

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7524181号
(P7524181)

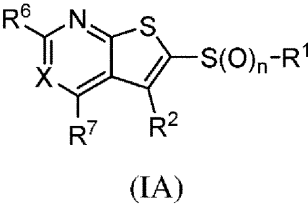
(45)発行日 令和6年7月29日(2024.7.29)

(24)登録日 令和6年7月19日(2024.7.19)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	495/04 1 0 5 A
A 6 1 K	31/4365(2006.01)	C 0 7 D	495/04 C S P
A 6 1 K	31/519(2006.01)	C 0 7 D	495/04 1 0 5 Z
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/4365
A 6 1 P	17/16 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
請求項の数 75 (全358頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-528862(P2021-528862)	(73)特許権者	500429332
(86)(22)出願日	令和1年11月21日(2019.11.21)		ケース ウェスタン リザーブ ユニバー シティ CASE WESTERN RESERV E UNIVERSITY アメリカ合衆国、4 4 1 0 6、オハイオ 州、クリーブランド、ユークリッド ア ベニュー 1 0 9 0 0
(65)公表番号	特表2022-507888(P2022-507888 A)	(73)特許権者	515076507
(43)公表日	令和4年1月18日(2022.1.18)		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 アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス、 オースティン、ウエスト セブンス スト リート 2 1 0
(86)国際出願番号	PCT/US2019/062686	(73)特許権者	521218076
(87)国際公開番号	WO2020/106998		最終頁に続く
(87)国際公開日	令和2年5月28日(2020.5.28)		
審査請求日	令和4年11月18日(2022.11.18)		
(31)優先権主張番号	62/770,571		
(32)優先日	平成30年11月21日(2018.11.21)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 短鎖デヒドロゲナーゼ活性を調節する組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式 (I A) :
【化 1 】



(式中、
R¹は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルキレンーシクロアルキル、アル
キレンーアルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレンーヘテロシクリルであり；
R²は、－NH₂、CN又は－NH C (O) アルキルであり；
R⁶は、1つ以上の R³で任意選択的に置換されている 8 ～ 1 0 員縮合二環式ヘテロアリ
ールであり；
R⁷は、それぞれ1つ以上の R⁴で任意選択的に置換されているアルキル、ハロアルキル
、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、－C (O) －アルキル
、－C (O) O－アルキル又は－C (O) N R⁵－アルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$ (アルキレン $-OH$)、 $-N(R^5)$ (アルキレン $-O-$ アルキル)、アルキル、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ (アルキレン $-OH$)、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり、ここで、前記シクロアルキル及び前記ヘテロシクリルは、それぞれ R^{10} で任意選択的に置換され；

R^4 は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-S(O)_m-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、アルキル、 $-O-$ アルキレン $-O-$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は R^8 で任意選択的に置換されている $-O-$ アルキレン $-アリール$ であり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換されている $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^9)_2$ 、 $-O-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-O-$ アルキレン $-COOH$ 又は $-S(O)_m-$ アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、前記ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R^9 は、 H 若しくはアルキルであるか、又は2つの R^9 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 $S(O)_t$ 若しくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

R^{10} は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1又は2であり；

n は、0、1又は2であり；及び

t は、0、1又は2である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物。

【請求項2】

R^1 は、3～6員シクロアルキル、 $-(C_1\sim C_6\text{アルキレン})-(3\sim 6\text{員シクロアルキル})$ 又は $-(C_1\sim C_6\text{アルキレン})-(C_1\sim C_6\text{アルコキシ})$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_p-$ シクロプロピル、 $-(CH_2)_p-$ シクロブチル、 $-(CH_2)_p-$ シクロペンチル又は $-(CH_2)_p-$ シクロヘキシルであり、ここで、 p は、1、2又は3である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、 $-(C_1\sim C_6\text{アルキレン})-(C_1\sim C_6\text{アルコキシ})$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^2 は、 $-NH_2$ である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^6 は、それぞれ独立して、 O 、 S 又は N である1～4個のヘテロ原子環メンバーを有する8～10員二環式ヘテロアリールであり、該 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されている、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、3～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $-C(O)(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 又は $-C(O)NR^5(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ である、請求項1～6のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

載の化合物。

【請求項 8】

R^7 は、それぞれ 1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3 ～ 6 員シクロアルキル又は 5 ～ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^7 は、それぞれ 1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は 3 ～ 6 員シクロアルキルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^7 は、それぞれ独立して、O、S 又は N である 1 ～ 2 個のヘテロ原子環メンバーを有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、該 R^7 は、1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R^3 は、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 13】

R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)-(3 \sim 6 \text{ 員シクロアルキル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3 ～ 6 員シクロアルキル又は 3 ～ 6 員ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

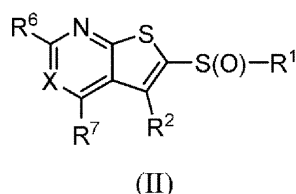
R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

式 (II) :

30

【化 2】



(式中、

R^1 は、3 ～ 6 員シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(3 \sim 6 \text{ 員シクロアルキル})$ 、3 ～ 6 員ヘテロシクリル又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(3 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり；

40

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、1 つ以上の R^3 で任意選択的に置換されている 8 ～ 10 員縮合二環式ヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ 1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されているアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-C(O)NR^5-$ アルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)($ アルキレン $-OH)$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、

50

—C(O)N(R⁵)₂、—C(O)N(R⁵) (アルキレン—OH)、—C(O)—アルキル、—C(O)O—アルキル又は—S(O)_m—アルキルであり；

R⁴は、オキソ、ハロゲン、—CN、—N(R⁵)₂、—OH、—O—アルキレン—OH、—S(O)_m—アルキル、—C(O)—アルキル、—C(O)—シクロアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はR⁸で任意選択的に置換されている—アルキレン—アリアルであり；

各R⁵は、独立して、H、アルキル、—OHで任意選択的に置換されている—アルキレン—OH、—アルキレン—NH₂、—アルキレン—N(R⁹)₂、—アルキレン—O—アルキレン—OH、—アルキレン—O—アルキレン—NH₂、—C(O)—アルキル、—C(O)O—アルキル、—アルキレン—COOH又は—S(O)_m—アルキルであるか；又は
代わりに、2つのR⁵は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、前記ヘテロ環は、R⁸で任意選択的に置換され；

R⁸は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R⁹は、H若しくはアルキルであるか、又は2つのR⁹は、それらが結合されているN原子と共に、O、S(O)_t若しくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

Xは、N又はCHであり；

mは、0、1又は2であり；及び

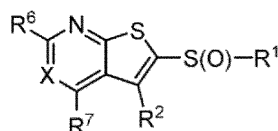
tは、0、1又は2である）

の構造を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物。

【請求項16】

式(II)：

【化3】



(II)

(式中、

R¹は、シクロアルキル、アルキレン—シクロアルキル、アルキレン—アルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレン—ヘテロシクリルであり；

R²は、—NH₂、CN又は—NHC(O)アルキルであり；

R⁶は、1つ以上のR³で任意選択的に置換されている8～10員縮合二環式ヘテロアリアルであり；

R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されているC₁～C₆ハロアルキル、アリアル又はヘテロアリアルであり；

R³は、オキソ、—OH、—O—アルキレン—N(R⁵)₂、—N(R⁵)₂、—N(R⁵) (アルキレン—OH)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、—C(O)N(R⁵)₂、—C(O)N(R⁵) (アルキレン—OH)、—C(O)—アルキル、—C(O)O—アルキル又は—S(O)_m—アルキルであり；

各R⁵は、独立して、H、アルキル、—OHで任意選択的に置換されている—アルキレン—OH、—アルキレン—NH₂、—アルキレン—N(R⁹)₂、—アルキレン—O—アルキレン—OH、—アルキレン—O—アルキレン—NH₂、—C(O)—アルキル、—アルキレン—COOH、—C(O)O—アルキル又は—S(O)_m—アルキルであるか；又は
代わりに、2つのR⁵は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、前記ヘテロ環は、R⁸で任意選択的に置換され；

R^4 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、 N 又は CH であり；及び

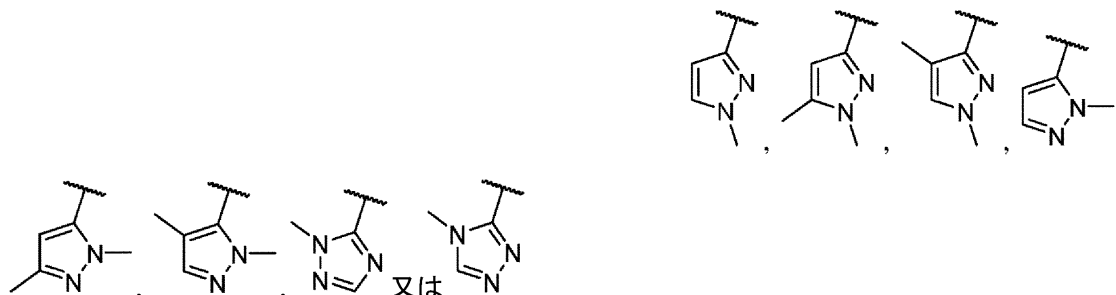
m は、0、1 又は 2 である）

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物。

【請求項 17】

R^7 は、

【化 4】



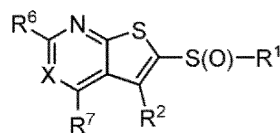
10

である、請求項 15 又は 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

式 (II)：

【化 5】



(II)

20

(式中、

R^1 は、シクロアルキル、 $-$ アルキレン $-$ シクロアルキル、 $-$ アルキレン $-$ アルコキシ、ヘテロシクリル又は $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、1 つ以上の R^3 で任意選択的に置換されている 8 ～ 10 員縮合二環式ヘテロアリールであり；

R^7 は、1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている 3 ～ 6 員シクロアルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$ (アルキレン $-OH$)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ (アルキレン $-OH$)、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり；

R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換されている $-$ アルキレン $-OH$ 、 $-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-$ アルキレン $-N(R^9)_2$ 、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-$ アルキレン $-COOH$ 、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであるか；又は代わりに、2 つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する 4 ～ 7 員ヘテロ環を形成することができ、ここで、前記ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1 又は 2 である）

30

40

50

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物。

【請求項 19】

R^7 は、シクロプロピルである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^1 は、3～6 員シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(3 \sim 6 \text{ 員シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ})$ 、3～6 員ヘテロシクリル又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(3 \sim 6 \text{ 員ヘテロ環})$ である、請求項 18 又は 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^1 は、3～6 員シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(3 \sim 6 \text{ 員シクロアルキル})$ 又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ})$ である、請求項 18 又は 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_p$ -シクロプロピル、 $-(CH_2)_p$ -シクロブチル、 $-(CH_2)_p$ -シクロペンチル又は $-(CH_2)_p$ -シクロヘキシルであり、ここで、 p は、1、2 又は 3 である、請求項 18 又は 19 に記載の化合物。

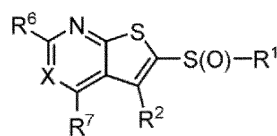
【請求項 23】

R^3 は、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ である、請求項 18～22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

式 (II) :

【化 6】



(II)

(式中、

R^1 は、シクロアルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{アルコキシ}$ 、ヘテロシクリル又は $-\text{アルキレン}-\text{ヘテロシクリル}$ であり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)\text{アルキル}$ であり；

R^6 は、1 つ以上の R^3 で置換されている 8～10 員縮合二環式ヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ 1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されているハロアルキル、シクロアルキル、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)-\text{アルキル}$ 、 $-C(O)O-\text{アルキル}$ 又は $-C(O)NR^5-\text{アルキル}$ であり；

R^3 は、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}-OH)$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり；

R^4 は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-\text{アルキレン}-OH$ 、 $-S(O)_m-\text{アルキル}$ 、 $-C(O)-\text{アルキル}$ 、 $-C(O)-\text{シクロアルキル}$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル 又は R^8 で任意選択的に置換されている $-\text{アルキレン}-\text{アリール}$ であり；

各 R^5 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-OH$ で任意選択的に置換されている $-$ (

$C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-OH$ 、 $-アルキレン-NH_2$ 、 $-アルキレン-N(R^9)_2$ 、 $-アルキレン-O-アルキレン-OH$ 、 $-アルキレン-O-アルキレン-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $アルキレン-COOH$ 又は $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であるか；又は

代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、O、S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する 4～7 員ヘテロ環を形成することができ、ここで、前記ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、N 又は CH であり；

m は、0、1 又は 2 である）

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物。

【請求項 25】

R^3 は、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 又は $-N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}-OH)$ である、請求項 24 に記載の化合物。

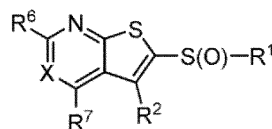
【請求項 26】

R^5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 又は $-S(O)_2(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ である、請求項 24 又は 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

式 (II)：

【化 7】



(II)

(式中、

R^1 は、シクロアルキル、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-アルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレン-ヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、CN 又は $-NHC(O) \text{ アルキル}$ であり；

R^6 は、それぞれ 1 つ以上の R^3 で任意選択的に置換されている 8～10 員縮合二環式ヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ 1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されているアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)O-アルキル$ 又は $-C(O)NR^5-アルキル$ であり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-アルキレン-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(アルキレン-OH)$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)O-アルキル$ 又は $-S(O)_m-アルキル$ であり、

R^4 は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-アルキレン-OH$ 、 $-S(O)_m-アルキル$ 、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)-シクロアルキル$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は R^8 で任意選択的に置換されている $-アルキレン-アリール$ であり；

各 R^5 は、独立して、H、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換されている $-アルキレン-OH$ 、 $-アルキレン-O-アルキレン-OH$ 、 $-アルキレン-O-アルキレン-NH_2$ 、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)O-アルキル$ 又は $-S(O)_m-アルキル$ であるか；又は

代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、O、S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する 4～7 員ヘテロ環を形成することができ

10

20

30

40

50

、ここで、前記ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

Xは、N又はCHであり；及び

mは、0、1又は2である）

の構造を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物。

【請求項28】

R^6 は、1つ以上の R^3 で置換されている、請求項27に記載の化合物。

【請求項29】

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、6～10員アリール、3～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 又は $-C(O)NR^5(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ である、請求項27又は28に記載の化合物。

【請求項30】

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである、請求項27又は28に記載の化合物。

【請求項31】

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリールである、請求項27又は28に記載の化合物。

【請求項32】

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピラゾール又はトリアゾールである、請求項27又は28に記載の化合物。

【請求項33】

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル又はトリアゾールである、請求項27又は28に記載の化合物。

【請求項34】

R^7 は、 $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル又はトリアゾールである、請求項27又は28に記載の化合物。

【請求項35】

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(3 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_6 \text{アルコキシ})$ 、3～6員ヘテロシクリル又は $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(3 \sim 6 \text{員ヘテロ環シクリル})$ である、請求項27～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_p$ -シクロプロピル、 $-(CH_2)_p$ -シクロブチル、 $-(CH_2)_p$ -シクロペンチル又は $-(CH_2)_p$ -シクロヘキシルであり、ここで、pは、1、2又は3である、請求項27～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項37】

R^1 は、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_3 \text{アルコキシ})$ 、 $-(CH_2)_p$ -シクロプロピル、 $-(CH_2)_p$ -シクロブチル、 $-(CH_2)_p$ -シクロペンチル又は $-(CH_2)_p$ -シクロヘキシルであり、ここで、pは、1、2又は3である、請求項27～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項38】

R^1 は、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_3 \text{アルコキシ})$ である、請求項27～34のいずれか一項に記載の化合物。

4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項39】

R^3 は、 $-O-(C_1\sim C_6\text{アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1\sim C_6\text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1\sim C_6\text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ である、請求項27～38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項40】

R^3 は、 $-OH$ 又は $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項27～39のいずれか一項に記載の化合物。

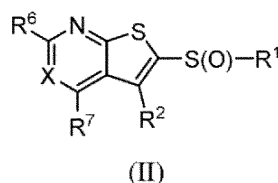
【請求項41】

X は CH であり、及び R^2 は $-NH_2$ である、請求項27～40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項42】

式(II)：

【化8】



(式中、

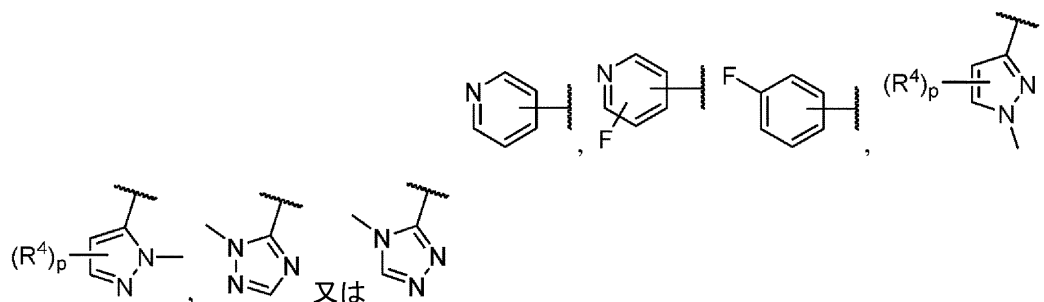
R^1 は、シクロブチル又は $-(C_1\sim C_4\text{アルキレン})-(C_1\sim C_3\text{アルコキシ})$ であり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)\text{アルキル}$ であり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されている8～10員縮合二環式ヘテロアリールであり；

R^7 は、 $-CF_3$ 、イソプロピル、

【化9】



であり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O\text{-アルキレン}-OH$ 、 $-O\text{-アルキレン}-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(\text{アルキレン}-OH)$ 、 $-N(R^5)(\text{アルキレン}-O\text{-アルキル})$ 、アルキル、 $-アルキレン}-OH$ 、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(\text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)\text{-アルキル}$ 、 $-C(O)O\text{-アルキル}$ 又は $-S(O)_m\text{-アルキル}$ であり、ここで、前記シクロアルキル及び前記ヘテロシクリルは、それぞれ R^{10} で任意選択的に置換され；

R^4 は、 $C_1\sim C_3$ アルキルであり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換されている $-アルキレン}-OH$ 、 $-アルキレン}-NH_2$ 、 $-アルキレン}-N(R^9)_2$ 、 $-アルキレン}-O\text{-アルキレン}-OH$ 、 $-アルキレン}-O\text{-アルキレン}-NH_2$ 、 $-C(O)\text{-アルキル}$ 、 $-C(O)$

） O −アルキル、 −アルキレン−COOH 又は −S(O)_m −アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4〜7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、前記ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R^9 は、 H 若しくはアルキルであるか、又は2つの R^9 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S(O)_t 若しくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4〜7員ヘテロ環を形成することができ；

R^{10} は、 −OH 、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1又は2であり；

p は、0又は1であり；及び

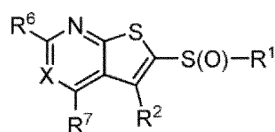
t は、0、1又は2である）

の構造を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物。

【請求項43】

式(II)：

【化10】



(II)

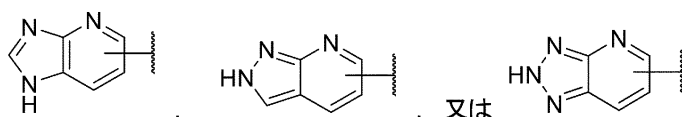
(式中、

R^1 は、シクロブチル又は $\text{−(C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキレン)−(C}_1\sim\text{C}_3\text{アルコキシ)}$ であり；

R^2 は、 −NH_2 であり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されている、

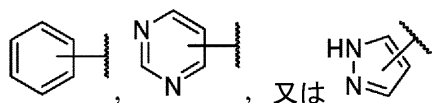
【化11】



であり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている −CF_3 、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、

【化12】



であり；

R^3 は、 −NH_2 、 $\text{−NH(C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル)}$ 、 $\text{−NH(C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキレン)−OH}$ 又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル}$ であり；

