡潔さの目的で、これらの化合物を神経新生促進性と呼ぶ。ある特定の実施形態では、本化合物は出生後の哺乳類の脳にてニューロンの生成又は生存を促す。特定の実施形態では、本化合物は、ニューロン、特にC N S、脳、大脳、及び海馬のニューロンの生存、増殖、発生及び／又は機能を促進する。特定の実施態様では、本化合物は出生後の海馬の神経新生を刺激し、それは、理論に束縛されることを望まないが、統合失調症、大うつ病、双極性障害、通常に加齢、癲癇、外傷性脳傷害、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、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハンチントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、神経刺激性薬剤（たとえば、アルコール、アヘン剤、メタンフェタミン、フェンサイクリジン及びコカイン）の乱用、網膜変性、脊髄損傷、及び末梢神経損傷を含む（が、これらに限定されない）種々の神経精神疾患及び神経変性疾患に対する治療目標を表すと考えられる。ある特定の実施態様では、本化合物は出生後の海馬の神経新生を刺激し、それは、通常に加齢、化学療法、放射線療法、ストレス、薬物乱用、拒食症、並びに本明細書で考察するその他の疾患を含むが、これらに限定されない種々の状態に関連する生理的な体重減少のような体重管理において治療上の利益を提供することができる。

30

【0007】

本願で開示する実施形態はまた、そのような化合物を含む組成物（たとえば、医薬組成物）並びにそのような化合物を作製する、特定する及び使用する方法も特徴とする。そのほかの特徴及び利点は本明細書及び添付の図面に記載されるか、又はそれらから明らかであろう。

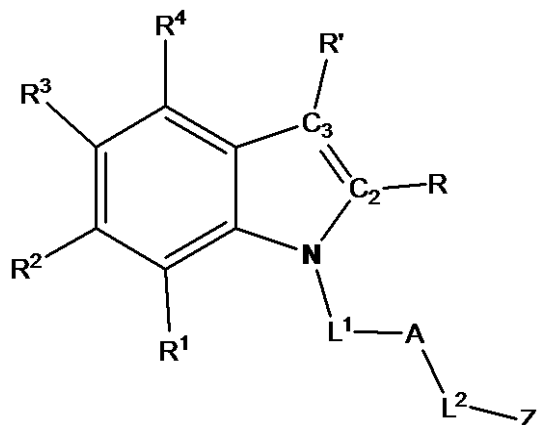
40

【課題を解決するための手段】

【0008】

従って、態様の1つでは、必要とする対象において出生後哺乳類の神経新生を促進する及び／又は神経細胞死を減らす方法が記載され、該方法は、有効量の式 (I) :

【化 1】



10

(I)

を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩を投与することを含み、

式中、

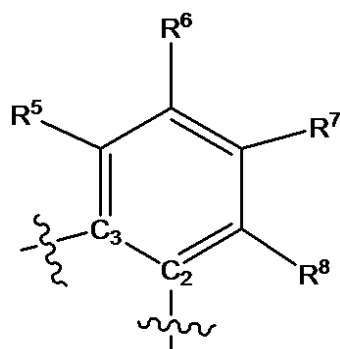
R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒド
 リル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、
 $C_1 - C_6$ チオハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 -$
 C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アル
 キル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ ($C_1 - C_6$ アルキル) 及びニ
 トロから選択され；

20

R 及び R' は以下の (1)、(2)、(3)、(4) 又は (5) に従って定義され；

(1) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって式 (I I)

【化 2】



30

(I I)

を有する縮合フェニル環を形成し、

その際、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、ス
 ルフヒドリル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアル
 コキシ、 $C_1 - C_6$ チオハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル
 $C_2 - C_6$ アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 -$
 C_6 アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ ($C_1 - C_6$ アルキル)
) 及びニトロから選択されるか；又は

40

(2) R 及び R' はそれぞれ独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、若しくは $C_1 - C_6$ ハ
 ロアルキルであるか；又は

(3) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって 5～6 の環原子を含有する縮合
 複素環を形成し、その際、1～2 の環原子は独立して N 、 NH 、 N ($C_1 - C_6$ アルキル)
 $N C(O)$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 O 及び S から選択され；前記複素環は独立して
 選択される 1～3 の R^a によって任意で置換されるか；又は

(4) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって、独立して選択される 1～4 の
 R^a によって任意で置換される縮合 $C_5 - C_6$ シクロアルキル環を形成するか；又は

50

(5) R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にあって、5～6の環原子を含有する縮合ヘテロアリール環を形成し、その際、1～2の環原子は独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール環は独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；

L¹は、

(i) 独立して選択される1～2のR^cによって任意で置換されるC₁—C₃直鎖アルキレン；又は

(ii) 式(I)の5員環におけるNを式(I)におけるAに直接接続する結合であり；

L²は、

(i) 独立して選択される1～2のR^cによって任意で置換されるC₁—C₃直鎖アルキレン；又は

(ii) 式(I)におけるAを式(I)におけるZに直接接続する結合であり；

Aは、

(i) R^{A1}及びR^{A2}がそれぞれ独立して水素、ハロ、C₁—C₃アルキル又はOR⁹から選択されるCR^{A1}R^{A2}；又は

(ii) C=O；又は

(iii) (a) オキソ1つで置換される及び(b) 独立して選択される1～4のR^aによって任意でさらに置換されるC₃—C₅シクロアルキレン；又は

(iv) 1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルキレンが(a) オキソ1つで置換され、及び(b) 独立して選択される1～4のR^aによって任意でさらに置換される3～5の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであり；

Zは、

(i) —NR¹⁰R¹¹；又は

(ii) —C(O)NR¹⁰R¹¹；又は

(iii) —OR¹²；又は

(iv) nが0、1若しくは2である—S(O)_nR¹³；又は

(v) 1～3の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され；ヘテロシクロアルケニルが独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される5～6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニル；又は

(vi) 独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換されるC₆—C₁₀アリール；又は

(vii) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される5～14の環原子を含有するヘテロアリール；又は

(viii)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₈—C₁₄アリールシクロアルキル又は

(ix)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(x)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

10

20

30

40

50

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₆アルキル)、NC(O)(C₁～C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(xi)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

R⁹は、水素又は、ヒドロキシル若しくはC₁～C₃アルコキシによって任意で置換されるC₁～C₃アルキルであり；

R¹⁰及びR¹¹はそれぞれ独立して、以下の(a)～(k)にまとめて記述される置換基から選択され；

(a) 水素；

(b) 1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀アリール；

(c) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～4のR^bによって任意で置換され5～14の環原子を含有するヘテロアリール；

(d) それぞれ1～3のR^dによって任意で置換されるC₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキル

(e) -C(O)(C₁～C₆アルキル)、-C(O)(C₁～C₆ハロアルキル)又は-C(O)O(C₁～C₆アルキル)；

(f) C₂～C₆アルケニル又はC₂～C₆アルキニル；

(g)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される、及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₈～C₁₄アリールシクロアルキル；

(h)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される、及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₆アルキル)、NC(O)(C₁～C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；

(i)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₆アルキル)、NC(O)(C₁～C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；

(j)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキル；

(k) 独立して選択される1～4のR^aによってそれぞれ任意で置換されるC₃～C₈シクロアルキル又はC₃～C₈シクロアルケニル；並びに

10

20

30

40

50

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換されるアリール部分である $C_7 - C_{12}$ アラルキル；

R^{12} は、

(i) 1～4 の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール；又は

(ii) 1～6 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1～4 の R^b によって任意で置換される 5～14 の環原子を含有するヘテロアリール；又は

(iii) 1～3 の R^d によって任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル若しくは $C_1 - C_6$ ハロアルキル；又は

(iv)

10

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される $C_8 - C_{14}$ アリールシクロアルキル；又は

(v)

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_6$ アルキル)、NC (O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O 及び S から選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される

8～14 の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(vi)

20

(1) ヘテロアリール部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される 1～3 の R^b によって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_6$ アルキル)、NC (O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O 及び S から選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される

8～14 の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(vii)

(1) ヘテロアリール部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される 1～3 の R^b によって任意で置換され；及び

30

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される 8～14 の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

R^{13} は、

(i) 1～4 の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール；又は

(ii) 1～6 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1～4 の R^b によって任意で置換される

5～14 の環原子を含有するヘテロアリール；又は

(iii)

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換され；及び

40

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される $C_8 - C_{14}$ アリールシクロアルキル；又は

(iv)

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_6$ アルキル)、NC (O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O 及び S から選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される

8～14 の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(v)

(1) ヘテロアリール部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキ

50

ル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され;及び

(2)ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され;前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル;又は

(vi)

(1)ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され;及び

(2)シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり;

R^aは各存在にて、独立してハロ、ヒドロキシル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆チオアルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、C₁—C₆チオハロアルコキシ、オキソ、チオキソ、=NH、=N(C₁—C₆アルキル)、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)及びシアノから選択され;

R^bは各存在にて、以下の(aa)～(dd)に記述された置換基から独立して選択され;

(aa)それぞれのアルキル部分が独立して選択される1～3のR^eによって任意で置換されるC₁—C₆アルコキシ;C₁—C₆ハロアルコキシ;C₁—C₆チオアルコキシ;C₁—C₆チオハロアルコキシ;—O—(CH₂)₁₋₃—[O(CH₂)₁₋₃]₁₋₃—H;—C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル);

(bb)ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、—NH₂、アジド、スルフヒドリル、C₂—C₆アルケニル;C₂—C₆アルキニル;—C(O)H;—C(O)(C₁—C₆アルキル);—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル);—C(O)OH;—C(O)O(C₁—C₆アルキル);—C(O)NH₂;—C(O)NH(C₁—C₆アルキル);—C(O)N(C₁—C₆アルキル)₂;—SO₂(C₁—C₆アルキル);—SO₂NH₂;—SO₂NH(C₁—C₆アルキル);—SO₂N(C₁—C₆アルキル)₂;

(cc)ヘテロシクリルの1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され;前記フェニルとヘテロシクリルが独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される5～6の環原子を含有するC₃—C₆シクロアルキル又はヘテロシクリル、並びに

(dd)ヘテロアリールの1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、フェニルとヘテロアリールがそれぞれ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、—NH₂;—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)、C₁—C₆アルコキシ;C₁—C₆ハロアルコキシ;C₁—C₆チオアルコキシ;C₁—C₆チオハロアルコキシ;C₁—C₆アルキル、及びC₁—C₆ハロアルキルから独立して選択される1～3の置換基によって任意で置換される5～6環原子を含有するフェニル又はヘテロアリール;

R^cは各存在にて、ハロ、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆チオアルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、C₁—C₆チオハロアルコキシ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)、及びシアノから独立して選択され;

R^dは各存在にて、ヒドロキシル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆チオアルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、C₁—C₆チオハロアルコキシ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)及びシアノから独立して選択され;

R^eは各存在にて、ヒドロキシル、C₁—C₆アルコキシ;C₁—C₆チオアルコキシ

10

20

30

40

50

； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-NH_2$ ； $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ ； $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ；シアノ； $-C(O)H$ ； $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ ； $-SO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-SO_2NH_2$ ； $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ ；及び $L^3-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-Cy$ から独立して選択され、その際、 L^3 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NCH_3-$ 、 $-NHC(O)-$ 又は $-NCH_3C(O)-$ であり、 Cy は飽和又は部分飽和の芳香族の炭素環系又は複素環系である。

10

【0009】

一部の実施形態では、(A)、(B)又は(C)の1以上が適用される。

(A) R及びR'が定義(3)に従って定義されるという条件で、そのとき、

(i) L^1 及び L^2 はそれぞれ C_1-C_3 アルキレンでなければならない、Aが CH_2 であるとき、独立して選択される1～2の R^c によって任意で置換される；又は

(ii) Zは、5～14（たとえば、5～6若しくは6）の環原子を含有するヘテロアリール以外でなければならない、その際、1～6の環原子は独立してN、NH、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、O及びSから選択され、前記ヘテロアリールは独立して選択される1～4の R^b によって任意で選択され；たとえば、置換されたピリジル以外、たとえば、 C_1-C_3 アルキル（たとえば、 CH_3 ）で置換されたピリジル以外、たとえば、2-又は6-メチルピリジル以外でなければならない。

20

(B) R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、任意で置換されたナフチルであることはできない（たとえば、 R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、非置換のナフチルであることができない）。

実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、R及びR'が定義(1)、(2)及び(4)に従って定義される場合、任意で置換されたナフチル（たとえば、非置換のナフチル）以外であり；Aは、 $CR^{A1}R^{A2}$ （たとえば、 $CHOR^9$ ，たとえば、 $CHOH$ ）であり及び L^1 と L^2 のそれぞれは C_1-C_3 アルキレンである（たとえば、 L^1 と L^2 のそれぞれは CH_2 である）。

(C) R^{12} 及び／又は R^{13} は置換されたフェニルであることができない。実施形態では、 R^{12} 及び／又は R^{13} は、R及びR'が定義(1)に従って定義される場合、置換されたフェニルであることができず；Aは、 $CR^{A1}R^{A2}$ （たとえば、 $CHOR^9$ ，たとえば、 $CHOH$ ）であり及び L^1 と L^2 のそれぞれは C_1-C_3 アルキレンである（たとえば、 L^1 と L^2 のそれぞれは CH_2 である）。

30

【0010】

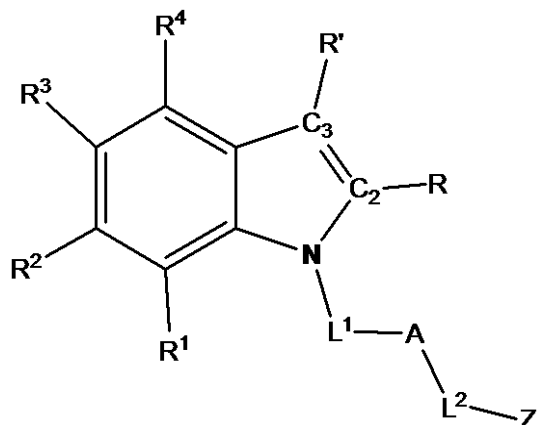
一部の実施形態では、(A)、(B)又は(C)が適用される。他の実施形態では、(A)及び(B)；又は(A)及び(C)；又は(B)及び(C)が適用される。さらに他の実施形態では、(A)、(B)及び(C)が適用される。

【0011】

別の態様では、出生後の哺乳類の神経形成を、それを必要とする対象において促進する方法を特徴とする。該方法は、有効量の式 I

40

【化 3】



10

(I)

を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩を投与することを含み、

式中、

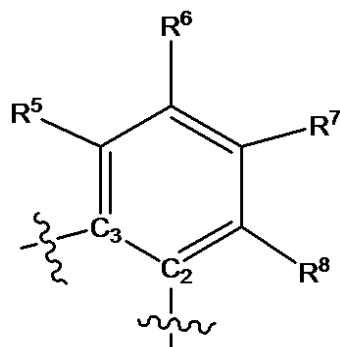
R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 及びニトロから選択され；

20

R 及び R' は以下の (1)、(2)、(3)、(4) 又は (5) に従って定義され；

(1) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって式 (I I)

【化 4】



30

(I I)

を有する縮合フェニル環を形成し、

その際、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 及びニトロから選択され；又は

40

(2) R 及び R' はそれぞれ独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、若しくは $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり；又は

(3) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって 5～6 の環原子を含有する縮合複素環を形成し、その際、1～2 の環原子は独立して N、NH、 $N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NC(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、O 及び S から選択され；前記複素環は独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換され；又は

(4) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって、独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される縮合 $C_5 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；又は

(5) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって、5～6 の環原子を含有する縮

50

合ヘテロアリアル環を形成し、その際、1～2の環原子は独立してN、NH、N(C₁–C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリアル環は独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；

L¹は、

(i) 選択される1～2のR^cによって任意で置換されるC₁–C₃直鎖アルキレン；又は

(i i) 式(I)の5員環におけるNを式(I)におけるAに直接接続する結合であり；

L²は、

(i) 選択される1～2のR^cによって任意で置換されるC₁–C₃直鎖アルキレン；又は

(i i) 式(I)におけるAを式(I)におけるZに直接接続する結合であり；

Aは、

(i) R^{A 1}及びR^{A 2}がそれぞれ独立して水素、ハロC₁–C₃アルキル又はOR⁹から選択されるCR^{A 1}R^{A 2}；又は

(i i) C=O；又は

(i i i) (a) オキソ1つで置換される及び(b) 独立して選択される1～4のR^aによって任意でさらに置換されるC₃–C₅シクロアルキレン；又は

(i v) 1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₃アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルキレンが(a) オキソ1つで置換され、及び(b) 独立して選択される1～4のR^aによって任意でさらに置換される3～5の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであり；

Zは、

(i) –NR^{1 0}R^{1 1}；又は

(i i) –C(O)NR^{1 0}R^{1 1}；又は

(i i i) –OR^{1 2}；又は

(i v) nが0、1若しくは2である–S(O)_nR^{1 3}；又は

(v) 1～3の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₆アルキル)、NC(O)(C₁–C₆アルキル)、O及びSから選択され；ヘテロシクロアルケニルが独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される5～6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニル；又は

(v i) 独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換されるC₆–C₁₀アリアル；又は

(v i i) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₃アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリアルが独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される5～14の環原子を含有するヘテロアリアル；又は

(v i i i)

(1) アリアル部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₈–C₁₄アリアルシクロアルキル又は

(i x)

(1) アリアル部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₆アルキル)、NC(O)(C₁–C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリアルヘテロシクリル；又は

(x)

(1) ヘテロアリアル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリアル部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₆アルキ

10

20

30

40

50

ル)、NC(O)(C₁–C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(xi)

(1)ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2)シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

R⁹は、水素又は、ヒドロキシル又はC₁–C₃アルコキシによって任意で置換されるC₁–C₃アルキルであり；

R¹⁰及びR¹¹はそれぞれ独立して、以下の(a)～(k)にまとめて記述される置換基から選択され；

(a)水素；

(b)1～4のR^bによって任意で置換されるC₆–C₁₀アリール；

(c)1～6の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₃アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～4のR^bによって任意で置換され5～14の環原子を含有するヘテロアリール；

(d)それぞれ1～3のR^dによって任意で置換されるC₁–C₆アルキル又はC₁–C₆ハロアルキル

(e)–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)又は–C(O)O(C₁–C₆アルキル)；

(f)C₂–C₆アルケニル又はC₂–C₆アルキニル；

(g)

(1)アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される、及び
(2)シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₈–C₁₄アリールシクロアルキル；

(h)

(1)アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される、及び
(2)ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₆アルキル)、NC(O)(C₁–C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；

(i)

(1)ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2)ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₆アルキル)、NC(O)(C₁–C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；

(j)

(1)ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁–C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2)シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキル；

(k)独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₃–C₈シクロアルキル又はC₃–C₈シクロアルケニル；並びに

(1)アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換されるアリー

10

20

30

40

50

ル部分である $C_7 - C_{12}$ アラルキルであり；

R^{12} は、

(i) 1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール；又は

(ii) 1～6の環原子が独立してN、NH、N($C_1 - C_3$ アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が1～4の R^b によって任意で置換される

5～14の環原子を含有するヘテロアリール；又は

(iii) それぞれが1～3の R^d によって任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル若しくは $C_1 - C_6$ ハロアルキル；又は

(iv)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される $C_8 - C_{14}$ アリールシクロアルキル；又は

(v)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N($C_1 - C_6$ アルキル)、NC(O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3の R^a によって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(vi)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N($C_1 - C_3$ アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3の R^b によって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N($C_1 - C_6$ アルキル)、NC(O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3の R^a によって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(vii)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N($C_1 - C_3$ アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3の R^b によって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

R^{13} は、

(i) 1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール；又は

(ii) 1～6の環原子が独立してN、NH、N($C_1 - C_3$ アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が1～4の R^b によって任意で置換される

5～14の環原子を含有するヘテロアリール；又は

(iii)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される $C_8 - C_{14}$ アリールシクロアルキル；又は

(iv)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N($C_1 - C_6$ アルキル)、NC(O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3の R^a によって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(v)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N($C_1 - C_3$ アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3の R^b

^bによって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(vi)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される
8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

10

R^aは各存在にて、独立してハロ、ヒドロキシル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆チオアルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、C₁—C₆チオハロアルコキシ、オキソ、チオキソ、=NH、=N(C₁—C₆アルキル)、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)及びシアノから選択され；

R^bは各存在にて、以下の(a a)～(d d)に記述された置換基から独立して選択され；

(a a) アルキル部分が独立して選択される1～3のR^eによって任意で置換されるC₁—C₆アルコキシ；C₁—C₆ハロアルコキシ；C₁—C₆チオアルコキシ；C₁—C₆チオハロアルコキシ；—C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)；

20

(b b) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、—NH₂、アジド、スルフヒドリル、C₂—C₆アルケニル；C₂—C₆アルキニル；—C(O)H；—C(O)(C₁—C₆アルキル)；—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)；—C(O)OH；—C(O)O(C₁—C₆アルキル)；—C(O)NH₂；—C(O)NH(C₁—C₆アルキル)；—C(O)N(C₁—C₆アルキル)₂；—SO₂(C₁—C₆アルキル)；—SO₂NH₂；—SO₂NH(C₁—C₆アルキル)；—SO₂N(C₁—C₆アルキル)₂；

(c c) ヘテロシクリルの1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記フェニルとヘテロシクリルが独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される5～6の環原子を含有するC₃—C₆シクロアルキル又はヘテロシクリル、並びに

30

(d d) ヘテロアリールの1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、フェニルとヘテロアリールがそれぞれ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、—NH₂；—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)、C₁—C₆アルコキシ；C₁—C₆ハロアルコキシ；C₁—C₆チオアルコキシ；C₁—C₆チオハロアルコキシ；C₁—C₆アルキル、及びC₁—C₆ハロアルキルから独立して選択される1～3の置換基によって任意で置換される5～6環原子を含有するフェニル又はヘテロアリール；

40

R^cは各存在にて、ハロ、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆チオアルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、C₁—C₆チオハロアルコキシ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)、及びシアノから独立して選択され；

R^dは各存在にて、ヒドロキシル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆チオアルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、C₁—C₆チオハロアルコキシ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)及びシアノから独立して選択され；

R^eは各存在にて、ヒドロキシル、C₁—C₆アルコキシ；C₁—C₆チオアルコキシ；C₁—C₆ハロアルコキシ；C₁—C₆チオハロアルコキシ；—NH₂；—NH(C₁

50

—C₆アルキル) ; N (C₁—C₆アルキル)₂ ; —NHC(O) (C₁—C₆アルキル) ; シアノ ; —C(O)H ; —C(O) (C₁—C₆アルキル) ; —C(O) (C₁—C₆ハロアルキル) ; —C(O)OH ; —C(O)O (C₁—C₆アルキル) ; —C(O)NH₂ ; —C(O)NH (C₁—C₆アルキル) ; —C(O)N (C₁—C₆アルキル)₂ ; —SO₂ (C₁—C₆アルキル) ; —SO₂NH₂ ; —SO₂NH (C₁—C₆アルキル) ; —SO₂N (C₁—C₆アルキル)₂ ; 及び L³ — (C₁—C₆アルキレン) —Cy から独立して選択され、その際、L³ は、—O—、—NH—、—NCH₃—、—C(O)—、—C(O)NH—、—C(O)NCH₃—、—NHC(O)—又は—NCH₃C(O)—であり、Cy は飽和又は部分飽和の芳香族の炭素環系又は複素環系である。

【0012】

一部の実施形態では、(A)、(B)又は(C)の1以上が適用される。

(A) R 及び R' が定義(3)に従って定義されるという条件で、そのとき、

(i) L¹ 及び L² はそれぞれ、C₁—C₃アルキレンでなければならない、A が CH₂ であるとき独立して選択される1～2のR^cによって任意で置換される；又は

(ii) Z は、5～14 (たとえば、5～6若しくは6)の環原子を含有するヘテロアリール以外でなければならない、その際、1～6の環原子は独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O 及び S から選択され、前記ヘテロアリールは独立して選択される1～4のR^bによって任意で選択され；たとえば、置換されたピリジル以外、たとえば、C₁—C₃アルキル (たとえば、CH₃) で置換されたピリジル以外、たとえば、2—又は6—メチルピリジル以外でなければならない。

(B) R¹⁰ 及び R¹¹ のそれぞれは、任意で置換されたナフチルであることができない (たとえば、R¹⁰ 及び R¹¹ のそれぞれは、非置換のナフチルであることができない)。

実施形態では、R¹⁰ 及び R¹¹ のそれぞれは、R 及び R' が定義(1)、(2)及び(4)に従って定義される場合、任意で置換されたナフチル (たとえば、非置換のナフチル) 以外であり；A は、CR^{A1}R^{A2} (たとえば、CHOR⁹, たとえば、CHOH) であり及び L¹ と L² のそれぞれは C₁—C₃アルキレンである (たとえば、L¹ と L² のそれぞれは CH₂ である)。

(C) R¹² 及び／又は R¹³ は置換されたフェニルであることができない。実施形態では、R¹² 及び／又は R¹³ は、R 及び R' が定義(1)に従って定義される場合、置換されたフェニルであることができず；A は、CR^{A1}R^{A2} (たとえば、CHOR⁹, たとえば、CHOH) であり及び L¹ と L² のそれぞれは C₁—C₃アルキレンである (たとえば、L¹ と L² のそれぞれは CH₂ である)。

【0013】

一部の実施形態では、(A)、(B)又は(C)が適用される。他の実施形態では、(A) 及び (B)；又は (A) 及び (C)；又は (B) 及び (C) が適用される。さらに他の実施形態では、(A)、(B) 及び (C) が適用される。

【0014】

別の態様では、出生後の哺乳類の神経形成を、それを必要とする対象において促進する方法を特徴とする。該方法は、有効量の式 I の化合物又は薬学上許容可能なその塩を対象に投与することを含み、式中、R 及び R' はそれぞれ C₂ 及び C₃ と一緒になって式 (I) を有する縮合フェニル環を形成する：

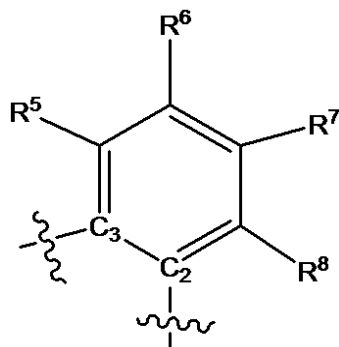
10

20

30

40

【化 5】

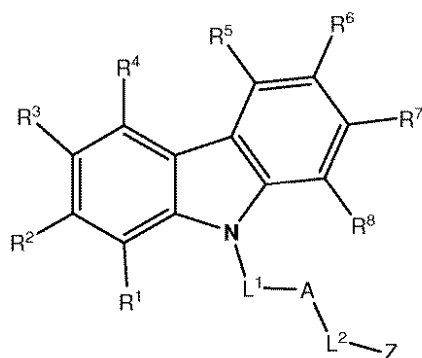


(I I)

【 0 0 1 5 】

明瞭化の目的で、R 及び R ' がそれぞれ C₂ 及び C₃ と一緒になって式 (I I) を有する縮合フェニル環を形成する化合物が以下の一般式：

【化 6】



(I I I)

を有する化合物に対応することが理解されるが、式中、R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L²、A 及び Z は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【 0 0 1 6 】

実施形態では、(A)、(B) 又は (C) が適用される。ほかの実施形態では、(A) と (B)、又は (A) と (C)、又は (B) と (C) が適用される。さらにほかの実施形態では、(A)、(B) 又は (C) が適用される。

【 0 0 1 7 】

別の態様では、出生後の哺乳類の神経新生を、それを必要とする対象において促進する方法が特徴とされる。方法には、有効量の式 (I) の化合物又は薬学上許容可能なその塩を対象に投与することが含まれるが、式中、L¹ 及び L² のそれぞれが C H₂ であり、A が C R^{A 1} R^{A 2} であり、R^{A 1} 及び R^{A 2} の一方が O R⁹ であり、他方は水素であり、

Z が N R^{1 0} R^{1 1} であり、

R^{1 0} 及び R^{1 1} のそれぞれが、

(a) 水素

(b) 1 ~ 4 の R^b によって任意で置換される C₆ ~ C₁₀ のアリール、

(d) それぞれ 1 ~ 3 の R^d によって任意で置換される C₁ ~ C₆ のアルキル又は C₁ ~ C₆ のハロアルキル、

(f) C₂ ~ C₆ のアルケニル又は C₂ ~ C₆ のアルキニルから独立して選択される。

【 0 0 1 8 】

実施形態では、(A)、(B) 又は (C) が適用される。ほかの実施形態では、(A) と (B)、又は (A) と (C)、又は (B) と (C) が適用される。さらにほかの実施形態では、(A)、(B) および (C) が適用される。

【0019】

態様の1つでは、組成物（たとえば、医薬組成物）が特徴とされ、それは、式Iの化合物（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）及び薬学上許容可能な担体を含む。一部の実施形態では、組成物は有効量の化合物又は塩を含むことができる。一部の実施形態では、組成物は1以上の追加の治療剤をさらに含むことができる。これらには、抗うつ薬剤（セロトニン再摂取阻害剤、三環系抗うつ薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、及びベンラフェキシン、ネファザドン、ブプロピオン、ミルタザピン、リチウム及びトラゾドンを含むが、これらに限定されないそのほかの抗うつ薬剤を含む）、及びアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（アリセプト、レミニル及びエクセロンを含むが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0020】

別の態様では、投与形態が特徴とされ、それには、約0.05ミリグラム～約2,000ミリグラム（たとえば、約0.1ミリグラム～約1,000ミリグラム、約0.1ミリグラム～約500ミリグラム、約0.1ミリグラム～約250ミリグラム、約0.1ミリグラム～約100ミリグラム、約0.1ミリグラム～約50ミリグラム、又は約0.1ミリグラム～約25ミリグラム）の式Iの化合物（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるような塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）が含まれる。投与形態はさらに、薬学上許容可能な担体及び／又は追加の治療剤を含むことができる。

20

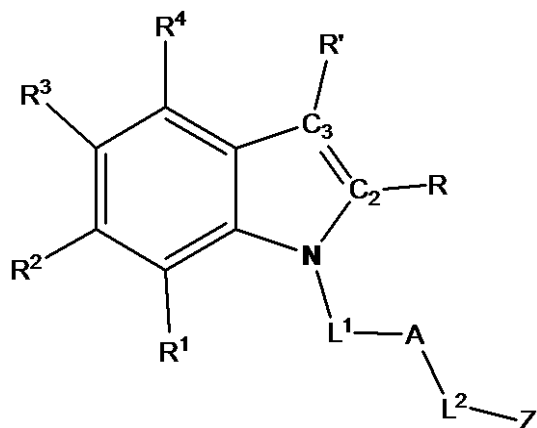
【0021】

態様の1つでは、式(I)の化合物自体（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるような塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）が特徴とされる。別の態様では、特に本明細書で記載される式(I)の化合物のいずれかが特徴とされる。

【0022】

態様の1つでは、式(I)を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩を特徴とする：

【化7】



30

(I)

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ 及びニトロから選択され；

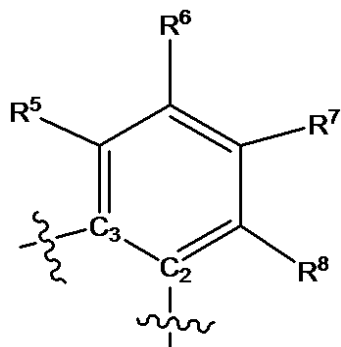
R及びR'は以下の(1)又は(2)に従って定義され；

(1) R及びR'はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒にあって式(II)

40

50

【化 8】



(I I)

を有する縮合フェニル環を形成し、

その際、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフィドリル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 及びニトロから選択されるか；又は

(2) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって 6 環原子を含有する縮合ヘテロアリール環を形成し、その際、独立して選択される 1～2 の環原子は N であり；前記ヘテロアリール環は独立して選択される 1～2 の R^b によって任意で置換され；

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して、独立して選択される 1～2 の R^c によって任意で置換される C_1-C_3 アルキレンであり；

A は、

(i) $CR^{A1}R^{A2}$ であって、 R^{A1} 及び R^{A2} はそれぞれ独立して水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から選択され、 R^9 は水素、又はヒドロキシルあるいは C_1-C_3 アルコキシで任意に置換される C_1-C_3 アルキルであり；又は

(ii) $C=O$ ；又は

(iii) (a) オキソ 1 つで置換される及び (b) 独立して選択される 1～4 の R^a によって任意でさらに置換される C_3-C_5 シクロアルキレン；又は

(iv) 1～2 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、O 及び S から選択され、ヘテロシクロアルキレンが (a) オキソ 1 つで置換され、及び (b) 独立して選択される 1～4 の R^a によって任意でさらに置換される 3～5 の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであり；

Z は、

(i) $-NR^{10}R^{11}$ ；又は

(ii) $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；又は

(iii) $-OR^{12}$ ；又は

(iv) n が 0、1 若しくは 2 である $-S(O)_nR^{13}$ ；又は

(v) 1～3 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、O 及び S から選択され；ヘテロシクロアルケニルが独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される 5～6 の環原子を含有するヘテロシクロアルケニル；又は

(vi) 独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール；又は

(vii) 1～6 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、O 及び S から選択され、ヘテロアリールが独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換される 5～14 の環原子を含有するヘテロアリール；又は

(viii)

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換される及び

10

20

30

40

50

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される $C_8 - C_{14}$ アリールシクロアルキル又は

(ix)

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換される及び

(2) ヘテロシクリル部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_6$ アルキル)、NC(O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O 及び S から選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される

8～14 の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(x)

(1) ヘテロアリール部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される 1～3 の R^b によって任意で置換され、及び

(2) ヘテロシクリル部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_6$ アルキル)、NC(O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O 及び S から選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される

8～14 の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(xi)

(1) ヘテロアリール部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される 1～3 の R^b によって任意で置換され、及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される 8～14 の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

R^{10} 及び R^{11} の一方が (b)、(c)、(g)、(h)、(i)、(j) 及び (k) から選択されなければならないという条件で、

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、以下の (a)～(k) にまとめて記述される置換基から選択され；

(a) 水素；

(b) 1～4 の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール；

(c) 1～6 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1～4 の R^b によって任意で置換され 5～14 の環原子を含有するヘテロアリール；

(d) それぞれ 1～3 の R^d によって任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ ハロアルキル

(e) $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})$ 又は $-C(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ ；

(f) $C_2 - C_6$ アルケニル又は $C_2 - C_6$ アルキニル；

(g)

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換される、及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される $C_8 - C_{14}$ アリールシクロアルキル；

(h)

(1) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換される、及び
(2) ヘテロシクリル部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_6$ アルキル)、NC(O) ($C_1 - C_6$ アルキル)、O 及び S から選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される

8～14 の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；

(i)

(1) ヘテロアリール部分の 1～2 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 - C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される 1～3 の R^b によって任意で置換され、及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₆アルキル)、NC(O)(C₁～C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；

(j)

(1)ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2)シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキル；

10

(k)それぞれが独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₃～C₈シクロアルキル又はC₃～C₈シクロアルケニル；並びに

(1)アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換されるアリール部分であるC₇～C₁₂アラルキルであり；

R^{1 2}は、

(i) 1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀アリール；又は

(ii) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が1～4のR^bによって任意で置換される5～14の環原子を含有するヘテロアリール；又は

(iii)それぞれが1～3のR^dによって置換されるC₁～C₆アルキル若しくはC₁～C₆ハロアルキル；又は

20

(iv)

(1)アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換され；及び

(2)シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₈～C₁₄アリールシクロアルキル；又は

(v)

(1)アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換され；及び

(2)ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₆アルキル)、NC(O)(C₁～C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

30

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(vi)

(1)ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；及び

(2)ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₆アルキル)、NC(O)(C₁～C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(vii)

40

(1)ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；及び

(2)シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

R^{1 3}は、

(i) 1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀アリール；又は

(ii) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が1～4のR^bによって任意で置換される

5～14の環原子を含有するヘテロアリール；又は

50

(i i i)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換され；及び(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される C_8-C_{14} アリールシクロアルキル；又は

(i v)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換され；及び(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_6 アルキル)、NC(O)(C_1-C_6 アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3の R^a によって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

10

(v)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_3 アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3の R^b によって任意で置換され；及び(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_6 アルキル)、NC(O)(C_1-C_6 アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3の R^a によって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(v i)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_3 アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3の R^b によって任意で置換され；及び

20

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり； R^a は各存在にて、独立してハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、オキソ、チオキソ、 $=NH$ 、 $=N(C_1-C_6$ アルキル)、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)及びシアノから選択され； R^b は各存在にて、以下の(a a)～(d d)に記述された置換基から独立して選択され；

30

(a a) アルキル部分が独立して選択される1～3の R^e によって任意で置換される C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-O-(CH_2)_{1-3}-[O(CH_2)_{1-3}]_{1-3}-H$ ； $-C_1-C_6$ アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)；(b b) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ 、アジド、スルフヒドリル、 C_2-C_6 アルケニル； C_2-C_6 アルキニル； $-C(O)H$ ； $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)； $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)； $-C(O)OH$ ； $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)； $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ ； $-SO_2(C_1-C_6$ アルキル)； $-SO_2NH_2$ ； $-SO_2NH(C_1-C_6$ アルキル)； $-SO_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ ；

40

(c c) ヘテロシクリルの1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_6 アルキル)、NC(O)(C_1-C_6 アルキル)、O及びSから選択され；前記フェニルとヘテロシクリルが独立して選択される1～3の R^a によって任意で置換される5～6の環原子を含有する C_3-C_6 シクロアルキル又はヘテロシクリル、並びに(d d) ヘテロアリールの1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_3 アルキル)、O及びSから選択され、フェニルとヘテロアリールそれぞれが、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ ； $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 ハ

50

ロアルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； C_1-C_6 アルキル、及び C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1～3の置換基によって任意で置換される5～6環原子を含有するフェニル又はヘテロアリール；

R^c は各存在にて、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、及びシアノから独立して選択され；

R^d は各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ 及びシアノから独立して選択され；

R^e は各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-NH_2$ ； $-NH(C_1-C_6アルキル)$ ； $N(C_1-C_6アルキル)_2$ ； $-NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ ；シアノ； $-C(O)H$ ； $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ ； $-C(O)(C_1-C_6ハロアルキル)$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ ； $-C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ ； $-SO_2(C_1-C_6アルキル)$ ； $-SO_2NH_2$ ； $-SO_2NH(C_1-C_6アルキル)$ ； $-SO_2N(C_1-C_6アルキル)_2$ ；及び $L^3-(C_1-C_6アルキレン)-$ ビオチンから独立して選択され、その際、 L^3 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NCH_3-$ 、 $-NHC(O)-$ 又は $-NCH_3C(O)-$ である。

【0023】

実施形態では、以下の1、2、3、4、5又は6を適用することができる。

・Aが CH_2 であり、R及びR'が定義(1)に従って定義されるとき、 R^3 及び R^6 は双方とも水素であることができないという条件；

・Aが CH_2 であり、R及びR'が定義(2)に従って定義されるとき、 R^3 は水素であることができないという条件；

・Aが CH_2 であり、R及びR'が定義(1)に従って定義され、Zが $-OR^{12}$ であり、 R^{12} が非置換のフェニルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方ともクロロであることができないという条件；

・Aが CH_2 であり、R及びR'が定義(1)に従って定義され、Zが $-OR^{12}$ であり、 R^{12} がピリジルで置換されるフェニル又は1～3の R^c で置換されるアルキルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方ともブロモであることができないという条件；

・Aが $CH(CH_3)$ であり、R及びR'が定義(1)に従って定義され、Zが $NR^{10}R^{11}$ であり、 $R^{10}CH_3$ であり、 R^{11} が非置換のフェニルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方とも水素であることができないという条件；

・Aが $CR^{A1}R^{A2}$ であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がOH（すなわち、 R^9 がHである）とき、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は C_1-C_3 アルキルであるという条件。

【0024】

別の態様では、上述の化合物（又は本明細書に記載されるようなその塩）及び薬学上許容可能な担体を含む医薬組成物を特徴とする。実施形態では、上述の条件の1、2、3、4、5又は6を適用することができる。

【0025】

態様の1つでは、式(I)を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩を特徴とする：

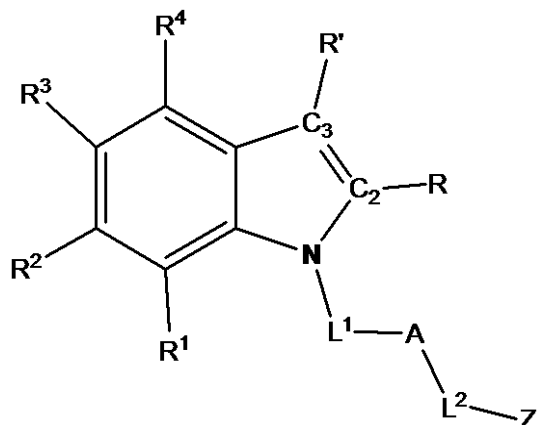
10

20

30

40

【化 9】



10

(I)

式中、

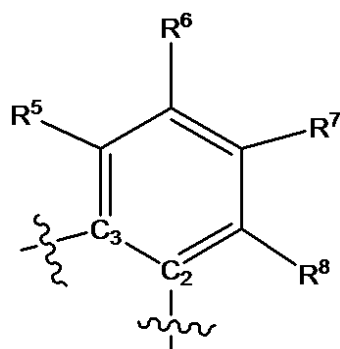
R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_6 アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ (C_1-C_6 アルキル) 及びニトロから選択され；

20

R 及び R' は以下の (1) 又は (2) に従って定義され；

(1) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって式 (I I)

【化 10】



30

(I I)

を有する縮合フェニル環を形成し、

その際、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_6 アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ (C_1-C_6 アルキル) 及びニトロから選択されるか；又は

40

(2) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって 6 環原子を含有する縮合ヘテロアリール環を形成し、その際、独立して選択される 1～2 の環原子は N であり；前記ヘテロアリール環は独立して選択される 1～2 の R^b によって任意で置換され；

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して、独立して選択される 1～2 の R^c によって任意で置換される C_1-C_3 アルキレンであり；

A は、

(i) $CR^{A1}R^{A2}$ であって R^{A1} 及び R^{A2} はそれぞれ独立して水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から選択され、 R^9 は水素、又はヒドロキシルあるいは C_1-C_3 アルコキシで任意に置換される C_1-C_3 アルキルであり；又は

50

(i i) C=O; 又は
 (i i i) (a) オキシ1つで置換される及び(b) 独立して選択される1～4のR^aによって任意でさらに置換されるC₃－C₅シクロアルキレン; 又は
 (i v) 1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁－C₃アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルキレンが(a) オキシ1つで置換され、及び(b) 独立して選択される1～4のR^aによって任意でさらに置換される3～5の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであり;

Zは、

(i) -NR^{1 0}R^{1 1}; 又は
 (i i) -C(O)NR^{1 0}R^{1 1}; 又は
 (i i i) -OR^{1 2}; 又は
 (i v) nが0、1若しくは2である-S(O)_nR^{1 3}; 又は
 (v) 1～3の環原子が独立してN、NH、N(C₁－C₆アルキル)、NC(O)(C₁－C₆アルキル)、O及びSから選択され; ヘテロシクロアルケニルが独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される5～6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニル; 又は

(v i) 独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換されるC₆－C₁₀アリール; 又は

(v i i) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C₁－C₃アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される5～14の環原子を含有するヘテロアリール; 又は

(v i i i)
 (1) アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される及び
 (2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₈－C₁₄アリールシクロアルキル又は

(i x)
 (1) アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換される及び
 (2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁－C₆アルキル)、NC(O)(C₁－C₆アルキル)、O及びSから選択され; 前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル; 又は

(x)
 (1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁－C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁－C₆アルキル)、NC(O)(C₁－C₆アルキル)、O及びSから選択され; 前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル; 又は

(x i)
 (1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁－C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され、及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり;

R^{1 0}及びR^{1 1}の一方が(b)、(c)、(g)、(h)、(i)、(j)及び(k)から選択されなければならないという条件で、

R^{1 0}及びR^{1 1}はそれぞれ独立して、以下の(a)～(k)にまとめて記述される置換基から選択され;

(a) 水素;

- (b) 1～4の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール；
- (c) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_3 アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～4の R^b によって任意で置換され5～14の環原子を含有するヘテロアリール；
- (d) それぞれ1～3の R^d によって任意で置換される C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキル
- (e) $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)又は $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)；
- (f) C_2-C_6 アルケニル又は C_2-C_6 アルキニル；
- (g) 10
- (1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換される、及び
- (2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される C_8-C_{14} アリールシクロアルキル；
- (h)
- (1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換される、及び
- (2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_6 アルキル)、NC(O)(C_1-C_6 アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3の R^a によって任意で置換される
- 8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；
- (i) 20
- (1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_3 アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3の R^b によって任意で置換され、及び
- (2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_6 アルキル)、NC(O)(C_1-C_6 アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3の R^a によって任意で置換される
- 8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；
- (j)
- (1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_3 アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3の R^b によって任意で置換され、及び
- (2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキル；
- (k) それぞれが独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される C_3-C_8 シクロアルキル又は C_3-C_8 シクロアルケニル；並びに
- (1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換されるアリール部分である C_7-C_{12} アラルキルであり；
- R^{12} は、
- (i) 1～4の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール；又は
- (ii) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C_1-C_3 アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が1～4の R^b によって任意で置換される5～14の環原子を含有するヘテロアリール；又は
- (iii) それぞれが1～3の R^d によって任意で置換される C_1-C_6 アルキル若しくは C_1-C_6 ハロアルキル；又は
- (iv)
- (1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換され；及び
- (2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4の R^a によって任意で置換される C_8-C_{14} アリールシクロアルキル；又は
- (v)
- (1) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換され；及び 50

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(v i)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(v i i)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

R^{1 3}は、

(i) 1～4のR^bによって任意で置換されるC₆—C₁₀アリール；又は

(i i) 1～6の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が1～4のR^bによって任意で置換される

5～14の環原子を含有するヘテロアリール；又は

(i i i)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換されるC₈—C₁₄アリールシクロアルキル；又は

(i v)

(1) アリール部分が独立して選択される1～4のR^bによって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；又は

(v)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₆アルキル)、NC(O)(C₁—C₆アルキル)、O及びSから選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される1～3のR^aによって任意で置換される

8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；又は

(v i)

(1) ヘテロアリール部分の1～2の環原子が独立してN、NH、N(C₁—C₃アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が独立して選択される1～3のR^bによって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される1～4のR^aによって任意で置換される8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであり；

R^aは各存在にて、独立してハロ、ヒドロキシル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆チオアルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、C₁—C₆チオハロアルコキシ、オキソ、チオキソ、=NH、=N(C₁—C₆アルキル)、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロ

10

20

30

40

50

アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 及びシアノから選択され；

R^b は各存在にて、以下の (a a) ~ (d d) に記述された置換基から独立して選択され；

(a a) それぞれのアルキル部分が独立して選択される 1 ~ 3 の R^e によって任意で置換される C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}-[\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}]_{1-3}-\text{H}$ ； $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ；

(b b) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-\text{NH}_2$ 、アジド、スルフヒドリル、 C_2-C_6 アルケニル； C_2-C_6 アルキニル； $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ；

(c c) ヘテロシクリルの 1 ~ 2 の環原子が独立して N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $\text{NC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、O 及び S から選択され；前記フェニルとヘテロシクリルが独立して選択される 1 ~ 3 の R^a によって任意で置換される 5 ~ 6 の環原子を含有する C_3-C_6 シクロアルキル又はヘテロシクリル、並びに

(d d) ヘテロアリアルルの 1 ~ 2 の環原子が独立して N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル})$ 、O 及び S から選択され、フェニルとヘテロアリアルルがそれぞれ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-\text{NH}_2$ ； $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； C_1-C_6 アルキル、及び C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 の置換基によって任意で置換される 5 ~ 6 環原子を含有するフェニル又はヘテロアリアルル；

R^c は各存在にて、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、及びシアノから独立して選択され；

R^d は各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 及びシアノから独立して選択され；

R^e は各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ； $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ；シアノ； $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ；及び $\text{L}^3-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-$ ビオチンから独立して選択され、その際、 L^3 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 又は $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})-$ である。

【0026】

実施形態では、以下の 1、2、3、4、又は 5 を適用することができる。

・A が CH_2 であり、R 及び R' が定義 (1) に従って定義されるとき、 R^3 及び R^6 は双方とも水素であることができないという条件；

・A が CH_2 であり、R 及び R' が定義 (2) に従って定義されるとき、 R^3 は水素であ

10

20

30

40

50

ることができないという条件；

・Aが CH_2 であり、R及びR'が定義(1)に従って定義され、Zが $-\text{OR}^{12}$ であり、 R^{12} が非置換のフェニルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方ともクロロであることができないという条件；

・Aが CH_2 であり、R及びR'が定義(1)に従って定義され、Zが $-\text{OR}^{12}$ であり、 R^{12} がピリジルで置換されるフェニル又は1～3の R^c で置換されるアルキルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方ともブロモであることができないという条件；

・Aが $\text{CH}(\text{CH}_3)$ であり、R及びR'が定義(1)に従って定義され、Zが $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であり、 R^{10} が CH_3 であり、 R^{11} が非置換のフェニルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方とも水素であることができないという条件。

10

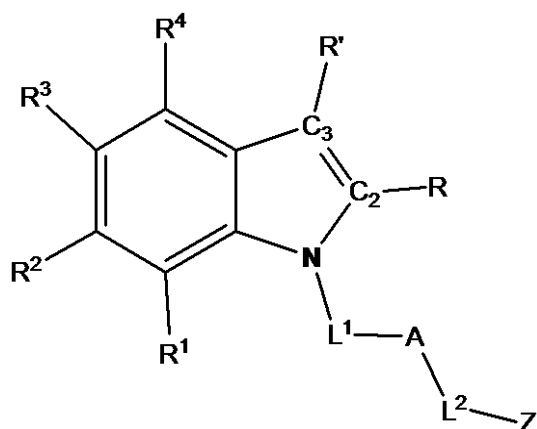
【0027】

別の態様では、上述の化合物(又は本明細書で記載されるようなその塩)及び薬学上許容可能な担体を含む医薬組成物を特徴とする。実施形態では、上述の条件の1、2、3、4又は5が適用される。

【0028】

別の態様では、式(I)を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩を特徴とし、

【化11】



20

(I)

30

式中、

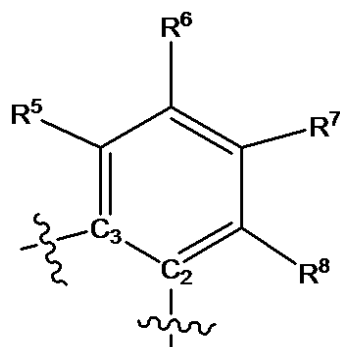
R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-\text{N}_3$ 、シアノ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 及びニトロから選択され；

R及びR'は以下の(1)又は(2)に従って定義され；

(1) R及びR'はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒に式(II)

【化12】

40



(II)

50

を有する縮合フェニル環を形成し、

その際、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフィドリル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 及びニトロから選択されるか；又は

(2) R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒になって、それぞれ C_2 及び C_3 と一緒に縮合 R 及び R' を形成し、6 環原子を含有する縮合ヘテロアリアル環を形成し、その際、独立して選択される 1～2 の環原子は N であり；前記ヘテロアリアル環は独立して選択される 1～2 の R^b によって任意で置換され；

10

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して、独立して選択される 1～2 の R^c によって任意で置換される C_1-C_3 アルキレンであり；

A は $CR^{A1}R^{A2}$ であり、その際、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OH であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素又は C_1-C_3 アルキルであり；

Z は、 $-OR^{12}$ 又は n が 0、1 若しくは 2 である $-S(O)_nR^{13}$ であり；

R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ、

(i) 1～4 の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリアル；又は

(ii) 1～6 の環原子が独立して N 、 NH 、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 及び S から選択され、ヘテロアリアル部分が 1～4 の R^b によって任意で置換される 5～14 の環原子を含有するヘテロアリアル；又は

20

(iii) それぞれ 1～3 の R^d によって置換される C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキル（たとえば、 C_1-C_6 アルキル）又は

(iv)

(1) アリアル部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される C_8-C_{14} アリアルシクロアルキル；又は

(v)

(1) アリアル部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の 1～2 の環原子が独立して N 、 NH 、 $N(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 O 及び S から選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される

30

8～14 の環原子を含有するアリアルヘテロシクリル；又は

(vi)

(1) ヘテロアリアル部分の 1～2 の環原子が独立して N 、 NH 、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 及び S から選択され、前記ヘテロアリアル部分が独立して選択される 1～3 の R^b によって任意で置換され；及び

(2) ヘテロシクリル部分の 1～2 の環原子が独立して N 、 NH 、 $N(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 O 及び S から選択され；前記ヘテロシクリル部分が独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される

40

8～14 の環原子を含有するヘテロアリアルヘテロシクリル；又は

(vii)

(1) ヘテロアリアル部分の 1～2 の環原子が独立して N 、 NH 、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 及び S から選択され、前記ヘテロアリアル部分が独立して選択される 1～3 の R^b によって任意で置換され；及び

(2) シクロアルキル部分が独立して選択される 1～4 の R^a によって任意で置換される 8～14 の環原子を含有するヘテロアリアルシクロアルキルであり；

R^a は各存在にて、独立してハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、オキソ、チオキソ、 $=NH$ 、 $=N(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロ

50

アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 及びシアノから選択され；

R^b は各存在にて、以下の (a a) ~ (d d) に記述された置換基から独立して選択され；

(a a) それぞれのアルキル部分が独立して選択される 1 ~ 3 の R^e によって任意で置換される C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}-[\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}]_{1-3}-\text{H}$ ； $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ；

(b b) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-\text{NH}_2$ 、アジド、スルフヒドリル、 C_2-C_6 アルケニル； C_2-C_6 アルキニル； $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ；

(c c) ヘテロシクリルの 1 ~ 2 の環原子が独立して N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $\text{NC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、O 及び S から選択され；前記フェニルとヘテロシクリルが独立して選択される 1 ~ 3 の R^a によって任意で置換される 5 ~ 6 の環原子を含有する C_3-C_6 シクロアルキル又はヘテロシクリル、並びに

(d d) ヘテロアリアルルの 1 ~ 2 の環原子が独立して N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル})$ 、O 及び S から選択され、フェニルとヘテロアリアルルがそれぞれ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-\text{NH}_2$ ； $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； C_1-C_6 アルキル、及び C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 の置換基によって任意で置換される 5 ~ 6 環原子を含有するフェニル又はヘテロアリアルル；

R^c は各存在にて、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、及びシアノから独立して選択され；

R^d は各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 及びシアノから独立して選択され；

R^e は各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ； $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ；シアノ； $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ ； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ ；及び $\text{L}^3-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-$ ビオチンから独立して選択され、その際、 L^3 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 又は $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})-$ である。

【0029】

実施形態では、以下の 1、2、3、又は 4 を適用することができる。

・ R 及び R' が定義 (1) に従って定義されるとき、 R^3 及び R^6 は双方とも水素であることができないという条件；

・ R 及び R' が定義 (1) に従って定義され、Z が $-\text{OR}^{1,2}$ であり、 $\text{R}^{1,2}$ がクロロ、

10

20

30

40

50

ホルミル又は $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ によって置換されるフェニルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方ともクロロであることができないという条件；

・ R 及び R' が定義(1)に従って定義され、 Z が $-\text{OR}^{12}$ であり、 R^{12} が $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ によって置換されるフェニルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方ともブロモであることができないという条件；並びに

・ R 及び R' が定義(1)に従って定義され、 Z が $-\text{SR}^{13}$ であり、 R^{13} が $-\text{OH}$ によって置換されるフェニルであるとき、 R^3 及び R^6 は双方ともブロモであることができないという条件

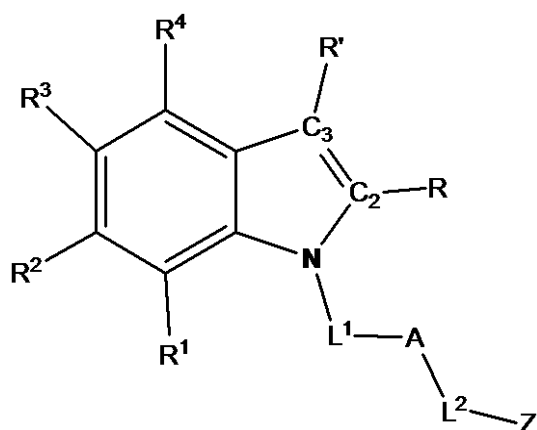
【0030】

別の態様では、上述の化合物（又は本明細書で記載されるようなその塩）及び薬学上許容可能な担体を含む医薬組成物を特徴とする。実施形態では、上述の条件の1、2、3、4又は5が適用される。

【0031】

別の態様では、式(I)を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩を特徴とし、

【化13】



(I)

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒド
リル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、
 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6
アルキニル、シクロプロピル、 $-\text{N}_3$ 、シアノ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6$ アル
キル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)及びニ
トロから選択され；

R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒に5～6の環原子を含有する縮合複素
環を形成し、その際、1～2の環原子が独立して N 、 NH 、 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)、
 $\text{NC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)、 O 及び S から選択され；前記複素環は独立して選択
される1～3の R^a によって任意で置換され；

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して、独立して選択される1～2の R^c によって任意で置
換される C_1-C_3 アルキレンであり；

A は、

(i) $\text{R}^{\text{A}1}$ 及び $\text{R}^{\text{A}2}$ の一方がそれぞれ独立して水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル又は
 OR^9 から選択され、 $\text{R}^{\text{A}1}$ 及び $\text{R}^{\text{A}2}$ の他方が独立して C_1-C_3 アルキル又は OR^9
から選択され、 R^9 がヒドロキシル若しくは C_1-C_3 アルコキシによって任意で置換さ
れる C_1-C_3 アルキルである $\text{CR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{A}2}$ ；又は

(ii) $\text{C}=\text{O}$ であり；

Z は、

(i) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ；又は

(ii) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ；又は

10

20

30

40

50

(i i i) $-OR^{12}$; 又は
 (i v) n が0、1若しくは2である $-S(O)_nR^{13}$; 又は
 (v i) 独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール; 又は

(v i i) 1～6の環原子が独立してN、NH、 $N(C_1-C_3)$ アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換される5～14の環原子を含有するヘテロアリールであり;

R^{10} 及び R^{11} は、 R^{10} 及び R^{11} の一方が(b)及び(c)から選択されなければならないという条件で、それぞれ独立して、以下の(a)～(k)にまとめて記述される置換基から選択され;

(a) 水素;

(b) 1～4の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール;

(c) 1～6の環原子が独立してN、NH、 $N(C_1-C_3)$ アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～4の R^b によって任意で置換され5～14の環原子を含有するヘテロアリール;

(d) それぞれ1～3の R^d によって任意で置換される C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキル

(e) $-C(O)(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6)$ ハロアルキル) 又は $-C(O)O(C_1-C_6)$ アルキル);

(f) C_2-C_6 アルケニル又は C_2-C_6 アルキニル; 並びに

(l) アリール部分が独立して選択される1～4の R^b によって任意で置換されるアリール部分である C_7-C_{12} アラルキルであり;

R^{12} は、

(i) 1～4の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール; 又は

(i i) 1～6の環原子が独立してN、NH、 $N(C_1-C_3)$ アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が1～4の R^b によって任意で置換される5～14の環原子を含有するヘテロアリールであり;

R^{13} は、

(i) 1～4の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール; 又は

(i i) 1～6の環原子が独立してN、NH、 $N(C_1-C_3)$ アルキル)、O及びSから選択され、前記ヘテロアリール部分が1～4の R^b によって任意で置換される5～14の環原子を含有するヘテロアリールであり;

R^a は各存在にて、独立してハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、オキソ、チオキソ、 $=NH$ 、 $=N(C_1-C_6)$ アルキル)、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6)$ アルキル) 及びシアノから選択され;

R^b は各存在にて、以下の(a a)～(d d)に記述された置換基から独立して選択され;

(a a) それぞれのアルキル部分が独立して選択される1～3の R^e によって任意で置換される C_1-C_6 アルコキシ; C_1-C_6 ハロアルコキシ; C_1-C_6 チオアルコキシ; C_1-C_6 チオハロアルコキシ; $-O-(CH_2)_{1-3}-[O(CH_2)_{1-3}]_{1-3}-H$; $-C_1-C_6$ アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6)$ アルキル);

(b b) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ 、アジド、スルフヒドリル、 C_2-C_6 アルケニル; C_2-C_6 アルキニル; $-C(O)H$; $-C(O)(C_1-C_6)$ アルキル); $-C(O)(C_1-C_6)$ ハロアルキル); $-C(O)OH$; $-C(O)O(C_1-C_6)$ アルキル); $-C(O)NH_2$; $-C(O)NH(C_1-C_6)$ アルキル); $-C(O)N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$; $-SO_2(C_1-C_6)$ アルキル); $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH(C_1-C_6)$ アルキル); $-SO_2N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$;

10

20

30

40

50

(cc) ヘテロシクリルの 1～2 の環原子が独立して N、NH、N (C₁—C₆ アルキル)、NC (O) (C₁—C₆ アルキル)、O 及び S から選択され；前記フェニルとヘテロシクリルが独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される 5～6 の環原子を含有する C₃—C₆ シクロアルキル又はヘテロシクリル、並びに

(dd) ヘテロアリールの 1～2 の環原子が独立して N、NH、N (C₁—C₃ アルキル)、O 及び S から選択され、フェニルとヘテロアリールがそれぞれ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、—NH₂；—NH (C₁—C₆ アルキル)、—N (C₁—C₆ アルキル)₂、—NHC (O) (C₁—C₆ アルキル)、C₁—C₆ アルコキシ；C₁—C₆ ハロアルコキシ；C₁—C₆ チオアルコキシ；C₁—C₆ チオハロアルコキシ；C₁—C₆ アルキル、及び C₁—C₆ ハロアルキルから独立して選択される 1～3 の置換基によって任意で置換される 5～6 環原子を含有するフェニル又はヘテロアリール；

10

R^c は各存在にて、ハロ、C₁—C₆ アルコキシ、C₁—C₆ チオアルコキシ、C₁—C₆ ハロアルコキシ、C₁—C₆ チオハロアルコキシ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、—NH₂、—NH (C₁—C₆ アルキル)、—N (C₁—C₆ アルキル)₂、—NHC (O) (C₁—C₆ アルキル)、及びシアノから独立して選択され；

R^d は各存在にて、ヒドロキシル、C₁—C₆ アルコキシ、C₁—C₆ チオアルコキシ、C₁—C₆ ハロアルコキシ、C₁—C₆ チオハロアルコキシ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、—NH₂、—NH (C₁—C₆ アルキル)、—N (C₁—C₆ アルキル)₂、—NHC (O) (C₁—C₆ アルキル) 及びシアノから独立して選択され；

R^e は各存在にて、ヒドロキシル、C₁—C₆ アルコキシ；C₁—C₆ チオアルコキシ；C₁—C₆ ハロアルコキシ；C₁—C₆ チオハロアルコキシ；—NH₂；—NH (C₁—C₆ アルキル)；N (C₁—C₆ アルキル)₂；—NHC (O) (C₁—C₆ アルキル)；シアノ；—C (O) H；—C (O) (C₁—C₆ アルキル)；—C (O) (C₁—C₆ ハロアルキル)；—C (O) OH；—C (O) O (C₁—C₆ アルキル)；—C (O) NH₂；—C (O) NH (C₁—C₆ アルキル)；—C (O) N (C₁—C₆ アルキル)₂；—SO₂ (C₁—C₆ アルキル)；—SO₂ NH₂；—SO₂ NH (C₁—C₆ アルキル)；—SO₂ N (C₁—C₆ アルキル)₂；及び L³—(C₁—C₆ アルキレン)—ビオチンから独立して選択され、その際、L³ は、—O—、—NH—、—NCH₃—、—C (O)—、—C (O) NH—、—C (O) NCH₃—、—NHC (O)—又は—NCH₃ C (O)—である。

20

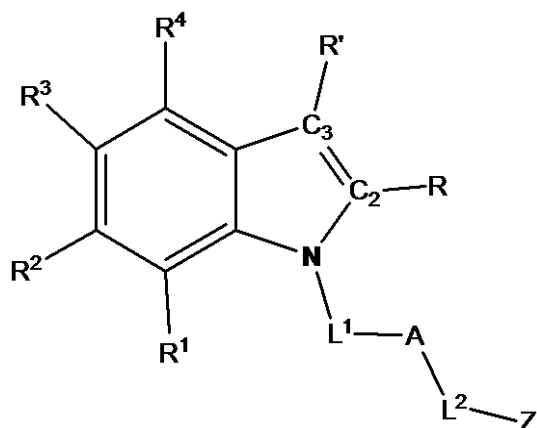
【0032】

実施形態では、本明細書で記載される条件 (A) を適用することができる。

【0033】

別の態様では、式 (I) を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩を特徴とし、

【化 14】



40

(I)

式中、

R¹、R²、R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒド

50

リル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル) 及びニトロから選択され；

R 及び R' はそれぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキルであり；

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して、独立して選択される 1～2 の R^c によって任意で置換される C_1-C_3 アルキレンであり；

A は、

(i) R^{A1} 及び R^{A2} の一方がそれぞれ独立して水素、フルオロ、クロロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から選択され、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が独立してフルオロ、クロロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から選択され、 R^9 が水素又は、ヒドロキシル若しくは C_1-C_3 アルコキシによって任意で置換される C_1-C_3 アルキルである $CR^{A1}R^{A2}$ ；又は

(ii) $C=O$ であり；

Z は、

(i) $-NR^{10}R^{11}$ ；又は

(ii) $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；又は

(iii) $-OR^{12}$ ；又は

(iv) n が 0、1 若しくは 2 である $-S(O)_nR^{13}$ ；又は

(v) 独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール；又は

(vi) 1～6 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロアリールが独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換される 5～14 の環原子を含有するヘテロアリールであり；

R^{10} 及び R^{11} は、 R^{10} 及び R^{11} の一方が (b) 及び (c) から選択されなければならないという条件で、それぞれ独立して、以下の (a)～(k) にまとめて記述される置換基から選択され；

(a) 水素；

(b) 1～4 の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール；

(c) 1～6 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1～4 の R^b によって任意で置換され 5～14 の環原子を含有するヘテロアリール；

(d) それぞれ 1～3 の R^d によって任意で置換される C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキル

(e) $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル) 又は $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)；

(f) C_2-C_6 アルケニル又は C_2-C_6 アルキニル；並びに

(l) アリール部分が独立して選択される 1～4 の R^b によって任意で置換されるアリール部分である C_7-C_{12} アラルキルであり；

R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ、

(i) 1～4 の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール；又は

(ii) 1～6 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_3$ アルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロアリール部分が 1～4 の R^b によって任意で置換される 5～14 の環原子を含有するヘテロアリールであり；

R^a は各存在にて、独立してハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、オキソ、チオキソ、 $=NH$ 、 $=N(C_1-C_6$ アルキル)、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、

10

20

30

40

50

—NHC(O) (C₁—C₆ アルキル) 及びシアノから選択され；

R^b は各存在にて、以下の (a a) ~ (d d) に記述された置換基から独立して選択され；

(a a) それぞれのアルキル部分が独立して選択される 1 ~ 3 の R^e によって任意で置換される C₁—C₆ アルコキシ；C₁—C₆ ハロアルコキシ；C₁—C₆ チオアルコキシ；C₁—C₆ チオハロアルコキシ；—O—(CH₂)₁₋₃—[O(CH₂)₁₋₃]₁₋₃—H；—C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、—NH(C₁—C₆ アルキル)、—N(C₁—C₆ アルキル)₂、—NHC(O) (C₁—C₆ アルキル)；

(b b) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、—NH₂、アジド、スルフヒドリル、C₂—C₆ アルケニル；C₂—C₆ アルキニル；—C(O)H；—C(O)(C₁—C₆ アルキル)；—C(O)(C₁—C₆ ハロアルキル)；—C(O)OH；—C(O)O(C₁—C₆ アルキル)；—C(O)NH₂；—C(O)NH(C₁—C₆ アルキル)；—C(O)N(C₁—C₆ アルキル)₂；—SO₂(C₁—C₆ アルキル)；—SO₂NH₂；—SO₂NH(C₁—C₆ アルキル)；—SO₂N(C₁—C₆ アルキル)₂；

(c c) ヘテロシクリルの 1 ~ 2 の環原子が独立して N、NH、N(C₁—C₆ アルキル)、NC(O)(C₁—C₆ アルキル)、O 及び S から選択され；前記フェニルとヘテロシクリルが独立して選択される 1 ~ 3 の R^a によって任意で置換される 5 ~ 6 の環原子を含有する C₃—C₆ シクロアルキル又はヘテロシクリル、並びに

(d d) ヘテロアリールの 1 ~ 2 の環原子が独立して N、NH、N(C₁—C₃ アルキル)、O 及び S から選択され、フェニルとヘテロアリールがそれぞれ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、—NH₂；—NH(C₁—C₆ アルキル)、—N(C₁—C₆ アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆ アルキル)、C₁—C₆ アルコキシ；C₁—C₆ ハロアルコキシ；C₁—C₆ チオアルコキシ；C₁—C₆ チオハロアルコキシ；C₁—C₆ アルキル、及び C₁—C₆ ハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 の置換基によって任意で置換される 5 ~ 6 環原子を含有するフェニル又はヘテロアリール；

R^c は各存在にて、ハロ、C₁—C₆ アルコキシ、C₁—C₆ チオアルコキシ、C₁—C₆ ハロアルコキシ、C₁—C₆ チオハロアルコキシ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、—NH₂、—NH(C₁—C₆ アルキル)、—N(C₁—C₆ アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆ アルキル)、及びシアノから独立して選択され；

R^d は各存在にて、ヒドロキシル、C₁—C₆ アルコキシ、C₁—C₆ チオアルコキシ、C₁—C₆ ハロアルコキシ、C₁—C₆ チオハロアルコキシ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、—NH₂、—NH(C₁—C₆ アルキル)、—N(C₁—C₆ アルキル)₂、—NHC(O)(C₁—C₆ アルキル) 及びシアノから独立して選択され；

R^e は各存在にて、ヒドロキシル、C₁—C₆ アルコキシ；C₁—C₆ チオアルコキシ；C₁—C₆ ハロアルコキシ；C₁—C₆ チオハロアルコキシ；—NH₂；—NH(C₁—C₆ アルキル)；N(C₁—C₆ アルキル)₂；—NHC(O)(C₁—C₆ アルキル)；シアノ；—C(O)H；—C(O)(C₁—C₆ アルキル)；—C(O)(C₁—C₆ ハロアルキル)；—C(O)OH；—C(O)O(C₁—C₆ アルキル)；—C(O)NH₂；—C(O)NH(C₁—C₆ アルキル)；—C(O)N(C₁—C₆ アルキル)₂；—SO₂(C₁—C₆ アルキル)；—SO₂NH₂；—SO₂NH(C₁—C₆ アルキル)；—SO₂N(C₁—C₆ アルキル)₂；及び L³—(C₁—C₆ アルキレン)—ビオチンから独立して選択され、その際、L³ は、—O—、—NH—、—NCH₃—、—C(O)—、—C(O)NH—、—C(O)NCH₃—、—NHC(O)—又は—NCH₃C(O)—である。

【0034】

態様の 1 つでは、

A が、R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、若しくは C₁ ~ C₃ のアルキルである CR^{A1}R^{A2} であり；又は

A が、R^{A1} 及び R^{A2} の一方がハロ（たとえば、フルオロ）であり、R^{A1} 及び R^{A2} の他方が独立して水素、ハロ、若しくは C₁ ~ C₃ のアルキル（たとえば、水素）である

$CR^{A1}R^{A2}$ であり、又は

Aが、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がハロ（たとえば、フルオロ）であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が水素である $CR^{A1}R^{A2}$ であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 及び Z が本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る、式 (III) の化合物、又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）が特徴とされる。

【0035】

実施形態では、(B) 及び／又は (C) が適用される。

【0036】

態様の1つでは、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OR^9 であり得る式 (III) の化合物が特徴とされる。実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が本明細書のどこかで定義されたとおりであり得、たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルであることができる。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OR^9 であることができ、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルである。実施形態では、 R^9 は水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルであることができ、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 及び Z が本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）。

【0037】

実施形態では、たとえば、AがCHOHであり、Zが $NR^{10}R^{11}$ である場合、以下の1以上が適用される。

— R^3 及び R^6 のそれぞれが CH_3 であり、及び／又は R^3 及び R^6 のそれぞれはブロモであり、及び／又は R^3 及び R^6 のそれぞれはクロロであり、及び／又は R^3 及び R^6 の一方（たとえば、 R^6 ）は CH_3 であり、他方（たとえば、 R^3 ）はブロモである；

— R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは水素以外である；

— R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは水素である；

— R^{10} 及び R^{11} の一方は本明細書のどこかで定義されるようなヘテロアリアルである；

— L^1 及び／又は L^2 は $C_2 \sim C_3$ のアルキレン（任意で置換される）である；

— (B) 及び／又は (C) が適用される。

【0038】

態様の1つでは、Zが $NR^{10}R^{11}$ 以外であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、Z及びAが本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る式 (III) の化合物又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）が特徴とされる。実施形態では (B) 及び／又は (C) が適用される。

【0039】

態様の1つでは、Zが OR^{12} 及び／又は $-S(O)_nR^{13}$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、Z及びAが本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る式 (III) の化合物又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）が特徴とされる。実施形態では (B) 及び／又は (C) が適用される。

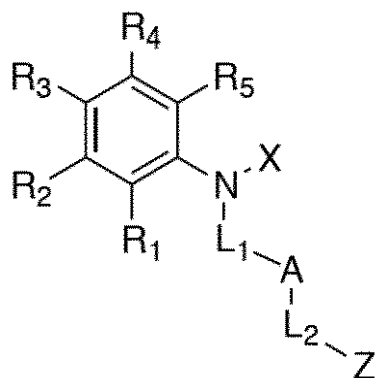
【0040】

態様の1つでは、Aが (ii) $C=O$ 及び／又は (iv) 3～5の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであり、環原子の1～2がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O及びSから独立して選択され、上記ヘテロシクロアルキレンが (a) オキソ1つで置換される及び (b) 1～4の、独立して選択された R^a によってさらに任意で置換され、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 及び Z が本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る、式 (III) の化合物、又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）が特徴とされる。

【0041】

さらに別の態様では、式 (VI) の化合物又は薬学上許容可能なその塩を特徴とし、

【化 15】



10

(V I)

式中、

$R_1 \sim R_5$ はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ ($C_1 - C_6$ アルキル) 及びニトロから選択され；

20

X は、独立して選択される 1 ～ 4 の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール；又は 1 ～ 6 の環原子が独立して N 、 NH 、 N ($C_1 - C_3$ アルキル)、 O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1 ～ 4 の R^b によって任意で置換され 5 ～ 14 の環原子を含有するヘテロアリールであり；

各 L_1 と L_2 は、独立して選択される 1 ～ 2 の R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ アルキリンであり、

A は $CR^{A1}R^{A2}$ であり、その際、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がそれぞれ独立して水素、フルオロ、クロロ、 $C_1 - C_3$ アルキル又は OR^9 から選択され、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 - C_3$ アルキル又は OR^9 から選択され、 R^9 が水素又は、ヒドロキシル若しくは $C_1 - C_3$ アルコキシによって任意で置換される $C_1 - C_3$ アルキルであり；

30

Z は、 $-NR^{10}R^{11}$ ；又は $-OR^{12}$ であり；

R^{10} 及び R^{11} は、 R^{10} 及び R^{11} の一方が (b) 及び (c) から選択されなければならないという条件で、それぞれ独立して、以下の (a) ～ (k) にまとめて記述される置換基から選択され；

(a) 水素；

(b) 1 ～ 4 の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール；

(c) 1 ～ 6 の環原子が独立して N 、 NH 、 N ($C_1 - C_3$ アルキル)、 O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1 ～ 4 の R^b によって任意で置換され 5 ～ 14 の環原子を含有するヘテロアリール；

40

(d) それぞれ 1 ～ 3 の R^d によって任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ ハロアルキル

(e) $-C(O)$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-C(O)$ ($C_1 - C_6$ ハロアルキル) 又は $-C(O)O$ ($C_1 - C_6$ アルキル)；

(f) $C_2 - C_6$ アルケニル又は $C_2 - C_6$ アルキニル；並びに

(l) アリール部分が独立して選択される 1 ～ 4 の R^b によって任意で置換されるアリール部分である $C_7 - C_{12}$ アラルキルであり；

R^{12} は、

(i) 1 ～ 4 の R^b によって任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリール；又は

(ii) 1 ～ 6 の環原子が独立して N 、 NH 、 N ($C_1 - C_3$ アルキル)、 O 及び S から

50

選択され、ヘテロアリアルが 1～4 の R^b によって任意で置換される 5～14 の環原子を含有するヘテロアリアルであり；

R^a は各存在にて、独立してハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、オキソ、チオキソ、 $=NH$ 、 $=N(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 及びシアノから選択され；

R^b は各存在にて、以下の (a a)～(d d) に記述された置換基から独立して選択され；

(a a) それぞれのアルキル部分が独立して選択される 1～3 の R^e によって任意で置換される C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-O-(CH_2)_{1-3}-[O(CH_2)_{1-3}]_{1-3}-H$ ； C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ；

(b b) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ 、アジド、スルフヒドリル、 C_2-C_6 アルケニル； C_2-C_6 アルキニル； $-C(O)H$ ； $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ ； $-SO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-SO_2NH_2$ ； $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ ；

(c c) ヘテロシクリルの 1～2 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、O 及び S から選択され；前記フェニルとヘテロシクリルが独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される 5～6 の環原子を含有する C_3-C_6 シクロアルキル又はヘテロシクリル、並びに

(d d) ヘテロアリアルルの 1～2 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、O 及び S から選択され、フェニルとヘテロアリアルルがそれぞれ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ ； $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； C_1-C_6 アルキル、及び C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される 1～3 の置換基によって任意で置換される 5～6 環原子を含有するフェニル又はヘテロアリアルル；

R^c は各存在にて、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、及びシアノから独立して選択され；

R^d は各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 及びシアノから独立して選択され；

R^e は各存在にて、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ； C_1-C_6 チオアルコキシ； C_1-C_6 ハロアルコキシ； C_1-C_6 チオハロアルコキシ； $-NH_2$ ； $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ ； $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ；シアノ； $-C(O)H$ ； $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ ； $-SO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-SO_2NH_2$ ； $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ； $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ ；及び $L^3-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})$ －ビオチンから独立して選択され、その際、 L^3 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NCH_3-$ 、 $-NHC(O)-$ 又は $-NCH_3C(O)-$ である。

10

20

30

40

50

【0042】

特定の実施形態では、式(VI)の化合物は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 チオハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)及びニトロから選択される R_3 を有することができる。一部の実施形態では、 R_3 はブロモのようなハロである。特定の実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ水素である。

【0043】

特定の実施形態では、式(VI)の化合物は、1以上のブロモのようなハロによって置換される C_6-C_{10} アリールであるXを有することができる。たとえば、Xは、4-ブロモフェニルであることができる。Xはまた1~6の環原子が独立してN、NH、 $N(C_1-C_3$ アルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1~4の R^b によって任意で置換される5~14の環原子を含有するヘテロアリールであることもできる。たとえば、Xは1~4の R^b によって任意で置換されるピリジンであることができる。

10

【0044】

特定の実施形態では、式(VI)の化合物は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 である $CR^{A1}R^{A2}$ であるAを有することができる。一部の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OR^9 であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が水素又は C_1-C_3 アルキルである。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がOHで

20

【0045】

一部の実施形態では、Aは R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素が4つの異なった置換基で置換される $CR^{A1}R^{A2}$ である。 R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素は、(R)又は(S)の立体配置であることができる。一実施形態では、(R)立体配置の式(VI)の化合物は、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素にて(S)立体配置である(VI)の化合物を実質的に含まないことが可能である。一部の実施形態では、(S)立体配置の式(VI)の化合物は、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素にて(R)立体配置である(VI)の化合物を実質的に含まないことが可能である。

【0046】

30

一部の実施形態では、式(VI)の化合物は、(+)又は(-)の(右旋性)であることができる。一部の実施形態では、(+) (右旋性)の化合物は、(左旋性)である式(I)の化合物を実質的に含まないことが可能である。一部の実施形態では、(-) (左旋性)の化合物は、(+) (右旋性)である式(I)の化合物を実質的に含まないことが可能である。

【0047】

上述の化合物はいずれも、本明細書のどこかに記載される方法又は組成物のいずれかで使用することができる。

【0048】

本願で開示する実施形態は一般に、式(I)の化合物(及び/又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物)又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)によって、神経新生(たとえば、出生後の神経新生、たとえば、出生後の海馬及び/又は視床下部の神経新生)を刺激すること、及び死からニューロンを保護することに関する。

40

【0049】

たとえば、ニューロンの生成を促進する方法が特徴とされる。別の例として、ニューロン、特にCNS、脳、大脳、及び海馬のニューロンの生存、増殖、発生及び/又は機能を促進する方法が特徴とされる。さらなる例として、出生後の海馬及び/又は視床下部の神経新生を刺激する方法が特徴とされる。

【0050】

50

一部の実施形態では、そのような方法には、試験管内の方法、たとえば、式（I）の化合物（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）に試料（たとえば、細胞又は組織）を接触させることが含まれる。ほかの実施形態では、方法は、式（I）の化合物（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を対象（たとえば、ヒトのような哺乳類）に投与することを含むことができる。

【0051】

従って、さらに別の態様では、本願で開示する実施形態は、神経新生（たとえば、出生後の神経新生、たとえば、出生後の海馬及び／又は視床下部の神経新生）を刺激し、又は、新生ニューロンを細胞死から保護する化合物をスクリーニングする（それによって特定する）方法、たとえば、実施例の節で記載されるものを含み、それを特徴とする。

10

【0052】

態様の1つでは、不十分な（たとえば、異常な）神経新生又は望ましくない神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する1以上の疾患、障害又は病態を、それが必要な対象において、治療する（たとえば、制御する、緩和する、改善する、軽減する、又はその進行を遅らせる）方法及び予防する（たとえば、その発症を遅らせる又は発生のリスクを軽減する）方法が特徴とされる。その方法は、有効量の式（I）の化合物（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を対象に投与することを含む。

20

【0053】

別の態様では、不十分な（たとえば、異常な）神経新生又は望ましくない神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する1以上の疾患、障害又は病態を治療する（たとえば、制御する、緩和する、改善する、軽減する、又はその進行を遅らせる）方法及び防ぐ（たとえば、その発症を遅らせる又は発生のリスクを軽減する）ための薬物の調製における又は薬物としての使用のための、式（I）の化合物（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）の使用が特徴とされる。

【0054】

実施形態では、1以上の疾患、障害又は病態は、神経障害、神経外傷及び神経変性疾患を含むことができる。実施形態では、1以上の疾患、障害又は症状は、神経精神疾患で生じると考えられているような不十分な神経新生（たとえば、異常な海馬及び／又は視床下部の神経新生）又は神経変性疾患で生じると考えられているような異常な神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する疾患、障害又は症状であり得る。1以上の疾患、障害又は症状の例には、統合失調症、大うつ病、双極性障害、通常に加齢、癲癇、外傷性脳傷害、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、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハンチントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、並びに、神経刺激性薬剤（たとえば、アルコール、アヘン剤、メタンフェタミン、フェンサイクリジン及びコカイン）の乱用、網膜変性、脊髄損傷、末梢神経損傷、種々の状態に関連する生理的な体重減少、並びに通常に加齢、化学療法、及び放射線療法に関連する認知低下が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0055】

一部の実施形態では、対象は、それを必要とする対象（たとえば、そのような治療を必要とすると特定された対象、たとえば、本明細書で記載される1以上の疾患又は症状を有する又は有するリスクにある対象）であり得る。そのような治療が必要である対象を特定することは、対象又は医療専門家の判断であってもよく、主観的（たとえば、意見）又は客観的（たとえば、試験法若しくは診断法によって測定可能）であり得る。一部の実施形態では、対象は哺乳類であり得る。特定の実施形態では、対象はヒトであり得る。

【0056】

別の態様では、本明細書で記載される化合物を作製する方法が特徴とされる。実施形態

50

では、方法は、本明細書で記載される中間体化合物のいずれか1つを利用し、1以上の工程にて1以上の化学試薬とそれを反応させて、式(I)の化合物(及び/又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物)又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)を製造することを含む。

【0057】

一部の実施形態では、AがCHOHであり、 L^1 と L^2 のそれぞれが $C_1 \sim C_3$ のアルキレン(たとえば、 L^1 と L^2 のそれぞれが CH_2)である化合物が、AがC(O)であり、 L^1 と L^2 のそれぞれが $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ(たとえば、 $-SCH_3$)によって置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレン(たとえば、 L^1 と L^2 のそれぞれが CH_2)である化合物に変換され得る。方法は、出発物質を酸化剤である、酸化イオウピリジン錯体に接触させることを含む(実施例7a及び7bを参照)。

10

【0058】

態様の1つでは、本明細書で記載される医薬組成物を作製する方法が特徴とされる。実施形態では、方法は、式(I)の化合物(及び/又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物)又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)の1以上を利用し、上記化合物を1以上の薬学上許容可能な担体と混合することを含む。

【0059】

態様の1つでは、不十分な(たとえば、異常な)神経新生又は望ましくない神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する1以上の疾患、障害又は病態を治療する(たとえば、制御する、緩和する、改善する、軽減する、又はその進行を遅らせる)又は防ぐ(たとえば、その発症を遅らせる又は発生のリスクを軽減する)ためのキットが特徴とされる。キットは、(i)式(I)の化合物(及び/又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物)又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)及び(ii)上記化合物を対象(たとえば、患者)に投与するための指示を含む説明書が含まれる。

20

【0060】

実施形態は、たとえば、以下の特徴のうちの1以上を含むことができる。

【0061】

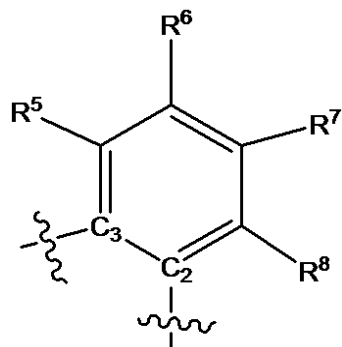
R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロプロピル、 $-N_3$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 及びニトロから選択される。実施形態では、 R^3 はハロ(たとえば、プロモ)である。実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^4 は水素である。

30

【0062】

R及びR'はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒にあって式(II)

【化16】



40

(II)

を有する縮合フェニル環を形成する。

【0063】

50

R⁶ は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁－C₆ アルコキシ、C₁－C₆ チオアルコキシ、C₁－C₆ ハロアルコキシ、C₁－C₆ チオハロアルコキシ、C₁－C₆ アルキル、C₁－C₆ ハロアルキル、C₂－C₆ アルキニル、シクロプロピル、－N₃、シアノ、－NH₂、－NH (C₁－C₆ アルキル)、－N (C₁－C₆ アルキル)₂、－NHC (O) (C₁－C₆ アルキル) 及びニトロから選択される。実施形態では、R⁶ はハロ (たとえば、ブロモ) である。実施形態では、R⁵、R⁷ 及び R⁸ は水素である。

【0064】

実施形態では、R³ 及び R⁶ のそれぞれは、水素以外である独立して選択される置換基である。特定の実施形態では、R³ 及び R⁶ のそれぞれは、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁－C₆ アルコキシ、C₁－C₆ チオアルコキシ、C₁－C₆ ハロアルコキシ、C₁－C₆ チオハロアルコキシ、C₁－C₆ アルキル、C₁－C₆ ハロアルキル、C₂－C₆ アルキニル、シクロプロピル、－N₃、シアノ、－NH₂、－NH (C₁－C₆ アルキル)、－N (C₁－C₆ アルキル)₂、－NHC (O) (C₁－C₆ アルキル) 及びニトロから独立して選択される。たとえば、R³ はハロ (たとえば、ブロモ) であることができ、及び R⁶ はハロ (たとえば、ブロモ) 又は C₁－C₆ アルキル (たとえば、CH₃) ; たとえば、ハロ (たとえば、ブロモ) であることができる。実施形態では、R¹、R² 及び R⁴ はそれぞれ水素であり、R⁵、R⁷ 及び R⁸ はそれぞれ水素である。

【0065】

実施形態では、R 及び R' はそれぞれ C₂ 及び C₃ と一緒になって、5～6 の環原子を含有する縮合ヘテロアリアル環を形成し、その際、1～2 の環原子は独立して N、NH、N (C₁－C₆ アルキル)、O 及び S から選択され、前記ヘテロアリアル環は独立して選択される 1～3 の R^b によって任意で置換される。

【0066】

たとえば、R 及び R' はそれぞれ C₂ 及び C₃ と一緒になって、6 環原子を含有する縮合ヘテロアリアル環を形成し、その際、1～2 の環原子は N であり、前記ヘテロアリアル環は独立して選択される 1～2 の R^b によって任意で置換される。

【0067】

実施形態では、R 及び R' はそれぞれ C₂ 及び C₃ と一緒になって、5～6 の環原子を含有する縮合複素環を形成し、その際、1～2 の環原子は独立して N、NH、N (C₁－C₆ アルキル)、NC (O) (C₁－C₆ アルキル)、O 及び S から選択され；前記複素環は独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される。

【0068】

たとえば、R 及び R' はそれぞれ C₂ 及び C₃ と一緒になって、6 の環原子を含有する縮合複素環を形成し、その際、1～2 の環原子は独立して N、NH、N (C₁－C₆ アルキル)、及び NC (O) (C₁－C₆ アルキル) から選択され；前記複素環は独立して選択される 1～3 の R^a によって任意で置換される。

【0069】

実施形態では、R 及び R' は独立して水素、C₁－C₆ アルキル又は C₁－C₆ ハロアルキル (たとえば、C₁－C₆ アルキル又は C₁－C₆ ハロアルキル；たとえば、C₁－C₆ アルキル) である。

【0070】

L¹ 及び L² はそれぞれ独立して、独立して選択される 1～2 の R^c によって任意で置換される C₁－C₃ 直鎖アルキレンである。たとえば、L¹ 及び L² は CH₂ である。

【0071】

A は、R^{A 1} 及び R^{A 2} がそれぞれ独立して水素、ハロ、C₁－C₃ アルキル又は OR⁹ から選択される CR^{A 1} R^{A 2} である。

【0072】

実施形態では、A は CH₂ 以外である。

【0073】

10

20

30

40

50

実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はそれぞれ独立して水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル及び OR^9 から選択することができ、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は独立してハロ、 C_1-C_3 アルキル及び OR^9 から選択することができる。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 (たとえば、ハロ又は OR^9) であり、他方は水素又は C_1-C_3 アルキルである。

【0074】

実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素又はハロである。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はフルオロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素又はフルオロである。いずれかの実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は C_1-C_3 アルキルである。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OH であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は CH_3 である。

10

【0075】

実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素は4つの異なった置換基(明瞭化の目的で、これら4つの置換基は R^{A1} 及び R^{A2} を含む)によって置換されるので、立体形成性の中心である。

【0076】

ある特定の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素は(R)配置され、それは R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素が(R)配置(Cahn-Ingold-Prelog 順位則)を有することを意味する。そのような化合物は「(R)配置の化合物」(この用語はまた、(R)- $CR^{A1}R^{A2}$ の立体中心に加えて1以上の立体中心をさらに含有する化合物も含む)と呼ばれることがある。

20

【0077】

他の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素は(S)配置され、それは R^{A1} 及び R^{A2} に連結される炭素が(S)配置(Cahn-Ingold-Prelog 順位則)を有することを意味する。そのような化合物は「(S)配置の化合物」(この用語はまた、(S)- $CR^{A1}R^{A2}$ の立体中心に加えて1以上の立体中心をさらに含有する化合物も含む)と呼ばれることがある。

【0078】

実施形態では、(R)配置された化合物(又は塩、たとえば、薬学上許容可能なその塩)は、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結された炭素にて(S)配置される式(I)の化合物(すなわち、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結された炭素が(S)配置を有する式(I)の化合物)を実質的に含まない(たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する)。たとえば、(R)配置された化合物は、相対する(S)エナンチオマーを実質的に含まない(R)エナンチオマーであることができる。別の例として、(R)配置された化合物は、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結された炭素が(S)配置を有するジアステレオマーを実質的に含まないことが可能である。特定の実施形態では、(R)配置された化合物は、さらに実質的に純粋な形態(たとえば、1以上のほかの式(I)の化合物、式(I)ではない化合物又は生物学的媒体を含むその他の物質を約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満含有する)であることができる。

30

【0079】

実施形態では、(S)配置された化合物(又は塩、たとえば、薬学上許容可能なその塩)は、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結された炭素にて(R)配置される式(I)の化合物(すなわち、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結された炭素が(R)配置を有する式(I)の化合物)を実質的に含まない(たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する)。たとえば、(S)配置された化合物は、相対する(R)エナンチオマーを実質的に含まない(S)エナンチオマーであることができる。別の例として、(S)配置された化合物は、 R^{A1} 及び R^{A2} に連結された炭素が(R)配置を有するジアステレオマーを実質的に含まないことが可能である。特定の実施形態では、(S)配置された化合物は、さらに実質的に純粋な形態(たとえば、1以上のほかの式(I)の化合物、式(I)ではない化合物又は生物学的媒体を含むその他の物質を約5%未満、約2%未満、約1

40

50

%未満、約0.5%未満含有する)であることができる。

【0080】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、平面偏光の存在下で(+) (右旋性)である。

【0081】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、平面偏光の存在下で(-) (左旋性)である。

【0082】

実施形態では、(+) (右旋性)の化合物は、(-) (左旋性)である式(I)の化合物(又は本明細書で記載されるようなその塩)を実質的に含まない(たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する)。特定の実施形態では、(+) (右旋性)の化合物はさらに、実質的に純粋な形態(たとえば、1以上のほかの式(I)の化合物、式(I)ではない化合物又は生物学的媒体を含むその他の物質を約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満含有する)であることができる。

10

【0083】

実施形態では、(-) (左旋性)の化合物は、(+) (右旋性)である式(I)の化合物(又は本明細書で記載されるようなその塩)を実質的に含まない(たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する)。ある特定の実施形態では、(-) (左旋性)の化合物はさらに、実質的に純粋な形態(たとえば、1以上のほかの式(I)の化合物、式(I)ではない化合物又は生物学的媒体を含むその他の物質を約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満含有する)であることができる。

20

【0084】

Aは、(i) R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれ独立して水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から選択され、 R^9 がヒドロキシル若しくは C_1-C_3 アルコキシによって任意で置換される C_1-C_3 アルキルである $CR^{A1}R^{A2}$; 又は (ii) $C=O$ である。

【0085】

Aは、 R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれ独立して水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から選択される $CR^{A1}R^{A2}$ である。

【0086】

実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から独立して選択され、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方がハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から独立して選択される。

30

【0087】

特定の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素、ハロ、又は C_1-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素である。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はフルオロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素である。

【0088】

他の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれ独立してハロであり、たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれフルオロである。

40

【0089】

実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は-OHであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素である。

【0090】

実施形態では、Aは、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が水素、ハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から独立して選択され、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方がハロ、 C_1-C_3 アルキル又は OR^9 から独立して選択され、 R^9 が水素又は、ヒドロキシル若しくは C_1-C_3 アルコキシによって任意で置換される C_1-C_3 アルキルである $CR^{A1}R^{A2}$ である。

【0091】

特定の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が水素であり、他方が OR^9 であり、R

50

⁹ が水素である。

【0092】

実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素又はハロである。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はフルオロであり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素又はフルオロである。

【0093】

他の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は C_1-C_3 アルキルである。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OH であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は CH_3 である。

【0094】

Zは、 $(i) -NR^{10}R^{11}$; 又は $(ii) -C(O)NR^{10}R^{11}$; 又は $(iii) -OR^{12}$; 又は $(iv) n$ が 0、1 若しくは 2 である $-S(O)_nR^{13}$ である。

【0095】

Zは $-NR^{10}R^{11}$ である。実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は、(b) 1～4 の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリール ; 又は (c) 1～6 の環原子が独立して N、NH、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1～4 の R^b によって任意で置換され 5～14 の環原子を含有するヘテロアリールであり、 R^{10} 及び R^{11} の他方は水素又は C_1-C_6 アルキルである。

【0096】

Zは、 $-OR^{12}$; 又は $-S(O)_nR^{13}$ である。

【0097】

実施形態では、Zは $-OR^{12}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{12} は 1～4 の R^b によって任意で置換される C_6-C_{10} アリールである。

【0098】

実施形態では、 R^{12} は、それぞれが 1～3 の R^d によって置換される C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキル (たとえば、 C_1-C_6 アルキル) である。他の実施形態では、 R^{12} はそれぞれが 1～3 の R^d によって置換される C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキル (たとえば、 C_1-C_6 アルキル) 以外である。

【0099】

R^3 は、水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 C_1-C_6 のアルコキシ、 C_1-C_6 のチオアルコキシ、 C_1-C_6 のハロアルコキシ、 C_1-C_6 のチオハロアルコキシ、 C_1-C_6 のアルキル、 C_1-C_6 のハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ のアルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ のアルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ のアルキル})$ 、及びニトロから選択することができる。たとえば、 R^3 はハロ (たとえば、ブromo) であることができる。実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^4 は水素であり得る。

【0100】

L^1 は C_1-C_3 の直鎖アルキレンであることができ、それは 1～2 の、独立して選択される R^c によって任意で置換される。たとえば、 L^1 は CH_2 であり得る。

【0101】

L^2 は C_1-C_3 の直鎖アルキレンであることができ、それは 1～2 の、独立して選択される R^c によって任意で置換される。たとえば、 L^2 は CH_2 であり得る。

【0102】

L^1 と L^2 のそれぞれは独立して C_1-C_3 の直鎖アルキレンであることができ、それは 1～2 の、独立して選択される R^c によって任意で置換される。たとえば、 L^1 と L^2 のそれぞれは CH_2 であり得る。

【0103】

Aは $CR^{A1}R^{A2}$ であることができ、式中 R^{A1} と R^{A2} のそれぞれは独立して水素、ハロ、 C_1-C_3 のアルキル又は OR^9 である。

【0104】

10

20

30

40

50

Aは $CR^{A1}R^{A2}$ であることができ、式中 R^{A1} と R^{A2} のそれぞれは独立して水素、ハロ、又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルである。

【0105】

Aは $CR^{A1}R^{A2}$ であることができ、式中 R^{A1} と R^{A2} の一方はハロ（たとえば、フルオロ）であり、 R^{A1} と R^{A2} の他方は独立して水素、ハロ、又は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、水素）である。

【0106】

Aは $CR^{A1}R^{A2}$ であることができ、式中 R^{A1} と R^{A2} の一方はハロ（たとえば、フルオロ）であり、 R^{A1} と R^{A2} の他方は水素である。

【0107】

R^{A1} と R^{A2} の一方はハロ又は OR^9 であることができ、他方は水素である。

【0108】

R^{A1} と R^{A2} の一方は OR^9 であることができる。実施形態では、 R^{A1} と R^{A2} の他方は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；たとえば、 R^{A1} と R^{A2} の他方は水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルであり得る。たとえば、 R^{A1} と R^{A2} の一方は OR^9 であることができ、 R^{A1} と R^{A2} の他方は水素である。実施形態では R^9 は水素であることができる。

【0109】

R^{A1} と R^{A2} の一方はハロであることができる。実施形態では、 R^{A1} と R^{A2} の他方は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；たとえば、 R^{A1} と R^{A2} の他方は水素、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又はハロであり得る。たとえば、 R^{A1} と R^{A2} の一方はハロ（たとえば、フルオロ）であり得、 R^{A1} と R^{A2} の他方は水素である。

【0110】

R^{A1} と R^{A2} に連結される炭素はR配置を有することができる。

【0111】

R^{A1} と R^{A2} に連結される炭素はS配置を有することができる。

【0112】

L^1 と L^2 のそれぞれは独立して $C_1 \sim C_3$ のアルキレンであることができ、それは1～2の、独立して選択される R^c によって任意で置換される。たとえば、 L^1 と L^2 のそれぞれは CH_2 であり得る。

【0113】

Zは $-NR^{10}R^{11}$ であることができる。

【0114】

R^{10} と R^{11} の一方は、1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールであることができる。

【0115】

R^{10} と R^{11} の一方は、1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールであることができ、他方は水素又は $C_1 \sim C_6$ のアルキルである。

【0116】

R^{10} と R^{11} の一方は、1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールであることができ、他方は水素である。たとえば、 R^{10} と R^{11} の一方は非置換のフェニルであることができ、他方は水素である。別の例としては、 R^{10} と R^{11} の一方は1つの R^b で置換されたフェニルであることができ、他方は水素である。実施形態では、 R^b は、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）であり得る。たとえば、 R^{10} と R^{11} の一方は3-メトキシフェニルであることができ、他方は水素である。

【0117】

Zは $-OR^{12}$ であることができる。実施形態では、 R^{12} は $C_1 \sim C_6$ のアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルであることができ、それぞれ、1～3の R^c によって任意で置換される。ほかの実施形態では、 R^{12} は1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールであることができる。たとえば、 R^{12} は非置換のフェニルであり

10

20

30

40

50

得る。

【0118】

Zは $-S(O)_nR^{13}$ であることができ、nは0、1、又は2であり得る。ほかの実施形態では、 R^{13} は1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールであることができる。たとえば、 R^{13} は非置換のフェニルであり得る。

【0119】

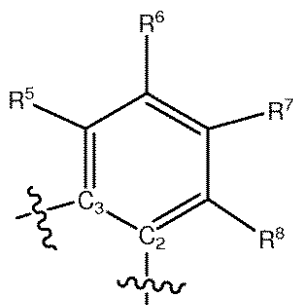
Zは、5～6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニルであることができ、その際、環原子の1～3は独立してN、NH、N($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、NC(O)($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、O及びSから選択され、上記ヘテロシクロアルケニルは1～4の、独立して選択された R^a によって任意で置換される。

10

【0120】

R及びR'はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒に式(II)：

【化17】



20

(II)

を有する縮合フェニル環を形成する。

【0121】

R^6 は、水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6$ のアルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$ のアルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6$ のアルキル)、及びニトロから選択することができる。たとえば、 R^6 はハロ（たとえば、ブromo）であり得る。実施形態では、 R^5 、 R^7 及び R^8 のそれぞれは、水素であることができる。本明細書で記載される R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、A及びZの実施形態の1以上は、本明細書で記載される R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の実施形態の1以上と組み合わせることができる。

30

【0122】

L^1 と L^2 のそれぞれは CH_2 であることができ；Aは $CR^{A1}R^{A2}$ であることができ、その際、 R^{A1} と R^{A2} の一方は OR^9 であり、他方は水素であり；Zは $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} と R^{11} のそれぞれは、(a)水素、(b)1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール、(d)それぞれ、1～3の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル又は $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、及び(f) $C_2 \sim C_6$ のアルケニル又は $C_2 \sim C_6$ のアルキニルから独立して選択することができる。

40

【0123】

R^3 と R^6 のそれぞれはハロ（たとえば、ブromo）であることができ、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 のそれぞれは水素であることができる。 R^9 は水素であることができる。 R^{10} と R^{11} の一方は、1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールであることができ、他方は水素である。 R^{10} と R^{11} の一方は非置換のフェニルであることができ、他方は水素である。 R^{10} と R^{11} の一方は1つの R^b で置換されたフェニルであることができ、他方は水素である。 R^b は、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）であり得る。 R^{10} と R^{11} の一方は3-メトキシフェニルであることができ、他方は水素である。

50

【0124】

L^1 と L^2 のそれぞれは CH_2 であり； A は $CR^{A1}R^{A2}$ であり、その際、 R^{A1} と R^{A2} の一方は OR^9 であり、他方は水素であり； Z は $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} と R^{11} のそれぞれが、(a)水素、(b)1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール、(d)それぞれ、1～3の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル又は $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、及び(f) $C_2 \sim C_6$ のアルケニル又は $C_2 \sim C_6$ のアルキニルから独立して選択される。実施形態は以下の特徴のうちの1以上を含むことができる。

【0125】

R^3 と R^6 のそれぞれはハロ（たとえば、ブロモ）であり、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 のそれぞれは水素である。 R^9 は水素であることができる。 R^{10} と R^{11} の一方は、1～4の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールであることができ、他方は水素である。 R^{10} と R^{11} の一方は非置換のフェニルであることができ、他方は水素である。 R^{10} と R^{11} の一方は1つの R^b で置換されたフェニルであることができ、他方は水素である。 R^b は、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）であり得る。 R^{10} と R^{11} の一方は3-メトキシフェニルであることができ、他方は水素である。

【0126】

実施形態では、(A)、(B)又は(C)が適用される。ほかの実施形態では、(A)と(B)、又は(A)と(C)、又は(B)と(C)が適用される。さらにほかの実施形態では、(A)、(B)又は(C)が適用される。

【0127】

R と R' のそれぞれは独立して水素、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルであることができる。 R と R' のそれぞれは独立して $C_1 \sim C_6$ のアルキルであることができる（たとえば、 R と R' のそれぞれは CH_3 であることができる）。 R と R' のそれぞれは水素であることができる。

【0128】

式(I)を有する化合物には：

$R-1-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-3-(3\text{-メトキシフェニルアミノ})\text{-プロパン}-2\text{-オール}$ ；

$S-1-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-3-(3\text{-メトキシフェニルアミノ})\text{-プロパン}-2\text{-オール}$ ；

$1-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-3-(2\text{-イミノピリジン}-1(2H)\text{-イル})\text{-プロパン}-2\text{-オール}$ ；

$1-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-3\text{-フェニルチオ}\text{-プロパン}-2\text{-オール}$ ；

$N-(3-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-2\text{-ヒドロキシプロピル})\text{-N}-(3\text{-メトキシフェニル})\text{-アセトアミド}$ ；

$5-((3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})\text{-メチル})-3-(3\text{-メトキシフェニル})\text{-オキサゾリジン}-2\text{-オン}$ ；

$N-(3-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-2\text{-フルオロプロピル})\text{-3-メトキシアニリン}$ ；

$1-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-3-(3\text{-メトキシフェニルアミノ})\text{-プロパン}-2\text{-オン}$ ；

$N-(3-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-2\text{-メトキシプロピル})\text{-3-メトキシアニリン}$ ；

$1-(3, 6\text{-ジブロモ}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-3-(3\text{-メトキシフェニルアミノ})\text{-プロパン}-2\text{-オール}$ ；

$1-(3\text{-ブロモ}-6\text{-メチル}-9H\text{-カルバゾール}-9\text{-イル})-3-(3\text{-メトキシフェニルアミノ})\text{-プロパン}-2\text{-オール}$ ；

10

20

30

40

50

- 1- (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (3-メトキシフェニルアミノ) - プロパン-2-オール;
- 1- (5-ブロモ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-1-イル) - 3- (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-ピリド [3, 4-b] インドール-9-イル) - 3- (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1- (3-アジドフェニルアミノ) - 3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 1, 3-ビス (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 1- (9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェニル) プロパンアミド;
- エチル 5- (2-ヒドロキシ-3- (3-メトキシフェニルアミノ) プロピル) - 8-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-2 (5H) -カルボキシレート;
- 4- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 1- (フェニルアミノ) ブタン-2-オール;
- N- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロピル) アニリン;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 4- (フェニルアミノ) ブタン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (ピリジン-2-イルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- ((3-メトキシフェニル) メチル) -アミノ) プロパン-2-オール;
- 3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 1- (3-メトキシフェニルアミノ) - 1- (メチルチオ) プロパン-2-オン;
- 3-アミノ-1- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロピル) ピリジニウム;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (ピリミジン-2-イルアミノ) プロパン-2-オール;
- N- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピル) - 3-メトキシ-N-メチルアニリン;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3-メトキシプロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 4-フェニルブタン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (1H-インドール-1-イル) プロパン-2-オール;
- 3- (1- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロピル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパン-1-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (3-エトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (フェニルスルフィニル) プロパン-2-オール;
- 1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3- (フェニルスルホニル) プロパン-2-オール;

10

20

30

40

50

- 1 - (3-ブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- N - (5 - (3 - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロピルアミノ) フェノキシ) ペンチル) - 2 - (7-ジメチルアミノ) - 2-オキソ-2H-クロメン-4-イル) アセトアミド;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - フェノキシプロパン-2-オール;
- N - (2 - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-ヒドロキシプロポキシ) エチル) - アセトアミド;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (ピリジン-3-イルアミノ) プロパン-2-オール; 10
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (ピリジン-4-イルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- N - (3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 2, 2-ジフルオロプロピル) - 3-メトキシアニリン;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - フェノキシプロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール; 20
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (o-トリルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (m-トリルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (2-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (ナフタレン-1-イルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (4-ブロモフェニルアミノ) - 3 - (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール; 30
- 1 - (4-ブロモフェニルアミノ) - 3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (4-エトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (4-クロロフェニルアミノ) - 3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェネチルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (2-ヒドロキシエチルアミノ) プロパン-2-オール; 40
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (2, 4-ジメトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (2, 3-ジメチルフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (2-クロロフェニルアミノ) - 3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (tert-ブチルアミノ) - 3 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) 50

) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(m-トリルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3, 5-ジメチルフェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3, 4-ジメチルフェニルアミノ) プロパン-2-オール; 10

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3, 4-ジメチルフェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2, 5-ジメチルフェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(4-ブromoフェニルアミノ)-3-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-1-イル) プロパン-2-オール;

1-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(4-エトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール; 20

1-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(p-トリルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ) プロパン-2-オールシュウ酸塩;

1-(1H-インドール-1-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール塩酸塩;

1-(1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ) プロパン-2-オールシュウ酸塩;

1-(3, 4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)-3-(m-トリルアミノ) プロパン-2-オール; 30

1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(p-トリルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(p-トリルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(p-トリルアミノ) プロパン-2-オール; 40

N-(4-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル) アセトアミド;

1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オール;

1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;

1-(ベンジルアミノ)-3-(9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;

メチル 4-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ) 安息香酸塩; 50

- 1 - (9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (4-メトキシフェノキシ) プロパン-2-オール;
- 1-アミノ-3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- (S) - 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3-フェノキシプロパン-2-オール;
- (R) - 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3-フェノキシプロパン-2-オール;
- 3, 6-ジブromo-9-(2-フルオロ-3-フェノキシプロピル) - 9H-カルバゾール;
- 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) - 2-メチルプロパン-2-オール;
- 1 - (2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (4-アジドフェニルアミノ) - 3 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3-アジド-6-bromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (4-メトキシフェノキシ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン-2-オール;
- 3, 6-ジブromo-9-(2-フルオロ-3-(フェニルスルホニル) プロピル) - 9H-カルバゾール e ;
- S) - 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン-2-オール;
- (R) - 1 - (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジシクロプロピル-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジヨード-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 1 - (3, 6-ジエチニル-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール;
- 9-(2-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニルアミノ) プロピル) - 9H-カルバゾール e - 3, 6-ジカルボニトリル;
- N-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピル) アニリン;
- 3, 6-ジブromo-9-(2, 2-ジフルオロ-3-フェノキシプロピル) - 9H-カルバゾール;
- N-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピル) - 4-メトキシアニリン;
- N-(2-bromo-3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) プロピル) - N-(4-メトキシフェニル) - 4-ニトロベンゼンスルホンアミド;
- エチル 2-(4-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピルアミノ) フェノキシ) 酢酸塩; 及び
- N-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピル) - 4-(2-(2-メトキシエトキシ) エトキシ) アニリン;
- N-(2-(2-(4-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) - 2-フルオロプロピルアミノ) フェノキシ) アセトアミド) エチル) - 5-(2-オキシ

10

20

30

40

50

ヘキサヒドロ-1H-チエノ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル) ペンタンアミド ;

2-(4-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピルアミノ)フェノキシ)-N, N-ジメチルアセトアミド ;

2-(4-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピルアミノ)フェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド ;

1-(ビス(4-ブromoフェニル)アミノ)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール ;

(E)-3, 6-ジブromo-9-(3-フェノキシal l イル)-9H-カルバゾールe ;

10

(E)-3, 6-ジブromo-9-(3-フェノキシプロップ-1-エン-1-イル)-9H-カルバゾールe ;

1-(3, 6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール ;

1-(2, 8-ジブromo-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン-5-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール ;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルチオ)プロパン-2-オール ;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロパン-2-オール ;

20

3, 6-ジブromo-9-(2-フルオロ-3-(3-メトキシフェニルチオ)プロピル)-9H-カルバゾール ;

3, 6-ジブromo-9-(2-フルオロ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピル)-9H-カルバゾール ;

3, 6-ジブromo-9-(2-フルオロ-3-(3-メトキシフェニルスルホニル)プロピル)-9H-カルバゾール ;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルスルホニル)プロパン-2-オール ;

3, 6-ジブromo-9-(2-フルオロ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピル)-9H-カルバゾール ;

30

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロパン-2-オール ;

3-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルチオ)フェノール ;

4-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルチオ)フェノール ;

3-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルスルホニル)フェノール ;

4-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルスルホニル)フェノール ;

40

1-(3-アミノフェニルチオ)-3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール ;

1-(4-アミノフェニルチオ)-3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール ;

1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-アミン ;

N-ベンジル-2-(3-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルチオ)-フェノキシ)アセトアミド ;

N-ベンジル-2-(4-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルチオ)-フェノキシ)アセトアミド ;

50

3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピルスルホニル) フェノール;

N-ベンジル-2- (3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロピルスルホニル) -フェノキシ) アセトアミド;

4- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピルスルホニル) フェノール;

5- (5- (3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロピルアミノ) フェノキシ) ペンチルカルバモイル) -2- (6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル) 安息香酸;

1- (8-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2 H) -イル) -3-フェノキシプロパン-2-オール; 10

1- (8-ブロモ-2-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2 H) -イル) -3-フェノキシプロパン-2-オール;

8-ブロモ-5- (2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) -3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-2 (5 H) -カルボニトリル;

8-ブロモ-5- (2-フルオロ-3-フェノキシプロピル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール;

1- (シクロヘキシルアミノ) -3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール;

(9- (2-ヒドロキシ-3- (フェニルチオ) プロピル) -9H-カルバゾール-3, 6-ジカルボニトリル; 20

9- (2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) -9H-カルバゾール-3, 6-ジカルボニトリル;

R-N- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピル) -3-メトキシアニリン;

S-N- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-フルオロプロピル) -3-メトキシアニリン;

N- (2- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) エチル) アニリン;

2- (6-アミノ-3-イミノ-3H-キサンテン-9-イル) -4- (6- (5- (3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロピルアミノ) フェノキシ) ペンチルアミノ) -6-オキソヘキシルカルバモイル) 安息香酸 30
及び2- (6-アミノ-3-イミノ-3H-キサンテン-9-イル) -5- (6- (5- (3- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロピルアミノ) フェノキシ) ペンチルアミノ) -6-オキソヘキシルカルバモイル) 安息香酸;

1- (8-ブロモ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2 H) -イル) -3-フェノキシプロパン-2-オール;

6- ((4-ブロモフェニル) (2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) アミノ) ニコチノニトリル;

1- (3- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2 (1 H) -オン; 又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) (又は、たとえば、特許請求の範囲で記述されるようなそのいずれか1つ若しくはサブセット) の1以上を挙げることができ、又はそれらから選択することができる。 40

【0129】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -3- (フェニルアミノ) プロパン-2-オール又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) であることができる。

【0130】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、R-1- (3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) -3- (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール 50

又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）であることができる。実施形態では、R-1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）は、S-1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を実質的に含まない（たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する）。

【0131】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、S-1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）であることができる。実施形態では、S-1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）は、R-1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を実質的に含まない（たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する）。

【0132】

ある特定の実施形態では、式(I)を有する化合物は、本明細書で記載されるような1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの(+) (右旋性) エナンチオマー、又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）であることができる。たとえば、実施例1a及び1bを参照のこと。実施形態では、本明細書で記載されるような1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの(+) (右旋性) エナンチオマー、又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）は、本明細書で記載されるような1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの(-) (左旋性) エナンチオマー、又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を実質的に含まない（たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する）

【0133】

ある特定の実施形態では、式(I)を有する化合物は、本明細書で記載されるような1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの(-) (左旋性) エナンチオマー、又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）であることができる。たとえば、実施例1a及び1bを参照のこと。実施形態では、本明細書で記載されるような1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの(-) (左旋性) エナンチオマー、又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）は、本明細書で記載されるような1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの(+) (右旋性) エナンチオマー、又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を実質的に含まない（たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する）

【0134】

特定の実施形態では、化合物は、本明細書で記載されるような(+) (右旋性) -N-(3-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキシアニリン又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）であることができる。たとえば、実施例144a及び144bを参照のこと。実施形態では、本明細書で記載されるようなN-(3-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキシアニリンの(+) (左旋性) エナンチオマー又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）は、本明細書で記載されるようなN-(3-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキ

シアニリンの（－）（右旋性）エナンチオマー又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を実質的に含まない（たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する）

【0135】

ある特定の実施形態では、化合物は、本明細書で記載されるような（－）（右旋性）N－（3－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－2－フルオロプロピル）－3－メトキシアニリン又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）であることができる。たとえば、実施例144a及び144bを参照のこと。実施形態では、本明細書で記載されるようなN－（3－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－2－フルオロプロピル）－3－メトキシアニリンの（－）（左旋性）エナンチオマー又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）は、本明細書で記載されるようなN－（3－（3，6－ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）－2－フルオロプロピル）－3－メトキシアニリンの（＋）（右旋性）エナンチオマー又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を実質的に含まない（たとえば、その約5%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満を含有する）

10

【0136】

実施例1a、1b、3a、3b、3d、6a、10、13、21、22、88b、90、92、96、97a、97b、102、116、117、118、119、120、121、122、132、143及び144aの表題の化合物を含む式（I）、（II）、（III）及び（IV）の化合物又は薬学上許容可能なその塩を特徴とする。

20

【0137】

種々の実施形態では、望ましくない神経細胞死が原因で生じる又は不十分な神経新生に関連する疾患、障害又は状態を、それを必要とする対象にて治療する方法において式（I）、（II）、（III）及び（IV）の化合物を使用することができる。方法は、有効量の、本明細書で記載されるような式（I）、（II）、（III）又は（VI）の化合物又は薬学上許容可能なその塩を対象に投与することを含む。

【0138】

方法はさらに、得られる神経向性（たとえば、神経新生）を検出すること、及び／又は患者が異常な神経向性、特に異常な神経新生、特に異常な海馬及び／又は視床下部の神経新生を有すること、又はそれらに関連する疾患若しくは障害を有することを判定すること、特にそれらを検出すること及び／又は診断することを含むことができる。

30

【0139】

方法はさらに結果として得られる神経向性を検出することを含むことができる。

【0140】

方法はさらに、対象においてそれを検出することによって上記対象が異常な神経新生若しくはニューロンの死を有すること又はそれに関連する疾患若しくは障害を有することを判定することを含むことができる。

【0141】

方法はさらに、結果として得られる海馬及び／又は視床下部の神経新生を検出することを含むことができる。

40

【0142】

疾患、障害又は病態は、統合失調症、大うつ病、双極性障害、通常に加齢、癲癇、外傷性脳傷害、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、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハンチントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、並びに、神経刺激性薬剤（たとえば、アルコール、アヘン剤、メタンフェタミン、フェンサイクリジン及びコカイン）の乱用、網膜変性、脊髄損傷、末梢神経損傷、種々の状態に関連する生理的な体重減少、並びに通常に加齢、及び化学療法に関連する認知低下が挙げられるが、これらに限定されない、神経精神疾患および神経変性疾患であり得る。

【0143】

一部の実施形態では、式（I）を有する化合物又はその塩（たとえば、薬学上許容可能

50

な塩)は、表1(すなわち、12週齢の成熟オスC57/B16マウス4匹にて10 μ M濃度での我々の標準的な生体内アッセイで神経新生促進有効性/神経保護について評価された)に関連して記載されたアッセイで評価すると、少なくとも約27($\times 10^{-06}$) BrdU⁺細胞/mm³の歯状回を与える。

【0144】

一部の実施形態では、式(I)を有する化合物又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)は、表1に関連して記載されたアッセイで評価すると、少なくとも約19($\times 10^{-06}$) BrdU⁺細胞/mm³の歯状回を与える。

【0145】

一部の実施形態では、式(I)を有する化合物又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)は、表1に関連して記載されたアッセイで評価すると、約18~約30(たとえば、18~27、19~26、20~25、27~30、27~29)($\times 10^{-06}$) BrdU⁺細胞/mm³の歯状回を与える。

【0146】

一部の実施形態では、式(I)を有する化合物又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)は、表1に関連して記載されたアッセイで評価すると、約18~約26(たとえば、19~26、20~25)($\times 10^{-06}$) BrdU⁺細胞/mm³の歯状回を与える。

【0147】

一部の実施形態では、式(I)を有する化合物又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)は、表1に関連して記載されたアッセイで評価すると、約27~約30(たとえば、27~29)($\times 10^{-06}$) BrdU⁺細胞/mm³の歯状回を与える。

【0148】

実施形態では、組成物(たとえば、医薬組成物)は上述のレベルを達成するのに有効な量を含むことができる。

【0149】

実施形態では、本明細書で記載されるいずれの化合物、組成物又は方法も、詳細な説明及び/又は特許請求の範囲で描かれる1以上のそのほかの特徴のいずれも包含することができる。

定義

【0150】

「哺乳類」という用語は、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウサギ、ヤギ、ウマ、サル、イヌ、ネコ及びヒトを含む生物を包含する。

【0151】

「有効量」は、治療される対象に対して治療効果(たとえば、疾患、障害、病態、又はその症状を治療する、たとえば、制御する、緩和する、改善する、軽減する、その進行を遅くする、又は予防する、たとえば、その発症を遅くする若しくはその発症のリスクを軽減する)を付与する化合物の量を指す。治療効果は、客観的(すなわち、試験又はマーカーによって測定可能)であってもよく、又は主観的(すなわち、対象がそれを示す又は効果を感じる)であってもよい。上述の化合物の有効量は、約0.1mg/kg~約1000mg/kg(たとえば、約0.1mg/kg~約100mg/kg、約1mg/kg~約100mg/kg)に及んでもよい。有効用量はまた、投与経路、ならびにほかの薬剤との同時使用の可能性によっても変化するであろう。

【0152】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の任意のラジカルを指す。

【0153】

一般に、及び特に指示されない限り、置換基(ラジカル)の接頭名は、(i)親の水素化物における「ane」を接尾辞、「yl」、「diyl」、「triy l」、「tetray l」などによって置き換える、又は(ii)親の水素化物における「e」を接尾辞

10

20

30

40

50

、「yl」、「diyl」、「triy l」、「tetray l」などによって置き換えることのいずれかによって親の水素化物名から得られる（ここでは、自由原子価を持つ原子が、特定される場合には、親の水素化物の確立された番号付けに一致する小さい番号が与えられる）。認められた縮約名、たとえば、アダマンチル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル、フリル、ピリジル、イソキノリル、キノリル及びピペリジル、並びに慣用名、たとえば、ビニル、アリル、フェニル、及びチエニルも本明細書全体にわたって使用される。従来の番号付け／文字システムは、縮合環、二環式環、三環式環、多環式環の置換基の番号付け及び命名にも順守される。

【0154】

特に指示されない限り、以下の定義が使用される。ラジカル、置換基、及び範囲について以下で列記される特定の及び一般的な値は、説明のみのためであって、それらは、そのほかの定義された値又はラジカル及び置換基についての定義された範囲内でのそのほかの値を排除しない。特に指示されない限り、アルキル、アルコキシ、アルケニルなどは、直鎖基及び分枝鎖基の双方を示す。

10

【0155】

「アルキル」という用語は、示された数の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖であってもよい飽和炭化水素鎖を指す。たとえば、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルは、その基が1～6（を含めて）の炭素原子をその中に有してもよいことを示す。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。アルキル基の例には限定しないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル及びtert-ブチルが挙げられる。

20

【0156】

本明細書で使用されるとき、単独で使用される又はそのほかの用語と組み合わせて使用される「直鎖 $C_n \sim m$ のアルキレン」という用語は、 $n \sim m$ の炭素原子を有する非分枝鎖の二価のアルキル連結基を指す。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。例にはメチレン（すなわち、 $-CH_2-$ ）が挙げられる。

【0157】

「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1つの水素原子がハロで置き換えられるアルキル基を指す。一部の実施形態では、1を超える水素原子（たとえば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又は14）がハロによって置き換えられる。これらの実施形態では、水素原子はそれぞれ同一のハロゲン（たとえば、フルオロ）によって置き換えられることができ、又は水素原子は異なったハロゲンの組み合わせ（たとえば、フルオロとクロロ）によって置き換えられることができる。「ハロアルキル」はまた、すべての水素がハロで置き換えられているアルキル部分も含む（パーハロアルキル、たとえば、パーフルオロアルキル、たとえば、トリフルオロアルキルと呼ぶことがある）。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。

30

【0158】

本明細書で使用されるとき、「アルコキシ」という用語は式 $-O$ （アルキル）の基を指す。アルコキシは、たとえば、メトキシ（ $-OCH_3$ ）、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ又はヘキシルオキシであることができる。同様に、用語「チオアルコキシ」は式 $-S$ （アルキル）の基を指す。最終的に、「ハロアルコキシ」及び「チオアルコキシ」という用語はそれぞれ $-O$ （ハロアルキル）及び $-S$ （ハロアルキル）を指す。「スルフィドリル」という用語は $-SH$ を指す。本明細書で使用されるとき、単独で使用される又はそのほかの用語と組み合わせて使用される「ヒドロキシル」という用語は、式 $-OH$ の基を指す。

40

【0159】

「アラルキル」という用語はアルキルの水素原子がアリール基で置き換えられるアルキル部分を指す。アルキル部分の炭素の1つがアラルキル基の別の部分への連結の点として役立つ。たとえば、1以上の置換基によって任意の環原子又は鎖原子を任意で置換することができる。「アラルキル」の非限定例には、ベンジル基、2-フェニルエチル基、及び

50

3-フェニルプロピル基が挙げられる。

【0160】

「アルケニル」という用語は、示された数の炭素原子を含有し、1以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を指す。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。アルケニル基には、たとえば、ビニル、1-ブテニル、及び2-ヘキセニルを挙げることができる。二重結合炭素の1つは任意で、アルケニル置換基の連結の点であり得る。

【0161】

「アルキニル」という用語は、示された数の炭素原子を含有し、1以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を指す。たとえば、1以上の置換基によってアルキニル基を任意で置換することができる。アルキニル基には、たとえば、エチニル、プロパルギル、及び3-ヘキシニルを挙げることができる。三重結合炭素の1つが任意でアルキニル置換基の連結の点であり得る。

【0162】

「ヘテロシクリル」という用語は、O、N（1又は2の追加の基が存在して窒素価を達成する及び／又は塩を形成してもよいことが理解される）又はSから独立して選択される1以上の構成ヘテロ原子環原子を有する完全に飽和された単環式、二環式、三環式又はそのほかの多環式の環系を指す。ヘテロ原子又は環炭素はヘテロシクリル置換基の別の部分への連結の点であり得る。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。ヘテロシクリル基には、たとえば、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル（ピペリジノ）、ピペラジニル、モルフォリニル（モルフォリノ）、ピロリニル、及びピロリジニルを挙げることができる。例として、「5～6の環原子を含有し、環原子の1～2がN、NH、N（C₁～C₆のアルキル）、NC（O）（C₁～C₆のアルキル）、O及びSから独立して選択され、複素環の環が1～3の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される複素環の環」という語句には、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル（ピペリジノ）、ピペラジニル、モルフォリニル（モルフォリノ）、ピロリニル、及びピロリジニルが挙げられる（が、これらに限定されない）。

【0163】

「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、O、N（1又は2の追加の基が存在して窒素価を達成する及び／又は塩を形成してもよいことが理解される）又はSから独立して選択される1以上（たとえば、1～4）のヘテロ原子環原子を有する部分不飽和の単環式、二環式、三環式又はそのほかの多環式の炭化水素基を指す。環炭素（たとえば、飽和又は不飽和）又はヘテロ原子はヘテロシクロアルケニル置換基の連結の点であり得る。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。ヘテロシクロアルケニル基には、たとえば、ジヒドロピリジル、ジヒドロピラニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、1,2,5,6-テトラヒドロピリミジニル、及び5,6-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジニルを挙げることができる。

【0164】

「シクロアルキル」という用語は、完全に飽和された単環式、二環式、三環式又はそのほかの多環式の炭化水素基を指す。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。環炭素は、シクロアルキル基の別の部分への連結の点として役立つ。シクロアルキル部分には、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル及びノルボルニル（ビスクロ[2.2.1]ヘプチル）を挙げることができる。

【0165】

「シクロアルケニル」という用語は、部分不飽和の単環式、二環式、三環式又はそのほかの多環式の炭化水素基を指す。環炭素（たとえば、飽和又は不飽和）はシクロアルケニル置換基の連結の点である。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換

10

20

30

40

50

することができる。シクロアルケニル部分には、たとえば、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、又はノルボルネニルを挙げることができる。

【0166】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキレン」という用語は指示された数の環原子を有する二価の単環式シクロアルキル基を指す。

【0167】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、指示された数の環原子を有する二価の単環式ヘテロシクリル基を指す。

【0168】

「アリール」という用語は、芳香族の単環式、二環式（2つの縮合環）、又は三環式（3つの縮合環）又はそのほかの多環式（3つを超える縮合環）の炭化水素環系を指す。たとえば、1以上の置換基によって1以上の環原子を任意で置換することができる。アリール部分には、たとえば、フェニル及びナフチルが挙げられる。

【0169】

「ヘテロアリール」という用語は、O、N（1又は2の追加の基が存在して窒素価を達成する及び／又は塩を形成してもよいことが理解される）又はSから独立して選択される1以上のヘテロ原子環原子を有する芳香族の単環式、二環式（2つの縮合環）、又は三環式（3つの縮合環）又はそのほかの多環式（3つを超える縮合環）の炭化水素基を指す。たとえば、1以上の置換基によって1以上の環原子を任意で置換することができる。

【0170】

ヘテロアリール基の例には、2H-ピロリル、3H-インドリル、4H-キノリジニル、アクリジニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾチアゾリル、β-カルボリニル、カルバゾリル、クマリニル、クロメニル、シンノリル、ジベンゾ[b]フラニル、フラザニル、フリル、イミダゾリル、イミジソリル、インダゾリル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサゾリル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、ヘノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル及びキサントニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0171】

「アリールシクロアルキル」及び「アリールヘテロシクリル」という用語は、それぞれシクロアルキル及びヘテロシクリルに縮合したアリール環を含む二環式、三環式又はそのほかの多環式の環系を指す。同様に、「ヘテロアリールヘテロシクリル」及び「ヘテロアリールヘテロアルキル」という用語は、それぞれヘテロシクリル及びヘテロアルキルに縮合したヘテロアリール環を含む二環式、三環式又はそのほかの多環式の環系を指す。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。たとえば、アリールヘテロアルキルには、インダニルを挙げることができ、アリールヘテロシクリルには、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル及び2, 2-ジメチルクロマニルを挙げることができる。

【0172】

「C=O」又は「C(O)」という記述子は酸素原子に二重結合する炭素原子を指す。

【0173】

「オキソ」という用語は、炭素上の置換基である場合、二重結合した酸素を指す。オキソが窒素又はイオウにおける置換基である場合、得られる基はそれぞれ、構造N→O⁻及びS(O)及びSO₂を有することが理解される。

【0174】

本明細書で使用されるとき、単独で使用される又はそのほかの用語と組み合わせて使用される「シアノ」という用語は、炭素原子と窒素原子が三重結合で一緒に結合される式-

C Nの基を指す。

【0175】

一般に、特定の変数に対する定義が水素と非水素（ハロ、アルキル、アリールなど）の可能性を含む場合、「水素以外の置換基」という用語は、その特定の変数に対する非水素の可能性をまとめて指す。

【0176】

「置換基」という用語は、たとえば、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクロアルケニル基、シクロアルケニル基、アリール基又はヘテロアリール基の上にてその基のいずれかの原子で「置換される」基を指す。態様の1つでは、基における置換基は独立して、その置換基について描かれる許される原子又は原子の基の1つ、又は2以上の組み合わせである。別の態様では、置換基はそれ自体、上記置換基のいずれか1つで置換されてもよい。

10

【0177】

さらに、本明細書で使用されるとき、「任意で置換される」は、非置換（たとえば、Hで置換される）又は置換を意味する。本明細書で使用されるとき、「置換された」という用語は、水素原子が除かれ、置換基によって置き換えられることを意味する。所与の原子による置換は価数によって限定されることが理解される。

【0178】

「1～4の、「独立して選択されるR^b（など）によって任意で置換されるたとえば、C₆～C₁₀のアリール」等のような記述子は、非置換のC₆～C₁₀のアリール及び1～4の、独立して選択されるR^bによって置換されるC₆～C₁₀のアリールの双方を含むように意図される。修飾子「任意で置換される」又は「置換される」を伴わない、たとえばアルキルのような置換基（ラジカル）接頭辞の使用は、特定の置換基が置換されないことを意味するように理解される。しかしながら、修飾子「任意で置換される」又は「置換される」を伴わない、「ハロアルキル」の使用は、少なくとも1つの水素原子がハロによって置き換えられるアルキル基を意味するように依然として理解される。

20

【0179】

一部の実施形態では、R^bは、(a a)～(d d)のいずれか1つ、2つ又はすべてにて定義されるとおりであり得る。例えば、R^bは(a a)と(b b)か、その組み合わせにて定義されてもよい。

30

【0180】

R^cの定義における、「C_yは飽和、部分不飽和又は芳香族の炭素環式又は複素環式の環系である」という語句は、上記で定義される環系のそれぞれを含むように理解される（たとえば、C_yは、本明細書のどこかで定義されるように任意で置換されるビオチンのクマリニル成分又は環成分であり得る）。

【0181】

本発明の1以上の実施形態の詳細が以下の説明で示される。本発明のそのほかの特徴及び利点はその説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0182】

40

【図1】歯状回における新しいニューロンの新生後の、BrdU標識によって特定される細胞死の程度とタイミングのパルス追跡解析を示す図である。12週齢の野生型オスC57/B6マウスを回し車にアクセスさせずに個別に飼育し、0日目にBrdU（50mg/kg, i.p.）を注射した。注射後、1、5、10、15、20及び25日目にBrdUに関する免疫組織化学を介して、歯状回（DG）の顆粒下帯（SGZ）と顆粒層（GL）における神経前駆細胞集団を続けてモニターした。各時点で4匹のマウスを評価し、各マウスからの海馬の隣接放射状切片25～30枚（頂上領域で上錐体葉と下錐体葉が接合し、歯状回が脳梁の下で水平に向く点から前に進む）を調べた。1～5日目ではDG内のBrdU陽性細胞のほぼ100%がSGZに局在した。SGZにおけるアポトーシス細胞体の出現に従って1～5日目の間に総細胞数はおおよそ40%減った。10日目までに、

50

BrdU陽性細胞の一部はGLに移動したが、DGにおけるBrdU陽性細胞の総数は有意には変化しなかった。15日目までにGLにおけるBrdU陽性細胞の数は一定にとどまったが、SGZにおけるBrdU陽性細胞が減ったということは、10～15日目の間にSGZを出てGLに移動した細胞の一部がアポトーシスを受けたことを示唆している。この傾向は20～25日目の間続いた。これらの結果は、SGZにおける新生細胞の40%が通常死ぬ期間である、1週間にわたる連続的な分子移入であるBrdUの毎日の注射によって歯状回における新生細胞の増殖又は生存を高める化合物の検出が可能であろうことを示した。

【図2】カニューレ及びポンプの外科的置換は、脳の対側における神経新生又は新生ニューロンの生存に影響を及ぼさなかったことを示す。外科的に埋め込んだAlzet浸透圧ミニポンプによってビヒクル（人工的な脳脊髄液）を7日間にわたって注入したマウス（ビヒクル注入、 $n=5$ ）は、外科処置を受けなかったことを除いて同一の処理をしたマウス（外科処置なし、 $n=4$ ）とは、歯状回の容積について標準化されたBrdUの取り込みによって評価されたように海馬の神経前駆細胞集団に差異を示さなかった。しかしながら、Alzet浸透圧ミニポンプを線維芽細胞増殖因子2（FGF-2； 10 mg/mL ）（ $n=5$ ）と共に負荷した場合、ほかの2群の双方と比べて、海馬の神経前駆細胞集団はおおまかに2倍となった（* $p<0.001$ 、スチューデントのt検定）。

10

【図3】BrdUの異所性の取り込みがさらなる考慮から分子を排除するのに役立ったことを示す。海馬野におけるBrdUの免疫組織化学染色は通常、左に示されるように歯状回のSGZの限定されるはずである。採用した生体内での神経新生のスクリーニングは、複製している細胞のSGZへのBrdUの取り込みを選択的に刺激する小分子を検出するように設計された。稀に右に示されるように、一部の化合物は、CA3、CA1、皮質及び線条体のような異所性の領域でのBrdUの非特異的な取り込みを示した。BrdUの異所性の取り込みを示す分子は本試験から排除した。

20

【図4】10種の化合物の100プールのスクリーニングによって神経新生促進効果を持つ10プールが特定された。線維芽細胞増殖因子2（FGF-2； 10 mg/mL ）（ $n=5$ ）の7日間にわたる注入に続いて、歯状回の顆粒下帯（SGZ）におけるBrdU標識された細胞の総数は、ビヒクル（人工的な脳脊髄液）（aCSF）（ $n=5$ ）を注入したマウスに比べておよそ2倍となった。個々の化合物の $10\text{ }\mu\text{M}$ 濃度にて2匹の無関係なマウスで7日間にわたる神経新生促進効果について10種の化合物の各プールを調べた。プール7、14、18、19、41、53、54、61、69及び70がFGF-2注入の際、神経前駆細胞の増殖の同程度の刺激を示した。プールの大半は、海馬の神経前駆細胞の増殖に効果を示さなかった。

30

【図5】陽性プールの再評価によって高いBrdUの取り込みの統計的な有意性を検証した図を示す。最初の特定に続いて、プール7、14、18、19、41、53、54、61、69及び70を各2匹の追加マウスにて再評価した。示す結果は、各化合物について評価した合計4匹のマウスにおける平均値を標準誤差と共に示すものである。ビヒクル対照に比べて、プールはすべて海馬歯状回SGZにおける神経前駆細胞の増殖を有意に（* $p<0.001$ 、スチューデントのt検定）刺激した。

【図6】神経新生促進プールを細分して個々の神経新生促進化合物を特定したことを示す。（A）プール#7を構成する10の個々の化合物の生体内評価によって、化合物#3が神経前駆細胞の増殖又は生存のいずれかを刺激する一方で、プール#7の残りの個々の化合物はそうではないことが明らかになった。この文書では、この分子を相互変換可能に「P7C3」又は「実施例45の化合物」と呼ぶ。各化合物を2つの異なった濃度（ $100\text{ }\mu\text{M}$ （AとB）及び $10\text{ }\mu\text{M}$ （CとD））にて各2匹のマウスに注入した。実施例45の化合物は、双方の濃度で神経新生促進活性又は神経保護活性のいずれかを示した。グラフの下には、SGZにおけるBrdUの取り込みの典型的な結果を示し、それは、プール#7又は実施例45の化合物のいずれかを注入した動物で顕著に大きかった。（B）生体内のスクリーニングで特定された個々の神経新生促進化合物の分子式及び分子量を示す。（C）再供給された化合物を $10\text{ }\mu\text{M}$ の濃度にて化合物当たり3匹のマウスで評価し、神経

40

50

幹細胞に対する神経新生効果又は神経保護効果がU T S W M C 化学化合物ライブラリにおける貯蔵条件の作為ではなかったこと検証した。再供給された化合物は、質量分光法によって99%純度であることが立証され、生体内にて神経幹細胞において増殖促進又は神経保護の特性を保持することが示された。化合物はすべて、ビヒクル対照に比べて、海馬歯状回S G Zにおける神経前駆細胞の増殖を有意に(* $p < 0.001$ 、スチューデントのt検定)刺激した。

【図7】経口投与した実施例45の化合物の神経新生効果は用量関連性であった。上のグラフは、連続7日間毎日強制経口投与によって化合物を投与されたマウスの脳組織における実施例45の化合物の濃度が、投与された実施例45の化合物の用量に相関したことを示す。下のグラフは、実施例45の化合物の神経新生効果又は神経保護効果が、5~40 mg/kgの用量範囲でビヒクルに対して大まかに2倍であったことを示す。実施例45の化合物の低下する投与量では、1.0 mg/kg未満の化合物用量でビヒクル対照を超えないレベルに達するまで、それに応じて神経新生の量が低下した。示す結果は、各用量で5匹の成熟野生型オスマウスの解析から得られた平均値である。

【図8】実施例45の化合物(P7C3)に構造的に関連する分子の解析によって、生体内での活性を失うことなく化学的に修飾され得る化合物の領域が示されたことを示す。実施例45の化合物の37の化学的類似体を用いて生体内SAR試験を行ったが、4又は5匹の成熟C57/B6オスマウスにて各評価を行った。一部の類似体は親化合物に匹敵する活性を示したが、そのほかは、有意に低下した活性、又はビヒクル対照とFGF対照の間の中間的な神経新生促進効果の証拠を示した。この実行によって活性を失うことなく化学的修飾を受けやすい親化合物の領域を特定することが可能になった。一例として、実施例62の化合物は、アニシジンによって置換された実施例45の化合物のアニリン環を伴って強い活性を保持した。この誘導体を活用してN-フェニル環にクマリン部分を連結することによって蛍光誘導体を得た。

【図9】実施例62の化合物の活性はエナンチオマー特異的である。(A)実施例62の化合物の(+)及び(-)エナンチオマーを調製した。(B)実施例62の化合物のエナンチオマーの評価は、生体内の神経新生促進効果又は神経保護効果が、(+)エナンチオマーによって用量依存性に完全に保持されるが、(-)エナンチオマーは活性の低下を示すことを示した。各エナンチオマーは、3匹及び5匹の3ヵ月齢の成熟野生型オスC57/B6マウスにて各用量で評価した。

【図10】実施例45の化合物は、歯状回における新生ニューロンの生存を高めることを示す。(A)ニューロンへの分化に不可逆的に向かったとき増殖する海馬神経前駆細胞に特異的に且つ一時的に発現される抗原であるダブルコルチン(DCX)の免疫組織化学的染色は、ビヒクルのみを受け取ったマウスに比べて、経口強制投与により30日間実施例45の化合物(20 mg/kg)を毎日投与されたマウスにおける新生ニューロンにおいて大幅に増加した。これらの結果は、各群5匹のマウスの各10切片を典型的に表しているものであり、実施例45の化合物が特異的に海馬の神経新生を促進することを実証している。(B)実施例45の化合物は、新生ニューロンの生存を助長することによって海馬の神経新生を促進することを示す。3ヵ月齢の野生型オスC57/B6マウスを、経口送達された実施例45の化合物又はビヒクルに30日間暴露し(5匹の動物/群)、IP注射を介してBrdU(150 mg/kg)を単回パルスで投与し、次いで1時間、1日、5日又は30日後に屠殺し、その後、歯状回の顆粒下層に局在する細胞へのBrdUの取り込みを免疫組織化学的に検出した。実施例45の化合物で処理した群で1日目にBrdU⁺細胞が増加する傾向があったが、1時間時点と1日目時点では群間に有意差はなかった。5日目の時点では、その時点までの新生ニューロンの40%は通常死ぬが、ビヒクルのみの対照群に比べて、実施例45の化合物を服用した動物は、BrdU⁺細胞で統計的に有意な(* $p < 0.001$ 、スチューデントのt検定)25%の増加を示した。この群間の差異は、BrdUのパルス投与後24時間に始まって、30日間、実施例45の化合物を経口投与されたマウスが、ビヒクルのみの対照に比べて、歯状回でのBrdU⁺細胞の量で5倍の増加を示すように進行した。この長期の試行で、BrdU⁺細胞は歯状回の

S G Zと顆粒層の双方で認められた。

【図11】歯状回における短期（1時間パルス）のBrdUの取り込みと切断カスパーゼ3（CCSP3）の形成の定量は、NPAS3欠損マウスが野生型の同胞と同様の、歯状回における新生細胞の増殖率を有するが（BrdU）、約2倍のレベルのプログラム細胞死（CCSP3）を有する（* $p < 0.01$ 、スチューデントのt検定）ことを示した。各群で3匹の6週齢オスマウス（NPAS3欠損又は野生型同胞）を評価した。

【図12】NPAS3欠損マウスの歯状回における顆粒ニューロンは樹状分枝と棘密度に形態学的な欠陥を示した。（A）歯状回のGolgi-Cox染色は、npas3^{-/-}マウスにおける歯状回顆粒細胞ニューロンの樹状分岐が、野生型の同胞よりも実質的にその発達が低いことを説明している。示す結果は、各遺伝子型の5匹の12～14週齢の成熟オスマウスから得た15切片を典型的に表しているものである。（B）明らかに低下した樹状の長さとは分岐に加えて、npas3^{-/-}マウスの歯状回における顆粒ニューロンはまた、野生型の同胞に比べて有意に低下した棘密度を示した（* $p < 0.0001$ 、スチューデントのt検定）。これらの遺伝子型特異的な差異は、海馬のCA1領域におけるニューロンによっては示されなかった。

【図13】npas3^{-/-}マウスの海馬切片標本では、野生型マウスの海馬切片に比べて、歯状回の外部分子層（A）及び海馬のCA1領域（B）の双方にてシナプス伝達が増加した。実施例45の化合物の長期処理によってnpas3^{-/-}マウスの歯状回におけるシナプス応答は正常化されたが、CA1領域では正常化されなかった。実施例45の化合物の長期処理は野生型の応答に影響を及ぼさなかった。データは平均値±標準誤差として表す。各群は5匹のマウスそれぞれからの1～2の切片標本から成った。

【図14】実施例45の化合物は、NPAS3欠損マウスの歯状回にて神経新生促進効果又は神経保護効果を有することを示す。6匹の12週齢のnpas3^{-/-}マウスにビヒクル又は実施例45の化合物（20mg/kg/日）を12日間経口投与し、毎日BrdU（50mg/kg）を注射した。12日目の終了時にマウスを屠殺し、BrdUとダブルコルチン（DCX）について組織を染色した。BrdU染色は、グラフで示すように、実施例45の化合物がnpas3^{-/-}マウスにおいておよそ4倍、神経新生の程度を高めた（* $p < 0.001$ 、スチューデントのt検定）ことを示した。DCX染色は、実施例45の化合物がnpas3^{-/-}マウスにおいて成熟歯状回の分化しているニューロンにてさらに広範な突起形成も促進することを示している。

【図15】歯状回におけるニューロンのGオールgolgi-Cox染色は、実施例45の化合物（20mg/kg/日）によるnpas3^{-/-}マウスの長期の日々の処置が樹状分岐を高めたことを示している。高倍率の顕微鏡写真を上に示し、歯状回全体を説明する低倍率の顕微鏡写真を下に示す。

【図16】胎齢14日から3ヵ月齢まで毎日、実施例45の化合物（20mg/kg/日）又はビヒクルで処置したnpas3^{-/-}マウス及び野生型同胞マウスにおける海馬部分体の測定された厚さは、実施例45の化合物が、CA1又はCA3領域の錐体細胞層の厚さに影響を及ぼすことなく、選択的に歯状回の顆粒細胞層の厚さを野生型の厚さに近づくレベルまで高めることを実証した。

【図17】アポトーシスのマーカーである切断カスパーゼ3（CCSP3）の免疫組織化学的な検出は、NPAS3欠損マウスの歯状回におけるプログラム細胞死の高いレベルを示した。NPAS3欠損動物におけるアポトーシスは実施例45の化合物（20mg/kg/日、p.o.で12日間）による処理によって阻害されたが、ビヒクルのみによる類似処理は効果を示さなかった。示す画像は、群当たり3～5匹の8週齢のNPAS3欠損マウスによる、動物当たり評価された10～12の切片を典型的に表しているものである。

【図18】実施例45の化合物は、機械的にミトコンドリアで作用する。（A）未処理のミトコンドリアによって容易に隔離される、細胞透過性の、カチオン性赤橙色蛍光色素であるTMRM色素の蛍光画像化によって判断されるように、実施例45の化合物はカルシウムイオノフォアA23187に暴露された後のミトコンドリアの膜電位を用量依存的に

10

20

30

40

50

維持した。(B)実施例62の化合物の保護効果はエナンチオマー特異的であり、(+)エナンチオマーは(-)エナンチオマーよりももっと活性を保持する。

【図19】既知の薬剤と比べたときの実施例45の化合物。(A)実施例45の化合物及び抗ヒスタミン剤であるジメボンは双方共、海馬の神経新生を高め(B)カルシウムイオノフォアA23187への毒性暴露に続く分解からミトコンドリアを保護した。神経新生の生体内アッセイでは、実施例45の化合物は、抗ヒスタミン剤であるジメボンよりも高い有効性の上限を示した。3回のアッセイすべてにおいて、実施例45の化合物は、抗ヒスタミン剤であるジメボンよりも高い相対的な能力で作用した。

【図20】加齢ラットにおける実施例45の化合物の効果。(A)12~18ヵ月齢のFishers 344ラット(各群4匹)に実施例45の化合物(20mg/kg/d, i.p.)及びBrdU(50mg/kg, i.p.)を毎日7日間投与した。ビヒクルに比べてP7C3は、神経前駆細胞の増殖を大まかに5倍促進した(*p<0.001、スチューデントt検定)。DCXの染色は、P7C3がニューロンの分化と樹状分枝を特異的に促進したことを明らかにした。これらの顕微鏡写真は同一倍率で撮影した。目盛尺=50mm。データを平均値±標準誤差で表す。P7C3又はビヒクルで処理した加齢ラットにおける(B)Morrisの水迷路学習での隠された台を見つける待ち時間、並びに(C)泳ぎの速度と(D)自発運動は、処理の前及び2ヵ月後の双方で群間では異なることはなかった。データを平均値±標準誤差で表す。(E)ラットがP7C3又はビヒクルを服用したかどうかに関して、加齢ラットにおける摂食量(上のパネル)及び空腹時血糖レベルに差異はなかった。データを平均値±標準誤差で表す。

【図21】終局的な加齢ラットにおいて実施例45の化合物は海馬の神経新生を向上させ、認知低下を改善し、体重減少を防ぐ。(A)処置の前、両群(各群23匹)は、目標の台を通る交差について類似の頻度を示した。しかしながら、処置の2ヵ月後、実施例45の化合物で処理したラットは、ビヒクル処理のラットに比べて目標の台領域を通る交差の統計的に有意な増加を示した。(B)実施例45の化合物で処理したラットは、ビヒクル処理のラットに比べてBrdUの取り込みによって評価したとき、有意に高い海馬の神経新生を示した。ビヒクル処理のラットに比べて実施例45の化合物で処理したラットにてさらに多くのBrdU標識した細胞が顆粒層に移動したことが認められ、これは正しく配置されたニューロンとしての歯状回へのその機能的な取り込みと一致する。目盛尺は50mMを表す。(C)ビヒクル処理したラットに比べて、実施例45の化合物で処理したラットは、歯状回にて有意に少ない数の切断カスパーゼ3陽性細胞を示し、これはP7C3が加齢ラットの脳にてアポトーシスを阻害することができたことを示している。目盛尺は50mMを表す。(D)ビヒクル処理したラットに比べて、実施例45の化合物で処理したラットは、終末加齢の関数として安定した体重を維持することが認められた。グラフではすべて、データを平均値±標準誤差として表す。

【図22】実施例45の化合物は神経保護活性と平行してミトコンドリアの膜電位を保護する。U2OS細胞をテトラメチルローダミンメチルエステル(TMRE)色素で負荷し、次いで試験化合物の存在下又は非存在下にてカルシウムイオノフォアA23187に暴露した。実施例45の化合物は、(A)カルシウムイオノフォアA23187への暴露に続いてミトコンドリアの膜電位を用量依存的に保護した。P7C3の保護効果はエナンチオマー特異的だった。別の化合物の(R)-エナンチオマーは(B)1nMもの低いレベルで色素の放出を阻止したが、(S)-エナンチオマーは(C)調べた最高の薬物用量(100nM)でさえ、色素放出を阻止することはできなかった。神経保護化合物であるP7C3A20は、(D)調べたすべての用量にて色素放出の保護を示したが、低い神経原生活性(EとF)を有する化合物は試験用量にてミトコンドリアの膜電位を保護することにさほど効果的ではなかった。各化合物は同様の結果を伴った3つ組にて評価した。

【図23】実施例45の化合物は一次培養の皮質ニューロンにてミトコンドリアの膜電位を保護する。胎齢14日のラット由来の皮質ニューロンの培養物に6日間の成熟の後、テトラメチルローダミンメチルエステル(TMRE)色素を負荷した。上のパネル(カルシウムイオノフォアなし)は色素は単独ではニューロンの健全性に影響を及ぼさなかったこ

とを示す。残りのパネルはゼロ時点でカルシウムイオノフォア A 2 3 1 8 7 に暴露された細胞からのものである。ビヒクル単独では、皮質ニューロンのミトコンドリアの膜電位はイオノフォアに暴露した後、迅速に失われた。実施例 4 5 の化合物の上昇する用量は、(A) カルシウムイオノフォア A 2 3 1 8 7 への暴露に続いて用量依存的にミトコンドリアの膜電位を保護した。活性の低い化合物は、(B) 調べた用量ではミトコンドリアの膜電位を保護を保護するのにさほど有効ではなかった。示した結果は、すべての状態について 2 回の実験試行のそれぞれで分析した 10 視野の典型的なものである。