R^4 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル}$ であり；及び

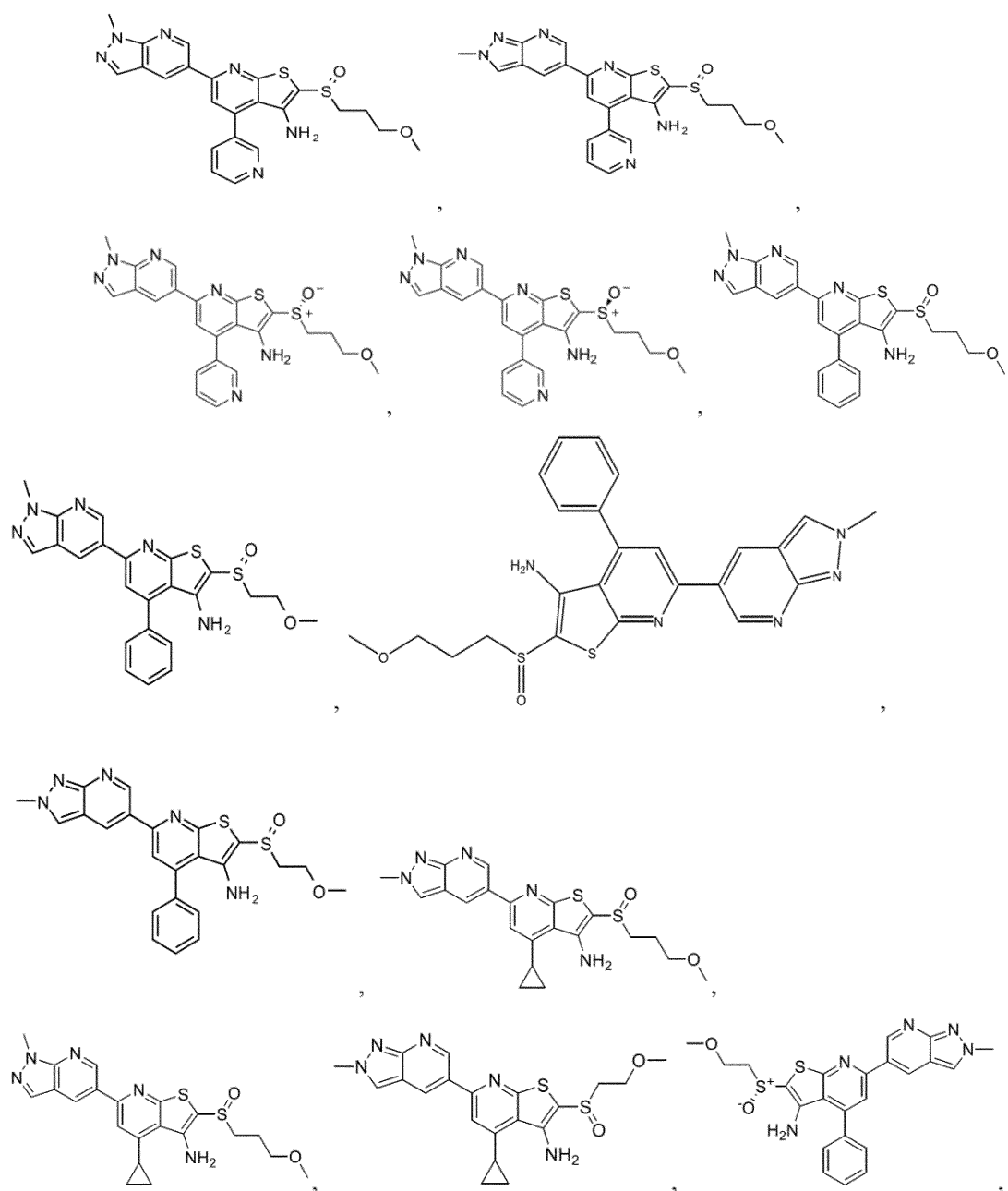
X は、 CH である）

の構造を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若

しくは溶媒和物。

【請求項 4 4】

【化 1 3】



10

20

30

40

50

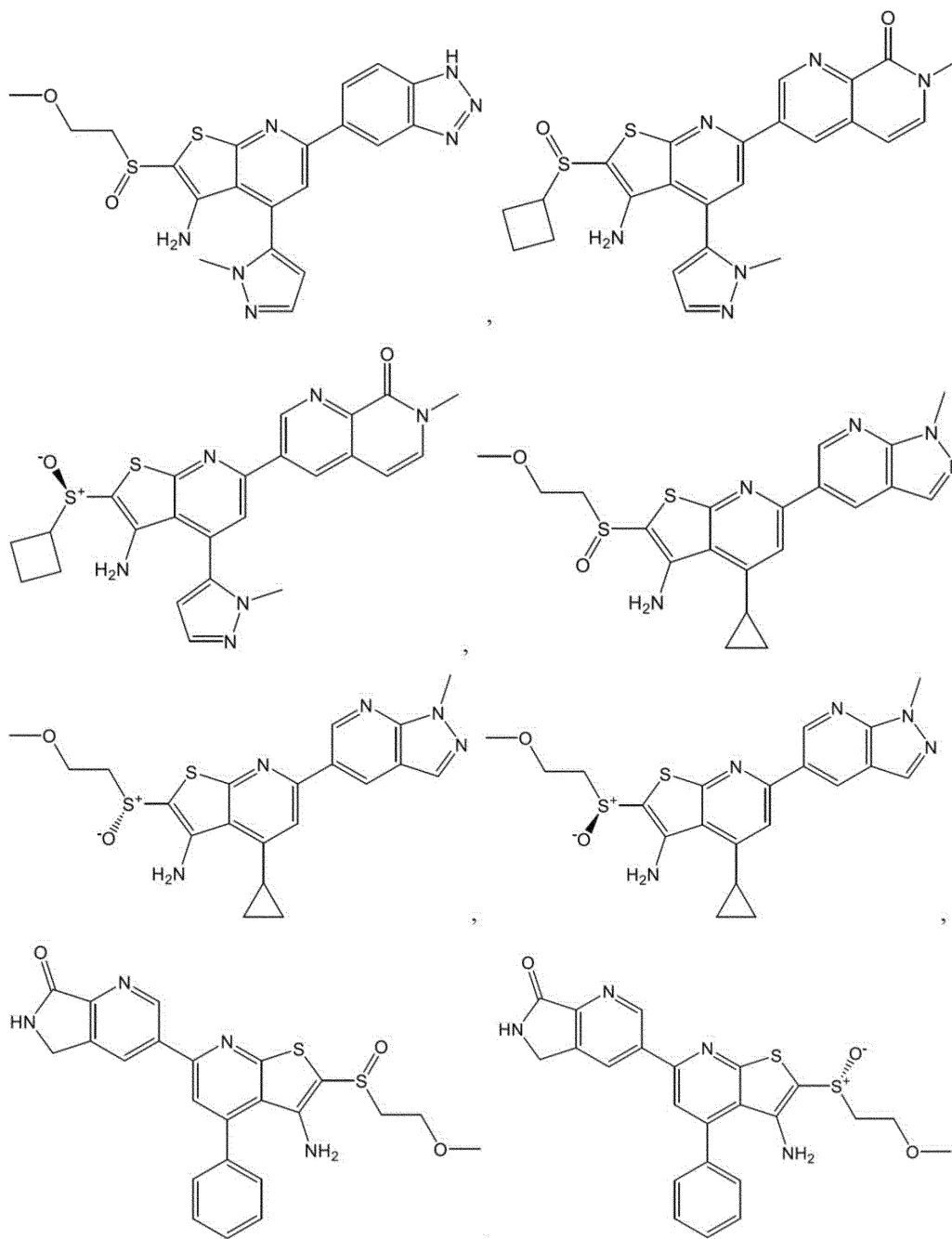
Chemical structures of two compounds, 1 and 2, separated by a plus sign.

Compound 1 (left): A pyrazoloquinoline core. The pyrazole ring is substituted with a methyl group (CH₃) and a benzyl group (CH₂Ph). The quinoline ring is substituted with an amino group (NH₂) and a cyclobutylsulfonyl group (SO₂C₄H₇).

Compound 2 (right): A pyrazoloquinoline core. The pyrazole ring is substituted with a methyl group (CH₃) and a trifluoromethyl group (CF₃). The quinoline ring is substituted with an acetamido group (NHCOCH₃) and a methoxyethylthio group (SCH₂CH₂OC(=O)CH₃).

50

【化 1 5】



10

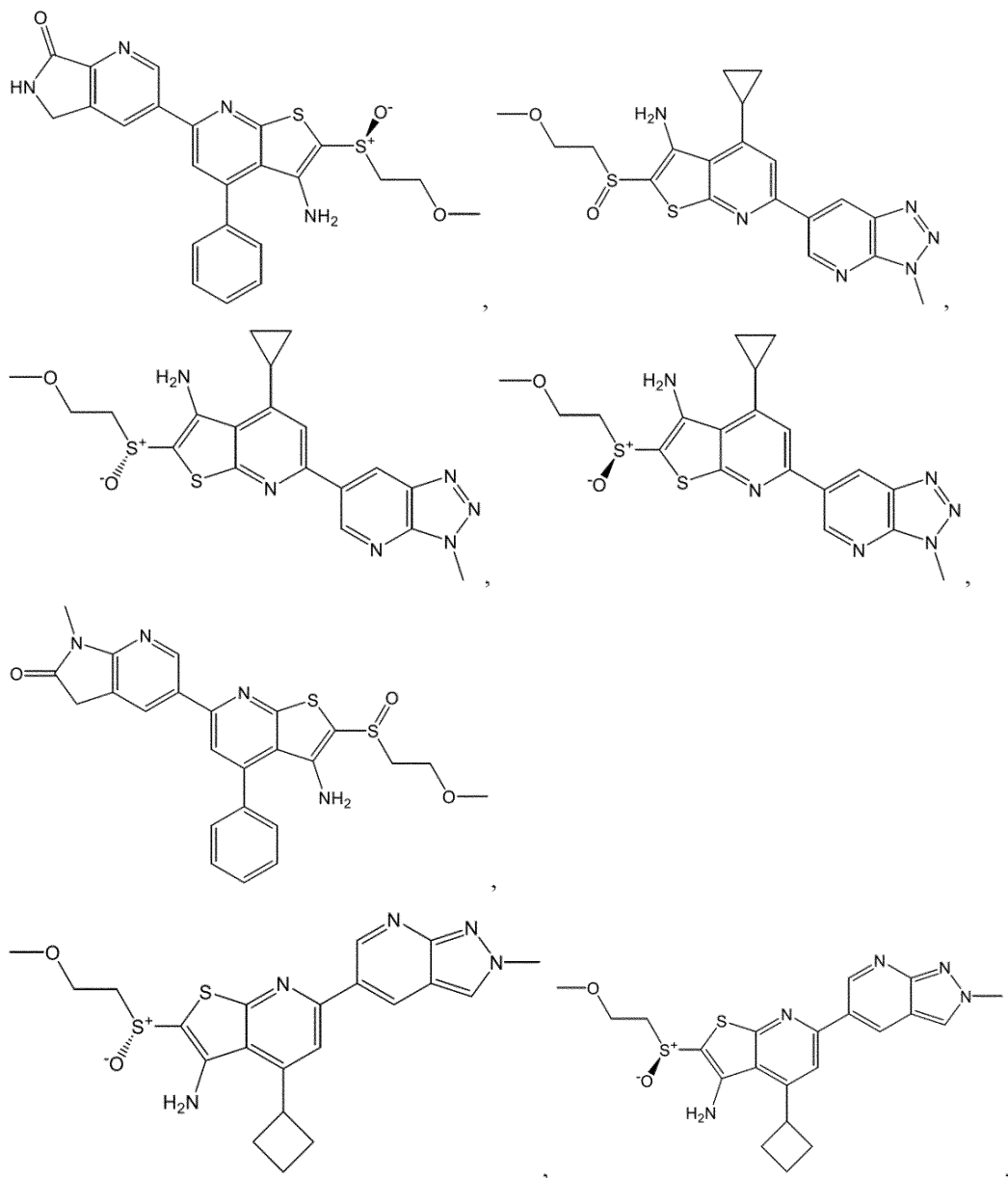
20

30

40

50

【化 16】



10

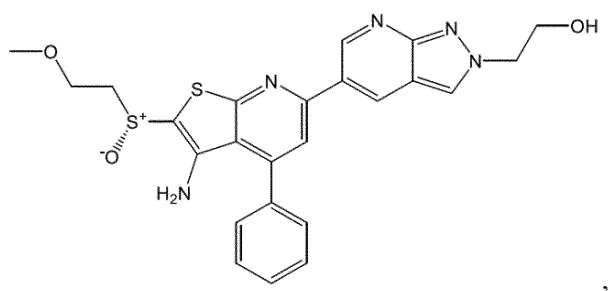
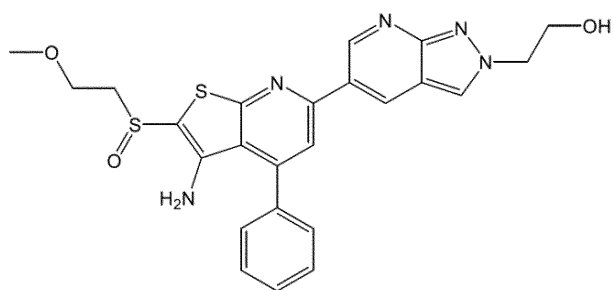
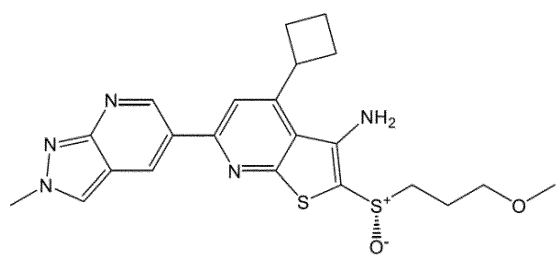
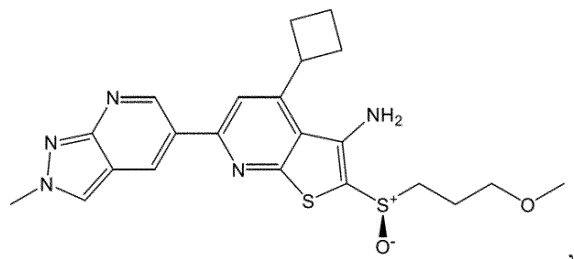
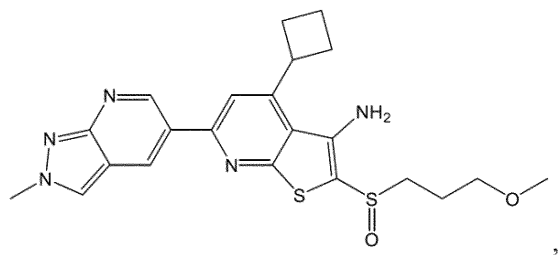
20

30

40

50

【化 17】



10

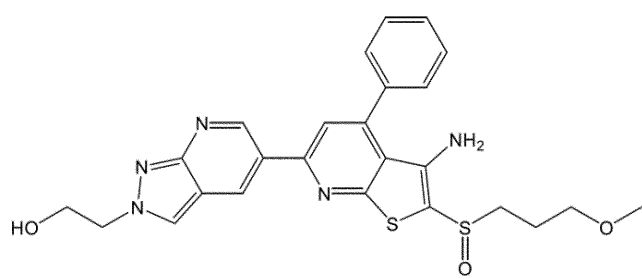
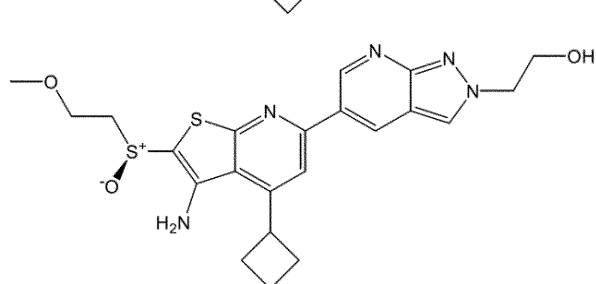
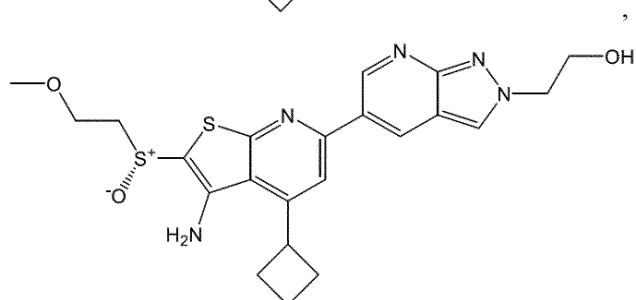
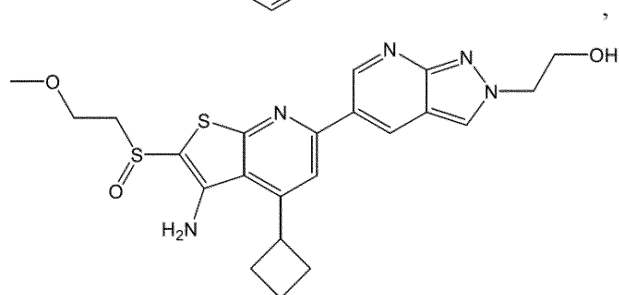
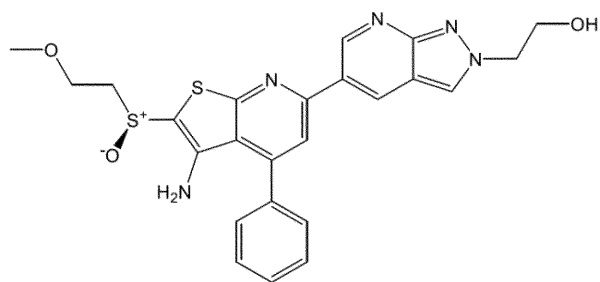
20

30

40

50

【化 1 8】



10

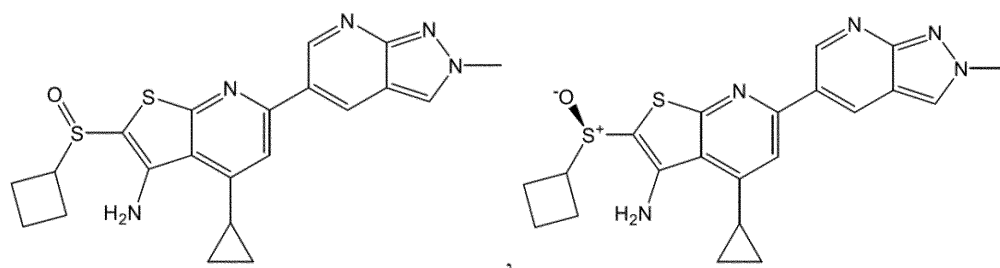
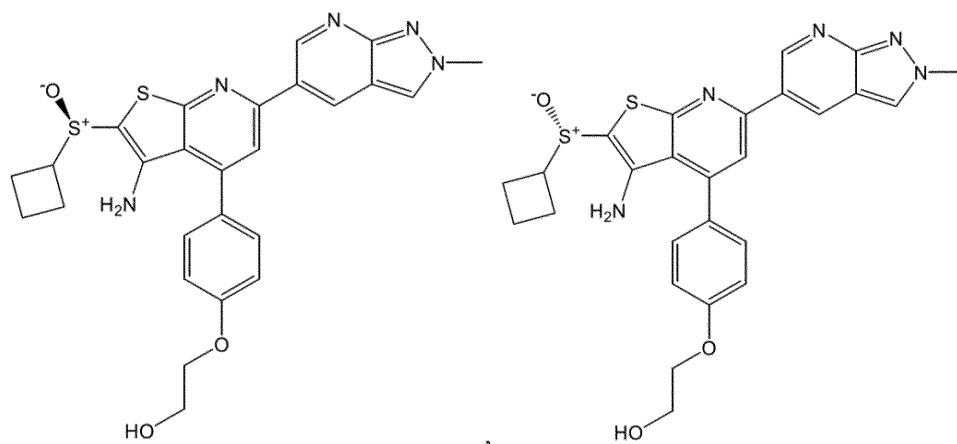
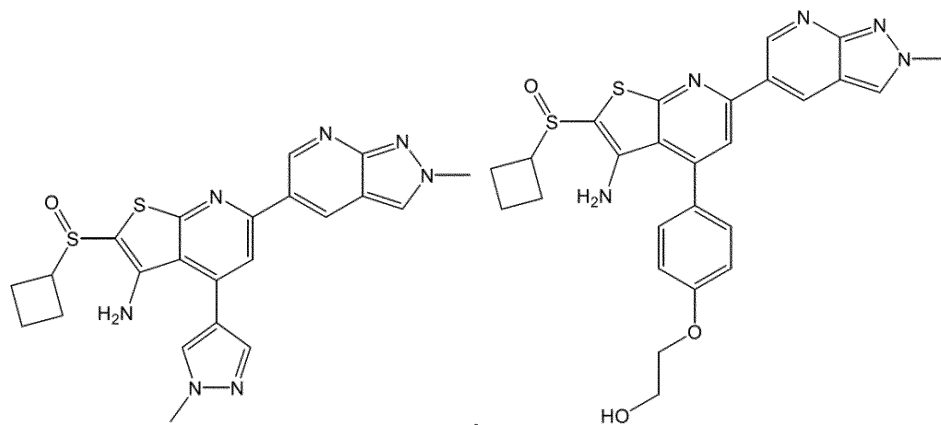
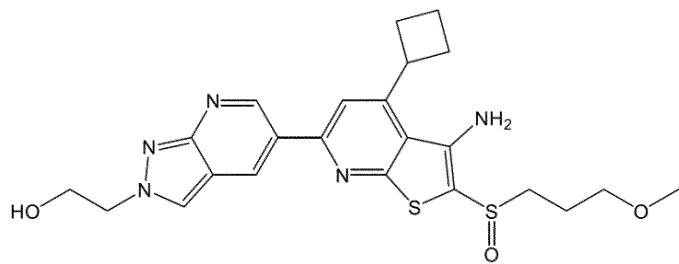
20