【図 2 4】実施例 4 5 の化合物 (P 7 C 3) は筋萎縮性側索硬化症 (A L S) の動物モデルにて治療有効性を提供する。メス G 9 3 A S O D 1 マウス (各群 30 匹、マウスはすべて治療群に渡って同胞適合である) を 40 日齢から開始してビヒクル又は P 7 C 3 (10 mg/kg, i p, 1 日 2 回) で処置した。P 7 C 3 で処理したマウスは、最大体重から 10 % 低下する日齢によって明らかにされたように疾患の進行で有意な遅延を示した (A)。P 7 C 3 処理したマウスはまたビヒクル処理したマウスよりも遅い日齢で神経重症度スコア 2 に達し (B)、これはここでも P 7 C 3 処置が疾患の進行を遅らせることを示している。このスコアは以下のように決定される: 「0」= 試験マウスを尾で吊り下げたとき、側面正中線から後肢を離して完全に広げ、2、3 回吊り下げたとき、これを 2 秒間保持できる; 「1」= 尾による吊り下げの間、側面正中線へ向けた開脚の破綻若しくは部分破綻 (弱さ) 又は後肢の震え; 「2」= 12 インチの歩行の間、少なくとも 2 回のつま先の下への丸まり又はケージの底又はテーブルに沿った足の引きずり; 「3」= 硬直した麻痺又は最小限の関節の動き、前進に足を使わない; 並びに「4」= マウスがいずれかの側から 30 秒以内に元に戻せない。疾患のさらなる進行と共に、ビヒクル処理マウスは、加速するロータロッドでの予想された保持時間を示し、4 試行にわたる平均の保持時間を示す (C、白抜き棒)。しかしながら、P 7 C 3 で処理したマウスは、疾患の発症後、この学習における改善された成績に向かう一貫した傾向を示し (C、黒棒)、131 日、138 日及び 145 日で統計的に有意な改善を示した (*、 $p < 0.001$ 、スチューデント t 検定)。上で示したグラフはすべて平均値 ± 標準誤差であり、統計的解析はスチューデント t 検定を用いて行った。疾患の進行評価の別の手段として、歩行活動を評価した。図 2 4 D は、92 日目 (疾患の発症前) と 118 日目 (疾患の発症後) における 2 匹の姉妹 (V E H 及び P 7 C 3) からの足跡データを示す。前肢を赤インクに漬け、後肢を黒インクに漬ける。V E H 処理のマウスは 188 日目、疾患の発症後、歩行に予想された低下を示すが、P 7 C 3 処理した姉妹は 118 日目で正常な歩行の維持を示した。解析はすべて処理群に対して盲検で行った。

【図 2 5】実施例 6 a の化合物 (P 7 C 3 A 2 0) はパーキンソン病の動物モデルで治療有効性を提供する。マウスを M P T P (30 mg/kg, i p) 又はビヒクルで 5 日間のみ処置し、次いで 21 日後、チロシンヒドロキシラーゼ染色 (T H) について免疫組織学的に解析した (A)。M P T P とビヒクルによる処理 ($n = 6$) は、ビヒクルのみを受けたマウス ($n = 8$) に比べて黒質における T H + ニューロンの数がおよそ 50 % 減少した (*、 $p = 0.0002$ 、スチューデント t 検定)。黒質における M P T P が介在する細胞死は、さらに P 7 C 3 A 2 0 (10 mg/kg, i p, 1 日に 2 回) ($n = 5$) を受け取ったマウスにて有意に減衰した (**、 $p = 0.005$)。イメージ J ソフトウェアを用いて 2 人の試験管によって治療群に対して盲検で、各マウスの黒質における T H + ニューロンの数を数え、結果を平均した。

【図 2 6】実施例 4 5 の化合物はハンチントン病の動物モデルで治療有効性を提供する。V E H (ビヒクル) と P 7 C 3 (10 mg/kg, P 7 C 3, i p, 1 日 2 回) のそれぞれの群に 40 匹のメス R 6 / 2 マウスを含め、処置を 6 週齢で開始した。(A) P 7 C 3 による処理は R 6 / 2 マウスの生存を有意に延ばす ($p < 0.001$ 、G e h a n - B r e s l o w - W i l c o x o n 検定)。(B) 14 週齢にて、P 7 C 3 によって処置した R 6 / 2 マウスはまた、全身状態で統計的に改善された客観的測定値も示す (より低いスコアは、さらに良好な全身状態に対応する、*、 $p < 0.0001$ 、スチューデントの t 検定)。測定はすべて遺伝子型と治療群に対して盲検で実施した。

【図 27】 実施例 45 の化合物 (P7C3) は海馬の神経新生を高める。1 ヶ月間にわたる P7C3 の投与は、弓状核 (ARC)、視床下部背内側 (DMH) 及び視床下部腹内側 (VMH) における視床下部神経前駆細胞 (赤く示された) の増殖を高める。示す顕微鏡写真は、各処理群について 4~6 匹のマウスでの視床下部全体にわたる 3 枚目ごとの切片の染色を典型的に示すものである。

【発明を実施するための形態】

【0183】

本願で開示する実施形態は一般に神経新生 (たとえば、出生後の神経新生、たとえば、出生後の海馬及び／又は視床下部の神経新生) を刺激すること及び／又は神経細胞死を減らすことによって既存のニューロンの生存を促進することに関する。

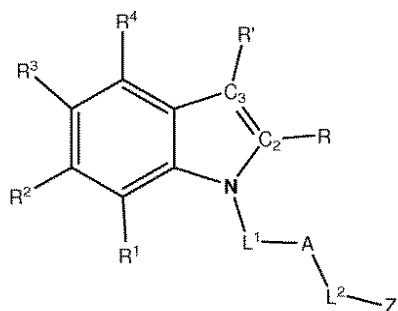
10

【0184】

化合物

態様の 1 つでは、本願で開示する実施形態は一般式 (I)

【化 18】



20

(I)

を有する化合物を特徴とする。

【0185】

本明細書のここ及びその全体を通して、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R 、 R' 、 L^1 、 L^2 、 A 及び Z は、本明細書のどこかで定義されたとおりである。

【0186】

明瞭性のために別々の実施形態の背景で記載される本願で開示する実施形態の特定の特徴が単一の実施形態と組み合わせて提供され得ることが十分に理解される。逆に、簡潔性のために、単一の実施形態の背景で記載される本願で開示する実施形態の種々の特徴が別々に又は好適な下位組み合わせにても提供され得る。

30

【0187】

従って、説明の容易さのために、本明細書では、「本明細書のどこかで定義されるように」(など)によって変数 (たとえば、 R^1) が定義される場合、その特定の変数に関する定義には、最初の存在及び最も広い一般的定義、並びに本明細書のどこかで描かれる下位の一般的定義及び特定の定義が含まれることも理解される。

変数 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4

【0188】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の 1 又は 2 (たとえば、 R^3 の、たとえば、1) は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_6$ のアルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ ($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、及びニトロから選択され、そのほかは水素である。

40

【0189】

特定の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の 1 又は 2 (たとえば、 R^3 の、たとえば 1) は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、そのほかは

50

水素である。

【0190】

特定の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1又は2（たとえば、 R^3 の、たとえば、1）は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルから選択され、そのほかは水素である。

【0191】

特定の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1又は2（たとえば、 R^3 の、たとえば、1）は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択され、そのほかは水素である。

【0192】

特定の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1又は2（たとえば、1、たとえば、 R^3 ）は、ハロ（たとえば、ブロモ又はクロロ）、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルであり、そのほかは水素である。

【0193】

特定の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1又は2（たとえば、1、たとえば、 R^3 ）はブロモであり、そのほかは水素である。

【0194】

一部の実施形態では、 R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、及びニトロから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

【0195】

特定の実施形態では、 R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、及びニトロから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

【0196】

一部の実施形態では、 R^3 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

【0197】

特定の実施形態では、 R^3 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

【0198】

一部の実施形態では、 R^3 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

【0199】

特定の実施形態では、 R^3 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

【0200】

一部の実施形態では、 R^3 は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

【0201】

特定の実施形態では、 R^3 は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

【0202】

一部の実施形態では、 R^3 は、ハロ（たとえば、ブロモ又はクロロ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0203】

特定の実施形態では、 R^3 は、ハロ（たとえば、ブロモ又はクロロ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

【0204】

一部の実施形態では、 R^3 はブロモであり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

10

【0205】

特定の実施形態では、 R^3 はブロモであり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

【0206】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは独立して水素、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択される。

【0207】

特定の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは独立して水素及びハロ（たとえば、ブロモ又はクロロ）から選択される。

20

【0208】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

【0209】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの1以上のいずれも、水素以外の置換基であることができ、上記置換基、又は上記置換基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル以外（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル以外、たとえば、 CH_3 以外）である。

変数 L^1

【0210】

一部の実施形態では、 L^1 は1～2の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ （たとえば、 $C_1 \sim C_2$ ）の直鎖アルキレンである。

30

【0211】

特定の実施形態では、 L^1 はメチレン（すなわち、 $-CH_2-$ ）である。ほかの実施形態では、 L^1 は1～2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンである。実施形態では、 R^c は $C_1 \sim C_6$ のアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 ）である。

【0212】

特定の実施形態では、 L^1 はエチレン（すなわち、 $-CH_2CH_2-$ ）である。ほかの実施形態では、 L^1 は1～2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるエチレンである。実施形態では、 R^c は $C_1 \sim C_6$ のアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 ）である。

40

変数 L^2

【0213】

一部の実施形態では、 L^2 は1～2の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ （たとえば、 $C_1 \sim C_2$ ）の直鎖アルキレンである。

【0214】

特定の実施形態では、 L^2 はメチレン（すなわち、 $-CH_2-$ ）である。ほかの実施形態では、 L^2 は1～2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンである。実施形態では、 R^c は $C_1 \sim C_6$ のアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 ）である。実施形態では、 R^c は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、又は $C_1 \sim C_6$ のチオハロ

50

アルコキシである。たとえば、 R^c は $C_1 \sim C_6$ (たとえば、 $C_1 \sim C_3$) のチオアルコキシ、たとえば、 $-SCH_3$ であることができる。

【0215】

特定の実施形態では、 L^2 はエチレン (すなわち、 $-CH_2CH_2-$) である。ほかの実施形態では、 L^2 は 1~2 (たとえば、1) の、独立して選択された R^c によって置換されるエチレンである。たとえば、式 (I) における Z にさらに近傍のエチレン炭素は、先行する段落で記載されたように置換することができる。

【0216】

特定の実施形態では、 L^2 は式 (I) の A を式 (I) の Z に直接接続する結合である。
変数 L^1 と L^2 の非限定の組み合わせ

10

【0217】

一部の実施形態では、 L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、1~2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである。

【0218】

特定の実施形態では、 L^1 及び L^2 のそれぞれは CH_2 である。

【0219】

特定の実施形態では、 L^1 及び L^2 の一方 (たとえば、 L^1) は CH_2 であり、他方 (たとえば、 L^2) は 1~2 (たとえば、1) の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、 R^c は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

【0220】

特定の実施形態では、 L^1 及び L^2 のそれぞれは、1~2 (たとえば、1) の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、 R^c は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

20

【0221】

一部の実施形態では、 L^1 は、1~2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ (たとえば、 $C_1 \sim C_2$) の直鎖アルキレンであり、 L^2 は、式 (I) の A を式 (I) の Z に直接接続する結合である。実施形態では、 L^1 は、たとえば、メチレン (すなわち、 $-CH_2-$)、又は 1~2 (たとえば、1) の、独立して選択された R^c (たとえば、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3) によって置換されるメチレンである。

30

変数 A

【0222】

[I]

一部の実施形態では、A は、

(i) R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル若しくは OR^9 から選択される $CR^{A1}R^{A2}$; 又は

(ii) $C=O$; 又は

(iv) 環原子の 1~2 が N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、ヘテロシクロアルキレンが (a) オキソ 1 つで置換される及び (b) 1~4 の、独立して選択された R^a によってさらに任意で置換される 3~5 の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンである。

40

【0223】

一部の実施形態では、A は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又は OR^9 (たとえば、水素、ハロ又は OR^9) である $CR^{A1}R^{A2}$ である。

【0224】

特定の実施形態では、A は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルである $CR^{A1}R^{A2}$ であることができる。

【0225】

特定の実施形態では、A は、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がハロ (たとえば、フルオロ) で

50

あり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、水素）である $CR^{A1}R^{A2}$ であることができる。

【0226】

特定の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は水素である。実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロ又は OR^9 であり、他方は水素である。

【0227】

特定の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 であることができる。実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルであり得る。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 であることができ、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素である。実施形態では、 R^9 は水素であることができ、又は R^9 は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、 CH_3 ）であることができる。

10

【0228】

特定の実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロであることができる。実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又はハロであり得る。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロ（たとえば、フルオロ）であることができ、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素である。

【0229】

実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロ又は R^9 であり、他方は水素である。

20

【0230】

たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 であることができ、他方は水素である。実施形態では、 R^9 は水素であることができる。 R^9 は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、 CH_3 ）であることができる。

【0231】

別の例として、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロ（たとえば、フルオロ）であることができ、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素である。

【0232】

ほか実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれは水素以外の置換基である。

【0233】

30

たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれはハロ（たとえば、フルオロ）であることができる。

【0234】

別の例として、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 （たとえば、 OR^9 は水素である）であることができ、他方は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、 CH_3 ）である。

【0235】

さらなる例として、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれは $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、 CH_3 ）であることができる。

【0236】

さらにほかの実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれは水素である。

40

【0237】

実施形態はさらに以下の特徴の1以上を包含することができる。

【0238】

R^{A1} 及び R^{A2} に結合した炭素が4つの異なった置換基で置換される場合、 R^{A1} 及び R^{A2} に結合した炭素はR立体配置を有することができる。

【0239】

R^{A1} 及び R^{A2} に結合した炭素が4つの異なった置換基で置換される場合、 R^{A1} 及び R^{A2} に結合した炭素はS立体配置を有することができる。

【0240】

[I I]

50

一部の実施形態では、AはC=Oである。

【0241】

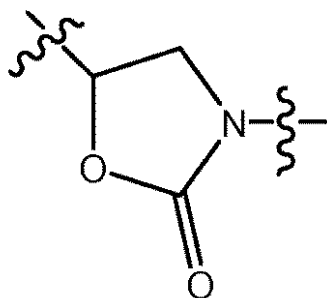
[111]

一部の実施形態では、Aは、環原子の1～2がN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから独立して選択され、ヘテロシクロアルキレンが(a)オキソ1つ(たとえば、環炭素上のオキソ1つ)で置換される及び(b)1～4の、独立して選択されたR^aによってさらに任意で置換される3～5の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンである。

【0242】

特定の実施形態では、Aは、環原子の1～2がN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから独立して選択され、ヘテロシクロアルキレンが(a)オキソ1つで置換される及び(b)1～4の、独立して選択されたR^aによってさらに任意で置換される5の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンである。たとえば、Aは、

【化19】



であることができる。

変数L¹、L²及びAの非限定的組み合わせ

【0243】

一部の実施形態では、

Aは、(i) R^{A1}及びR^{A2}のそれぞれが独立して水素、ハロ、C₁～C₃のアルキル若しくはOR⁹から選択されるCR^{A1}R^{A2}；又は(ii) C=Oであり、

L¹及びL²のそれぞれは独立して、1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃のアルキレンである。

【0244】

一部の実施形態では、

Aは、R^{A1}及びR^{A2}のそれぞれが独立して水素、ハロ、C₁～C₃のアルキル又はOR⁹から選択されるCR^{A1}R^{A2}であり；

L¹及びL²のそれぞれは独立して、1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃のアルキレンである。

【0245】

実施形態は以下の特徴の1以上を含むことができる。

R^{A1}及びR^{A2}のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

L¹及びL²のそれぞれはCH₂である。

L¹及びL²の一方(たとえば、L¹)はCH₂であり、他方(たとえば、L²)は1～2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^cによって置換されるメチレンであり、R^cは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。たとえば、

—L¹がCH₂であることができ；

—R^{A1}及びR^{A2}の一方が水素であり；

—L²が1又は2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^c(C₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)、又はC₁～C₆(たとえば、C₁～C₃)のチオアルコキシ、たとえば、—SCH₃)によって置換されるメチレンであることができる。

【0246】

L^1 及び L^2 のそれぞれが 1 又は 2 (たとえば、1) の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、 R^c は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。たとえば、

— R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが水素以外の置換基 (たとえば、その 1 つが CH_3 である) であることができ、

— L^1 及び L^2 のそれぞれが $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 によって置換されるメチレンである。

【0247】

一部の実施形態では、

10

A は、環原子の 1～2 が N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、ヘテロシクロアルキレンが (a) オキソ 1 つで置換される及び (b) 1～4 の、独立して選択された R^a によってさらに任意で置換される 3～5 (たとえば、5) の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであり；

L^1 は、1～2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ (たとえば、 $C_1 \sim C_2$) の直鎖アルキレンであり；

L^2 は、式 (I) の A を式 (I) の Z に直接接続する結合である。

変数 Z

【0248】

[I]

20

一部の実施形態では、Z は、

(i) — $NR^{10}R^{11}$ 又は

(ii) — $C(O)NR^{10}R^{11}$ 又は

(iii) — OR^{12} 又は

(iv) n が 0、1 若しくは 2 である場合の — $S(O)_nR^{13}$ 又は

(v) 1～3 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、NC(O) ($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロシクロアルケニルが 1～4 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、5～6 の環原子を含有するヘテロシクロアルケニル；

(vi) 1～4 の、独立して選択された R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール；又は

30

(vii) 1～6 の環原子が独立して N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1～4 の、独立して選択された R^b によって任意で置換される、5～14 の環原子を含有するヘテロアリールである。

【0249】

特定の実施形態では、Z は先行する段落における (i)、(iii)、(iv)、(v)、(vi) 又は (vii) で定義されたとおりである。

【0250】

特定の実施形態では、Z は先行する段落における (i)、(iii)、(iv)、(v)、又は (vii) で定義されたとおりである。

40

【0251】

特定の実施形態では、Z は先行する段落における (i)、(iii)、(v)、又は (vii) で定義されたとおりである。

【0252】

特定の実施形態では、Z は先行する段落における (i)、(iii) 又は (iv) で定義されたとおりである。

【0253】

特定の実施形態では、Z は

(i) — $NR^{10}R^{11}$ 又は

(iii) — OR^{12} 又は

50

(v) 1～3の環原子は独立してN、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、NC(O)(C₁～C₆のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルケニルが1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される、5～6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニルである。

【0254】

特定の実施形態では、Zは(i) -NR¹⁰R¹¹又は(iii) -OR¹²である。

【0255】

特定の実施形態では、Zは(i) -NR¹⁰R¹¹又は(iv)nが0、1若しくは2である場合の-S(O)_nR¹³である。

【0256】

特定の実施形態では、Zは(iii) -OR¹²又は(iv)nが0、1若しくは2である場合の-S(O)_nR¹³である。

【0257】

特定の実施形態では、Zはその構造の一部(たとえば、融合環又は結合によって別の環に連結された)としてヘテロシクリル(たとえば、窒素様のヘテロシクリル、たとえば、ピペラジニル又はピペリジニル)を包含しない。

【0258】

特定の実施形態では、Zは、環原子の1～3が独立してN、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、NC(O)(C₁～C₆のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルケニルが1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される、5～6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニル以外である。

【0259】

特定の実施形態では、Zは、環原子の1～6が独立してN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～4の、独立して選択されたR^bによって任意で置換される、5～14の環原子を含有するヘテロアリール以外(たとえば、ピリジル以外)である。

【0260】

[II]

一部の実施形態では、Zは-NR¹⁰R¹¹である。

【0261】

[A]

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は水素であり、R¹⁰及びR¹¹の他方は水素以外の置換基である。

【0262】

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は水素又は水素以外の置換基であり、R¹⁰及びR¹¹の他方は水素以外の置換基である。

【0263】

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹のそれぞれは水素以外の置換基である。

【0264】

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹のそれぞれは水素である。

【0265】

[B]

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は、以下の(b)、(c)、(g)～(k)及び(l)にまとめて描かれる置換基から独立して選択され、R¹⁰及びR¹¹は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る：

(b) 1～4のR^bで任意に置換されるC₆～C₁₀のアリール；

(c) 環原子の1～6が独立してN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～4のR^bによって任意で置換される、5～14の環原子を含有する上記ヘテロアリール；

(g) (1) アリール部分が1～4の、独立して選択されたR^bによって任意で置換され

10

20

30

40

50

る、及び(2)シクロアルキル部分が1~4の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、 $C_8 \sim C_{14}$ のアリールシクロアルキル；

(h)(1)アリール部分が1~4の、独立して選択された R^b によって任意で置換される、及び(2)ヘテロシクリル部分の環原子の1~2がN、NH、N($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、NC(O)($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、O及びSから独立して選択され、上記ヘテロシクリル部分が1~3の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、8~14の環原子を含有するアリールヘテロシクリル；

(i)(1)ヘテロアリール部分の環原子の1~2がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O及びSから選択され、上記ヘテロアリールが1~3の、独立して選択された R^b によって任意で置換される、及び(2)ヘテロシクリル部分の環原子の1~2がN、NH、N($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、NC(O)($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、O及びSから独立して選択され、上記ヘテロシクリル部分が1~3の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、8~14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリル；

(j)(1)ヘテロアリール部分の環原子の1~2がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O及びSから選択され、上記ヘテロアリール部分が1~3の、独立して選択された R^b によって任意で置換される、及び(2)シクロアルキル部分が1~4の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、8~14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキル；

(k)それぞれ1~4の、独立して選択された R^a によって任意で置換される $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル又は $C_3 \sim C_8$ のシクロアルケニル；及び

(l)アリール部分が1~4の、独立して選択された R^b によって任意で置換される $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル。

【0266】

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれが1~4の、独立して選択される R^a によって任意で置換される $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル又は $C_3 \sim C_8$ のシクロアルケニルであることはできない。

【0267】

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は、上記(b)、(c)、(g)~(j)及び(l)にまとめて描かれた置換基から独立して選択され、 R^{10} 及び R^{11} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0268】

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は、上記(b)、(c)、及び(g)~(j)にまとめて描かれた置換基から独立して選択され、 R^{10} 及び R^{11} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0269】

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は、以下から独立して選択され、 R^{10} 及び R^{11} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る：

(b)1~4の R^b で任意に置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール；

(c)環原子の1~6が独立してN、NH、N($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1~4の R^b によって任意で置換される、5~14の環原子を含有する上記ヘテロアリール。

【0270】

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は、1~4(たとえば、1~3、1~2又は1)の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール(たとえば、 C_6)であり、 R^{10} 及び R^{11} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0271】

特定の実施形態では、 R^b は各存在にて、ハロ；又は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、 $-NH(C_1 \sim C_6$ のアルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$ のアルキル)₂、及び $-NHC(O)(C_1 \sim C_6$ のアルキル)から

独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の、独立して選択された R^e によって任意で置換される。

【0272】

特定の実施形態では、 R^b は各存在にて、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の、独立して選択された R^e によって任意で置換される。実施形態では、 R^b はさらにハロを含むことができる。

【0273】

特定の実施形態では、 R^b は各存在にて、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の、独立して選択された R^e によって任意で置換される。実施形態では、 R^b はさらにハロを含むことができる。

10

【0274】

特定の実施形態では、 R^b は各存在にて、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の、独立して選択された R^e によって任意で置換される。実施形態では、 R^b は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 CH_3 ）である。実施形態では、 R^b はさらにハロを含むことができる。

【0275】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は、非置換のフェニルであり、 R^{10} 及び R^{11} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0276】

20

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は、1つの R^b で置換されるフェニルであり、 R^{10} 及び R^{11} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。 R^b は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^b は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 CH_3 ）であり得る）。たとえば、 R^{10} 及び R^{11} の一方は3-メトキシフェニルである。実施形態では、 R^b はさらにハロを含む。

【0277】

[C]

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方が、上記(b)、(c)、(g)～(k)及び(l)でまとめて描かれる置換基から独立して選択され、 R^{10} 及び R^{11} の他方は、

30

(a) 水素；又は

(d) それぞれ1～3の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル若しくは $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル）；又は

(e) $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{のハロアルキル})$ 若しくは $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ ；又は

(f) $C_2 \sim C_6$ のアルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ のアルキニルであることができる。

【0278】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は、

(a) 水素；又は

(d) それぞれ1～3の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル若しくは $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル）；又は

40

(e) $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{のハロアルキル})$ 若しくは $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ である。

【0279】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は、

(a) 水素；又は

(d) それぞれ1～3の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル若しくは $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル）；又は

(e) $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、若しくは $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{のハロアルキル})$ である。

50

【0280】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は、

(a) 水素；又は

(d) それぞれ 1～3 の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 ）；又は

(e) $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})$ 、たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 であることができる。

【0281】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は、

(a) 水素；又は

(d) それぞれ 1～3 の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 ）であることができる。

【0282】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は水素であることができる。

【0283】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は (d) 又は (e) 又はその任意のサブセットであることができる。

【0284】

[E]

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は 1～4 の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール（たとえば、 C_6 ）であり、他方は、水素又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 ）である。

【0285】

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は 1～4 の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール（たとえば、 C_6 ）であり、他方は水素である。

【0286】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は非置換のフェニルであり、他方は水素である。

【0287】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は 1つの R^b で置換されるフェニルであり、他方は水素である。実施形態では、 R^b は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ、たとえば、 OCH_3 ）である。たとえば、 R^{10} 及び R^{11} の一方は 3-メトキシフェニルであり、他方は水素である。

【0288】

[F]

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、任意で置換されたナフチルであることができない（たとえば、 R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは非置換のナフチルであることができない）。実施形態では、 R 及び R' が (1)、(2) 及び (4) に従って定義される場合、 R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは任意で置換されたナフチル（たとえば、非置換のナフチル）以外であり； A は、 $CR^{A1}R^{A2}$ （たとえば、 $CHOR^9$ 、たとえば、 $CHOH$ ）であり、 L^1 及び L^2 のそれぞれは $C_1 \sim C_3$ のアルキレン（たとえば、 L^1 及び L^2 のそれぞれは CH_2 ）である。

【0289】

[G]

一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は水素であり、他方は、環原子の 1～6 が独立して N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ のアルキル})$ 、 O 及び S から選択され、ヘテロアリールが 1～4 の R^b によって任意で置換される、5～14 の環原子を含有するヘテロアリールである。

【0290】

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は水素であり、他方は、環原子の 1～2

10

20

30

40

50

が独立してN、NH、N (C₁ ~ C₃ のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリーールが1 ~ 2のR^bによって任意で置換される、5 ~ 6の環原子を含有するヘテロアリーールである。

【0291】

[I I I]

一部の実施形態では、Zは-O R^{1 2}である。

【0292】

一部の実施形態では、R^{1 2}は、それぞれ1 ~ 3のR^cによって任意で置換されるC₁ ~ C₆のアルキル又はC₁ ~ C₆のハロアルキルである。

【0293】

一部の実施形態では、R^{1 2}は、1 ~ 3のR^cによって任意で置換されるC₁ ~ C₆のアルキルである。

【0294】

特定の実施形態では、R^{1 2}は、C₁ ~ C₆のアルキル（たとえば、C₁ ~ C₃のアルキル、たとえば、CH₃）である。

【0295】

特定の実施形態では、R^{1 2}は、C₁ ~ C₆のアルキル（たとえば、C₁ ~ C₃のアルキル、たとえば、CH₃）であり、それは、1 ~ 3（たとえば、1又は2、たとえば、1）のR^cによって任意で置換される。実施形態では、R^cの各存在は、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆のアルキル)₂、-NHC (O) (C₁ ~ C₆のアルキル)から独立して選択することができる。

【0296】

一部の実施形態では、R^{1 2}は、1 ~ 4（たとえば、1 ~ 3、1 ~ 2、又は1）のR^bによって任意で置換されるC₆ ~ C₁₀のアリーールである。

【0297】

特定の実施形態では、R^bは、各存在にて、ハロ；又はC₁ ~ C₆のアルコキシ、C₁ ~ C₆のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆のアルキル、C₁ ~ C₆のハロアルキル、-NH (C₁ ~ C₆のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆のアルキル)₂、及び-NHC (O) (C₁ ~ C₆のアルキル)から独立して選択され、そのそれぞれは、1 ~ 3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。

【0298】

特定の実施形態では、R^bは、各存在にて、C₁ ~ C₆のアルコキシ、C₁ ~ C₆のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆のチオアルコキシ、及びC₁ ~ C₆のチオハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1 ~ 3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。

【0299】

特定の実施形態では、R^bは、各存在にて、C₁ ~ C₆のアルコキシ、及びC₁ ~ C₆のハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1 ~ 3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。

【0300】

特定の実施形態では、R^bは、各存在にて、C₁ ~ C₆のアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1 ~ 3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。実施形態では、R^bは、C₁ ~ C₆のアルコキシ（たとえば、OCH₃）である。

【0301】

実施形態では、R^bはさらにハロを含むことができる。

【0302】

特定の実施形態では、R^{1 2}は非置換のフェニルである。

【0303】

特定の実施形態では、R^{1 2}はR^b 1つで置換されるフェニルである。R^bは本明細書

10

20

30

40

50

のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^b は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 OC_1H_3 ）であり得る）。たとえば、 R^{12} は 3-メトキシフェニルであることができる。

【0304】

[IV]

一部の実施形態では、Z は、n が 0、1、又は 2 であり得る $-S(O)_n R^{13}$ である。

【0305】

一部の実施形態では、 R^{13} は、1～4（たとえば、1～3、1～2、又は 1）の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールである。

10

【0306】

特定の実施形態では、 R^b は、各存在にて、ハロ；又は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})_2$ 、及び $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})$ から独立して選択され、そのそれぞれは、1～3 の、独立して選択された R^e によって任意で置換される。

【0307】

特定の実施形態では、 R^b は、各存在にて、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3 の、独立して選択された R^e によって任意で置換される。

20

【0308】

特定の実施形態では、 R^b は、各存在にて、各存在にて、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3 の、独立して選択された R^e によって任意で置換される。

【0309】

特定の実施形態では、 R^b は、各存在にて、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3 の、独立して選択された R^e によって任意で置換される。実施形態では、 R^b は、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 OC_1H_3 ）である。

30

【0310】

実施形態では、 R^b はさらにハロを含むことができる。

【0311】

特定の実施形態では、 R^{13} は非置換のフェニルである。

【0312】

特定の実施形態では、 R^{13} は R^b 1 つで置換されるフェニルである。 R^b は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^b は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 OC_1H_3 ）であり得る）。たとえば、 R^{13} は 3-メトキシフェニルであることができる。

【0313】

実施形態では、 R^{12} 及び／又は R^{13} は、置換されたフェニルであることができない。実施形態では、 R^{12} 及び／又は R^{13} は、定義（1）に従って R 及び R' が定義される場合、置換されたフェニルであることができず、A は、 $CR^A R^A$ （たとえば、 $CHOR^9$ 、たとえば、 $CHOH$ ）であり、 L^1 及び L^2 のそれぞれは $C_1 \sim C_3$ のアルキレン（たとえば、 L^1 及び L^2 のそれぞれは CH_2 ）である。

40

【0314】

[V]

一部の実施形態では、Z は、環原子の 1～3 が独立して N、NH、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})$ 、 $NC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})$ 、O 及び S から選択され、ヘテロシクロアルケニルが 1～4 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、5～6 の環

50

原子を含有するヘテロシクロアルケニルである。

【0315】

特定の実施形態では、Zは、環原子の1～3が独立してN、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、NC(O)(C₁～C₆のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルケニルが1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される、6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニルである。

【0316】

特定の実施形態では、環原子の1～3が独立してN、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、及びNC(O)(C₁～C₆のアルキル)から選択される。

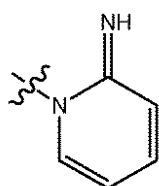
【0317】

特定の実施形態では、R^aは各存在にて、オキソ、チオキソ、=NH及びN(C₁～C₆のアルキル)、たとえば、=NHから独立して選択される。

【0318】

たとえば、Zは、

【化20】



であることができる。

【0319】

[V]

一部の実施形態では、Zは、環原子の1～6が独立してN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリアルが1～4のR^bによって任意で置換される、5～14の環原子を含有するヘテロアリアルである。

【0320】

特定の実施形態では、Zは、環原子の1～4が独立してN、NH、及びN(C₁～C₃のアルキル)から選択され、ヘテロアリアルが1～2のR^bによって任意で置換される、5～10の環原子を含有するヘテロアリアルである。

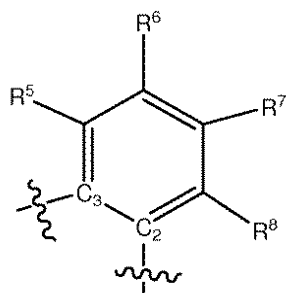
変数R及びR'

【0321】

[I]

一部の実施形態では、R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒に式(I I)

【化21】



(I I)

を有する縮合フェニル環を形成するが、

式中、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のそれぞれは独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフィド、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のハロチオアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆

10

20

30

40

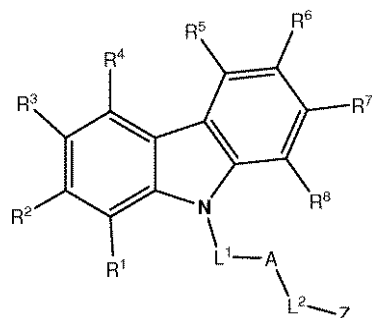
50

のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁-C₆のアルキル)、及びニトロから選択される。

【0322】

明瞭化の目的で、R及びR'がそれぞれC₂及びC₃と一緒に式(I I)を有するフェニル環を形成する化合物は、以下の一般式：

【化22】



10

(I I I)

を有する化合物に対応することが理解され、式中、R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L²、A及びZは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0323】

一部の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁~C₆のアルコキシ、C₁~C₆のチオアルコキシ、C₁~C₆のハロアルコキシ、C₁~C₆のチオハロアルコキシ、C₁~C₆のアルキル、C₁~C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~C₆のアルキル)、-N(C₁~C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁~C₆のアルキル)、及びニトロから選択され、そのほかは水素である。

20

【0324】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ハロ、C₁~C₆のアルコキシ、C₁~C₆のハロアルコキシ、C₁~C₆のアルキル及びC₁~C₆のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、そのほかは水素である。

30

【0325】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ハロ、C₁~C₆のアルキル及びC₁~C₆のハロアルキルから選択され、そのほかは水素である。

【0326】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ハロ、及びC₁~C₆のアルキルから選択され、そのほかは水素である。

【0327】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ハロ（たとえば、ブromo又はクロロ）、及びC₁~C₆のアルキルであり、そのほかは水素である。

40

【0328】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ブromoであり、そのほかは水素である。

【0329】

一部の実施形態では、R⁶は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁~C₆のアルコキシ、C₁~C₆のチオアルコキシ、C₁~C₆のハロアルコキシ、C₁~C₆のチオハロアルコキシ、C₁~C₆のアルキル、C₁~C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~C₆のアルキル)、-N(C₁~C₆のアルキル)₂、-NHC(O)

50

) ($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、及びニトロから選択され、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0330】

特定の実施形態では、 R^6 は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ のアルキル})$ 、及びニトロから選択され、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である。

【0331】

10

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0332】

特定の実施形態では、 R^6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である。

【0333】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルから選択され、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

20

【0334】

特定の実施形態では、 R^6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルから選択され、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である。

【0335】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択され、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0336】

特定の実施形態では、 R^6 は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択され、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である。

30

【0337】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロ（たとえば、ブロモ又はクロロ）であり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0338】

特定の実施形態では、 R^6 は、ハロ（たとえば、ブロモ又はクロロ）であり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である。

【0339】

一部の実施形態では、 R^6 はブロモであり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

40

【0340】

特定の実施形態では、 R^6 はブロモであり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である。

【0341】

一部の実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは、独立して水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択される。

【0342】

特定の実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは、独立して水素及びハロ（たとえば、ブロモ又はクロロ）から選択される。

【0343】

50

一部の実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である。

【0344】

一部の実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 のうちの、いずれか1以上が水素以外の置換基である場合、上記置換基又は上記置換基のそれぞれは $C_1 \sim C_6$ のアルキル（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル、たとえば、 CH_3 ）以外である。

【0345】

実施形態は、以下で記載されるものを含む（が、これらには限定されない）本明細書のどこかで記載される特徴のいずれか1以上を包含することができる。

【0346】

{A}

10

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{のアルキル})$ 、及びニトロから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）。

R^3 は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）。

20

R^3 は、ハロ（たとえば、プロモ又はクロロ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）。

R^3 は、プロモであり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）。

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは独立して水素及びハロ（たとえば、プロモ又はクロロ）から選択される。

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

30

【0347】

{B}

L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、1～2の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである。

L^1 及び L^2 のそれぞれは CH_2 である。

L^1 及び L^2 の一方（たとえば、 L^1 ）は CH_2 であり、他方（たとえば、 L^2 ）は1又は2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、 R^c は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

L^1 及び L^2 のそれぞれは、1又は2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、 R^c は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

40

L^1 は、1～2の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ （たとえば、 $C_1 \sim C_2$ ）の直鎖アルキレンであり、 L^2 は、式(I)のAを式(I)のZに直接接続する結合である。

【0348】

{C}

R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 であり、他方は水素である。実施形態では、 R^9 は水素であることができる。 R^9 は $C_1 \sim C_3$ のアルキル、（たとえば、 CH_3 ）であることができる。

R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロ（たとえば、フルオロ）であることができ、他方は水素

50

である。

R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれは水素以外の置換基であることができる。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれはハロ（たとえば、フルオロ）であることができる。別の例として、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 （たとえば、 OR^9 は水素である。）であり、他方は $C_1 \sim C_3$ のアルキル、（たとえば、 CH_3 ）である。

R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれは水素である。

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又は OR^9 から選択される $CR^{A1}R^{A2}$ であり； L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、1～2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである。

10

【0349】

{D}

Z は、 $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} 及び R^{11} は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

R^{10} 及び R^{11} の一方は、1～4 の R^b で任意に置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールである。実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキル、（たとえば、 CH_3 ）である。実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は水素である。

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は非置換のフェニルであり、他方は水素である。

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は1つの R^b で置換されるフェニルであり、他方は水素である。実施形態では、 R^b は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ、たとえば、 OCH_3 ）である。たとえば、 R^{10} 及び R^{11} の一方は3-メトキシフェニルであり、他方は水素である。

20

Z は OR^{12} 又は $-S(O)_nR^{13}$ であり、 R^{12} 及び R^{13} は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

【0350】

実施形態は、{A}、{B}、{C}、及び {D} のうちのいずれか1、2、3、若しくは4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0351】

一部の実施形態では、

30

R^3 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、ブロモ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）；及び

R^6 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、ブロモ）であり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である）

【0352】

一部の実施形態では、

R^3 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、ブロモ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）；及び

40

R^6 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、ブロモ）であり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である）；及び

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又は OR^9 から選択される $CR^{A1}R^{A2}$ であり； L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、1～2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである

50

。

実施形態は、本明細書で記載される特徴（たとえば、上記 {B} 及び {C} のもとで記載されたような）のいずれか 1 以上を包含することができる。

【0353】

一部の実施形態では、

R^3 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、ブromo）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）；及び

R^6 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、ブromo）であり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る（たとえば、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である）；及び

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又は OR^9 から選択される $CR^{A1}R^{A2}$ であり； L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、1～2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである；及び

Z は、 $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} 及び R^{11} は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る。

実施形態は、本明細書で記載される特徴（たとえば、上記 {B}、{C} 及び {D} のもとで記載されたような）のいずれか 1 以上を包含することができる。

【0354】

一部の実施形態では、

L^1 及び L^2 のそれぞれが CH_2 であり；

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OR^9 であり、他方が水素である $CR^{A1}R^{A2}$ であり；

Z は $-NR^{10}R^{11}$ であり；

R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、

(a) 水素、

(b) 1～4 の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール

(d) それぞれ 1～3 の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル若しくは $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル

(f) $C_2 \sim C_6$ のアルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ のアルキニルから独立して選択される

。

実施形態は、本明細書で記載される特徴（たとえば、上記 {A}、{C} 及び {D} のもとで記載されたような）のいずれか 1 以上を包含することができる。

【0355】

一部の実施形態では、

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルから選択される $CR^{A1}R^{A2}$ であり；又は

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がハロ（たとえば、フルオロ）であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が独立して水素、ハロ又は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、水素）から選択される $CR^{A1}R^{A2}$ であり；又は

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がハロ（たとえば、フルオロ）であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が水素である $CR^{A1}R^{A2}$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 及び Z は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；又はその塩（薬学上許容可能な塩）。

実施形態は、{A}、{B}、{C}、及び {D} のいずれか 1、2、3、若しくは 4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0356】

一部の実施形態では、

R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 であり得る。実施形態では、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は、本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は、水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルであることができる。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方は OR^9 であることができ、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方は水素である。実施形態では、 R^9 は水素であることができ；及び

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 及び Z は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；又はその塩（薬学上許容可能な塩）。

実施形態では、たとえば、 A が $CHOH$ であり、 Z が $NR^{10}R^{11}$ である場合、以下の1以上が適用される：

— R^3 及び R^6 のそれぞれが CH_3 であり；及び／又は R^3 及び R^6 のそれぞれがブロモであり；及び／又は R^3 及び R^6 のそれぞれがクロロであり；及び／又は R^3 及び R^6 の一方が CH_3 （たとえば、 R^6 ）であり、他方がブロモ（たとえば、 R^3 ）である；

— R^{10} 及び R^{11} のそれぞれが水素以外である；

— R^{10} 及び R^{11} のそれぞれが水素である；

— R^{10} 及び R^{11} の一方が本明細書のどこかで定義されるようなヘテロアリアルである；

— L^1 及び／又は L^2 が $C_2 \sim C_3$ のアルキレン（任意で置換される）である；

— (B) 及び／又は (C) が適用される。

実施形態は、 $\{A\}$ 、 $\{B\}$ 、 $\{C\}$ 、及び $\{D\}$ のいずれか1、2、3、若しくは4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0357】

一部の実施形態では、 Z は $NR^{10}R^{11}$ 以外であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 Z 及び A は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）。実施形態では、(B) 及び／又は (C) が適用される。実施形態は、 $\{A\}$ 、 $\{B\}$ 、 $\{C\}$ 、及び $\{D\}$ のいずれか1、2、3、若しくは4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0358】

一部の実施形態では、 Z は OR^{12} 及び／又は $S(O)_nR^{13}$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 Z 及び A は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）。実施形態では、(B) 及び／又は (C) が適用される。実施形態は、 $\{A\}$ 、 $\{B\}$ 、 $\{C\}$ 、及び $\{D\}$ のいずれか1、2、3、若しくは4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0359】

一部の実施形態では、 A は、 $(ii) C=O$ 及び／又は (iv) 環原子の1～2が独立して N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ のアルキル})$ 、 O 及び S から選択され、ヘテロシクロアルキレンが (a) オキソ1つで置換される及び (b) 1～4の、独立して選択された R^a によってさらに任意で置換される、3～5の環原子を含有する上記ヘテロシクロアルキレンであり； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 Z 及び A は本明細書のどこかで定義されたとおりであり得る；又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）。実施形態は、 $\{A\}$ 、 $\{B\}$ 、 $\{C\}$ 、及び $\{D\}$ のいずれか1、2、3、若しくは4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0360】

[II]

一部の実施形態では、 R 及び R' はそれぞれ独立して水素、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルである。

実施形態では、 R 及び R' はそれぞれ同一であることができ、又は異なっていることができる。

特定の実施形態では、 R 及び R' はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば

10

20

30

40

50

、R 及び R ' のそれぞれは C H ₃ である。

ほかの実施形態では、R 及び R ' はそれぞれ水素である。

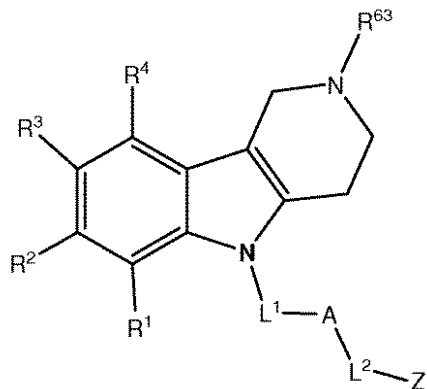
実施形態は、式 (I I I) と併せて記載されたものを含む (が、これらに限定されない) 本明細書のどこかに記載される特徴のいずれか 1 以上を包含することができる。

【 0 3 6 1 】

[I I I]

一部の実施形態では、R 及び R ' はそれぞれ C ₂ 及び C ₃ と一緒になって 5 ～ 6 の環原子を含有する縮合複素環を形成し、その際、環原子の 1 ～ 2 は N、NH、N (C ₁ ～ C ₆ のアルキル)、N C (O) (C ₁ ～ C ₆ のアルキル)、O 及び S から選択され、上記複素環は 1 ～ 3 の、独立して選択された R ^a によって任意で置換される。明瞭化及び説明の目的で、これら化合物の非限定例が以下で提供され (式 (I V))、

【化 2 3】



(I V)

式中、R ¹、R ²、R ³、R ⁴、L ¹、L ²、Z 及び A は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。ここで、R 及び R ' はそれぞれ C ₂ 及び C ₃ と一緒になって 5 ～ 6 の環原子を含有する縮合複素環を形成する。

【 0 3 6 2 】

実施形態は、式 (I I I) と併せて記載されるものを含む (が、これらに限定されない) 本明細書のどこかで記載される特徴のいずれか 1 以上を包含することができる。特定の
実施形態では、R ^{6 3} は水素又は C ₁ ～ C ₃ のアルキル、 (たとえば、C H ₃) である
ことができる。

【 0 3 6 3 】

一部の実施形態では、以下が提供される：

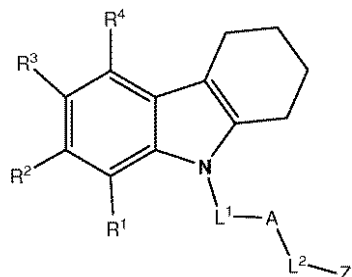
- (i) L ¹ 及び L ² はそれぞれ、A が C H ₂ である場合、1 ～ 2 の、独立して選択された R ^c によって任意で置換される C ₁ ～ C ₃ のアルキレンでなければならない、又は
- (i i) Z は 5 ～ 1 4 (たとえば、5 ～ 6 若しくは 6) の環原子を含有するヘテロアリアルであって、環原子の 1 ～ 6 は N、NH、N (C ₁ ～ C ₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロアリアルは 1 ～ 4 の、独立して選択された R ^b によって任意で置換されるもの以外でなければならない、たとえば、置換ピリジル以外、たとえば、C ₁ ～ C ₃ のアルキル (たとえば、C H ₃) で置換されたピリジル以外、たとえば、2 - 若しくは 6 - メチルピリジル以外でなければならない。

【 0 3 6 4 】

[I V]

一部の実施形態では、R 及び R ' はそれぞれ C ₂ 及び C ₃ と一緒になって、1 ～ 4 の、独立して選択された R ^a によって任意で置換される縮合 C ₅ ～ C ₆ のシクロアルキル環を形成する。明瞭化及び説明の目的で、これら化合物の非限定例が以下で提供され (式 (V))、

【化 2 4】



(V)

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 Z 及び A は本明細書のどこかで定義されるところであり得る。ここで、 R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒に縮合 C_6 のシクロアルキル環を形成する。実施形態は、式(III)と併せて記載されるものを含む(が、これらに限定されない)本明細書のどこかで記載される特徴のいずれの1以上をも包含することができる。

【0365】

[V]

一部の実施形態では、 R 及び R' はそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒に縮合ヘテロアリール環を形成し、その際、環原子の1~2は N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{のアリール})$ 、 O 及び S から選択され、上記ヘテロアリール環は1~3の、独立して選択された R^b によって任意で置換される。たとえば、実施例13における表題の化合物を参照のこと。実施形態は、式(III)と併せて記載されるものを含む(が、これらに限定されない)本明細書のどこかで記載される特徴のいずれの1以上をも包含することができる。

【0366】

本明細書に記載される任意の属、亜属又は特定の化合物は、本明細書に記載される1以上の立体化学的特性(たとえば、概要で記述されたような)を含むことができる。

化合物の形態及び塩

【0367】

本願で開示する実施形態の化合物は1以上の不斉中心を含有してもよく、したがって、ラセミ体及びラセミ混合物、エナンチオマーを濃縮した混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマー及びジアステレオマー混合物として存在する。これら化合物のそのような異性体はすべて明らかに本願で開示する実施形態に包含される。本願で開示する実施形態の化合物はまた、結合(たとえば、炭素-炭素結合、アミド結合のような炭素-窒素結合)を含有してもよく、その際、結合回転は特定の結合の周辺に限定され、たとえば、限定は環又は二重結合から生じる。従って、*cis/trans*異性体及び*E/Z*異性体及び回転異性体はすべて明らかに本願で開示する実施形態に包含される。本願で開示する実施形態の化合物は複数の互変体形態で表されてもよく、そのような場合では、本願で開示する実施形態は、たった1つの互変体形態が表されてもよいにもかかわらず、本明細書に記載される化合物の互変体形態すべてを明らかに包含する。そのような化合物のそのような異性体形態すべてが明らかに本願で開示する実施形態に包含される。

【0368】

ジアステレオマー塩形成、速度論的分割及び不斉合成を含むが、これらに限定されない、当業者に知られている常法によって光学異性体を純粋な形態で得ることができる。たとえば、そのそれぞれの全体が参照によって本明細書に組み入れられるJacquesら、*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.ら、*Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. *Tables of Reso*

10

20

30

40

50

living Agents and Optical Resolutions. p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。本願で開示する実施形態は、あらゆる可能性のある位置異性体を包含することが理解され、それは、カラムクロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、及び高速液体クロマトグラフィを含むが、これらに限定されない、当業者に既知の標準的な分離法によって得ることができる。

【0369】

本願で開示する実施形態の化合物は、該当する場合、化合物自体と並んで、その塩及びそのプロドラッグを包含する。塩は、たとえば、アニオンと、本明細書で記載される化合物上の正に荷電した置換基（たとえば、アミノ）との間で形成することができる。好適なアニオンには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、流酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩及び酢酸塩が挙げられる。同様に、塩は、カチオンと、本明細書で記載される化合物上の負に荷電した置換基（たとえば、カルボン酸塩）との間で形成することができる。好適なカチオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、たとえば、テトラメチルアンモニウムイオンのようなアンモニウムカチオンが挙げられる。プロドラッグの例には、カルボン酸基の $C_1 \sim 6$ アルキルエステルが挙げられ、それは対象への投与の際、活性化合物を提供することが可能である。

【0370】

本願で開示する実施形態の化合物の薬学上許容可能な塩には、薬学上許容可能な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが挙げられる。本明細書で使用されるとき、「薬学上許容可能な塩」という用語は、本明細書で開示される化合物に薬学上許容可能な酸又は塩基を添加することによって形成される塩を指す。本明細書で使用されるとき、「薬学上許容可能な」という語句は、毒性学的な視点から医薬適用での使用に許容可能であり、有効成分と有害に相互作用しない物質を指す。

【0371】

好適な酸性塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩及びウンデカン酸塩が挙げられる。たとえば、シュウ酸のようなそのほかの酸は、それ自体薬学上許容可能ではないが、本願で開示する実施形態の化合物及びその薬学上許容可能な酸付加塩を得ることにおける中間体として有用な塩の調製に採用されてもよい。適当な塩基に由来する塩には、アルカリ金属（たとえば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（たとえば、マグネシウム）、アンモニウム及び $N-(\text{アルキル})_4^+$ の塩が挙げられる。本願で開示する実施形態はまた、本明細書で開示される化合物の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。そのような四級化によって水又は油に溶解可能な又は分散可能な生成物を得てもよい。本明細書の式のいずれかの化合物の塩の形態が、カルボキシル基のアミノ酸塩（たとえば、L-アルギニン、-リジン、-ヒスチジンの塩）であることができる。

【0372】

好適な塩のリストは、そのそれぞれの全体が参照によって本明細書に組み入れられる Remington の Pharmaceutical Sciences, 17th, Mack Publishing Company 編, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); 及び "Pharmaceutical Salts: Prope

10

20

30

40

50

rties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. 及び Stahl, P. H. (編) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8] に見い出される。

【0373】

化合物の中性形態は、塩を塩基又は酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって再生してもよい。化合物の親形態は、たとえば、極性溶媒における溶解性のような特定の物性で種々の塩の形態とは異なるが、それ以外は、塩は本願で開示する実施形態の目的で化合物の親形態と同等である。

【0374】

塩の形態に加えて、本願で開示する実施形態はプロドラッグの形態である化合物を提供する。本明細書で記載される化合物のプロドラッグは、生理的条件下で化学変化を受け、本願で開示する実施形態の化合物を提供する化合物である。さらに、生体外環境にて化学的方法又は生化学的方法によってプロドラッグを本願で開示する実施形態の化合物に変換することができる。たとえば、好適な酵素又は化学剤と共に経皮貼付剤リザーバに置かれると、プロドラッグを本願で開示する実施形態の化合物に緩やかに変換することができる。プロドラッグは場合によっては、親薬剤よりも投与するのが容易であり得るので、有用であることが多い。それらは、たとえば、親薬剤よりも経口投与によってさらに生体利用効率が良い場合がある。プロドラッグは医薬組成物にて親薬剤よりも改善された溶解度を有し得る。たとえば、プロドラッグの加水分解又は酸化的活性化を頼るもののような多種多様なプロドラッグ誘導体が当該技術で既知である。プロドラッグの例は、限定しないで、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで代謝的に活性実体であるカルボン酸に加水分解される本願で開示する実施形態の化合物である。さらなる例には、本願で開示する実施形態の化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

【0375】

本願で開示する実施形態はまた、化合物の種々の水和物及び溶媒和物の形態も包含する。

【0376】

本願で開示する実施形態の化合物はまた、そのような化合物を構成する1以上の原子にて不自然な比率の原子同位体も含有してもよい。たとえば、化合物は、たとえば、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) 又は炭素-14 (^{14}C) のような放射性同位体によって放射性標識されてもよい。本願で開示する実施形態の化合物の同位体変異は、放射性であろうとなかろうと、すべて本願で開示する実施形態の範囲内に包含されることが意図される。

合成

【0377】

本願で開示する実施形態の化合物は、実施例の項で概説される手順に従って、市販の出発物質、文献で既知の化合物又は容易に調製される中間体から、当業者に既知の標準的な合成方法及び手順を用いて従来のように調製することができる。有機分子を調製するための標準的な合成方法及び手順並びに官能基の変換及び操作は、関連する科学文献から又は当該分野の標準的な教科書から容易に得ることができる。典型的な又は好ましい処理条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に言及されない限り、そのほかの処理条件も使用することができることが十分に理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒によって異なり得るが、そのような条件は日常的な最適化手順によって当業者により決定され得る。有機合成の当業者は、提示される合成工程の性質及び順序が、本明細書で記載される化合物の形成を最適化する目的で異なってもよいことを認識するであろう。

【0378】

本明細書で記載される化合物を合成するのに有用な合成化学変換（保護基の方法論を含む）は、当該技術で既知であり、たとえば、R. C. Larock, Compreh

10

20

30

40

50

sive Organic Transformations, 2d. ed., Wiley-VCH Publishers (1999); P. G. M. Wuts及びT. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley and Sons (2007); L. Fieser及びM. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 及びL. Paquette編、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) 及びそのそれに続く版に記載されるようなものが挙げられる。

10

【0379】

本明細書で記載される処理工程は、当該技術で既知の好適な方法に従ってモニターすることができる。たとえば、分光分析手段、たとえば、核磁気共鳴分光分析（たとえば、 ^1H 又は ^{13}C ）、赤外線分光分析（FT-IR）、分光光度法（たとえば、UV-可視）、若しくは質量分光法（MS）、又はクロマトグラフィ、たとえば、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）若しくは薄層クロマトグラフィ（TLC）によって生成物の形成をモニターすることができる。

【0380】

化合物の調製には、種々の化学基の保護及び脱保護が関与し得る。保護及び脱保護の必要性、並びに適当な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学反応は、たとえば、その全体が参照によって本明細書に組み入れられるGreeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版、Wiley & Sons, 1991に見い出すことができる。

20

【0381】

本明細書に記載される処理の反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒にて実施することができる。好適な溶媒は、反応が行われる温度にて、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度にて、出発物質（反応物）、中間体、又は生成物と実質的に非反応性であり得る。1種の溶媒または1を超える溶媒の混合物にて所与の反応を実施することができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に好適な溶媒を選択することができる。

30

【0382】

当該分野で既知の多数の方法のいずれかによって化合物のラセミ混合物の分割を行うことができる。例となる方法には、それぞれ相当するアルコール又はアミンのMosherのエステル又はアミドの調製が挙げられる。次いでプロトン及び/又は ^{19}F のNMR分光分析によってエステル又はアミドの絶対配置を決定する。例となる方法には、光学的に活性のある塩形成有機酸である「キラル分割酸」を用いた分画再結晶化が挙げられる。分画再結晶化法に好適な分割剤は、たとえば、光学的に活性のある酸、たとえば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又は種々の光学的に活性のあるカンファースルホン酸のD及びLの形態である。ラセミ混合物の分割はまた、光学的に活性のある分割剤（たとえば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を詰めたカラムでの溶出によっても実施することができる。好適な溶出溶媒組成は、当業者によって決定され得る。

40

【0383】

たとえば、以下に記載されるような反応経路及び技法を用いて本願で開示する実施形態の化合物を調製することができる。

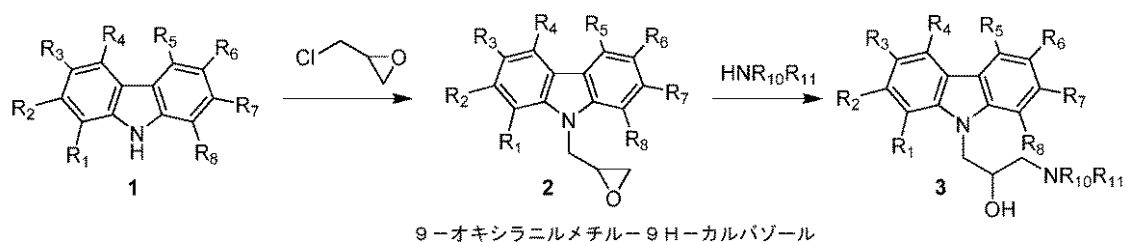
【0384】

式3の一連のカルバゾール1, 2-アミノアルコール化合物は、スキーム1に概説される方法によって調製することができる。たとえば、水素化ナトリウムのような強塩基の存在下での式1の適当に置換されたカルバゾールとエピクロロヒドリンから、式2の9-オキシラニルメチルー9H-カルバゾールが調製され得る。

50

スキーム 1

【化 2 5】



10

【0385】

1級又は2級のアミンの存在下で式のオキシラニル環を開環して式3の1, 2-アミノアルコールを製造してもよい。そのような反応性の1級又は2級のアミンには、3-フェニルアリアルアミン、及びN-置換のピペラジン類、などが挙げられるが、これらに限定されない。

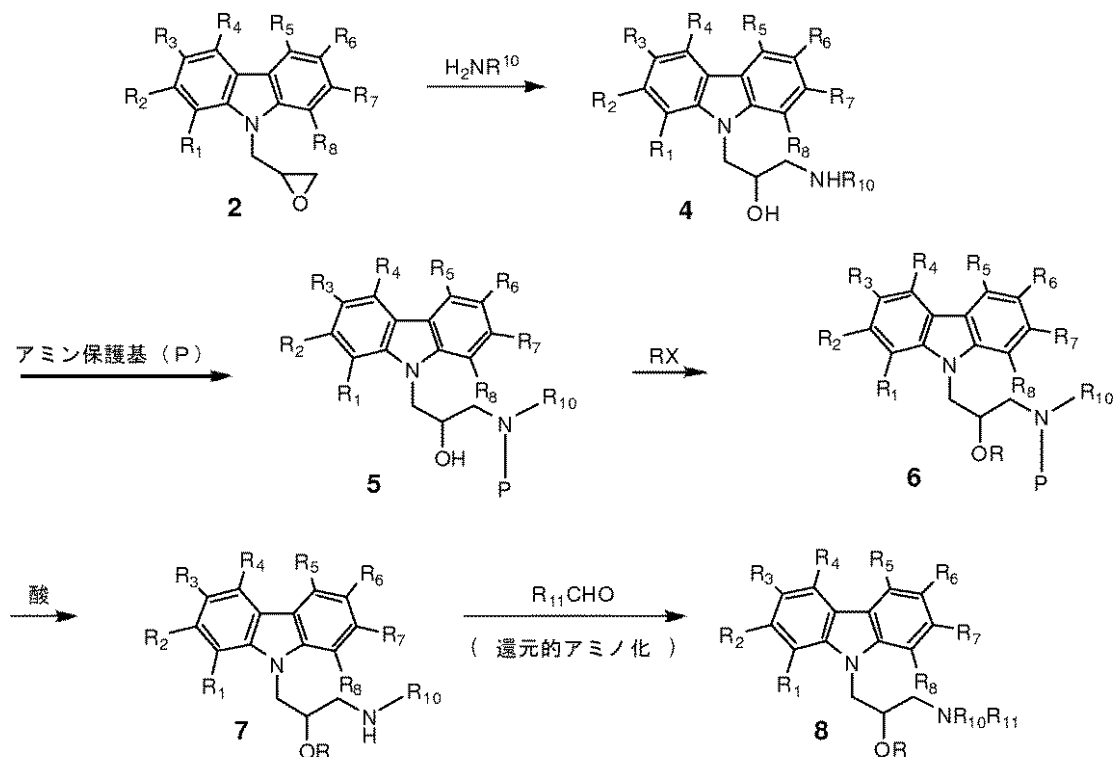
【0386】

或いは、スキーム2で概説される方法によって式8の種々のカルバゾール1, 2-アミノアルコール化合物を調製することができる。1級アミン、 H_2NR^{10} によって式2の9-オキシラニルメチル-9H-カルバゾールのエポキシドを開環して式4の2級アミノアルコールを製造し、次いで、たとえば、tert-ブトキシカルボニル (Boc) のようなアミン保護基 (P) によって保護し、式5の保護されたアミノアルコールを得てもよい。次に、たとえば、水素化ナトリウムのような強塩基と、たとえば、アルキルハロゲン化合物、トシレート、トリフレート又はメシレートのようなアルキル化剤 (RX) によって式5のヒドロキシル基をアルキル化し、式6のエーテルを製造してもよい。好適な酸の存在下でのアミン保護基の取り外しによって式7の所望のORエーテル化合物を提供することができる。最終的に、アルデヒドと、たとえば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム ($NaCNBH_3$) のような還元剤の存在下で式7の2級アミンの還元的アルキル化を達成して式8の3級1, 2-アミノアルコールを提供してもよい。

20

スキーム 2

【化 2 6】



10

20

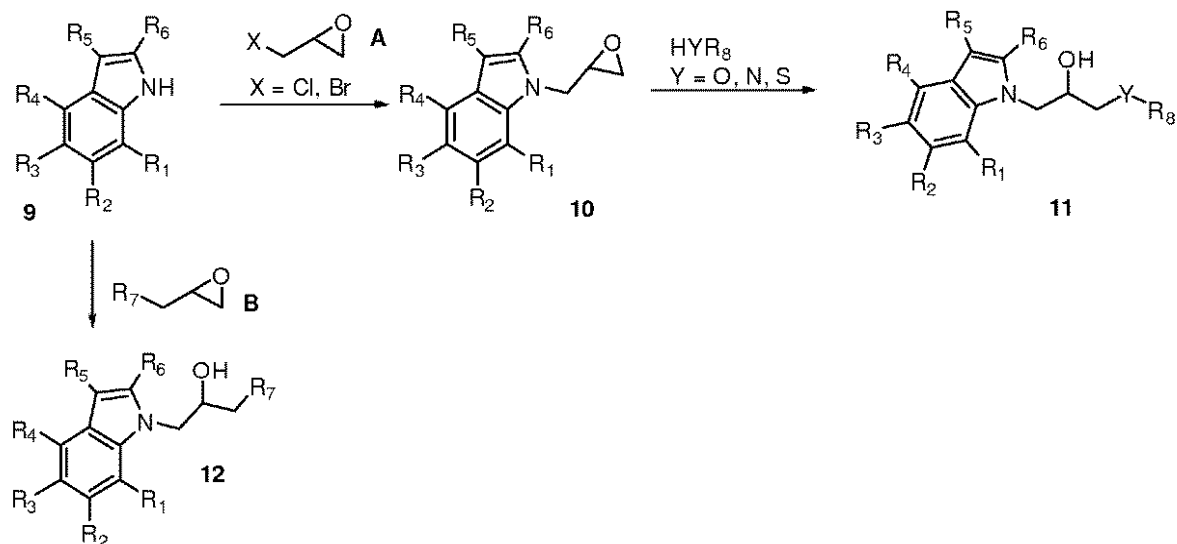
【0387】

スキーム 3 で以下に概説される方法によって式 11 及び 12 の一連の置換インドール化合物を調製することができる。たとえば、水酸化カリウム (KOH) 又は *n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi) のような強塩基の存在下で、たとえば、エピクロロヒドリン又はエピブロモヒドリンのようなエポキシド A による式 9 のインドールのアルキル化によって式 11 の化合物を調製して式 10 のオキシラニルインドールを製造してもよい。次に、強塩基又は、たとえば、臭化リチウム (LiBr) または塩化ビスマス (BiCl₃) のような穏やかなルイス酸の存在下での 1 級アミン、置換アルコール又はチオールによる式 10

30

スキーム 3

【化 2 7】



40

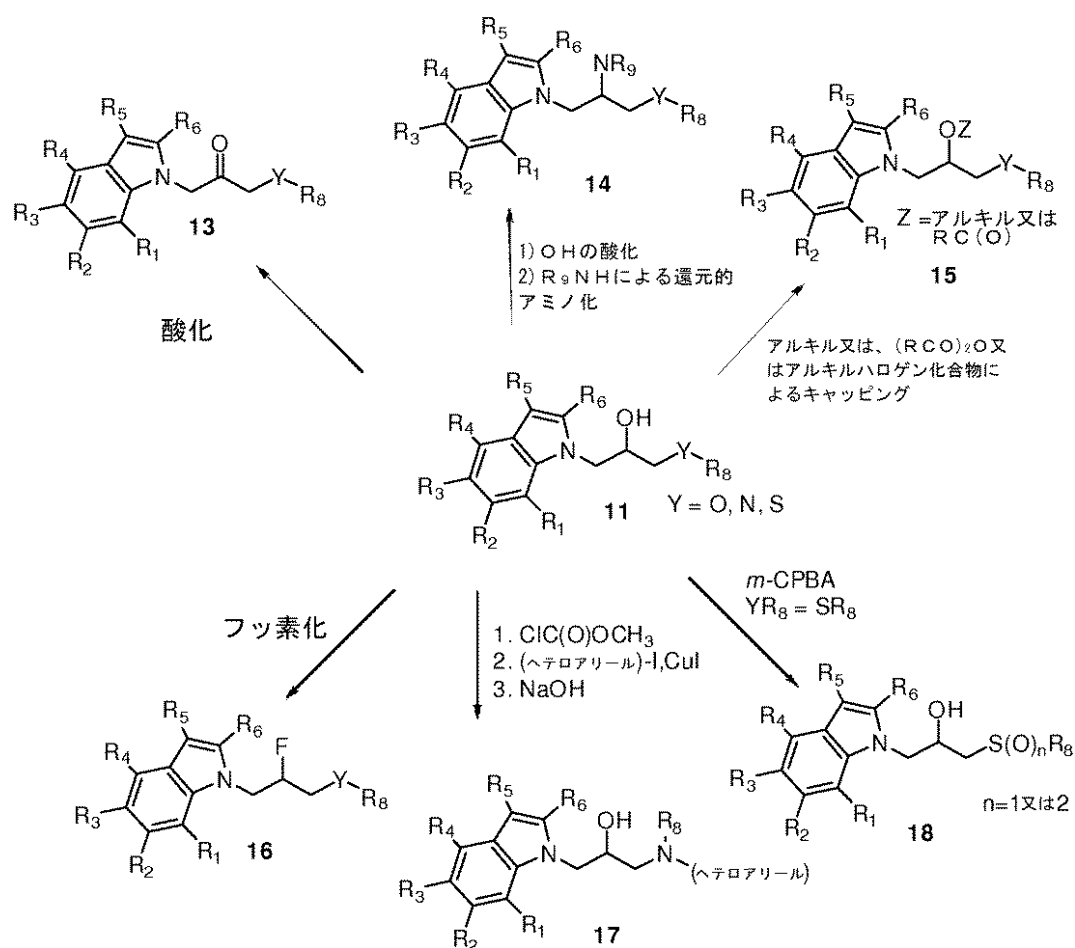
50

【0388】

加えて、スキーム4にて概説される方法に従って種々のエポキシド誘導体を調製することができる。酸化剤を用いて、又はSwern様酸化条件下にて式11の化合物の2級アルコールを酸化して式13のケトンを提供してもよく、それはさらに還元的アミノ化を受けて化合物14のアミンを提供することができる。或いは、無水カルボン酸（ $Z = R''C(O)$ の場合）又はエーテル（ $Z = \text{アルキル}$ の場合）を用いて、標準的なアルキル化を用いて2級アルコールを変換して式15の化合物を製造してもよい。式11のアルコールの、たとえば、三フッ化ジエチルアミノイオウ（DAST）のようなフッ素化剤との反応によって式16のフッ素化合物を調製してもよい。触媒量のヨウ化銅とヨウ化ヘテロアリールの存在下で、式11（ $Y = N$ の場合）の化合物から出発して、式17の窒素ヘテロアリール化合物を調製してもよい。最終的に、酸化条件下、たとえばm-クロロペルオキシ安息香酸（m-CPBA）の存在下で、式11（ $Y = S$ の場合）のスルフィドから出発して、式18のスルホキシド及びスルホンに調製してもよい。

スキーム4

【化28】



医薬組成物

【0389】

「薬学上許容可能な担体」という用語は、本願で開示する実施形態の化合物と共に対象（たとえば、患者）に投与されてもよい、且つ、その薬理学的な活性を破壊せず、治療上の量の化合物を送達するのに十分な用量で投与された場合非毒性である担体又はアジュバントを指す。

【0390】

本願で開示する実施形態の組成物で使用されてもよい薬学上許容可能な担体、アジュバント及びビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン

、たとえば、d- α -トコフェロールフェニルエチレングリコール1000スクシネートのような自己乳化剤送達システム（SEDDS）、たとえば、ツイーン又はそのほかの類似のポリマー送達マトリクスのような医薬投与形態で使用される界面活性剤、たとえば、ヒトの血清アルブミンのような血清タンパク質、たとえば、リン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムのような緩衝液物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、又はたとえば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩のような電解質、コロイド状シリカ、三珪酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。たとえば、 α -、 β -及び γ -シクロデキストリンのようなシクロデキストリン、又はたとえば、2-及び3-ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリンを含むヒドロキシアシルシクロデキストリンのような化学的に修飾された誘導体、又はそのほかの可溶性誘導体も、本明細書で記載される式の化合物の送達を高めるのに有利に使用されてもよい。

10

【0391】

投与のための組成物は、バルク液体溶液若しくは懸濁液、又はバルク粉末の形態を取ることができる。しかしながら、さらに一般的には、組成物は正確な投与を円滑にするために単位投与形態で提示される。「単位投与形態」という用語は、ヒト対象及びそのほかの哺乳類についての単一の投与量として好適な物理的に分離した単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤と共に、所望の治療効果を生成するように算出された活性物質の所定の量を含有する。典型的な単位投与形態には、液体組成物の事前に満たされた、事前に測定されたアンプル若しくはシリンジ、又は固形組成物の場合、丸薬、錠剤、カプセル、トローチなどが挙げられる。そのような組成物では、化合物は通常、小さな成分（約0.1～約50重量%又は好ましくは1～約40重量%）であり、残りは種々のビヒクル又は担体であり、所望の投与形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

20

【0392】

投与される量は、化合物の処方、投与経路などに左右され、一般に経験的に日常の試行で決定され、標的、宿主及び投与経路などによって変動は必然的に生じる。一般に、製剤の単位用量における活性化合物の量は、特定の適用に従って、約1、3、10、又は30～約30、100、300又は1000mgで変化してもよく、調整されてもよい。特定の実施形態では、単位投与形態は、たとえば、ブリストアパックのような連続使用に適応した複数パックに詰められ、それは、少なくとも6、9又は12の単位投与形態のシートを含む。採用される実際の投与量は、患者の要件及び治療される症状の重症度によって変化し得る。特定の状況についての適切な投与量の決定は当該技術の技量の範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適な用量を下回る低い投与量で開始される。その後、状況下で最適な効果に達するまで投与量を少量ずつ増やす。便宜上、所望であれば、1日の全体投与量を分割し、1日の間で少しずつ投与してもよい。

30

【0393】

以下は、カプセル処方の例（処方1～4）である。
カプセル処方

40

【表 1】

カプセル処方	処方1:mg/ カプセル	処方2:mg/ カプセル	処方3:mg/ カプセル	処方4:mg/ カプセル
カルバゾール (固溶体)	100	400	400	200
二酸化珪素	0.625	2.5	3.75	1.875
ステアリン酸マグネシウムNF 2	0.125	0.5	0.125	0.625
クロスカメロースナトリウムNF	11.000	44.0	40.0	20.0
プルロニック F 6 8 NF	6.250	25.0	50.0	25.0
二酸化珪素NF	0.625	2.5	3.75	1.875
ステアリン酸マグネシウムNF	0.125	0.5	1.25	0.625
合計	118.750	475.00	475.00	475.00
カプセルの大きさ	No. 4	No. 0	No. 0	No. 2

10

20

固溶体の調製

【0394】

結晶性カルバゾール（80 g／バッチ）とポビドン（160 g／バッチでのNF K 2 9／32）を塩化メチレン（5000 mL）に溶解する。好適な溶媒スプレー乾燥機を用いて溶液を乾燥させ、残留物を粉碎によって微粒子に小さくする。次いで30メッシュの篩を通過させてX線分析によって非晶性であることを確認する。

30

【0395】

固溶体と、二酸化珪素と、ステアリン酸マグネシウムを好適なミキサーで10分間混合する。好適なローラー圧縮機で混合物を圧縮し、30メッシュの篩に適合させた好適なミルを用いて粉にする。クロスカメロースナトリウムと、プルロニック F 6 8 と、二酸化珪素を、粉にした混合物に加え、さらに10分間混合する。ステアリン酸マグネシウムと同量の混合物によってプレミックスを作製する。プレミックスを混合物の残りに加え、5分間混合し、硬質の殻ゼラチンのカプセル殻に混合物を内包する。

使用

【0396】

態様の1つでは、それが必要な対象において、異常な（たとえば、不十分な）神経新生又は加速された神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する1以上の疾患、障害又は病態を治療する（たとえば、制御する、緩和する、改善する、軽減する、又はその進行を遅らせる）方法及び防ぐ（たとえば、その発症を遅らせる又は発生のリスクを軽減する）方法が特徴とされる。方法は、有効量の式（I）の化合物（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）を対象に投与することを含む。

40

【0397】

別の態様では、異常な（たとえば、不十分な）神経新生又は悪化した神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する1以上の疾患、障害又は病態を治療する（たとえば、制御する、緩和する、改善する、軽減する、又はその進行を遅らせる）方法及び防ぐ（たとえば

50

、その発症を遅らせる又は発生のリスクを軽減する）ための薬物の調製における又は薬物としての使用のための、式（I）の化合物（及び／又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物）又は本明細書のどこかで定義されるその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）の使用が特徴とされる。

【0398】

実施形態では、1以上の疾患、障害又は病態は、神経障害、神経外傷及び神経変性疾患を含むことができる。実施形態では、1以上の疾患、障害又は症状は、神経精神疾患で生じると考えられているよう異常な（不十分な）神経新生（たとえば、異常な海馬の神経新生が神経精神疾患で生じると考えられる）又は加速された神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する疾患、障害又は症状であり得る。1以上の神経精神疾患及び神経変性疾患の例には、統合失調症、大うつ病、双極性障害、通常に加齢、癲癇、外傷性脳傷害、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、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハンチントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、並びに、神経刺激性薬剤（たとえば、アルコール、アヘン剤、メタンフェタミン、フェンサイクリジン及びコカイン）の乱用、網膜変性、脊髄損傷、末梢神経損傷、種々の状態に関連する生理的な体重減少、並びに通常に加齢、化学療法、及び放射線療法に関連する認知低下が挙げられるが、これらに限定されない。既存のニューロンの神経新生又は生存の得られる促進（すなわち、ニューロンの生存、増殖、発達、機能及び／又は生成の得られる促進）は、既存のニューロンの異常な神経新生又は生存が原因となる又はそれに伴う疾患又は障害の1以上の症状における改善、又はその向上から直接的に、間接的に又は推理して検出されてもよい。神経の生存、増殖、発達、機能及び／又は生成を直接的に又は間接的に検出する好適なアッセイは、ラットのモデルにおける軸索再生（たとえば、Park et al., Science. 2008 Nov 7; 322:963-6）、ウサギの顔面神経損傷モデルにおける神経再生（たとえば、Zhang et al., J Transl Med. 2008 Nov 5;6(1):67）、ラットモデルにおける坐骨神経の再生（たとえば、Sun et al., Cell Mオール Neurobiオール. 2008 Nov 6）、マウスにおける運動ニューロン変性に対する保護（たとえば、Poesen et al. J Neurosci. 2008 Oct 15; 28(42):10451-9）、アルツハイマー病のラットモデル（たとえば、Xuan et al., Neurosci Lett. 2008 Aug 8;440(3):331-5）、うつ病の動物モデル（たとえば、Schmidt et al., e.g. Behav Pharmacオール. 2007 Sep;18(5-6):391-418; Krishnan et al. Nature 2008, 455, 894-902）及び／又は本明細書で例示されるものを含めて当該技術で既知である。

投与

【0399】

本明細書で記載される化合物及び組成物は、約0.01mg/kg～約1000mg/kg（たとえば、約0.01mg/kg～約100mg/kg、約0.1mg/kg～約100mg/kg、約1mg/kg～約100mg/kg、約1mg/kg～約10mg/kg）に及ぶ投与量にて4時間～120時間ごとに又は特定の薬剤の要件に従って、経口的に、非経口的に（たとえば、皮下に、皮内に、静脈内に、筋肉内に、関節内に、動脈内に、滑膜内に、胸骨内に、クモ膜下に、病変内に及び頭蓋内注入又は点滴法によって）、吸入スプレーによって、局所に、直腸内に、鼻内に、頬内に、腔内に、埋め込んだりザーバを介して、皮下に、腹腔内に、経粘膜で注射によって、又は眼科製剤にて投与することができる。動物とヒトへの投与量の相互関係（体表面の平方メートル当たりのミリグラムに基づく）は、Freireichら、Cancer Chemother. Rep. 50, 219（1966）によって記載されている。体表面積は、患者の身長と体重から大まかに決定されてもよい。たとえば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537（1970）を参照のこと。特定の実施形態では、組成物は、経口投与又は注射による投与によって投与される。本明細書の方法は、所望の又は言及された効果を達成する有効量の化合物又は化合物組成物の投与を企図する。通常、本願で開示する実施形態の医薬組成物は、1日当たり約1～約6回投与され、又は代わりに連続点滴として投与される。そのような投与は慢性治療法又は急性治療法として使用することができる。

【0400】

上で言及されたものより低い又は高い用量が必要とされ得る。特定の患者に関する特定の投与量及び治療計画は、採用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬剤の併用、疾患、病態若しくは症状の重症度及び経過、患者の疾患、病態若しくは症状への素質、及び主治医の判断を含む種々の因子に左右される。

【0401】

患者の症状が改善された際、本願で開示する実施形態の化合物、組成物又は組み合わせの維持用量を必要に応じて投与してもよい。その後、症状が所望のレベルに改善されている場合、投与量又は投与回数、又はその両方を症状の関数として改善された状態が保持されるレベルに減らしてもよい。しかしながら、患者は、疾患症状の再発の際、長期を基準に間欠的な治療を必要とする可能性がある。

10

【0402】

一部の実施形態では、1以上のそのほかの治療剤と共に本明細書に記載される化合物を同時投与することができる。特定の実施形態では、複合投与計画の一部として、本願で開示する実施形態の化合物とは別に追加の剤を投与してもよい（たとえば、順次に、たとえば、式（I）の1以上の化合物（任意の垂属又はその特定の化合物を含む）の投与と重なり合った別のスケジュールで）。ほかの実施形態では、これらの剤は単一の組成物にて本願で開示する実施形態の化合物と一緒に混合される単一投与形態の一部であってもよい。さらに別の実施形態では、これらの剤は、式（I）の1以上の化合物（任意の垂属又はその特定の化合物を含む）が投与されるのとほぼ同時に投与される（たとえば、式（I）の1以上の化合物（任意の垂属又はその特定の化合物を含む）の投与と同時に）別の用量として与えられ得る。本願で開示する実施形態の組成物が、本明細書に記載される式の化合物と1以上の追加の治療剤又は予防剤との併用を含む場合、化合物と追加の剤の双方は、単一治療計画で通常投与される投与量の約1～100%、さらに好ましくは約5～95%の間の投与量レベルで存在し得る。

20

【0403】

本願で開示する実施形態の組成物は、従来の非毒性の、薬学上許容可能な担体、アジュバント又はビヒクルを含有してもよい。場合によっては、製剤のpHを薬学上許容可能な酸、塩基又は緩衝液によって調整し、製剤化された化合物又はその送達系の安定性を高め

30

【0404】

組成物は、たとえば、無菌の注射用の水性又は油性の懸濁液として、無菌の注射用製剤の形態であってもよい。この懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤（たとえば、ツイーン80）及び懸濁剤を用いて当該技術で既知の技法に従って製剤化されてもよい。無菌の注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒における、たとえば、1,3-ブタンジオールにおける溶液としての、無菌の注射用の溶液又は懸濁液であってもよい。採用されてもよい許容可能なビヒクルは、マンニトール、水、リンガー溶液、及び等張の塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の非揮発性油は、溶媒又は懸濁ビヒクルとして従来から採用されている。この目的で、合成のモノー又はジグリセリドを含む任意の非刺激性の非揮発性油が採用されてもよい。オレイン酸のような脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は、注射用製剤で有用であり、たとえば、オリーブ油又はヒマシ油のような天然の薬学上許容可能な油、特にそれらのポリオキシエチル化型も同様である。これらの油の溶液又は懸濁液は、エマルション及び／又は懸濁液のような薬学上許容可能な投与形態の製剤化で一般に使用される長鎖アルコールの希釈剤若しくは分散剤、又はカルボキシメチルセルロース若しくは類似の分散剤も含有してもよい。薬学上許容可能な固体、液体又はそのほかの投与形態の製造に一般に使用される、たとえば、ツイーン若しくはスパンズのようなそのほかの一般に使用される界面活性剤、及び／又はそのほかの類似の乳化剤又は生体利用効率増強剤も製剤化の目的で使用されてもよい。

40

【0405】

50

本願で開示する実施形態の組成物は、カプセル、錠剤、エマルション並びに水性の懸濁液、分散液及び溶液を含むが、これらに限定されない経口的に許容可能な投与形態で経口的に投与されてもよい。経口で使用するための錠剤の場合、一般に使用される担体にはラクトース及びコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤も通常添加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤にはラクトース及び乾燥したコーンスターチが挙げられる。水性の懸濁液及び／又はエマルションが経口投与される場合、有効成分は、乳化剤及び／又は懸濁剤を組み合わせた油相にて懸濁されてもよく又は溶解されてもよい。所望であれば、特定の甘味剤及び／又は風味剤及び／又は着色剤が添加されてもよい。

【0406】

10

本願で開示する実施形態の組成物は、直腸投与のための座薬の形態でも投与されてもよい。室温では固体であるが直腸温では液体であるので直腸で溶解して有効成分を放出する好適な非刺激性の賦形剤と本願で開示する実施形態の化合物を混合することによってこれらの組成物を調製することができる。そのような物質には、カカオバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0407】

本願で開示する実施形態の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易にアクセスできる領域又は臓器を含む場合に有用である。皮膚への局所的な塗布については、組成物は、担体に懸濁された又は溶解された有効成分を含有する好適な軟膏によって製剤化されるべきである。本願で開示する実施形態の化合物の局所投与用の担体には、鉱物油、鉱油、ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が挙げられるが、これらに限定されない。或いは、好適な乳化剤と共に担体に懸濁された又は溶解された活性化合物を含有する好適なローション又はクリームによって組成物を製剤化することができる。好適な担体には、鉱物油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられるが、これらに限定されない。本願で開示する実施形態の組成物はまた、直腸座薬製剤によって、又は好適な浣腸製剤において下部腸管に局所的に適用することができる。

20

【0408】

一部の実施形態では、本明細書で記載される化合物及び組成物の局所投与は、エアゾール、半固形医薬組成物、粉末又は溶液の形態で提示されてもよい。「半固形組成物」という用語は、軟膏、クリーム、軟膏、ゼリー又は皮膚への塗布に好適な、実質的に同様の粘度のそのほかの医薬組成物を意味する。半固形組成物の例は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられるChapter 17 of The Theory and Practice of Industrial Pharmacology, Lieberman及びKanig, published by Lea and Febiger (1970) 及びin Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Edition (2005) published by Mack Publishing Companyに提供されている。

30

【0409】

40

局所の経皮貼付剤も本願で開示する実施形態に包含される。本明細書の活性のある化学療法剤の併用を送達する貼付剤も本願で開示する実施形態の範囲内である。貼付剤には、材料層（たとえば、ポリマー、布、ガーゼ、包帯）と、本明細書で描かれるような本明細書の式の化合物が含まれる。材料層の一方の面は化合物又は組成物の通過に抵抗するようにそれに付着させた保護層を有することができる。貼付剤はさらに、対象にて貼付剤をその場で保持するように接着剤を含むことができる。接着剤は、天然又は合成の起源の、皮膚に接触させた際、一時的に皮膚に接着させるものを含む組成物である。それは防水性であることができる。接着剤を貼付剤の上に載せて対象の皮膚に接触させてそれを長時間保持することができる。接着剤は、用具を位置対象にて付随する接触に保持するように、粘性又は接着性の強度で構成されるが、積極的な行為（たとえば、もぎ取ること、剥がすこ

50

と、又はそのほかの意図的な除去)の際、接着剤は、用具又は接着剤それ自体にかかる外部圧力に取って代わられ、接着接触を取り去ることを可能にする。接着剤は圧力感受性であり得、すなわち、接着剤又は用具への圧力の適用(たとえば、押すこと、擦ること)によって皮膚に対して接着剤(及び皮膚に接着される用具)を配置することを可能にする。

【0410】

本願で開示する実施形態の組成物は鼻内エアゾール又は吸入によって投与されてもよい。そのような組成物は、医薬製剤化の技術で周知の技法に従って調製され、ベンジルアルコール又はそのほかの好適な保存剤、生体利用効率を高める吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は当該技術で既知の可溶化剤又は分散剤を用いて生理食塩水中の溶液として調製されてもよい。

10

【0411】

本明細書の式の化合物と追加の剤(たとえば、治療剤)を有する組成物は、本明細書に記載される投与経路のいずれを用いても投与することができる。一部の実施形態では、本明細書の式の化合物と追加の剤(たとえば、治療剤)を有する組成物は、埋め込み可能な用具を用いて投与することができる。埋め込み可能な用具及び関連する技術は、当該技術で既知であり、本明細書で描かれる化合物又は組成物の連続的な送達又は持続放出送達が所望である場合、送達システムとして有用である。さらに、埋め込み可能な用具の送達システムは、化合物又は組成物の送達の特定の点を標的とする(たとえば、局在化された部位、臓器)のに有用である。Negrinら、Biomaterials, 22(6): 563(2001)。相互送達法を含む持続放出技術も本願で開示する実施形態で使用することができる。たとえば、ポリマー技術、徐放性技術及び内包技術(たとえば、ポリマーリポソーム)に基づいた持続放出製剤も本明細書で描かれる化合物又は組成物の送達に使用することができる。

20

【0412】

以下の実施例にて本願で開示する実施形態をさらに説明する。これらの実施例は説明目的のためのものであり、如何様にも本願で開示する実施形態を限定するとして解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

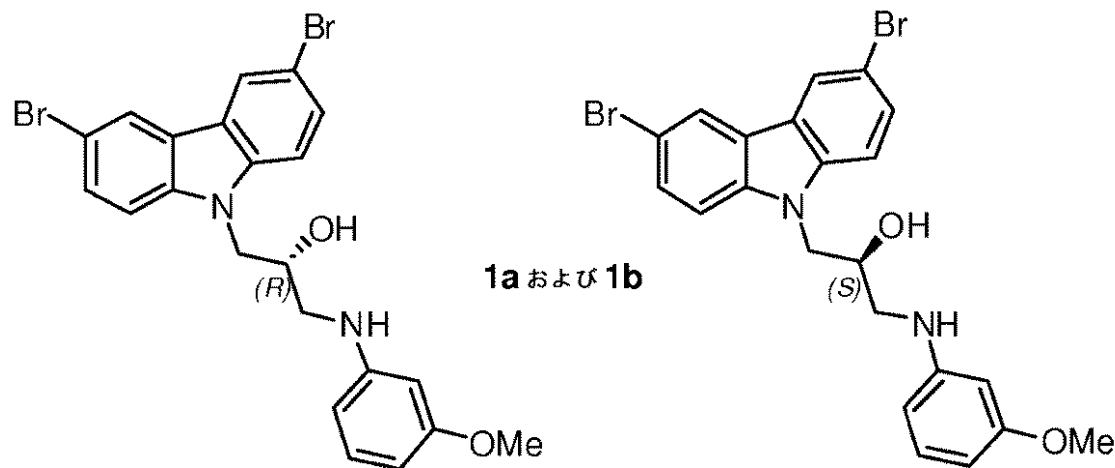
実施例

【0413】

実施例1a及び1b. P7C3-S16及びP7C3-S17: S-及びR-1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オール

30

【化29】

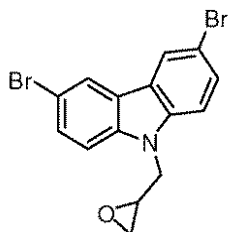


40

代表的手順1.

ステップ1. 3, 6-ジブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールの合成(エポキシド2-A)

【化 3 0】



文献による手順 (Asso, V.; Ghilardi, E.; Bertini, S.; Digiacomo, M.; Granchi, C.; Minut'ore, F.; Rapposelli, S.; Bortolotto, A.; Moro, S. Macchia, M. *ChemMedChem*, 2008, 3, 1530-1534) に従って、室温にて粉末 KOH (0.103 g、1.85 ミリモル) を 3, 6-ジブロモカルバゾール (0.500 g、1.54 ミリモル) の DMF (1.5 mL) 溶液に加え、溶解するまで 30 分間攪拌した。シリンジを介してエピプロモヒドリン (0.32 mL、3.8 ミリモル) を加え、反応物を室温にて一晩攪拌した。終了時、溶液を EtOAc と H₂O の間で区分化した。水性層を EtOAc で 3 回洗浄し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物を EtOAc/ヘキサンから再結晶化し、所望の生成物を得た (389 mg、66%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.10 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 7.54 (dd, 2H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.62 (dd, 1H, J = 2.5, 16.0 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 5.5, 16.0 Hz), 3.29 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, J = 4.0, 4.5 Hz), 2.46 (dd, 1H, J = 2.5, 5.0 Hz)

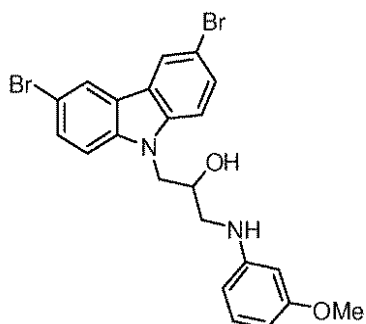
ESI m/z 381.0 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₂Br₂NO は 379.9 を必要とする)

【0414】

代表的手順 2

ステップ 2. 1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 3 1】



文献による手順 (Asso, V.; Ghilardi, E.; Bertini, S.; Digiacomo, M.; Granchi, C.; Minut'ore, F.; Rapposelli, S.; Bortolotto, A.; Moro, S. Macchia, M. *ChemMedChem*, 2008, 3, 1530-1534) に従って、m-アニシジン (1.0 mL、8.95 ミリモル) をエポキシド 2-A (3.02 g、7.92 ミリモル) のシクロヘキサン'73 mL) 懸濁液に加えた。BiCl₃ (0.657 g、2.08 ミリモル) を加え、混合物を一晩、加熱して還流した。終了時、溶液を EtOAc と H₂O の間で区分化した。水性層を EtOAc で 3 回洗浄し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO₂、0~50% の EtOAc/ヘキサン) によって精製し、所望のアルコールを不透明な黄色の固形物 (998 mg、25%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 1.6 Hz)

, 7.52 (dd, 2H, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.31 (dd, 1H, $J=2.4, 8.0$ Hz), 6.21 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.12 (dd, 1H, $J=2.0, 2.4$ Hz), 4.34-4.39 (m, 3H), 4.00 (br s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, $J=3.6, 13.2$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J=6.4, 13.2$ Hz), 2.16 (br s, 1H)

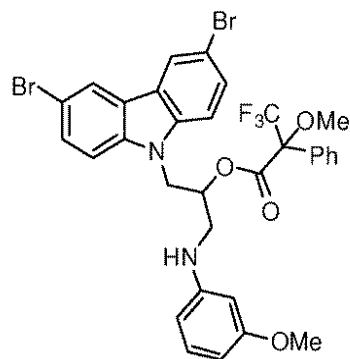
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 161.0, 149.2, 139.9 (2C), 130.4 (2C), 129.5 (2C), 123.8 (2C), 123.5 (2C), 112.8, 111.0 (2C), 106.7, 103.8, 99.8, 69.5, 55.3, 48.0, 47.4

ESI m/z 502.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, C₂₂H₂₁Br₂N₂O₂ は 503.0 を必要とする)

【0415】

ステップ3. 1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-イル 3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニルプロパノエートの合成

【化32】



1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-イル (0.150 g, 0.298 ミリモル) を無水ジクロロメタン (6 mL) に溶解し、0℃に冷却した。ピリジン (0.053 mL, 0.655 ミリモル) を加え、次いで、S-(+)- α -メトキシ- α -トリフルオロメチルフェニルアセチルクロリド (S-Mosher の酸塩化物, 0.083 mL, 0.446 ミリモル) とジメチルアミノピリジン (0.004 g, 0.0030 ミリモル) を加えた。反応物を4時間かけて室温に温め、その後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えることによって反応を止めた。混合物を EtOAc で3回洗浄し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO₂, 0~50% の EtOAc/ヘキサン) によって精製し、可能性のあるエステル双方と可能性のあるアミド双方の混合物 (^1H -NMR による約 5:1 のエステル:アミドの比, 132 mg, 64%) を得た。HPLC (Phenomenex, SiO₂ Luna, 21×250 mm, 15% の EtOAc/Hexane, 16 mL/min; HPLC 保持時間: 25.6 分 (エステル1) 及び 41.2 分 (エステル2) を用いて混合物の分離を達成した。

エステル1: ^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.11 (d, 2H, $J=2.0$ Hz), 7.45 (dd, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.24 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.05 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.32 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.12 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.05 (dd, 1H, $J=2.0, 2.5$ Hz), 5.59 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.71 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.29 (ddd, 1H, $J=5.5, 13.5$ Hz), 3.19 (s, 3

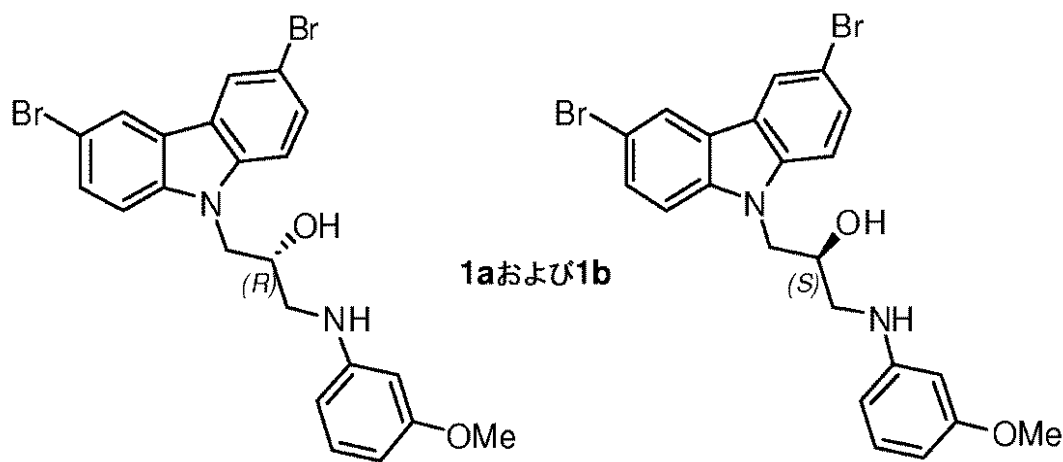
H) .

エステル 2 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.08 (d, 2H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.42 (dd, 2H, $J=2.0, 9.0\text{ Hz}$), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.04 (t, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.31 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$), 6.11 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$), 6.01 (dd, 1H, $J=2.0, 2.5\text{ Hz}$), 5.63 (m, 1H), 4.49 (d, 2H, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.82 (dd, 1H, $J=5.5, 6.0\text{ Hz}$), 3.66 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, $J=5.0, 13.5\text{ Hz}$)

【0416】

ステップ 4. S-及び R-1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オール

【化 33】



文献による手順 (Abad, J-L.; Casas, J.; Sanchez-Baeza, F.; Messegue, A. J. Org. Chem. 1995, 60, 3648-3656) に従って、実施例 3 からのエステル 1 (0.011 g、0.015 ミリモル) を脱気した Et_2O (0.150 mL) に溶解し、 0°C に冷却した。シリンジを介して水素化リチウムアルミニウム (THF 中 1 M、0.018、L、0.018 ミリモル) を加え、反応物を 20 分間攪拌した。TLC による完了の際、 MeOH の添加によって反応を止め、45 分間攪拌した。混合物を EtOAc と H_2O の間で区分化した。水性層を EtOAc で 3 回洗浄し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO_2 、0~30% の EtOAc / ヘキサン) によって精製し、所望のアルコール (4.7 mg、64%) を得た。

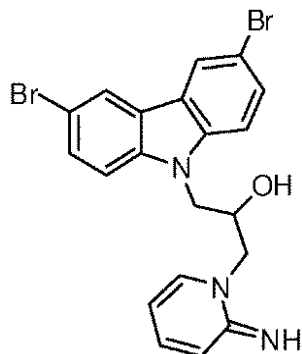
(エステル 1 から) $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2) 実施例 1a

(エステル 2 から) $[\alpha]_D = -14^\circ$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2) 実施例 1b

【0417】

実施例 2. P7C3-S5 : 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2-イミノピリジン-1(2H)-イル)プロパン-2-オール

【化 3 4】



10

80℃にて2日間の反応を除いて代表的手順2に従って実施例2を調製した。さらに精製することなく粗生成物を使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.14 (2H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.55 (dd, 2H, $J=1.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.35 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.83 (t, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.37 (d, 1H, $J=6.8$), 6.32 (d, 1H, $J=9.1\text{ Hz}$), 5.65 (t, 1H, $J=6.7\text{ Hz}$), 4.39 (dm, 5H), 3.54 (d, 1H, $J=13.9\text{ Hz}$)

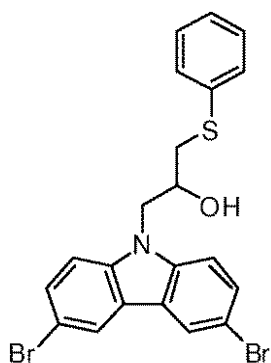
MS (ESI), m/z : 観察値 473.9 ($M+1$)⁺ ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ についての $[M+1]^+$ は 474.0 を必要とする)

20

【0418】

実施例3a. P7C3-S7: 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルチオ)プロパン-2-オール

【化 3 5】



30

室温にて3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イルメチル-9H-カルバゾール (エポキシド2-A, 101.6mg, 0.27ミリモル) の5.0mL MeOH溶液にベンゼンチオール (30μL, 0.29ミリモル) を加えた。反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で一晩攪拌した。出発物質の消費についてlc/msによって反応物をモニターした。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水とブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.03 (d, 2H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.48 (dd, 2H, $J=2.0, 8.7\text{ Hz}$), 7.33-7.20 (m, 7H), 4.33 (dd, 1H, $J=4.3, 14.9\text{ Hz}$), 4.20 (dd, 1H, $J=6.9, 14.9\text{ Hz}$), 4.00-4.12 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H, $J=5.3, 13.9\text{ Hz}$), 2.93 (dd, 1H, $J=7.2, 13.9\text{ Hz}$), 2.51 (bs, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126MHz) δ 139.9, 134.5, 130.4, 129.6, 129.4, 127.4, 123.8, 123.4, 112.7, 111.1, 69.3, 48.1, 39.4;

MS (ESI), m/z : 観察値: 505.9 [$M+O-1$]⁻ ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NOS}$ についての $[M+O-1]^-$ は 504.9 を必要とする; (MS条件下で酸化は生

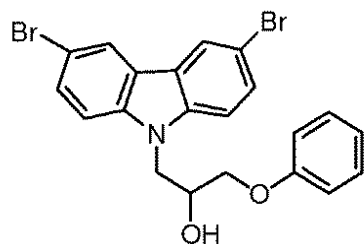
50

じた；NMRはスルホキシドと一致しなかった)

【0419】

実施例3b. P7C3-S39: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オール

【化36】



10

代表的手順1に従って、収率61%にてジブロモカルバゾールとフェノキシメチルオキシランから実施例3bの表題の化合物を調製した。

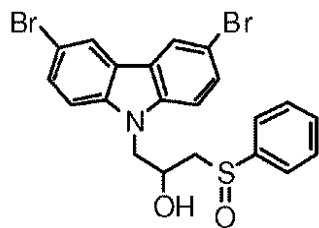
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.14 (d, 2H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.51 (dd, 2H, $J=1.9, 8.7\text{ Hz}$), 7.36 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.127-7.32 (m, 2H), 7.00 (t, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.87 (dd, 2H, $J=0.8, 8.9\text{ Hz}$), 4.58 (dd, 1H, $J=7.9, 16.7\text{ Hz}$), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.00 (dd, 1H, $J=4.4, 9.6\text{ Hz}$), 3.89 (dd, 1H, $J=4.5, 9.5\text{ Hz}$), 2.38 (d = 20

MS (ESI), m/z : 517.9 [$\text{M}+\text{HCOO}$] $^-$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_2$ についての [$\text{M}+\text{HCOO}$] $^-$ は518.0を必要とする)。

【0420】

実施例3c. P7C3-S27: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルスルフィニル)プロパン-2-オール

【化37】



30

NaIO_4 (5.14 g) の水溶液をシリカゲル (20 g) に加え、流動する固形物が得られるまで振盪した。チオエーテル (1-3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルスルチオ)プロパン-2-オール (0.00120 g, 0.0244 ミリモル) と NaIO_4 /シリカゲル (0.1018 g NaIO_4 , 0.122 ミリモル) を CH_2Cl_2 に懸濁した。TLCが出発物質の完全な消失を示すまで、密封したバイアル中で4時間、白色懸濁液を50℃にて加熱した。ヘキサン/EtOAc (1: 40

9) を用いたシリカゲルクロマトグラフィに反応混合物を供し、ジアステレオマー1:1の混合物として収率65.4%にて生成物としての0.0081 gの白色固形物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm = 2.39 (dd, $J=13.7, 1.7\text{ Hz}$, 1H ジアステレオマーA), 2.83 (dd, $J=13.2, 2.9\text{ Hz}$, 1H Dias. B), 2.97 (dd, $J=13.2, 8.6\text{ Hz}$, 1H ジアステレオマーB), 3.15 (dd, $J=13.7, 9.3\text{ Hz}$, 1H ジアステレオマーA), 3.90 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H Dias. B), 3.96 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H ジアステレオマーA), 4.24 (dd, $J=15.0, 6.3\text{ Hz}$, 1H Dias. A), 4.30 (dd, $J=15.2, 6.7\text{ Hz}$, 1H ジアステレオマーB), 4.35 (dd, $J=15.2, 6.0\text{ Hz}$, 1H ジアステレオマーB), 4.45 (dd, J 50

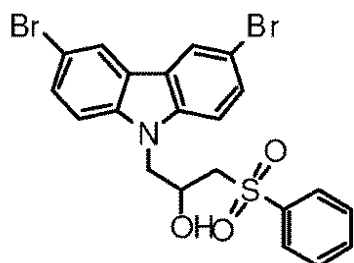
= 15.1, 6.4 Hz, 1H ジアストレマーB), 4.65–4.55 (m, 1H ジアストレマーA) 4.87–4.76 (m, 1H ジアストレマーB) 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H ジアステレオマーA) 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H ジアステレオマーB) 7.60–7.30 (m, 7H ジアステレオマーA + 7H ジアステレオマーB) 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 2H ジアステレオマーA) 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 2H ジアステレオマーB)

MS (ESI) m/z: 549.9 [M+HCOO]⁻ (C₂₁H₁₇Br₂NO₂S について [M+CHOO]⁻は549.9を必要とする)。

【0421】

実施例3d. P7C3-S28: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルスルホニル)プロパン-2-オール

【化38】



チオエーテル(1-3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルスルチオ)プロパン-2-オール(0.0113g、0.0230ミリモル)の0.5mLCH₂Cl₂溶液に、mCPBA(ca. 77%純度、0.0129g、0.0575ミリモル)の0.5mLCH₂Cl₂溶液を一滴ずつ加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。粗反応混合物を9mLのEt₃Nで中和し、30分間攪拌し、次いでEtOAc30mLで希釈し、30mLの飽和NaHCO₃で3回及び30mLのブラインで1回洗浄した。無水Na₂SO₄上で有機層を乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、それをヘキサン/EtOAc(3:7)を用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して生成物として白色の固形物(0.0120g、収率99.7%)を得た。

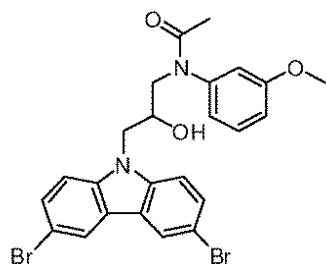
¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm 3.15(dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 3.21–3.31(m, 2H), 4.38(d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.60–4.76(m, 1H), 7.25–7.31(m, 2H), 7.47–7.56(m, 4H), 7.60–7.70(m, 1H), 7.79(dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 8.11(d, J = 1.9 Hz, 2H)

MS(ESI) m/z: 565.9 [M+HCOO]⁻; 543.7 [M+Na]⁺ (C₂₁H₁₇Br₂NO₃Sについての[M+HCOO]⁻は595.9を必要とする; [M+Na]⁺は543.9を必要とする)

【0422】

実施例4. P7C3-S9: N-(3-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド

【化39】



文献による手順(Morcuende, A. et al., B. J. Org. Chem. 1996, 5264-5270)に従っ

て、トリエチルアミン（14 μ L、0.10ミリモル）と塩化アセチル（8 μ L、0.11ミリモル）を、1-（3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル）-3-（3-メトキシフェニルアミノ）プロパン-2-オール（53mg、0.11ミリモル）と酸化ジブチリチン（5.5mg、0.022ミリモル）の無水トルエン（1.5mL）中の非均質混合物に加えた。反応容器を窒素でパージし、密封し、マイクロ波照射のもとで150℃にて9分間加熱した。1c/msによって反応をモニターし、出発物質はすべて消費された。非均質溶液を真空下で濾過し、白色の固形物を得た。精製することなく粗生成物を使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.09 (2H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.52 (dd, 2H, $J=1.8, 8.7\text{Hz}$), 7.29 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.86 (dd, 1H, $J=2.5, 8.4\text{Hz}$), 6.68 (dd, 1H, $J=1.3, 7.7\text{Hz}$), 6.62 (s, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, 2H, $J=2.6, 6.0\text{Hz}$), 3.94 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 3.76 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, $J=2.3, 14.0\text{Hz}$), 1.9 (s, 3H)

10

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126MHz) δ 173.6, 160.9, 144.5, 139.9, 131.0, 129.4, 123.8, 123.4, 119.7, 113.9, 113.5, 112.6, 111.1, 70.9, 55.7, 55.2, 46.0, 22.8

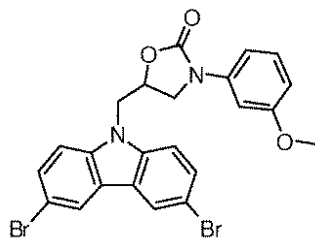
MS (ESI), m/z : 544.9 ($M+1$)⁺ ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ についての $[M+1]^+$ は 545.0 を必要とする)。

20

【0423】

実施例5. P7C3-S12: 5-（（3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル）-3-（3-メトキシフェニル）-オキサゾリジン-2-オン

【化40】



30

j n 128-186 (55.0mg、0.11ミリモル)とインジウム粉末（3.5mg、0.030ミリモル）のアセトニトリル（3.0mL）中の攪拌している溶液にメチルクロロホルメート（10 μ L、0.13ミリモル）を加え、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。さらに3.1mg（0.027ミリモル）のインジウムと20 μ L（2.6当量）のメチルクロロホルメートを加えた。数時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。20～40%の酢酸エチル／ヘキサンにてフラッシュクロマトグラフィによって炭酸メチルを精製した。炭酸塩（21.3mg、0.038ミリモル）とメタノール（1.0mL）の溶液にナトリウムメトキシド（3.0mL）を加えた。常温にて1時間後、溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水とブラインで洗浄し、濃縮した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3 , 500MHz) δ 8.40 (s, 2H), 7.78 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.70 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H, $J=7.9, 15.7\text{Hz}$), 4.91 (dd, 1H, $J=3.2, 15.8\text{Hz}$), 4.38 (t, 1H, $J=9.3\text{Hz}$), 4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)

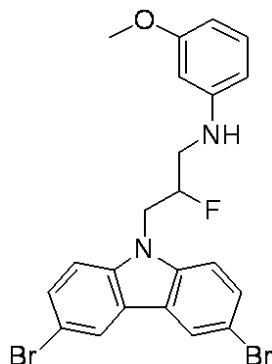
^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 160.4, 153.9, 140.3, 140.2, 129.8, 129.4, 124.0, 123.5, 112.4, 112.1, 110.3, 109.0, 104.4, 71.9, 54.9, 47.9, 46.6.

MS (ESI), m/z : 528.9 ($M+1$)⁺. ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ についての $[M+1]^+$: 計算値 529.0)。

【0424】

実施例 6 a. P7C3-S10: N-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキシアニリン (「P7C3A20」とも命名された)

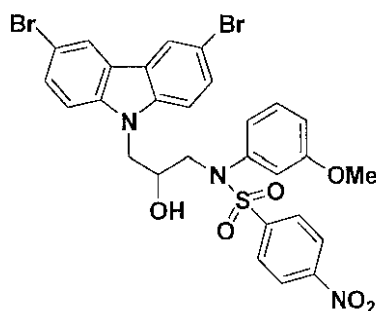
【化41】



代表的な手順 3: Ns 保護アニリンによるエポキシドの開環

N-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化42】



N_2 雰囲気下、トルエン (2.5 mL、0.13 M) 中の N-(メトキシフェニル)-M を 4-ニトロベンゼンスルホンアミド (100.2 mg、0.32 ミリモル) の不均質な混合物をドライアイス/アセトン浴にて冷却し、その後、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.78 M を 200 μL 、0.36 ミリモル) を一滴ずつ加えた。反応物を -78°C で 10 分間攪拌し、その後、カルバゾールエポキシド 2-A を加えた。不均質な混合物を室温で 5 分間攪拌し、その後、 100°C で 48 時間加熱した。冷却した反応物を EtOAc で希釈し、5% 酢酸溶液で 3 回洗浄し、その後ブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。100% ジクロロメタンで粗精製の混合物を精製した。収率 = 88%

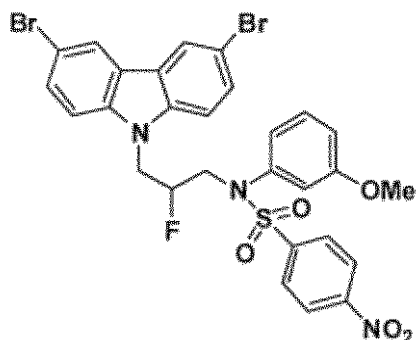
^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.23 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.06 (d, 2H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.46 (dd, 2H, $J=8.6, 1.9\text{ Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.83 (d, 2H, $J=9.1\text{ Hz}$), 4.44 (dd, 1H, $J=14.9, 3.6\text{ Hz}$), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.17-4.24 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.75 (m, 2H). MS (ESI), m/z : 732.0 [$(M+\text{HCOO}^-)$; $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (M) は 687 を要する]

【0425】

代表的な手順4：二次アルコールのフッ素化

N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-N-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化43】



10

N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (18.3 mg, 0.027 mmol, 上記代表的な手順3を参照) を含有するオーブンで乾燥させた20 mLのシンチレーションバイアルをN₂でパージし、無水ジクロロメタン (1.5 mL, 0.018 M) を充填した。密封したバイアルをドライアイス/アセトン浴で冷却し、その後、三フッ化ジエチルアミノイオウ (DAST, 7 μL, 0.053 mmol) を一滴ずつ加えた。反応温度を1時間-78℃で維持し、次いでゆっくりと室温に温め、一晚攪拌した。2.0 mLの飽和NaHCO₃溶液で反応を止め、6 mLのCH₂Cl₂で希釈し、3回抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を前に進めた。定量的収率。

20

或いは、室温にて三フッ化モルフォリノイオウ (MORPHO-DAST) を使用することができる。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28 (d, 2H, J=8.0 Hz), 8.13 (s, 2H), 7.72 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.54 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.21 (d, 3H, J=8.1 Hz), 6.89 (dd, 1H, 8.3, 2.4 Hz), 6.67 (t, 1H, J=2.0 Hz), 6.55 (d, 1H, J=8.0 Hz), 4.93 (m, 1H), 4.43-4.68 (m, 2H), 4.20 (t, 1H, J=6.2 Hz), 3.81-3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H)。

30

MS (ESI), m/z: 計算値: 688.96, 観察値: 733.9 (M+HCOO⁻)

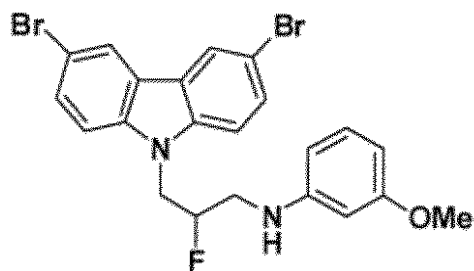
【0426】

代表的な手順5：ノシル基の脱保護 (Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374を参照)

N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキシアニリン

40

【化44】



50

N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-N-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(21.0 mg、0.030ミリモル、代表的な手順4を参照)を含有するバイアルに水酸化リチウム(3.2 mg、0.134ミリモル)とジメチルホルムアミド(0.5 mL、0.06 M)とメルカプト酢酸(4.2 μ L、0.060ミリモル)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム、水(3回)及びブラインで順に洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。30% EtOAc/ヘキサン(+0.2% TEA)にて粗精製の反応混合物を精製し、13.6 mgを単離した。収率=88%。

【0427】

10

追加の代表的な手順

1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール(0.102 g、0.203ミリモル)の6.0 mL無水DCM溶液に-78℃にてDAST[(Et₂NSF₃)0.12 mL, 0.916ミリモル]を一滴ずつ加えた。反応物を-78℃にて1時間攪拌し、その後5時間かけて0℃までゆっくり温めた。リン酸緩衝液(pH=8)の添加によって反応を止め、DCMで抽出した。水性相を10 mLのDCMで2回抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。SiO₂(20% EtOAc/ヘキサン/0.2% TEA)でのフラッシュクロマトグラフィによって粗精製の反応物質を精製した。40% EtOAc/ヘキサン(+0.1% TEA)によって、所望のフッ素化生成物を含有する分画をさらに精製した。5.7 mgの所望の生成物を単離した。

20

実施例6aの表題の化合物の分析データ

¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 8.16 (2H, J=2.0 Hz), 7.56 (dd, 2H, J=1.9, 8.7 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.11 (t, 1H, J=8.1 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=2.2, 8.1 Hz), 6.23 (dd, 1H, J=2.0, 8.0 Hz), 6.15 (t, 1H, J=2.3 Hz), 5.11 (dddd, 1H, J=4.6, 5.8, 10.4, 47.7 Hz), 4.60 (m, 2H), 4.39 (dm, 2H), 3.95 (t, 1H, J=6.3 Hz), 3.75 (s, 3H)

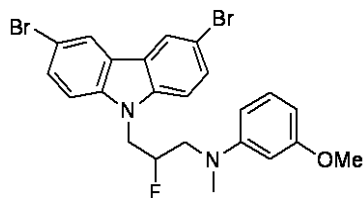
MS(ESI), m/z: 504.9 (M+1)⁺. (C₂₂H₁₉Br₂FN₂Oについての[M+1]⁺: 計算値505.0)。

30

【0428】

実施例6b. P7C3-S11: N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキシ-N-メチルアニリン

【化45】



40

1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニル)(メチル)-アミノ)プロパン-2-オール(実施例23を参照)を使用することを除いて代表的な手順4に記載された手順に従って実施例6bの表題の化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 8.13 (d, 2H, J=1.9 Hz), 7.54 (dd, 2H, J=1.9, 8.8 Hz), 7.23 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.12 (t, 1H, J=8.2 Hz), 6.32 (dd, 1H, J=2.2, 8.1 Hz), 6.26 (dd, 1H, J=2.3, 8.0 Hz), 6.17 (t, 1H, J=2.4 Hz), 5.10 (dddd, 1H, J=4.6, 6.4, 10.7, 48

50

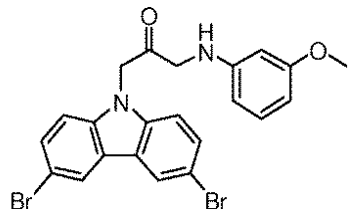
. 5 Hz), 4. 37–4. 48 (m, 2H), 3. 72 (s, 3H), 3. 60–3. 71 (m, 1H), 3. 53 (td, 1H, J=6. 9, 15. 9 Hz), 2. 99 (s, 3H).

MS (ESI), m/z: 518. 9 [M+1]⁺ (C₂₃H₂₁Br₂FN₂Oについての[M+H]⁺は519. 0を必要とする)。

【0429】

実施例7a. P7C3-S3: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オン

【化46】



1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール (1. 02 g, 2. 02ミリモル) のDMSO (21 mL) 中の撹拌している溶液にトリエチルアミン (1. 65 mL, 11. 8ミリモル) を加えた。溶液を30分間撹拌し、次いでイオウトリオキシドピリジン錯体 (0. 659 g, 4. 14ミリモル) を加えた。一晩撹拌した後、追加のトリエチルアミン (1. 0 mL, 7. 17ミリモル) 加え、その1時間後、イオウトリオキシドピリジン錯体 (0. 663 mg, 4. 17ミリモル) を加えた。1時間撹拌した後、橙色の溶液を約150 mLの酢酸エチルで希釈し、水、次いでブラインで数回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、茶色の泡状物を得た。SiO₂ 100% (CH₂Cl₂+0. 2% TEA) でのフラッシュクロマトグラフィによって高いR_fのケトン (チオエーテル、18%) と低いR_fのケトン (収率40%) を得た。

主な生成物: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8. 18 (2H, J=1. 9 Hz), 7. 56 (dd, 2H, J=1. 9, 8. 7 Hz), 7. 11 (d, 2H, J=8. 8 Hz), 7. 06 (t, 1H, J=8. 1 Hz), 6. 30 (dd, 1H, J=2. 3, 8. 2 Hz), 6. 07 (dd, 1H, J=2. 0, 8. 0 Hz), 6. 11 (t, 1H, J=2. 2 Hz), 5. 08 (s, 2H,), 4. 41 (t, 1H, J=4. 8 Hz), 3. 90 (d, 2H, J=5. 1 Hz), 3. 72 (s, 3H)

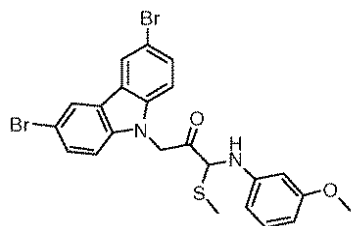
¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ = 202. 9, 161. 1, 147. 9 (2C), 139. 5, 130. 6 (2C), 129. 9 (2C), 124. 1 (2C), 123. 9 (2C), 113. 5, 110. 1 (2C), 103. 7, 99. 3, 55. 4, 51. 9, 51. 0

MS (ESI), m/z: 500. 9 (M+1)⁺ (C₂₂H₁₈Br₂N₂O₂についての[M+1]⁺は501. 0を必要とする)。

【0430】

実施例7b. P7C3-S4: 3-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-1-(3-メトキシフェニルアミノ)-1-(メチルチオ)プロパン-2-オン

【化47】



実施例7aの表題の化合物の調製において、微量生成物として実施例7bの表題の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.16 (d, 2H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.55 (dd, 2H, $J=1.7, 8.8\text{ Hz}$), 7.25 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (t, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.39 (dd, 1H, $J=2.2, 8.2\text{ Hz}$), 6.33 (dd, 1H, $J=2.2, 8.0\text{ Hz}$), 6.29 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 5.50 (d, 1H, $J=18.0\text{ Hz}$), 5.22 (d, 1H, $J=18.4\text{ Hz}$), 5.25 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H, 交換可能), 3.76 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ = 193.2, 160.9, 143.9 (2C), 139.8 (2C), 130.4, 129.8 (2C), 124.1, 123.7 (2C), 113.4 (2C), 110.3 (2C), 107.8, 104.7, 101.0, 60.3, 55.4, 48.9, 9.0

10

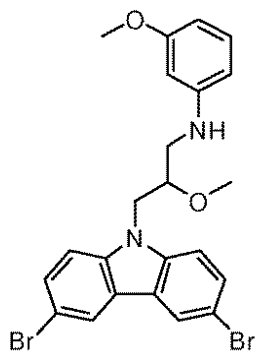
ESI m/z 498.9 $[\text{M-SMe}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての $[\text{M-SMe}+\text{H}]^+$ は 499.0 を必要とする)。

HRMS m/z : 546.9675 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての $[\text{M}+\text{H}]^+$ は 545.9612 を必要とする)。

【0431】

実施例 8. P7C3-S13 : N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-メトキシプロピル)-3-メトキシアニリン

【化48】



20

1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール (99.3 mg, 0.20 mmol) の DMF (0.5 mL, 0.39 M) 中の攪拌している溶液に、水素化ナトリウム (9.0 mg, 0.23 mmol) を加えた。室温にて約 70 分間溶液を攪拌し、その後、ヨウ化メチレン (14 mL, 0.22 mol) の DMF (1.0 mL) 溶液を一滴ずつ加えた。出発物質の消費及び O と N-メチル生成物について LC/MS によって反応をモニターした。室温で 2.5 時間攪拌した後、変換は約 30% であり、約 5% の N-メチル生成物が形成された。N-Me と O-Me の増加が認められ、変換が約 50% になった時点で反応を止めた。茶色の溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び最終的にはブラインで数回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 TLC 30% EtOAc/ヘキサンによって混合物を精製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.13 (s, 2H), 7.51 (dd, 2H, $J=1.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.09 (t, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.33 (dd, 1H, $J=2.3, 8.3\text{ Hz}$), 6.21 (dd, 1H, $J=2.1, 8.0\text{ Hz}$), 6.12 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.09 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 161.0, 149.4, 139.8, 130.4, 129.5, 123.8, 123.5, 112.7, 110.9, 106.7, 103.6, 99.7, 78.2, 58.3, 55.3, 45.3, 44.3

MS (ESI), m/z : 516.9 $(\text{M}+1)^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ につ

40

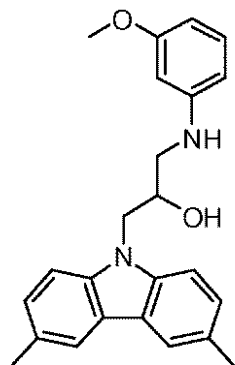
50

いての $[M+1] + 517.0$ を必要とする)。

【0432】

実施例 9. P7C3-S2: 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

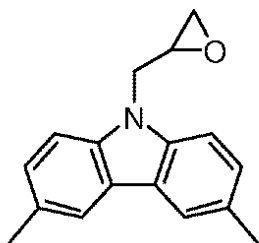
【化49】



10

ステップ 1. 3,6-ジメチル-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールの合成

【化50】



20

代表的手順 1 に従って、3,6-ジメチルカルバゾール (Beyer, M. et al., O. J. Org. Chem. 2003, 68, 2209-2215) を収率 69% にてエピクロロヒドリンに加えた。

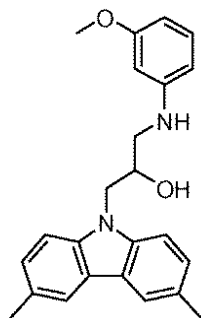
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.84 (d, 2H, $J=1.0$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.26 (dd, 2H, $J=1.0, 8.5$ Hz), 4.54 (dd, 1H, $J=3.5, 16.0$ Hz), 4.35 (dd, 1H, $J=4.5, 16.0$ Hz), 3.30 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, $J=4.0, 5.0$ Hz), 2.52 (s, 6H), 2.51 (m, 1H)

30

【0433】

ステップ 2. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの合成

【化51】



40

代表的手順 2 に従って、分取 TLC による精製に従って、22% にて、3,6-ジメチル-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールを調製した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.84 (d, 2H, $J=0.5\text{ Hz}$), 7.30 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.05 (t, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.28 (dd, 1H, $J=2.5, 8.0\text{ Hz}$), 6.21 (dd, 1H, $J=2.5, 8.0\text{ Hz}$), 6.12 (dd, 1H, $J=2.0, 2.5\text{ Hz}$), 4.39 (m, 3H), 4.01 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H, $J=3.0, 11.5\text{ Hz}$), 3.17 (dd, 1H, $J=6.5, 13.0\text{ Hz}$), 2.51 (s, 6H), 2.13 (br s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 161.0, 149.5, 139.5 (2C), 130.3 (2C), 128.7, 127.3 (2C), 123.2 (2C), 120.5 (2C), 108.7 (2C), 106.7, 103.7, 99.5, 69.7, 55.2, 48.0, 47.4, 21.6 (2C).

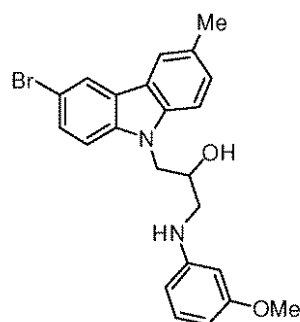
10

ESI m/z 375.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ は 375.2 を必要とする)

【0434】

実施例 10. P7C3-S14: 1-(3-ブロモ-6-メチル-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

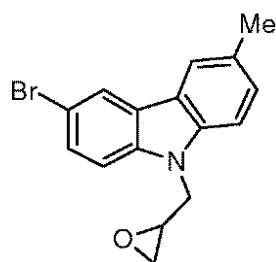
【化52】



20

ステップ 1. 3-ブロモ-6-メチル-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールの合成

【化53】



30

代表的手順 2 に従って、収率 74% にて実施例 14 を調製した。

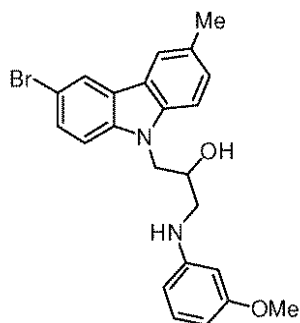
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.13 (d, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.50 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$), 7.33-7.28 (m, 3H), 4.57 (dd, 1H, $J=3.0, 15.5\text{ Hz}$), 4.29 (dd, 1H, $J=5.0, 15.5\text{ Hz}$), 3.29 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, $J=4.0, 4.5\text{ Hz}$), 2.51 (s, 3H), 2.48 (dd, 1H, $J=2.5, 4.5\text{ Hz}$)

40

【0435】

ステップ 2. 1-(3-ブロモ-6-メチル-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの合成

【化 5 4】



代表的手順 2 に従って、収率 41% にて、3-ブロモ-6-メチル-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから実施例 15 を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.14 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.29 (br s, 1H), 7.06 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.29 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.21 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.11 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 4.37 (m, 3H), 3.99 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, $J=3.5, 13.5$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J=6.5, 13.5$ Hz), 2.51 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H)

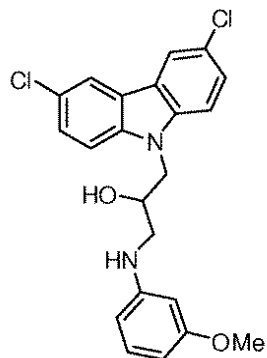
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 161.0, 149.4, 139.8, 139.5, 130.3, 129.4, 128.5, 128.2, 124.7, 123.2, 122.3, 120.7, 112.1, 110.6, 109.0, 106.7, 103.7, 99.6, 69.5, 55.3, 47.9, 47.4, 21.5.

ESI m/z 439.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$ は 439.1 を必要とする)

【0436】

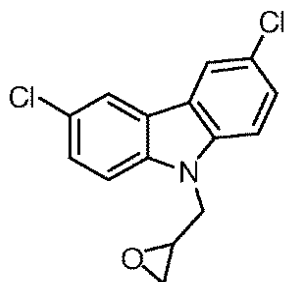
実施例 11. P7C3-S15: 1-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 5 5】



ステップ 1. 3,6-ジクロロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールの合成

【化 5 6】



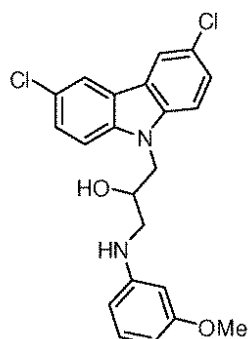
代表的手順 1 に従って、収率 23% にて 3, 6-ジクロロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールを調製した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.92 (d, 2H, $J=1.8$ Hz), 7.40 (dd, 2H, $J=1.8, 9.0$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 4.59 (dd, 1H, $J=3.0, 16.2$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J=5.4, 16.2$ Hz), 3.27 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H, $J=4.2, 4.8$ Hz), 2.46 (dd, 1H, $J=2.4, 4.8$ Hz)

【0437】

ステップ 2. 1-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 5 7】



代表的手順 2 に従って、37% の収率にて 3, 6-ジクロロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから 1-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールを調製した。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.95 (d, 2H, $J=2.0$ Hz), 7.38 (dd, 2H, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.30 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.20 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.11 (dd, 1H, $J=2.0, 2.5$ Hz), 4.30-4.35 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H, $J=3.5, 13.0$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J=6.5, 13.0$ Hz)

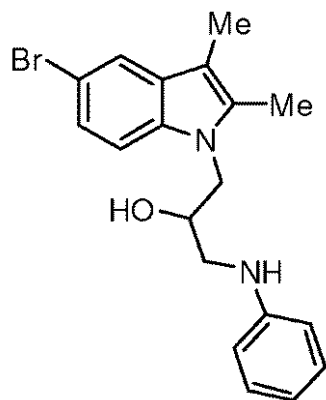
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ 161.0, 149.3, 139.7, 130.4 (2C), 126.9 (2C), 125.5 (2C), 123.4 (2C), 120.4 (2C), 110.5 (2C), 106.7, 103.8, 99.8, 69.6, 55.3, 48.0, 47.5. 40

ESI m/z 415.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ は 415.1 を必要とする)

【0438】

実施例 12. P7C3-S18: 1-(5-ブロモ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

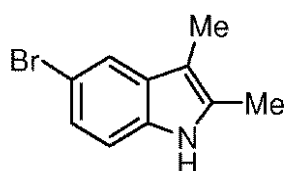
【化 5 8】



10

ステップ 1. 5-ブロモ-2, 3-ジメチル-1H-インドールの合成

【化 5 9】



文献による手順 (Gundersen, E. G. U.S. Patent App. Publ. US 2005/070592) に従って塩酸 4-ブロモフェニルヒドラジン (0.300 g、1.342 ミリモル) の EtOH (3.8 mL) 溶液に 2-ブタノン (0.11 mL、1.278 ミリモル) を加えた。混合物を 2 時間加熱して還流し、真空で濃縮し、EtOAc と 1 N の HCl の間で区分化した。有機層を H₂O と飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO₂、0~20% の EtOAc / ヘキサン) によって精製してピンク色の粉末として所望のインドールを得た (200 mg、67%)。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.69 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.09 (dd, 1H, J = 0.5, 8.5 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.15 (d, 3H, J = 0.5 Hz)

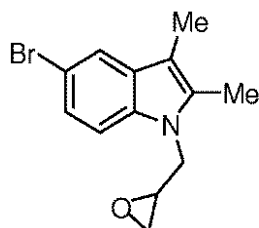
30

ESI m/z 224.0 ([M+H]⁺, C₁₀H₁₁BrN は 224.0 を必要とする)

【0439】

ステップ 2. 5-ブロモ-2, 3-ジメチル-1-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-インドールの合成

【化 6 0】



40

代表的手順 1 に従って、収率 48% にて、5-ブロモ-2, 3-ジメチル-1H-インドールから 5-ブロモ-2, 3-ジメチル-1-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-インドールを調製した。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 3.0, 16.0 Hz), 4.09 (dd, 1H

50

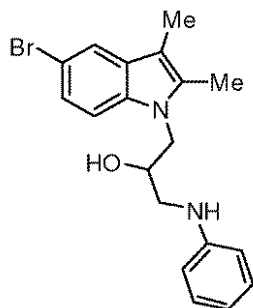
, $J = 4.5$, 16.0 Hz), 3.17 (m, 1 H), 2.72 (t, 1 H, $J = 4.5$ Hz), 2.35 (dd, 1 H, $J = 3.0$, 5.0 Hz), 2.33 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H).

ESI m/z 280.0 ($[M+H]^+$, $C_{13}H_{15}BrNO$ は 280.0 必要とする)

【0440】

ステップ 3. 1-(5-ブロモ-2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化61】



10

代表的手順 2 に従って、収率 39% にて 5-ブロモ-2,3-ジメチル-1-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-インドールから 1-(5-ブロモ-2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オールを調製した。

20

^1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.58 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.17 (dd, 2 H, $J = 7.0$, 8.5 Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (t, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 6.60 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz), 4.17 (m, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.27 (dd, 1 H, $J = 3.0$, 8.5 Hz), 3.12 (dd, 1 H, $J = 7.0$, 13.0 Hz), 2.34 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 147.9 , 135.1 , 134.3 , 130.6 , 129.6 (2C), 123.6 , 120.9 , 118.6 , 113.7 (2C), 112.5 , 110.5 , 107.1 , 69.9 , 47.7 , 47.4 , 10.7 , 9.0

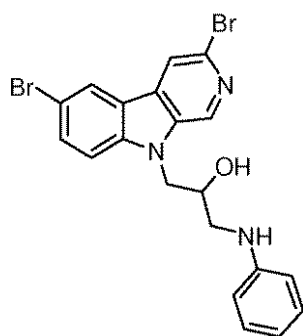
30

ESI m/z 373.0 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{22}BrN_2O$ は 373.1 を必要とする)

【0441】

実施例 13. P7C3-S26: 1-(3,6-ジブロモ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

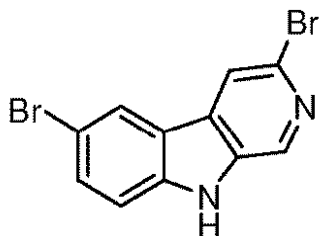
【化62】



40

ステップ 1. 3,6-ジブロモ- β -カルボリンの合成

【化 6 3】



文献による手順 (Ponce, M. A.; Erra-Balsells, R. J. Heterocyclic Chem. 2001, 38, 1087) に従って、 β -カルボリン (0.100 g、0.595 ミリモル) と SiO_2 (1.00 g) を CH_2Cl_2 (15 mL) に懸濁した。N-ブロモスクシンイミド (0.212 g、1.189 ミリモル) を CH_2Cl_2 (15 mL) に溶解し、光の非存在下でシリンジを介して溶液をカルボリン混合物にゆっくり加えた。常温にて反応物を 2.5 時間攪拌し、その後、シリカゲルを濾別し、 CH_2Cl_2 で 3 回洗浄した。合わせた有機層を 0.1 M の NaOH と飽和 NaCl 水溶液で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。クロマトグラフィ (SiO_2 、0~100% の EtOAc /ヘキサン) によって粗生成物を精製して、所望の 3, 6-ジブロモ化カルボリン (25 mg、13%)、ならびに 6, 8-ジブロモ化カルボリン (15 mg、8%) とトリブロモ化カルボリン (36 mg、19%) を得た。

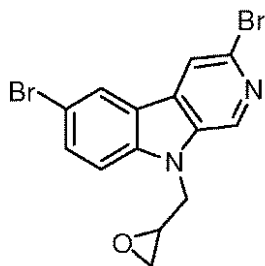
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - DMSO , 500 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.48 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, $J=1.5$, 9.0 Hz), 7.58 (d, 1H, $J=9.0$ Hz).

$\text{ESI} m/z$ 326.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_2$ は 326.9 を必要とする)

【0442】

ステップ 2. 3, 6-ジブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-ピリド [3, 4-b] インドールの合成

【化 6 4】



代表的手順 1 に従って、収率 73% にて、3, 6-ジブロモ- β -カルボリンから 3, 6-ジブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-ピリド [3, 4-b] インドールを調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.62 (d, 1H, $J=0.8$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 7.69 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.8 Hz), 7.41 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 5.34 (br s, 1H), 4.73 (dd, 1H, $J=2.4$, 16.0 Hz), 4.27 (dd, 1H, $J=5.2$, 16.0 Hz), 3.32 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, $J=4.0$, 4.4 Hz), 2.49 (dd, 1H, $J=2.4$, 4.4 Hz).

$\text{ESI} m/z$ 382.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ は 382.9 を必要とする)

【0443】

ステップ 3. 1-(3, 6-ジブロモ-9H-ピリド [3, 4-b] インドール-9-イ

10

20

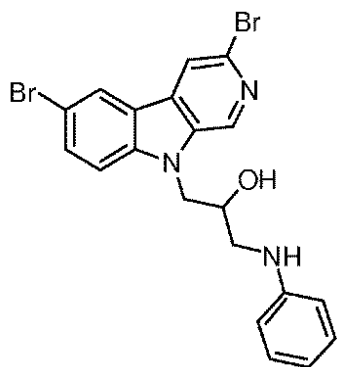
30

40

50

ル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オールの合成

【化 6 5】



10

代表的手順 2 に従って、分取 T L C による精製の後、14%の収率にて、3,6-ジブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-ピリド [3,4-b] インドールから 1-(3,6-ジブロモ-9H-ピリド [3,4-b] インドール-9-イル)-3-(フェニルアミノ) プロパン-2-オールを調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.99 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, $J=1.5$, 9.0 Hz), 7.40 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.18 (dd, 2H, $J=7.5$ Hz), 6.76 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 5.33 (br s, 1H), 4.38-4.49 (m, 3H), 3.37 (dd, 1H, $J=4.0$, 13.0 Hz), 3.21 (dd, 1H, $J=7.0$, 13.0 Hz)

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 147.7, 141.2, 137.0, 132.6, 132.5, 130.9, 130.1, 129.7 (2C), 125.0, 122.0, 119.0, 118.6, 113.8 (2C), 113.4, 111.9, 69.6, 48.1, 47.9

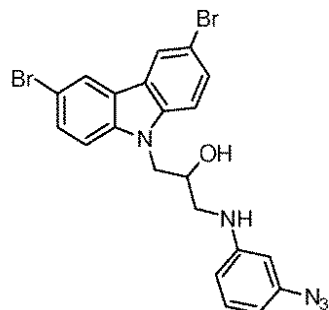
ESI m/z 475.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ は 476.0 を必要とする)

【0444】

30

実施例 14. P7C3-S36: 1-(3-アジドフェニルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール

【化 6 6】



40

代表的手順 2 に従って、収率 14%にて実施例 14 を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.13 (d, 2H, $J=2.0$ Hz), 7.53 (dd, 2H, $J=2.0$, 8.5 Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.12 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.44 (dd, 1H, $J=1.5$, 8.0 Hz), 6.36 (dd, 1H, $J=1.5$, 8.0 Hz), 6.20 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz), 4.35-4.41 (m, 3H), 4.10 (br s, 1H), 3.31 (dd, 1H, $J=3.0$, 13.0 Hz), 3.17 (dd, 1H, $J=6.5$, 13.0 Hz), 2.11 (br s, 1H)

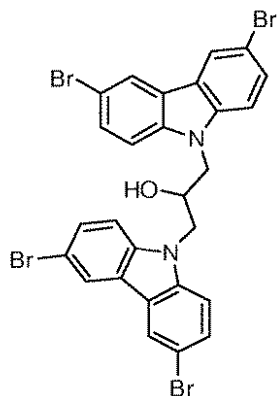
50

ESI m/z 513.9 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{18}Br_2N_5O$ は 514.0 を必要とする)

【0445】

実施例 15. P7C3-S34:1, 3-ビス(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

【化67】



10

3,6-ジブロモカルバゾール(0.050 g、0.154ミリモル)をDMF(1.5 mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaH(鋇物油に60%で分散、0.007 g、0.169ミリモル)を加え、0℃にて反応物を45分間攪拌した。3,6-ジブロモ-9-
20
(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール(0.059 g、0.154ミリモル)を加え、常温にて24時間、反応物を攪拌した。TLCによる出発物質の消費の際、反応物をEtOAcとH₂Oの間で区分化した。水性層をEtOAcで3回洗浄し、合わせた有機物を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。クロマトグラフィ(SiO₂、0~50%のEtOAc/ヘキサン)によって粗生成物を精製して、所望の生成物(37 mg、34%)を得た。

¹H-NMR(アセトン-d₆, 400 MHz) δ 8.36(d, 4H, J=2.0 Hz), 7.64(d, 4H, J=8.8 Hz), 7.56(dd, 4H, J=2.0, 8.8 Hz), 4.72(m, 5H), 2.78(br s, 1H)

¹³C-NMR(アセトン-d₆, 100 MHz) δ 141.2(4C), 129.8(4C), 124.6(4C), 124.1(4C), 112.9(4C), 112.7(4C), 70.3, 48.3(2C)

20

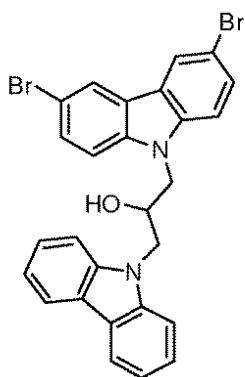
30

ESI m/z 747.0 ($[M+CO_2H]^+$, $C_{28}H_{19}Br_4N_2O_3$ は 746.8 を必要とする)

【0446】

実施例 16. P7C3-S35:1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

【化68】



40

実施例 15を調製するのに用いたものと類似の手順に従って、収率48%にて実施例 16を調製した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 400 MHz) δ 8.36 (m, 2H), 8.14 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.55 (s, 2H), 7.42 (dt, 2H, $J=1.2, 7.2$ Hz), 7.20 (dt, 2H, $J=0.8, 7.2$ Hz), 4.76 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 4H), 2.77 (br s, 1H).

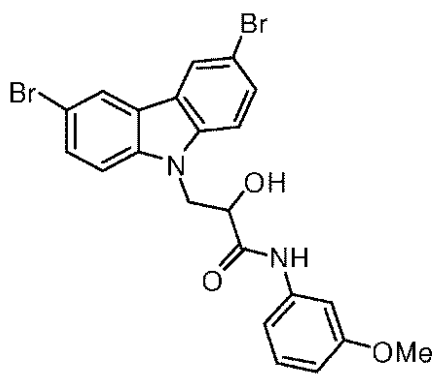
$^{13}\text{C-NMR}$ (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 142.0 (2C), 141.0 (2C), 129.8 (2C), 126.6 (2C), 124.5 (2C), 124.1 (2C), 123.8 (2C), 121.0 (2C), 119.9 (2C), 112.7 (2C), 112.6 (2C), 110.5 (2C), 70.3, 48.4, 48.1

ESI m/z 591.0 ($[\text{M}+\text{CO}_2\text{H}]^-$, $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ は 591.0 を必要とする)。

【0447】

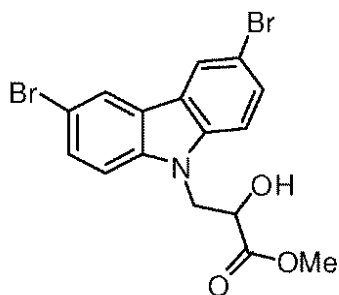
実施例 17. P7C3-S31: 3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)プロパンアミド

【化69】



ステップ 1. メチル 3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートの合成

【化70】



3,6-ジブロモカルバゾール (0.300 g, 0.923 ミリモル) を DMF (1.2 mL) に溶解し、0℃に冷却した。NaH (鉱物油に 60% で分散、0.074 g, 1.846 ミリモル) を加え、0℃にて反応物を 1 時間攪拌した。メチルグリシデート (0.471 g, 4.615 ミリモル) を加え、反応物を攪拌し、3.5 時間かけて常温に温めた。TLC による完了の際、反応混合物を EtOAc と H_2O の間で区分化した。水性層を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。クロマトグラフィ (SiO_2 、0~30% の EtOAc/ヘキサン) によって粗生成物を精製して、所望の生成物 (125 mg, 32%) を得た。

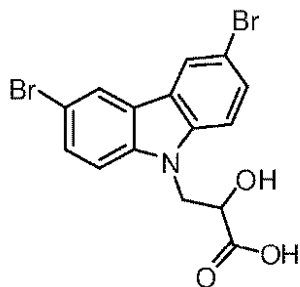
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.10 (d, 2H, $J=2.0$ Hz), 7.53 (dd, 2H, $J=2.0, 9.0$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 4.63-4.55 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (d, 1H, $J=5.5$ Hz).

ESI m/z 425.8 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{14}Br_2NO_3$ は 425.9 を必要とする)

【0448】

ステップ2. 3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸の合成

【化71】



10

EtOH (2.6 mL) 中のメチル 3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート (0.055 g, 0.129 ミリモル) の懸濁液に NaOH (0.64 mL, H_2O における 1 M 溶液) を加え、反応物を常温にて 2.5 時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を 1 N の HCl 水溶液で酸性化した。混合物を EtOAc で抽出し (3 回)、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中にて濃縮して、白色固形物 (53 mg, 99%) 20 としての所望の生成物を得た。

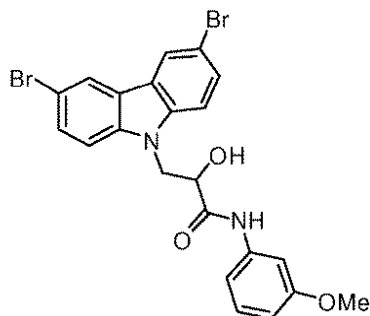
^1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.10 (d, 2H, $J=1.5$ Hz), 7.52 (dd, 2H, $J=1.5, 8.5$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 4.68 (m, 2H), 4.60 (dd, 1H, $J=6.5, 15.5$ Hz).

ESI m/z 411.9 ($[M+H]^+$, $C_{15}H_{12}Br_2NO_3$ は 411.9 を必要とする)

【0449】

ステップ3. 3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)プロパンアミドの合成

【化72】



30

3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸 (0.025 g, 0.061 ミリモル) を無水 CH_2Cl_2 に懸濁し、 $0^\circ C$ に冷却した。塩化チオニル (0.005 mL, 0.073 ミリモル) を一滴ずつ加え、反応物を $0^\circ C$ にて 1 時間撹拌した。m-アニシジン (0.008 mL, 0.073 ミリモル) と Et_3N (0.010 mL, 0.073 ミリモル) を加え、2.5 時間かけて反応物を常温に温めた。完了の際、溶液を EtOAc と H_2O の間で区分化した。水性層を EtOAc で 3 回洗浄し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中にて濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO_2 、0~30% の EtOAc/ヘキサン) によって精製し、所望の生成物 (15 mg, 48%) を得た。 40

^1H -NMR (アセトン- d_6 , 500 MHz) δ 9.22 (br s, 1H), 8.34 (d, 2H, $J=1.5$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.59 50

(d d, 2 H, $J = 4.0, 8.5$ Hz), 7.42 (d d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.24 (m, 1 H), 7.20 (d d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.67 (d d, 1 H, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 5.56 (b r s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.9, 161.1, 141.1, 140.3, 130.3 (2 C), 129.8 (2 C), 124.6 (2 C), 124.0 (2 C), 113.1 (2 C), 112.8 (2 C), 112.7, 110.5, 106.4, 72.7, 55.6, 48.4

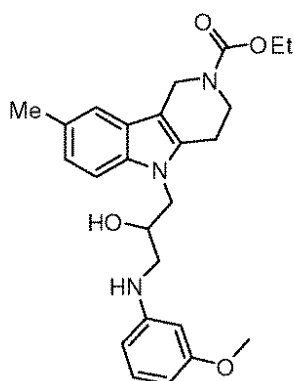
ESI m/z 514.9 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ は 515.0 を必要とする)

10

【0450】

実施例 18. エチル 5-(2-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロピル)-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(5H)-カルボキシレート

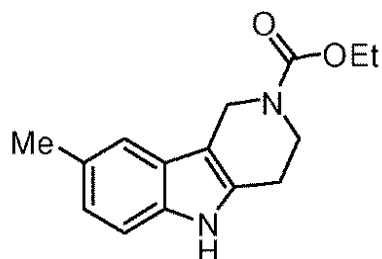
【化73】



20

ステップ 1. エチル-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(5H)-カルボキシレートの合成

【化74】



30

文献による手順 (Harbert, C. A. et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 635-643) に従って、塩酸 p-トリルヒドラジン (0.500 g、3.15 ミリモル) と 1-カルベトキシ-4-ピペリドン (0.18 mL、1.17 ミリモル) を EtOH (0.880 mL) に懸濁し、2 時間加熱して還流した。反応混合物を加熱から外し、常温で一晩静置した。得られた混合物を濾過し、50% EtOH 水溶液で洗浄してベージュの粉末 (259 mg、86%) として所望の生成物を得た。

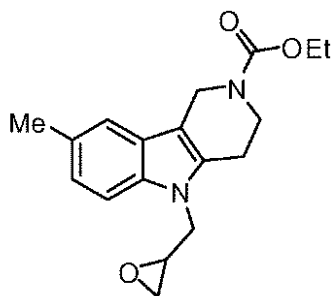
40

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.73 (b r s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.18 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.96 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.64 (b r s, 2 H), 4.18 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 3.85 (m, 2 H), 2.81 (b r s, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz)

【0451】

ステップ 2. エチル-8-メチル-5-(オキシラン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(5H)-カルボキシレートの合成

【化 7 5】



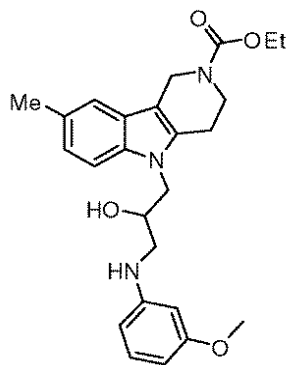
エチル-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2
(5H)-カルボキシレート(0.025g、0.097ミリモル)を脱気した無水THFに溶解し、-78℃に冷却した。n-BuLi(0.082mL、ヘキサン中1.78M)の溶液を一滴ずつ加え、反応物を-78℃にて30分間攪拌した。エピブプロモヒドリン(0.016mL、0.194ミリモル)を加え、反応物をゆっくり常温に温めた。3.5時間後、エピブプロモヒドリン(0.008mL、0.097ミリモル)を加え、常温にて反応物を一晩攪拌した。完了の際、飽和NH₄Cl水溶液を加えて反応を止め、混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ(SiO₂、0~50%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、所望の生成物(15mg、49%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 7.19(m, 1H), 7.00(d, 1H, J=8.5Hz), 4.65(br s, 2H), 4.32(dd, 1H, J=3.0, 15.5Hz), 4.18(q, 2H, J=7.0Hz), 4.08(dd, 1H, J=5.0, 15.5Hz), 3.85(m, 2H), 3.18(m, 1H), 2.81(br s, 2H), 2.73(dd, 1H, J=4.0, 4.5Hz), 2.44(s, 3H), 2.38(br s, 1H), 1.29(t, 3H, J=7.0Hz)

【0452】

ステップ3. エチル5-(2-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロピル)-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(5H)-カルボキシレートの合成

【化 7 6】



文献による手順(Chakraborti, A. K. et al., Eur. J. Org. Chem. 2004, 3597-3600)に従って、LiBr(0.001g、0.010ミリモル)とm-アニシジン(0.011mL、0.102ミリモル)をエチル-8-メチル-5-(オキシラン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(5H)-カルボキシレート(0.032g、0.102ミリモル)に加え、常温にて一晩激しく攪拌した。完了の際、反応物をEtOAcとH₂Oの間で区分化し、有機層を橙色の油に濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ(SiO₂、0~50%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、所望の生成物(30mg、67%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 7.23(br s, 1H), 7.17(d, 1H, J=8.0Hz), 7.05(dd, 1H, J=8.0Hz), 6.97(

d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.28 (dd, 1H, $J=1.5, 8.0$ Hz), 6.19 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.11 (br s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.16 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.12 (m, 1H), 3.80 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H, $J=3.5, 13.0$ Hz), 3.07 (dd, 1H, $J=7.5, 13.0$ Hz), 2.83 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, $J=7.0$ Hz).