30

40

50

【化 1 9】



10

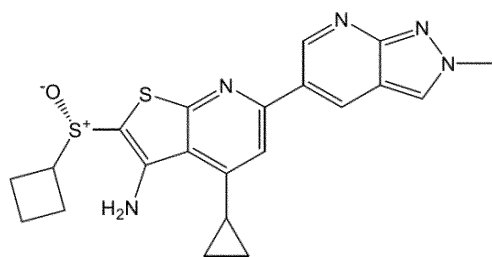
20

30

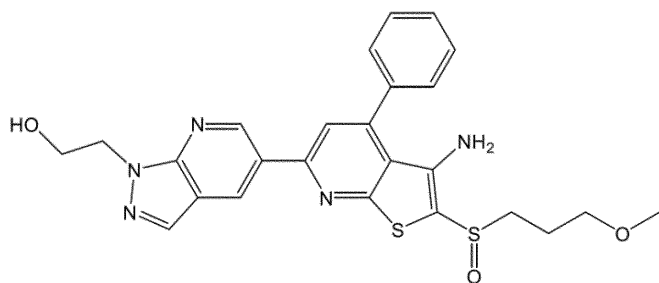
40

50

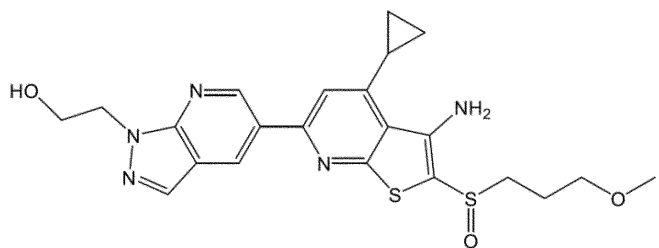
【化 20】



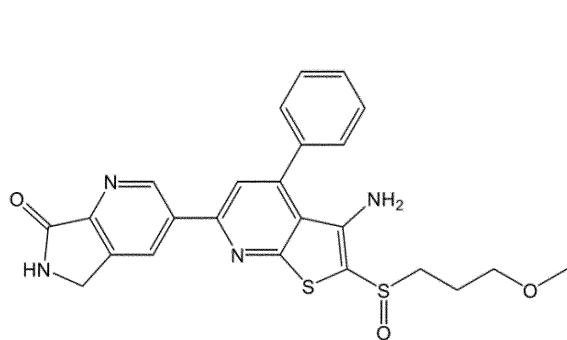
,



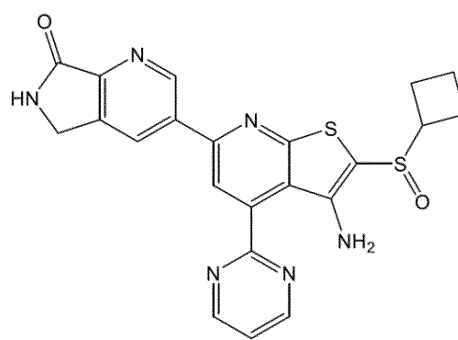
,



,



,



,

10

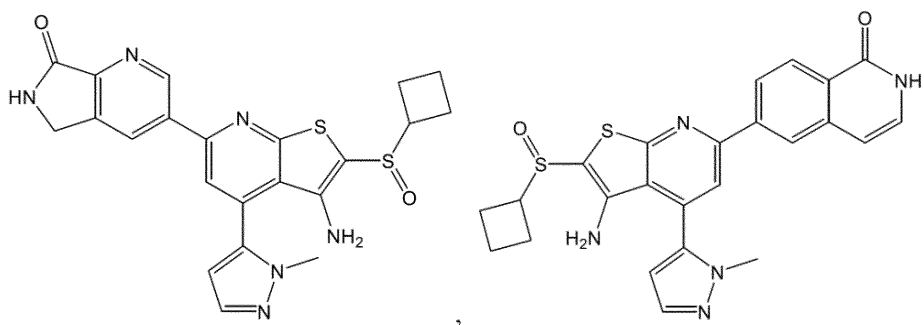
20

30

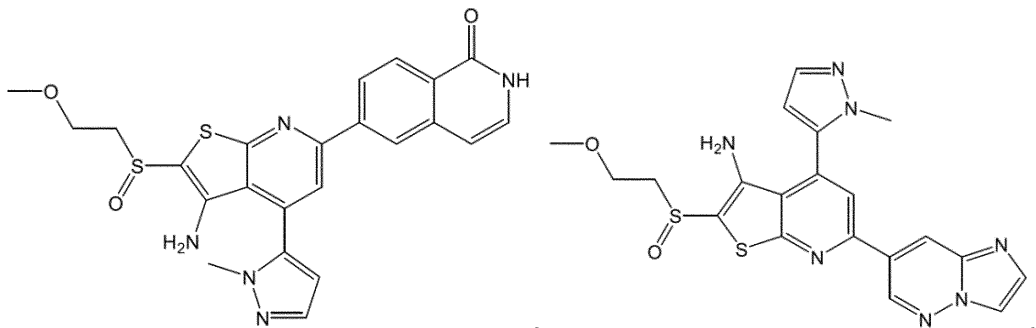
40

50

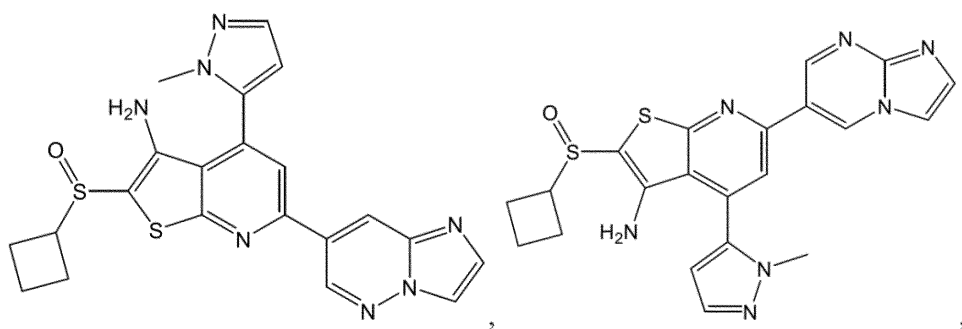
【化 2 1】



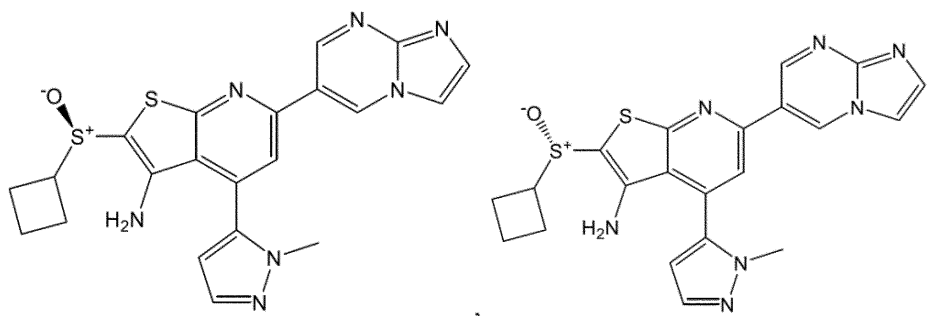
10



20



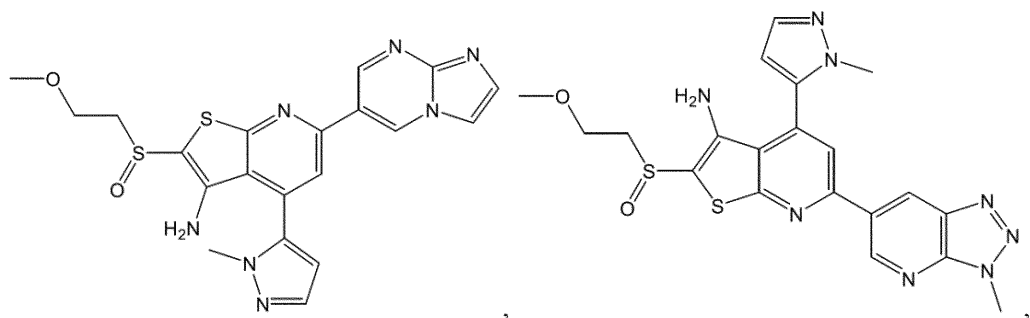
30



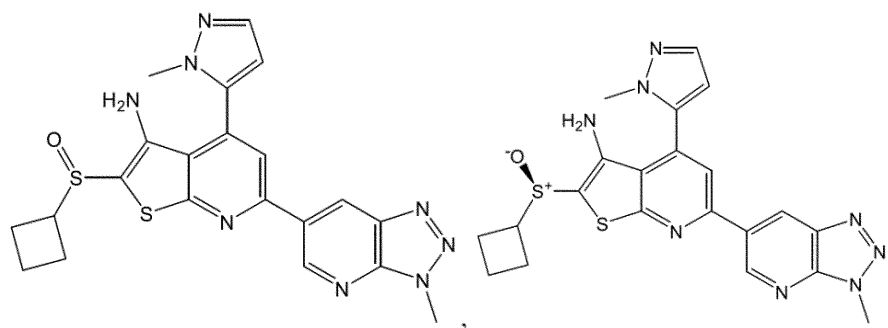
40

50

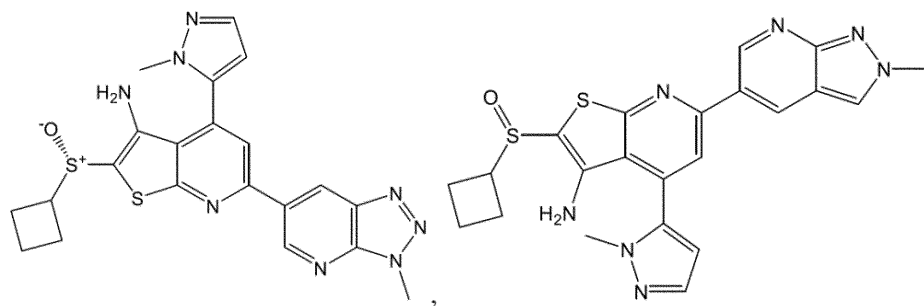
【化 2 2】



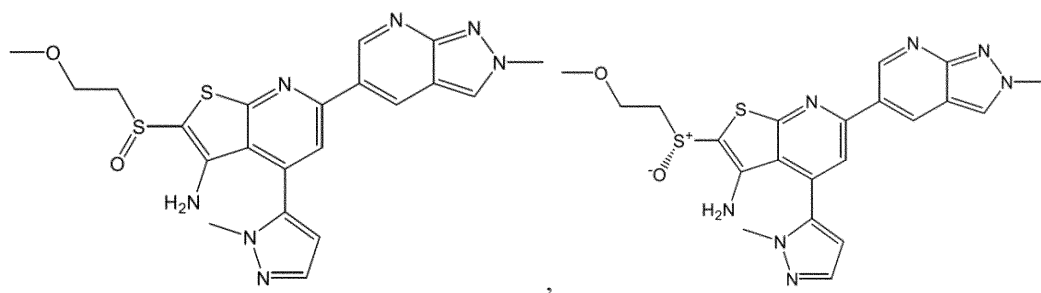
10



20



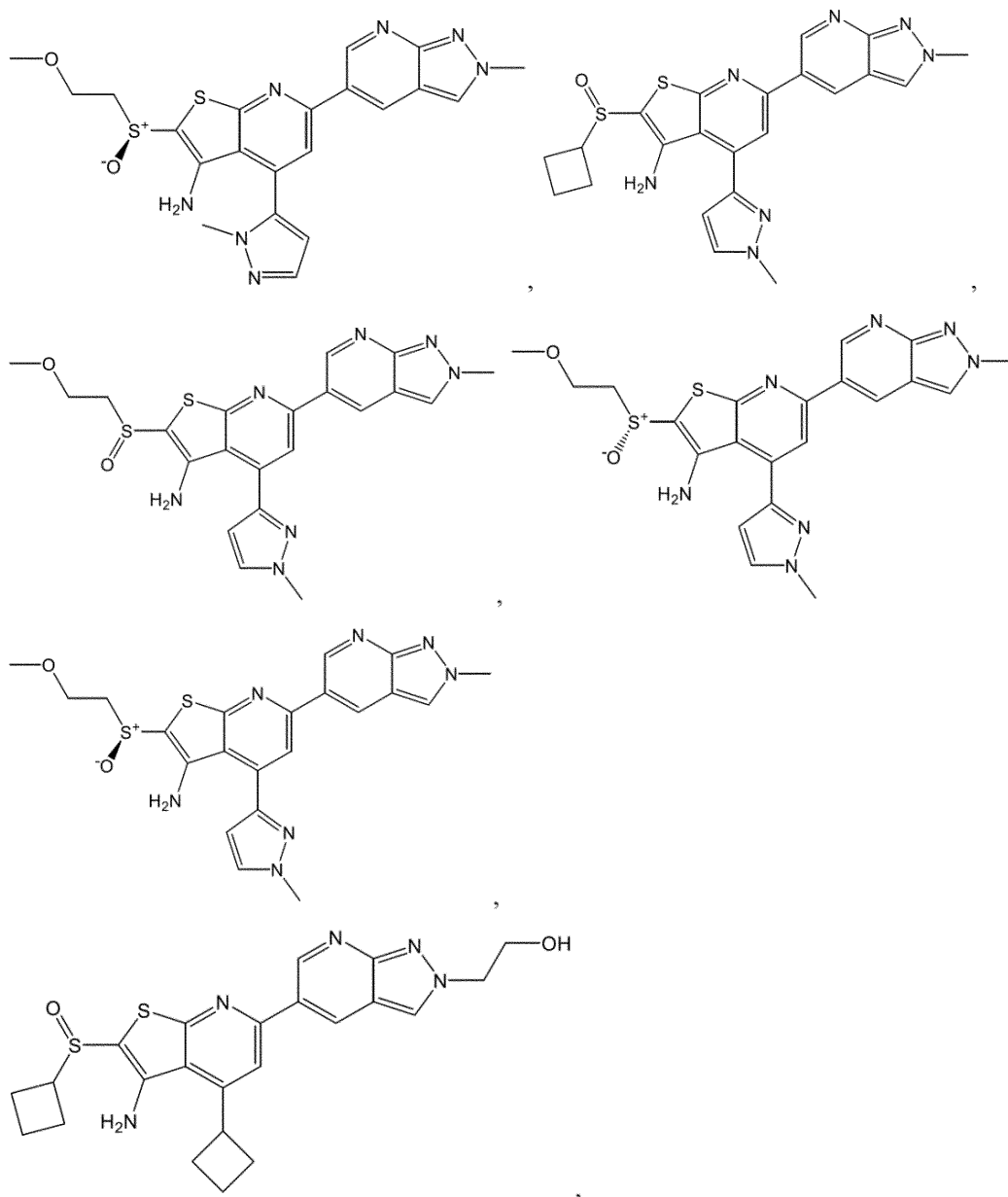
30



40

50

【化 2 3】



10

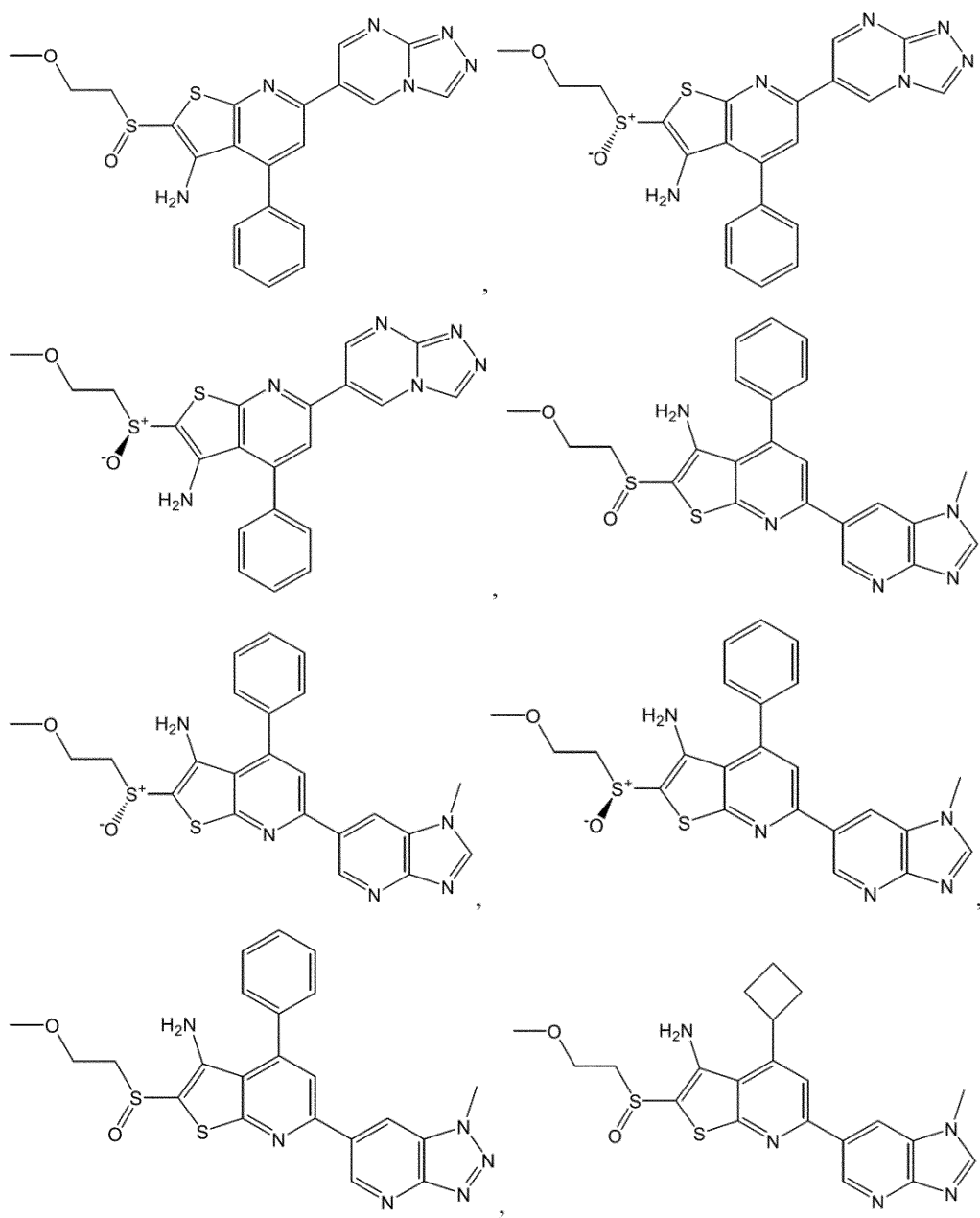
20

30

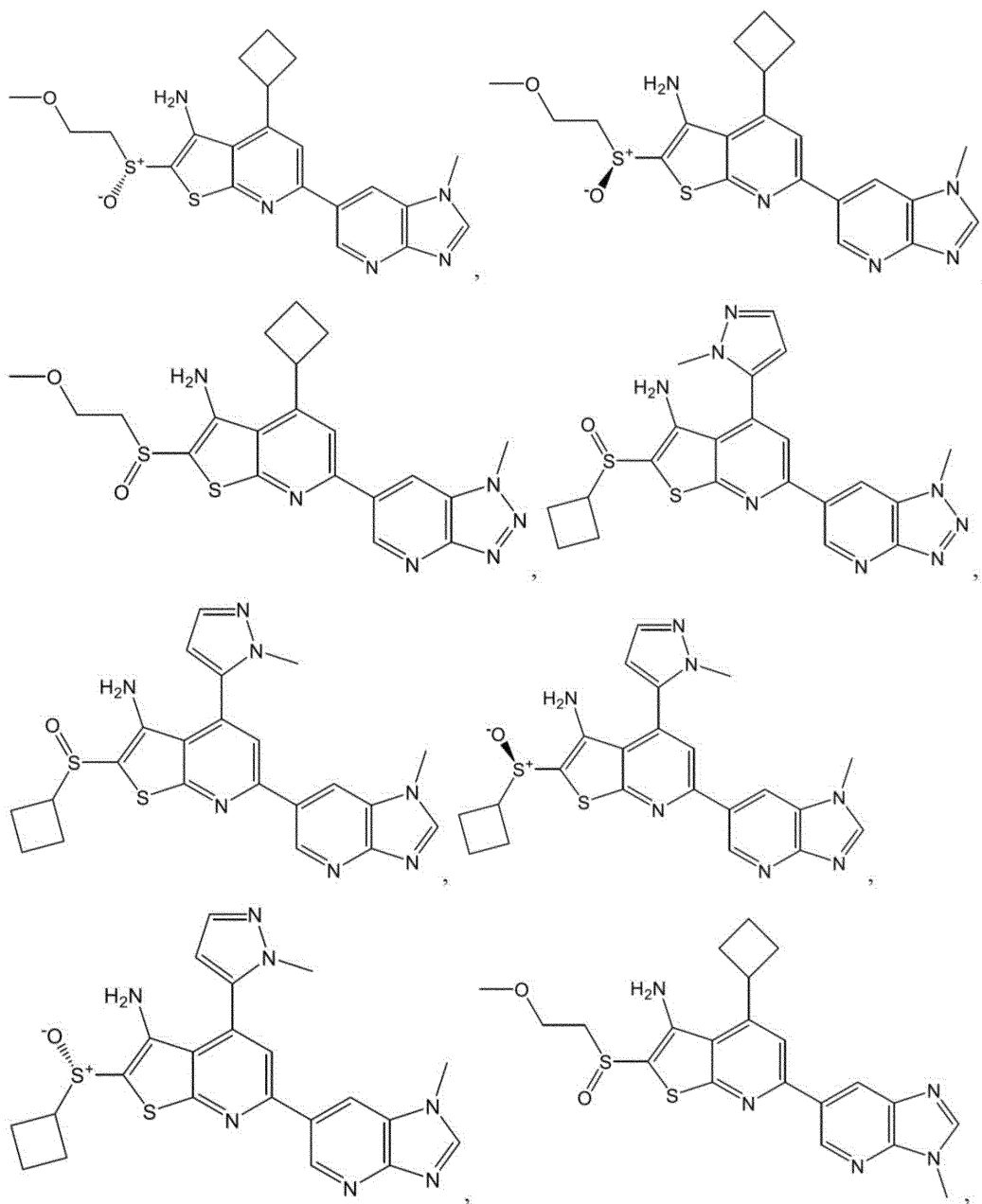
40

50

【化 2 4】



【化 2 5】



10

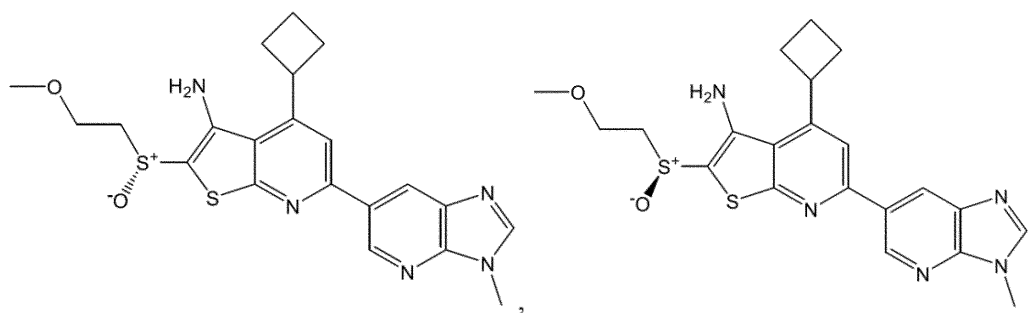
20

30

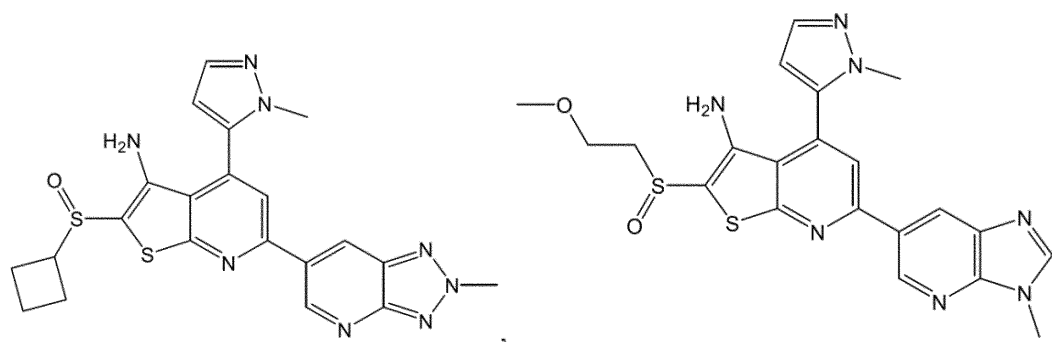
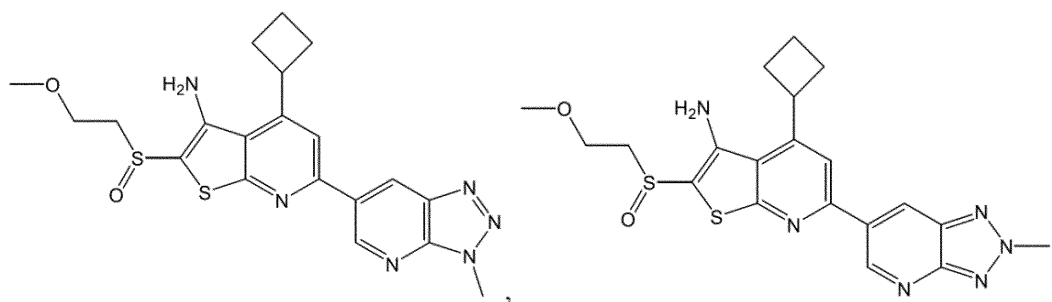
40