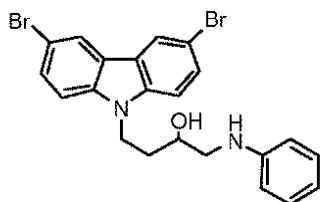
ESI m/z 438.2 ($[M+H]^+$, $C_{25}H_{32}N_3O_4$ は 438.2 を必要とする)

【0453】

10

実施例 19. P7C3-S26: 4-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-1-(フェニルアミノ)ブタン-2-オール

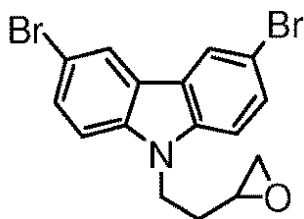
【化77】



ステップ 1. 3, 6-ジブロモ-9-(2-オキシラン-2-イル)エチル-9H-カルバゾールの合成

20

【化78】



0.5 mL の DMF 溶液中の 3, 6-ジブロモカルバゾール (0.0258 g、0.0795 ミリモル、1 当量) に粉碎した KOH (0.0054 g、0.0954 ミリモル、1.2 当量) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。0.5 mL の DMF 溶液中の 1-ブロモ-3, 4-エポキシブタン (0.0300 g、0.199 ミリモル) を混合物に一滴ずつ加え、室温にてそれを一晩攪拌した。粗反応物を 20 mL の EtOAc で希釈し、10 mL の水で 5 回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて生成物として収率 97.9% にて 31.2 mg の白色の固形物を得た。

30

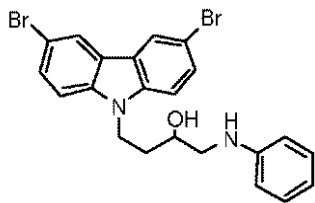
^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 1.65-1.81 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 2.34 (dd, $J=4.88, 2.64$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J=4.78, 4.05$ Hz, 1H), 2.69-2.80 (m, 1H), 4.26-4.54 (m, 2H), 7.27 (d, $J=8.69$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J=8.69, 1.90$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=1.90$ Hz, 2H)

40

【0454】

ステップ 2. 4-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-1-(フェニルアミノ)ブタン-2-オールの合成

【化 7 9】



代表的手順 2 に従って、31%の収率にて白色固形物として実施例 19 を単離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 1.87–1.98 (m, 1H), 2.05–2.14 (m, 1H), 2.99–3.07 (dd, $J=13.24$, 3.43 Hz, 1H), 3.09–3.17 (dd, $J=13.24$, 8.27 Hz, 1H), 3.60–3.74 (m, 1H), 4.39–4.48 (m, 1H), 4.51–4.60 (m, 1H), 6.57 (d, $J=7.71$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J=7.34$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.27$, 7.59 Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.69$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J=8.69$, 1.90 Hz, 2H), 8.14 (d, $J=1.85$ Hz, 2H)

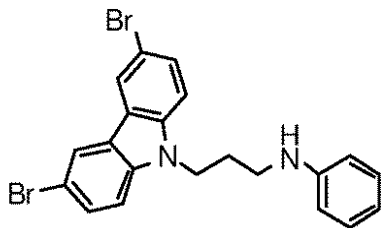
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 148.1, 139.6, 129.6, 129.4, 123.8, 123.6, 118.7, 113.6, 112.4, 110.8, 67.7, 51.0, 39.9, 33.7

m/z (ESI): 486.9 ($M+H^+$) ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ についての [$M+1$]) は 467.0 を必要とする)

【0455】

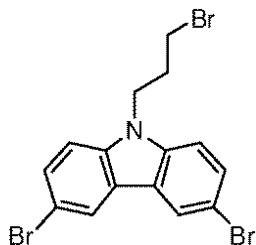
実施例 20. P7C3-S33: N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-プロピル) アニリン

【化 8 0】



ステップ 1. 3,6-ジブロモ-9-(3-ブロモプロピル)-9H-カルバゾールの合成

【化 8 1】



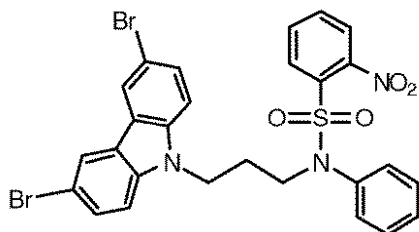
2 mL の DMF 溶液中の 3,6-ジブロモカルバゾール (0.3250 g、1.00 ミリモル) に粉砕した KOH (0.0673 g、1.20 ミリモル、1.2 当量) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。3 mL の DMF 溶液中の 1,3-ジブロモプロパン (0.5047 g、2.50 ミリモル、2.5 当量) を一滴ずつ混合物に加え、室温にてそれを一晩攪拌した。粗反応混合物を 30 mL の EtOAc で希釈し、10 mL の 1 M の HCl で 2 回、10 mL の水で 3 回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン/EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して収率 28.6% にて生成物として 0.1275 g の無色の油を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 2.24–2.44 (m, 2H), 3.29 (t, $J=6.05$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J=6.59$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.83$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J=8.69$, 1.95 Hz, 2H), 8.02 (d, $J=1.71$ Hz, 2H)

【0456】

ステップ2. N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-プロピル)-2-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミドの合成

【化82】



10

0.2 mLのDMF溶液中の2-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド (0.0100 g、0.0359ミリモル) に粉碎したKOH (0.0024 g、0.0431ミリモル) を加え、混合物を30分間攪拌した。0.3 mLのDMF溶液中の3,6-ジブロモ-9-(3-プロモプロピル)-9H-カルバゾール (実施例35、0.0240 g、0.0538ミリモル) を一滴ずつ混合物に加え、室温にてそれを一晩攪拌した。粗反応混合物を20 mLのEtOAcで希釈し、10 mLの水で5回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して収率35.5%にて、純度66.9%の純粋ではない生成物として0.0082 gの白色固形物を得た (不純物は出発時のN-アニリンであり、さらに精製することなく用いた)。

20

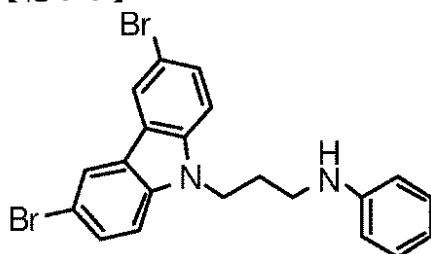
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 1.89–2.01 (m, 2H), 3.95 (t, $J=6.61$ Hz, 2H), 4.32–4.38 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.18–7.25 (m, 3H), 7.32 (d, $J=3.66$ Hz, 2H), 7.41–7.44 (m, 2H), 7.51 (dd, $J=8.69$, 1.95 Hz, 2H), 7.59–7.71 (m, 2H), 8.09 (d, $J=1.90$ Hz, 2H)

30

【0457】

ステップ3. N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-プロピル) アニリンの合成

【化83】



40

N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-プロピル)-2-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド (0.0378 g、0.0588ミリモル、1当量) と、炭酸セシウム (0.0574 g、0.176ミリモル、3当量) と、ベンゼンチオール (0.0194 g、0.176ミリモル) を1 mLの無水THFにて混合した。混合物を室温で3時間攪拌した。真空下でTHFを除き、ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィによって残留物を精製して、収率60.9%にて生成物として0.0164 gの無色の油を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 2.08–2.29 (m, 2H)

50

, 3.09 (t, J=6.56 Hz, 2H), 3.55 (br. s, 1H), 4.37 (t, J=6.69 Hz, 2H), 6.53 (dd, J=8.56, 0.95 Hz, 2H), 6.73 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.49, 7.37 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.69 Hz, 2H), 7.51 (dd, J=8.69, 1.95 Hz, 2H), 8.12 (d, J=1.85 Hz, 2H)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ =148.0, 139.5, 129.6, 129.4, 123.7, 123.6, 118.2, 113.3, 112.4, 110.5, 41.4, 40.9, 28.9

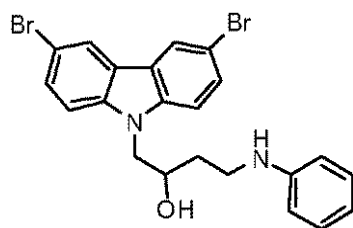
MS (ESI), m/z: 456.9 [M+H]⁺ + (C₂₁H₁₈Br₂N₂ について [M+H]⁺ は 457.0 を必要とする)

10

【0458】

実施例 21. P7C3-S32: 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-4-(フェニルアミノ)ブタン-2-オール

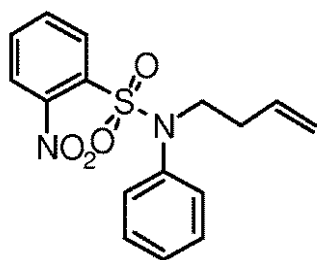
【化84】



20

ステップ 1. N-(ブタ-3-エニル)-2-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミドの合成

【化85】



30

1 mL の DMF 中の 2-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド (0.200 g、0.719 ミリモル) に粉碎した KOH (0.0484 g、0.862 ミリモル、1.2 当量) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。2 mL の DMF 溶液中の 4-ブロモ-1-ブテン (0.2426 g、1.80 ミリモル) を一滴ずつ混合物に加え、室温にてそれを一晩攪拌した。反応混合物を 30 mL の EtOAc によって希釈し、10 mL の 1 M の HCl で 2 回、10 mL の水で 3 回洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン/EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して、収率 63.5% にて 0.1546 g の白色固形物を得た。

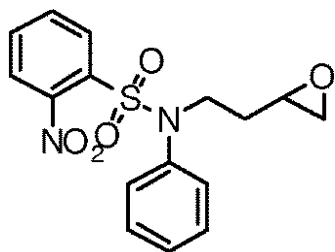
^1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2.20 (q, J=6.90 Hz, 2H), 3.83 (t, J=7.15 Hz, 2H), 5.00 (d, J=4.39 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.64-5.83 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.30 (d, J=1.85 Hz, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H)

40

【0459】

ステップ 2. 2-ニトロ-N-(2-(オキシラン-2-イル)エチル)-N-フェニルベンゼンスルホンアミドの合成

【化 8 6】



0℃にて、1 mLのCHCl₃中のN-(ブター-3-エニル)-2-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(0.0653 g、0.196ミリモル)にmCPBA(77%、0.0550 g、0.246ミリモル)を加えた。混合物を0℃にて30分間攪拌し、次いで徐々に室温に温め、18時間攪拌を継続した。TLCによって出発物質の消失が示された後、水と飽和NaHCO₃の1:1混合物(10 mLで2回)及び水(10 mL)で希釈した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して、収率96.9%にて生成物として0.0662 gの無色の油を得た。

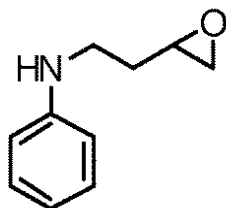
¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1.66-1.79 (m, 2H), 2.46 (dd, J=4.95, 2.66 Hz, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.87-4.07 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.57-7.66 (m, 2H)。

MS(ESI) m/z: 371.0 (M + Na⁺) (C₁₆H₁₆N₂O₅Sについての[M+Na]⁺は371.1を必要とする)

【0460】

ステップ3. N-(2-オキシラン-2-イル)エチル)アニリンの合成

【化 8 7】



実施例20の化合物を調製するのに使用したのと類似の手順を用いて2-ニトロ-N-(2-(オキシラン-2-イル)エチル)-N-フェニルベンゼンスルホンアミドから調製される。

¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1.64-1.79 (m, 1H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.55 (dd, J=4.90, 2.71 Hz, 1H), 2.79 (t, J=4.44 Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2H), 3.87 (br. s, 1H), 6.62 (d, J=7.71 Hz, 2H), 6.71 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.49, 7.37 Hz, 2H), MS(ESI) m/z: 164.1 (M+H⁺) (C₁₀H₁₃NOについての[M+1]⁺は164.1を必要とする)

【0461】

ステップ4. 1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-4-(フェニルアミノ)ブタン-2-オール

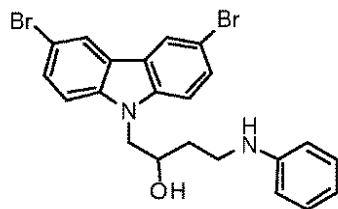
10

20

30

40

【化 8 8】



0.5 mL の無水 THF 中の 3,6-ジブロモカルバゾール (0.0147 g、0.0452 ミリモル) の溶液に NaH (鉱物油に 60% で分散、0.0018 g、0.0452 ミリモル) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。1.5 mL の無水 THF 溶液中の N-(2-オキシラン-2-イル) エチル アニリン (0.0067 g、0.0410 ミリモル) を一滴ずつ加え、得られた混合物を 60℃ にて一晩攪拌した。真空下で THF を除き、残留物を 10 mL の EtOAc に溶解し、5 mL の水で 2 回洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン/EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して、0.0115 g の無色の油を得た；収率 57.5%。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1.76–1.95 (m, 2H), 3.22–3.41 (m, 2H), 4.20–4.38 (m, 3H), 6.63 (d, J=8.49 Hz, 2H), 6.76 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.95 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.74 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.69, 1.95 Hz, 2H), 8.12 (d, J=1.95 Hz, 2H)

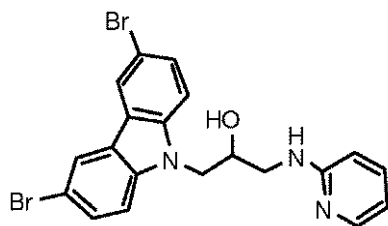
¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 148.1, 139.9, 129.6, 129.5, 123.8, 123.5, 118.7, 113.9, 112.7, 111.1, 70.7, 50.0, 42.2, 34.1

MS (ESI) m/z : 531.0 [M+HCOO]⁻ 486.9 [M+H]⁺ (C₂₂H₂₀Br₂N₂O についての [M+H]⁺ は 487.0 を必要とする)

【0462】

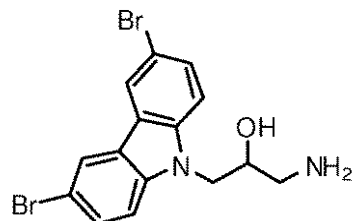
実施例 22. P7C3-S38 : 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール

【化 8 9】



ステップ 1. 1-アミノ-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オールの合成

【化 9 0】



NH₃ (MeOH 中で 7 M を 9.4 mL、65.6 ミリモル) の溶液を 3,6-ジブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール (0.500 g、1.31 ミリモル) に加えた。バイアルをきつく密封し、反応混合物を 100℃ に加熱し、1 時間攪拌した。真空下で揮発性成分を除いた。残留物を CH₂Cl₂ に懸濁し、白色の沈殿

物を濾過した。濾液を残しておき、真空下で CH_2Cl_2 を除き、粗生成物として0.3413 gの白色の固形物を得たが、それは約50%の不特定の副産物を含有していた。さらに精製することなくこの粗生成物を次のステップに用いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによる精製によって純粋な物質が提供された。

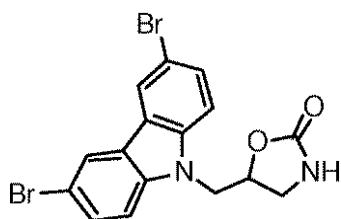
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 2.61 (dd, $J=12.66$, 7.78 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=12.52$, 4.03 Hz, 1H), 3.96–4.06 (m, 1H), 4.32 (d, $J=5.81$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.74$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J=8.69$, 1.95 Hz, 2H), 8.13 (d, $J=1.90$ Hz, 2H)

MS (ESI) m/z : 396.9 ($\text{M}+\text{H}^+$) ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ についての $[\text{M}+\text{H}]^+$ は397.0を必要とする)

【0463】

ステップ2. 5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オンの合成

【化91】



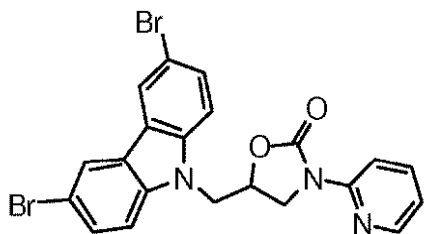
4℃にて N_2 雰囲気下で、1 mLの CH_2Cl_2 中の1-アミノ-3-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール) (0.3413 g、0.857ミリモル)と Et_3N (0.1909 g、1.886ミリモル)の溶液に、2 mLの無水 CH_2Cl_2 中のトリホスゲン (0.0890 g、0.300ミリモル、0.35当量)の溶液を一滴ずつ加えた。反応混合物を4℃にて15分間攪拌し、次いで室温に温め、1時間攪拌した。真空下で CH_2Cl_2 を除いた。飽和 NH_4Cl (5 mL)と10 mLの EtOAc を残留物に加え、20分間攪拌した。次いで水性層を分離し、有機層を10 mLの水で2回洗浄した。合わせた水性層を EtOAc で抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供し、2ステップにわたる収率20.0%にて0.1173 gの白色の固形物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 3.37 (dd, $J=8.98$, 6.34 Hz, 1H), 3.67 (t, $J=8.49$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J=5.22$, 1.81 Hz, 2H), 5.02 (br. s, 1H), 5.05–5.14 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.69$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J=8.69$, 1.85 Hz, 2H), 8.14 (d, $J=1.85$ Hz, 2H), MS (ESI) m/z : 466.9 [$\text{M}+\text{HCOO}]^-$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ についての $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ は466.9を必要とする)

【0464】

ステップ3. 5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)-3-((ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オンの合成

【化92】



10

20

30

40

50

0.5 mLのDMSO中の5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン(0.0195 g、0.0460ミリモル)と、2-ヨードピリジン(0.0209 g、0.102ミリモル)と、CuI(0.0009 g、0.0460ミリモル)と、K₂CO₃(0.0058 g、0.0418ミリモル)の混合物をバイアルにてきつく密封し、130℃にて12時間加熱した。反応混合物を冷却し、20 mLのEtOAcで希釈し、10 mLの水で5回洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、溶離液としてCH₂Cl₂/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供し、収率79.4%にて生成物としての0.0183 gの白色の固形物を得た。

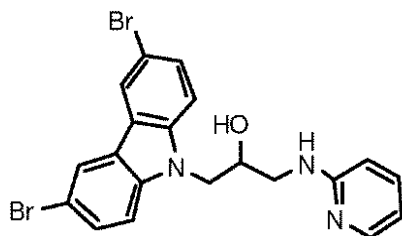
¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 4.04 (dd, J=10.79, 7.08 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=10.69, 8.74 Hz, 1H), 4.60 (d, J=5.03 Hz, 2H), 5.02-5.16 (m, 1H), 7.02 (t, J=6.08 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.69 Hz, 2H), 7.59 (dd, J=8.66, 1.73 Hz, 2H), 7.68 (t, J=7.88 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.32 Hz, 2H), 8.25 (d, J=4.93 Hz, 1H) 10

MS(ESI) m/z: 543.9 [M+HCOO]⁻ (C₂₁H₁₅Br₂N₃O₂についての[M+HCOO]⁻は544.0を必要とする)

【0465】

ステップ4. 1-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール)の合成 20

【化93】



208 μLのTHFと23 μLのH₂O (v/v=9:1)の混合物中の5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン(0.0091 g、0.0182ミリモル)にLiOH·H₂O(0.0076 g、0.182ミリモル、10当量)を加えた。混合物を室温にて7日間攪拌した。溶離液としてCH₂Cl₂/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィによって反応混合物を精製し、収率41.0%にて生成物として0.0071 gの白色の固形物を得た。 30

¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2.27-2.44 (m, 1H), 3.15-3.32 (m, 1H), 3.44 (dd, J=15.23, 5.03 Hz, 1H), 4.26-4.41 (m, 3H), 4.52 (t, J=5.00 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.00 Hz, 1H), 6.66 (t, J=6.20 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.74 Hz, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.56 (dd, J=8.69, 1.90 Hz, 2H), 8.04 (d, J=4.49 Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.85 Hz, 2H) 40

¹³C-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ=158.6, 146.7, 139.5, 138.1, 129.2, 123.6, 123.3, 113.9, 112.3, 110.9, 109.6, 70.5, 47.4, 46.8

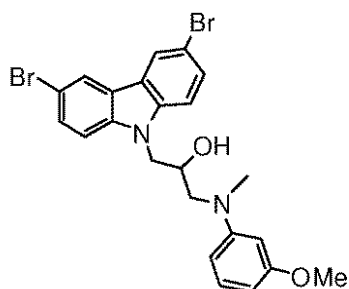
MS(ESI) m/z: 518.0 [M+HCOO]⁻ (C₂₀H₁₇Br₂N₃Oについての[M+HCOO]⁻は518.0を必要とする)。

【0466】

実施例23. P7C3-S1: 1-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) 50

) - 3 - (3-メトキシフェニル) (メチル) - アミノ) プロパン-2-オール

【化94】



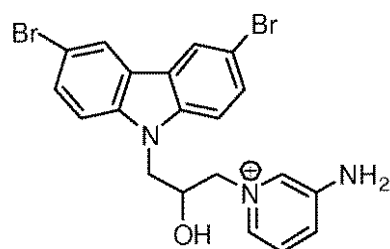
10

代表的手順2と類似する類似合成手順を用いて合成された。

【0467】

実施例25. P7C3-S6: 3-アミノ-1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル) ピリジニウム

【化95】



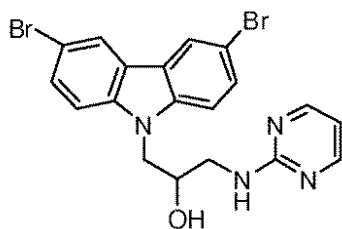
20

代表的手順2と類似する類似合成手順を用いて実施例25を合成した。

【0468】

実施例26. P7C3-S8: 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリミジン-2-イルアミノ) プロパン-2-オール

【化96】



30

4 mLのバイアルに対応する一級アミン (34.8 mg、0.087ミリモル) と2-クロロピリミジン (10.3 mg、0.090ミリモル) とジメチルホルムアミド (1.5 mL、0.058 M) を加えた。反応物を100℃で一晩加熱した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで数回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗精製混合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィ (20% MeOH/CH₂Cl₂) に供した。

40

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.26 (d, 2H, J = 4.94 Hz), 8.14 (d, 2H, J = 1.88 Hz), 7.56 (dd, 2H, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.63 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 5.43 (t, 1H, J = 5.71 Hz), 4.36 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 139.4, 29.5 (2C), 129.3 (2C), 123.7 (2C), 123.4 (2C), 118.6 (2C), 113.5 (2C), 112.3, 110.7 (2C), 67.6, 50.9, 33.6.

MS (ESI) m/z: 474.9 [(M+1)⁺; C₁₉H₁₆Br₂N₄O (M)

50

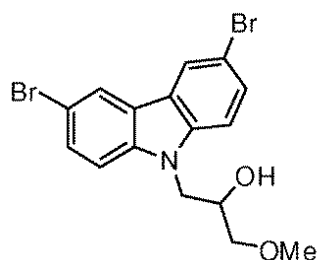
は 474 を必要とする)]

代表的な手順 2 に記載したものと類似する手順を用いて実施例 26 の表題の化合物を合成することもできる。

【0469】

実施例 28. P7C3-S19: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール

【化97】



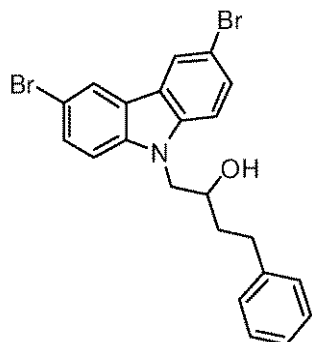
10

代表的な手順 1 に従って、ジブロモカルバゾールとメトキシメチルオキシランから実施例 28 を調製した。

【0470】

実施例 29. P7C3-S21: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-4-フェニルブタン-2-オール

【化98】



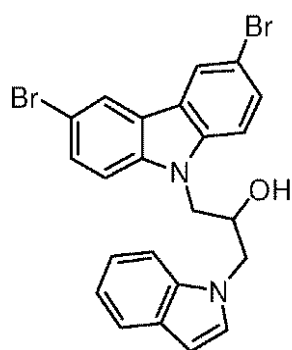
20

代表的な手順 1 に従って、ジブロモカルバゾールと 2-フェネチルオキシランから実施例 29 を調製した。

【0471】

実施例 30. P7C3-S22: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(1H-インドール-1-イル)プロパン-2-オール

【化99】



30

代表的な手順 1 に従って、ジブロモカルバゾールと 1-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-インドールから実施例 30 を調製した。

【0472】

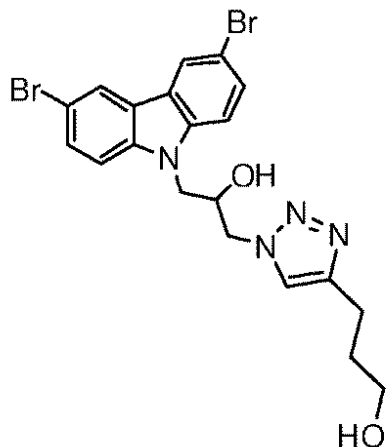
実施例 31. P7C3-S23: 3-(1-(3-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール)-1H-インドール-1-イル)プロパン-2-オール

40

50

ール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン-1-オール

【化100】



10

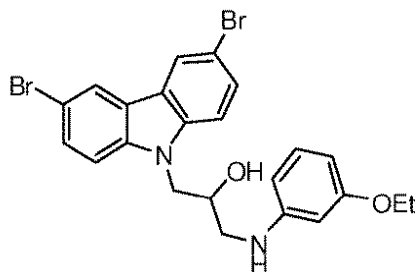
代表的手順2と類似する類似合成手順を用いて実施例31を合成した。

【0473】

実施例32. P7C3-S24: 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-エトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

20

【化101】



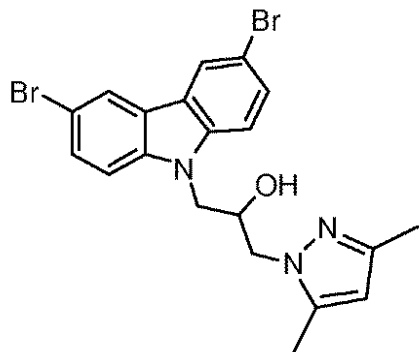
代表的手順2と類似する類似合成手順を用いて実施例32を合成した。

30

【0474】

実施例33. P7C3-S25: 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

【化102】



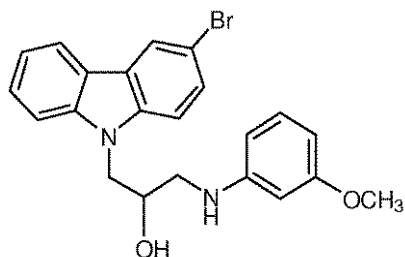
40

代表的手順2と類似する類似合成手順を用いて実施例33を合成した。

【0475】

実施例36. P7C3-S29: 1-(3-ブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

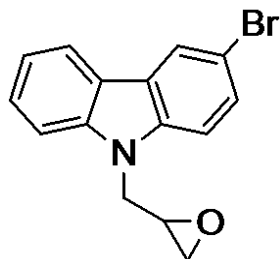
【化 103】



ステップ 1. 3-ブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール

10

【化 104】



代表的な手順 1 に記載したものと類似の手順を用いて実施例 36 の表題の化合物、ステップ 1 を調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 2.52 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.33 (td, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 15.9, 4.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58–7.42 (m, 3H), 8.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H)

【0476】

ステップ 2. 代表的な手順 2 に記載したものと類似の手順を用いて 3-ブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから表題の化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 2.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.03 (s, br, 1H), 4.50–4.36 (m, 3H), 6.15 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H)

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 161.0, 149.4, 141.2, 139.6, 130.4, 128.8, 126.9, 125.0, 123.3, 122.2, 120.8, 120.1, 112.4, 110.7, 109.4, 106.7, 103.8, 99.7, 69.6, 55.3, 48.0, 47.4.

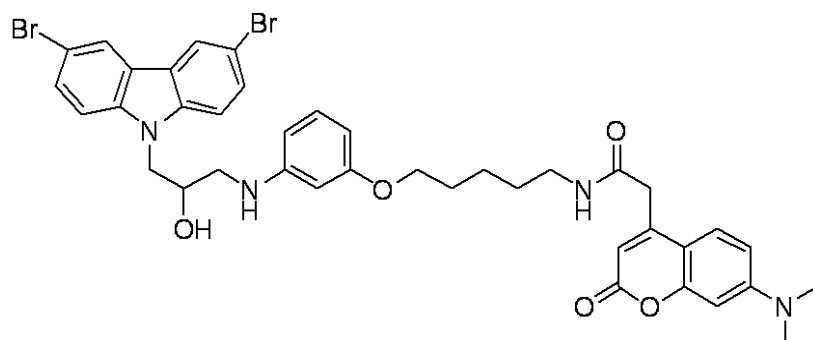
40

ESI m/z : 425.0 [$(\text{M}+\text{H}^+)$], $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M) は 421.1 を必要とする]

【0477】

実施例 37. P7C3-S37: N-(5-(3-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルアミノ)フェノキシ)ペンチル)-2-(7-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)アセトアミド

【化 1 0 5】



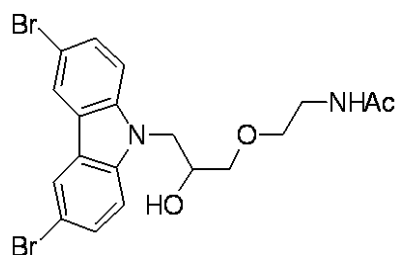
10

既知の手順 (Alexander, et al., ChemBioChem, 2006, 7, 409-416) を用いて実施例 6 2 の化合物にクマリンを結合させた。

【 0 4 7 8】

実施例 3 9. P 7 C 3 - S 4 3 : N - (2 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) エチル) - アセトアミド

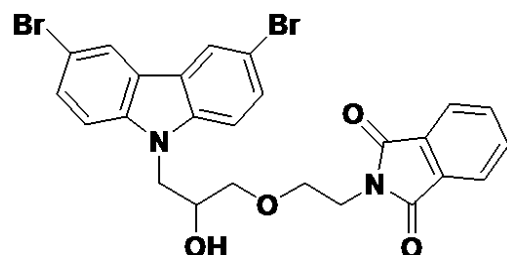
【化 1 0 6】



20

ステップ 1. 2 - (2 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) エチル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

【化 1 0 7】



30

N - (2 - ヒドロキシエチル) - フタルイミド (1 5 3 . 7 m g 、 0 . 8 0 ミリモル) の無水 THF (1 . 2 m L 、 0 . 6 7 M) 溶液に水素化ナトリウム分散液 (3 1 . 6 m g 、 0 . 7 9 ミリモル) を加えた。懸濁液を 1 5 分間攪拌した後、カルバゾールエポキシド 2 - A を加えた。反応物を室温で 5 分間、次いで 6 0 ° C で 1 時間攪拌した。冷却した反応物を Et O A c で希釈し、水で洗浄した。水相を抽出し、合わせた有機物をセライトのパッドで濾過した。さらに精製することなく粗生成物を使用した。収率 = 4 4 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 5 0 0 M H z) δ 8 . 1 2 (s , 2 H) , 7 . 8 5 (s , 2 H) , 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 5 5 (d , 2 H , J = 8 . 5 H z) , 7 . 3 3 (d , 2 H , J = 8 . 7 H z) , 4 . 6 4 (d , 1 H , J = 1 6 . 1 H z) , 4 . 2 7 (d , 1 H) , 3 . 8 8 (m , 4 H) , 3 . 3 1 (b s , 1 H) , 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 4 8 (m , 1 H) , 2 . 0 4 (s , 1 H)

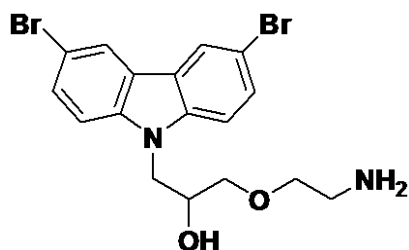
40

MS (E S I) , m/z : 6 1 4 . 9 [(M + H C O O) $^-$; $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$ (M) は 5 7 0 を必要とする]

【 0 4 7 9】

ステップ 2 . 1 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

【化108】



上記ステップ1で調製したフタルイミド（53mg、0.093ミリモル）のエタノール（2.0mL、0.046M）溶液に水素化ヒドラジン（400μL、8.22ミリモル）を加えた。反応物を一晩攪拌し、濃縮し、5～10%のMeOH/DCMにて精製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.11 (s, 2H), 7.53 (dd, 2H, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.38 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.37 (dm, 5H), 4.05 (t, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.84 (m, 2H), 2.62 (m, 1H)

MS (ESI), m/z : 440.9 [(M+1) $^+$; $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (M) は440.0を必要とする]

【0480】

ステップ3. 実施例39の表題の化合物を以下のように調製した。アミンXIII（71mg、0.16ミリモル）のTHF（3.0mL、0.053M）溶液にトリエチルアミン（33.5μL、0.26ミリモル）と無水酢酸（17μL、0.18ミリモル）を加えた。反応物を一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗精製の混合物をフラッシュクロマトグラフィ（5%MeOH/ CH_2Cl_2 ）に供した。

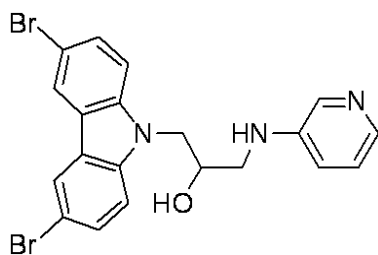
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.13 (d, 2H, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.55 (dd, 2H, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.34 (d, 2H, $J=9.1\text{ Hz}$), 5.78 (bs, 1H), 4.35 (ddd, 3H, $J=6.2, 6.8\text{ Hz}$), 4.22 (m, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.33 (dd, 1H, $J=9.7, 5.4\text{ Hz}$), 2.80 (bs, 1H), 1.98 (s, 3H)

MS (ESI), m/z : 482.9 [(M+1) $^+$; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (M) は482.0を必要とする]

【0481】

実施例40. P7C3-S44: 1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリジン-3-イルアミノ)プロパン-2-オール

【化109】



ステップ1. 5-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)メチル-3-(ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン

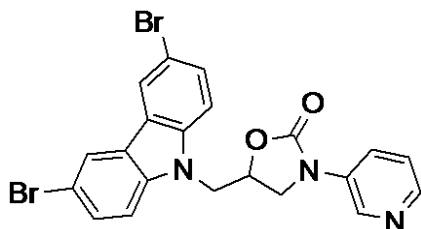
10

20

30

40

【化 1 1 0】



0.5 mL の DMSO 中の対応する N-H オキサゾリジノン (0.0390 g、0.0920 ミリモル) と 3-ヨードピリジン (0.419 g、0.204 ミリモル) と CuI (0.0018 g、0.0920 ミリモル) と K_2CO_3 (0.0116 g、0.0837 ミリモル) の混合物を密封バイアルにて 130℃ で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、20 mL の EtOAc で希釈し、10 mL の水で 2 回及び 10 mL のブラインで 2 回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物 (0.0383 g、白色固形物、収率 83.7%) を得たが、さらに精製することなく使用した。

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 3.82 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 10.0, 7.9 Hz, 1H), 4.72–4.55 (m, 2H), 5.15 (td, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 2H), 8.03 (ddd, J = 8.5, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H)

ESI m/z : 543.9 [(M+HCOO⁻); $C_{21}H_{15}Br_2N_3O_2$ (M) は 499 を必要とする]

【0482】

ステップ 2. 実施例 40 の表題の化合物は以下のように調製した。265 μ L の THF と 29 μ L の H_2O (v/v = 9:1) の混合物における 5-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン (0.0116 g、0.0231 ミリモル) に LiOH· H_2O (0.0097 g、0.231 ミリモル) を加えた。室温にて混合物を 7 日間攪拌した。溶出液として $CHCl_3$ /MeOH を用いたシリカゲルクロマトグラフィによって反応混合物を精製し、収率 79.3% の生成物として 0.0087 g の白色固形物を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 3.15 (dd, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.45–4.33 (m, 3H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (s, br, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 7.83 (s, br, 2H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 2H)

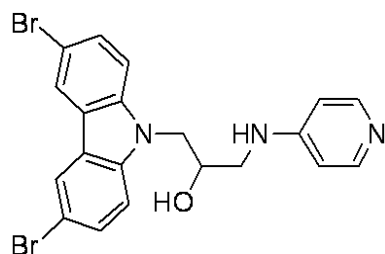
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 139.8, 139.5, 136.2, 130.0, 129.5, 124.1, 123.8, 123.5, 119.7, 112.8, 110.9, 69.0, 47.6, 47.3

ESI m/z : 517.9 [(M+HCOO⁻); $C_{20}H_{17}Br_2N_3O$ (M) は 473 を必要とする]

【0483】

実施例 41. P7C3-S45 : 1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリジン-4-イルアミノ)プロパン-2-オール

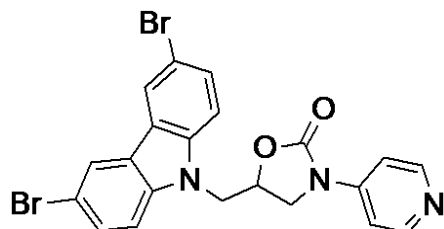
【化 1 1 1】



ステップ 1. 5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)-3-(ピリジン-4-イル)オキサゾリジン-2-オン

10

【化 1 1 2】



0.5 mL の DMSO 中の対応するオキサゾリジノン (0.0195 g, 0.0460 ミリモル) と 4-ヨードピリジン (0.0209 g, 0.102 ミリモル) と CuI (0.0009 g, 0.00460 ミリモル) と K_2CO_3 (0.0058 g, 0.0418 ミリモル) の混合物を密封バイアルにて 130℃ で 12 時間置いた。反応混合物を冷却し、20 mL の EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した (10 mL で 3 回)。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサンによって CH_2Cl_2 懸濁液からさらに粉末化して収率 74.6% の生成物として 0.0187 g の白色固形物を得た。

20

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 3.77 (dd, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.23–5.10 (m, 1H) 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (s, br, 2H), 7.61 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.55 (s, br, 2H)

30

ESI m/z : 544.0 [$(M+HCOO^-)$]; $C_{21}H_{15}Br_2N_3O_2$ (M) は 499 を必要とする]

【0484】

ステップ 2. 実施例 41 の表題の化合物は以下のように調製した。428 μ L の THF と 48 μ L の H_2O (v/v = 9:1) の混合物における 5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)-3-(ピリジン-4-イル)オキサゾリジン-2-オン (0.0187 g, 0.0373 ミリモル) に LiOH $\cdot$ H_2O (0.0157 g, 0.373 ミリモル) を加えた。室温にて混合物を 3 日間攪拌した。反応混合物を 30 mL の EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した (30 mL で 3 回)。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、さらなる精製を必要としなかった (0.0013 g の白色固形物、7.3%)。

40

^1H -NMR (d_6 -アセトン, 400 MHz) δ = 3.33 (dd, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 14.8, 3.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.10 (s, br, 2H), 8.37 (s, 2H)

^{13}C -NMR (d_6 -アセトン, 400 MHz) δ = 179.0, 149.6, 140.4, 129.0, 123.8, 123.3, 112.1, 111.8, 107.8

50

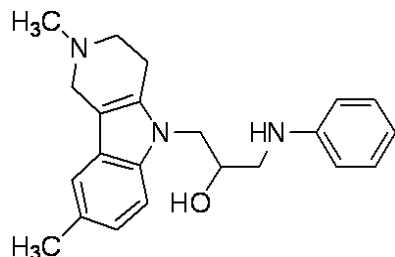
, 68.8, 47.6, 46.4

ESI⁺m/z: 517.9 [(M+HCOO⁻); C₂₀H₁₇Br₂N₃O (M) は 473 を必要とする]

【0485】

実施例 42. P7C3-S46: 1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化113】



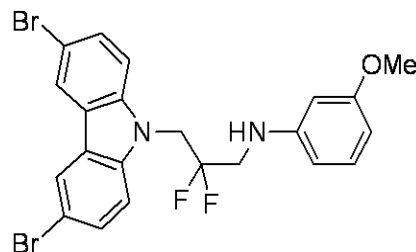
10

代表的な手順 2 に類似する類似の合成手順を用いて実施例 42 を合成した。

【0486】

実施例 43. P7C3-S59: N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2,2-ジフルオロプロピル)-3-メトキシアニリン

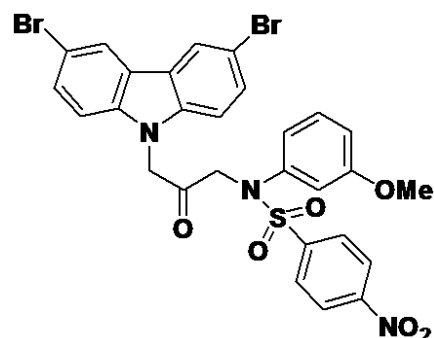
【化114】



20

ステップ 1. N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-オキソプロピル)-N-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化115】



30

実施例 103 に記載されたものに類似する手順を用いて Dess-Martin ペルヨージナンによって実施例 62 の表題の化合物のノシル酸塩を酸化した。定量的収率

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.24 (d, 2H, J=8.9 Hz), 8.14 (s, 2H), 7.68 (d, 2H, J=9.1 Hz), 7.53 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.18 (t, 1H, J=8.7 Hz), 7.05 (t, 2H, J=8.1 Hz), 6.87 (dd, 1H, J=8.3, 2.5 Hz), 5.21, (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

MS (ESI), m/z: 683.9 [(M-1)⁻; C₂₈H₂₁Br₂N₃O₆S (M) は 685.0 を必要とする]

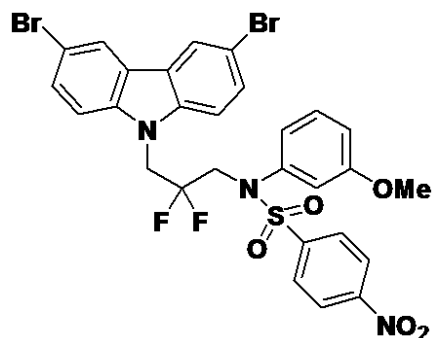
【0487】

ステップ 2. N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2,

50

2-ジフルオロプロピル)-N-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化116】



10

実施例103に記載されたものに類似する手順を用いて、上記ステップ1で調製したケトンから実施例43の表題の化合物、ステップ2を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.31 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.11 (s, 2H), 7.77 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.55 (dd, 2H, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.25 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 6.73 (m, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.78 (t, 2H, $T=14.7\text{ Hz}$), 4.18 (t, 2H, $J=11.2\text{ Hz}$), 3.78 (s, 3H)

20

MS (ESI), m/z : 751.9 [(M+HCOO) $^-$; $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M) は707.0を必要とする]

【0488】

ステップ3. 実施例43の表題の化合物は以下のように調製した。代表的な手順5に記載した手順を用いてN-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2,2-ジフルオロプロピル)-N-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドのノシル基を外した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.11 (d, 2H, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.49 (dd, 2H, $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$), 7.32 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.11 (t, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.39 (dd, 1H, $J=8.2, 2.3\text{ Hz}$), 4.68 (t, 2H, $J=13.2\text{ Hz}$), 3.89 (t, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.74 (s, 3H), 3.47 (m, 2H)

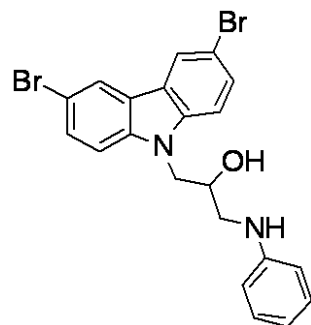
30

MS (ESI), m/z : 566.9 [(M+HCOO) $^-$; $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ (M) は522.0を必要とする]

【0489】

実施例45. P7C3: 1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化117】



40

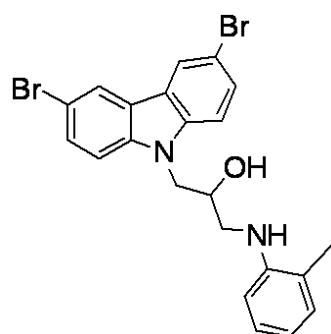
この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0490】

実施例46. 1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(o-ト

50

リルアミノ) プロパン-2-オール
【化118】



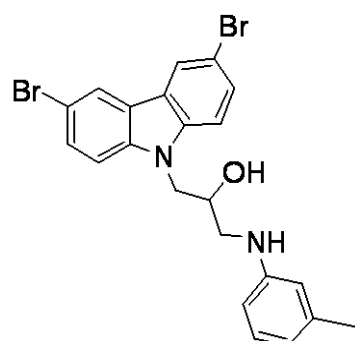
10

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0491】

実施例47. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(m-トリルアミノ)プロパン-2-オール

【化119】



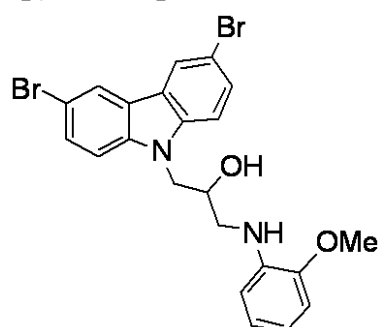
20

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0492】

実施例48. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化120】



30

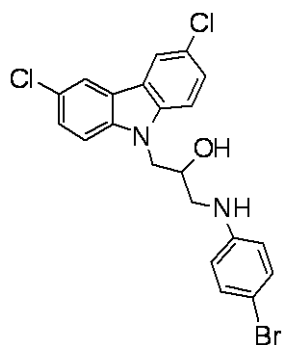
この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0493】

実施例50. 1-(4-ブロモフェニルアミノ)-3-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

40

【化 1 2 1】



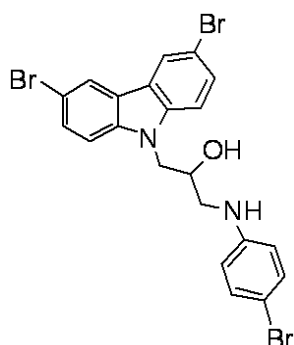
10

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 4 9 4】

実施例 5 1. 1-(4-ブロモフェニルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

【化 1 2 2】



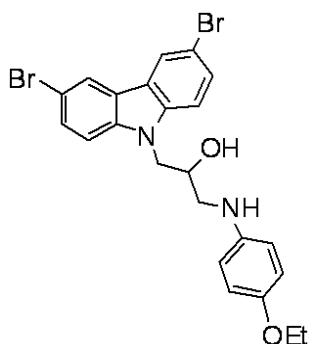
20

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 4 9 5】

実施例 5 2. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-エトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 2 3】



30

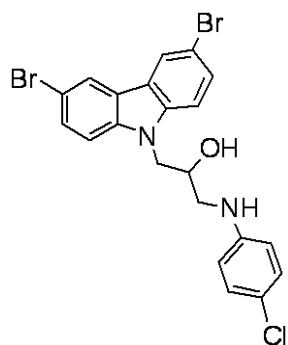
この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 4 9 6】

実施例 5 3. 1-(4-クロロフェニルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

40

【化 1 2 4】

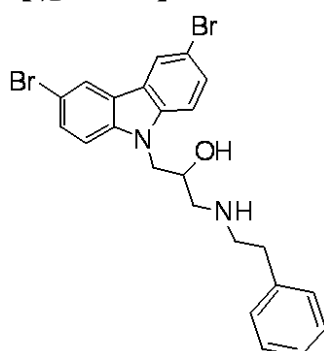


この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 4 9 7】

実施例 5 4. 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェネチルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 2 5】

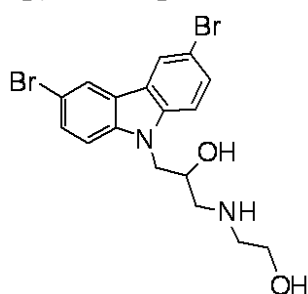


この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 4 9 8】

実施例 5 5. 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 2 6】



この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 4 9 9】

実施例 5 6. 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2, 4-ジメトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

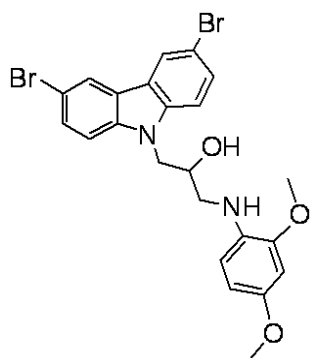
10

20

30

40

【化 1 2 7】



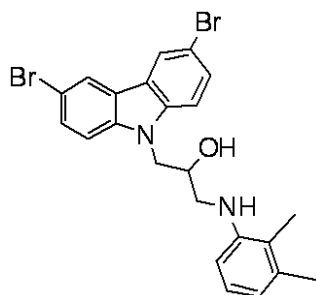
10

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0500】

実施例 57. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 2 8】



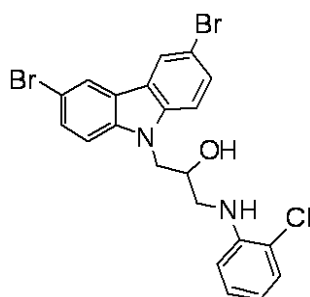
20

この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0501】

実施例 58. 1-(2-クロロフェニルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

【化 1 2 9】



30

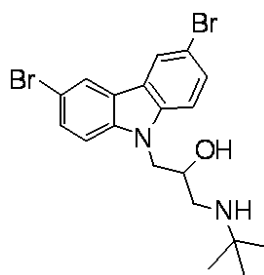
この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0502】

実施例 59. 1-(tert-ブチルアミノ)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

40

【化 1 3 0】



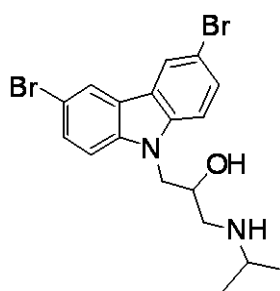
50

この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0503】

実施例60. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-2-オール

【化131】



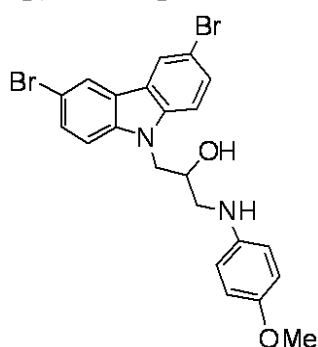
10

この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0504】

実施例61. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化132】



20

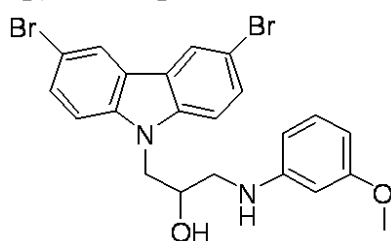
この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0505】

実施例62. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

30

【化133】



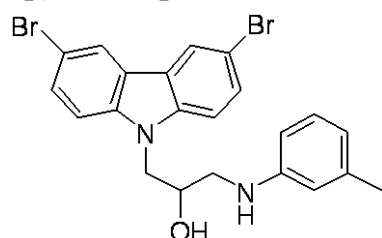
この化合物はChemDiv社から購入することができる。

40

【0506】

実施例63. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(m-トリルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 3 4】



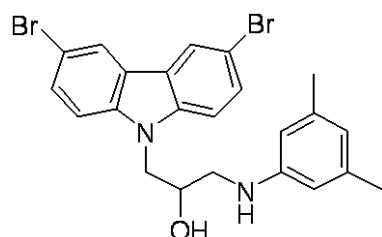
この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0507】

10

実施例 64. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 3 5】



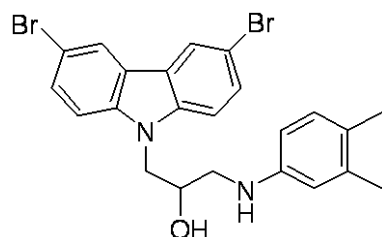
20

この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0508】

実施例 65. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 3 6】



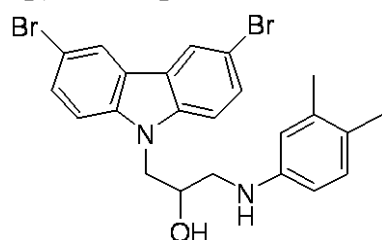
30

この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0509】

実施例 66. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 3 7】



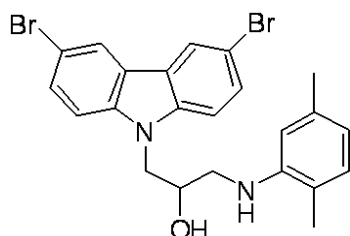
40

この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0510】

実施例 67. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 3 8】



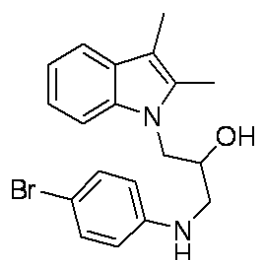
この化合物はChemDiv社から購入することができる。

【0 5 1 1】

10

実施例 68. 1-(4-ブロモフェニルアミノ)-3-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)プロパン-2-オール

【化 1 3 9】



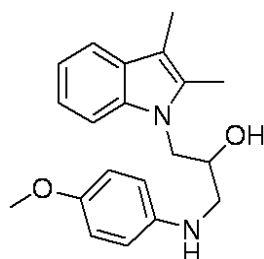
20

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 1 2】

実施例 69. 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 4 0】



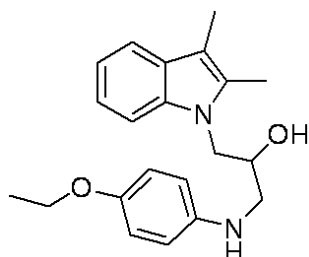
30

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 1 3】

実施例 70. 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(4-エトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 4 1】



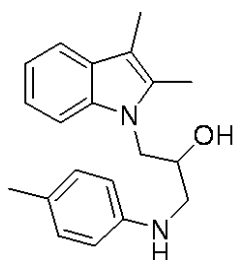
40

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 1 4】

実施例 71. 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(p-トリルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 4 2】



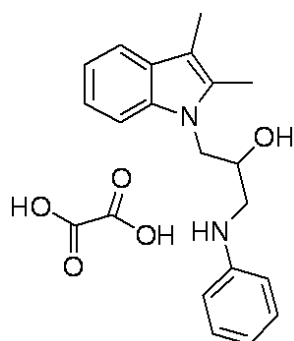
この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 1 5】

10

実施例 7 2. 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オールオキサレート

【化 1 4 3】



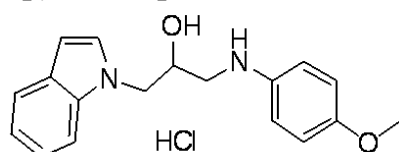
20

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 1 6】

実施例 7 3. 1-(1H-インドール-1-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール塩酸塩

【化 1 4 4】



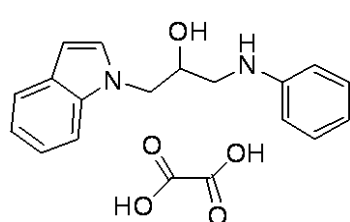
30

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 1 7】

実施例 7 4. 1-(1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オールシュウ酸塩

【化 1 4 5】



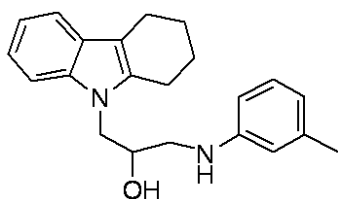
40

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 1 8】

実施例 7 5. 1-(3,4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)-3-(m-トリルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 4 6】

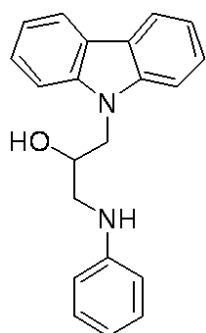


この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 1 9】

実施例 76. 1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール 10

【化 1 4 7】



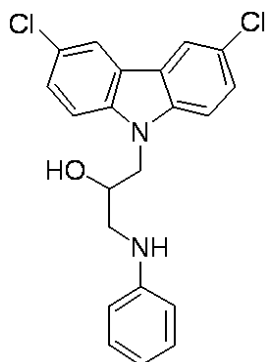
20

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 0】

実施例 77. 1-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 4 8】



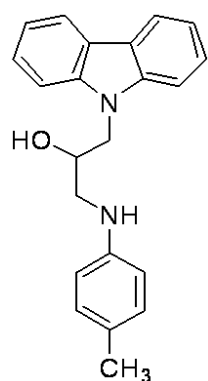
30

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 1】

実施例 78. 1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(p-トリルアミノ)プロパン-2-オール 40

【化 1 4 9】



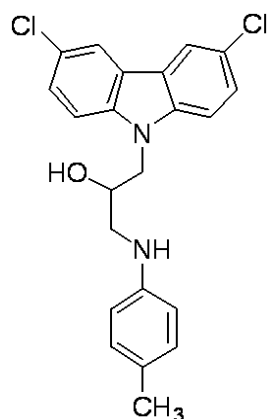
10

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 2】

実施例 79. 1-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(p-トリルアミノ)プロパン-2-オール

【化 1 5 0】



20

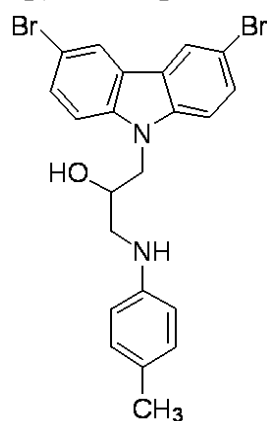
この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 3】

実施例 80. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(p-トリルアミノ)プロパン-2-オール

30

【化 1 5 1】



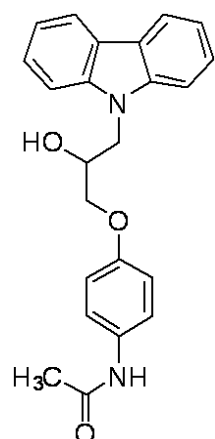
40

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 4】

実施例 81. N-(4-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)アセトアミド

【化 1 5 2】



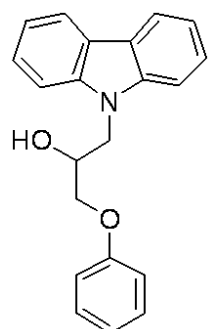
10

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 5】

実施例 8 2. 1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オール

【化 1 5 3】



20

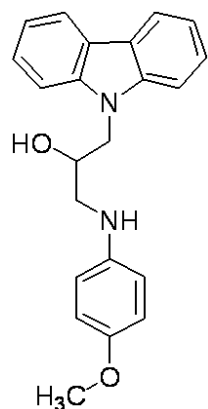
この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 6】

実施例 8 3. 1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

30

【化 1 5 4】



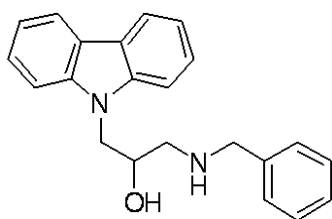
40

この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 7】

実施例 8 4. 1-(ベンジルアミノ)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

【化 1 5 5】

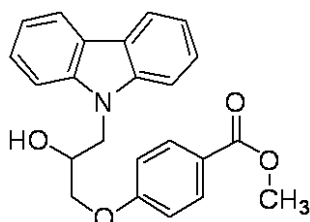


この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 8】

実施例 85. メチル 4- (3- (9H-カルバゾール-9-イル) -2-ヒドロキシプロポキシ) 安息香酸塩 10

【化 1 5 6】

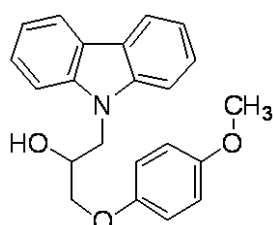


この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 2 9】

実施例 86. 1- (9H-カルバゾール-9-イル) -3- (4-メトキシフェノキシ) プロパン-2-オール 20

【化 1 5 7】

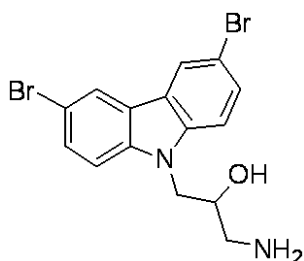


この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 3 0】

実施例 87. P7C3-S20: 1-アミノ-3- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) プロパン-2-オール

【化 1 5 8】

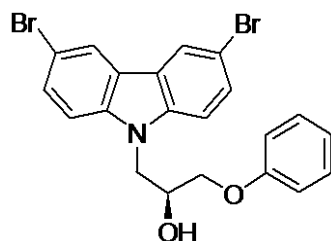


この化合物はChemBridge社から購入することができる。

【0 5 3 1】

実施例 88a. P7C3-S40: (S) -1- (3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル) -3-フェノキシプロパン-2-オール

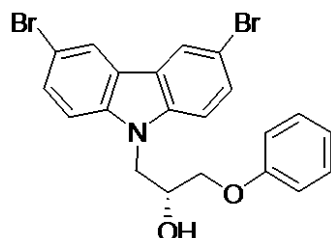
【化 1 5 9】



実施 8 8 b. P 7 C 3 - S 4 1 : (R) - 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - フェノキシプロパン - 2 - オール

10

【化 1 6 0】



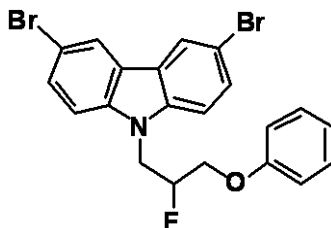
エポキシド出発物質として適当な市販の光学活性のあるフェノキシメチルオキシランを使用することを除いて実施例 3 b に記載した手順に従って実施例 8 8 a 及び 8 8 b の表題の化合物を調製した。

20

【0 5 3 2】

実施例 8 9. P 7 C 3 - S 4 2 : 3, 6 - ジブロモ - 9 - (2 - フルオロ - 3 - フェノキシプロピル) - 9 H - カルバゾール

【化 1 6 1】



30

出発物質として実施例 3 b の表題の化合物を使用することを除いて代表的な手順 4 に記載された手順に従って実施例 8 9 の表題の化合物を調製した。粗精製の混合物を 1 0 0 % D C M) + 0 . 2 % T E A) にて精製した。単離した収率 = 9 7 %。

$^1\text{H-NMR}$ (C D C l ₃, 4 0 0 M H z) δ 8 . 1 3 (d, 2 H, J = 1 . 7 H z), 7 . 5 1 (dd, 2 H, J = 8 . 7, 1 . 9 H z), 7 . 2 9 - 7 . 3 5 (m, 4 H), 7 . 0 1 (t, 1 H, J = 7 . 5 H z), 6 . 9 1 (d, 1 H, J = 7 . 8 H z), 5 . 1 6 (dddd, 1 H, J = 4 . 5, 5 . 4, 9 . 7, 4 6 . 0 H z), 4 . 5 9 - 4 . 7 9 (m, 2 H), 4 . 0 3 - 4 . 1 7 (m, 2 H)

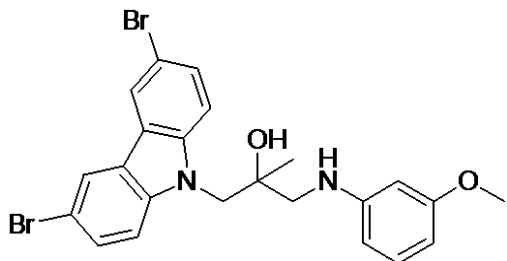
M S (E S I), m/z : 5 1 9 . 9 [(M + H C O O) ⁻; C _{2 1} H _{1 6} B r ₂ F N O (M) は 4 7 5 . 0 を必要とする]

40

【0 5 3 3】

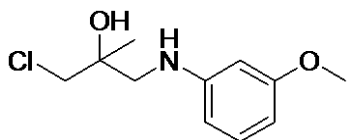
実施例 9 0. P 7 C 3 - S 5 4 : 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化 1 6 2】



ステップ 1. クロロヒドリン-19

【化 1 6 3】



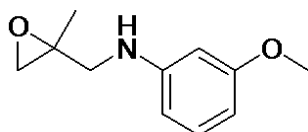
酢酸 (2 mL) 中の 2-クロロメチル-2-メチルオキシラン (0.154 mL、1.62 ミリモル) に m-アニシジン (0.18 mL、1.62 ミリモル) を加え、混合物を 75 °C に加熱した。完了の際、反応物を飽和重炭酸ナトリウムで pH 7 に中和し、次いで EtOAc で 3 回抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗精製の残留物をクロマトグラフィ (SiO₂ 0~25 / EtOAc / ヘキサン) によって精製し、所望のアルコール (332 mg、89%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.08 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.29 (m, 2H), 6.23 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 3.95 (s, NH), 3.77 (s, 3H), 3.60 (dd, 2H, J = 35.1, 11.0 Hz), 3.25 (dd, 2H, J = 44.8, 13.0 Hz), 2.31 (見かけの d, OH), 1.36 (s, 3H) ESI m/z 230.1 ([M+H]⁺)。 20

【0 5 3 4】

ステップ 2. エポキシド-20

【化 1 6 4】



クロロヒドリン-19 (0.166 g、0.722 ミリモル) をジオキサン (1 mL) に溶解し、KOH (0.168 mg m 3.0 ミリモル) の溶液に加えた。出発物質が消費され、極性の小さな生成物が得られるまで TLC (20% EtOAc / ヘキサン) によって反応を追跡した。水性の後処理の後、さらに精製することなく粗生成物を使用した。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.07 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.27 (dd, 1H, J = 8.2, 0.8 Hz), 6.22 (dd, 1H, J = 8.2, 0.8 Hz), 6.16 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 3.83 (s, NH), 3.32 (br s, 2H), 2.82 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.63 (d, 1H, J = 4.5 Hz) 40

参照: Chemistry of Heterocyclic Compounds、第 41 巻, No. 4, 2005, 426 ページ。

【0 5 3 5】

ステップ 3. 3, 6-ジブロモカルバゾールと水素化ナトリウム (NaH) とエポキシド-20 を用いて収率 83% にて実施例 90 の表題の化合物を調製した。たとえば、実施例 21 のステップ 4 に記載された手順を参照のこと。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.14 (s, 2H), 7.53 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.09 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.33 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 6.27 (d, 1H, 50

$J = 6.3 \text{ Hz}$), 6.18 (s, 1H) , $4.41 \text{ (d, 1H, } J = 15.3 \text{ Hz)}$, $4.32 \text{ (d, 1H, } J = 15.3 \text{ Hz)}$, 3.74 (s, NH) , 3.49 (s, 3H) , $3.28 \text{ (d, 1H, } 12.4 \text{ Hz)}$, $3.22 \text{ (d, 1H, } 12.4 \text{ Hz)}$, 2.03 (s, OH) , 1.33 (s, 3H) ESI m/z $518.9 \text{ ([M+H]}^+)$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.0 , 149.8 , 140.6 (2C), 130.4 (2C), 129.4 (2C), 123.8 (2C), 123.2 (2C), 112.8 , 111.8 (2C), 106.9 , 103.8 , 99.8 , 75.0 , 55.4 , 52.5 , 51.5 , 25.1

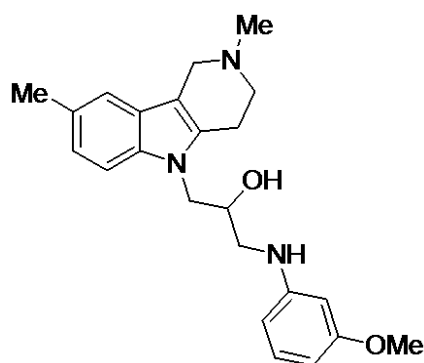
ESI m/z $516.9 \text{ ([M+H]}^+)$, $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ は 516.04 を必要とする。

10

【0536】

実施例 91. 1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化165】



20

文献の手順 (Zoidis et al., Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 1534-1541) に従って、実施例 18 の表題の化合物 (0.015 g , 0.034 mmol) を無水 THF (0.34 mL) に溶解し、 0°C に冷却した。LAH (THF 中で 1.0 M を 0.10 mL) の溶液を一滴ずつ加え、反応物を 0°C にて 2 時間攪拌した。MeOH を加え、残っている LAH の反応を止め、45 分後、混合物を EtOAc/H₂O の間で分割した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出し (3 回)、合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ (SiO₂、0~25% MeOH/アセトン+1% Et₃N)、その後 PTL C (10 MeOH/アセトン+1% Et₃N) によって粗精製の残留物を精製し、所望の生成物 (0.6 mg , 5%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.14 (m, 2H) , $7.04 \text{ (dd, 1H, } J = 8.0, 8.0 \text{ Hz)}$, $6.98 \text{ (d, 1H, } J = 8.5 \text{ Hz)}$, $6.27 \text{ (d, 1H, } J = 8.0 \text{ Hz)}$, $6.18 \text{ (d, 1H, } J = 8.0 \text{ Hz)}$, 6.12 (s, 1H) , 4.14 (m, 1H) , 4.10 (m, 1H) , 4.01 (m, 1H) , 3.72 (s, 3H) , 3.20 (m, 1H) , 3.06 (m, 1H) , 2.72 (s, 3H) , 2.41 (s, 3H)

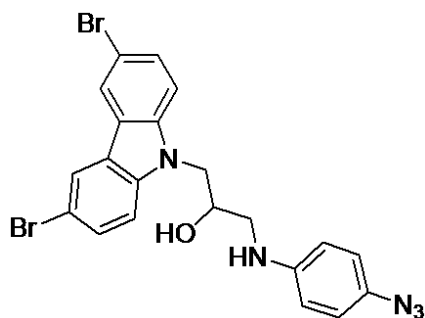
40

ESI m/z $380.2 \text{ ([M+H]}^+)$, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ は 380.2 を必要とする)

【0537】

実施例 92. P7C3-S48: 1-(4-アジドフェニルアミノ)-3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

【化 1 6 6】



10

3, 6-ジブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール (0. 100 g, 0. 262ミリモル) のTHF (0. 10mL) 溶液に4-アジドアニリン (0. 038 g, 0. 283ミリモル) を加えた。LiBr (0. 001 g, 0. 013ミリモル) を加え、反応物を室温で3日間攪拌した。クロマトグラフィ (SiO₂、0~25% / EtOAc / ヘキサン) によって反応物を直接精製し、所望の生成物 (31mg、23%) を得た。

¹H-NMR (d₆-アセトン, 500MHz) δ = 8. 36 (d, 2H, J = 2. 0 Hz), 7. 61 (m, 2H), 7. 55 (m, 2H), 6. 85 (m, 2H), 6. 74 (m, 2H), 5. 19 (br s, 1H), 4. 61 (dd, 1H, J = 4. 0, 15. 0 Hz), 4. 56 (br s, 1H), 4. 50 (dd, 1H, J = 8. 0, 15. 0 Hz), 4. 39 (m, 1H), 3. 39 (dd, 1H, J = 4. 5, 13. 0 Hz), 3. 25 (dd, 1H, J = 6. 5, 13. 0 Hz)

20

¹³C-NMR (アセトン-d₆, 100MHz) δ = 147. 7, 141. 1, 129. 8 (2C), 128. 9, 124. 5, 124. 0 (2C), 120. 7 (2C), 114. 9 (2C), 112. 8 (2C), 112. 6, 111. 9, 69. 6, 48. 5, 48. 4

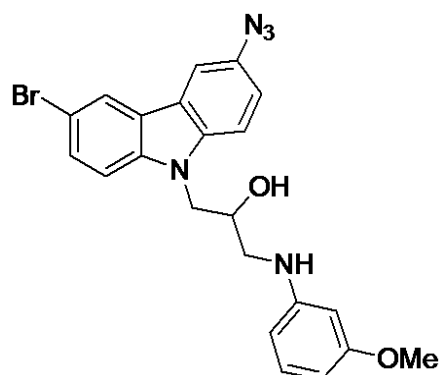
ESI m/z 513. 9 ([M+H]⁺, C₂₁H₁₈Br₂N₅Oは514. 0を必要とする)

【0 5 3 8】

実施例 93. P7C3-S47: 1-(3-アジド-6-ブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

30

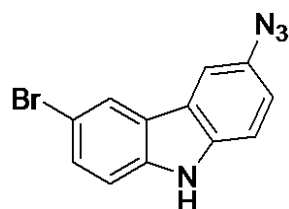
【化 1 6 7】



40

ステップ 1. 3-アジド-6-ブロモ-9H-カルバゾール

【化 1 6 8】



50

7 : 3 の EtOH / H₂O (3.0 mL) に、3, 6-ジブロモカルバゾール (0.500 g, 1.538 ミリモル) と NaN₃ (0.120 g, 1.846 ミリモル) と CuI (0.029 g, 0.154 ミリモル) と L-プロリン (0.053 g, 0.461 ミリモル) と NaOH (0.019 g, 0.461 ミリモル) を溶解し、N₂ 雰囲気下で 95℃ にて 24 時間加熱した。完了した反応物を EtOAc / H₂O (3×) の間で分割し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ (SiO₂、0~15% / EtOAc / ヘキサン)、その後の HPLC (Phenomenex、SiO₂、Linaloμ、250×21.2 mm のカラム、50% EtOAc / ヘキサン、21 mL / 分、保持時間 = 48 分) によって粗精製の残留物を精製し、所望の生成物を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 9.0 Hz)

ESI m/z 285.0 ([M-H]⁻, C₁₂H₆BrN₄ は 285.0 を必要とする)

【0539】

ステップ 2. 実施例 90 ステップ 3 に記載されたものの類似する手順を用いて収率 46% で 3-アジド-6-ブロモ-9H-カルバゾールから実施例 93 の表題の化合物を合成した。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.14 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 1.5, 8.5 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 8.0, 8.0 Hz), 6.31 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 6.13 (dd, 1H, J = 2.0, 2.5 Hz), 4.39-4.35 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H, J = 3.5, 13.0 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 7.0, 13.0 Hz), 2.17 (br s, 1H)

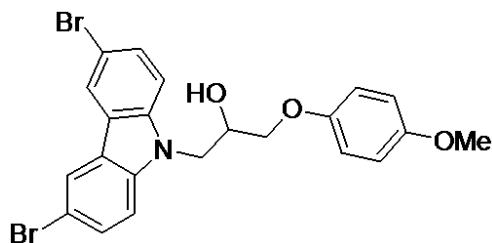
ESI m/z 466.0 ([M+H]⁺, C₂₂H₂₁BrN₅O₂ は 466.1 を必要とする)。

30

【0540】

実施例 94. P7C3-S49: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェノキシ)プロパン-2-オール

【化169】



40

実施例 90 ステップ 3 及び実施例 93 ステップ 2 に記載されたものの類似する手順を用いて収率 47% でジブロモカルバゾールと (p-メトキシフェニル)-グリシジルエーテルから実施例 94 の表題の化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 7.50 (dd, 2H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.81 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.93 (dd, 1H, J = 4.5, 9.5 Hz), 3.81 (dd, 1H, J = 4.5, 9.5 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.39 (d, 1H, J = 6

50

. 0 Hz)

^{13}C -NMR (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 155.2, 153.8, 141.2 (2C), 129.8 (2C), 124.5 (2C), 124.0 (2C), 116.4 (2C), 115.5 (2C), 112.9 (2C), 112.5 (2C), 71.1, 69.8, 55.9, 47.4

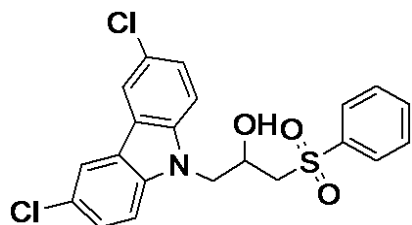
ESI m/z 547.9 ($[\text{M} + \text{CO}_2\text{H}]^-$, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}_5$ は 548.0 を必要とする)

【0541】

実施例 95. P7C3-S52: 1-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルスルホニル)プロパン-2-オール

10

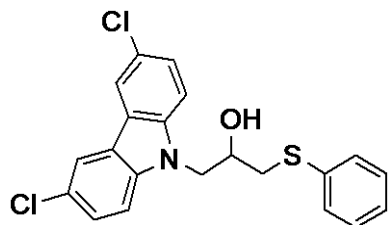
【化170】



ステップ 1. 1-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルチオ)プロパン-2-オール

【化171】

20



実施例 3a に記載したものと類似する手順を用いて実施例 95 の表題の化合物、ステップ 1 を調製した。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 2.55 (s, 1H), 2.97 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 15.0, 4.1 Hz, 1H), 7.46-7.14 (m, 9H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 2H)

30

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 139.7, 134.5, 130.3, 129.5, 127.3, 126.8, 125.4, 123.3, 120.4, 110.6, 69.3, 48.2, 39.4

ESI m/z: 446.0, 436.0 [$(\text{M} + \text{HCOO}^-)$, $(\text{M} + \text{Cl}^-)$; $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NOS}$ (M) は 401.0 を必要とする]

【0542】

ステップ 2. 実施例 95 の表題の化合物は以下のように調製した。1-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルチオ)プロパン-2-オール (0.0081 g, 0.0201 ミリモル) の CH_2Cl_2 溶液 0.2 mL に、mCPBA (77%, 0.0113 g, 0.0503 ミリモル) の CH_2Cl_2 溶液 2 mL を一滴ずつ加えた。混合物を密封し、室温にて一晩攪拌した。粗精製物を 30 mL の EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 (30 mL で 3 回) とブライン (30 mL) で 1 回) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、それをヘキサン/EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに供して生成物として白色の固形物を得た (0.0080 g、収率 91.3%)。

40

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 3.17 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 14.3, 8.3 Hz, 1H), 3.29 (d, J

50

= 2.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.67 (dtt, J = 8.7, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 2H)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 139.6, 138.8, 134.5, 129.8, 128.0, 127.0, 125.7, 123.5, 120.5, 110.5, 65.8, 60.0, 48.5

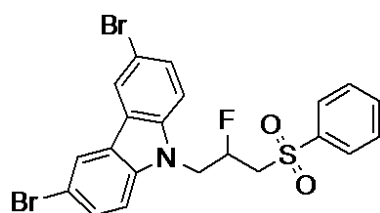
ESI m/z: 477.9 [(M+HCOO⁻); C₂₁H₁₇C₁₂NO₃S (M) は 433.0 を必要とする]

10

【0543】

実施例 96. P7C3-S53:3, 6-ジブロモ-9-(2-フルオロ-3-(フェニルスルホニル)プロピル)-9H-カルバゾール

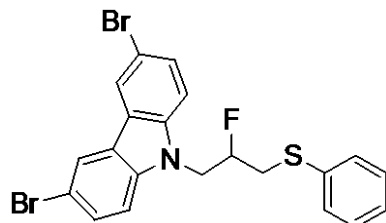
【化172】



20

ステップ 1. 3, 6-ジブロモ-9-(2-フルオロ-3-(フェニルチオ)プロピル)-9H-カルバゾール

【化173】



代表的な手順 4 に記載したものに類似する手順を用いて実施例 31 の表題の化合物をフッ素化することによって実施例 96 の表題の化合物、ステップ 1 を調製した。

30

^1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 3.09 (ddd, J = 14.2, 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 4.53 (ddd, J = 20.8, 15.9, 6.7 Hz, 1H), 4.66 (ddd, J = 26.6, 15.9, 2.8 Hz, 1H), 5.04-4.81 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.42 (dt, J = 3.2, 2.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 2H)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 139.8, 134.3, 129.6, 129.5, 127.6, 123.9, 123.4, 112.9, 110.91 (d, J = 2.1 Hz, 1C), 92.2, 90.4, 46.16 (d, J = 22.8 Hz, 1C), 35.63 (d, J = 23.3 Hz, 1C)

40

【0544】

ステップ 2. 実施例 96 の表題の化合物は以下のように調製した。3, 6-ジブロモ-9-(2-フルオロ-3-(フェニルチオ)プロピル)-9H-カルバゾール (0.0143 g, 0.0290 ミリモル) の CH₂Cl₂ 溶液 0.5 mL に、mCPBA (77%, 0.0162 g, 0.0725 ミリモル) の CH₂Cl₂ 溶液 0.5 mL を一滴ずつ加えた。混合物を密封し、室温にて一晩攪拌した。粗精製物を 30 mL の EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ (30 mL で 3 回) とブライン (30 mL) で 1 回) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、それを溶出液としてヘキサン/EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して生成物として白色の

50

固形物を得た (0.0114 g、収率 74.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 3.61–3.40 (m, 2H), 4.56 (ddd, J = 22.4, 16.0, 6.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 26.8, 15.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 47.1, 5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63–7.53 (m, 4H), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.12 (s, J = 2.0 Hz, 2H)

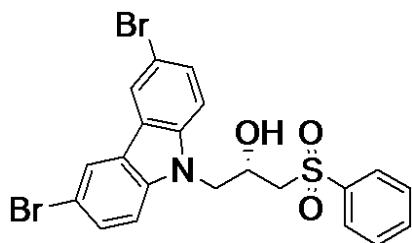
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 139.8, 134.7, 129.84, 129.79, 128.2, 124.1, 123.5, 113.3, 110.91, 110.89, 88.1, 86.3, 58.4, 58.1, 47.3, 47.1

ESI m/z : 557.9 [(M+Cl⁻); C₂₁H₁₆Br₂FNO₂S (M) は 522.9 を必要とする]

【0545】

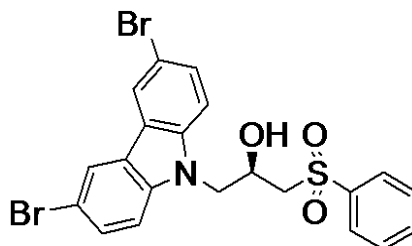
実施例 97a. P7C3-S50: (S)-1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルスルホニル)プロパン-2-オール

【化174】



実施例 97b. P7C3-S51: (R)-1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルスルホニル)プロパン-2-オール

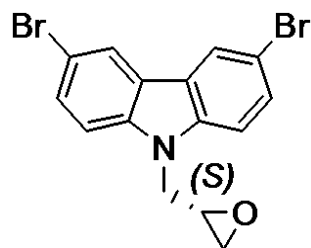
【化175】



実施例 3d に記載したものと類似する手順を用いて (S) 又は (R)-3,6-ジブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから実施例 97a 及び 97b の表題の化合物を調製した。

(S)-3,6-ジブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールの調製

【化176】



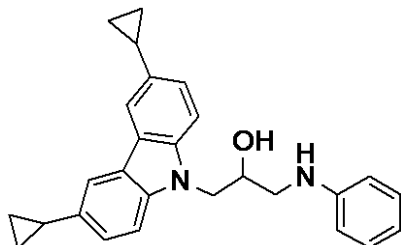
3,6-ジブロモカルバゾール (0.2194 g, 0.675 ミリモル) とトリフェニルホスフィン (0.1770 g, 0.675 ミリモル) の THF (5.4 mL) 溶液に、S-(−)-グリシドール (44.8 μL , 0.0500 g, 0.675 ミリモル) を加えた。反応混合物を氷浴で冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル (106.3 μL , 0.1

175 g、0.675ミリモル)を加えた。反応混合物を室温に温め、一晚攪拌した。真空下にてTHFを除き、残留物を30mLのEtOAcに溶解し、ブライン(30mLで3回)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して生成物として白色の固形物を得た(0.0514 g、収率20.0%)。

【0546】

実施例98. P7C3-S62:1-(3,6-ジシクロプロピル-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

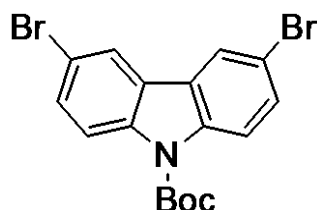
【化177】



10

ステップ1. tert-ブチル3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-カルボキシレート

【化178】



20

-78℃にて、3,6-ジブロモカルバゾール(0.8288 g, 2.55ミリモル)のTHF溶液20mLをNaH(60%, 0.1122 g, 2.81ミリモル)のTHF懸濁液10mLに加えた。1時間攪拌した後、混合物に無水(Boc)₂O(0.6122 g, 2.81ミリモル)のTHF溶液20mLを一滴ずつ加えた。反応混合物を室温に温め、一晚攪拌した。真空下にてTHFを除き、残留物を30mLのEtOAcに溶解し、1MのHCl(30mLで2回)とブライン(30mLで1回)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させ、ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィに粗生成物を供して生成物として白色の固形物を得た(0.9890 g、収率91.7%)。

30

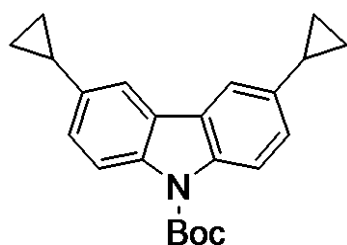
¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ=1.75(s, 9H), 7.58(d, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=1.8Hz, 1H), 8.16(d, J=8.9Hz, 1H)

¹³C-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ=150.5, 137.5, 130.5, 126.3, 122.6, 117.9, 116.4, 84.9, 28.5

【0547】

ステップ2. tert-ブチル3,6-ジシクロプロピル-9H-カルバゾール-9-カルボキシレート

【化179】



40

50

文献の手順 (Petit et al., ChemMedChem 2009, 4, 261-275) に従って、tert-ブチル 3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-カルボキシレート (0.0200 g, 0.0470 ミリモル) とシクロプロピルボロン酸 (0.0202 g, 0.235 ミリモル) と酢酸パラジウム (10 モル%, 0.0011 g, 0.00470 ミリモル) と第三リン酸カリウム (0.0350 g, 0.165 ミリモル) とトリシクロヘキシルホスフィン (0.0026 g, 0.00941 ミリモル) と水 (12.2 μ L) と攪拌棒を密封バイアルで混ぜ合わせた。N₂ でバイアルをパージし、0.22 mL の脱気トルエンを充填した。混合物を 100 °C で 65 時間攪拌した。粗精製の反応混合物を 10 mL の EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した (10 mL で 3 回)。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、それをさらに精製することなくそのまま使用した。

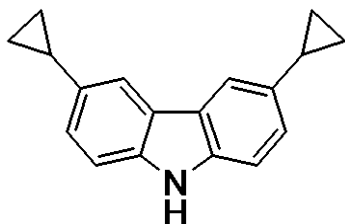
10

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 0.82–0.76 (m, 4H), 1.02 (ddd, J = 8.4, 6.4, 4.4 Hz, 4H), 1.74 (s, 9H), 2.11–2.01 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H)

【0548】

ステップ 3. 3, 6-ジシクロプロピル-9H-カルバゾール

【化180】



20

対応する N-Boc カルバゾール (0.0163 g, 0.0469 ミリモル) の CH₂Cl₂ 溶液 1 mL に TFA (144.8 μ L, 1.876 ミリモル) を一滴ずつ加えた。混合物を密封し、室温で 6 時間攪拌した。CH₂Cl₂ 及び TFA を真空下で取り除いた。残留物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した (30 mL で 3 回)。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、溶出液としてヘキサン/EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して生成物として白色の固形物を得た (0.0139 g)。

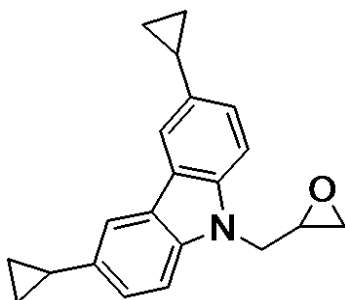
30

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 0.77 (dt, J = 6.4, 4.5 Hz, 4H), 0.99 (ddd, J = 8.4, 6.2, 4.4 Hz, 4H), 2.13–2.03 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.83 (s, br, 1H).

【0549】

ステップ 4. 3, 6-ジシクロプロピル-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール

【化181】



40

代表的な手順 1 で記載したものに類似する手順を用いて 3, 6-ジシクロプロピル-9H-カルバゾールから実施例 98 の表題の化合物、ステップ 4 を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 0.81–0.74 (m, 4H), 1

50

. 03-0.96 (m, 4H), 2.09 (ddd, $J=14.4, 8.9, 5.6$ Hz, 2H), 2.53 (dd, $J=4.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.30 (dt, $J=7.4, 3.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=15.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J=15.8, 3.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=1.1$ Hz, 2H).

【0550】

ステップ5. 代表的な手順1で記載したものに類似する手順を用いて3, 6-ジシクロプロピル-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから実施例98の表題の化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta=0.79-0.75$ (m, 4H)、0.99 (td, $J=6.2, 4.6$ Hz, 4H)、2.08 (ddd, $J=13.6, 8.5, 5.1$ Hz, 2H)、3.21 (dd, $J=12.9, 5.6$ Hz, 1H)、3.35 (d, $J=13.8$ Hz, 1H)、4.39 (s, $J=23.7$ Hz, 3H)、6.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、6.75 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.17 (t, $J=7.9$ Hz, 2H)、7.20 (dd, $J=8.4, 1.1$ Hz, 2H)、7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.78 (s, 2H)

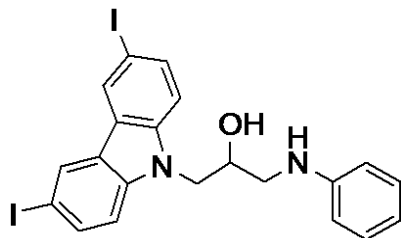
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta=148.2, 139.8, 134.9, 129.6, 124.8, 123.2, 118.5, 117.5, 113.7, 108.8, 69.8, 48.0, 47.6, 15.7, 9.1$

ESI m/z : 441.2 [(M+HCOO⁻); $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ (M) は 396.2 を必要とする]

【0551】

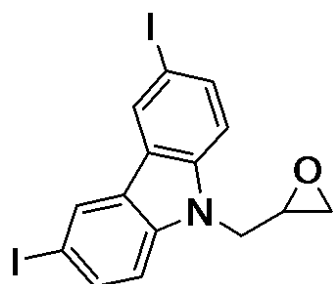
実施例99. P7C3-S63: 1-(3, 6-ジヨード-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化182】



ステップ1. 3, 6-ジヨード-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール

【化183】



代表的な手順1で記載したものに類似する手順を用いて3, 6-ジヨードカルバゾール (Maegawa et al., Tetrahedron Lett. 2006, 47, 6957-6960) から実施例99の表題の化合物、ステップ1を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta=2.48$ (dd, $J=4.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.37-3.24 (m, 1H), 4.28 (dd, $J=16.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=15.8, 4.6$ Hz, 1H)

9, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 2H), 8.33 (d, J=1.7 Hz, 2H)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ =140.0, 135.0, 129.5, 124.3, 111.3, 82.6, 50.6, 45.2, 44.9

【0552】

ステップ2. 代表的な手順1で記載したものに類似する手順を用いて3, 6-ジヨード-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから実施例99の表題の化合物を調製した。

^1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ =2.92 (s, br, 1H), 3.19 (dd, J=12.8, 6.1 Hz, 1H), 3.33 (d, J=10.9 Hz, 1H), 4.49-4.29 (m, 3H), 6.63 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.78 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.35 (s, 2H)

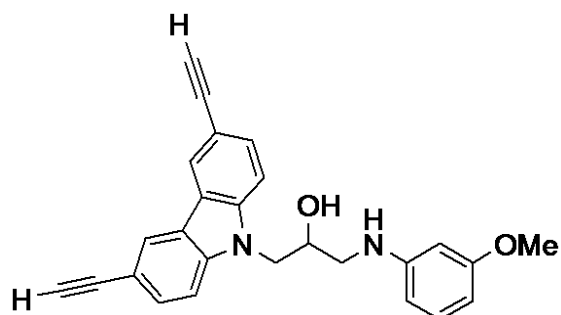
^{13}C -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ =147.9, 140.1, 135.1, 129.65, 129.63, 124.4, 118.9, 113.7, 111.5, 82.6, 69.6, 48.0, 47.3

ESI m/z: 613.0 [(M+HCOO⁻); C₂₁H₁₈I₂N₂O (M) は568.0を必要とする]

【0553】

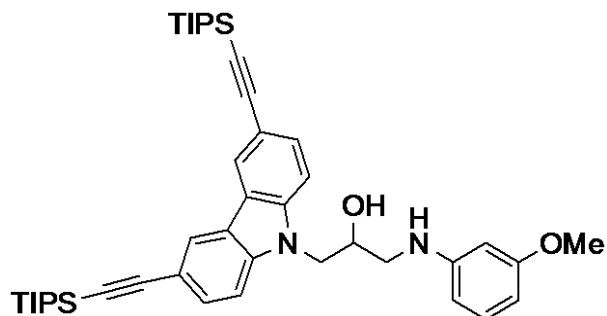
実施例100. P7C3-S64: 1-(3, 6-ジエチニル-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化184】



ステップ1. 1-(3, 6-ビス((トリイソプロピルシリル)エチニル)-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化185】



N₂雰囲気下にて、実施例62の表題の化合物(0.0112 g, 0.0222ミリモル)とビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(3モル%, 0.0003 g, 0.0007ミリモル)と[(tBu)₃PH]BF₄(6.2モル%, 0.0004 g, 0.0014ミリモル)とヨウ化第一銅(2モル%, 0.0001 g, 0.0004ミリモル)とDABCO(0.0060 g, 0.0533ミリモル)を混ぜ合わせた。脱気したジオキサン(0.1 mL)を加え、得られた溶液を室温で10分間攪拌した。マイクロシ

リングを介してトリメチルシリルアセチレン（11.8 μ L、0.0533ミリモル）を混合物に加えた。次いで混合物を室温で一晩攪拌した。粗精製の反応混合物を10mLのEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した（10mLで3回）。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、ヘキサン／EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して生成物として無色の油を得た（0.0152g、収率96.8%）。

¹H-NMR（CDCl₃，400MHz） δ =1.22–1.13（m，42H），2.24（s，br，1H），3.17（dd，J=12.6，6.7Hz，1H），3.31（d，J=12.1Hz，1H），3.71（s，3H），4.48–4.31（m，3H），6.12（t，J=2.1Hz，1H），6.22（dd，J=8.0，1.8Hz，1H），6.31（dd，J=8.1，2.1Hz，1H），7.07（t，J=8.1Hz，1H），7.37（d，J=8.5Hz，2H），7.58（dd，J=8.5，1.5Hz，2H），8.22（d，J=1.4Hz，2H）

10

¹³C-NMR（CDCl₃，400MHz） δ =171.5，161.0，149.3，140.9，130.6，130.4，124.9，122.7，115.1，109.3，108.2，106.7，103.9，99.7，88.7，69.5，55.3，47.4，19.0，11.6

【0554】

ステップ2．実施例100の表題の化合物を以下のように調製した。1-（3，6-ビス（（トリイソプロピルシリル）エチニル）-9H-カルバゾール-9-イル）-3-（3-メトキシフェニルアミノ）プロパン-2-オール（0.0152g，0.0215ミリモル）の無水THF溶液200 μ Lに、TBAFのTHF（1M，64.5 μ L，0.0645ミリモル）溶液と酢酸（2.5 μ L，0.0430ミリモル）を加えた。混合物を密封し、出発物質の完全な消失がTLCによって示されるまで、N₂雰囲気下にて室温で27時間攪拌した。粗精製物を10mLのEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した（10mLで3回）。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、ヘキサン／EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して生成物として白色の固形物を得た（0.0061g、収率71.9%）。

20

¹H-NMR（CDCl₃，400MHz） δ =2.24（s，br，1H），3.09（s，2H），3.20（s，br，1H），3.32（s，br，1H），3.72（s，3H），4.48–4.27（m，3H），6.14（s，1H），6.23（dd，J=8.0，1.4Hz，1H），6.32（dd，J=8.2，1.8Hz，1H），7.08（t，J=8.1Hz，1H），7.40（d，J=8.5Hz，2H），7.59（dd，J=8.5，1.4Hz，2H），8.21（d，J=1.1Hz，2H）

30

¹³C-NMR（CDCl₃，500MHz） δ =161.1，149.3，141.2，130.7，130.4，125.0，122.7，113.6，109.6，106.7，103.8，99.8，84.7，76.0，69.6，55.3，48.0，47.4

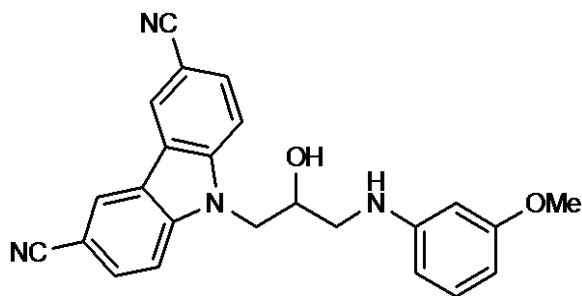
ESI m/z：439.1 [（M+HCOO⁻）；C₂₆H₂₂N₂O₂（M）は394.2を必要とする]

40

【0555】

実施例101．P7C3-S65：9-（2-ヒドロキシ-3-（3-メトキシフェニルアミノ）プロピル）-9H-カルバゾール-3，6-ジカルボニトリル

【化 1 8 6】



文献の手順 (Weissman et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 1508-1510) に従って、 N_2 雰囲気下にて、実施例 62 の表題の化合物 (0.0252 g, 0.05 ミリモル) とヘキサシアノ鉄 (II) 酸カリウム三水和物 (0.0106 g, 0.025 ミリモル) と重炭酸ナトリウム (0.0106 g, 0.1 ミリモル) と酢酸パラジウム (1 モル%, 0.0001 g) を混ぜ合わせた。無水ジメチルアセトアミド (0.1 mL) を加え、反応混合物を 120℃ で一晩攪拌した。粗精製物を 10 mL の EtOAc で希釈し、水 (10 mL で 2 回) とブライン (30 mL で 1 回) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、ヘキサン/EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して生成物として白色の固形物を得た (0.0110 g、収率 54.6%)。

^1H -NMR (d_6 -アセトン, 400 MHz) δ = 2.81 (s, 1H), 3.36–3.28 (m, 1H), 3.50–3.43 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.44 (s, br, 1H), 4.66 (dd, J = 15.0, 8.5 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 15.1, 3.4 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.74 (s, 2H)

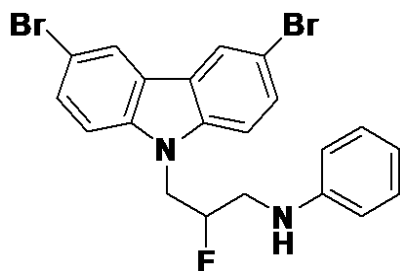
^{13}C -NMR (d_6 -アセトン, 500 MHz) δ = 161.3, 150.4, 143.9, 130.02, 129.95, 126.0, 122.4, 119.8, 112.0, 106.0, 103.3, 102.5, 98.9, 69.0, 54.5, 48.0, 47.7

ESI m/z : 441.1 [(M+HCOO⁻); $C_{24}H_{20}N_4O_2$ (M) は 396.2 を必要とする)

【0556】

実施例 102. P7C3-S55 : N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル) アニリン

【化 1 8 7】



ステップ 1. N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-4-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド

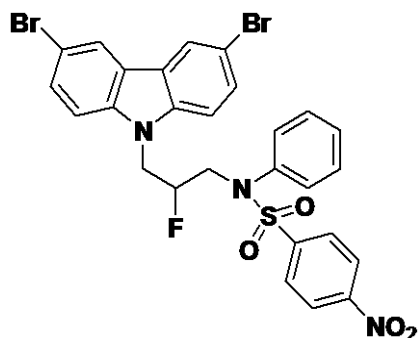
10

20

30

40

【化 1 8 8】



10

代表的な手順3及び4で記載したものに類似する手順を用いてエポキシド2-AとN-アニリンから実施例102の表題の化合物、ステップ1を調製した。粗精製の混合物を40% EtOAc/ヘキサン(+0.1% TEA)にて精製した。単離した収率は60%だった。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), 400 MHz) δ 8.37 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.53–7.60 (m, 6H), 7.32–7.40 (m, 5H), 5.03 (dm, 1H), 4.71–4.93 (m, 2H), 4.27–4.41 (m, 2H)

MS (ESI), m/z : 703.9 [(M+HCOO) $^-$; $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ (M) は659.0を必要とする]

20

【0557】

ステップ2. 実施例102の表題の化合物を以下のように調製した。炭酸セシウム(1.5 mg, 0.036 ミリモル)と上記ステップ1で調製したノシル酸塩(7.9 mg, 0.012 ミリモル)とTHF(0.7 ml, 0.017 M)とベンゼンチオール(3.8 μl , 0.037 ミリモル)を混ぜ合わせ、一晩攪拌した。粗精製の混合物をEtOAcで希釈し、水とブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。 SiO_2 (20% EtOAc/ヘキサン(0.2% TEA))でのクロマトグラフィ精製によって74%を得た(4.2 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 8.16 (s, 2H), 7.56 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.21 (t, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.80 (t, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.62 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.11 (dddd, 1H, $J=5.4, 5.4, 10.4, 47.4\text{ Hz}$), 4.52–4.68 (m, 2H), 3.94 (t, 1H, $J=6.02\text{ Hz}$), 3.30–3.51, (dm, 2H)

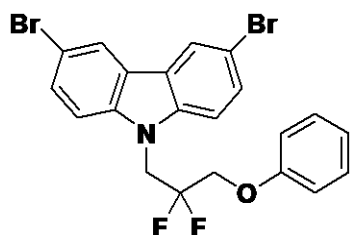
30

MS (ESI), m/z : 475.0 [(M+1) $^-$; $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{FN}_2$ (M) は474.0を必要とする]

【0558】

実施例103. P7C3-S56:3, 6-ジブロモ-9-(2,2-ジフルオロ-3-フェノキシプロピル)-9H-カルバゾール

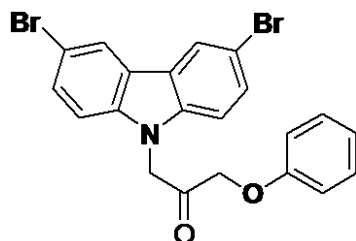
【化 1 8 9】



40

ステップ1. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オン

【化190】



実施例3bの表題の化合物(45.0mg, 0.095ミリモル)のジクロロメタン(1.0ml, 0.095M)溶液にDess-Martinペルヨージナン(58.2mg, 0.137ミリモル)を充填した。2時間後、反応混合物をEtOAcで希釈し、チオ硫酸ナトリウム飽和溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。さらに精製することなく、粗生成物を使用した。収率=74%

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.15(d, 2H, J=1.9Hz), 7.52(dd, 2H, J=8.6, 1.9Hz), 7.35(m, 2H), J=7.3Hz), 7.04(d, 2H, J=8.9Hz), 6.91(m, 2H), 5.29(s, 2H), 4.68(m, 2H)

MS(ESI), m/z: 469.9 [(M-1)⁻; C₂₁H₁₅Br₂NO₂ (M)は570.9を必要とする]

【0559】

ステップ2. 実施例103の表題の化合物を以下のように調製した。1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オン(33.3mg, 0.070ミリモル)の無水ジクロロメタン(1.5mL, 0.047M)溶液に三フッ化ジエチルアミノイオウ(39μL, 0.30ミリモル)を一滴ずつ加えた。重炭酸ナトリウム飽和溶液によって反応を止め、次いでジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗精製の混合物をSiO₂(20% EtOAc/ヘキサン+0.2% TEA)で精製した。単離した収率は69%だった。

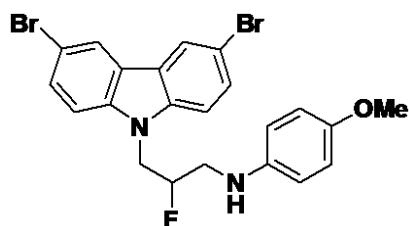
¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.09(d, 2H, J=1.9Hz), 7.48(dd, 2H, J=8.7, 1.8Hz), 7.30-7.4(m, 4H), 7.06(t, 1H, J=7.3Hz), 6.91(d, 2H, J=7.9Hz), 4.79(t, 2H, J=12.4Hz), 4.07(t, 2H, J=11.1Hz)

MS(ESI), m/z: 537.9 [(M+HCOO)⁻; C₂₁H₁₅Br₂F₂NO (M)は492.9を必要とする]

【0560】

実施例104. P7C3-S60: N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-4-メトキシアニリン

【化191】



ステップ1. N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

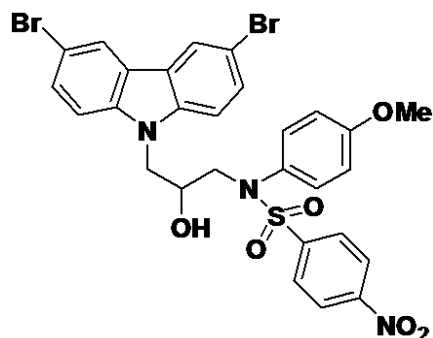
10

20

30

40

【化 1 9 2】



10

代表的な手順3に従ってエポキシド2-AとN_s-アニシジンから実施例104の表題の化合物、ステップ1を調製した。収率=71%

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.29 (d, 2H, J=8.7 Hz), 8.11 (d, 2H, J=1.9 Hz), 7.71 (t, 2H, J=8.6 Hz), 7.52 (dd, 2H, J=8.6, 1.9 Hz), 7.23 (d, 2H, J=8.9 Hz), 6.94 (d, 2H, J=8.9 Hz), 6.82 (d, 2H, J=8.9 Hz), 4.44 (dd, 1H, J=14.8, 3.8 Hz), 4.30 (m, 1H), 4.21 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (m, 2H)

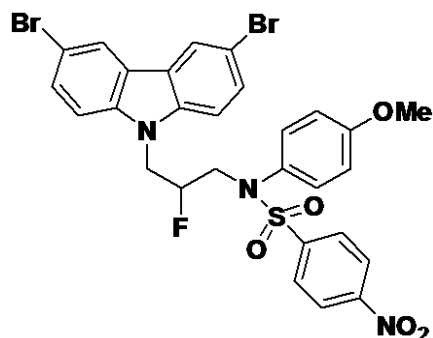
MS (ESI), m/z: 732.0 [(M+HCOO)⁻]; C₂₈H₂₃Br₂N₃O₆S (M) は687.0を必要とする]

20

【0561】

ステップ2. N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 1 9 3】



30

一般的な手順4に従って上記ステップ1で調製したノシル酸塩から実施例104の表題の化合物、ステップ2を調製した。収率=61.5%

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.27 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 7.71 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.95 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.82 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.92 (dm, 1H, J_d=48.3 Hz), 4.55 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H)

40

MS (ESI), m/z: 734.0 (M+HCOO)⁻; C₂₈H₂₂Br₂FN₃O₅S (M) は689.0を必要とする]

【0562】

ステップ3. 代表的な手順5に従って実施例104の表題の化合物を調製した。単離された収率70%

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.14 (m, 2H), 7.53 (dt, 2H, J=8.8, 1.6 Hz), 7.30 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.78 (d, 2H, J=7.9 Hz), 6.57 (d, 2H, J=7.9 Hz), 5.07 (dddd, 1H, J=4.7, 6.1, 9.4, 47.7), 4.58 (m, 2H), 3.75

50

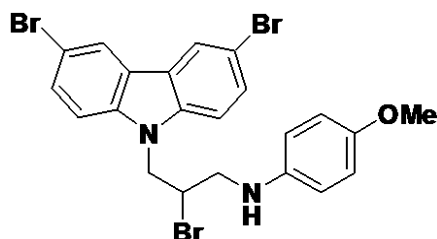
(s, 3H), 3.32 (m, 2H)

MS (ESI), m/z: 549.0 [(M+HCOO)⁻; C₂₂H₁₉Br₂FN₂O (M) は505.0を必要とする]

【0563】

実施例105. P7C3-S67: N-(2-ブromo-3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)プロピル)-N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

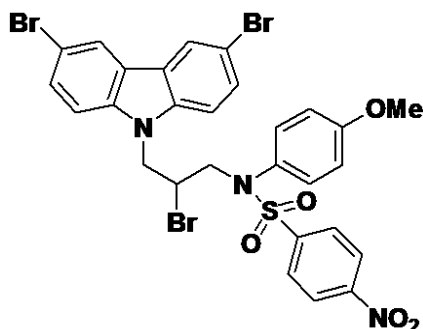
【化194】



10

ステップ1. N-(2-ブromo-3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)プロピル)-N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化195】



20

実施例104の表題の化合物のステップ16 (20.5mg、0.030ミリモル)の無水ジクロロメタン (1.0mL、0.03M) 溶液を氷浴で冷却した後、BBR₃ (7μL、0.074ミリモル) を加えた。1時間後、反応物をEtOAcで希釈し、水、重炭酸ナトリウム飽和溶液及びブラインで2回洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗精製の混合物を100%CH₂Cl₂ (+0.2%TEA) で精製した。単離した収率=56%

30

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.26 (d, 2H, J=8.9Hz), 8.12 (d, 2H, J=1.7Hz), 7.60 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.53 (dd, 2H, J=8.7, 1.9Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.7Hz), 6.89 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.81 (d, 2H, J=9.0Hz), 4.86 (dd, 1H, J=15.6, 5.4Hz), 4.57 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

MS (ESI), m/z: 747.9 [(M-1)⁻; C₂₈H₂₂Br₃N₃O₅S (M) は748.9を必要とする]

40

【0564】

ステップ2. 一般的な手順5に従って上記ステップ1で調製したノシル酸塩から実施例105の表題の化合物を調製した。およそ90%の純度にて単離された収率=43%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.14 (d, 2H, J=1.7Hz), 7.51 (dd, 2H, J=8.6, 1.9Hz), 7.28 (d, 2H, J=8.7Hz), 6.71 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.41 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.84 (m, 1H), 4.63 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

MS (ESI), m/z: 564.8 [(M+1)⁺; C₂₂H₁₉Br₃N₂Oは5

50

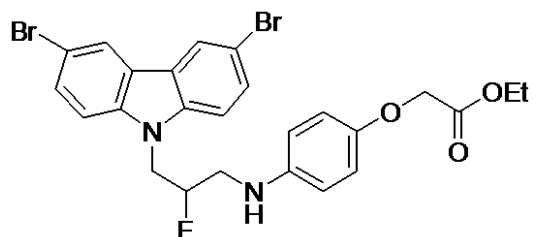
63. 9を必要とする] .

本明細書に記載された方法及び／又は従来 of 合成方法を用いて実施例106～109 of 表題 of 化合物を調製することができる。

【0565】

実施例106. P7C3-S61: エチル 2-(4-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピルアミノ)フェノキシ)酢酸塩

【化196】

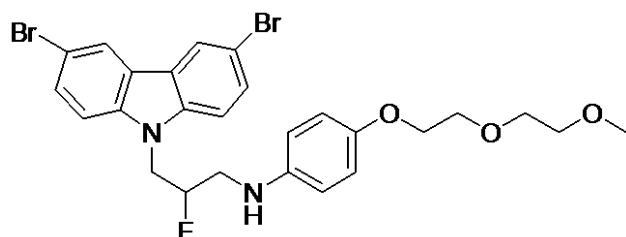


10

【0566】

実施例107. P7C3-S66: N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-4-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)アニリン

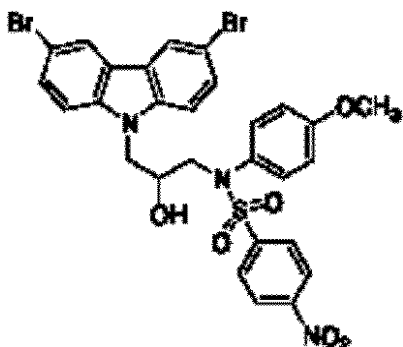
【化197】



20

ステップ1. N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化198】



30

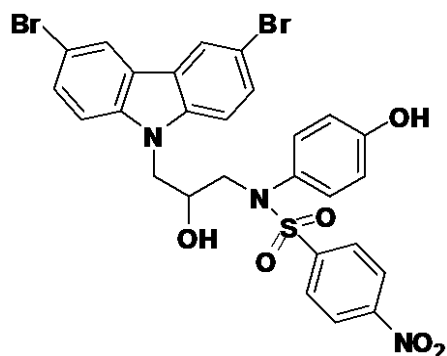
代表的な手順3に従って表題 of 化合物を調製した。

40

【0567】

ステップ2. N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 1 9 9】



10

0℃にて、ステップ1の生成物（598mg、0.87ミリモル）の無水ジクロロメタン（17.0mL）溶液に三臭化ホウ素（290μL、3.06ミリモル）を加えた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム、水、次いでブラインで洗浄した。1%MeOH/DCMにて粗精製の混合物のカラムクロマトグラフィから純粋な生成物を単離した。収率=59%

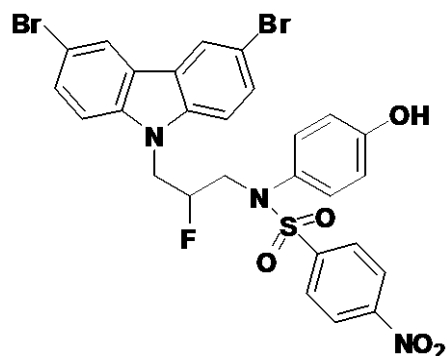
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3) $_2\text{CO}$, 500MHz) δ 8.42 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.35 (s, 2H), 7.87 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (dd, 2H, $J=1.7, 8.8\text{Hz}$), 7.49 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.05 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 4.59 (d, 1H, $J=2.9, 15.2\text{Hz}$), 4.53 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.15 (m, 1H), 3.87 (m, 1H).

20

【0568】

ステップ3. N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 2 0 0】



30

代表的な手順4に従ってステップ2の生成物をフッ素化した。1%MeOH/DCM（+0.2%TEA）のカラムクロマトグラフィの後、純粋な生成物を得た。収率=89%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3) $_2\text{CO}$, 400MHz) δ 8.48 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 8.41 (d, 2H, $J=1.7\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.66 (dd, 2H, $J=1.9, 8.8\text{Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 6.89 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.10 (dm, 1H), 4.74-4.94 (m, 2H), 4.20-4.32 (m, 2H)

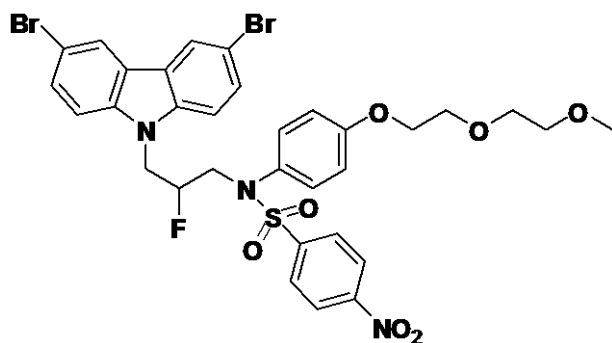
40

【0569】

ステップ4. N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-N-(4-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)フェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

50

【化 2 0 1】



10

ジメチルホルムアミド（1.0 mL）におけるステップ3の生成物（15.9 mg、0.023ミリモル）と炭酸カリウム（13.6 mg、0.098ミリモル）と1-ブロー-2-（2-メトキシエトキシ）エタン（8.5 mg、0.041ミリモル）の溶液を70℃で一晩加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水で数回、次いでブラインで洗浄した。100%DCM（+0.2%TEA）-1%MeOH/DCM（+0.2%TEA）におけるカラムクロマトグラフィによって純粋な生成物を得た。収率=43%

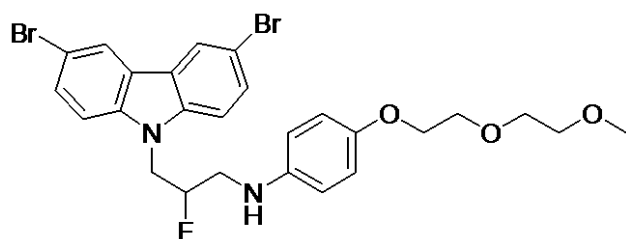
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.30 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.14 (d, 2H, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.72 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.56 (dd, 2H, $J=1.8, 8.6\text{ Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.95 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.85 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 4.93 (dm, 1H), 4.46-4.69 (m, 2H), 4.13 (t, 2H, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.85-3.91 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.39 (s, 3H). MS (ESI), m/z : 824.0 ($\text{M}+\text{HCOO}$)⁻

20

【0570】

ステップ5. P7C3-S66: N-（3-（3, 6-ジブロー-9H-カルバゾール-9-イル）-2-フルオロプロピル）-4-（2-（2-メトキシエトキシ）エトキシ）アニリン

【化 2 0 2】



30

代表的な手順5を介してステップ4の生成物からニトロスルホニル基を取り除いた。分取用TLCに従って純粋な生成物を単離した。収率=92%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.15 (d, 2H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.55 (dd, 2H, $J=1.9, 8.7\text{ Hz}$), 7.30 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.81 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.57 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 5.08 (dm, 1H, $^1J_{\text{H-F}}=47.8\text{ Hz}$), 4.50-4.69 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.27-3.45 (m, 2H). MS (ESI), m/z : 計算値594.31, 観察値595 ($\text{M}+1$)⁺

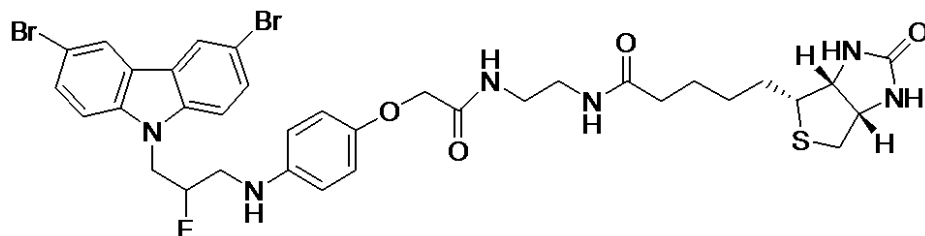
40

【0571】

実施例108. P7C3-S68: N-（2-（2-（4-（3-（3, 6-ジブロー-9H-カルバゾール-9-イル）-2-フルオロプロピルアミノ）フェノキシ）アセトアミド）エチル）-5-（2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル）ペンタンアミド

50

【化 203】



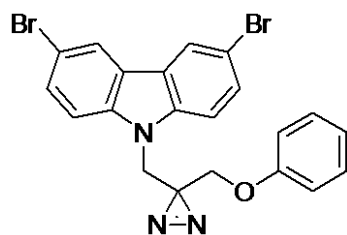
実施例 107 の化合物 (P7C3-S66) の合成におけるステップ 3 の生成物の酢酸
ヨードエチルによるアルキル化、その後のアミド化及び脱スルホン化を介して実施例 10
8 の表題の化合物 (P7C3-S68) を調製した。10% MeOH/CH₂Cl₂ (+
0.2% TEA) における分取用 TLC によって生成物を精製した。

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.23 (s, 2H), 7.51 (dd, 4H, J=31.0, 8.8, Hz), 6.84 (d, 2H, J=8.9 Hz), 6.67 (d, 2H, J=8.6 Hz), 5.04 (dm, 1H, J=48.9 Hz), 4.69 (d, 1H, J=5.2 Hz), 4.65 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.82 (dm, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.63 (d, 1H, J=12.7 Hz), 2.13-2.18 (m, 2H), 1.15-1.69 (m, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 176.6, 166.0, 151.7, 144.6, 141.2, 130.3, 124.9, 124.1, 117.1, 115.5, 113.4, 112.4, 106.2, 92.6 (d, ¹J=176.7 Hz), 69.2, 63.3, 61.6, 56.9, 47.2 (d, ²J=22.2 Hz), 46.1 (d, ²J=24.1 Hz), 41.0, 40.2, 39.7, 36.8, 29.7, 29.4, 26.8. MS (ESI), m/z: 計算値 816.11, 観察値 817.1 (M+1)⁺

【0572】

実施例 109. P7C3-S57

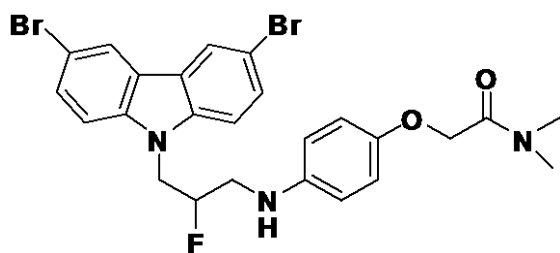
【化 204】



【0573】

実施例 110. P7C3-S70: 2-(4-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバ
ゾール-9-イル)-2-フルオロプロピルアミノ)フェノキシ)-N,N-ジメチルア
セトアミド

【化 205】



P7C3-S66 と同様に表題の化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.04 (d, 2H, J=8.6 Hz)

, 7.45 (dd, 2H, $J=1.9, 8.6$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J=9.7$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.47 (d, 2H, $J=9.1$ Hz), 4.97 (dm, 1H, $^1J_{H-F}=47.2$ Hz), 4.53 (s, 2H), 4.38–4.60 (m, 2H), 3.11–3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

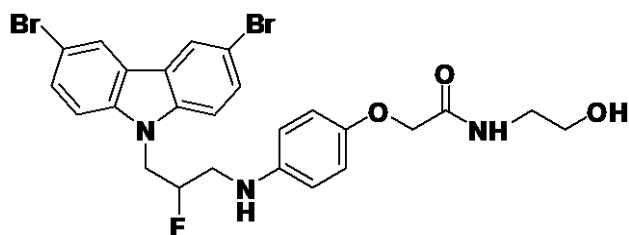
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 184.0, 168.3, 151.4, 142.0, 139.6, 129.5, 123.4, 116.1, 112.9, 110.7 (d, $^7J=1.8$ Hz), 90.8 (d, $^1J=175.5$ Hz), 68.4, 46.4 (d, $^2J=24.7$ Hz), 45.0 (d, $^2J=92.3$ Hz), 29.8, 32.9

10

MS (ESI), m/z : 計算値 575.02, 観察値 622.0 ($M+HCOO$)⁻ [0574]

実施例 111. P7C3-S71: 2-(4-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピルアミノ)フェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド

【化206】



20

P7C3-S66と同様に表題の化合物を調製し、シリカゲル(5% MeOH/DCM + 0.2% TEA)上でのクロマトグラフィによって精製した。

^1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 12.07 (bs, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.55 (dd, 2H, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.06 (bm, 1H), 6.80 (d, 2H, $J=9.1$ Hz), 6.57 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 5.09 (dm, 1H, $^1J_{H-F}=47.2$ Hz), 4.51–4.68 (m, 2H), 4.51–4.68 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (t, 3H, $J=4.9$ Hz), 3.53 (q, 2H, $J=5.4$ Hz), 3.22–3.45 (m, 2H), 2.57 (bs, 1H).

30

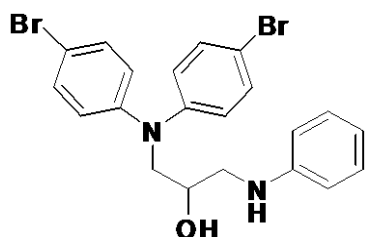
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.9, 150.5, 142.5, 139.7, 129.6, 123.5, 116.2, 110.7 (d, $^4J=1.2$ Hz), 90.8 (d, $^1J=176.5$ Hz), 68.3, 62.4, 46.3 (d, $^2J=21.8$ Hz), 45.0 (d, $^2J=25.7$ Hz), 42.2

MS (ESI), m/z : 計算値 591.02, 観察値 638.0 ($M+HCOO$)⁻ [0575]

実施例 112. P7C3-S72: 1-(ビス(4-ブromoフェニル)アミノ)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

40

【化207】



代表的な手順1及び2に従ってジ-(4-ブromoフェニル)アミンとエpiブromoヒドリンとアニリンからP7C3-S72を合成した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.38 (d, 4H, J = 8.8 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 6.95 (d, 4H, J = 8.8 Hz), 6.76 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.62 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.17 (bm, 1H), 3.89 (dd, 1H, J = 4.3, 15.2 Hz), 3.72–3.81 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H, J = 3.2, 12.8 Hz), 3.08–3.18 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 148.0, 147.0, 132.6, 129.5, 123.1, 118.4, 114.9, 113.5, 67.9, 56.6, 47.8.

MS (ESI), m/z : 計算値 473.99, 観察値 521 ($\text{M} + \text{HCOO}$) $^-$.

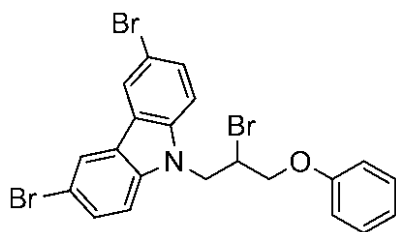
10

【0576】

実施例 113. P7C3-S73: (E)-3,6-ジブロモ-9-(3-フェノキシアリル)-9H-カルバゾール及び (E)-3,6-ジブロモ-9-(3-フェノキシプロップ-1-エン-1-イル)-9H-カルバゾール

ステップ 1. 3,6-ジブロモ-9-(2-ブロモ-3-フェノキシプロピル)-9H-カルバゾール

【化208】



20

P7C3-S39 (95.0 mg, 0.20 mmol, 1 当量) とトリフェニルホスフィン (78.7 mg, 0.30 mmol, 1.5 当量) のジクロロメタン (0.6 mL) 氷冷溶液に、テトラブロモメタン (73.0 mg, 0.22 mmol, 1.1 当量) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。ジクロロメタンを除き、9% EtOAc/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィによって粗精製の残留物を精製し、生成物として 7.4 mg の白色固形物を得た。収率 6.9%

30

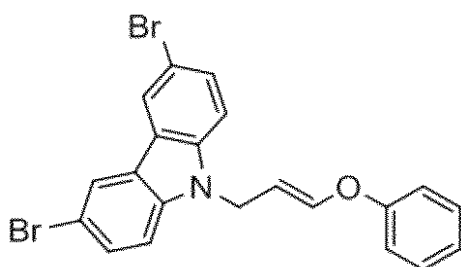
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 4.22–4.11 (m, 2H), 4.61 (dt, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37–7.26 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 2H)

【0577】

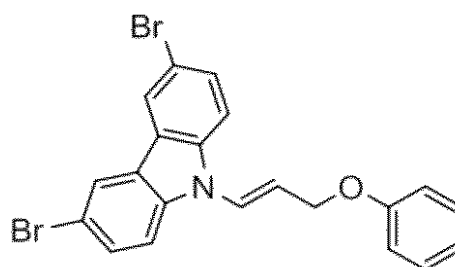
ステップ 2. P7C3-S73. (E)-3,6-ジブロモ-9-(3-フェノキシアリル)-9H-カルバゾール及び (E)-3,6-ジブロモ-9-(3-フェノキシプロップ-1-エン-1-イル)-9H-カルバゾール

40

【化209】



および



4 mL のバイアルに、ステップ 1 の生成物とクリプトフィックス 222 (4.8 mg,

50

0.0130ミリモル, 1当量)とKF (0.5mg, 0.0090ミリモル, 0.7当量)と K_2CO_3 (0.3mg, 0.0019ミリモル, 0.15当量)とアセトニトリル (0.15mL)を加えた。バイアルをしっかりと密封し、80℃に20分間加熱した。9% EtOAc /ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィによって粗精製物を精製し、45:55の比率でのこれら2つのオレフィンの混合物として1つの分画にて4.9mgの白色固形物を得た。全体の収率83.6%

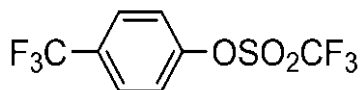
^1H -NMR (CDCl₃, 400MHz) δ = 4.51 (dd, J = 6.5, 1.4 Hz, 0.45x1H), 4.83 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 0.55x1H), 6.21 (dt, J = 8.0, 6.6 Hz, 0.45x1H), 6.31 (dt, J = 14.2, 6.1 Hz, 0.55x1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 7.38-7.15 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.6, 4.1, 1.9 Hz, 2H) 8.14 (dd, J = 13.0, 1.8 Hz, 2H)

10

【0578】

実施例114. P7C3-S75: 1-(3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

ステップ1. 4-(トリフルオロメチル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート
【化210】



20

4-トリフルオロメチルフェノール (324.2mg, 2.0ミリモル, 1当量)のジクロロメタン (1.2mL)溶液にピリジン (194.1μL, 2.4ミリモル, 1.2当量)を加えた。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (370.1μL, 2.2ミリモル, 1.1当量)のジクロロメタン (1.2mL)溶液を0℃にて一滴ずつ加えた。混合物を0℃で1時間、次いで室温で2.5時間攪拌した。1mLの水で反応を止めた。飽和NaHCO₃、1MのHCl及びブラインで有機相を洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。5% EtOAc /ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィによってそれをさらに精製して生成物として449.4mgの無色の油を得た。収率76.4%

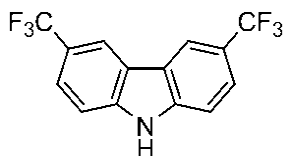
30

^1H -NMR (CDCl₃, 400MHz) δ = 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H)

【0579】

ステップ2. 3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール

【化211】



40

Watanabeら、J. Org. Chem. 2009, 74, 4720-4726の方法に従って、アルゴン雰囲気下で、ステップ1の生成物 (29.4mg, 0.10ミリモル, 1当量)と4-(トリフルオロメチル)アニリン (17.7mg, 0.11ミリモル, 1.1当量)とPd(OAc)₂ (2.2mg, 0.01ミリモル, 0.1当量)とXPhos (7.2mg, 0.015ミリモル, 0.15当量)とCs₂CO₃ (39.1mg, 0.12ミリモル, 1.2当量)を含有するバイアルにトルエン (0.2mL)を加えた。混合物を100℃で1.5時間攪拌した。冷却した後、粗精製の混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。0.5% EtOAc /ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィによって粗生成物をさらに精製して、収率69.2%として22.2mgの無色の油を得た。この中間体に酢酸

50

(0.8 mL)とPd(OAc)₂ (2.5 mg)を加えた。酸素バルーンのもとで混合物を90℃にて12時間加熱した。固形のNaHCO₃を加えて反応を止めた。混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。25% EtOAc／ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィによってそれをさらに精製して収率41.7%で9.2 mgの白色固形物を得た。

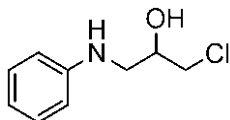
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.47 (s, br, 1H). ESI (m/z): 302.0 (M-H⁺)

【0580】

ステップ3. 1-クロロ-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

10

【化212】



酢酸 (0.56 mL)とアニリン (456 μL, 5.0ミリモル, 1当量)とエピクロロヒドリン (469 μL, 6.0ミリモル, 1.2当量)を混ぜ合わせ、密閉バイアルにて75℃で3時間攪拌した。固形のNaHCO₃ (0.8218 g)で反応を止め、混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。30% EtOAc／ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィによってそれをさらに精製して収率53.4%で生成物として495.5 mgの無色の油を得た。

20

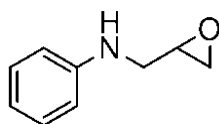
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 2.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 3.77-3.56 (m, 2H), 4.17-4.03 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 6.76 (tt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H). ESI (m/z): 186.1 (M+H⁺); 230.1 (M+HCOO⁻)

【0581】

ステップ4. N-(オキシラン-2-イルメチル)アニリン

30

【化213】



ステップ3の生成物 (185.7 mg, 1.0ミリモル, 1当量)の1,4-ジオキサン (3.3 mL)溶液にKOH粉末 (67.3 mg, 1.2ミリモル, 1.2当量)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、1MのHCl及びブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。20% EtOAc／ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィによってそれをさらに精製して収率95.0%で生成物として141.8 mgの無色の油を得た。

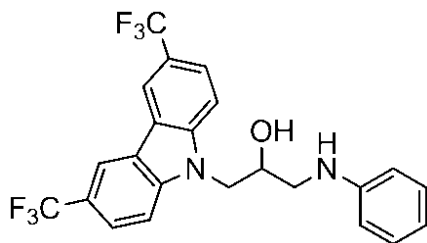
40

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 2.70 (dd, J = 4.9, 2.3 Hz, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.26 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 2H)

【0582】

ステップ5. P7C3-S75: 1-(3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化 2 1 4】



ステップ 2 の生成物 (4.6 mg, 0.0152 ミリモル, 1 当量) の THF (0.25 mL) 溶液に、NaH (鉱物油中 60% の分散, 0.7 mg, 0.0167 ミリモル, 1.1 当量) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。ステップ 4 の生成物 (2.7 mg, 0.0182 ミリモル, 1.2 当量) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 65℃ で 4 時間加熱した。ブラインを加え、粗精製反応物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。30% EtOAc / ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィによってそれをさらに精製して収率 59.6% で生成物として 4.1 mg の白色固形物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 2.33 (s, 1H), 3.25 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 13.1, 4.0 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 11.3, 6.8, 4.6 Hz, 1H), 4.62–4.46 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23–7.12 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 2H) 8.41 (s, 2H).

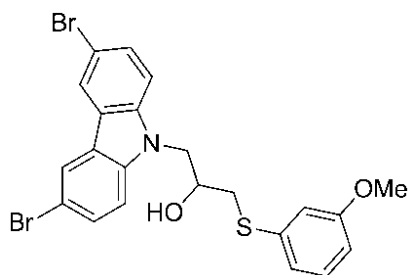
¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 147.8, 143.1, 129.7, 123.9 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1C), 123.0, 122.7, 122.5, 119.0, 118.5 (q, J = 4.2 Hz, 1C), 113.8, 110.0, 69.7, 48.1, 47.5.

ESI (m/z) : 497.1 (M+HCOO⁻).

【0583】

実施例 115. P7C3-S77: 1-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルチオ)プロパン-2-オール

【化 2 1 5】



実施例 3a と同様に調製した。クロマトグラフィ (ヘキサン中 0~50% の EtOAc) によって 242 mg (収率 88%) の白っぽい泡状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 4.0, 15.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.0, 15.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 7.5, 14.0 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

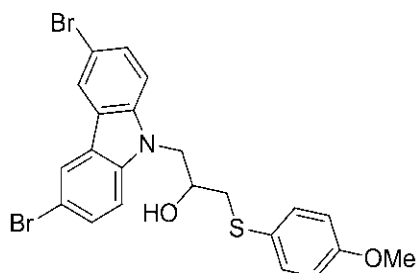
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ = 160.1, 139.7, 135.

7, 130.3, 129.3 (2C), 123.6, 123.3 (2C), 122.0, 115.4, 112.7, 112.6, 111.0 (2C), 69.2, 55.4, 48.0, 39.0. ESI m/z: 563.6 ($[M+HCOO]^-$)

【0584】

実施例116. P7C3-S78: 1-(ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロパン-2-オール

【化216】



10

実施例3aと同様に調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0～50%のEtOAc）によって263mg（収率96%）の白っぽい固形物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ = 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 4.0, 15.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 7.0, 15.5 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.93 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 7.5, 13.5 Hz, 1H), 2.6 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

20

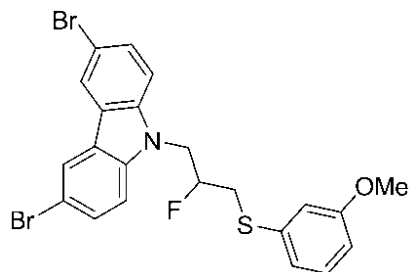
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125MHz) δ = 159.7, 139.8 (2C), 133.9 (2C), 129.3 (2C), 124.4, 123.6 (2C), 123.3 (2C), 115.1 (2C), 112.6 (2C), 111.0 (2C), 69.1, 55.5, 48.0, 41.3.

ESI m/z: 563.5 ($[M+HCOO]^-$)

【0585】

実施例117. P7C3-S79: 3,6-ジブロモ-9-(2-フルオロ-3-(3-メトキシフェニルチオ)プロピル)-9H-カルバゾール

【化217】



40

実施例96と同様にP7C3S-77から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0～5%のEtOAc）によって32mg（収率32%）の白っぽい固形物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ = 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 4.90 (dm, J = 47.5 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 2.5, 16.0, 26.5 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 7.0, 16.0, 22.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (ddd, J = 4.5, 15.0, 15.0 Hz

50

z, 1H), 3.06 (m, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ = 160.2, 139.8 (2C), 135.5, 130.5, 129.5 (2C), 123.9 (2C), 123.4 (2C), 122.2 (2C), 115.8, 113.0, 112.9, 110.9 (d, J = 2.1 Hz, 2C), 104.9, 91.3 (d, J = 180 Hz), 55.5, 46.1 (d, J = 22.9 Hz), 35.4 (d, J = 23.9 Hz).

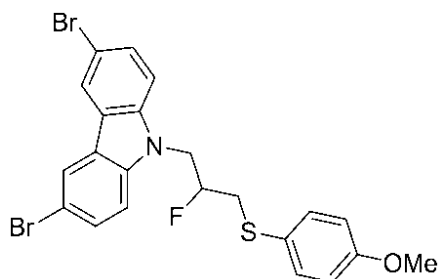
ESI m/z: 565.7 ([M+HCOO]⁻)

【0586】

実施例118. P7C3-S80: 3, 6-ジブロモ-9-(2-フルオロ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピル)-9H-カルバゾール

10

【化218】



実施例96と同様にP7C3-S78から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0 ~ 5%のEtOAc）によって23mg（収率23%）の白っぽい固形物を得た。

20

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.83 (dm, J = 48.0 Hz, 1H), 4.58 (ddd, J = 2.5, 15.5, 27.0 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 7.0, 16.0, 20.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (ddd, J = 4.5, 14.5, 14.5 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ = 159.9, 134.2, 129.5, 124.4, 123.9, 123.4, 115.2, 112.9, 110.9 (d, J = 2.1 Hz, 2C), 104.9, 91.5 (d, J = 179.6 Hz), 55.6, 46.1 (d, J = 22.6 Hz), 37.6 (d, J = 22.4 Hz).

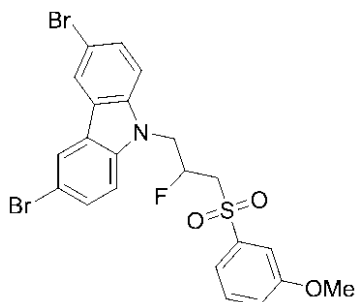
30

ESI m/z: 565.7 ([M+HCOO]⁻ 565.9)

【0587】

実施例119. P7C3-S81: 3, 6-ジブロモ-9-(2-フルオロ-3-(3-メトキシフェニルスルホニル)プロピル)-9H-カルバゾール

【化219】



40

実施例96と同様にP7C3-S77から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0 ~ 30%のEtOAc）によって17.7mg（収率84%）の白っぽい固形物を得た。

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.11 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1

50

H), 5.34 (dm, $J=49.0$ Hz, 1H), 4.71 (ddd, $J=2.5, 16.0, 26.5$ Hz, 1H), 4.56 (ddd, $J=7.0, 16.0, 22.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta=160.4, 140.0, 139.7$ (2C), 130.9, 129.7 (2C), 124.0 (2C), 123.5 (2C), 121.1 (2C), 120.2, 113.2, 112.6, 110.9 (d, $J=2.1$ Hz, 2C), 87.1 (d, $J=181.3$ Hz), 58.1 (d, $J=23.4$ Hz), 56.0, 47.1 (d, $J=22.0$ Hz).

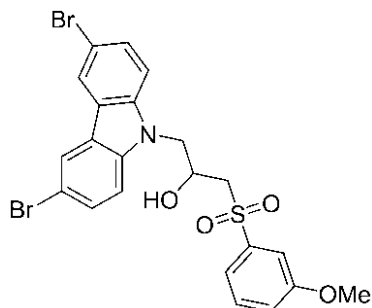
ESI m/z: 531.7 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{F}]^-$)

【0588】

10

実施例120. P7C3-S82: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルスルホニル)プロパン-2-オール

【化220】



20

実施例3dと同様にP7C3S-77から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0~25%のEtOAc）によって30mg（収率94%）の白っぽい固形物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta=8.06$ (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J=2.0, 9.0$ Hz, 2H), 7.36 (見かけのt, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (br s, 1H), 3.23 (dd, $J=8.0, 14.0$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=3.0, 14.5$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta=160.3, 139.7, 139.6$ (2C), 130.8, 129.6 (2C), 123.8, 123.4 (2C), 120.8, 119.9, 113.0 (2C), 112.3 (2C), 110.9 (2C), 65.6, 59.9, 55.9, 48.2.

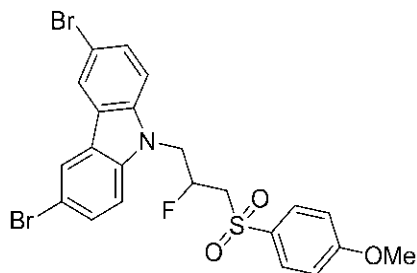
30

ESI m/z: 595.6 ($[\text{M}+\text{HCOO}]^-$).

【0589】

実施例121. P7C3-S83: 3, 6-ジブロモ-9-(2-フルオロ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピル)-9H-カルバゾール

【化221】



40

実施例96と同様にP7C3S-78から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0~30%のEtOAc）によって18.9mg（収率89%）の白っぽい固形物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta=8.10$ (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J=1.5, 8.5$ Hz

50

, 2 H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 5.32 (dm, $J=47.5$ Hz, 1 H), 4.69 (ddd, $J=2.5, 16.0, 27.0$ Hz, 1 H), 4.54 (ddd, $J=7.0, 16.0, 22.5$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.49–3.42 (m, 2 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta=164.5, 139.7$ (2 C), 130.5 (2 C), 130.3, 129.7 (2 C), 124.0 (2 C), 123.5 (2 C), 114.9 (2 C), 113.2 (2 C), 110.9 (d, $J=2.25$ Hz, 2 C), 87.4 (d, $J=181.1$ Hz), 58.5 (d, $J=23.1$ Hz), 56.0, 47.2 (d, $J=22.0$ Hz).

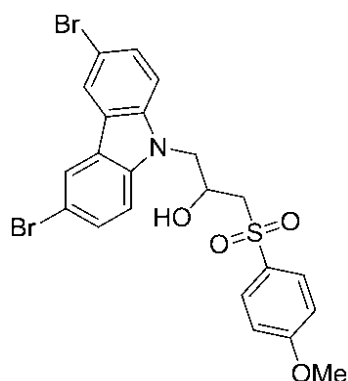
ESI m/z: 531.5 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{F}]^-$)

10

【0590】

実施例 122. P7C3-S84: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロパン-2-オール

【化222】



20

実施例 3dと同様にP7C3S-78から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0～30%のEtOAc）によって27mg（収率85%）の白っぽい固形物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta=8.09$ (d, $J=2.0$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 7.50 (dd, $J=2.0, 9.0$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 4.36 (d, $J=6.0$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.35 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 3.20 (dd, $J=8.5, 14.0$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J=2.5, 14.0$ Hz, 1 H).

30

^{13}C -NMR (d_6 -アセトン, 125 MHz) $\delta=164.7, 141.0$ (2 C), 132.8, 131.2 (2 C), 129.8 (2 C), 124.5 (2 C), 124.0 (2 C), 115.2 (2 C), 112.74 (2 C), 112.68 (2 C), 66.6, 61.0, 56.3, 49.7.

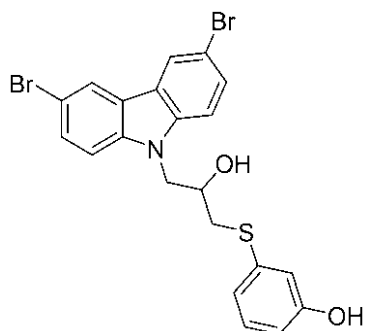
ESI m/z: 595.6 ($[\text{M}+\text{HCOO}]^-$)

【0591】

実施例 123. P7C3-S91: 3-(3-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルチオ)フェノール

40

【化223】



50

実施例 3 a と同様に調製した。シリカクロマトグラフィ（ヘキサン中 0～40% の EtOAc）とその後の HPLC 精製（75% MeCN/H₂O + 0.1% HCO₂H, Phenomenex C18 Luna, 10×250mm, 3mL/分）によって 9.9 mg（収率 21%）の白っぽい固形物を得た。

¹H-NMR（d₆-アセトン, 400MHz）δ = 8.35（br s, 2H）, 7.56（m, 4H）, 7.13（見かけの t, J = 8.0 Hz, 1H）, 6.94（br s, 1H）, 6.88（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.69（dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H）, 4.66（dd, J = 3.2, 15.2 Hz, 1H）, 4.47（dd, J = 8.4, 14.8 Hz, 1H）, 4.26（m, 1H）, 3.22（d, J = 6.4 Hz）。

10

¹³C-NMR（d₆-アセトン, 125MHz）δ = 158.8, 141.1（2C）, 138.2, 130.9, 129.7（2C）, 124.4（2C）, 124.0（2C）, 120.7（2C）, 116.5, 114.2, 112.8（2C）, 112.5, 70.2, 49.2, 38.5。

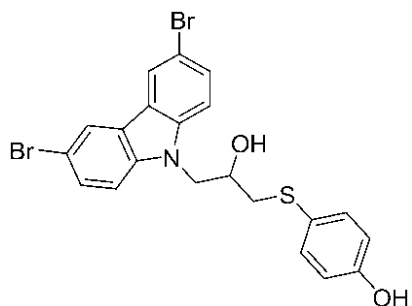
ESI m/z : 549.7（[M+HCOO]⁻）

【0592】

実施例 124. P7C3-S92 : 4-（3-（3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル）-2-ヒドロキシプロピルチオ）フェノール

【化224】

20



実施例 3 a と同様に調製した。クロマトグラフィ（ジクロロメタン中 0～3% のアセトン）とその後の HPLC 精製（75% MeCN/H₂O + 0.1% HCO₂H, Phenomenex C18 Luna, 10×250mm, 3mL/分）によって 11.4 mg（収率 25%）の白っぽい固形物を得た。

30

¹H-NMR（d₆-アセトン, 500MHz）δ = 8.64（br s, 1H）, 8.34（s, 2H）, 7.56（m, 4H）, 7.36（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 6.82（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 4.62（dd, J = 3.5, 15.0 Hz, 1H）, 4.54（br s, 1H）, 4.43（dd, J = 8.5, 15.0 Hz, 1H）, 4.16（m, 1H）, 3.09（d, J = 6.5 Hz, 2H）。

¹³C-NMR（d₆-アセトン, 125MHz）δ = 158.0, 141.1（2C）, 134.3（2C）, 129.7（2C）, 125.3, 124.4（2C）, 124.0（2C）, 117.1（2C）, 112.9（2C）, 112.5（2C）, 70.3, 49.1, 41.2。

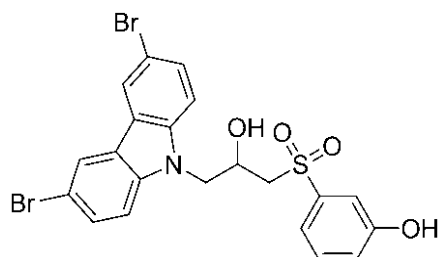
40

ESI m/z : 503.6（[M-H]⁻, C₂₁H₁₆Br₂NO₂S は 503.9 を必要とする）。

【0593】

実施例 125. P7C3-S93 : 3-（3-（3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル）-2-ヒドロキシプロピルスルホニル）フェノール

【化 2 2 5】



実施例 3 d と同様に P 7 C 3 - S 9 1 から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中 0 ~ 40 % の Et O A c）とその後の H P L C 精製（75 % Me C N / H₂ O + 0.1 % H C O₂ H, Phenomenex C18 Luna, 10 × 250 mm, 3 mL / 分）によって 9.9 mg（収率 46 %）の白っぽい固形物を得た。

¹H-NMR（d₆-アセトン, 500 MHz）δ = 9.28（br s, 1H）, 8.36（s, 2H）, 7.59（m, 4H）, 7.44（見かけの t, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.43（m, 1H）, 7.38（br s, 1H）, 7.16（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.72（br s, 1H）, 4.64（dd, J = 2.5, 14.0 Hz, 1H）, 4.76（m, 1H）, 4.54（dd, J = 8.5, 14.0 Hz, 1H）, 3.66（dd, J = 5.0, 14.5 Hz, 1H）, 3.58（dd, J = 6.5, 14.5 Hz, 1H）。

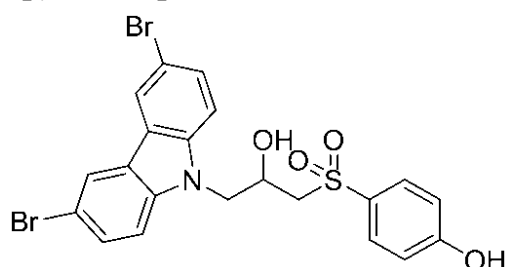
¹³C-NMR（d₆-アセトン, 125 MHz）δ = 158.9, 142.5, 141.0（2C）, 131.4, 129.8（2C）, 124.5（2C）, 124.1（2C）, 121.7, 119.8, 115.3, 112.8（2C）, 112.7（2C）, 66.5, 60.7, 49.7。

E S I m / z : 535.5（[M-H]⁻, C₂₁H₁₆Br₂NO₄S は 535.9）を必要とする。

【0594】

実施例 126. P 7 C 3 - S 9 4 : 4-（3-（3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル）-2-ヒドロキシプロピルスルホニル）フェノール

【化 2 2 6】



実施例 3 d と同様に P 7 C 3 - S 9 2 から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中 0 ~ 40 % の Et O A c）によって 5.5 mg（収率 23 %）の白っぽい固形物を得た。

¹H-NMR（d₆-アセトン, 500 MHz）δ = 8.36（s, 2H）, 7.79（d, J = 9.0 Hz, 2H）, 7.60（m, 4H）, 7.01（d, J = 9.0 Hz, 2H）, 4.66-4.50（m, 3H）, 3.61（dd, J = 5.0, 14.5 Hz, 1H）, 3.52（dd, J = 6.0, 14.5 Hz, 1H）。

¹³C-NMR（d₆-アセトン, 125 MHz）δ = 163.2, 141.0（2C）, 131.7, 131.4（2C）, 129.8（2C）, 124.5（2C）, 124.0（2C）, 116.7（2C）, 112.8（2C）, 112.7（2C）, 66.6, 61.1, 49.7。

E S I m / z : 535.5（[M-H]⁻, C₂₁H₁₆Br₂NO₄S は 535.9）を必要とする。

【0595】

実施例 127. P 7 C 3 - S 9 5 : 1-（3-アミノフェニルチオ）-3-（3,6-ジ

10

20

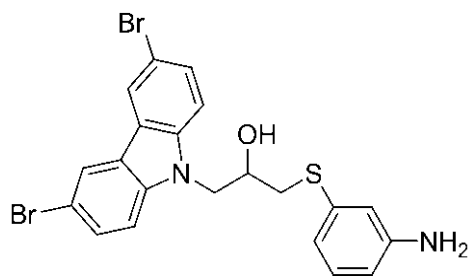
30

40

50

ブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）プロパン－2－オール

【化227】



10

実施例3aと同様に調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0～50%のEtOAc）によって5.5mg（収率23%）の白っぽい固形物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ = 8.08 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (見かけの t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 4.8, 15.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 6.8, 15.6 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.01 (dd, J = 5.2, 14.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 7.6, 14.0 Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125MHz) δ = 147.3, 139.8 (2C), 135.2, 130.3 (2C), 129.4 (2C), 123.7, 123.4 (2C), 120.0 (2C), 116.1, 114.0, 112.7, 111.1 (2C), 69.2, 48.1, 39.0.

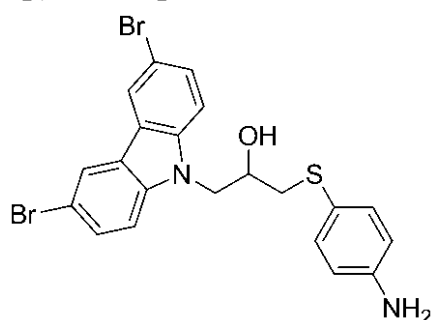
20

ESI m/z : 504.6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_2\text{OS}$ は505.0を必要とする)

【0596】

実施例128. P7C3-S96 : 1-(4-アミノフェニルチオ)-3-(3,6-ジブロモ－9H－カルバゾール－9－イル）プロパン－2－オール

【化228】



30

実施例3aと同様に調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0～50%のEtOAc）によって31mg（収率23%）の白っぽい固形物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ = 8.09 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.8, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 4.0, 15.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 6.8, 15.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.73 (br s, 2H), 2.91 (dd, J = 5.2, 14.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 8.0, 13.6 Hz, 1H), 2.59 (br s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125MHz) δ = 146.9, 139.9 (2C), 134.6 (2C), 129.3 (2C), 123.7, 123.3 (2C), 121.0 (2C), 115.9 (2C), 112.6 (2C), 111.2 (2C), 69.1

50

, 48.1, 41.9.