50

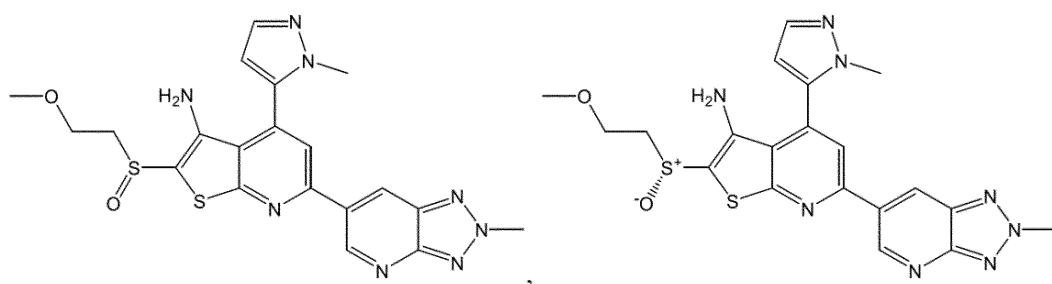
【化 2 6】



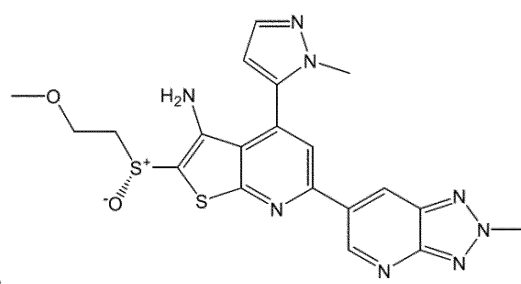
10



20



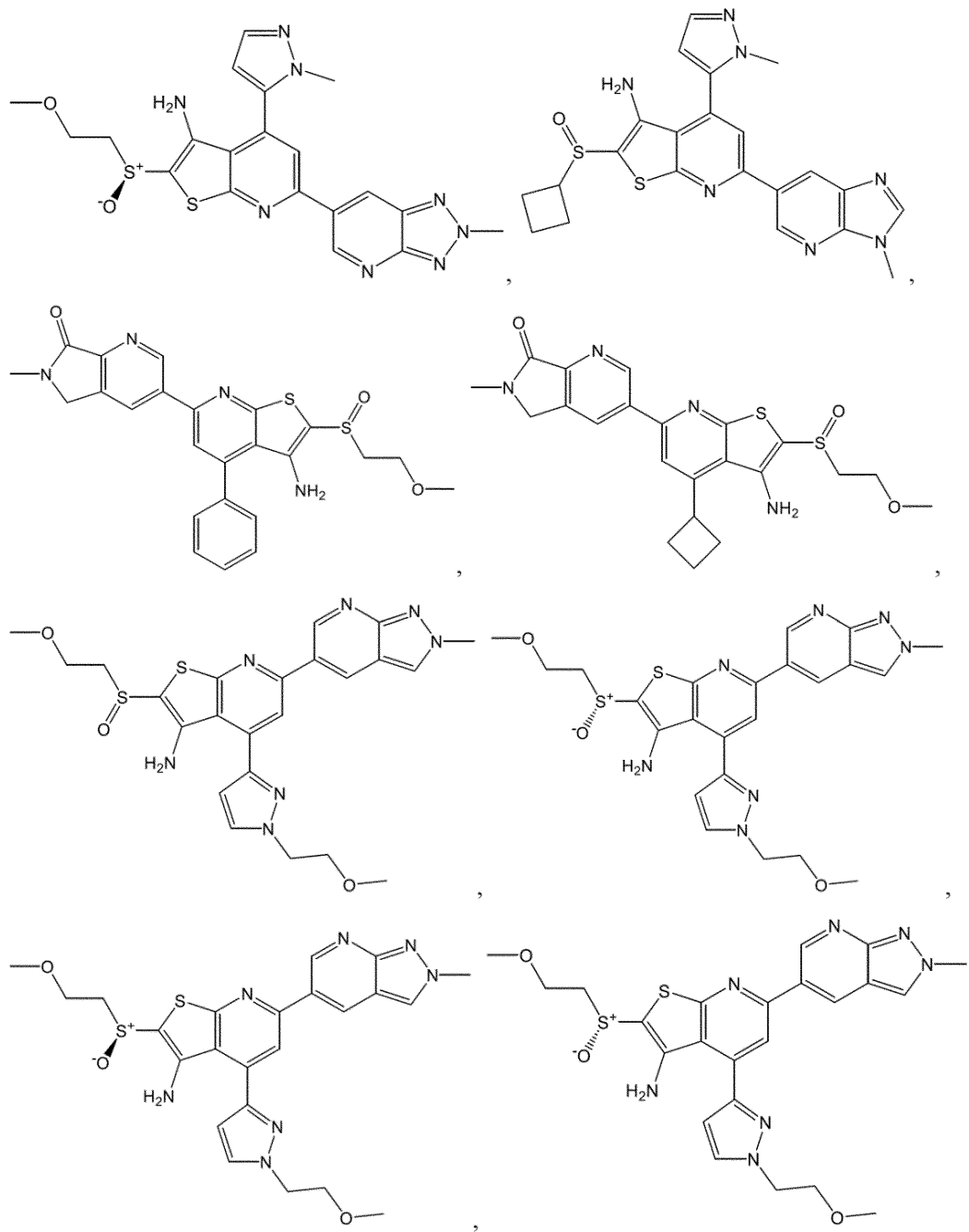
30



40

50

【化 2 7】



10

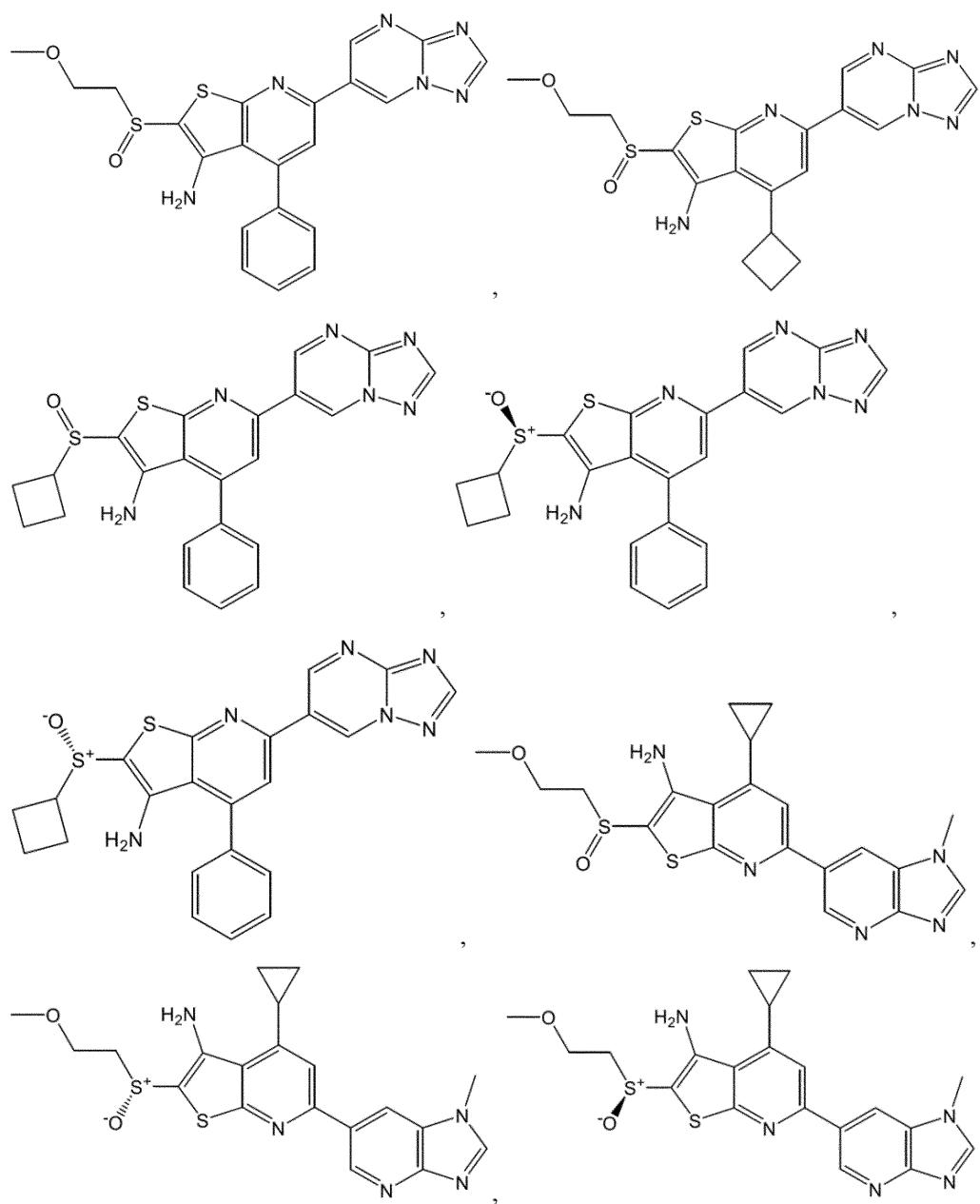
20

30

40

50

【化 2 8】



10

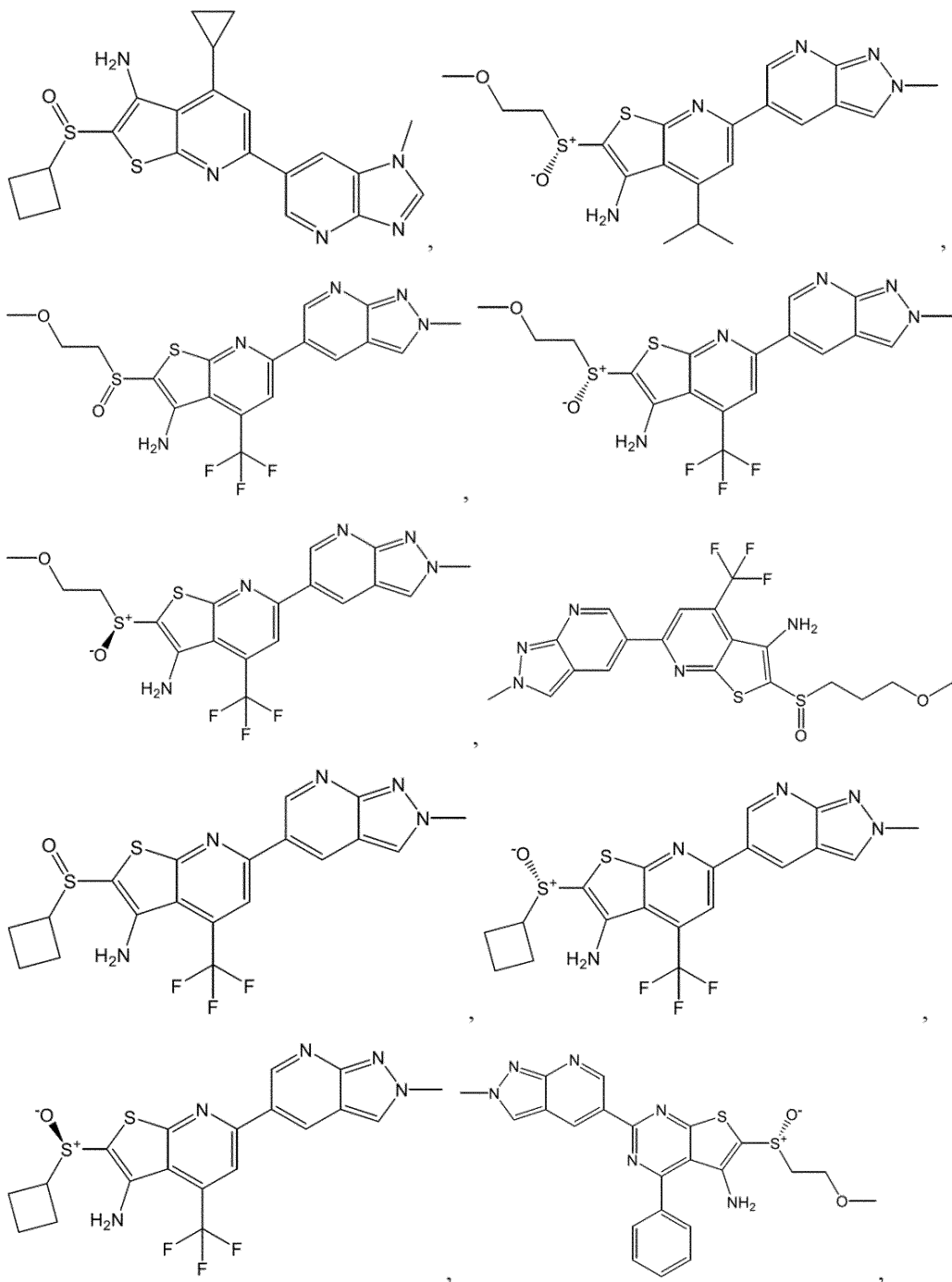
20

30

40

50

【化 2 9】



10

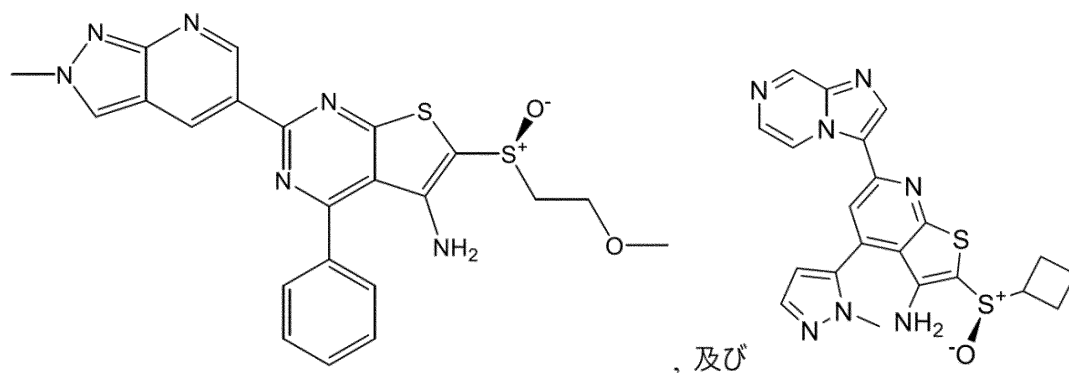
20

30

40

50

【化 3 0】

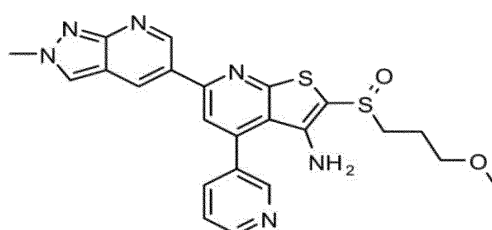


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその溶媒和物。

【請求項 4 5】

前記化合物が、式：

【化 3 1】

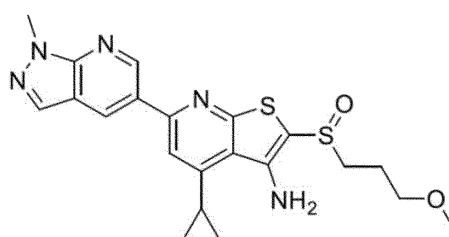


の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

前記化合物が、式：

【化 3 2】

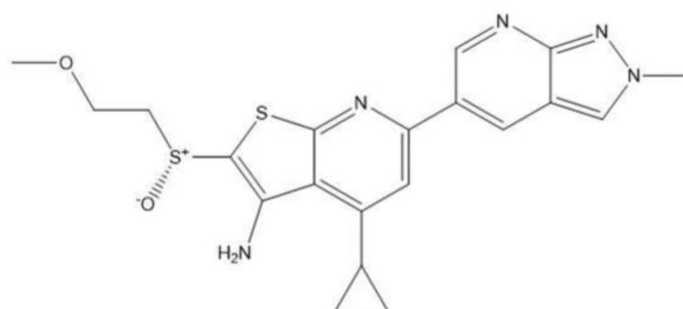


の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

前記化合物が、式：

【化 3 3】

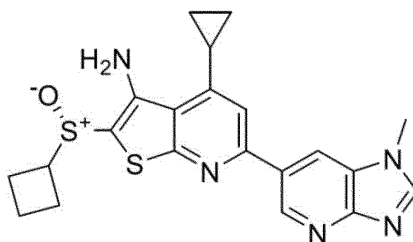


の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

前記化合物が、式：

【化 34】



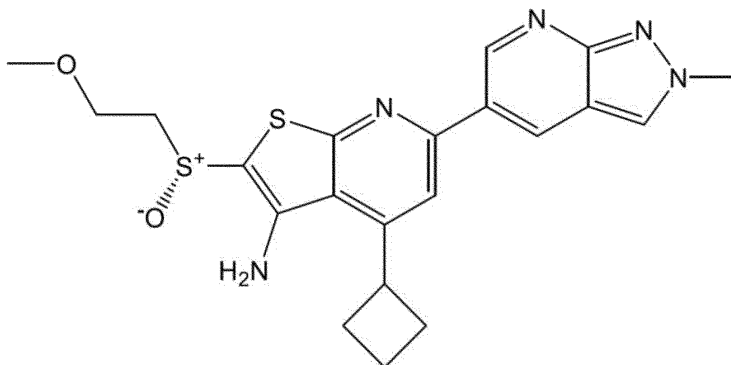
10

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

前記化合物が、式：

【化 35】



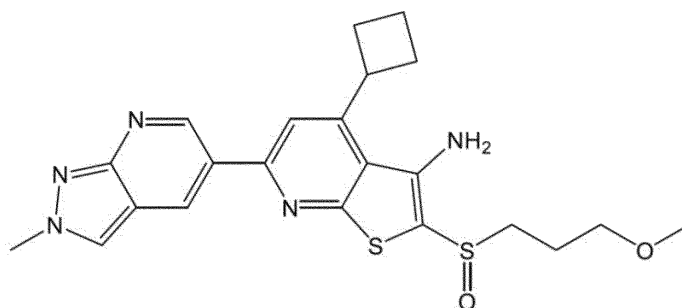
20

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

前記化合物が、式：

【化 36】



40

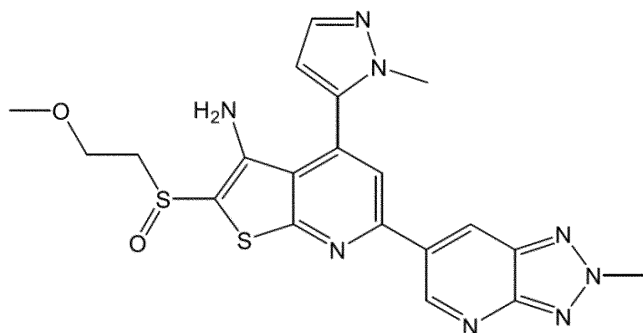
の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 51】

前記化合物が、式：

50

【化 3 7】



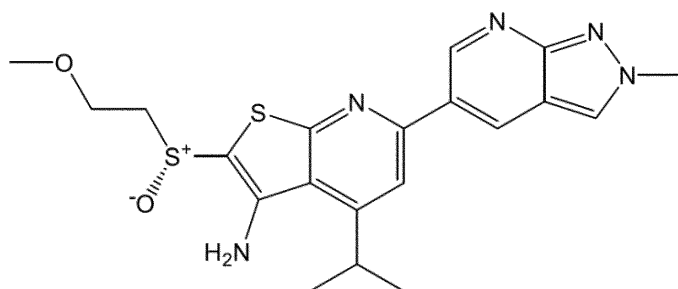
10

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

前記化合物が、式：

【化 3 8】



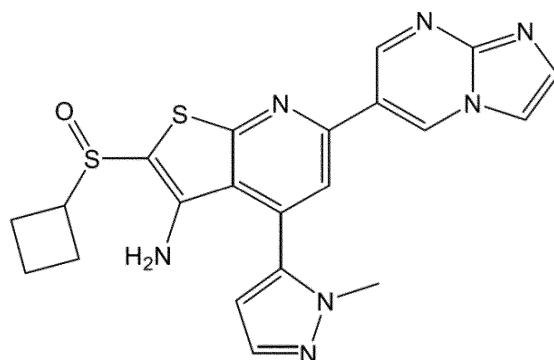
20

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

前記化合物が、式：

【化 3 9】



30

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

請求項 1 ～ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項 5 6】

短鎖デヒドロゲナーゼ酵素の活性を阻害するための短鎖デヒドロゲナーゼ阻害剤としての使用するための、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

50

15-PGDH酵素の活性を阻害するための15-PGDH阻害剤としての使用するための、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項58】

口腔潰瘍、歯肉疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃腸潰瘍、炎症性腸疾患、血管不全、レイノー病、バージャー病、糖尿病性神経障害、肺動脈高血圧症、心疾患又は腎疾患の治療に使用するための、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項59】

虚血組織又は虚血によって損傷を受けた組織に関連する少なくとも1つの症状の治療に使用するための、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項60】

前記虚血は、急性冠症候群、急性肺障害（ALI）、急性心筋梗塞（AMI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、動脈閉塞疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損症、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、脳浮腫、脳灌流圧低下、バージャー病、火傷、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発神経障害、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、鬱血性心不全、結合組織損傷、打撲傷、冠動脈疾患（CAD）、重症肢虚血（CLI）、クローン病、深部静脈血栓症、深い傷、潰瘍治癒の遅延、損傷治癒の遅延、糖尿病（I型及びII型）、糖尿病性神経障害、糖尿病誘発性虚血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、遺伝性出血性抹消血管拡張症、虚血性血管疾患、高濃度酸素障害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷腱、間欠性跛行、超虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流障害、左主幹部病変、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患（PAD）、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢神経疾患、末梢血管疾患、前癌、肺浮腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、臓器移植、脊髄損傷、脳卒中、軟骨下骨嚢胞、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性脳虚血発作（TIA）、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル＝リンドウ症候群及び組織又は臓器の創傷の少なくとも1つと関連する、請求項59に記載の化合物。

【請求項61】

線維性疾患、障害又は病態の治療に使用するための、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項62】

前記線維性疾患、障害又は病態は、細胞外マトリックス内での線維性物質の過剰な産生又はマトリックス関連成分の異常な、非機能的な及び／若しくは過剰な蓄積による正常組織要素の置換を含む、線維性物質の過剰な産生によって全体的又は部分的に特徴付けられる、請求項61に記載の化合物。

【請求項63】

前記線維性疾患、障害又は病態は、全身性強皮症、多巣性線維硬化症、腎性全身性線維症、強皮症、強皮症移植片対宿主病、腎線維症、糸球体硬化症、腎尿細管間質性線維症、進行性腎疾患又は糖尿病性腎症、心線維症、肺線維症、糸球体硬化肺線維症、特発性肺線維症、硅肺症、石綿症、間質性肺疾患、間質性線維化肺疾患、化学療法／放射線誘発性肺線維症、口腔線維症、心内膜心筋線維症、三角筋線維症、肺炎、炎症性腸疾患、クローン病、結節性筋膜炎、好酸球性筋膜炎、繊維組織による様々な程度の正常な筋組織の置換によって特徴付けられる線維化症候群、後腹膜線維症、肝線維症、肝硬変、慢性腎不全、骨髓線維症、骨髓線維症、薬物性麦角病、リ・フラウメニ症候群における膠芽腫、散発的膠芽腫、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、骨髓増殖性症候群、婦人科系癌、カポジ肉腫、ハンセン病、膠原性大腸炎、急性線維症及び臓器特異的線維症からなる群から選択される、請求項61に記載の化合物。

【請求項64】

前記線維性疾患、障害又は病態は、肺線維症を含む、請求項61に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 6 5】

前記肺線維症は、肺線維症、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、特発性肺線維症、サルコイドーシス、嚢胞性線維症、家族性肺線維症、珪肺症、石綿症、炭坑夫塵肺症、炭素塵肺症、過敏性肺炎、無機塵の吸入によって引き起こされる肺線維症、感染性物質によって引き起こされる肺線維症、有害なガス、エアロゾル、化学粉塵、煙若しくは蒸気の吸入によって引き起こされる肺線維症、薬物性間質性肺疾患又は肺高血圧症及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 6 4 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

前記線維性疾患、障害又は病態は、腎線維症を含む、請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

前記線維性疾患、障害又は病態は、肝線維症を含む、請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

単独で、又はコルチコステロイド及び／若しくは腫瘍壊死因子 α （TNF α ）阻害剤と組み合わせて、腸（intestinal）障害、胃腸障害又は腸（bowel）障害の治療に使用するための、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 9】

前記障害は、口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患及びクローン病の少なくとも 1 つを含む、請求項 6 8 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

前記疾患は、炎症性腸疾患である、請求項 6 8 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

コルチコステロイドと組み合わせて、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 7 2】

腫瘍壊死因子 α （TNF α ）阻害剤と組み合わせて、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 7 3】

腸（intestinal）障害、胃腸障害又は腸（bowel）障害の治療に使用するための、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 4】

前記障害は、口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患及びクローン病の少なくとも 1 つを含む、請求項 7 3 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

前記疾患は、炎症性腸疾患である、請求項 7 4 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年11月21日に出願された米国仮特許出願第62／770,571号明細書の利益を主張し、その開示は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

政府の資金提供

本発明は、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health）が認可したグラント番号R01CA127306、R01CA127306-03S1、1P01CA95471-10及び5P50CA150964の下で政府の支援を受けてなされた。米国政府は、本発明に対して一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

短鎖デヒドロゲナーゼ（SCD）は、15%～30%の配列同一性のみを共有するデヒドロゲナーゼのファミリーであり、主に補酵素結合ドメイン及び基質結合ドメインに類似

10

20

30

40

50

性を有する。SCDは、エタノールの解毒における役割に加えて、脂肪酸、ステロイド及び一部のプロスタグランジンの合成及び分解に関与しており、したがって脂質蓄積症、ミオパチー、SCD欠損症及び特定の遺伝性疾患などの様々な障害に関与している。

【0004】

SCD、15-ヒドロキシ-プロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（15-PGDH）、（ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ15-（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）；15-PGDH；Enzyme Commission番号1.1.1.141；HPGD遺伝子によってコードされる）は、多数の活性プロスタグランジン、ロイコトリエン及びヒドロキシエイコサテトラエン酸（HETE）の不活化（例えば、PGE₂の15-ケト-プロスタグランジンE₂、15k-PGEへの酸化を触媒することによる）における重要な酵素を表す。このヒト酵素は、HPGD遺伝子によってコードされており、29kDaの大きさのサブユニットを有するホモ二量体からなる。この酵素は、進化的に保存された短鎖デヒドロゲナーゼ／レダクターゼ酵素（SDR）のスーパーファミリーに属し、最近承認されたヒト酵素の命名法によれば、SDR36C1と命名されている。これまでに、15-PGDH酵素活性の2つの型、HPGD遺伝子によってコードされるNAD⁺依存性I型15-PGDHと、カルボニルレダクターゼ1（CBR1、SDR21C1）としても知られるII型NADP依存性15-PGDHとが同定されている。しかしながら、NADPに対するCBR1の優先性及びほとんどのプロスタグランジンに対するCBR1の高いK_m値は、インビボ活性の大部分がHPGD遺伝子によってコードされるI型15-PGDHによるものであることを示唆しており、これ以降、以下の文章全体を通して、I型15-PGDHを単に15-PGDHと記載する。

【0005】

最近の研究は、15-PGDHの阻害剤及び15-PGDHのアクチベーターが、治療的に価値があることを示唆している。15-PGDHノックアウトマウスモデルにおいて、結腸腫瘍の発生率が増加することが示されている。より最近の研究では、トロンビン媒介性細胞死の保護における15-PGDH発現の増加が暗示されている。15-PGDHがCOX-2代謝の下流産物であるプロスタグランジンE₂（PGE₂）の不活化の要因であることは、よく知られている。PGE₂が毛髪密度、皮膚創傷の治療及び骨形成などの様々な生物学的プロセスに有益であることが示されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

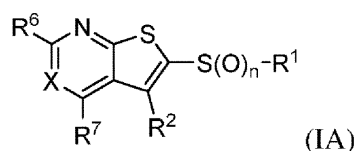
【0006】

本明細書に記載される実施形態は、短鎖デヒドロゲナーゼ（SCD）（例えば、15-PGDH）活性を調節し、組織プロスタグランジンレベルを調節し、且つ／又はSCD（例えば、15-PGDH）活性及び／若しくはプロスタグランジンレベルを調節することが望ましい疾患、障害若しくは病態を治療する化合物及び方法に関する。

【0007】

いくつかの実施形態では、SCDのモジュレーターは、短鎖デヒドロゲナーゼ酵素の活性を阻害するのに有効な量で対象の組織又は血液に投与することができるSCD阻害剤であり得る。SCD阻害剤は、組織又は血液中のプロスタグランジンレベルを増加させるのに有効な量で対象の組織又は血液に投与することができる15-PGDH阻害剤であり得る。15-PGDH阻害剤は、式（IA）：

【化1】



の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物（式中、

R^1 は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルキレンーシクロアルキル、アルキレンーアルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレンーヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリアルであり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されるアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-C(O)NR^5-$ アルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$ (アルキレン $-OH$)、 $-N(R^5)$ (アルキレン $-O-$ アルキル)、アルキル、 $-$ アルキレン $-OH$ 、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ (アルキレン $-OH$)、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ R^{10} で任意選択的に置換され；

R^4 は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-S(O)_m-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、アルキル、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は R^8 で任意選択的に置換される $-$ アルキレン $-$ アリアルであり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換される $-$ アルキレン $-OH$ 、 $-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-$ アルキレン $-N(R^9)_2$ 、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-$ アルキレン $-COOH$ 又は $-S(O)_m-$ アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R^9 は、 H 若しくはアルキルであるか、又は2つの R^9 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 $S(O)_t$ 若しくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

R^{10} は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1又は2であり；

n は、0、1又は2であり；及び

t は、0、1又は2である）

を含むことができる。

【0008】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(3 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_6 \text{アルコキシ})$ 、3～6員ヘテロシクリル又は $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(3 \sim 6 \text{員ヘテロシクリル})$ である。

【0009】

他の実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_p-$ シクロプロピル、 $-(CH_2)_p-$ シクロブチル、 $-(CH_2)_p-$ シクロペンチル又は $-(CH_2)_p-$ シクロヘキシルであり、ここで、 p は、1、2又は3である。

【0010】

さらに他の実施形態では、 R^2 は、 $-NH_2$ である。

【0011】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリアルである。

【0012】

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロアリールである。

【0013】

さらに他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される8～10員二環式ヘテロアリールである。

【0014】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、6～10員アリール、3～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 又は $-C(O)NR^5(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ である。

10

【0015】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである。

【0016】

さらに他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル又は5～10員ヘテロアリールである。

20

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ である。

【0018】

他の実施形態では、 R^3 は、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-NHCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 又は $-OCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ である。

30

【0019】

さらに他の実施形態では、 R^3 は、 $-NHCH_2CH_2OH$ 又は $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ である。

40

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)-(3 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ハロアルキル}$ 、3～6員シクロアルキル又は3～6員ヘテロシクリルである。

【0021】

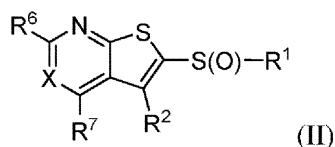
いくつかの実施形態では、 n は、1である。

【0022】

他の実施形態では、化合物は、式(II)：

50

【化 2】



の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物

(式中、

R^1 は、3～6員シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(3 \sim 6 \text{ 員シクロアルキル})$ 、3～6員ヘテロシクリル又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(3 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されるアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-C(O)NR^5-$ アルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(アルキレン-OH)$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(アルキレン-OH)$ 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり；

R^4 は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-S(O)_m-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は R^8 で任意選択的に置換される $-アルキレン-アリール$ であり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換される $-アルキレン-OH$ 、 $-アルキレン-NH_2$ 、 $-アルキレン-N(R^9)_2$ 、 $-アルキレン-O-アルキレン-OH$ 、 $-アルキレン-O-アルキレン-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-アルキレン-COOH$ 又は $-S(O)_m-$ アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R^9 は、 H 若しくはアルキルであるか、又は2つの R^9 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 $S(O)_t$ 若しくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1又は2であり；及び

t は、0、1又は2である）

を有する。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、3～5員シクロアルキル又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(3 \sim 5 \text{ 員シクロアルキル})$ である。

【0024】

他の実施形態では、 R^1 は、シクロブチルである。

【0025】

さらに他の実施形態では、 R^1 は、二環式4～6員シクロアルキルである。

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、6～10員アリー

ル、3～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $-C(O)(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 又は $-C(O)NR^5(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ である。

【0027】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである。他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである。

【0028】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、3員シクロアルキル、フェニル、4員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリールである。他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、3員シクロアルキル、フェニル、4員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリールである。

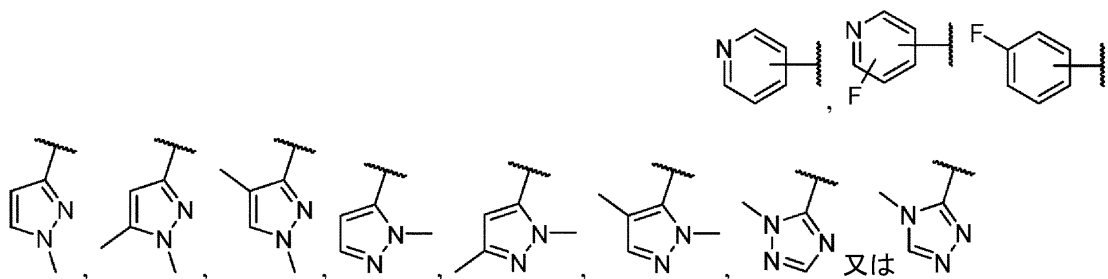
【0029】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル又はトリアゾールである。

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CF_3$ 、イソプロピル、

【化3】

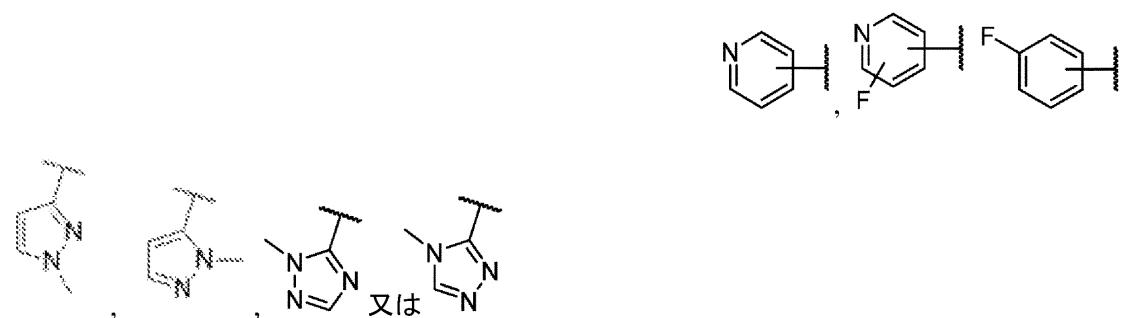


である。

【0031】

他の実施形態では、 R^7 は、 CF_3 、イソプロピル、

【化4】



である。

【0032】

さらに他の実施形態では、 R^7 は、 CF_3 、

10

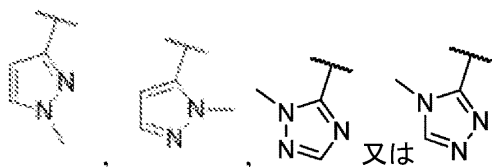
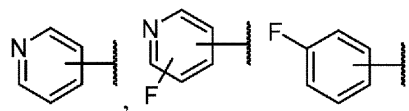
20

30

40

50

【化5】



10

である。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-(C_1\sim C_6\text{アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1\sim C_6\text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1\sim C_6\text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ である。

【0034】

他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、 $-NHCH_2CH_2N(C_1\sim C_3\text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH_2NH(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH_2N(C_1\sim C_3\text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 又は $-OCH_2CH_2N(C_1\sim C_3\text{アルキル})_2$ である。

20

【0035】

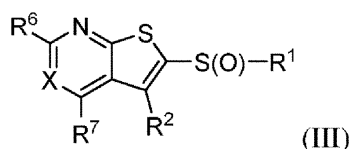
さらに他の実施形態では、 R^3 は、 $-NHCH_2CH_2OH$ 又は $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ である。

30

【0036】

他の実施形態では、化合物は、式(III)

【化6】



(III)

40

の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物

(式中、

R^1 は、シクロアルキル、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-アルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレン-ヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)アルキル$ であり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-アルキレン-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$

50

) (アルキレン-OH)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、
 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ (アルキレン-OH)、 $-C(O)-$ アル
 キル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり；

各 R^5 は、独立して、H、アルキル、-OHで任意選択的に置換されるアルキレン-OH
 、-アルキレン-NH₂、-アルキレン-N(R^9)₂、-アルキレン-O-アルキレン-
 OH、-アルキレン-O-アルキレン-NH₂、 $-C(O)-$ アルキル、-アルキレン-
 COOH、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであるか；又は
 代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択
 される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ
 、ここで、ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^4 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

Xは、N又はCHであり；及び

mは、0、1又は2である）

を有する。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^1
 は、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_3 \text{アルコキシ})$ である。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される
 $-CF_3$ 、ピリジル、ピラゾール、フェニル又はトリアゾールである。

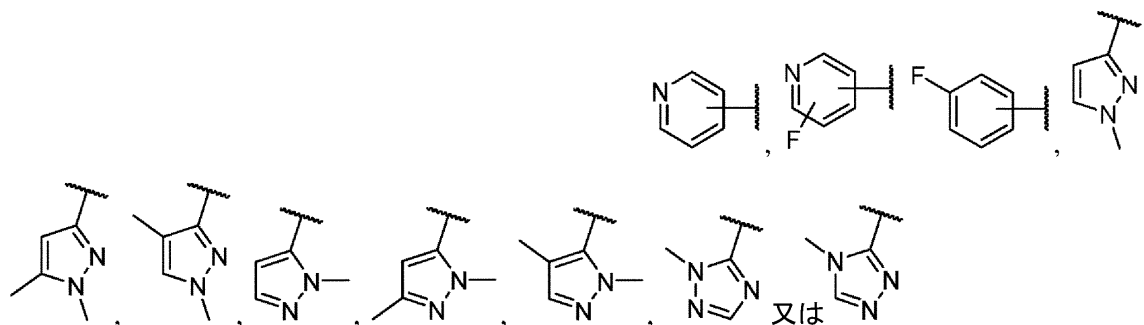
【0039】

他の実施形態では、 R^7 は、 $-CF_3$ 、ピリジル、フルオロフェニル又は1つ以上のハ
 ロゲン若しくはメチルで任意選択的に置換されるトリアゾールである。

【0040】

さらに他の実施形態では、 R^7 は、 CF_3 、

【化7】



である。

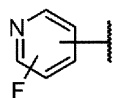
【0041】

さらに他の実施形態では、 R^7 は、 CF_3 である。

【0042】

さらに他の実施形態では、 R^7 は、

【化8】



である。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、

10

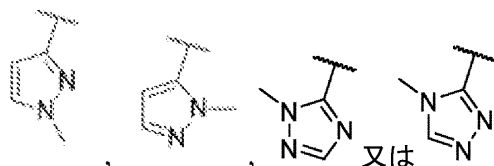
20

30

40

50

【化 9】



である。

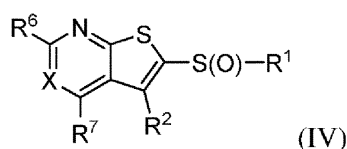
【0044】

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される8～10員二環式ヘテロアリールである。

【0045】

他の実施形態では、化合物は、式 (IV)：

【化 10】



の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物

(式中、

R^1 は、シクロアルキル、-アルキレン-シクロアルキル、-アルキレン-アルコキシ、ヘテロシクリル又は-アルキレン-ヘテロシクリルであり；

R^2 は、-NH₂、CN又は-NHC(O)アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^7 は、1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される3～6員シクロアルキルであり；