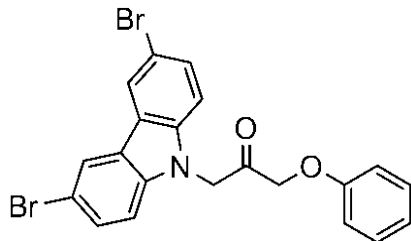
ESI m/z: 504.7 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{19}Br_2N_2OS$ は505.0を必要とする)

【0597】

実施例129. P7C3-S97: 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-アミン

ステップ1. 1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オン

【化229】



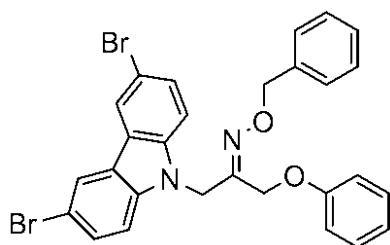
P7C3-S39 (87.2 mg, 0.1835 mmol, 1当量) の $CHCl_3$ (3 mL) 溶液に、Desse-Martinペルヨージナン (DMP, 77.8 mg, 0.1835 mmol, 1当量) を加えた。混合物を室温で攪拌した。1時間後、反応混合物に DMP (31.1 mg, 0.0734 mmol, 0.4 mmol) の第2のバッチを加え、さらに4時間攪拌した。真空にて溶媒を取り除き、28% EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィによって粗精製の残留物を精製し、生成物として31.7 mgの白っぽい固形物を得た。収率36.9%。

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 4.69 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H) 8.16 (s, 2H)

【0598】

ステップ2. (Z)-1-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オン O-ベンジルオキシム

【化230】



ステップ1の生成物 (17.7 mg, 0.0374 mmol, 1.0当量) の THF (400 μ L) 溶液に、2, 6-ルチジン (4.4 μ L, 0.0374 mmol, 1.0当量) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (14.3 mg, 0.0898 mmol, 2.4当量) と4A分子篩 (15.8 mg) を加えた。出発物質の完全な消費がTLCによって示されるまで、混合物を12時間攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ によって反応混合物の反応を止め、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィ (5~10% EtOAc/ヘキサン) によってそれをさらに精製して生成物として20.2 mgの白色固形物を得た。収率93.4%。

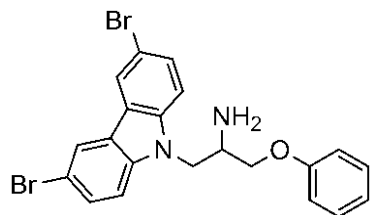
^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 4.68 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47-7.16 (m, 11H), 8.06 (s, 2H)

)

【0599】

ステップ3. P7C3-S97: 1-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-アミン

【化231】



10

ステップ2の生成物(5.8mg, 0.01mmol, 1当量)の無水THF(0.2mL)溶液に0℃にてボラン-THF錯体(THF中1M, 150μL, 0.15mmol, 15.0当量)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。メタノールで反応混合物の反応を止め、真空下で濃縮した。10%Pd-C(4.0mg)と無水メタノールを加え、水素バルーンのもとで室温にて混合物を5時間攪拌した。シリカゲルのプラグとNaHCO₃を介して混合物を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィ(1-5%MeOH/0.2%Et₃N/ジクロロメタン)によってさらに精製して生成物として4.1mgの白色固形物を得た。収率58.1%。

¹H-NMR(CD₃OD, 500MHz) δ=3.61(td, J=9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.72(dd, J=9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.89(dd, J=9.5, 4.2 Hz, 1H), 4.39(dd, J=14.9, 5.9 Hz, 1H), 4.59(dd, J=14.9, 8.2 Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.94(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.26(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.46(dd, J=8.8, 1.7 Hz, 2H), 7.49(d, J=8.7 Hz, 2H), 8.21(s, 2H).

20

¹³C-NMR(CD₃OD, 500MHz) δ=159.8, 141.0, 130.5, 130.2, 124.9, 124.2, 122.2, 115.5, 113.3, 112.2, 69.8, 51.2, 46.9

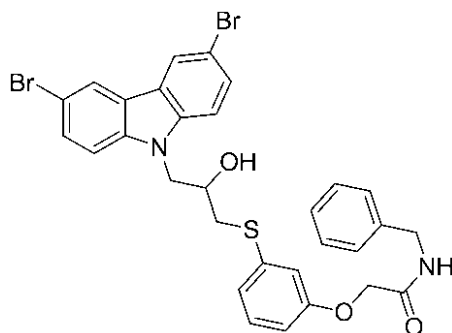
ESI(m/z): 472.7(M+H⁺)

30

【0600】

実施例130. P7C3-S98: N-ベンジル-2-(3-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルチオ)-フェノキシ)アセトアミド

【化232】



40

P7C3-S66と同様にP7C3-S91から調製した。クロマトグラフィ(ヘキサン中0-50%のEtOAc)によって6.6mg(収率23%)の白っぽい固形物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz) δ=8.05(d, J=1.5 Hz, 2H), 7.47(dd, J=1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.30-7.23(m, 5H), 7.18-7.15(m, 2H), 6.92(d, J=7.5 Hz, 1H), 6.8

50

1 (b r s, 1H), 6.72-6.69 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 3H), 4.28 (dd, $J=7.0, 15.0$ Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.04 (dd, $J=6.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=7.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.75 (b r s, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz) $\delta=169.3, 168.1, 157.7, 139.8, 137.7, 136.7, 130.6, 129.4, 129.0, 127.92, 127.90, 123.8, 123.4, 123.2, 115.5, 113.2, 112.7, 111.1, 69.3, 67.5, 48.1, 43.2, 38.7$.

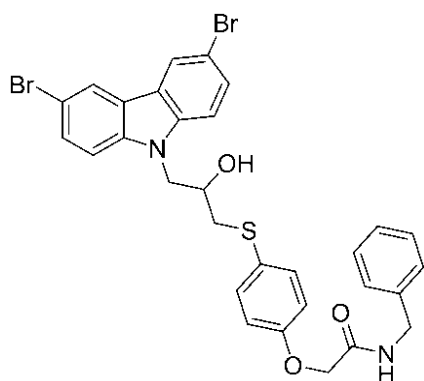
ESI m/z: 696.6 ($[\text{M}+\text{HCOO}]^-$)

【0601】

10

実施例 131. P7C3-S99: N-ベンジル-2-(4-(3-(3,6-ジプロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルチオ)-フェノキシ)アセトアミド

【化233】



20

P7C3-S66と同様にP7C3-S92から調製した。クロマトグラフィ(ヘキサン中0~70%のEtOAc、その後ジクロロメタン中0~10%のEtOAc)によって8.7g(収率22%)の白っぽい固形物を得た。

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz) $\delta=8.10$ (s, 2H), 7.50 (dd, $J=1.5, 8.5$ Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 8H), 6.79 (m, 3H), 4.51 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (dd, $J=4.5, 15.0$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=7.0, 15.5$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.99 (dd, $J=5.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=7.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.54 (b r s, 1H).

30

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz) $\delta=167.8, 157.0, 139.9, 133.7, 129.4, 129.0, 128.0, 127.9, 123.9, 123.8, 123.5, 115.8, 112.7, 111.1, 69.2, 67.6, 48.1, 43.2, 41.1$.

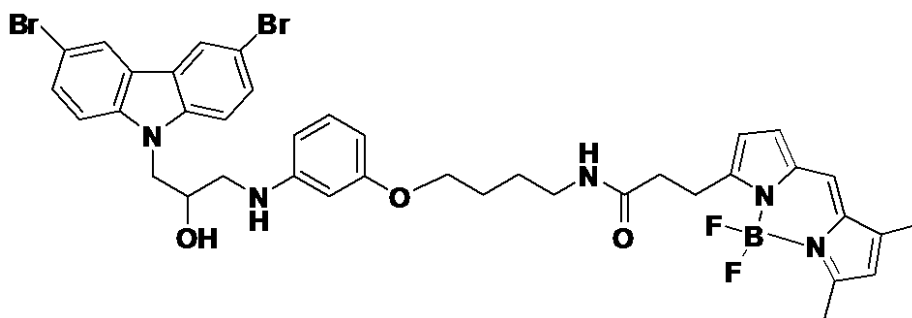
ESI m/z: 696.5 ($[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, C₃₁H₂₇Br₂N₂O₅Sは697.0を必要とする)。

【0602】

40

実施例 132. P7C3-S100

【化 2 3 4】



10

アミン末端処理の P 7 C 3 類似体 (P 7 C 3-S 6 6 と同様にフェノールのアルキル化を介して調製した) (5.0 mg, 0.0087 ミリモル) の DMF 溶液 300 μ L に、4, 4-ジフルオロ-5, 7-ジメチル-4-ボラー-3 a, 4 a-ジアザ-*s*-インダセン-3-プロピオン酸スクシンイミジルエステル (Bodipy-OSu, 4.0 mg, 0.010 ミリモル) を加え、その後、ジイソプロピルエチルアミン (25 μ L, 0.14 ミリモル) を加えた。光の非存在下で反応物を一晩攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで数回洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。100% EtOAc にて光の非存在下で分取用 TLC によって粗精製の混合物を精製し、所望の生成物を得た。収率 = 54%。

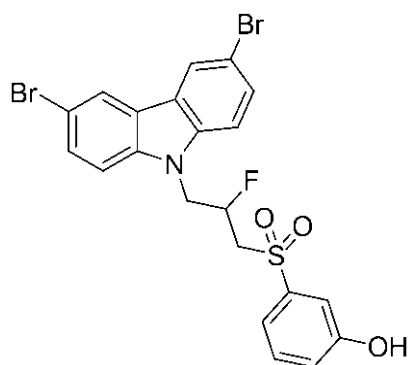
MS (ESI), m/z : 計算値 848.18, 観察値 848.7 ($M+1$)⁺

20

【0603】

実施例 133. P 7 C 3-S 101: 3-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピルスルホニル)フェノール

【化 2 3 5】



30

実施例 96 と同様に P 7 C 3-S 91 から調製した。シリカクロマトグラフィ (ヘキサン中 0~40% の EtOAc) とその後の HPLC 精製 (30% EtOAc / ヘキサン, Phenomenex Silica Luna, 10 $\times$ 250 mm, 3 mL / 分) によって 13.9 mg (収率 14%) の浅黄色の固形物を得た。

¹H-NMR (d_6 -アセトン, 500 MHz) δ = 9.41 (br s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.45 (見かけの t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.16 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 5.42 (dm, J = 47.0 Hz, 1H), 4.89-4.78 (m, 2H), 3.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H)。

40

¹³C-NMR (d_6 -アセトン, 125 MHz) δ = 159.0, 142.2, 140.8, 131.5, 130.1, 124.7, 124.3, 122.0, 119.8, 115.4, 113.2, 112.5 (d, J = 1.75 Hz), 88.6 (d, J = 178.8 Hz), 58.5 (d, J = 21.8 Hz), 47.1 (d, J = 21.1 Hz)。

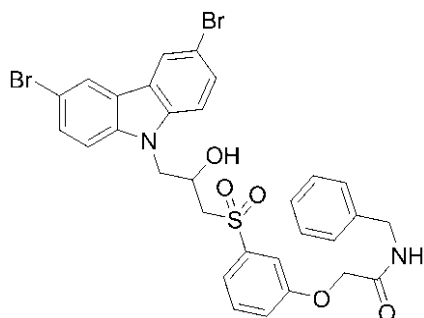
ESI m/z : 537.7 ($[M-H]$)⁻

50

【0604】

実施例134. P7C3-S102: N-ベンジル-2-(3-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルスルホニル)-フェノキシ)アセトアミド

【化236】



10

P7C3-S66と同様にP7C3-S93から調製した。クロマトグラフィ（ヘキサン中0～50%のアセトン）によって10.1mg（収率20%）の白っぽい固形物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン, 500MHz, 45°C) δ = 8.32 (s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 7.57 (s, 3H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.32–7.30 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.63–4.60 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -アセトン, 125MHz) δ = 168.1, 159.0, 142.7, 141.0, 140.2, 131.5, 129.9, 129.2, 128.4, 127.8, 124.5, 124.1, 121.7, 121.0, 115.2, 112.8, 112.7, 68.3, 66.5, 60.7, 49.6, 43.1.

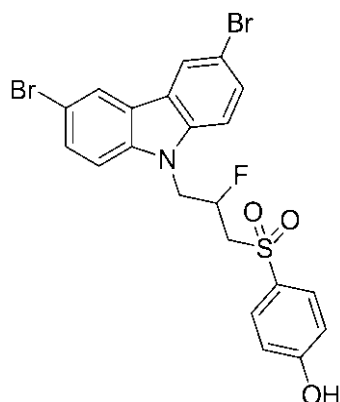
ESI m/z : 728.5 ($[\text{M}+\text{HCOO}]^-$)

【0605】

実施例135. P7C3-S103: 4-(3-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピルスルホニル)フェノール

30

【化237】



40

実施例96と同様にP7C3-S94から調製した。HPLC精製（40% EtOAc / ヘキサン, Phenomenex Silica Luna, 21.2 × 250 mm, 13.5 mL / 分）によって11.4mg（収率16%）の白っぽい固形物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン, 500MHz) δ = 8.39 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.39 (dm, J = 51.5 Hz, 1H), 4.89–4.81 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (d, J = 5.5 Hz).

50

^{13}C -NMR (d_6 -アセトン, 125 MHz) δ = 163.5, 140.8 (2C), 131.5 (2C), 131.3, 130.1 (2C), 124.7 (2C), 124.3 (2C), 116.8 (2C), 113.2 (2C), 112.5 (d, J = 1.9 Hz, 2C), 88.8 (d, J = 178.5 Hz), 58.8 (d, J = 21.6 Hz), 47.2 (d, J = 21.3 Hz).

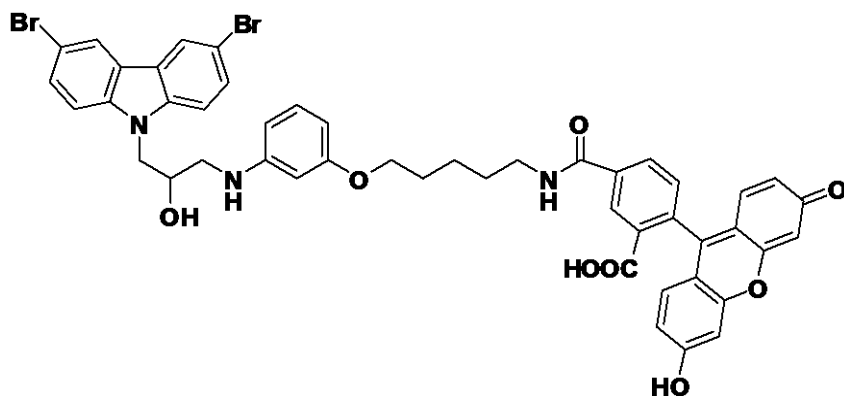
ESI m/z : 537.6 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【0606】

実施例136. P7C3-S104: 5-(5-(3-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルアミノ)フェノキシ)ペンチルカルバモイル)-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)安息香酸

10

【化238】



20

P7C3-S100と同様に表題の化合物を合成した。

MS (ESI), m/z : 計算値931.1, 観察値931.6 (M^+).

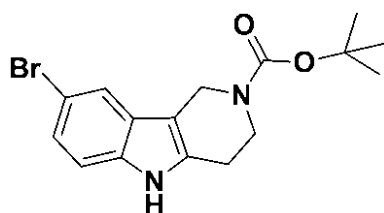
【0607】

実施例137. P7C3-S105: 1-(8-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オール

ステップ1. tert-ブチル8-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボキシレート

30

【化239】



トリエタノールアミン (0.95 mL, 6.8 mmol) を伴った塩化メチレン (10 mL) 及びメタノール (5.0 mL) における8-ブromo-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (813 mg, 3.2 mmol) とジメチルアミノピリジン (53.5 mg, 0.14 mmol) とジカルボン酸ジ-tert-ブチル (1.46 g, 6.7 mmol) の溶液を一晩攪拌した。反応物を暗赤色の半固体に濃縮し、その後塩化メチレンで希釈した。有機層を水及びブラインで2回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。50% EtOAc/ヘキサンにて粗精製の反応生成物を精製し、931.8 mg の生成物を得た (82%)。

40

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 7.88 (bs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (dd, 2H, J = 8.3, 28.1 Hz), 4.58 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

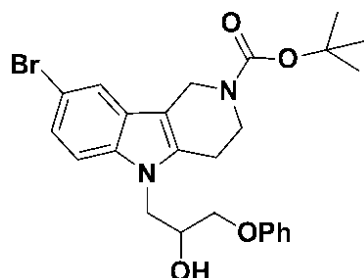
(ESI (m/z): 350.8 ($\text{M}+1$) $^+$)

50

【0608】

ステップ2. tert-ブチル8-ブロモ-5-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボキシレート

【化240】



10

tert-ブチル8-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボキシレート(449.7mg, 1.28ミリモル)と粉末化した水酸化カリウム(86.9mg, 1.54ミリモル)のアセトン(4.0ml)溶液を15分間攪拌した後、2-(フェノキシメチル)オキシラン(254mg, 1.69ミリモル)を加えた。1時間後、反応物を濃縮し、EtOAcで希釈し、水で2回、次いでブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(1%MeOH/CH₂Cl₂+0.1%Et₃N)によって粗精製の混合物を精製した。収率=21%。

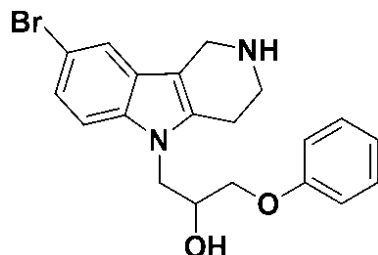
20

ESI(m/z): 546.6 (M+CHCOO⁻)

【0609】

ステップ3. P7C3-S105: 1-(8-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オール

【化241】



30

ステップ2の生成物(20.1mg, 0.04ミリモル)の塩化メチレン(0.3mL)溶液にトリフルオロ酢酸(31μL, 0.40ミリモル)を加えた。100分後、反応混合物を濃縮し、分取用TLC(10%MeOH/CH₂Cl₂)によって精製した。収率=96%。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ=7.43(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.17(dd, 2H, J=8.5, 26.7Hz), 6.97(t, 1H, 4.58J=7.0Hz), 6.86(d, 2H, J=6.9Hz), 4.24(dm, 5H), 4.06(m, 1H), 3.88(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.16(m, 1H), 2.96(m, 1H)。

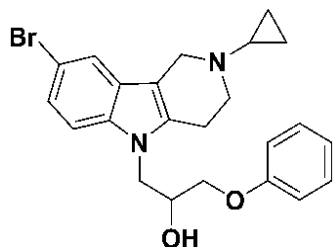
40

ESI(m/z): 400.8 (M+1)⁺。

【0610】

実施例138. P7C3-S106: 1-(8-ブロモ-2-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オール

【化 2 4 2】



文献の手順 (Barta, Thomas E. et al. WO 2003/091247 A2) に従って、P 7 C 3 - S 1 0 5 (45.9 mg、0.114ミリモル) のメタノール (1.0 mL) と酢酸 (70 μ L、1.2ミリモル) の溶液にエトキシシクロプロピル-オキシトリメチルシラン (30 μ L、0.15ミリモル) を加えた。反応物を10分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (37.0 mg、0.59ミリモル) を加えた。密封したバイアルを2.5時間加熱還流し、その後、濃縮し、EtOAcで希釈し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取用TLC (10% MeOH/CH₂Cl₂) による精製によって収率8%にて生成物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.18 (s, 2H), 7.00 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.4 Hz), 4.29 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 1.98 (bs, 1H), 1.33 (m, 1H), 0.6 (m, 4H).

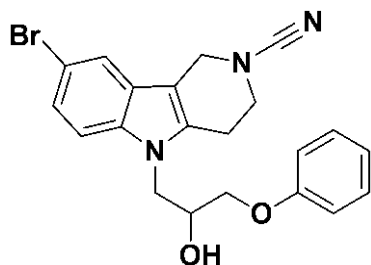
¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 158.1, 135.7, 125.2, 129.8, 127.6, 123.9, 121.7, 120.5, 114.6, 112.7, 110.7, 69.6, 38.8, 50.8, 49.6, 45.7, 45.7, 38.0, 8.7, 6.4.

ESI (m/z) : 計算値 440.11, 観察値 440.9 (M+1)⁺

【0611】

実施例 139. P 7 C 3 - S 1 0 7 : 8-ブロモ-5-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボニトリル

【化 2 4 3】



文献の手順 (Kong, Chan Chun et al.; W02004/52885) に従って、P 7 C 3 - S 1 0 5 (88.1 mg、0.22ミリモル) と炭酸カリウム (45.4 mg、0.33ミリモル) の塩化メチレン (2.1 mL) 溶液に臭化シアノゲン (CH₃CNにて5.0M、44 μ L) を加えた。反応物を常温で攪拌し、次いで一晩還流した。冷却した反応混合物を、小型セライトのプラグを介して直接分液漏斗に濾過した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィ (1% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製した生成物を得た。収率=12%。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.52 (s, 1H), 7.32 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.25 (m, 2H), 7.02 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.90 (d, 2H, J=7.8 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H, J=4.4, 9.5 Hz), 3.87 (dd, 1H, J=4.8, 9.7 Hz), 3.55 (m, 2H), 3.01 (

m, 2H), 2.49 (bs, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 160.0, 125.4, 133.9, 129.9, 124.9, 120.5, 118.2, 113.3, 111.0, 104.8, 69.5, 68.8, 46.7, 46.3, 45.9, 22.1

ESI (m/z): 計算値 425.07, 観察値 471.8 (M+CH₃COO)⁻

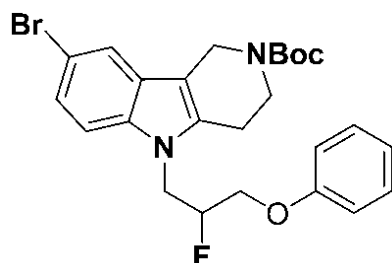
【0612】

実施例 140. P7C3-S108: 8-ブロモ-5-(2-フルオロ-3-フェノキシプロピル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール

ステップ 1. tert-ブチル 8-ブロモ-5-(2-フルオロ-3-フェノキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-2 (5H)-カルボキシレート

10

【化 244】



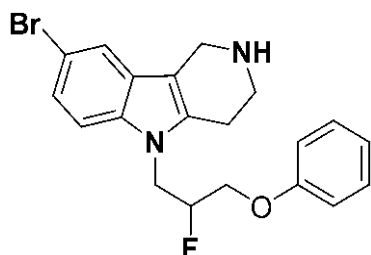
代表的な手順 4 に従って、P7C3-S105 の合成におけるステップ 2 の生成物から表題の化合物を合成した。粗精製の反応生成物を精製することなく使用した。

20

【0613】

ステップ 2. P7C3-S108: 8-ブロモ-5-(2-フルオロ-3-フェノキシプロピル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール

【化 245】



30

ステップ 1 の生成物 (20.6 mg, 0.04 ミリモル) の塩化メチレン (0.4 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 μ L, 0.20 ミリモル) を加えた。3 時間後、さらに 25 μ L トリフルオロ酢酸を加えた。反応物を塩化メチレンで希釈し、水で 2 回及び 10% NaCl 溶液で 2 回洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取用 TLC (7% MeOH/DCM+0.15% TEA) によって粗製物を精製し、定量的収率で単離した。

^1H -NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ = 7.62 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, J=9.9 Hz), 7.25 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 5.06 (dm, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.08-4.24 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.18 (m, 2H).

40

^{13}C -NMR (CD₃OD, 126 MHz) δ 159.7, 137.1, 134.5, 130.7, 126.0, 121.4, 115.6, 114.3, 112.6, 103.2, 91.7 (d, ^1J =177.1 Hz), 68.0 (d, ^2J =23.5 Hz), 47.9, 45.0 (d, ^2J =22.9 Hz), 42.9, 41.9, 20.8, 9.2.

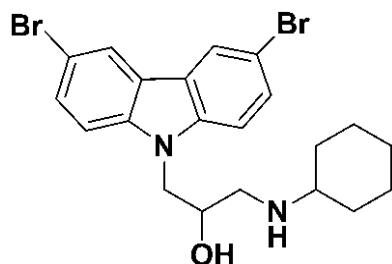
MS (ESI), m/z: 計算値 402.07, 観察値 402.8 (M+1)⁺

【0614】

実施例 141. P7C3-S109: 1-(シクロヘキシルアミノ)-3-(3, 6-ジ

50

ブロモ－9H－カルバゾール－9－イル) プロパン－2－オール
【化246】



3, 6－ジブロモ－9－(オキシラン－2－イルメチル)－9H－カルバゾール (10 10
2. 5 mg, 0. 27 ミリモル) のエタノール (2. 6 ml) 不均質溶液にシクロヘキシル
アミン (152 μ L, 1. 3 ミリモル) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、次
いで濃縮して純粋な所望の生成物を得た。収率＝97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8. 13 (d, 2H, $J=1. 5\text{ Hz}$), 7. 55 (dd, 2H, $J=1. 8, 8. 6\text{ Hz}$), 7. 36 (d, 2H, $J=8. 8\text{ Hz}$), 4. 28 (d, 2H, $J=5. 5\text{ Hz}$), 4. 01 (m, 1H), 2. 81 (dd, 1H, $J=3. 5, 12. 0\text{ Hz}$), 2. 50 (m, 1H), 2. 29 (m, 1H), 1. 77 (d, 2H, $J=11. 4\text{ Hz}$), 1. 63 (m, 3H), 0. 84–1. 28 (m, 6H).

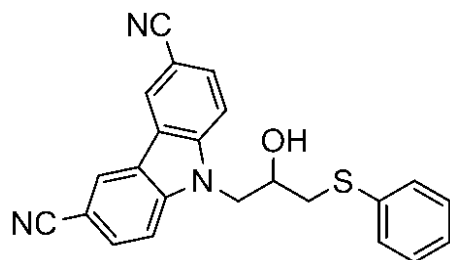
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 140. 0, 129. 3, 123. 7 20
, 123. 3, 112. 4, 111. 1, 69. 2, 56. 8, 50. 0, 47. 6, 34. 1, 33. 7, 26. 0, 25. 1

ESI (m/z): 計算値 478. 03, 観察値 524. 7 ($M+\text{CHCOO}^-$)

【0615】

実施例142. P7C3-S110: (9-(2-ヒドロキシ-3-(フェニルチオ)プロピル)-9H-カルバゾール-3, 6-ジカルボニトリル

【化247】



収率5. 3%にて実施例101と同様にP7C3-S7から調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン, 400 MHz) δ = 3. 40–3. 24 (m, 2H), 4. 30 (tdd, $J=9. 0, 6. 1, 2. 9\text{ Hz}$, 1H), 4. 66 (dd, $J=15. 1, 8. 7\text{ Hz}$, 1H), 4. 74 (d, $J=5. 1\text{ Hz}$, 1H), 4. 82 (dd, $J=15. 1, 3. 0\text{ Hz}$, 1H), 7. 22 (t, $J=7. 4\text{ Hz}$, 1H), 7. 33 (t, $J=7. 6\text{ Hz}$, 2H), 7. 47 (dd, $J=8. 3, 1. 0\text{ Hz}$, 2H) 40
, 7. 92–7. 77 (m, 4H), 8. 73 (s, 2H)

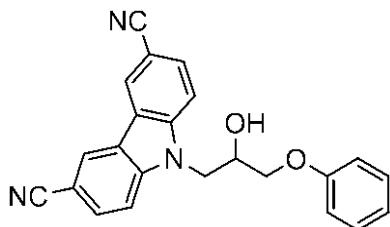
$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -アセトン, 500 MHz) δ = 143. 8, 136. 3, 130. 1, 129. 4, 129. 2, 126. 4, 126. 0, 122. 4, 119. 8, 111. 9, 103. 2, 69. 4, 48. 7, 37. 9

ESI (m/z): 427. 8 ($M+\text{HCOO}^-$)

【0616】

実施例143. P7C3-S111: 9-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-9H-カルバゾール-3, 6-ジカルボニトリル

【化 2 4 8】



収率 16.5%にて実施例 101 と同様に P7C3-S39 から調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン, 400 MHz) δ = 4.15 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.56 (dt, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 15.1, 3.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 16.4, 8.0 Hz, 3H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -アセトン, 500 MHz) δ = 158.9, 143.9, 130.1, 129.7, 126.0, 122.5, 121.2, 119.7, 114.7, 112.0, 103.3, 69.7, 69.0, 46.9.

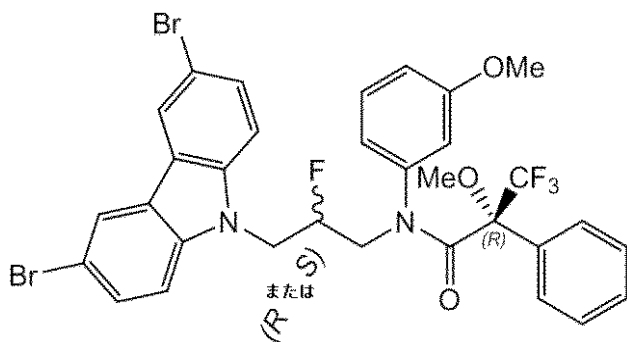
ESI (m/z): 411.9 ($M + \text{HCOO}^-$)

【0617】

実施例 144a 及び 144b. P7C3-S113 及び P7C3-S114: N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキシアニリン (R-及び S-エナンチオマー)

ステップ 1. (2R)-N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルプロパンアミド

【化 2 4 9】



P7C3-S10 (20.0 mg, 0.0395 ミリモル, 1.0 当量) のジクロロメタン (790 μL) 溶液に NaH (鉱物油における 60% 分散, 0.9 mg, 0.0395 ミリモル, 1.0 当量) を加えた。混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に塩化 (S)-(+)- α -メトキシ- α -トリフルオロメチル-フェニルアセチル (14.8 μL , 0.0790 ミリモル, 2.0 当量) を加えた。1 時間後、上記混合物に 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P、触媒量) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で反応を止めた。粗精製の反応物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルの分取用 HPLC (20~25% EtOAc/ヘキサン) によってそれをさらに精製して、早く溶出するジアステレオマーとして 10.1 mg の白色固形物を、遅く溶出するジアステレオマーとして 6.8 mg の白色固形物を得た。収率 59.2%。

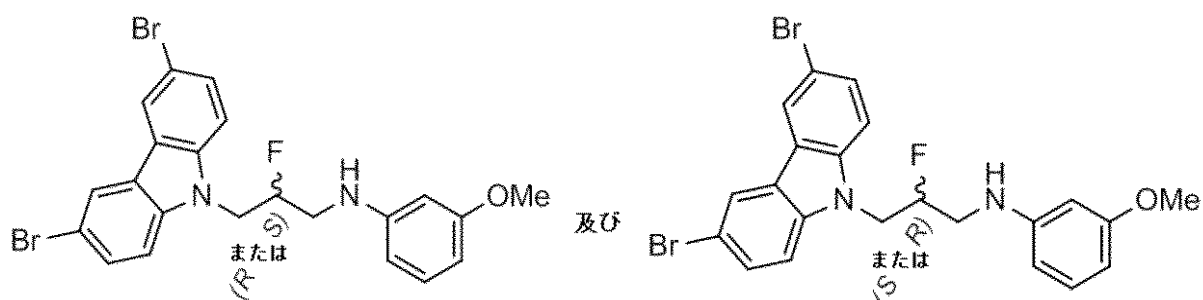
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 早く溶出するジアステレオマー: δ = 3.39 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 30.0, 14.2 Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 2H), 5.

2.4 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 7.40–7.23 (m, 10H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.12 (s, 2H). 遅く溶出するジアステレオマー: $\delta = 3.25$ (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.61–3.53 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 3.2, 4.1$ Hz, 1H), 4.61–4.40 (m, 2H), 5.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42–7.20 (m, 10H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.12 (s, 2H). P7C3-S113 (以下を参照)は、逆相HPLC (C18カラム)では早く溶出し、順相 (シリカゲル) HPLCでは遅く溶出するジアステレオマーに由来した。

【0618】

ステップ2. P7C3-S113及びP7C3-S114: N-(3-(3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキシアニン

【化250】



分離したステップ1の生成物 (4.0 mg, 0.00554ミリモル, 1当量) を含有する乾燥した、窒素でフラッシュしたバイアルに無水の脱気したジエチルエーテル (206 μ L) を加えた。懸濁液を0℃に冷却した。上記冷却した懸濁液に水素化リチウムアルミニウム溶液 (THF中で1M, 60 μ L, 0.06ミリモル, 3当量) を加えた。混合物を氷浴で1時間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌した。混合物に水 (0.4 μ L)、15% NaOH (0.4 μ L) 及び水 (1.2 μ L) を連続して加え、反応を止めた。粗精製物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (30% EtOAc/ヘキサン) によってそれをさらに精製して生成物として1.5 mgの白色固形物を得た。収率50~55%。P7C3-S113と-S114はP7C3-S10と同一のLC/MSクロマト図及びNMRスペクトルを示した。P7C3-S113はHPLC (Chiralcel OD-H, 1 mL/分, 100% アセトニトリル $t_{S113} = 5.45$ 分, $t_{S114} = 5.74$ 分) によって99%超の鏡像体過剰率を有することが分かった。P7C3-S114は79%の鏡像体過剰率を有することが分かった。

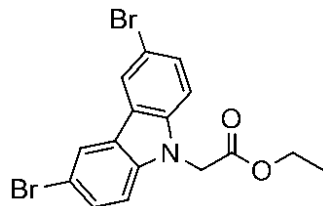
【0619】

異なったエナンチオマーは異なった活性を有し得ることは一般的に知られるように当業者によって十分に理解されるべきである。1つのエナンチオマーが他のエナンチオマーよりも活性を有することがあり得る。組み合わせた2つのエナンチオマーは実質的に純粋などちらのエナンチオマーとも異なる別のレベルの活性を有し得る。予備的な実験は、12週齢の成熟オスC57/B16マウスを10 μ Mのいずれかの化合物で処理した場合、生体内のアッセイにて神経新生促進活性及び/又は抗アポトーシス活性においてP7C3-S113の方がP7C3-S114よりも活性を有することを示唆している。エナンチオマーの活性におけるそのような差異は本願で開示する実施形態の他の化合物においても認められ得ることに注意するべきである。そのような活性はアッセイ様式、化合物の濃度、化合物の純度、化合物の安定性、並びにその他のパラメータに左右され得ることに注意するべきである。異なった濃度で調べた場合、より活性の低いエナンチオマーがより高い活性を示し得る、及び逆もあり得ることが可能である。

【0620】

実施例 145. P7C3-S115: N-(2-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)エチル)アニリン

ステップ1. エチル 2-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)酢酸塩
【化251】



10

3, 6-ジブロモカルバゾール (325.0 mg, 1.0 mmol, 1当量) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に粉碎した KOH (67.3 mg, 1.2 mmol, 1.2当量) を加えた。混合物を 30 分間攪拌した。ブロモ酢酸エチル (277.2 μ L, 2.5 mmol, 2.5当量) を混合物に加え、室温で一晩攪拌した。粗精製反応物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、1 M の HCl 及び水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮して生成物として 396.3 mg の白色固形物を得た (96.4%)。

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H) 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 2H), 8.16 (s, 2H).

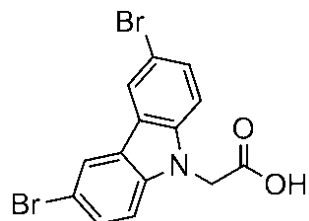
20

ESI (m/z): 407.6 ($M-H^+$).

【0621】

ステップ2. 2-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)酢酸

【化252】



30

ステップ1の生成物 (41.1 mg, 0.1 mmol, 1当量) の THF/メタノール/水 (3:2:1, 全体で 1.2 mL) の溶液に LiOH (12.0 mg, 0.5 mmol, 5当量) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を 1 M の HCl (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL) で 2 回洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させて生成物として 39.3 mg の白色固形物を得た。収率 99%。

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 5.02 (s, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 2H).

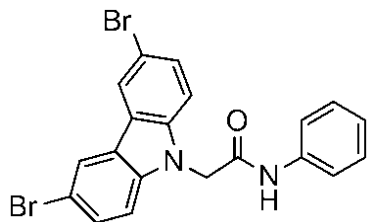
40

ESI (m/z): 379.6 ($M-H^+$)

【0622】

ステップ3. 2-(3, 6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-N-フェニルアセトアミド

【化 2 5 3】



ステップ3の生成物（9.6 mg, 0.025ミリモル, 1当量）のジクロロメタン（1.5 mL）溶液に、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC, 5.8 mg, 0.03ミリモル, 1.2当量）と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBt, 4.1 mg, 0.03ミリモル, 1.2当量）と4-（ジメチルアミノ）ピリジン（DMA P, 1結晶）を加えた。室温で20分間、混合物を攪拌した後、アニリン（3.4 μL, 0.0375ミリモル, 1.5当量）を加えた。得られた混合物を80℃で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、1 MのNaOH、1 MのHCl及び水で連続して洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して難溶性の白色固形物を得たが、それは次のステップで使用するのに十分に純粋だった。

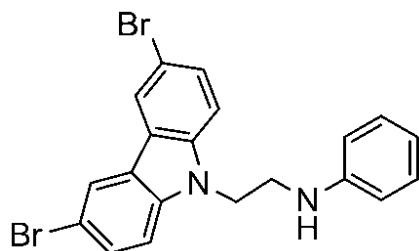
¹H-NMR（d₆-DMSO, 400 MHz）δ = 5.29（s, 2H）, 7.06（t, J = 7.3 Hz, 1H）, 7.31（t, J = 7.8 Hz, 2H）, 7.66-7.55（m, 6H）, 8.50（s, 2H）, 10.55（s, 1H）。

ESI（m/z）：454.6（M-H⁺）

【0 6 2 3】

ステップ4. P7C3-S115. N-（2-（3,6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル）エチル）アニリン

【化 2 5 4】



ステップ3の生成物（9.2 mg, 0.02ミリモル, 1当量）を含む乾燥した、窒素でフラッシュしたバイアルに無水で脱気したジエチルエーテル（750 μL）を加えた。懸濁液を0℃に冷却した。水素化リチウムアルミニウム（THF中で1 M, 60 μL, 0.06ミリモル, 3当量）を加え、混合物を氷浴で1時間、室温で一晩攪拌した。混合物に水（3.6 μL）、15% NaOH（3.6 μL）及び水（10.8 μL）を連続して加え、反応を止めた。粗精製の混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィ（60%のジクロロメタン/ヘキサン）によってそれをさらに精製して生成物として2.7 mgの白色固形物を得た。収率28.8%。

¹H-NMR（CDCl₃, 400 MHz）δ = 3.70-3.56（m, 2H）, 4.46（t, J = 5.5 Hz, 2H）, 6.55（d, J = 7.8 Hz, 2H）, 6.76（t, J = 7.4 Hz, 1H）, 7.16（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 7.20（t, J = 7.9 Hz, 2H）, 7.50（dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 2H）, 8.14（d, J = 1.7 Hz, 2H）。

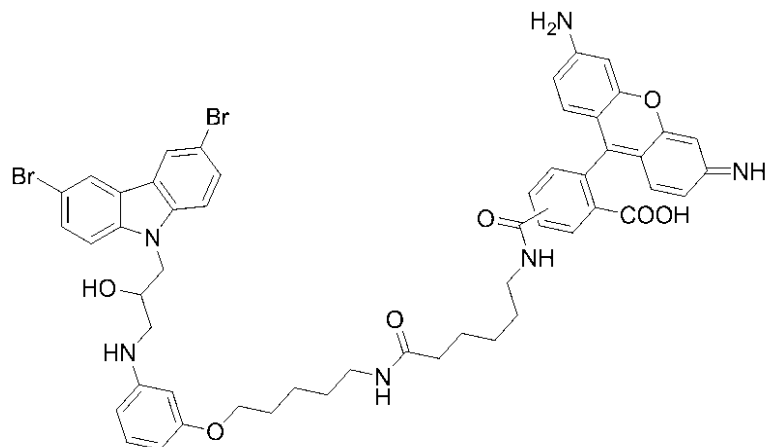
¹³C-NMR（CDCl₃, 500 MHz）δ = 146.8, 139.5, 129.7, 129.4, 123.7, 123.5, 118.4, 113.1, 112.6, 110.5, 42.7, 42.5。

ESI（m/z）：486.7（M+HCOO⁻）；476.7（M+Cl⁻）

【0624】

実施例146. P7C3-S129: 2-(6-アミノ-3-イミノ-3H-キサンテン-9-イル)-4-(6-(5-(3-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルアミノ)フェノキシ)ペンチルアミノ)-6-オキソヘキシルカルバモイル)安息香酸及び2-(6-アミノ-3-イミノ-3H-キサンテン-9-イル)-5-(6-(5-(3-(3-(3, 6-ジブromo-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピルアミノ)フェノキシ)ペンチルアミノ)-6-オキソヘキシルカルバモイル)安息香酸

【化255】



10

20

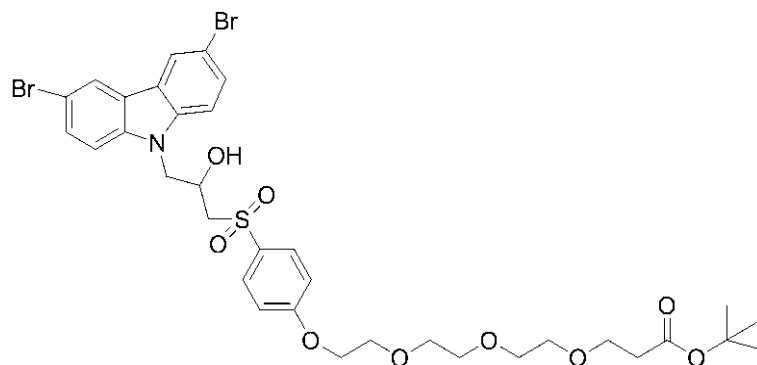
P7C3-S100と同様に調製した。HPLC精製(45%MeCN/H₂O+0.1%HCO₂H, Phenomenex C18 Luna, 10×250mm, 3mL/分)によって異性体の混合物として1.7mg(収率50%)を得た。

ESI m/z: 1043.2 ([M+H]⁺, C₅₃H₅₃Br₂N₆O₇は1043.2を必要とする)

【0625】

実施例147. P7C3-S130

【化256】



30

40

実施例P7C3-S66と同様に、P7C3-S94から調製した。クロマトグラフィ(ジクロロメタン中1%MeOH)、次いでヘキサンによる粉末化によって1.2mg(収率5.3%)の白っぽい固形物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz) d=8.12(s, 2H), 7.71(d, J=7.0Hz, 2H), 7.54(d, J=9.0Hz, 2H), 7.29(m, 2H), 6.98(d, J=7.0Hz, 2H), 4.62(br s, 1H), 4.39(s, 2H), 4.19(s, 2H), 3.88(s, 2H), 3.72(m, 1H), 3.42(s, 1H), 3.23(d, J=5.0Hz, 1H), 3.16(s, 1H), 2.49(t, J=14.0Hz, 2H), 1.43(s, 9H).

ESI m/z: 841.6 ([M+HCOO]⁻, C₃₅H₄₂Br₂NO₁₁Sは8

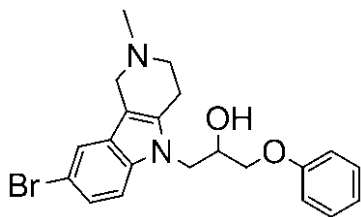
50

42. 1を必要とする)

【0626】

実施例148. P7C3-S131: 1-(8-ブロモ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オール

【化257】



10

常温にて8-ブロモ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(Boekelheide, V.; Ainsworth, C. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2134) (52.5 mg, 0.20ミリモル)のDMF (1.0 mL) 溶液に粉末化したKOH (13.6 mg, 0.24ミリモル)を加え、溶解するまで30分間攪拌した。シリンジを介して2-(フェノキシメチル)オキシランを加え、反応物を室温で一晩攪拌した。完了の際、溶液をEtOAcで希釈した。混合物をH₂O及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗精製の残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィで精製して白色泡状物として生成物を得た (35.3 mg, 43%)。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.49 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.85-2.63 (m, 4H), 2.47 (s, 3H)。

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ = 158.0, 135.4, 135.0, 123.6, 121.3, 114.4, 110.7, 107.7, 69.1, 68.9, 52.2, 51.3, 46.0, 45.6, 23.0。

30

ESI m/z: 414.8 ([M+H]⁺, C₂₁H₂₃BrN₂O₂ は415.0を必要とする)

【0627】

本願で開示する実施形態の追加の化合物も上述と同様のスキーム及び方法を介して合成することができる。

【0628】

種々の化合物の神経新生促進効果／神経保護活性

用量依存性の神経向性の有効性について化合物を生体内で調べた。結果を表1に示す。

表1 生体内の活性

【表 2】

試験物質	($\times 10^{-6}$) BrdU+ 細胞 / mm^2 歯状回	SEM: (平均値の標準誤差)
ビヒクル	14.5	1.08
FGF-2: (線維芽細胞増殖因子 2)	28.4	2.12
実施例 1a (S)-P7C3-OMe	29.8	2.0
実施例 1b (R)-P7C3-OMe	18.3	0.8
実施例 2	24.4	1.4
実施例 3a	30.9	3
実施例 3b	29.6	1.3
実施例 3c	16.1	1.74
実施例 3d	27.1	1.34
実施例 4	23.7	0.6
実施例 5	21.5	2.18
実施例 6a (P7C3A20)	38	2.4
実施例 6b	25.5	(調べた動物は 1 匹)
実施例 7a	18.4	1.8
実施例 7b	23.4	1.31
実施例 8	23.2	0.8
実施例 9	16.2	1.7
実施例 10	27	1.3
実施例 11	15.1	0.6

10

20

30

【表 3】

試験物質	($\times 10^{-6}$) BrdU+ 細胞 / mm^2 歯状回	SEM: (平均値の標準誤差)
実施例 12	21.7	2.9
実施例 13	28.5	2.6
実施例 14	17.8	1.9
実施例 15	15.1	0.9
実施例 16	17.1	0.9
実施例 17	20.8	0.3
実施例 19	15	0.5
実施例 20	23.2	0.48
実施例 21	27.6	3.4
実施例 22	27.3	1.8
実施例 23	21.5	2.2
実施例 25	16.8	1.3
実施例 26	15.6	1
実施例 28	21	0.6
実施例 29	17.6	2.3
実施例 30	13.4	1.2
実施例 31	14.7	1
実施例 32	16	0.4
実施例 33	14	0.2
実施例 36	19	2.54
実施例 39	23.4	1.1
実施例 40	14.4	1.5
実施例 41	16	1.1
実施例 43	21.3	2.6
実施例 45 (P7C3)	30	1.42
実施例 88a	16.2	1
実施例 88b	30.6	3.66
実施例 89	23.4	0.26
実施例 90	33.3	3.3
実施例 91	18.3	2.9
実施例 92	29	1.6
実施例 93	20.1	2.5

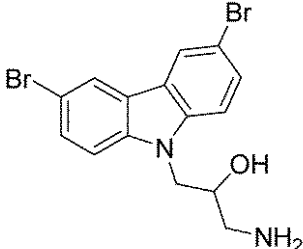
10

20

30

40

【表 4】

試験物質	($\times 10^{-6}$) BrdU+ 細胞 / mm^2 歯状回	SEM: (平均値の標準誤差)
実施例 94	23.9	2.43
実施例 95	21.5	1.2
実施例 96	34.2	4.29
実施例 97a	32.4	3.84
実施例 97b	26.3	1.55
実施例 101	25.8	2.6
実施例 102	27.6	2.7
実施例 103	16.8	1.13
実施例 104	25.1	2
実施例 105 P7C3-S67	17.7	1.4
	25.4	2.4
実施例 107	19.3	1.4
実施例 108 P7C3-S68	14.6	0.84
実施例 109	23.7	0.75
実施例 110 P7C3-S70	14.7	0.6
実施例 111 P7C3-S71	14.3	1.5
実施例 112 P7C3-S72	23.3	2.2
実施例 113 P7C3-S73	20.8	1.5
実施例 114 P7C3-S75	20.6	3.5
実施例 115 P7C3-S77	24	1.5
実施例 116 P7C3-S78	28.1	1.71
実施例 117 P7C3-S79	27.3	2.17
実施例 118 P7C3-S80	25.9	1.1
実施例 119 P7C3-S81	25.1	1.8

【表 5】

試験物質	($\times 10^{-6}$) BrdU+ 細胞 / mm^3 歯状回	SEM: (平均値の標準誤差)
実施例 120 P7C3-S82	23.6	0.74
実施例 121 P7C3-S83	24.9	0.8
実施例 122 P7C3-S84	25.6	1.4
実施例 123 P7C3-S91	16.3	1.1
実施例 124 P7C3-S92	16.8	2
実施例 126 P7C3-S94	16.9	1.4
実施例 127 P7C3-S95	17.2	0.9
実施例 128 P7C3-S96	17.4	0.9
実施例 129 P7C3-S97	15.1	1.6
実施例 130 P7C3-S98	13.8	1.8
実施例 131 P7C3-S99	15.2	0.9
実施例 132 P7C3-S100	24	0.6
実施例 133 P7C3-S101	19.8	1.4
実施例 134 P7C3-S102	17.7	1.6
実施例 135 P7C3-S103	13.9	0.8
実施例 137 P7C3-S105	21.6	1.4
実施例 138 P7C3-S106	21.7	0.8
実施例 139 P7C3-S107	14.6	0.5
実施例 140 P7C3-S108	15.2	0.4
実施例 141 P7C4-S109	18.8	1.7
実施例 142 P7C3-S110	21	1.2
実施例 143 P7C3-S111	24.5	2.2
実施例 144a P7C3-S113	31.5	2
実施例 144b P7C3-S114	15.2	1.3

10

20

30

40

【表 6】

試験物質	($\times 10^{-6}$) BrdU+ 細胞 / mm^3 歯状回	SEM: (平均値の標準誤差)
実施例 145 P7C3-S115	13.2	2.1
実施例 148 P7C3-S131	17.9	1.5

10

【0629】

12週齢の成熟オスC57/B16マウスにおける10 μM 濃度での我々の標準的な生体内アッセイにて神経新生促進有効性／神経保護について化合物を評価した。

【0630】

本明細書に記載されるような1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オール(+) (右旋性)エナンチオマーはより高い活性を示した。

【0631】

明細書に記載されるような1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オール(-) (左旋性)エナンチオマーはより低い活性を示した。

20

神経新生促進性又は神経保護性の化合物の特定

【0632】

新しいニューロンの新生を刺激する又は新生ニューロンを細胞死から保護する化合物を特定する努力において、生体内アッセイを用いて1,000の化合物のライブラリをスクリーニングした。最初のスクリーニングでは、化合物を無作為に10の群にプールし、Alzet浸透圧ミニポンプを介して生きているマウスの左側脳室に7日間、一定の速度で脳室内に投与した。化合物は、各分子の濃度10 μM で投与し、溶質の総濃度を100 μM とした。0.5 μL /時の定速にて7日間の注入後、合計84 μL の容積がポンプを離れ(0.00084 μM)脳脊髄液に入った。我々の試験では、12週齢のオスC57/B6マウスの脳の平均容積は500 mm^3 である。脳に存在する可能性があり、薬剤の脳組織への100%の吸収と7日間の注入期間を通して0%のクリアランスという極端な及びありそうにないシナリオを利用して薬剤の最大量を推定した。これらの条件下で、注入1週間後で、各化合物は1.7 μM の濃度で存在した。化合物の実際の量はこの予想レベルの何分の一かに過ぎないと思われるので、化合物が中程度から低いナノモル濃度で投与されたと推定するのは理に適っている。

30

【0633】

化合物の注入の間、海馬における増殖している神経前駆細胞の新生と生存をスコア化する手段として、チミジン類似体であるブロモデオキシウリジン(BrdU)を毎日、動物に腹腔内(IP)注射した。社会的相互作用と任意の運動の双方が海馬の神経新生を刺激することが分かっているので、スクリーニング期間を通してマウスは、回し車にアクセスさせずに個々に飼育した。1週間にわたる化合物の投与の期間の後、動物を灌流し、屠殺した。解剖した脳組織を固定し、包埋し、切片にし、BrdUに対する抗体で染色し、ミニポンプのカニューレの側とは対側性の脳半球における歯状回の顆粒下層に局在する神経新生と新生神経前駆細胞の生存を定量する手段として、光学顕微鏡で評価した。海馬の吻側-尾側の全体の程度を通して5切片ごとに解析し、BrdU⁺細胞の総数を歯状回の測定値に対して正規化した。新生ニューロンの高い増殖と生存の双方が重要なスクリーニングのパラメータなので、いずれかの過程を増強する分子を検出するように幅広くスクリーニングするために、スクリーニングを7日間にわたって実施した。スクリーニング用のパラメータの選択は、我々のスクリーニングで使用されるものと同じ条件下で、BrdUの単

40

50

回注射によるパルス追跡実験に基づき、それは、歯状回における新生細胞の40%が新生の最初の5日以内に死ぬことを明らかにした(図1)。同一の1週間のプロトコルを介した線維芽細胞増殖因子2(FGF-2)又は人工脳脊髄液(aCSF)のいずれかの頭蓋内注入を、陽性対照及び陰性対照として採用した。外科的にポンプを埋め込み、ビヒクルを注入したマウスと外科処置を行わなかったマウスの間で歯状回におけるBrdU標識細胞の数に差異はなかった(図2)。このことは、対側性の脳半球における海馬の神経新生を高める脳室内に注入された化合物の能力を評価する生体内アプローチの妥当性を裏付けた。

【0634】

重要であるとされたのは、化合物によって誘発された神経新生の刺激が、たとえば、回し車、豊富な環境へのアクセス又は社会的相互作用へのアクセスのような健康的な活動に反応して高められるレベルで新しいニューロンを産生することが分かっている脳の正確な領域に局在するということである。この理由で、歯状回の顆粒下帯においてのみBrdUの取り込みを刺激する化合物のプールにのみ注意を集中した。たとえば、CA3、CA1、皮質又は線状体のような異所性領域におけるBrdUの際立った非特異的取り込みは、増殖している細胞はDNA合成にてBrdUを取り込むので病的感染を反映しているか、又は細胞はDNA修復の間にBrdUを取り込むので毒性のそのほかの形態を示していると推測された。異所性のBrdU取り込みを示すいかなる化合物のプールもスクリーニングから排除した。たとえば、図3を参照のこと。

【0635】

2匹の個々のマウスにて100プールのそれぞれを調べた。図4に示されるように、100の調べたプールのうち10は、大まかにFGF-2と同程度に歯状回特異的な神経新生を高めることが認められた。最初の2匹の試験動物で陽性とスコア化された各プールをさらに2匹のマウスで再評価し、10のプールはすべて統計的な有意性を持って神経新生促進効果を発揮することが分かった(図5)。単一の神経新生促進性の化合物を特定するために、陽性のプールを10の化合物分子に分け、そのそれぞれを濃度当たり2匹のマウスに2種の濃度(10 μ Mと100 μ M)にて個々に注入した。図6Aは、プール#7の分解アッセイの結果を示すが、その際、神経新生はプールの構成化合物の1つ(化合物#3)によって選択的に刺激されることが見つけられ、プールにおけるほかの化合物は効果を示さなかった。この分子を実施例45の化合物又はP7C3と命名した。10の陽性プールの分別において、8つのプールから単一の神経新生促進性化合物が得られた(図6B)。神経幹細胞に対する増殖促進性効果又は神経保護効果がUTSWMC化合物ライブラリの保存条件による人為的なものではないことを確実にするために、再供給された化合物を純度99%まで検証し、各10 μ M濃度にて4匹のマウスで評価し、神経幹細胞において増殖促進性特性又は神経保護特性のいずれかを保持していることを示した(図6C)。

【0636】

単回のIV、IP及び経口強制的投与の後、血漿及び全脳組織における実施例45の化合物の薬物動態解析を行った。実施例45の化合物は、経口で生体利用可能であり、脳血管関門を容易に交差することができ、IP送達の後6.7時間の血漿最終半減期を持つことが認められた。これらの好都合な薬理学的特性によって、化合物の脳のレベルと神経新生促進効果の双方について、実施例45の化合物の成熟マウスへの毎日の経口投与をモニターする用量反応実験(図7)が円滑になった。最大の神経新生促進効果は5mg/kg以上の経口用量で認められ、有効性の段階的な低下は2.5及び1mg/kgの用量で認められた。1、2.5及び5mg/kgの用量範囲での実施例45の化合物の脳レベルの液体クロマトグラフィー質量分光分析によって、投与後5時間で相当する化合物の濃度が、213nM(101ng/脳組織)、1.13 μ M(534ng/脳組織)及び1.35 μ M(640ng/脳組織)であることが示された。

実施例45の化合物の誘導体のエナンチオマー選択性の活性

【0637】

実施例45の化合物をさらに検討するために、Alzetミニポンプを介した成熟マウ

スへの直接投与による神経新生促進活性について、化合物の37の化学的誘導体を用いて生体内の構造活性関係（SAR）試験を実施した。BrdUの毎日のIP注射と共に、化合物当たり4匹のマウスに10 μ Mで1週間化合物を投与した。化合物の投与後、動物を灌流し、屠殺し、歯状回の顆粒下層に局在する海馬の神経新生をモニターするために、切片化、染色及び光学顕微鏡観察に供した。変異化合物のほぼ10%は、親化合物と区別できない神経新生促進活性を保持していた。およそ同数の化合物がやや低下した活性を示したが、変異体の大半は有意に低下した活性のものだった（図8）。たとえば、アニリン環にメトキシ置換を有する実施例45の化合物の変異体（実施例62の化合物）を、Alzetミニポンプを介した成熟マウスの脳への直接投与による神経新生促進活性について再び調べた。毎日BrdUを注射している4匹のマウスに10 μ Mにて1週間、化合物を投与した。化合物の投与後、動物を灌流し、屠殺し、歯状回の顆粒下層に局在する海馬の神経新生をモニターするために、切片化、染色及び光学顕微鏡観察に供した。メトキシ誘導体は実施例45の化合物に匹敵する活性を示した。その後、実施例62の化合物の（+）と（-）のエナンチオマーを調製した（図9A）。生体内の神経新生アッセイにて2つのエナンチオマーを評価した。実施例62の化合物の（+）エナンチオマーは強力な神経新生促進活性を保持していたが、（-）エナンチオマーは低下した活性を示した（図9B）。他の誘導体も上述のように再合成し、再試験した。

実施例45の化合物は新生ニューロンの生存を高める

【0638】

実施例45の化合物を以下のように投与した場合の、歯状回の顆粒下層で生成される細胞の性質を検討した。動物を実施例45の化合物の経口投与に30日間さらした。次いで、新生のタイミングと最終的な成熟の間で、グリア細胞ではなく新しく形成されたニューロンにおける一時的な発現によって歯状回における神経新生のマーカースとして役立つ微小管関連のタンパク質であるダブルコルチン（DCX）（Brown et al., 2003）に対する抗体による免疫組織化学染色のために脳組織を調製した。図10Aに示されるように、実施例45の化合物の長期投与への暴露の関数としてダブルコルチン陽性ニューロンの相対的な存在度は劇的に増大した。この観察は化合物がグリア細胞の形成を高めた可能性を除外しないが、実施例45の化合物がニューロンになるように運命付けられた細胞の形成を高めたことを明らかに示している。

【0639】

実施例45の化合物が介在する神経新生を次に検討して、それが、細胞増殖の増大に起因するのか、又は新生から歯状回の顆粒層に最終的に取り込まれるまでの間の時間で細胞死からの新生細胞の保護に起因するのかを調べた。歯状回におけるBrdUの取り込みの短期増加又は長期増加のいずれかを高める実施例45の化合物の能力を比較することによってこのことを達成した（図10B）。経口送達された実施例45の化合物又はビヒクルに30日間暴露された動物にIP注射を介した単回パルスのBrdUを投与した。BrdU注射後1時間に動物を屠殺し、その後組織を固定し、切片化し、歯状回の顆粒下層に局在する細胞へのBrdUの取り込みを免疫組織化学的に検出することによってニューロン新生に対する短期的効果をモニターした。この短期アッセイにおいて実施例45の化合物の投与は、ビヒクルに比べてBrdU陽性細胞のレベルの上昇をもたらさなかった。BrdU投与の1日後、歯状回におけるBrdU⁺細胞の数に双方の群は統計的な有意差を依然として示さなかった。それに対して、5日目時点では、その時点までに40%の新生細胞が通常死ぬが（図1）、実施例45の化合物を服用した動物はビヒクルのみの群に比べてBrdU⁺細胞にて統計的に有意な25%の増加を示した。この差異は経時的に進行し、BrdUのパルス処理後24時間で開始し、実施例45の化合物の毎日の経口用量を30日間服用したマウスがビヒクルのみ対照に比べてBrdU陽性細胞の存在度で5倍の増大を示した。とりわけ、このさらに長い試行では、BrdU陽性細胞は、新しいニューロンが新生することが分かっている歯状回の顆粒下層に沿ってのみではなく、顆粒層自体の中でも認められた。これらの細胞が、顆粒層に移動し、分化過程を完了し、正しく配線されたニューロンとして歯状回にそれ自体取り込んでいる成熟ニューロンを表すという仮説

が立てられる。この解釈を支持する所見は本文書の次の項で提示される。要約すれば、これらの実験は、実施例45の化合物が、成熟海馬におけるニューロンの形成を高め、その作用様式は新生に続く幾つかの時点で生じると思われるという証拠を与えている。

【0640】

上述の細胞増殖試験は本願で開示する実施形態の他の化合物を調べるのにも使用することができる。実施例45の化合物は、NAPS3欠損マウスにおいてアポトーシスを正常化し、歯状回での形態的及び電気生理的欠陥を改善する

【0641】

ニューロンPASドメインタンパク質(NPAS3)をコードする遺伝子の両方のコピーを欠くマウスは成熟神経新生の顕著な損傷を受ける(Pieper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 14052-14057)。BrdUのパルスの1時間後に動物を屠殺することにより神経新生の短期アッセイにおけるBrdUの取り込みを評価することによって、NPAS3欠損動物は歯状回の顆粒下層におけるニューロンの新生に検出可能な欠陥を有さないことが認められた(図11)。このことは、BrdUをさらに長い時間(12日間)投与した場合、NPAS3欠損動物の歯状回におけるBrdU標識が顕著に低下したという我々の所見とは対照的である(Pieper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 14052-14057)。NPAS3転写因子が海馬における線維芽細胞増殖因子受容体1(FGFR1)の適切な発現に必要とされること(Pieper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 14052-14057)を知れば、増殖因子のシグナル伝達における障害が歯状回における新生ニューロンの生存に決定的である向性環境を損なう可能性がある。この仮説の最初の試験として、歯状回の顆粒下層における切断カスパーゼ3(CASP3)陽性細胞の存在についてNPAS3欠損動物の脳組織を野生型同胞のそれと比較した。NPAS3欠損動物の歯状回では、CASP3陽性(アポトーシス)細胞の統計的に有意な2倍の増加が認められた(図11)。プログラム細胞死のこの高い比率は、少なくとも部分的に、NPAS3転写因子を欠くマウスにおける成熟神経新生のほぼ完全な排除を説明すると思われる(Pieper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 14052-14057)。

【0642】

成熟神経新生におけるこの定量的欠陥に加えて、我々は、NPAS3欠損動物の歯状回の顆粒ニューロンに形態学と電気生理学の双方で異常を認めた。野生型動物に比べて、Gオールgi-Cox染色は、NPAS3欠損動物の歯状回の顆粒ニューロン樹状分岐と棘密度の重篤な減衰を示した(図12A及び12B)。それに対して、海馬のCA1領域の錐体細胞には、この測定では遺伝子型による差異は認められなかった。野生型同胞と比較したNPAS3欠損動物の電気生理的な記録によって同等に特異的な欠陥が認められた(図13A及び13B)。興奮性シナプス後電位の全視野記録(fEPSP)は、野生型同胞に比べてNPAS3欠損動物での有意な欠陥を示した。歯状回では、刺激電極及び記録電極は、分子層表層部に配置されたが、それは、内嗅皮質を起源とする有孔質路の軸索によって神経を刺激する。海馬のCA1領域では、刺激電極及び記録電極は、放射状層に配置されたが、それは、CA3錐体細胞のSchaffer傍系軸索によって刺激される。刺激強度は5µAの増分で増やし、視野電位の低下部分の傾きを測定し、線維斉射の振幅に対してfEPSPを測定し、線維斉射はシナプス前軸索における作用電位の発火を表す。この解析によって、歯状回の分子層表層部とCA1領域の双方におけるnpas3^{-/-}マウスでのシナプス変換の異常で過剰な興奮性が示された(図13A及び13B)。

【0643】

ニューロンの形態的及び電気生理的な活性双方における遺伝子型及び領域に特異的な欠陥を得たので、実施例45の化合物の長期投与がNPAS3欠損動物における欠陥を好都合に修復するかどうかを調べた。この努力に着手する前に、BrdUの取り込みと、npas3^{-/-}マウスの歯状回における新生ニューロンにおけるダブルコルチンの発現の双方を実施例45の化合物が高めることを実証することによって実施例45の化合物がNP

A S 3 欠損マウスにおいて海馬の神経新生を高めることが可能であることを先ず確認した（図 1 4）。歯状回の形成は、胎齢 1 4 日頃の出世前、後期胎児にて開始すること（Stanfield and Cowan, 1988, The development of the hippocampal region. In Cerebral Cortex, E.G. Jones and A. Peters, eds. (New York: Plenum Press), pp. 91-131) を知ること、我々は、化合物に好ましい効果を示すのに最良の可能な機会を与えるために、動物をできるだけ長い間、実施例 4 5 の化合物に暴露した。妊娠メスマウスへの経口強制投与に続いて、1 4 日齢の胎児を回収し、解剖し、実施例 4 5 の化合物が胎児の脳で測定できるようにアセトニトリル：水の抽出によって処理した。妊娠メスへの毎日の 2 0 m g / k g の実施例 4 5 の化合物の投与によって、発生中の胎児の脳組織において感知できるレベルの化合物が得られた。授乳中のメスへの化合物の経口投与は、離乳前の児の脳組織への実施例 4 5 の化合物の送達をもたらすことが同様に認められた。双方の場合、実施例 4 5 の化合物の L C ・ M S に基づいた定量は、成熟神経新生を支えるのに必要とされる限界 1 . 3 5 μ M 以上のレベルの化合物の蓄積を示した（図 7）。最終的に、2 0 m g / k g での離れた児に対する毎日の実施例 4 5 の化合物の I P 投与は、成熟神経新生を高めるのに必要とされるレベル以上での実施例 4 5 の化合物の脳レベルを得るのに十分だった。

【0 6 4 4】

N P A S 3 遺伝子座についてヘテロ接合体のメスをヘテロ接合体のオスと交配した。交配の 2 週間後、2 0 m g / k g の実施例 4 5 の化合物又はビヒクルのみの製剤のいずれかをメスに経口強制投与した。妊娠の第 3 期ならびに出生後 2 週間の授乳期間にわたって投与を継続した。離乳に続いて、2 0 m g / k g の実施例 4 5 の化合物又はビヒクル対照のいずれかの毎日 I P 投与を児に与えた。約 7 週齢で、同一用量の実施例 4 5 の化合物の経口強制送達に変更した。マウスが 3 ヶ月齢になった際、マウスを屠殺し、脳組織を取り出し、G オール g i - C o x 染色又は電気生理学的記録のいずれかに供した。図 1 5 に示されるように、実施例 4 5 の化合物の長期の暴露は、N P A S 3 欠損マウスにおける樹状分岐と顆粒ニューロンの形態的欠陥を確実に修復した。さらに、図 1 3 A に示されるように、N P A S 3 欠損マウスにおける歯状回での電気生理学的欠陥も、実施例 4 5 の化合物へのマウスの長期の暴露の後、修正された。しかしながら、海馬の C A 1 領域における相当する電気生理学的な欠陥が影響を受けなかった（図 1 3 B）ということは、この動物モデルにおける歯状回の機能を改善する実施例 4 5 の化合物の特異性を強調している。

【0 6 4 5】

ビヒクル対照に比べて、実施例 4 5 の化合物の投与は、母親、胎児、離乳児又は若年のマウスの健康の態様に影響を及ぼさなかったことも注目すべきである。脳組織の肉眼的組織学的検討は、化合物及びビヒクルで処理した動物の双方で正常であり、神経細胞の喪失や変性変化（細胞質好酸球増多、空胞変性、核濃縮）の証拠はなかった。歯状回の顆粒ニューロンの樹状分岐の正常化以外の唯一の形態的变化は、歯状回自体の顆粒層の厚さの化合物依存性の増大だった（図 1 6）。歯状回の顆粒層の厚さは、野生型同胞よりも N P A S 3 欠損動物においてほぼ 4 0 % 小さい。後期胎児発生、出生後初期の発達及び離乳後 2 ヶ月間にわたる長期の実施例 4 5 の化合物の投与は、N P A S 3 欠損マウスにおける海馬のほかの層の厚さに影響を及ぼすことなくこの欠陥を大幅に修正した（図 1 6）。

【0 6 4 6】

N P A S 3 欠損動物における歯状回の顆粒層の厚さの低下が海馬の新生神経前駆細胞のアポトーシスのレベルが上昇していることに起因し得ることを認識して、切断カスパーゼ 3（C C S P 3）免疫組織化学染色を介して、N P A S 3 欠損動物の海馬におけるアポトーシスに対する実施例 4 5 の化合物での処理の効果を調べた。図 1 7 に示されるように、成熟 N P A S 3 欠損動物に毎日経口で送達された実施例 4 5 の化合物（2 0 m g / k g）による 1 2 日間の処理は、歯状回における C C S P 3 の染色を有意に減らしたが、ビヒクル処理は効果がなかった。それによって、プログラム細胞死の遺伝子型特異的な悪化を改善することによって、実施例 4 5 の化合物は N P A S 3 欠損マウスにおける歯状回の顆粒層の修復を促進することを提案する。

【0 6 4 7】

上述のアポトーシス試験は本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができる。当業者によって十分に理解されるべきである。

実施例 45 の化合物はミトコンドリアの完全性を保護する。

【0648】

Xiaodong Wang の研究室によって先駆けて開発された広範な証拠は、プログラム細胞死に向かう固有の経路はミトコンドリアから生じることを明らかにしている (Liu et al., Cell 1996, 86, 147-157; Yang et al., Science 1997, 275, 1129-1132)。Wang の研究室の助けを借りてアッセイを確立し、実施例 45 の化合物がカルシウム誘導の溶解からミトコンドリアを保護するかどうか調べた (Distelmaier et al., Cytometry A 2008, 73, 129-138)。テトラメチルローダミンメチルエステル (TMRM) は、10 10 活性のあるミトコンドリアによって容易に隔離される細胞透過性のカチオン性赤橙色の蛍光色素である。TMRM によって負荷した場合、ビヒクルのみで処理した細胞は、カルシウムイオノフォア A23187 への暴露の 15 分以内に色素を放出した。それに対して、10 ng ほどの少量の実施例 45 の化合物に暴露した細胞では色素の放出が防止された。(図 18A)。生体内の神経新生アッセイならびに培養皮質ニューロンの $A\beta_{25-35}$ が介在する毒性からの保護と同様に、このアッセイでのミトコンドリアの膜電位の維持は、実施例 62 の化合物の (+) エナンチオマーでしか認められなかった (図 18B)。

【0649】

上述のミトコンドリア完全性試験は本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができる。当業者によって十分に理解されるべきである。

実施例 45 の化合物とジメボンの比較

【0650】

実施例 45 の化合物と構造的類似性を共有している化合物は、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-1H-ピリド(4, 3-b)インドール (図 19A) である。商品名ジメボンの抗ヒスタミン剤は、数十年にわたって裏付けがなく、認知症の症状を改善することが認められた (O'Brien, Lancet Neurol 2008, 7, 768-769; Burns and Jacob Lancet 2008, 372, 179-180)。さらに最近、Medivation という名のアメリカのバイオテクノロジーの会社が、アルツハイマー病の患者の症状をジメボンが改善するかどうかを正式に調べる臨床試験を開始した。アルツハイマー病における FDA が資金援助したフェーズ 2 の臨床試験の成績が最近公表され、好ましい応答率が報告されている (Doody et al., Lancet 2008, 372, 207-215)。3つの機能的アッセイにて実施例 45 の化合物とジメボンを比較した。海馬の神経新生に対する効果の生体内試験は双方の化合物について活性を示したが、実施例 45 の化合物は、抗ヒスタミン剤よりも 10~30 倍の間で高いレベルの能力とほぼ 40% 高い効力の上限を示した (図 19B)。ジメボンは、ミトコンドリアを保護することに関係するとみなされている (Bachurin et al., Ann. NY Acad. Sci. 2001, 939, 425-435; Bachurin et al., Ann. NY Acad. Sci. 2003, 993, 334-344, discussion 345-349)。従って、カルシウムが誘導するミトコンドリアの溶解アッセイにてジメボンを実施例 45 の化合物と比較した。双方の化合物は、活性があると認められたが、再び、実施例 45 の化合物の相対的能力の方がジメボンより優れていることが認められた (図 19C)。ミトコンドリアの膜透過性の保護は、10~1 nM の間での用量では実施例 45 の化合物については失われなかったが、ジメボンの活性は 10~1 μ M の間で失われた。

【0651】

H1 ヒスタミン受容体への結合について実施例 45 の化合物とジメボンを比較した。ジメボンがこの受容体に対して高い親和性 ($IC_{50} < 100$ nM) を示す一方で、実施例 45 の化合物の双方のエナンチオマーは低い親和性 ($IC_{50} > 10$ μ M) を示す。

【0652】

上述の結合活性試験は本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができる。当業者によって十分に理解されるべきである。

加齢ラットにおける実施例 4 5 の化合物の効果

【0653】

次に、海馬依存性の学習における実施例 4 5 の化合物の可能性のある利益を評価することができる行動試験を行う手段として加齢 F i s h e r ラットを用いた。通常のげっ歯類の加齢は海馬の神経新生の減衰に関連することは揺るぎないことである (Kuhn et al., J. Neurosci. 1996, 16, 2027-2033; Driscoll et al., Neuroscience 2006, 139, 1173-1185)。加齢ラットにおける神経新生の低下は加齢ラットの脳におけるニューロンのアポトーシスの増加に関係する可能性が高い (Martin et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 34239-34246; Kim et al., Exp. Gerontol. 2010, 45, 357-365)。これらの変化は終末期加齢の関数としての認知低下に寄与すると仮定されている。

10

【0654】

実施例 4 5 の化合物が、成熟マウスでそうであったように加齢ラットにおいて海馬の神経新生を高めるかどうかを先ず評価した。ラットに 10 mg/kg の実施例 4 5 の化合物又はビヒクルのいずれかを i p で毎日注射し、1 日用量の B r d U を同時に注射し、7 日後、免疫組織化学のために屠殺した。図 20 A に示すように、化合物で処理した動物は、ビヒクルで処理した対照に比べて歯状回における B r d U 標識で 500 % の増加を示した。ダブルコルチンに対する抗体による免疫組織化学染色は同様に新生ニューロンのこのマーカーの堅固な、化合物特異的な濃縮を示した。この短期のアッセイにおける実施例 4 5 の化合物の神経新生促進有効性を観察して、次いで、18 ヶ月齢のラットを 10 mg/kg の実施例 4 5 の化合物又はビヒクルのいずれかの毎日投与に 2 ヶ月間のみ供することによって、実施例 4 5 の化合物の投与の延長が加齢に関連した認知の低下を改善し得るかどうか調べた。海馬の神経新生のその後の免疫組織化学測定のために両群の動物を B r d U (50 mg/kg) の毎週 i p 投与にさらに供した。対照として、実施例 4 5 の化合物及びビヒクルで処置した群が双方共、処理の前及び処置の 2 ヶ月後、5 日間の訓練期間にわたる隠された台を見つける待ち時間の減少によって示されるように、身体的に課題に参加し、課題を学習するのに等しい能力を示すことを確認した (図 20 B)。さらに、泳ぐ速度 (図 20 C) も自発運動 (図 20 D) も月齢又は処置のパラダイムによって変化することとはなかった。

20

【0655】

化合物又はビヒクルの投与の 2 ヶ月後、目標の台を取り外すことによって認知能力を処置群に対して盲検で評価した。実施例 4 5 の化合物による処置群の動物は、探索試験での成績によって証拠付けられるように、失われた台の領域に道案内する能力にて統計的に有意な改善を保持した。図 21 A に示すように、台を迷路から取り外した場合、実施例 4 5 の化合物で処置したラットは、ビヒクルで処置したラットよりも有意に頻繁に、以前台があった正確な位置を横断した。実施例 4 5 の化合物で処置したラットは、ビヒクルで処理したラットよりも、以前台があった四分円として定義されるような一般的な目標領域にて高い比率の時間を費やした (実施例 4 5 の化合物による処理: 35.5 % ± 2.2 %, ビヒクルによる処理: 28.1 % ± 2.6 %, スチューデントの t 検定、p < 0.02)。

30

【0656】

行動試験の後、B r d U 及び C C S P 3 の免疫組織化学的な検出のために動物を屠殺した。図 21 B に示すように、実施例 4 5 の化合物に暴露したラットの歯状回は、ビヒクル群のラットよりも 3 倍高いレベルの B r d U 陽性ニューロンを示した。さらに、実施例 4 5 の化合物で処置した動物は、ビヒクル対照に比べて C C S P 3 陽性細胞の数で統計的に有意な低下を示した (図 21 C)。予想外に、実施例 4 5 の化合物の投与は、その体重が加齢とともに着実に低下したビヒクル処理したラットとは対照的に、ラットが加齢に伴って安定な体重を維持するのを助けた (図 21 D)。実施例 4 5 の化合物が介在する体重に対する効果は食物摂取とは無関係であり (図 20 E)、加齢ラットの実施例 4 5 の化合物による処置は、絶食後血糖のレベルに影響を有さなかった (図 20 E)。次に、実施例 4 5 の化合物が介在する加齢ラットにおける体重の維持が作用の中枢様式を介して作動するのか、又は末梢様式を介して作動するのかを調べた。

40

50

【0657】

ラット又はその他の動物モデルにおける上述の生体内試験は本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができることが当業者によって十分に理解されるべきである。