R^3 は、オキソ、-OH、-O-アルキレン-N(R^5)₂、-N(R^5)₂、-N(R^5)₂(アルキレン-OH)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)N(R^5)₂、-C(O)N(R^5)(アルキレン-OH)、-C(O)-アルキル、-C(O)O-アルキル又は-S(O)_m-アルキルであり；

R^4 は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH又はC₁～C₃アルキルであり；

各 R^5 は、独立して、H、アルキル、-OHで任意選択的に置換されるアルキレン-OH、-アルキレン-NH₂、-アルキレン-N(R^9)₂、-アルキレン-O-アルキレン-OH、-アルキレン-O-アルキレン-NH₂、-C(O)-アルキル、-アルキレン-COOH、-C(O)O-アルキル又は-S(O)_m-アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は、 R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

Xは、N又はCHであり；

mは、0、1又は2である)

を有する。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、シクロプロピルである。

【0047】

他の実施形態では、 R^1 は、3～6員シクロアルキル、-(C₁～C₆アルキレン)-(3～6員シクロアルキル)、-(C₁～C₆アルキレン)-(C₁～C₆アルコキシ)、3～6員ヘテロシクリル又は-(C₁～C₆アルキレン)-(3～6員ヘテロシクリル)である。

【 0 0 4 9 】

【 0 0 5 0 】

10

20

【 0 0 5 3 】

30

$$\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{X} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^7 \quad \text{R}^2 \end{array} \quad \text{S(O)-R}^1 \quad (\text{V})$$

(式中、

40

50

R⁴ は、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキレン}-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{シクロアルキル}$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は R⁸ で任意選択的に置換される $-\text{アルキレン}-\text{アリール}$ であり；

各 R⁵ は、独立して、H、C₁～C₆アルキル、-OHで任意選択的に置換される-(C₁～C₆アルキレン)-OH、-アルキレン-NH₂、-アルキレン-N(R⁹)₂、-アルキレン-O-アルキレン-OH、-アルキレン-O-アルキレン-NH₂、-C(O)(C₁～C₆アルキル)、-C(O)O(C₁～C₆アルキル)、アルキレン-COOH又は-S(O)_m(C₁～C₆アルキル)であるか；又は

代わりに、2つのR⁵は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は、R⁸で任意選択的に置換され；

R⁸ は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、N 又は CH であり；

mは、0、1又は2である)

を有する。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-(C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ})$ である。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-(C_1\sim C_6\text{アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 又は $-N(R^5)(C_1\sim C_6\text{アルキレン}-OH)$ である。

【 0 0 5 6 】

他の実施形態では、 R^5 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O$
 H 又は $-S(O)_2(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ である。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})CH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})CH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 又は $-OCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ である。

【 0 0 5 8 】

他の実施形態では、 R^3 は、 $-NHCH_2CH_2OH$ 又は $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ である。

【 0 0 5 9 】

さらに他の実施形態では、 R^3 は、 $-NHCH_2CH_2OH$ である。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリアルである。

【 0 0 6 1 】

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロアリールである。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるフラン、

チオフェン、ピロール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン又はピラジンである。

【0063】

他の実施形態では、 R^6 は、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピリジン又はピリミジンである。

【0064】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される8～10員二環式ヘテロアリールである。

【0065】

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される、モルホリン、ピリジン-オン又はピペリジンから選択される5～6員ヘテロシクリルである。

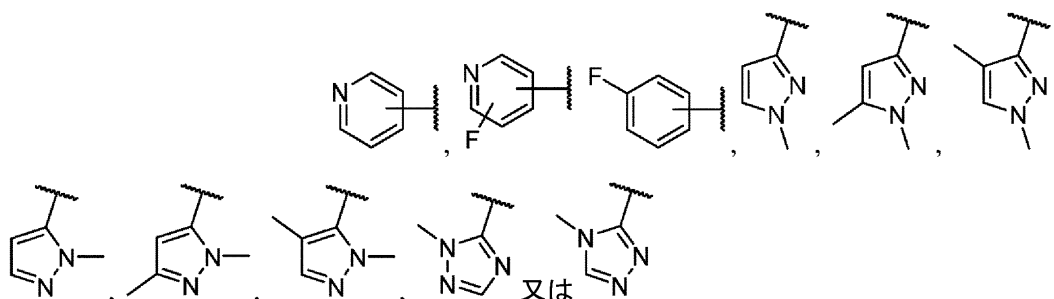
【0066】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、3員シクロアルキル、フェニル、4員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリールである。

【0067】

他の実施形態では、 R^7 は、 $-CF_3$ 、それぞれは1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されるシクロプロピル、フェニル、ピラゾール、ピリジル又はトリアゾールである。さらに他の実施形態では、 R^7 は、 CF_3 、

【化12】

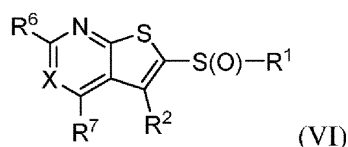


である。

【0068】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)：

【化13】



の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物

(式中、

R^1 は、シクロアルキル、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-アルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレン-ヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される縮合二環式ヘテロシクリル又は縮合二環式ヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されるアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-C(O)NR^5-$ アルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン- $N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$

) (アルキレン-OH)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、
-C(O)N(R⁵)₂、-C(O)-アルキル、-C(O)O-アルキル又は-S(O)_m-アルキルであり；

R⁴は、オキソ、ハロゲン、-CN、-N(R⁵)₂、-OH、-O-アルキレン-OH、
-S(O)_m-アルキル、-C(O)-アルキル、-C(O)-シクロアルキル、アルキ
ル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はR⁸で任意選択的に置換される
-アルキレン-アリアルであり；

各R⁵は、独立して、H、アルキル、-OHで任意選択的に置換される-アルキレン-O
H、-アルキレン-O-アルキレン-OH、-アルキレン-O-アルキレン-NH₂、-
C(O)-アルキル、-C(O)O-アルキル又は-S(O)_m-アルキルであるか；又は
代わりに、2つのR⁵は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択
される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ
、ここで、ヘテロ環は、R⁸で任意選択的に置換され；

R⁸は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

Xは、N又はCHであり；及び

mは、0、1又は2である)

を有する。

【0069】

いくつかの実施形態では、R⁶は、それぞれ1つ以上のR³で任意選択的に置換される
8～10員縮合二環式ヘテロアリアルである。

【0070】

いくつかの実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC
₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、6～10員アリアル、
3～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリアル、-C(O)(C₁～C₆アル
キル)、-C(O)O(C₁～C₆アルキル)又は-C(O)NR⁵(C₁～C₆アルキル
)である。

【0071】

他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC₁～C
₄アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテ
ロシクリル又は5～10員ヘテロアリアルである。他の実施形態では、R⁷は、それぞれ
1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキ
ル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリアルである。

【0072】

さらに他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC
₁～C₃アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6
員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリアルである。

【0073】

他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC₁～C
₃アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、ピラゾール、
ピリジル又はトリアゾールである。他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴
で任意選択的に置換されるC₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル
、ピラゾール、ピリジル又はトリアゾールである。

【0074】

他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換される-CF₃
、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル又はトリアゾールである。他の実
施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換される-CF₃、シクロ
プロピル、フェニル、ピリジル又はトリアゾールである。さらなる実施形態では、R⁷は
、イソプロピル、

10

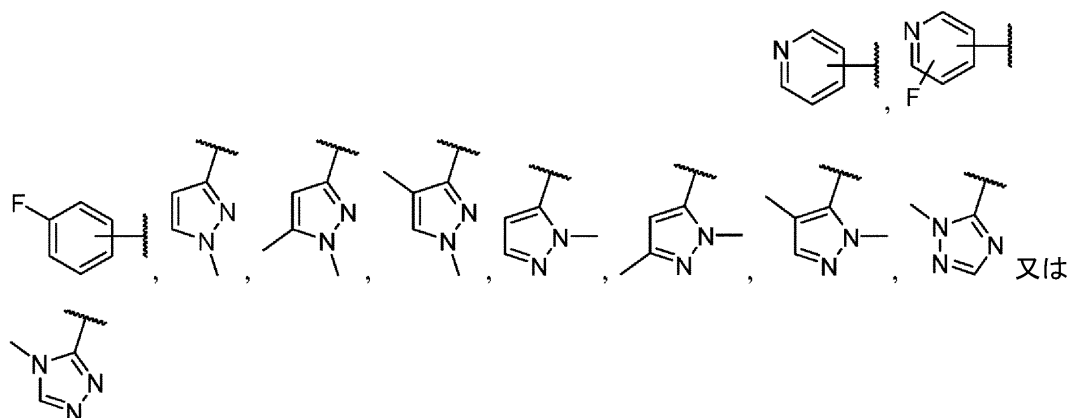
20

30

40

50

【化 1 4】



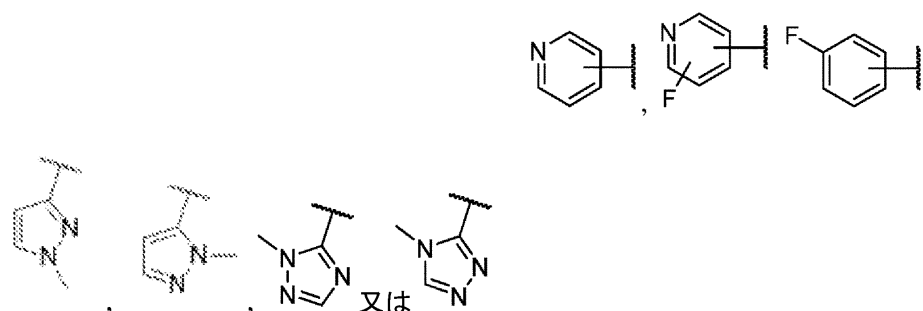
10

である。

【0075】

さらなる実施形態では、 R^7 は、

【化 1 5】



20

である。

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(3 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_6 \text{アルコキシ})$ 、3～6員ヘテロシクリル又は $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(3 \sim 6 \text{員ヘテロシクリル})$ である。

30

【0077】

他の実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_p$ -シクロプロピル、 $-(CH_2)_p$ -シクロブチル、 $-(CH_2)_p$ -シクロペンチル又は $-(CH_2)_p$ -シクロヘキシルであり、ここで、 p は、1、2又は3である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_3 \text{アルコキシ})$ である。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ である。

40

【0079】

他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、

50

—NHCH₂CH₂NH₂、—N(C₁~C₃アルキル)CH₂CH₂NH₂、—NHCH₂CH₂NH(C₁~C₃アルキル)、—NHCH₂CH₂N(C₁~C₃アルキル)₂、—N(C₁~C₃アルキル)CH₂CH₂NH(C₁~C₃アルキル)、—N(C₁~C₃アルキル)CH₂CH₂N(C₁~C₃アルキル)₂、—NHSO₂CH₃、—N(C₁~C₃アルキル)SO₂CH₃、—OCH₂CH₂OH、—OCH₂CH₂NH₂、—OCH₂CH₂NH(C₁~C₃アルキル)又は—OCH₂CH₂N(C₁~C₃アルキル)₂である。
【0080】

いくつかの実施形態では、R³は、—NHCH₂CH₂OH又は—N(CH₃)CH₂CH₂OHである。

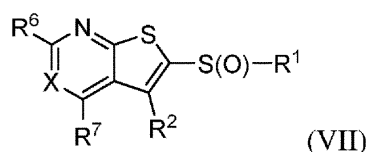
【0081】

他の実施形態では、R⁴は、ハロゲン、—CN、—N(R⁵)₂、—OH、—O—(C₁~C₆アルキレン)—OH、—S(O)_m(C₁~C₆アルキル)、—C(O)(C₁~C₆アルキル)、—C(O)—(3~6員シクロアルキル)、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、3~6員シクロアルキル又は3~6員ヘテロシクリルである。

【0082】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VII)：

【化16】



の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物

(式中、

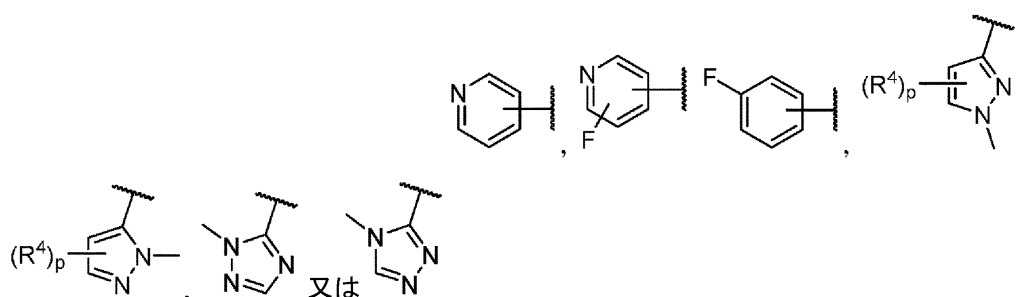
R¹は、シクロブチル又は—(C₁~C₄アルキレン)—(C₁~C₃アルコキシ)であり；

R²は、—NH₂、CN又は—NHC(O)アルキルであり；

R⁶は、それぞれ1つ以上のR³で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R⁷は、—CF₃、イソプロピル、

【化17】



であり；

R³は、オキソ、—OH、—O—アルキレン—OH、—O—アルキレン—N(R⁵)₂、—N(R⁵)₂、—N(R⁵)(アルキレン—OH)、—N(R⁵)(アルキレン—O—アルキル)、アルキル、—アルキレン—OH、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、—C(O)N(R⁵)₂、—C(O)N(R⁵)(アルキレン—OH)、—C(O)—アルキル、—C(O)—O—アルキル又は—S(O)_m—アルキルであり、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、それぞれR¹⁰で任意選択的に置換され；

R⁴は、C₁~C₃アルキルであり；

各R⁵は、独立して、H、アルキル、—OHで任意選択的に置換される—アルキレン—OH、—アルキレン—NH₂、—アルキレン—N(R⁹)₂、—アルキレン—O—アルキレン

—OH、—アルキレン—O—アルキレン—NH₂、—C(O)—アルキル、—C(O)—O—アルキル、—アルキレン—COOH又は—S(O)_m—アルキルであるか；又は代わりに、2つのR⁵は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は、R⁸で任意選択的に置換され；

R⁸は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R⁹は、H若しくはアルキルであるか、又は2つのR⁹は、それらが結合されているN原子と共に、O、S(O)_t若しくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

R¹⁰は、—OH、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

Xは、N又はCHであり；

mは、0、1又は2であり；

pは、0又は1であり；及び

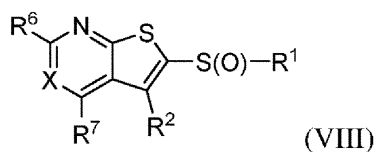
tは、0、1又は2である）

を有する。

【0083】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIII)：

【化18】



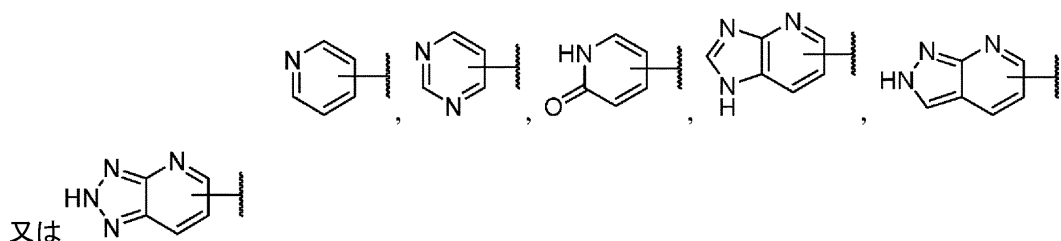
の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物（式中、

R¹は、シクロブチル又は—(C₁～C₄アルキレン)—(C₁～C₃アルコキシ)であり；

R²は、—NH₂、CN又は—NHC(O)アルキルであり；

R⁶は、それぞれ1つ以上のR³で任意選択的に置換される、

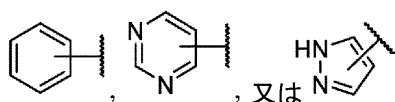
【化19】



であり；

R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換される—CF₃、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、

【化20】



であり；

R³は、—NH₂、—NH(C₁～C₃アルキル)、—NH(C₁～C₄アルキレン)—O

H又はC₁～C₃アルキルであり；
R⁴は、C₁～C₃アルキルであり；及び
Xは、N又はCHである）
を有する。

【0084】

いくつかの実施形態では、化合物又は15-PGDH阻害剤は、組換え15-PGDHの酵素活性を、約5 nM～約10 nMの15-PGDH濃度において、1 μM未満のIC₅₀、250 nM未満のIC₅₀、50 nM未満のIC₅₀、10 nM未満のIC₅₀、5 nM未満のIC₅₀、約2.5 nM～約10 nM又は約2.5 nM未満のIC₅₀で阻害することができる。

10

【0085】

15-PGDH阻害剤は、対象の皮膚に適用して、皮膚の色素沈着、及び／若しくは発毛、及び／若しくは脱毛の阻害を促進及び／若しくは刺激し、且つ／又は皮膚の損傷若しくは炎症を治療することができる局所組成物中に提供することができる。

【0086】

15-PGDH阻害剤は、創傷治癒、組織修復並びに／又は組織再生及び／若しくは組織移植片の生着若しくは再生を促進するために対象に投与することもできる。

【0087】

一実施形態では、15-PGDH阻害剤は、口腔潰瘍、歯肉疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃腸潰瘍、炎症性腸疾患、血管不全、レイノー病、バージャー病、糖尿病性神経障害、肺動脈高血圧症、心疾患及び腎疾患の少なくとも1つを治療するために対象に投与することができる。

20

【0088】

別の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、プロスタグランジン応答性病態におけるアゴニストの治療効果を増強する目的でプロスタノイドアゴニストと組み合わせて対象に投与することができる。

【0089】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、組織幹細胞を増加させるために、対象及び／又は対象の組織に投与することができる。例えば、15-PGDH阻害剤は、対象の幹細胞を増加させるために、対象の骨髄に投与することができる。

30

【0090】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、ドナー組織移植片、ドナー骨髄移植片及び／又はドナー造血幹細胞移植片の適合性を高めるために、組織移植片ドナー、骨髄移植片ドナー及び／若しくは造血幹細胞ドナー並びに／又は組織移植片、及び／若しくは骨髄移植片、及び／若しくは造血幹細胞移植片に投与することができる。一実施形態では、15-PGDH阻害剤は、組織移植片、及び／又は骨髄移植片、及び／又は造血幹細胞移植片にエキスピボで投与される。例えば、15-PGDH阻害剤は、対象及び／又は対象の骨髄にそのドナー移植片としての適合性を増大させるために、且つ／又は対象の造血幹細胞製剤にそのドナー移植片としての適合性を増大させるために、且つ／又は対象の末梢血造血幹細胞製剤にそのドナー移植片としての適合性を増大させるために、且つ／又は臍帯血幹細胞製剤にそのドナー移植片としての適合性を増大させるために、且つ／又は臍帯血幹細胞製剤に移植に必要な臍帯血の単位数を減少させるために投与することができる。

40

【0091】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、組織移植片の拒絶を軽減するために、組織及び／若しくは骨髄移植片の生着を増強するために、対象若しくは対象の骨髄を放射線療法、化学療法若しくは免疫抑制療法で処置した後、骨髄移植片の生着を増強するために、前駆幹細胞移植片、造血幹細胞移植片若しくは臍帯血幹細胞移植片の生着を増強するために、対象若しくは対象の骨髄を放射線療法、化学療法若しくは免疫抑制療法で処置した後、造血幹細胞移植片若しくは臍帯血幹細胞移植片の生着を増強するために、且つ／又は

50

対象への移植に必要な臍帯血の単位数を減少させるために対象に投与することができる。

【0092】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、他の処置又は成長因子の投与を減少させるために、組織移植片の移植、骨髄移植及び／又は造血幹細胞移植若しくは臍帯幹細胞移植のレシピエントに投与することができる。

【0093】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、対象又は対象の組織移植片に、移植片の拒絶を軽減するために、移植片の生着を増強するために、且つ／又は放射線療法、化学療法若しくは免疫抑制療法で対象若しくは対象の骨髄を処置した後に移植片の生着を増強するために投与することができる。

【0094】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、放射線への曝露の毒性又は致死効果に対する耐性を付与するために、シトキサン毒性効果、フルダラビンの毒性効果、化学療法の毒性効果若しくは免疫抑制療法の毒性効果に対する耐性を付与するために、放射線からの肺毒性を減少させるために、且つ／又は感染を減少させるために対象又は対象の骨髄に投与することができる。

【0095】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、骨髄、造血幹細胞若しくは臍帯血による造血細胞移植後、好中球数を増加させるために、化学療法の投与若しくは放射線療法後、好中球減少症の対象において好中球数を増加させるために、再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症、他の骨髄疾患による好中球減少症、薬物性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、特発性好中球減少症若しくはウイルス感染後の好中球減少症の対象において好中球数を増加させるために、好中球減少症の対象において好中球数を増加させるために、骨髄、造血幹細胞若しくは臍帯血による造血細胞移植後、血小板数を増加させるために、化学療法の投与若しくは放射線療法後、血小板減少症の対象において血小板数を増加させるために、再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症、他の骨髄疾患による血小板減少症、薬物性血小板減少症、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少症若しくはウイルス感染後の血小板減少症の対象において血小板数を増加させるために、血小板減少症の対象において血小板数を増加させるために、骨髄、造血幹細胞若しくは臍帯血による造血細胞移植後、赤血球数若しくはヘマトクリット値若しくはヘモグロビンレベルを上昇させるために、化学療法の投与若しくは放射線療法後、貧血症の対象において赤血球数若しくはヘマトクリット値若しくはヘモグロビンレベルを上昇させるために、再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症、他の骨髄障害による貧血症、薬物性貧血症、免疫介在性貧血症、慢性疾患の貧血症、ウイルス感染後の貧血症若しくは原因が不明の貧血症の対象において赤血球数若しくはヘマトクリット値若しくはヘモグロビンレベルを上昇させるために、貧血症の対象において赤血球数若しくはヘマトクリット値若しくはヘモグロビンレベルを上昇させるために、骨髄、造血幹細胞若しくは臍帯血による造血細胞移植後、骨髄幹細胞を増加させるために、化学療法の投与若しくは放射線療法後、対象において骨髄幹細胞を増加させるために、且つ／又は再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症、他の骨髄障害、薬物性血球減少症、免疫性血球減少症、ウイルス感染後の血球減少症若しくは血球減少症の対象において骨髄幹細胞を増加させるために対象に投与することができる。

【0096】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤の投与は、造血幹細胞及び造血を調節するために使用され得る。例えば、15-PGDH阻害剤は、これを必要としている対象に、対象の血液、骨髄及び／又は組織中の造血幹細胞及び／又は好中球を増加及び／又は動員するために、単独で又はサイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0097】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、好中球を増加させる目的で、G-CSFと組み合わせて投与することができる。

【0098】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、好中球を増加させる目的で造血サイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0099】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる及び／又は動員する目的でG-CSFと組み合わせて投与することができる。

【0100】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる及び／又は動員する目的で造血サイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0101】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる及び／又は動員する目的で、例えばプレリキサホルを含む第2の薬剤と組み合わせて投与することができる。

【0102】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、造血幹細胞の移植に使用するために末梢血造血幹細胞の数を増加させる及び／又は動員する目的でG-CSFと組み合わせて投与することができる。

【0103】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、造血幹細胞の移植に使用するために末梢血造血幹細胞の数を増加させる及び／又は動員する目的で造血サイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0104】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、造血幹細胞の移植に使用するために末梢血造血幹細胞の数を増加させる及び／又は動員する目的で、プレリキサホルを含む第2の薬剤と組み合わせて投与することができる。

【0105】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、血液又は骨髓中の造血幹細胞の数を増加させる目的でG-CSFと組み合わせて投与することができる。

【0106】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、血液又は骨髓中の造血幹細胞の数を増加させる目的で造血サイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0107】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、組織幹細胞を増加させるために、対象及び／又は対象の組織に投与することができる。例えば、15-PGDH阻害剤は、対象の幹細胞を増加させるために、対象の骨髓に投与することができる。

【0108】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、他の処置又は成長因子の投与を減少させるために、組織移植片の移植、骨髓移植及び／又は造血幹細胞移植若しくは臍帯幹細胞移植のレシピエントに投与することができる。

【0109】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、骨髓、造血幹細胞若しくは臍帯血による造血細胞移植後、好中球数を増加させるために、化学療法の投与若しくは放射線療法後、好中球減少症の対象において好中球数を増加させるために、再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓疾患による好中球減少症、薬物性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、特発性好中球減少症若しくはウイルス感染後の好中球減少症の対象において好中球数を増加させるために、好中球減少症の対象において好中球数を増加させるために、骨髓、造血幹細胞若しくは臍帯血による造血細胞移植後、血小板数を増加させるために、化学療法の投与若しくは放射線療法後、血小板減少症の対象において血小板数を増加させるために、再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓疾患による血小板減少症、薬物性血小板減少症、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、特

10

20

30

40

50

発性血小板減少症若しくはウイルス感染後の血小板減少症の対象において血小板数を増加させるために、血小板減少症の対象において血小板数を増加させるために、骨髄、造血幹細胞若しくは臍帯血による造血細胞移植後、赤血球数若しくはヘマトクリット値若しくはヘモグロビンレベルを上昇させるために、化学療法の投与若しくは放射線療法後、貧血症の対象において赤血球数若しくはヘマトクリット値若しくはヘモグロビンレベルを上昇させるために、再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症、他の骨髄障害による貧血症、薬物性貧血症、免疫介在性貧血症、慢性疾患の貧血症、ウイルス感染後の貧血症若しくは原因が不明の貧血症の対象において赤血球数若しくはヘマトクリット値若しくはヘモグロビンレベル数を上昇させるために、貧血症の対象において赤血球数若しくはヘマトクリット値若しくはヘモグロビンレベルを上昇させるために、骨髄、造血幹細胞若しくは臍帯血による造血細胞移植後、骨髄幹細胞を増加させるために、化学療法の投与若しくは放射線療法後、対象において骨髄幹細胞を増加させるために、且つ／又は再生不良性貧血、骨髄異形成、骨髄線維症、他の骨髄障害、薬物性血球減少症、免疫性血球減少症、ウイルス感染後の血球減少症若しくは血球減少症の対象において骨髄幹細胞を増加させるために対象に投与することができる。

10

【0110】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、血球減少症の存在下でサイトカインに対する応答性を増加させるために対象に投与することができ、血球減少症は、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症及び貧血のいずれかを含み、及びサイトカインは、G-CSF、GM-CSF、EPO、IL-3、IL-6、TPO、TPO-RA（トロンプオエチン受容体アゴニスト）及びSCFのいずれかを含む15-PGDH阻害剤によって増強された増大された応答性を有する。

20

【0111】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、骨密度を増加させるために、骨粗鬆症を治療するために、骨折の治療を促進するために、骨手術若しくは関節置換術後、治療を促進するために、且つ／又は骨対骨インプラント、骨対人工インプラント、歯科インプラント及び骨移植片の治療を促進するために対象に投与することができる。

【0112】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、腸における幹細胞又は細胞増殖を増加させるために、且つ／或いは放射線への曝露の毒性若しくは致死効果又は化学療法による処置から生じる毒性、致死若しくは粘膜炎効果に対する耐性を付与するために対象又は対象の腸に投与することができる。

30

【0113】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、大腸炎、潰瘍性大腸炎又は炎症性腸疾患のための処置として、対象又は対象の腸に投与することができる。

【0114】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、肝臓手術後、生体肝提供後、肝移植後若しくは毒素による肝障害後、肝再生を増加させるために、且つ／又はアセトアミノフェン及び関連する化合物を含む肝臓毒素からの回復若しくは肝臓毒素に対する耐性を促進するために対象に投与することができる。

40

【0115】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、勃起障害を治療するために対象に投与することができる。

【0116】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、15-PGDH発現癌の成長、増殖又は転移の少なくとも1つを阻害するために投与することができる。

【0117】

本明細書に記載のさらに他の実施形態は、細胞療法を必要としている対象を治療する方法に関する。この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される15-PGDH阻害剤を投与されたヒト造血幹細胞を含む製剤並びに／又はヒト造血幹細胞及び本明細書に記載さ

50

れる 15-PGDH 阻害剤を含む治療組成物を対象に投与することを含む。

【0118】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒト造血幹細胞を受け、且つ／又は製剤及び／若しくは治療組成物を受けている。

【0119】

他の実施形態では、対象は、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、若年性骨髄単球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、重症再生不良性貧血、ファンコーニ貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、赤芽球癆、無巨核球増加症／先天性血小板減少症、重症複合免疫不全症候群（SCID）、ウィスコット・アルドリッチ症候群、ベータサラセミアメジャー、鎌状赤血球症、ハーラー症候群、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、骨髄異形成、不応性貧血、慢性骨髄単球性白血病、原発性骨髄線維症、家族性血球貪食性リンパ組織球症、固形腫瘍、慢性肉芽腫性疾患、ムコ多糖症又はダイヤモンド・ブラックファン貧血を有する。

【0120】

他の実施形態は、虚血組織又は虚血によって損傷を受けた組織に関連する少なくとも1つの症状を有する対象を治療する方法に関する。この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される 15-PGDH 阻害剤を投与されたヒト造血幹細胞を含む製剤及び／又はヒト造血幹細胞及び本明細書に記載される 15-PGDH 阻害剤を含む治療組成物を対象に投与することを含む。

【0121】

いくつかの実施形態では、虚血は、急性冠症候群、急性肺障害（ALI）、急性心筋梗塞（AMI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、動脈閉塞疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損症、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、脳浮腫、脳灌流圧低下、バージャー病、火傷、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発神経障害、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、鬱血性心不全、結合組織損傷、打撲傷、冠動脈疾患（CAD）、重症肢虚血（CLI）、クローン病、深部静脈血栓症、深い傷、潰瘍治癒の遅延、損傷治癒の遅延、糖尿病（I型及びII型）、糖尿病性神経障害、糖尿病誘発性虚血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、遺伝性出血性抹消血管拡張症、虚血性血管疾患、高濃度酸素障害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷腱、間欠性跛行、超虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流障害、左主幹部病変、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患（peripheral arterial disease）（PAD）、末梢動脈疾患（peripheral artery disease）、末梢性虚血、末梢神経疾患、末梢血管疾患、前癌、肺浮腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、臓器移植、脊髄損傷、脳卒中、軟骨下骨嚢胞、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性脳虚血発作（TIA）、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル・リンドウ症候群及び組織又は臓器の創傷の少なくとも1つと関連し得る。

【0122】

他の実施形態は、15-PGDH 阻害剤の投与による、線維症及び種々の線維性疾患、障害又は病態を治療及び／又は予防するための方法に関する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の 15-PGDH 阻害剤は、コラーゲン沈着、炎症性サイトカイン発現及び炎症性細胞浸潤などの線維性症状を減少させるために、また線維性物質の過剰な産生、例えば、細胞外マトリックス内の線維性物質の過剰な産生又はマトリックス関連成分の異常な、非機能的な及び／若しくは過剰な蓄積による正常な組織要素の置換により、全体的に又は部分的に特徴付けられる種々の線維性疾患、障害及び病態を治療及び／又は予防するために、それを必要とする対象に投与することができる。

【0123】

線維性物質の過剰な産生により全体的に又は部分的に特徴付けられる線維性疾患、障害及び病態としては、全身性強皮症、多巣性線維硬化症、腎性全身性線維症、強皮症（モルフェア、全身性モルフェア又は線状強皮症を含む）、強皮症移植片対宿主病、腎線維症（糸球体硬化症、腎尿細管間質性線維症、進行性腎疾患又は糖尿病性腎症を含む）、心線維症（例えば、心筋線維症）、肺線維症（例えば、糸球体硬化肺線維症、特発性肺線維症、珪肺症、石綿症、間質性肺疾患、間質性線維化肺疾患及び化学療法／放射線誘発性肺線維症）、口腔線維症、心内膜心筋線維症、三角筋線維症、膵炎、炎症性腸疾患、クローン病、結節性筋膜炎、好酸球性筋膜炎、繊維組織による様々な程度の正常な筋組織の置換によって特徴付けられる線維化症候群、後腹膜線維症、肝線維症、肝硬変、慢性腎不全、骨髄線維症（*myelofibrosis*）（骨髄線維症（*bone marrow fibrosis*））、薬物性麦角病、リ・フラウメニ症候群における膠芽腫、散発的膠芽腫、骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性症候群、婦人科系癌、カポジ肉腫、ハンセン病、膠原性大腸炎、急性線維症、臓器特異的線維症などを挙げることができる。

10

【0124】

いくつかの実施形態では、線維性疾患、障害又は病態を治療又は予防する方法は、治療効果量の15-PGDH阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0125】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、肺線維症を治療又は予防するために使用することができる。治療可能な肺線維症（*Lung fibrosis*）は、肺線維症（*pulmonary fibrosis*）、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、特発性肺線維症、サルコイドーシス、嚢胞性線維症、家族性肺線維症、珪肺症、石綿症、炭坑夫塵肺症、炭素塵肺症、過敏性肺炎、無機塵の吸入によって引き起こされる肺線維症、感染性物質によって引き起こされる肺線維症、有害なガス、エアロゾル、化学粉塵、煙若しくは蒸気の吸入によって引き起こされる肺線維症、薬物性間質性肺疾患又は肺高血圧症及びこれらの組み合わせからなる群から選択することができる。

20

【0126】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、腎線維症を治療又は予防するために使用することができる。腎線維症は、腎不全後の透析、カテーテル留置、腎症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、慢性腎不全、急性腎損傷、末期腎疾患若しくは末期腎不全又はこれらの組み合わせから生じ得る。

30

【0127】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、肝線維症を治療又は予防するために使用することができる。肝線維症は、慢性肝疾患、ウイルス性肝硬変、B型肝炎ウイルス感染症、C型肝炎ウイルス感染症、D型肝炎ウイルス感染症、住血吸虫症、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝疾患若しくは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、NASH関連肝硬変肥満、糖尿病、タンパク質栄養障害、冠動脈疾患、自己免疫性肝炎、嚢胞性線維症、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏症、原発性胆汁性肝硬変、薬物反応及び毒素への暴露又はこれらの組み合わせに起因し得る。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、心臓線維症、例えば、心線維症及び心内膜心筋線維症を治療又は予防するために使用され得る。

【0129】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、全身性硬化症を治療又は予防するために使用することができる。

【0130】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、術後癒着形成によって引き起こされる線維性疾患、障害又は病態を治療又は予防するために使用することができる。

【0131】

50

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、対象において瘢痕形成を低減又は予防するために使用することができる。

【0132】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、皮膚又は強皮症の瘢痕形成を低減又は防止するために使用することができる。

【0133】

様々な実施形態では、15-PGDH阻害剤は、線維性疾患、障害若しくは病態又は他の関連する疾患、障害若しくは病態の少なくとも1つの症状又は特徴が、強度、重症度若しくは頻度において軽減されるか、又は発症を遅延させるような治療有効量で投与することができる。

【0134】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、対象の肺、肝臓、腸、結腸、皮膚又は心臓などの組織又は臓器におけるコラーゲンの分泌又はコラーゲンの沈着を減少又は軽減させる方法において使用することができる。この方法は、治療有効量の15-PGDH阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み得る。対象は、腎臓、肺、肝臓、腸、結腸、皮膚又は心臓などの組織又は臓器において、コラーゲンの過剰な分泌又は沈着を有するか、又はそのようなリスクを有し得る。通常、臓器におけるコラーゲンの過剰な分泌又は沈着は、損傷又は傷害に起因する。このような損傷及び傷害は、臓器特異的であり得る。15-PGDH阻害剤は、組織又は臓器におけるコラーゲンの沈着レベルを、完全に又は部分的に減少又は軽減させるために、十分な期間にわたって投与され得る。十分な期間は、1週間、又は1週間～1ヶ月、又は1～2ヶ月、又は2ヶ月以上であり得る。慢性病態では、15-PGDH阻害剤は、生涯にわたって投与することが有利であり得る。

【0135】

本明細書に記載される他の実施形態は、炎症を治療し、免疫系の異常な活性を減少させ、且つ／又は創傷治癒を促進するための、それらを必要としている対象における、コルチコステロイド又はTNF阻害剤と組み合わせた15-PGDH阻害剤の使用に関する。対象に投与されたコルチコステロイドが、その対象の組織において15-PGDH発現を誘導し得ることがわかった。15-PGDH阻害剤をコルチコステロイドと組み合わせて投与すると、コルチコステロイド誘発性副作用及び／又は細胞毒性を減弱しながら、コルチコステロイドの抗炎症作用及び／又は免疫抑制効果を増強することがわかった。コルチコステロイドと組み合わせて15-PGDH阻害剤を投与することにより、炎症、障害、免疫障害及び／又は創傷の治療効果を増加させることができ、いくつかの例では、コルチコステロイドをより低い用量で投与しても、同様の効果を達成させることができ、また、他の例では、より高い用量で投与しても、副作用又は細胞毒性が減弱及び／又は減少した時間を長期間とすることができる。

【0136】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤とコルチコステロイド又はTNF阻害剤との組み合わせで治療される炎症性及び／又は免疫性の疾患又は障害には、腸（intestinal）障害、胃腸障害又は腸（bowel）障害が含まれ得る。以下に記載するように、口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患及びクローン病などの腸（intestinal）障害、胃腸障害又は腸（bowel）障害を治療するために、15-PGDH阻害剤などの短鎖デヒドロゲナーゼ活性の阻害剤を、それらを必要としている対象に、単独で又はコルチコステロイド及び腫瘍壊死因子（TNF）-アルファアンタゴニストと組合せて投与し得ることがわかった。

【0137】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、コルチコステロイド依存性、又はコルチコステロイド耐性若しくは不応答性、又はコルチコステロイド不寛容を経験している対象において、グルココルチコイド非感受性を治療し、コルチコステロイド感受性を回復し、グルココルチコイド感受性を増強し、且つ／又はグルココルチコイド非感受性を逆転させるグルココルチコイド感受性増強剤として使用することができる。例えば、15-PGDH阻害

10

20

30

40

50

剤は、コルチコステロイド依存性、又はコルチコイド耐性若しくは不応答性、又はコルチコステロイド不寛容を経験している対象において、グルココルチコイド非感受性を治療し、コルチコステロイド感受性を回復し、グルココルチコイド感受性を増強し、且つ／又はグルココルチコイド非感受性を逆転させるために、コルチコステロイドと組み合わせて対象に投与することができる。

【0138】

15-PGDH阻害剤は、創傷治癒、組織修復、及び／又は組織再生、及び／又は組織移植片の生着若しくは再生を促進するために、コルチコステロイド又はTNF阻害剤と組み合わせて対象に投与することもできる。

【0139】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、対象のプロスタグランジンレベルを増加させ、またコルチコステロイド誘発性副作用及び／又は細胞毒性を減弱させるのに有効な量で対象に投与することができる。

【発明を実施するための形態】

【0140】

以下の用語は当業者によって十分に理解されると考えられるが、ここで開示される主題の説明を容易にするために以下の定義を記載する。

【0141】

本明細書で使用される場合、動詞「含む」は、本明細書及び特許請求の範囲で使用されているような動詞「含む」及びその活用形は、非限定的な意味で使用され、単語に続く項目が含まれるが、特に言及されていない項目を除外するものではないことを意味する。本発明は、好適には、特許請求の範囲に記載される工程、要素及び／又は試薬を「含む」、それ「からなる」又はそれ「から実質的になる」ことができる。

【0142】

さらに、特許請求の範囲が、任意の選択的な要素を除くように書かれている可能性があることにも留意されたい。したがって、この記述は、クレーム要素の記載又は「消極的」限定の使用に関連して、「だけ」、「のみ」などの排他的用語を使用するための先行詞として役立つことを意図している。

【0143】

「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことがなく、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的な利益／リスク比に相応し、且つ健全な医学的判断の範囲内で意図された使用に有効であることを意味する。

【0144】

「薬学的に許容される塩」という用語には、塩基として機能する活性化合物を無機又は有機酸と反応させて塩を生成することによって得られるもの、例えば塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸、臭化水素酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸、炭酸などの塩が含まれる。さらに、当業者は、化合物と適切な無機又は有機酸とを多くの知られた方法のいずれかにより反応させることにより、酸付加塩が調製され得ることを認識するであろう。「薬学的に許容される塩」という用語には、酸として機能する活性化合物を無機又は有機塩基と反応させて塩形成することによって得られるもの、例えばエチレンジアミン、N-メチルグルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリスー（ヒドロキシメチル）-アミノメタン、テトラメチルアンモニウムヒドロキシド、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロピエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸などの塩も含まれる。無機又は金属塩の非限定的な例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム

10

20

30

40

50

塩、マグネシウム塩などが挙げられる。

【0145】

さらに、本明細書に記載の化合物の塩は、水和若しくは非水和（無水）形態において又は他の溶媒分子との溶媒和物として存在することができる。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0146】

用語「溶媒和物」は、化学量論的量又は非化学量論的量の溶媒を含有する溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固体状態において溶媒分子の固定されたモル比を捕捉し、したがって溶媒和物を形成する傾向がある。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は、1つ以上の水の分子と、水が H_2O としてその分子状態を保持する物質の1つとの組み合わせによって形成され、このような組み合わせは1つ以上の水和物を形成することができる。

【0147】

本明細書に記載される化合物及び塩は、いくつかの互変異性形態、例えば、エノール-イミン形態及びケト-エナミン形態、幾何異性体並びにこれらの混合物で存在し得る。互変異性体は、溶液中、1組の互変異性体の混合物として存在する。固体形態では、通常、1つの互変異性体が優勢である。1つの互変異性体が記載されていても、本出願は、本化合物の全ての互変異性体を含む。互変異性体は、平衡状態で存在し、1つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つである。この反応は、隣接する共役二重結合の切り替えを伴う水素原子の正式な移動を生じる。互変異性化が可能な溶液では、互変異性体は化学平衡に達する。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒及びpHを含むいくつかの因子に依存する。互変異性化によって相互転換可能な互変異性体の概念は互変異性と呼ばれる。

【0148】

可能な種々のタイプの互変異性のうち、2つが一般に観察される。ケト-エノール互変異性では、電子と水素原子の同時シフトが起こる。

【0149】

互変異性化は、以下によって触媒され得る：塩基：1. 脱プロトン化；2. 非局在化アニオン（例えば、エノラート）の形成；3. アニオンの異なる位置でのプロトン化；酸：1. プロトン化；2. 非局在化カチオンの形成；3. カチオンに隣接する異なる位置での脱プロトン化。

【0150】

以下の用語は、本明細書中で使用される場合、別段の指示がない限り、以下の意味を有する：

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ又はヨードラジカルを指す。

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

「イミノ」は、 $=NH$ 置換基を指す。

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

「オキソ」は、 $=O$ 置換基を指す。

「チオキソ」は、 $=S$ 置換基を指す。

【0151】

「アルキル」又は「アルキル基」は1～12個の炭素原子を有する完全に飽和した直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指し、単結合によって分子の残余に結合する。1～12個の任意の数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。12個までの炭素原子を含むアルキルは $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり、10個までの炭素原子を含むアルキルは $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、6個までの炭素原子を含むアルキルは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、5個ま