実施例45の化合物は視床下部の神経新生を増強する

【0658】

視床の直下に位置し、第3脳室の床と下部側壁を形成する視床下部は、自律神経系を調節する複数の群の細胞から成り、下垂体、視床、及び大脳皮質への広いニューロン接続を介して動機付け行動も制御する。これらの機能には、水分平衡、生物リズム、飲食意欲、性的活動、下垂体機能及び体温調節が含まれる。成体の脳における神経幹細胞は第3脳室の壁に存在し、種々の刺激に対応して増殖し、視床下部における新しいニューロンの形成は視床下部の実質でも認められている。たとえば、脳由来の神経栄養因子や毛様体神経栄養因子のような栄養因子の投与は、げっ歯類の視床下部にて神経新生を高める。さらに、成体の視床下部における新生ニューロンは既存の視床下部の神経回路に統合され、たとえば、POMC（転写の活性化因子のリン酸化されたシグナル伝達因子）、ニューロペプチドY、オシトシン及びバゾプレッシンのようなニューロンのマーカーを発現する。視床下部の発生の間に、POMCを発現する前駆細胞はPOMC又はニューロペプチドYのどちらかを発現する拮抗する役割を持つ2つの細胞集団に分化し、それらはエネルギー平衡において対向する効果を発揮する。従って、視床下部にて出生後生成されたニューロンの異なった調節は、摂食行動を調節する新しい治療を開発する基礎を形成し得ることが提案される。この仮説は、新しい視床下部のニューロンの緊急の切除が重度の拒食症及び体重低下を招くという所見によって支持される。

【0659】

BrdU（1mg/kg）を負荷したAlzetミニポンプ（モデル1007d）の7日間の埋め込みの2日前に開始して、9週齢のオスC57BL/6マウスにビヒクル又はP7C3（10mg/kg、1日2回、ip）のどちらかを投与することによってP7C3が視床下部の神経新生を増強し得るかどうかを評価した。一定の速度で左側脳室にBrdUを7日間送達するカニューレにポンプを接続し、その期間の間、動物はビヒクル又はP7C3のどちらかを投与され続けた。7日間の操作期間の終わりにポンプを外科的に取り外し、マウスをさらに4週間生存させ、その間、マウスはビヒクル又はP7C3のどちらかを投与され続けた。4週間の終了時、マウス用の麻酔カクテルの腹腔内注射（ip）によってマウスを深く麻酔し、リン酸緩衝生理食塩水（pH7.4）中4%のパラホルムアルデヒド（PFA）によって経頸動脈にて灌流した。次いで脳を切除し、4%PFAにて4℃で一晩、後固定し、PBS中30%スクロースにて冷凍保存した。固定した脳をOCTに包埋し、クリオスタットによって20µmの厚さに切断した。我々の標準手順当たり、BrdU（Accurate、ラット抗BrdU、1:400）について3枚目ごとの切片を免疫組織化学的に染色した。抗ラットDylight596を用いてBrdUの取り込みを視覚化した。図27に見ることができるように、P7C3による処置は、げっ歯類の脳において視床下部の神経新生を顕著に高め、BrdU陽性染色の量を有意に高めた。

【0660】

上述の視床下部の神経新生試験は本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができることが当業者によって十分に理解されるべきである。

【0661】

P7C3（及びその誘導体及び類似体）は視床下部の神経新生を高めることができるので、本願で開示する実施形態の化合物は、水分平衡、生物リズム、飲食意欲、性的活動、下垂体機能及び体温調節のような視床下部の機能を調節するのに有用であり得る。たとえば、加齢ラットにおける安定な体重を維持することでのP7C3の役割を考えると、本願で開示する実施形態の化合物は、たとえば、通常に加齢、放射線治療、化学療法、拒食症、悪液質、糖尿病、ストレス、薬物乱用、痴呆、卒中、癌、感染、並びにその他の疾患及

び／又は状態のような種々の理由で身体的に体重低下を経験している患者に治療効果を提供することができる。

実施例 45 の化合物はミトコンドリアを保護する

【0662】

P7C3 は生きているマウスの歯状回における新生ニューロンの死を改善するので、その機能はミトコンドリアの完全性に関係し得ることが可能である。アッセイは、P7C3 がカルシウム誘導のミトコンドリアの分解から培養 U2OS 細胞を保護し得るかどうかを調べるように確立した (Distelmaier et al., Cytometry A 2008, 73, 129-138)。テトラメチルローダミンメチルエステル (TMRM) 色素は活性のあるミトコンドリアによって隔離され、TMRM で負荷した場合、ビヒクル処理の細胞は、カルシウムイオノフォア A23187 への暴露の 15 ライン以内に色素を放出した。それに対して 10 nM という少量の P7C3 に暴露した細胞では色素の放出は完全に防がれた (図 22A)。生体内で活性が低いことが分かっている化合物はこのアッセイでも活性が低かった (示さず)。このアッセイにおけるミトコンドリア膜電位の維持は、P7C3-OMe、実施例 1b の R-エナンチオマーで認められたが (図 22B)、S-エナンチオマー、実施例 1a では認められなかった (図 22C)。最終的に、ミトコンドリアの膜透過性は化合物変異体 P7C3A20 (実施例 6a) にて高いレベルで認められ、それは高いレベルの神経新生促進活性も示した (図 22D)。実施例 33 (図 22E) 及び実施例 21 (図 22F) のような P7C3 よりも低い神経新生促進活性を有する誘導体は、培養した一次皮質ニューロンにて調べた用量ではミトコンドリアの完全性を維持するのには低い保護効果を示した。

【0663】

実施例 45 の化合物が培養した一次皮質ニューロンにてミトコンドリアの膜電位を維持するかどうかを調べた (図 23)。胎齢 14 日のラットに由来する皮質ニューロン培養物に、6 日間の成熟の後、テトラメチルローダミンメチルエステル (TMRM) を負荷した。一番上のパネル (カルシウムイオノフォアなし) は、色素は単独ではニューロンの健全性に影響を及ぼさなかったことを示す。残りのパネルはゼロ時間にてカルシウムイオノフォア A23187 に暴露した細胞に由来する。ビヒクル単独では、皮質ニューロンのミトコンドリア膜電位はイオノフォアへの暴露の後、急速に失われた。上昇する用量の実施例 45 の化合物は、カルシウムイオノフォア A23187 に暴露した後、用量依存性にミトコンドリア膜電位を維持して、完全な保護は 1 mM で達成された。活性の低い化合物 (実施例 33) は調べた用量ではミトコンドリア膜電位を維持することについて、より効果が低かった。示した結果は、条件すべてについて 2 回行った実験のそれぞれで解析した 10 視野の典型的なものである。

【0664】

上述のミトコンドリア試験は本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができることが当業者によって十分に理解されるべきである。

実施例 45 の化合物は npas3^{-/-} マウスにおける海馬のアポトーシスの上昇レベルを正常化する

【0665】

npas3^{-/-} の歯状回の顆粒層の厚さの低下が増殖している神経前駆細胞のアポトーシスの増大に起因し得ることを認識して、CCSP3 の免疫組織化学的な染色を介して、npas3^{-/-} マウスの海馬におけるアポトーシスに対する実施例 45 の化合物 (P7C3) 処置の効果を調べた。図 17 に示すように、npas3^{-/-} の成熟マウスに実施例 45 の化合物 (20 mg/kg) を 12 日間経口送達した後、CCSP3 染色における統計的に有意な低下が歯状回で見られた。それによって、実施例 45 の化合物は、アポトーシスにおける遺伝子型特異的な増大を克服することにより、npas3^{-/-} マウスにて歯状回の顆粒層の修復を促進することが提案される。

【0666】

上述のマウスモデル及びその他の動物モデルは本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができることが当業者によって十分に理解されるべきであ

る。

実施例 45 の化合物 (P7C3) は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の動物モデルにて治療効果を提供する

【0667】

ルー・ゲーリック病としても知られる ALS は、随意筋の運動を制御する中枢神経系における神経細胞である、上部 (一次運動野内の皮質層 V) 及び下部 (脊髄) の運動ニューロンの選択的な変性が原因で生じる、成人で発症し (通常 40 ~ 70 歳の間)、急速に進行する、致死性の疾患である。米国では毎年、推定 5000 人が ALS と診断される。この障害は体中の筋肉の弱化と萎縮を引き起こし、ALS 患者は最終的にあらゆる随意運動を起動し、制御する能力を喪失する。ALS に冒された体の最早期の部分は最初に損傷される運動ニューロンを反映する。患者の約 75 % は、手先の器用障害又は歩行障害として現れる腕又は脚にて症状の発症を経験する一方で、約 25 % は、ALS の「延髄発症」一明瞭な会話の障害又は嚥下障害を経験する。患者は小さな比率で、呼吸を支える肋間筋の弱化の形態で ALS の呼吸器発症を有する。発症の領域にかかわらず、筋肉の弱化と萎縮は、疾患が進行するにつれて常に体の他の部分に広がる。ほとんどの患者は、運動障害、嚥下障害 (飲み込み困難さ)、構音障害 (会話又は言語形成の困難さ)、並びに上部運動ニューロンの喪失 (筋痙直、反射異常亢進及び絞扼反射の亢進) 及び下部運動ニューロンの喪失 (筋肉の弱化、筋肉の萎縮、筋肉痙攣及び繊維束攣縮) の従来の発現を含む症状の集まりを進展させる。感覚神経及び自律神経系は、一部の患者では含まれ得るが、通常影響を受けない。ALS 患者の約 20 % は前頭側頭葉認知症 (FTLD) も発症するが、30 ~ 50 % の患者は、詳細な神経精神試験によって認めることができる僅かな認知変化を発症する。約 15 ~ 45 % の ALS 患者はまた「仮性球情動」と呼ばれるもの一患者が制御不能の笑い、泣き又は微笑みの間欠的な発作を示す感情の不安定性の形態も経験する。この症状の領域は、延髄運動ニューロンの変性に関連すると考えられ、感情の誇張した表現を生じる。疾患の進行は個々人で様々であるが、ほとんどの患者は最終的には立つことも歩くこともできず、自身で寝起きすることもできず、手足を使うこともできない。嘔むことや飲み込むことの障害はさらに、進行性の体重減少や息詰り及び誤嚥性肺炎のリスクの増大を招く。疾患の終末段階に向かって、横隔膜及び肋間筋が弱化するにつれて、ほとんどの患者は人工呼吸器を必要とする。ALS を有する個人は、最も一般には診断後 2 ~ 3 年以内に呼吸不全あるいは肺炎で死亡する。

【0668】

ALS 症例の 95 % は散発的に生じ (SALS)、疾患の特定可能な原因又は家族歴はない。残りの 5 % の症例は家族性 ALS (FALS) として知られる遺伝性である。FALS 及び SALS は臨床的に及び神経病理学的に類似しており、ALS のこれら形態の病態形成は共通する病態形成経路に集束し得る。FALS のおよそ 20 % 及び SALS の 3 % は第 21 染色体上の SOD1 遺伝子における常染色体の優性変異に関連し、この遺伝子全体にわたって分散する約 150 の異なった変異が FALS で特定されている。SOD1 は、超酸化物 (ミトコンドリアの正常な代謝活性を介して生成される毒性の遊離ラジカル) を過酸化水素に変換することによって細胞を保護する抗酸化酵素である細胞質の Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼをコードする。歯止めがないと、遊離のラジカルが蓄積し、ミトコンドリア及び核の DNA、ならびに細胞内におけるタンパク質を損傷する。SOD1 における変異に関係する ALS では、運動ニューロンの細胞傷害性は、ジスムターゼ活性の喪失ではなく、毒性の SOD1 機能の獲得から生じると思われる。毒性の根底にある正確な分子メカニズムは不明であるが、変異が誘導した SOD1 の立体構造変化が、細胞体及び軸索にて変異 SOD1 の誤った折り畳み及びその後の細胞傷害性の凝集をもたらすことが知られている。変異 SOD1 の凝集蓄積は、ミトコンドリア、プロテアソーム、タンパク質の折り畳みシャペロン又はその他のタンパク質を損傷することによって細胞の機能を攪乱し、ニューロンの死を促進すると考えられる。

【0669】

たとえば、G93ASOD1 変異マウスのような変異 SOD1 のトランスジェニック動

10

20

30

40

50

物モデルがALSの根底に広く存在すると考えられる病態形成メカニズムを研究するのに現在使用されている。G93A-SOD1導入遺伝子についてホモ接合体のマウスはFALS患者の一部で見られるSOD1の形態（コドン93におけるグリシンのアラニンへの置換）の18+/−2.6コピーを発現する。これは、マウスで発現されたSOD1の最初の変異であり、ALSの最も広く使用される及びよく分析されたマウスのモデルである。これらのマウスにおけるスーパーオキシドジスムターゼ活性は完全なままなので、ヒト患者で生じると考えられているとおり、変異導入遺伝子の病態形成効果は機能の獲得であると思われる。これらのマウスでは、脊髄の前角における運動ニューロンの死及び腹側運動根における有髄軸索の喪失が麻痺及び筋肉の萎縮をもたらす。これらのマウスでは上部皮質運動ニューロンも疾患が進行するにつれて死滅し、変異SOD1のタンパク質凝集は病んだ組織にのみ見られ、運動ニューロンが変性する間にさらに大量が検出される。100日齢前後で、G93A-SOD1マウスは脊髄からの運動ニューロンの喪失による麻痺を伴って1以上の四肢で麻痺する。この麻痺は体中に急速に広がり、マウスが128.9+/−9.1日齢のときに50%の死亡に達する。

【0670】

40日齢で開始して、ビヒクルと比べて、10mg/kgのP7C3をipで1日2回の処理パラダイムを用いて、P7C3をG93A-SOD1トランスジェニックマウスに腹腔内投与した。この処理スキームは、これらマウスにおける概念評価の最初の立証についての標準プロトコールに基づいて選択された。導入遺伝子のコピー数を制御するために、標準プロトコールに従って、処理群間で同胞を一致させた。P7C3又はビヒクルによる処理の開始後、病気の発症の日付をピーク体重によって決定し、疾患の最初の進行をマウスが最大体重から10%落ちた日として定義した。神経学的な重症度スコアの標準的な判定によってもマウスを毎日評価し、2連続日での2以上の悪いスコアは病気の進行の追加のマーカーとして役立つ。このスコアは図の説明に記載したスコア化方式によって処置群について盲検で判定する。図24Aに示すように、P7C3処理は、マウスが最大体重から10%落とした時点を遅らせるという点でG93A-SOD1マウスにて疾患の進行を遅らせる。P7C3による処置は、図24Bに示すような疾患の進行の別のマーカーである神経学的重症度スコア2にG93A-SOD1マウスが達する日齢も有意に遅らせる。さらに、P7C3処置は、図24Cに示すように、これらのマウスにて疾患が進行するにつれてロータロッド課題を加速する成績を有意に改善し、疾患の過程における運動損傷の進行を遅らせることを示している。G93A-SOD1マウスにおける運動成績に対するP7C3のこの保護効果は、図24Dで示すように歩行進度のインク足跡分析でも認められる。

【0671】

上述のALSモデル及びその他の動物モデルは本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができることが当業者によって十分に理解されるべきである。

実施例6aの化合物（P7C3A20）はパーキンソン病の動物モデルで治療効果を提供する

【0672】

パーキンソン病（PD）は、正常な運動を制御する線条体に突き出す、黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの死を特徴とする進行性の神経変性疾患である。それは高齢者の最も一般的な神経系の障害の1つと考えられるが、PDの原因は不確定のままである。疾患の早期の症状は、振るえ、こわばり、動きの緩慢さ、及び歩行困難を始めとする運動に関連する。疾患のさらに進行した段階は、典型的には認知症を含む認知及び行動の問題を伴う。早期の運動症状はドーパミン作動性のシグナル伝達を高める薬剤の投与によって部分的には管理される。しかしながら、疾患が進行し、黒質にてドーパミン作動性ニューロンが死に続けるにつれて、患者は、これらの薬剤が症状を治療することに無効になり、さらに運動障害の合併症を生じる時点に達する。従って、黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの死を効果的に防ぐことがPD患者の理想的な治療法である。

【0673】

MPTP（1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン）はマウス及びサル双方の黒質におけるドーパミン作動性ニューロンを選択的に殺傷する強力な神経毒素であり、PDに似た臨床像を引き起こす。従って、MPTP毒性モデルを使用してドーパミン作動性ニューロンの死を、これらのニューロンで有効であることが見つけられた神経保護戦略に基づいてPDの新しい治療を開発することを目的として、研究することができる。P7C3A20が黒質にて神経保護的であり得るかどうかを判定するために、Tatton及びKish（1997）、Neuroscience、77:1037-1048、並びにJackson-Lewisら（2007）、Nature Protocols、2:141-151によって開発されたように、よく分析され、評判のよいMPTP投与計画を採用した。ここで、12週齢の野生型オスC57BL/6マウスを3日間P7C3A20（10mg/kg、ip、1日2回）又はビヒクルで処置し、4日目に30mg/kg/日、ipの遊離塩基MPTPの5日間計画を開始した。MPTP投与のこの5日間の間、マウスはP7C3A20又はビヒクルの投与を受け続けた。マウスは同一用量のP7C3A20又はビヒクルをさらに21日間毎日投与され続け、その時点で4%の parahorm aldehyde の経頸動脈灌流によってマウスを屠殺した。4℃にて一晩、4% parahorm aldehyde で脳を後固定し、次いでリン酸緩衝生理食塩水中30%スクロースにて凍結保存した。固定した脳をスライド型マイクロームで30ミクロンに切断し、4枚目ごとの切片（120ミクロンずつ離して）をチロシンヒドロキシラーゼ（TH）に対する抗体（Abcam、ウサギ抗TH、1:2500）で染色した。黒質領域にて陽性細胞を数えた。図25A及び25Bに示すように、P7C3A20による処理は、黒質のドーパミン作動性ニューロンのMPTPが介在する殺傷を有意に減衰する。これらの所見は、P7C3A20及び関連する化合物がパーキンソン病の進行を妨げる又は遅らせる新しい神経保護戦略の基礎を形成し得ることを示唆している。

10

20

【0674】

上述のPDモデル及びその他の動物モデルは本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができることが当業者によって十分に理解されるべきである。

実施例45の化合物はハンチントン病の動物モデルで治療効果を提供する

【0675】

ハンチントン病（HD）は、気分障害、行動変化、無意識の舞踏病性の運動（四肢の絶え間ない且つ複雑なみもだえするような動き）及び認知損傷の潜行性及び進行性の進展を特徴とする常染色体優性の神経変性疾患である。HDは米国では10,000人に約1人の有病率を有し、タンパク質ハンチンチン（Htt）のN末端における36反復を超えるポリグルタミンの拡張が原因で生じる。この疾患の出現又は進行を遅らせる治療は現在ない。HDは病理学的には、線条体及び大脳皮質におけるニューロンの劇的な喪失を特徴とし、これらのニューロンを死から保護する治療戦略が患者にとって新しい治療選択肢を提供し得る。発症は幼児から高齢まで及ぶ時点で生じると報告されているが、HDの身体的症状は通常、35～44歳の間で始まる。HDが個々人を冒す正確な方法は様々であり、同じ家族の一員の間でさえ異なり得るが、ほとんどの症例で症状は予測可能に進行する。最早期の症状には、協調の一般的欠如及び不安定な歩行が挙げられ、疾患が進行するにつれて、ぎこちなく、ぎくしゃくした体の動きがさらに明らかになる。さらに進行した段階は通常、目に付く知能の低下を伴い、たとえば、不安、重度のうつ、感情鈍麻、自己中心性、攻撃性、及びたとえば、アルコール依存症、賭博及び極度の性的関心のような強迫行動のような行動上及び精神医学上の問題に関連する。時間の経過と共に、身体的能力は協調した動きが非常に困難になるまで徐々に妨げられ、知能は徐々に低下して認知症に至る。肺炎、心臓病、体重減少及び栄養不良を招く摂食障害、転倒による身体的外傷のような合併症は、症状の発症後20年前後まで余命を低下させる。HDについて治癒はなく、疾患の後期段階では24時間介護を必要とする。

30

40

【0676】

50

Httは100を越えるその他のタンパク質と相互作用する大型の細胞質タンパク質である。変異したHtt (mHtt) タンパク質の挙動は完全には理解されていないが、ニューロンに対して毒性であることが知られている。損傷は主として線条体で生じるが、後期段階では、脳のその他の領域、たとえば、大脳皮質も攻撃される。神経細胞死が進行するにつれて、冒された脳の領域の機能に関連する症状が現れる。たとえば、運動を計画し、調節することが線条体の主な機能であり、これらの課題の障害はHDの頻繁な当初の症状である。疾患の発症及び進行には大部分、ポリグルタミンの拡張、変化したタンパク質／タンパク質の相互作用、核及び細胞質双方における異常なタンパク質凝集、並びにタンパク質分解によるmHttタンパク質の立体構造変化が関与すると考えられ、次いでそれらは、転写の調節不全、興奮毒性、ミトコンドリアの機能不全及びニューロンのアポトーシスを招き得る。HDの病理におけるmHttの新しい毒性特性の獲得についての役割に加えて、野生型のHttの機能の喪失も病態形成に寄与するという証拠が増えている。たとえば、有糸分裂の紡錘体形成及び哺乳類の神経新生におけるHttの本質的な役割が最近特定されている。

10

【0677】

可能性のある治療剤をスクリーニングするのに採用することができるHDの動物モデルの1つは、R6/2トランスジェニックマウスである。これらのマウスは、およそ145～155のCAGの反復拡張を含むように操作されたヒトのハンチンチン遺伝子の変異エクソン1を発現する。R6/2マウスは、臨床的HDの多数の神経病理（線条体及び皮質の神経細胞死）及び行動発現を表現型模写する。それらは、進行性の運動及び認知の損傷、変異Httのユビキチン化した核及び細胞質の封入体、体重低下、線条体及び脳の大きさの低下、神経伝達物質及びその受容体のレベルの変化、並びに早死を示す。それらは、5週齢もの早期に運動欠陥を示し、8～9週齢で明白な行動異常を示し、通常11～13週齢で死亡する。R6/2マウスはまた症状の発症前でさえ、野生型の同腹仔に比べて有意に低いレベルの海馬神経新生も示す。

20

【0678】

仮説の1つでは、P7C3（及びその誘導体）はこれらの細胞の増殖を促進するのではなく死を妨げることによって成熟海馬におけるニューロンの形成を高め得る。従って、P7C3はその神経保護活性によって、「神経新生促進性」である。P7C3（及びその誘導体）は細胞死を防ぎ、細胞増殖を促進することも可能である。P7C3がR6/2マウスで治療効果を提供し得るかどうか評価した。P7C3（6週齢から開始して10mg/kg、ip、1日2回）又はビヒクルを40匹のR6/2マウスに投与した。図26Aに示すように、ビヒクル処置のR6/2マウスの50%はおよそ15週齢で死亡するが、P7C3による処置は動物の死亡を約3週間遅らせる。14週齢では、P7C3で処置したR6/2マウスはビヒクル処置の同腹仔に比べて図26Bで示すように全身状態のスコアと外見で改善を示した。全身状態のスコアは、遺伝子型と処置群に対して盲検で実施した3点スコア化方式（スコア0＝身繕いした毛皮、正常な姿勢（背中を曲げない）、澄んだ眼、警戒；スコア1＝立ち始めた毛皮、軽い背曲がり；スコア2＝立毛（立っている毛皮）、ボサボサの毛皮、背又は首の領域での曲げ、無愛想な眼）によって判定した。死亡は1日2回監視し、動物が死んでいるのが見つかったとき、又は30秒間穏やかにつづくことによってその後開始した動きにより仰向けに置いた後、自力で元に戻れなかったときのどちらかとして定義した。自分のケージ内での毛皮状態の一般的外見、身繕い及び自然な活動性によってP7C3で処置したR6-2マウスは、VEH処理したR6/2変異マウスよりも質的に良好であると思われる（示さず）。

30

40

【0679】

上述のHDモデル及びその他の動物モデルは本願で開示する実施形態のその他の化合物を調べるのにも使用することができることが当業者によって十分に理解されるべきである。

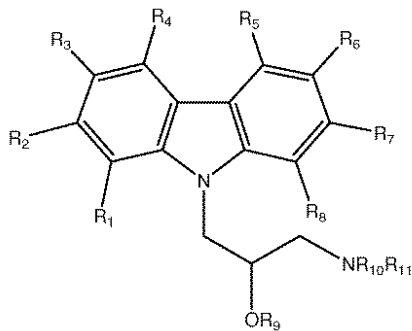
その他の実施形態

【0680】

50

本願は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる米国特許仮出願第 6 1 / 1 4 3 , 7 5 5 号の恩典を主張する。米国特許仮出願第 6 1 / 1 4 3 , 7 5 5 号の開示は：有効量の式 I :

【化 2 5 8】



10

の神経向性カルバゾール化合物を患者に投与することを含む、それを必要とすると判定された患者にて出生後の哺乳類の神経向性を促進する方法を含むが、これらに限定されず、式中、

$R_1 \sim R_8$ はそれぞれ独立して水素、ヘテロ原子、ヘテロ原子官能基、及び任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級 (C 1 ~ C 6) のアルキルから選択され；

R_9 は、水素、任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級 (C 1 ~ C 6) のアルキルから選択され；

20

R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立して、水素、任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級 (C 1 ~ C 6) のアルキル、任意で置換された、任意でヘテロ原子の C 2 ~ C 6 のアルケニル、任意で置換された、任意でヘテロ原子の C 2 ~ C 6 のアルキニル、及び任意で置換された、任意でヘテロ原子の C 6 ~ C 1 4 のアリールから選択され、その互変体、立体異性体及び薬学上許容可能な塩を含む。

特に言及されない限り、本明細書で描かれる構造はすべて、それぞれが別々に描かれるかのように相互変換可能な互変体を包含する。

【0 6 8 1】

本願で開示する実施形態は、以下の特定の実施形態のあらゆる代替の組み合わせを包含する；

30

式中、 $R_1 \sim R_8$ はそれぞれ独立して水素及びハロゲン化合物から選択される；

式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 は水素であり、 R_3 及び R_6 は、たとえば、C 1、Br、I 及び F のようなハロゲン化合物である；

式中、 R_9 は水素である；

式中、 R_{10} は水素であり、 R_{11} は任意で置換された、任意でヘテロ原子の C 6 ~ C 1 4 のアリールである；

式中、 R_{10} 及び R_{11} は連結されて 5 ~ 7 員環の任意で置換された複素環の環を形成する；

式中、 R_{10} 及び R_{11} は連結されて任意で置換されたピロリジン又はピペリジンを形成する；

40

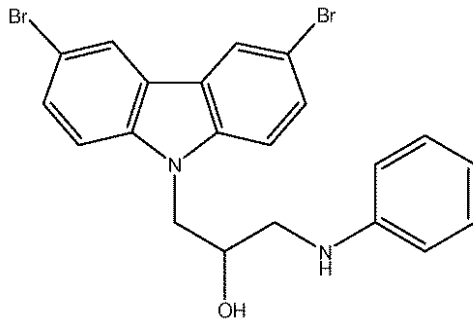
式中、 R_{10} は水素であり、 R_{11} は置換されたフェニル、たとえば、パラ、メタ又はオルトの位置を含むハロゲン化フェニル又は C 1 ~ C 6 のアルコキシフェニルである；

式中、 R_{10} は水素であり、 R_{11} はナフチルである；

その際、化合物は、表 1 (本明細書) 又は表 2 (本明細書) の式を有する；

その際、化合物は、式 2 :

【化 2 5 9】



10

を有し、

式中、(a) $R_1 \sim R_8$ の少なくとも 1 つは、ヘテロ原子、任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級 (C 1 ~ C 6) のアルキルであり、 $R_1 \sim R_4$ の少なくとも 1 つ若しくは $R_5 \sim R_8$ の少なくとも 1 つは、異なっており；又は (b) R_9 は任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級 (C 1 ~ C 6) のアルキルである；

結果として得られる神経向性、特に神経新生を検出するステップをさらに含み；及び／又は

患者が、異常な神経向性、特に異常な神経新生、特に異常な海馬及び／又は視床下部の神経新生、又は特にそれを検出すること及び／又は診断することによる、それと関連する疾患若しくは障害を有することを判定する先行ステップをさらに含む。

20

【0 6 8 2】

本願で開示する実施形態はまた、薬理学的活性、特に神経新生活性を提供することが以前知られていなかった又は示唆されていなかった開示された神経新生カルバゾール、又は薬学上許容可能なその塩、及び薬学上許容可能な賦形剤を含む、単位投与量での新規の医薬組成物、特に新規の神経新生組成物も提供する。

【0 6 8 3】

本願で開示する実施形態はまた、開示された新規の神経向性カルバゾール及び薬学上許容可能なその塩も提供する。

【0 6 8 4】

米国特許仮出願第 6 1 / 1 4 3 , 7 5 5 号はさらに以下を開示する：

30

【0 6 8 5】

「ヘテロ原子」という用語は本明細書で使用されるとき、炭素、水素又は酸素以外の任意の原子を一般に意味する。好ましいヘテロ原子には、酸素 (O)、リン (P)、イオウ (S)、窒素 (N)、珪素 (Si)、ヒ素 (As)、セレン (Se)、及びハロゲンが挙げられ、好ましいヘテロ原子官能基は、ハロホルミル、ヒドロキシル、アルデヒド、アミン、アゾ、カルボキシル、シアニル、トシアニル、カルボニル、ハロ、ヒドロペルオキシル、イミン、アルジミン、イソシアニド、イスシアンテ、ニトレート、ニトリル、ニトリト、ニトロ、ニトロソ、ホスフェート、ホスホノ、スルフィド、スルホニル、スルホ及びスルフヒドリルである。

【0 6 8 6】

40

「アルキル」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、特に言及されない限り、完全に飽和され、指定された炭素数 (すなわち、C 1 ~ C 8 は 1 ~ 8 の炭素を意味する) を有する、直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素ラジカル又はその組み合わせを意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル、その相同体及び異性体、たとえば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどが挙げられる。

【0 6 8 7】

「アルケニル」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、単一不飽和又は多重不飽和であってもよく、指定された炭素数 (すなわち、C 2 ~ C 8 は 2 ~ 8 の炭素を意

50

味する)を有し、1以上の二重結合を有する直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素ラジカル又はその組み合わせを意味する。アルケニル基の例には、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソプロペニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、及びその高級相同体及び異性体が挙げられる。

【0688】

「アルキニル」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、単一不飽和又は多重不飽和であってもよく、指定された炭素数(すなわち、C2~C8は2~8の炭素を意味する)を有し、1以上の三重結合を有する直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素ラジカル又はその組み合わせを意味する。アルケニル基の例には、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、及びその高級相同体及び異性体が挙げられる。

10

【0689】

「アルキレン」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、 $-CH_2-CH_2-$ によって例示されるような、アルキルに由来する二価のラジカルを意味する。通常、アルキル(又はアルキレン)基は1~24の炭素原子を有するが、本願で開示する実施形態では、10以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、一般に8以下の炭素原子を有する短鎖のアルキル基又はアルキレン基である。

【0690】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」及び「アルキルチオ」(又はチオアルコキシ)という用語は、従来の意味で使用され、それぞれ、酸素原子、アミノ基、又はイオウ原子を介して残り部分に連結されるアルキル基を指す。

20

【0691】

「ヘテロアルキル」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、特に言及されない限り、言及される数の炭素原子とO、N、Si及びSから成る群から選択される1~3のヘテロ原子から成る、安定な直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素ラジカル又はその組み合わせを意味し、その際、窒素原子及びイオウ原子は任意で酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されてもよい。ヘテロ原子、O、N及びSは、ヘテロアリール基の内部のいかなる位置に置かれてもよい。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残り部分に結合する位置を含めてヘテロアルキル基の任意の位置に置かれてもよい。例には、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 及び $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられる。2までのヘテロ原子が、たとえば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ のように連続してもよい。

30

【0692】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって例示されるように、ヘテロアルキルに由来する二価のラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子は鎖の末端のいずれか一方又は双方を占有することもできる(たとえば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど)。その上さらに、アルキレン及びヘテロアルキレンを連結する基については、連結基の配向は示されない。

40

【0693】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語はそれ自体又はほかの用語との組み合わせにて、特に言及されない限り、それぞれ、「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環状版を表す。従って、シクロアルキル基は、指定された数の炭素原子(すなわち、C3~C8は3~8の炭素を意味する)を有し、1又は2の二重結合を有してもよい。ヘテロシクロアルキル基は、指定された数の炭素原子とO、N、Si及びSから成る群から選択される1~3のヘテロ原子から成り、その際、窒素原子及びイオウ原子は任意

50

で酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されてもよい。さらに、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残り部分と結合する位置を占有することができる。シクロアルキルの例には、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル、などが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例には、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリド-1-イル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルフォリニル、3-モルフォリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、などが挙げられる。

【0694】

「ハロ」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、特に言及されない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」のような用語は、同一であっても異なってもよい、 m' がアルキル基における炭素原子の総数である $1 \sim (2m' + 1)$ の範囲の数でのハロゲン原子によって置換されたアルキルを含むことを意味する。たとえば、「ハロ(C1~C4)アルキル」は、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブromopropylなどを含むように意図される。従って、「ハロアルキル」という用語は、モノハロアルキル(1つのハロゲン原子で置換されたアルキル)及びポリハロアルキル(m' がアルキル基における炭素原子の総数である $2 \sim (2m' + 1)$ の範囲の数でのハロゲン原子で置換されたアルキル)を含む。「ペルハロアルキル」という用語は、特に言及されない限り、 m' がアルキル基における炭素原子の総数である $(2m' + 1)$ のハロゲン原子で置換されたアルキルを意味する。たとえば、「ペルハロ(C1~C4)アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブromoe-2-クロロエチルなどを含むように意図される。

【0695】

「アシル」という用語は、酸のヒドロキシ部分の除去による有機酸に由来する基を指す。従って、アシルは、たとえば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、デカノイル、ピバロイル、ベンゾイルなどを含むように意図される。

【0696】

「アリール」という用語は、特に言及されない限り、単環又は一緒に縮合する若しくは共有結合する多環(3つの環まで)であることができる、多重不飽和の、通常芳香族の炭化水素置換基を意味する。アリール基の非限定例には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンが挙げられる。

【0697】

「ヘテロアリール」という用語はN、O及びSから選択される0~4のヘテロ原子を含むアリール基(又は環)を指し、窒素原子及びイオウ原子は任意で酸化され、窒素ヘテロ原子は任意で四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残り部分に連結することができる。ヘテロアリール基の非限定例には、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、3-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジリル、3-ピリジリル、4-ピリジリル、2-ピリミジリル、4-ピリミジリル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル及び6-キノリルが挙げられる。

【0698】

簡潔さのために、「アリール」という用語は、別の用語(たとえば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル)と組み合わせて使用される場合、上記で定義されたようなアリール環及びヘテロアリール環の双方を含む。従って、「アリールアルキル」

という用語は、炭素原子が、たとえば、酸素原子で置き換えられた（たとえば、メチレン基）アルキル基（たとえば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-（1-ナフチルオキシ）プロピルなど）を含む、アリール基がアルキル基に連結されるラジカル（たとえば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど）を含むように意図される。

【0699】

上記の用語（たとえば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」及び「ヘテロアリール」）のそれぞれは示されたラジカルの置換された形態及び非置換の形態の双方を含むように意図される。ラジカルの各種の好ましい置換基は以下に提供される。

【0700】

アルキル及びヘテロアルキルのラジカル（並びにアルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルと呼ばれるそれらの基）のための置換基は、1～3に及ぶ数での $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される種々の基であることができ、ゼロ、1又は2の置換基を有する基が特に好ましい。 R' 、 R'' 及び R''' はそれぞれ独立して水素、非置換の（C1～C8）アルキル及びヘテロアルキル、非置換のアリール、1～3のハロゲンで置換されたアリール、非置換のアルキル、アルコキシ、又はチオアルコキシ基、又はアリール（C1～C4）アルキル基を指す。 R' と R'' が同一の窒素に連結する場合、それらは窒素原子と結合して5-、6-又は7-員環を形成することができる。たとえば、 $-NR'R''$ は1-ピロリジニル及び4-モルフォリニルを含むように意図される。通常、アルキル基又はヘテロアルキル基は、0～3の置換基を有し、本願で開示する実施形態では、2以下の置換基を有する基が好ましい。さらに好ましくは、アルキル又はヘテロアルキルのラジカルは、非置換又は一置換である。最も好ましくは、アルキル又はヘテロアルキルのラジカルは、非置換である。置換基の上記の考察から、当業者は、「アルキル」という用語がトリハロアルキル（たとえば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ ）のような基を含むように意図されることを理解するであろう。

【0701】

アルキル又はヘテロアルキルのラジカルのための好ましい置換基は、 R' 及び R'' が上記で定義されたような OR' 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される。さらに好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される。

【0702】

同様に、アリール基及びヘテロアリール基のための置換基は、多様であり、ゼロから、芳香族環系の限定されない価数の総数に及ぶ数で、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-N_3$ 、 $-CH$ （

10

20

30

40

50

Ph)₂、パーフルオロ(C1～C4)アルコキシ及びパーフルオロ(C1～C4)アルキルから選択され、式中、R'、R''及びR'''は独立してハロゲン、(C1～C8)アルキル及びヘテロアルキル、非置換のアリール及びヘテロアリール、(非置換のアリール)－(C1～C4)アルキル及び(非置換のアリール)オキシ－(C1～C4)アルキルから選択される。アリール基が1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンである場合、それは、置換された又は非置換の(C3～C7)スピロシクロアルキル基によって置換されてもよい。(C3～C7)スピロシクロアルキル基は、「シクロアルキル」について本明細書で定義されるのと同様の方法で置換されてもよい。通常、アリール基又はヘテロアリール基はゼロ～3の置換基を有するが、本願で開示する実施形態では、2以下の置換基を有する基が好ましい。一実施形態では、アリール基又はヘテロアリール基は非置換又は一置換である。別の実施形態では、アリール基又はヘテロアリール基は非置換である。

10

【0703】

アリール基及びヘテロアリール基についての好ましい置換基は、ハロゲン、OR'、－OC(O)R'、－NR'R''、－SR'、－R'、－CN、－NO₂、－CO₂R'、－CONR'R''、－C(O)R'、－OC(O)NR'R''、－NR''C(O)R'、－S(O)R'、－SO₂R'、－SO₂NR'R''、－NR''SO₂R、－N₃、－CH(Ph)₂、パーフルオロ(C1～C4)アルコキシ及びパーフルオロ(C1～C4)アルキルから選択され、式中、R'及びR''は上で定義されたとおりである。さらに好ましい置換基は、ハロゲン、－OR'、－OC(O)R'、－NR'R''、－R'、－CN、－NO₂、－CO₂R'、－CONR'R''、－NR''C(O)R'、－SO₂R'、

20

【0704】

置換基－CO₂Hは、本明細書で使用されるとき、そのための生物学的等価性の置換を含む。たとえば、The Practice of Medicinal Chemistry; Wermuth, C. G. 編; Academic Press: New York, 1996; p. 203を参照のこと。

【0705】

アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上での置換基の2つは、式－T－C(O)－(CH₂)_q－U－の置換基で任意に置き換えられてもよく、式中、T及びUは独立して－NH－、－O－、－CH₂－又は単結合であり、qは0～2の整数である。或いは、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上での置換基の2つは、式－A－(CH₂)_r－B－の置換基で任意に置き換えられてもよく、式中、A及びBは独立して－CH₂－、－O－、－NH－、－S－、－S(O)－、－S(O)₂－、－S(O)₂NR'－又は単結合であり、rは1～3の整数である。そのように形成された新しい環の単結合の1つは、任意で二重結合によって置き換えられてもよい。或いは、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上での置換基の2つは、式－(CH₂)_s－X－(CH₂)_t－の置換基で任意に置き換えられてもよく、式中、s及びtは独立して0～3の整数であり、Xは、－O－、－NR'－、－S－、－S(O)－、－S(O)₂－又は－S(O)₂NR'－である。－NR'－及び－S(O)₂NR'－における置換基R'は

30

40

【図 1】

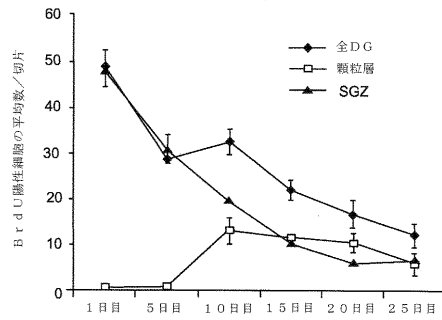


図 1

【図 2】

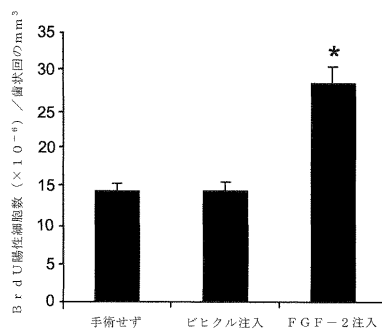


図 2

【図 4】

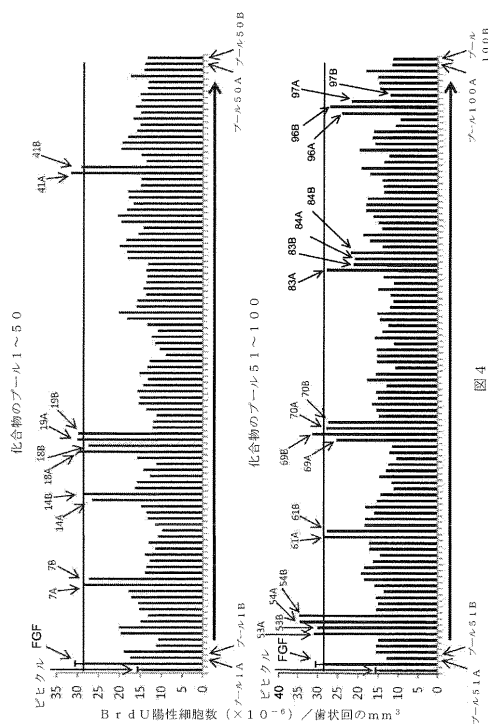


図 4

【図 3】

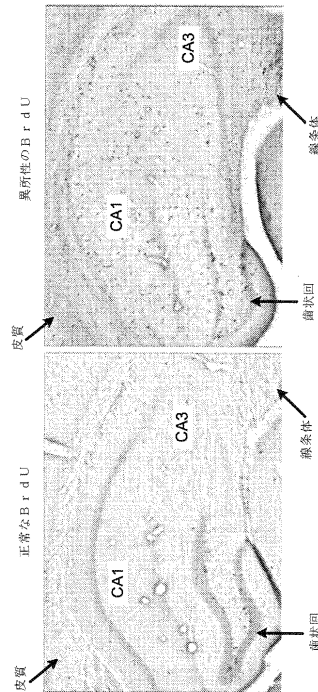


図 3

【図 5】

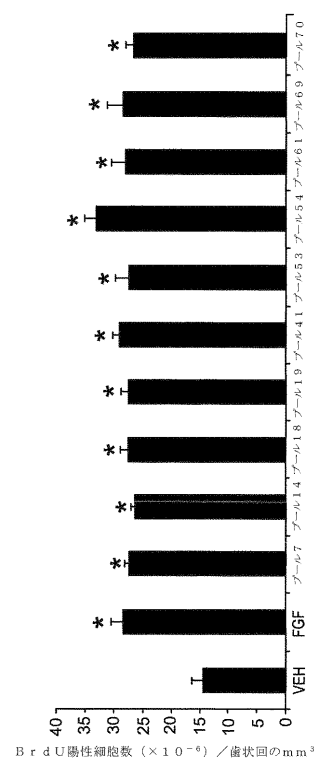


図 5

【図 8】

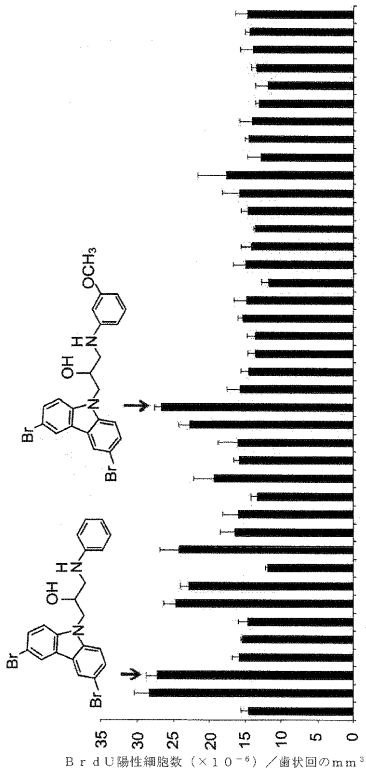


図 8

【図 9 - 1】

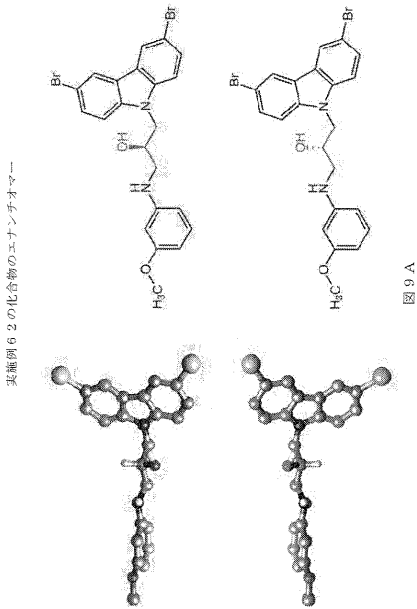


図 9 A

【図 9 - 2】

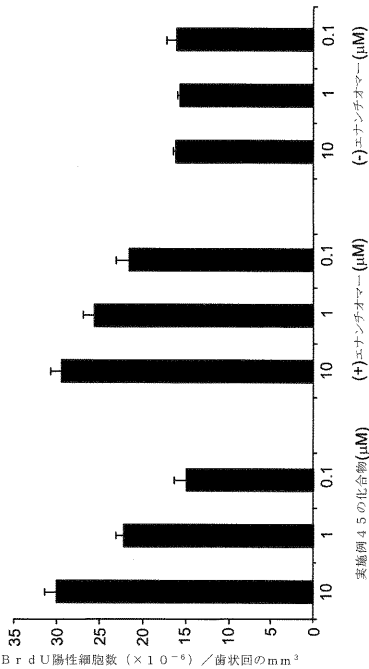


図 9 B

【図 10 - 1】

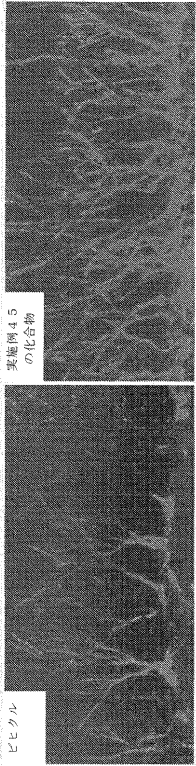
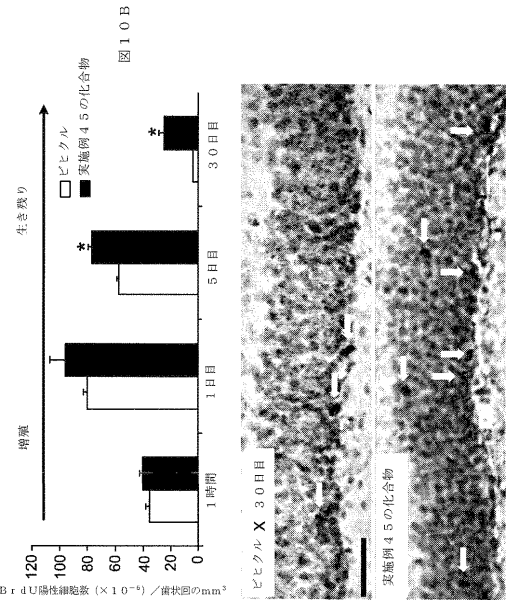
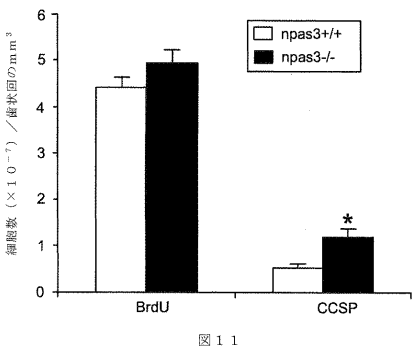


図 10 A

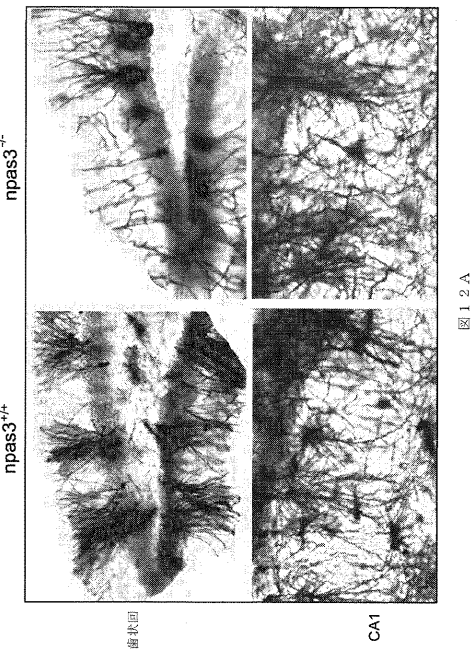
【図 10-2】



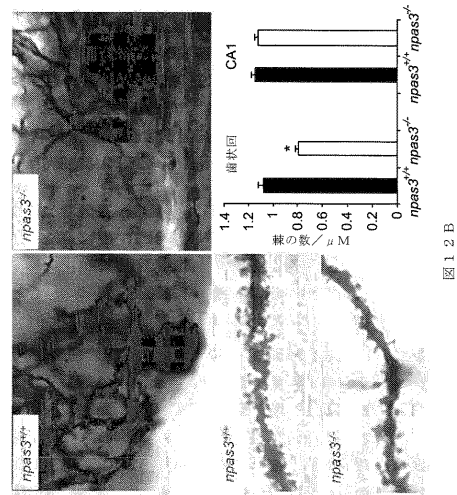
【図 11】



【図 12-1】



【図 12-2】



【図 1 3 - 1】

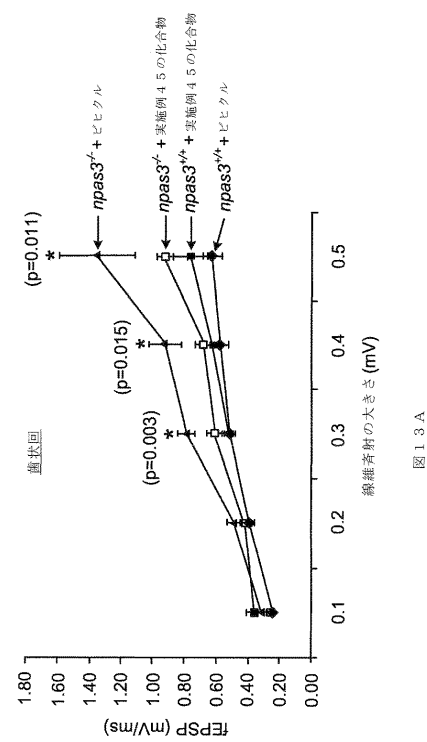


図 1 3 A

【図 1 3 - 2】

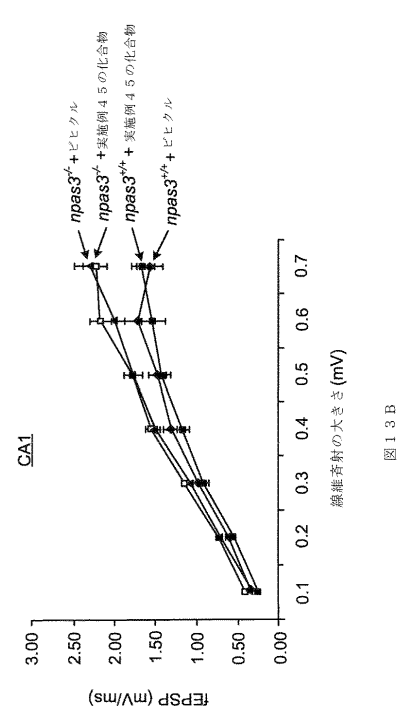


図 1 3 B

【図 1 4】

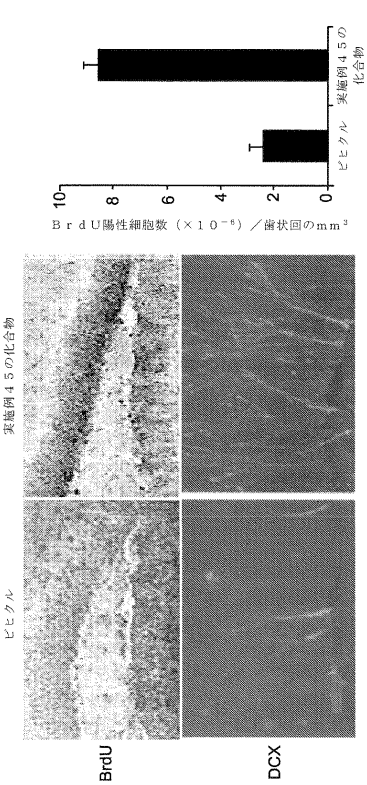


図 1 4

【図 1 5】

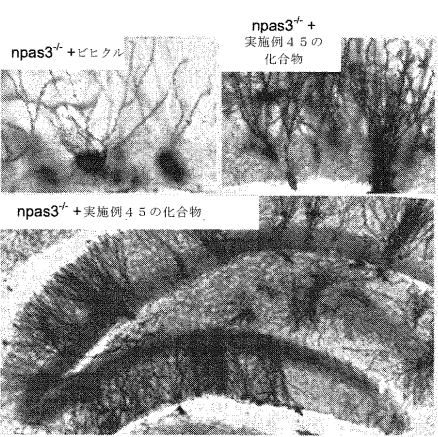


図 1 5

【図 16】

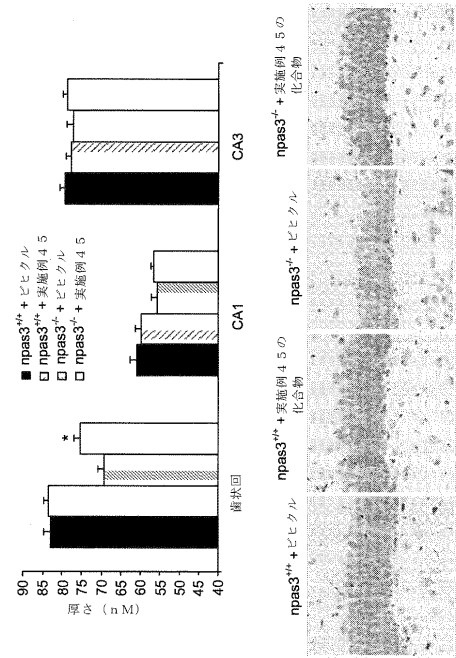


図 16

【図 17】

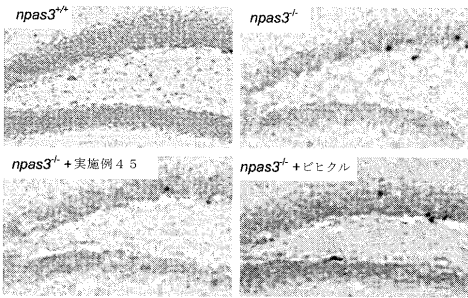


図 17

【図 18 - 1】

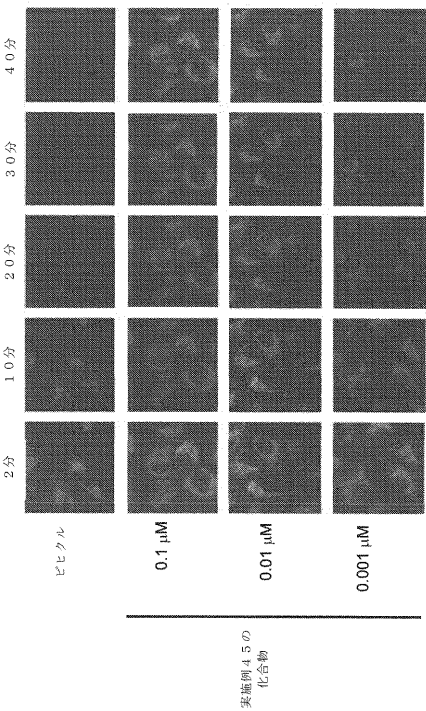


図 18 A

【図 18 - 2】

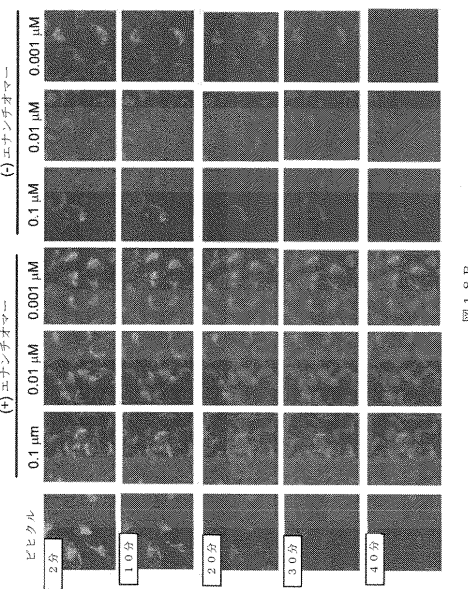


図 18 B

【図 19-1】

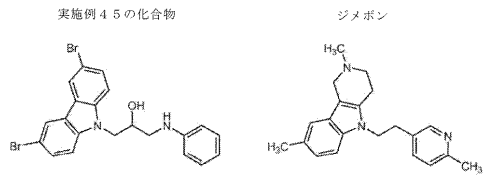


図 19 A

【図 19-2】

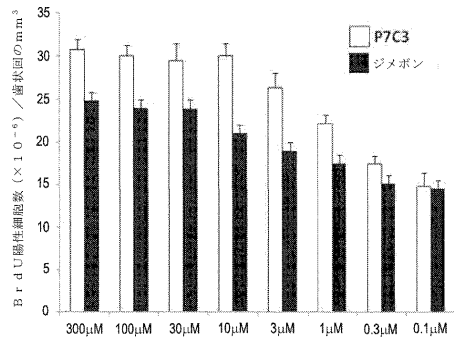


図 19 B

【図 19-3】

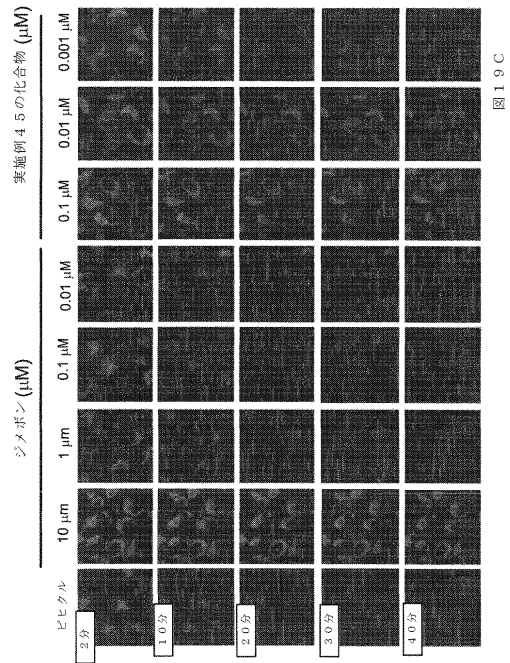


図 19 C

【図 20-1】

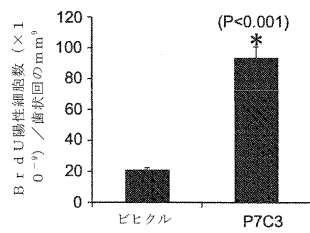
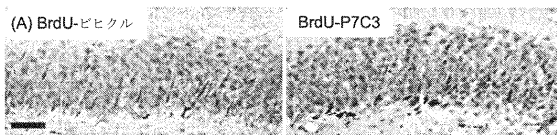


図 20 A

【図 20-2】

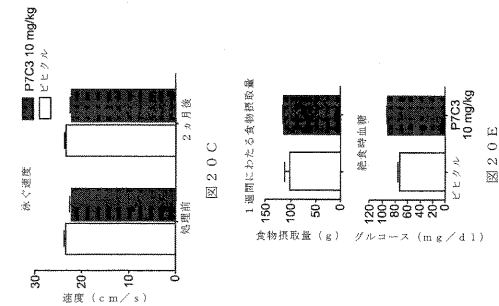


図 20 E

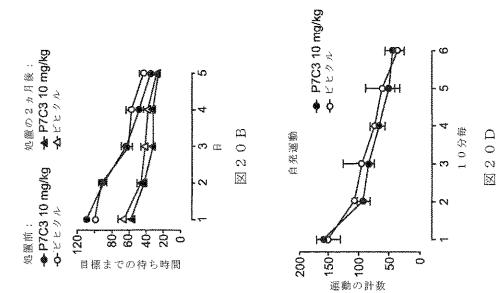
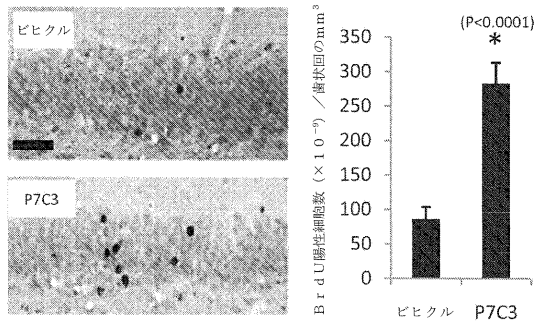
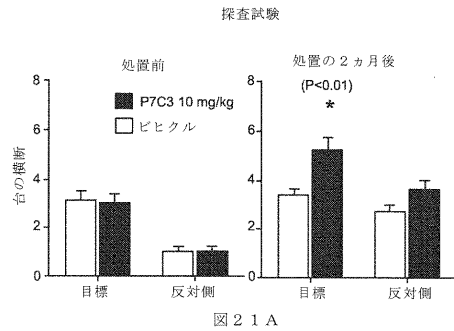
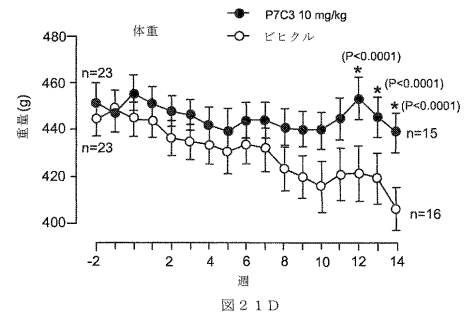
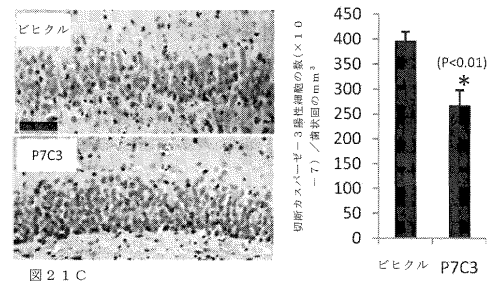


図 20 D

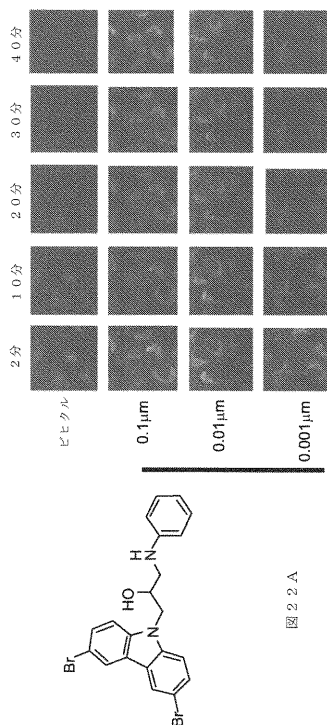
【図 2 1 - 1】



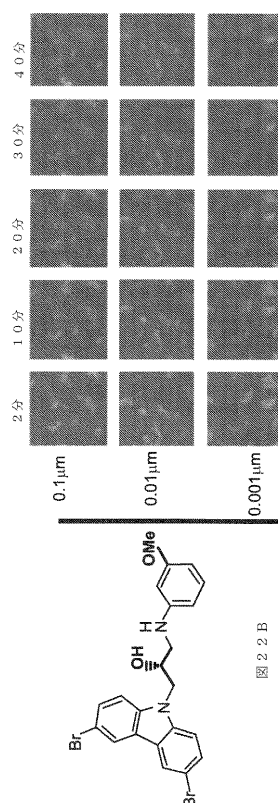
【図 2 1 - 2】



【図 2 2 - 1】



【図 2 2 - 2】



【図 2 2 - 3】

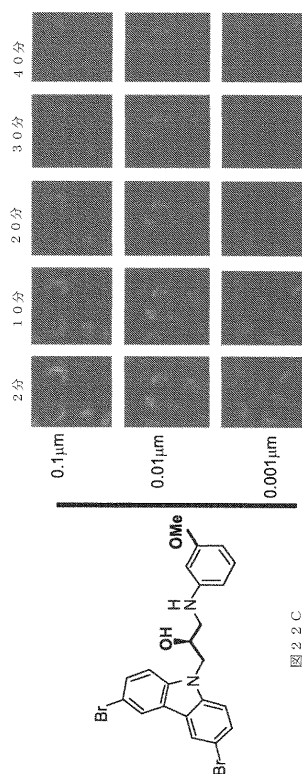


図 2 2 C

【図 2 2 - 4】

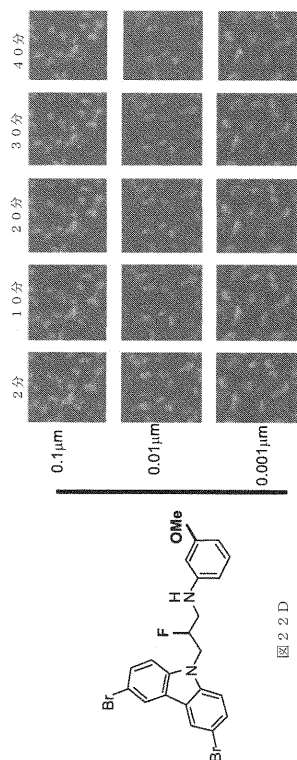


図 2 2 D

【図 2 2 - 5】

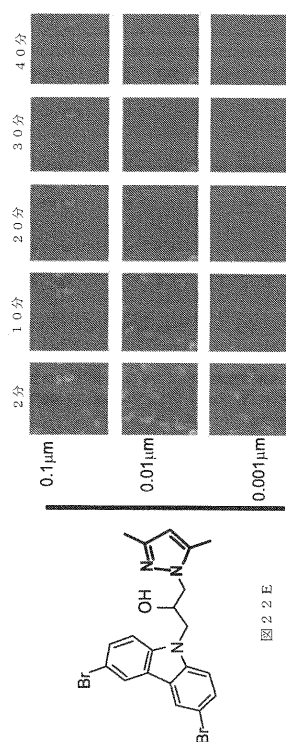


図 2 2 E

【図 2 2 - 6】

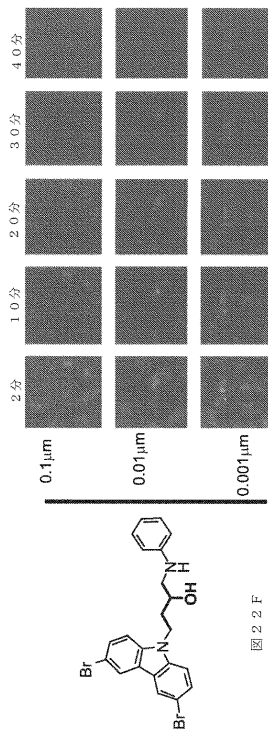


図 2 2 F

【図 2 3】

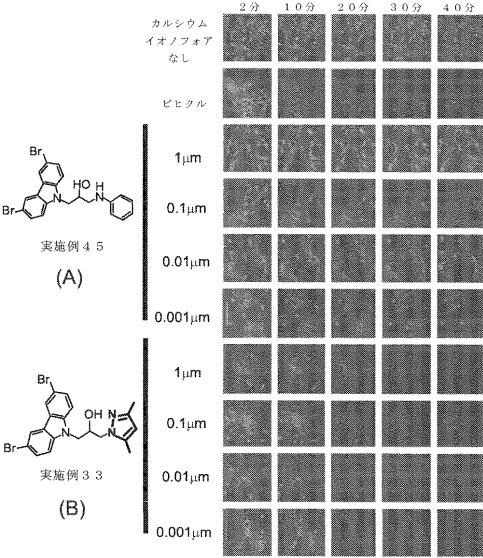


図 2 3

【図 2 4 - 1】

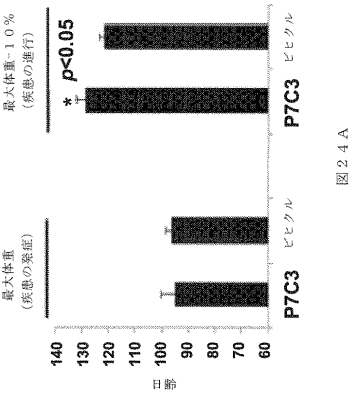


図 2 4 A

【図 2 4 - 2】

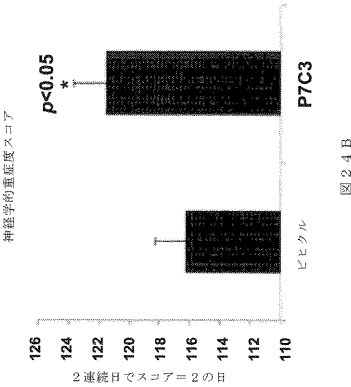


図 2 4 B

【図 2 4 - 3】

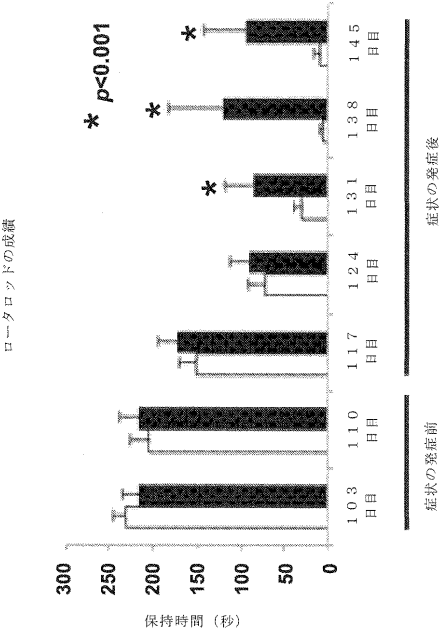
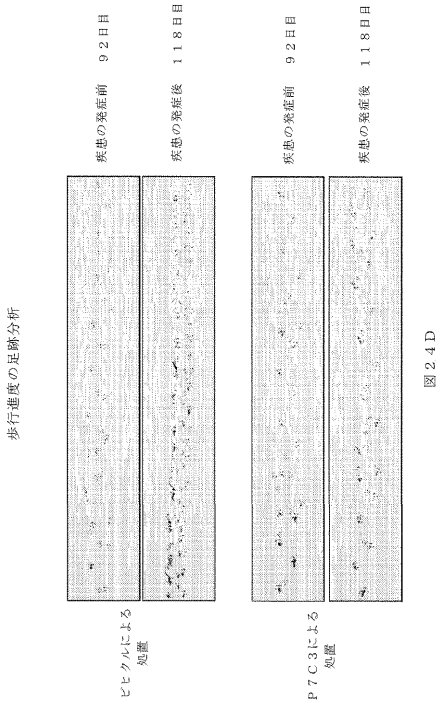
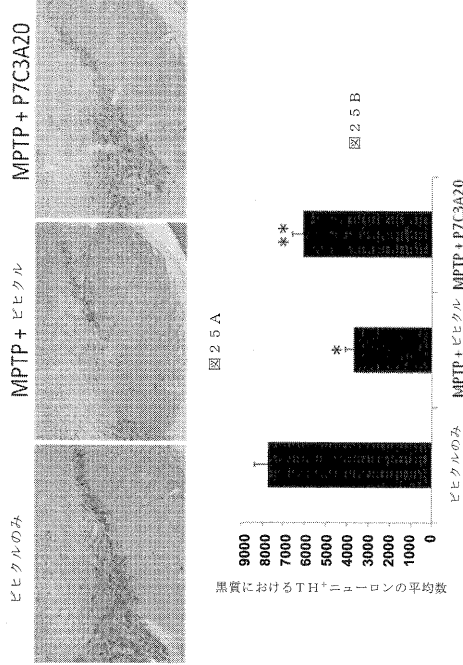


図 2 4 C

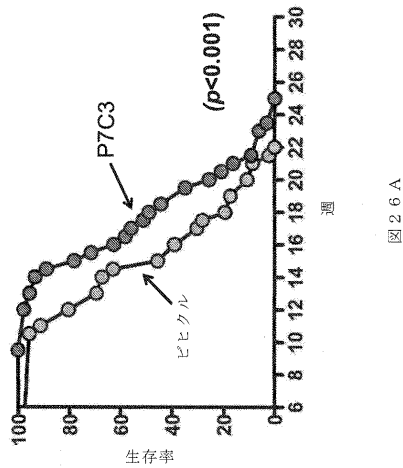
【図 2 4 - 4】



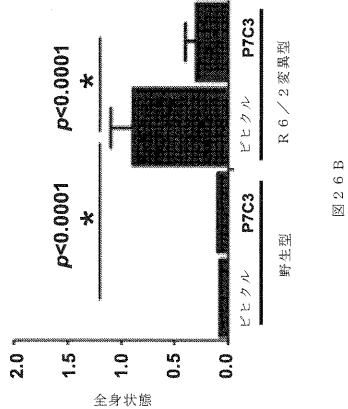
【図 2 5】



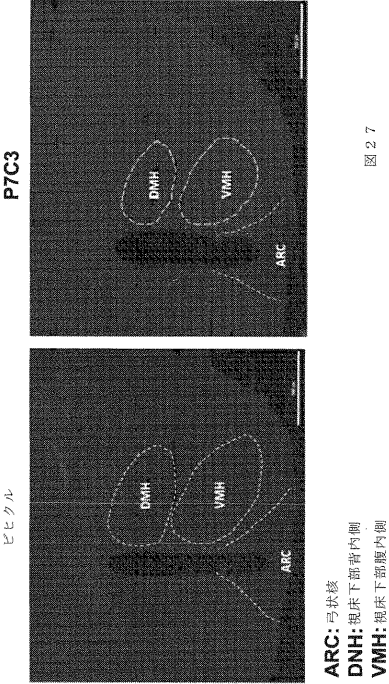
【図 2 6 - 1】



【図 2 6 - 2】



【図 27】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/4188	(2006.01)	A 6 1 K	31/4188	
A 6 1 K	31/69	(2006.01)	A 6 1 K	31/69	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
C 0 7 D	209/08	(2006.01)	C 0 7 D	209/08	
C 0 7 D	209/88	(2006.01)	C 0 7 D	209/88	C S P
C 0 7 D	413/06	(2006.01)	C 0 7 D	413/06	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 3 A
C 0 7 D	401/06	(2006.01)	C 0 7 D	401/06	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	403/06	(2006.01)	C 0 7 D	403/06	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	495/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 3
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
			C 0 7 D	471/04	1 0 3 S

(72)発明者 スティーブン・エル・マクナイト

アメリカ合衆国 7 5 3 9 0 テキサス州ダラス、ハリー・ハインズ・ブルバード 5 3 2 3 番

(72)発明者 アンドリュー・エイ・ピーパー

アメリカ合衆国 7 5 0 9 3 テキサス州ブレイノ、メドウヘイブン・ドライブ 5 7 2 0 番

(72)発明者 ジョゼフ・エム・レディ

アメリカ合衆国 7 5 0 0 7 テキサス州キャロルトン、リバーサイド・ドライブ 3 1 5 7 番

(72)発明者 ジェフ・カー・デ・ブラバンダー

アメリカ合衆国 7 5 0 2 2 テキサス州フラワー・マウンド、ポスト・オーク・ロード 4 1 0 0 番

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 0 9 4 6 6 8 (WO, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 0 3 2 3 6 (US, A 1)

特開平 0 4 - 2 1 7 6 5 7 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 7 4 9 7 1 (WO, A 1)

特開 2 0 0 7 - 2 2 3 9 1 6 (JP, A)

国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 9 4 1 7 (WO, A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 1 5 1 6 6 (JP, A)

国際公開第2008/030651 (WO, A1)

国際公開第2007/134136 (WO, A1)

国際公開第2007/092535 (WO, A1)

国際公開第2006/077954 (WO, A1)

ChemMedChem, 2008年, 3(10), 1530-1534

Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry, 2004年, 167(2-3), 163-168

Tetrahedron, 1999年, 55(32), 9801-9816

Farmaco, 1989年, 44(5), 483-93

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/00

A61K 31/00

C07D 401/00

C07D 403/00

C07D 405/00

C07D 413/00

C07D 471/00

C07D 495/00

CAplus/REGISTRY (STN)