での炭素原子を含むアルキルは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、 C_5 アルキル、 C_4 アルキル、 C_3 アルキル、 C_2 アルキル及び C_1 アルキル（すなわち、メチル）を含む。 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $C_1 \sim C_5$ アルキルについて上記した全ての部分を含むが、 C_6 アルキルも含む。 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルは、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ について上記した全ての部分を含むが、 C_7 、 C_8 、 C_9 及び C_{10} アルキルも含む。同様に、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルは、前述の部分の全てを含むが、 C_{11} 及び C_{12} アルキルも含む。 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*t*-アミル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル及び*n*-ドデシルが挙げられる。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アルキル基は任意選択的に置換され得る。

【0152】

「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は完全に飽和した直鎖又は分枝鎖の二価の炭化水素ラジカルを指し、1～12個の炭素原子を有する。 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンの非限定的な例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレン、エテニレン、プロペニレン、*n*-ブテニレン、プロピニレン、*n*-ブチニレンなどが挙げられる。アルキレン鎖は、単結合によって分子の残余に結合し、且つ単結合によってラジカル基に結合する。アルキレン鎖と分子の残余及びラジカル基との結合点は、この鎖内の1個の炭素又は任意の2個の炭素を介し得る。別途本明細書中で具体的に明記されていない限り、アルキレン鎖は任意選択的に置換され得る。

【0153】

「アルケニル」又は「アルケニル基」は2～12個の炭素原子を有し、且つ1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。各アルケニル基は、単結合によって分子の残余に結合する。2～12個の任意の数の炭素原子を含むアルケニル基が含まれる。12個までの炭素原子を含むアルケニル基は $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルであり、10個までの炭素原子を含むアルケニル基は $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルであり、6個までの炭素原子を含むアルケニル基は $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、5個までの炭素原子を含むアルケニル基は $C_2 \sim C_5$ アルケニルである。a) $C_2 \sim C_5$ アルケニルは、 C_5 アルケニル、 C_4 アルケニル、 C_3 アルケニル及び C_2 アルケニルを含む。 $C_2 \sim C_6$ アルケニルは、 $C_2 \sim C_5$ アルケニルについて上記した全ての部分を含むが、 C_6 アルケニルも含む。 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルは、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルについて上記した全ての部分を含むが、 C_7 、 C_8 、 C_9 及び C_{10} アルケニルも含む。同様に、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルは前述の部分の全てを含むが、 C_{11} 及び C_{12} アルケニルも含む。 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルの非限定的な例としては、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソ-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル、5-オクテニル、6-オクテニル、7-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、4-ノネニル、5-ノネニル、6-ノネニル、7-ノネニル、8-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニル、4-デセニル、5-デセニル、6-デセニル、7-デセニル、8-デセニル、9-デセニル、1-ウンデセニル、2-ウンデセニル、3-ウンデセニル、4-ウンデセニル、5-ウンデセニル、6-ウンデセニル、7-ウンデセニル、8-ウンデセニル、9-ウンデセニル、10-ウンデセニル、1-ドデセニル、2-ドデセニル、3-ドデセニル、4-ドデセニル、5-ドデセニル、6-ドデセニル、7-ドデセニル、8-ドデセニル、9-ドデセニル、10-ドデセニル及び11-ドデセニルが挙げられる。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アルケニル基は任意選択的に置換され得る。

【0154】

「アルケニレン」又は「アルケニレン鎖」は2～12個の炭素原子を有し、且つ1つ以上の炭素－炭素二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。C₂～C₁₂の非限定的な例としては、エテン、プロペン、ブテンなどが挙げられる。アルケニレン鎖は、単結合によって分子の残余に結合し、且つ単結合によってラジカル基に結合する。アルケニレン鎖と分子の残余及びラジカル基との結合点は、この鎖内の1個の炭素又は任意の2個の炭素を介し得る。別途本明細書中で具体的に明記されていない限り、アルケニレン鎖は任意選択的に置換され得る。

【0155】

「アルキニル」又は「アルキニル基」は2～12個の炭素原子を有し、且つ1つ以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。各アルキニル基は、単結合によって分子の残余に結合する。2～12個の任意の数の炭素原子を含むアルキニル基が含まれる。12個までの炭素原子を含むアルキニル基はC₂～C₁₂アルキニルであり、10個までの炭素原子を含むアルキニル基はC₂～C₁₀アルキニルであり、6個までの炭素原子を含むアルキニル基はC₂～C₆アルキニルであり、5個までの炭素原子を含むアルキニル基はC₂～C₅アルキニルである。C₂～C₅アルキニルは、C₅アルキニル、C₄アルキニル、C₃アルキニル及びC₂アルキニルを含む。C₂～C₆アルキニルは、C₂～C₅アルキニルについて上記した全ての部分を含むが、C₆アルキニルも含む。C₂～C₁₀アルキニルは、C₂～C₅アルキニル及びC₂～C₆アルキニルについて上記した全ての部分を含むが、C₇、C₈、C₉及びC₁₀アルキニルも含む。同様に、C₂～C₁₂アルキニルは前述の部分の全てを含むが、C₁₁及びC₁₂アルキニルも含む。C₂～C₁₂アルケニルの非限定的な例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどが挙げられる。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アルキニル基は任意選択的に置換され得る。

【0156】

「アルキニレン」又は「アルキニレン鎖」は2～12個の炭素原子を有し、且つ1つ以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の二価の炭化水素ラジカルを指す。C₂～C₁₂アルキニレンの非限定的な例としては、エチニレン、プロパルギレンなどが挙げられる。アルキニレン鎖は、単結合によって分子の残余に結合し、且つ単結合によってラジカル基に結合する。アルキニレン鎖と分子の残余及びラジカル基との結合点は、この鎖内の1個の炭素又は任意の2個の炭素を介し得る。別途本明細書中で具体的に明記されていない限り、アルキニレン鎖は任意選択的に置換され得る。

【0157】

「アルコキシ」は、式－OR_aのラジカルを指し、R_aは、1～12個の炭素原子を含む、上記で定義されているようなアルキル、アルケニル又はアルキニルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アルコキシ基は任意選択的に置換され得る。

【0158】

「アルキルアミノ」は、式－NHR_a又は－NR_aR_aのラジカルを指し、各R_aは、独立して、1～12個の炭素原子を含む、上記で定義されているようなアルキル、アルケニル又はアルキニルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アルキルアミノ基は任意選択的に置換され得る。

【0159】

「アルキルカルボニル」は、－C(=O)R_a部分を指し、R_aは、上記で定義されているようなアルキル、アルケニル又はアルキニルラジカルである。アルキルカルボニルの非限定的な例は、メチルカルボニル（「アセタール」）部分である。アルキルカルボニル基は、「C_w～C_zアシル」とも呼ばれ得、w及びzは、上記で定義されているようなR_a中の炭素数の範囲を表す。例えば、「C₁～C₁₀アシル」上記で定義されているようなアルキルカルボニル基を指し、R_aは、上記で定義されているようなC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル又はC₂～C₁₀アルキニルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アルキルカルボニル基は任意選択的に置換され得る。

【0160】

「アリール」は、水素原子と6～18個の炭素原子と少なくとも1個の芳香環とを含む炭化水素環系ラジカルを指す。本発明の目的のために、アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式又は四環式の環系であり、これらは、縮合した環系又は架橋した環系を含み得る。アリールラジカルとしては、以下に限定はされないが、フェニル（ベンゼン）、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*as*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン及びトリフェニレンに由来するアリールラジカルが挙げられる。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、用語「アリール」は、任意に置換されているアリール基を含むことを意図されている。

10

【0161】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」は、式 $-R_b-R_c$ のラジカルを指し、 R_b は上記で定義されているようなアルキレン基であり、 R_c は上記で定義されているような1つ以上のアリールラジカルである。アラルキルラジカルとしては、ベンジル、ジフェニルメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アラルキル基は任意選択的に置換され得る。

【0162】

「アラルケニル」又は「アリールアルケニル」は、式 $-R_b-R_c$ のラジカルを指し、 R_b は上記で定義されているようなアルケニレン基であり、 R_c は上記で定義されているような1つ以上のアリールラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アラルケニル基は任意選択的に置換され得る。

20

【0163】

「アラルキニル」又は「アリールアルキニル」は、式 $-R_b-R_c$ のラジカルを指し、 R_b は上記で定義されているようなアルキニレン基であり、 R_c は上記で定義されているような1つ以上のアリールラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、アラルキニル基は任意選択的に置換され得る。

【0164】

「カルボシクリル」、「炭素環 (carbocyclic ring)」又は「炭素環 (carbocycle)」は環構造を指し、環を形成する原子はそれぞれ炭素である。炭素環は、環中に3～20個の炭素原子を含み得る。炭素環としては、アリール及びシクロアルキルが挙げられる。シクロアルケニル及びシクロアルキニルは、本明細書に定義されたとおりである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、カルボシクリル基は任意選択的に置換され得る。

30

【0165】

「シクロアルキル」は、炭素原子及び水素原子のみからなる安定した非芳香族の単環式又は多環式の完全に飽和した炭化水素ラジカルを指し、3～20個の炭素原子を有し、好ましくは3～10個の炭素原子を有する、縮合した環系、架橋した環系又はスパイラル状の環系を含み得、且つ単結合により分子の残余に結合する。単環式シクロアルキルラジカルとしては、例えば、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、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチルービスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、シクロアルキル基は任意選択的に置換され得る。

40

【0166】

「シクロアルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する、炭素原子及び水素原子のみからなる安定した非芳香族の単環式又は多環式の炭化水素ラジカルを指し、3～20個の炭素原子を有し、好ましくは3～10個の炭素原子を有する、縮合した環系、架橋した環系又はスパイラル状の環系を含み得、且つ単結合により分子の残余に結合する。単環式シクロアルケニルラジカルとしては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル

50

、シクロヘプテニル、シクロクテニルなどが挙げられる。多環式シクロアルケニルラジカルとしては、例えば、ビシクロ〔2．2．1〕ヘプトー2－エニルなどが挙げられる。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、シクロアルケニル基は任意選択的に置換され得る。

【0167】

「シクロアルキニル」は、1つ以上の炭素－炭素三重結合を有する、炭素原子及び水素原子のみからなる安定した非芳香族の単環式又は多環式の炭化水素ラジカルを指し、3～20個の炭素原子を有し、好ましくは3～10個の炭素原子を有する、縮合した環系、架橋した環系又はスパイラル状の環系を含み得、且つ単結合により分子の残余に結合する。単環式シクロアルキニル基としては、例えば、シクロヘプチニル、シクロオクチニルなどが挙げられる。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、シクロアルキニル基は任意選択的に置換され得る。

10

【0168】

「シクロアルキルアルキル」は、式－R_b－R_dのラジカルを指し、R_bは、上記で定義されているようなアルキレン、アルケニレン又はアルキニレン基であり、R_dは、上記で定義されているようなシクロアルキル、シクロアルケニル又はシクロアルキニルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、シクロアルキルアルキル基は任意選択的に置換され得る。

【0169】

「ハロアルキル」は、上記で定義されているような1個以上のハロラジカルで置換されている、上記で定義されているようなアルキルラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2，2，2－トリフルオロエチル、1，2－ジフルオロエチル、3－ブromo－2－フルオロプロピル、1，2－ジブromoエチルなどを指す。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ハロアルキル基は任意選択的に置換され得る。

20

【0170】

「ハロアルケニル」は、上記で定義されているような1個以上のハロラジカルで置換されている、上記で定義されているようなアルケニルラジカル、例えば、1－フルオロプロペニル、1，1－ジフルオロブテニルなどを指す。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ハロアルケニル基は任意選択的に置換され得る。

30

【0171】

「ハロアルキニル」は、上記で定義されているような1個以上のハロラジカルで置換されている、上記で定義されているようなアルキニルラジカル、例えば、1－フルオロプロピニル、1－フルオロブチニルなどを指す。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ハロアルキニル基は任意選択的に置換され得る。

【0172】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」又は「ヘテロ環」は、2～12個の炭素原子と、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子とからなる、安定な3～20員の非芳香族、部分芳香族又は芳香族環ラジカルを指す。ヘテロシクリル又はヘテロシクリル環は、以下に定義されるようなヘテロアリアルを含む。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式又は四環式の環系であり得、縮合した環系、架橋した環系又はスパイラル状の環系を含み得、ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子、炭素原子又は硫黄原子は任意選択的に酸化され得、窒素原子は任意選択的に四級化され得、且つヘテロシクリルラジカルは部分的又は完全に飽和され得る。このようなヘテロシクリルラジカルの例としては、アジリジニル、オキセタニル、ジオキサニル、チエニル〔1，3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2－オキソピペラジニル、2－オキソピペリジニル、2－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリ

40

50

ジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソーチオモルホリニル、1, 1-ジオキソーチオモルホリニル、ピリジン-オンなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル、ヘテロシクリル環又はヘテロ環と分子の残余との単結合による結合点は、炭素又は窒素であり得る環メンバーの原子を介する。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリル基は任意選択的に置換され得る。

【0173】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R_b-R_e$ のラジカルを指し、 R_b は、上記で定義されているようなアルキレン基であり、 R_e は、上記で定義されているようなヘテロシクリルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリルアルキル基は任意選択的に置換され得る。

10

【0174】

「ヘテロシクリルアルケニル」は、式 $-R_b-R_e$ のラジカルを指し、 R_b は、上記で定義されているようなアルケニレン基であり、 R_e は、上記で定義されているようなヘテロシクリルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリルアルケニル基は任意選択的に置換され得る。

【0175】

「ヘテロシクリルアルキニル」は、式 $-R_b-R_e$ のラジカルを指し、 R_b は、上記で定義されているようなアルキニレン基であり、 R_e は、上記で定義されているようなヘテロシクリルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリルアルキニル基は任意選択的に置換され得る。

20

【0176】

「N-ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を含む、上記で定義されているようなヘテロシクリルラジカルを指し、このヘテロシクリルラジカルと分子の残余との結合点は、このヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、N-ヘテロシクリル基は任意選択的に置換され得る。

【0177】

「ヘテロアリール」は、環メンバーとして、1~13個の炭素原子と窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1~6個のヘテロ原子とを有する5~20員環系ラジカルを指す。本発明の目的のためには、ヘテロアリールラジカルは単環式、二環式、三環式又は四環式の環系であり得、これには縮合した環系又は架橋した環系が含まれ得、ヘテロ原子環メンバーを含有する少なくとも1つの環は芳香族である。ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素又は硫黄の原子は任意選択的に酸化され得、また窒素原子は任意選択的に四級化され得る。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾロピリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びチオフェニル (すなわち、チ

30

40

50

エニル)が挙げられるが、これらに限定されない。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロアリアル基は任意選択的に置換され得る。

【0178】

「N-ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の窒素を含む、上記で定義されているようなヘテロアリアルラジカルを指し、このヘテロアリアルラジカルと分子の残余との結合点は、このヘテロアリアルラジカル中の窒素原子を介する。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、N-ヘテロアリアル基は任意選択的に置換され得る。

【0179】

「ヘテロアリアルアルキル」は、式 $-R_b-R_f$ のラジカルを指し、 R_b は、上記で定義されているようなアルキレン鎖であり、 R_f は、上記で定義されているようなヘテロアリアルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロアリアルアルキル基は任意選択的に置換され得る。

【0180】

「ヘテロアリアルアルケニル」は、式 $-R_b-R_f$ のラジカルを指し、 R_b は、上記で定義されているようなアルケニレン鎖であり、 R_f は、上記で定義されているようなヘテロアリアルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロアリアルアルケニル基は任意選択的に置換され得る。

【0181】

「ヘテロアリアルアルキニル」は、式 $-R_b-R_f$ のラジカルを指し、 R_b は、上記で定義されているようなアルキニレン鎖であり、 R_f は、上記で定義されているようなヘテロアリアルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、ヘテロアリアルアルキニル基は任意選択的に置換され得る。

【0182】

「チオアルキル」は、式 $-SR_a$ のラジカルを指し、 R_a は、1~12個の炭素原子を含む、上記で定義されているようなアルキル、アルケニル又はアルキニルラジカルである。別途本明細書中に具体的に明記されていない限り、チオアルキル基は任意選択的に置換され得る。

【0183】

本明細書で使用される用語「置換された」は、少なくとも1つの水素原子が非水素原子、例えば、以下に限定はされないが、F、Cl、Br及びIなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基及びエステル基などの基中の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基及びスルホキシド基などの基中の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N-オキシド、イミド及びエナミンなどの基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基及びトリアリアルシリル基などの基中のケイ素原子；並びに様々な他の基中の他のヘテロ原子への結合によって置き換えられている、上記の基（例えば、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、チオアルキル、アリアル、アラルキル、カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、N-ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキニルなど）のいずれかを意味する。F、Cl、Br及びI等のハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基及びエステル基等の基中の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基及びスルホキシド基等の基中の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N-オキシド、イミド及びエナミン等の基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基及びトリアリアルシリル基等の基中のケイ素原子；並びに様々な他の基中の他のヘテロ原子。「置換された」は、1個以上の水素原子が、ヘテロ原子、例えばオキソ基、カルボニル基、カルボキシ基及

10

20

30

40

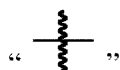
50

びエステル基中の酸素並びにイミン、オキシム、ヒドラゾン及びニトリルなどの基中の窒素へのより高次の結合（例えば、二重結合又は三重結合）に置き換えられている上記の基のいずれかも意味する。例えば、「置換された」としては、1個以上の水素原子が、 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 及び $-SO_2NR_gR_h$ に置き換えられている上記の基のいずれかが挙げられる。「置換された」は、1個以上の水素原子が $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ に置き換えられている上記の基のいずれかも意味する。上述では、 R_g 及び R_h は、同一であるか又は異なり、且つ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール及び／又はヘテロアリールアルキルである。「置換された」は、1個以上の水素原子が、アミノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、イミノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、ハロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、チオアルキル基、アリール基、アラールキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、ハロアルキル基、ハロアルケニル基、ハロアルキニル基、ヘテロシクリル基、N-ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基、N-ヘテロアリール基及び／又はヘテロアリールアルキル基への結合に置き換えられている上記基のいずれかをさらに意味する。加えて、上述の置換基のそれぞれは、上記置換基の1つ又は複数でも任意選択的に置換され得る。

【0184】

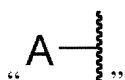
本明細書で使用される場合、記号

【化21】



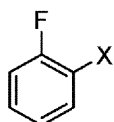
（以下、「付着点結合」と呼ぶことができる）は2つの化学物質間の付着点である結合を意味し、その一方は付着点結合に付着しているものとして示され、他方は付着点結合に付着しているものとして示されない。例えば、

【化22】



は、化学物質「A」が付着点結合を介して別の化学物質に結合していることを示している。さらに、示されていない化学物質への特定の付着点は、推測によって特定することができる。例えば、化合物

【化23】



（式中、Xは

10

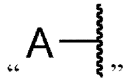
20

30

40

50

【化 2 4】



である)は、付着点結合が、Xがそれによってフッ素に対してオルト位でフェニル環に結合しているとして示されている結合であると推測する。

【0185】

「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という句は当技術分野で認められている用語であり、注射などの、腸内投与及び局所投与以外の投与方法を含み、限定はされないが、静脈内、筋肉内、胸膜内、血管内、心膜内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内の注射及び注入が挙げられる。

10

【0186】

「治療する」という用語は当技術分野で認められており、対象の疾患、障害又は病態を抑止し、例えばその進行を妨げ、且つ疾患、障害又は病態を軽減する、例えば疾患、障害及び／又は病態を退行させることを含む。疾患又は病態を治療することには、基礎にある病態生理学に作用しなくとも、特定の疾患又は病態の少なくとも1つの症状を改善することが含まれる。

【0187】

「予防する」という用語は当技術分野で認められており、疾患、障害及び／又は病態にかかりやすいことがあり得るが、依然としてそれを有すると診断されていない対象に、そのような疾患、障害及び／又は病態が起こるのを止めることが含まれる。疾患に関連した病態を予防することには、疾患が診断された後、病態が診断される前に、病態が起こるのを止めることが含まれる。

20

【0188】

本方法によって治療される「患者」、「対象」又は「宿主」は、哺乳動物、魚類、鳥類は、虫類又は両生類などのヒト又は非ヒト動物を意味し得る。したがって、本明細書に開示される方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット又は齧歯類であり得る。この用語は、特定の年齢又は性別を示さない。したがって、成熟した対象及び生まれたばかりの対象並びに胎児は、雄性であるか雌性であるかにかかわらず、包含されることが意図される。一態様では、対象は動物である。患者とは、疾患又は障害に罹患した対象を指す。

30

【0189】

用語「予防的」又は「治療的」処置は、当技術分野で認められており、宿主への1種以上の本組成物を投与することが含まれる。それが望ましくない病態（例えば、宿主動物の疾患又は他の望ましくない状態）の臨床症状の前に投与される場合、処置は予防的である、すなわちそれは宿主を望ましくない状態から保護し、一方、それが望ましくない臨床症状の後に投与される場合、処置は治療的である（すなわち、存在する望ましくない病態又はその副作用を減少させるか、改善するか又は安定化することが意図される）。

40

【0190】

「治療薬」、「薬物」、「医薬」及び「生物活性物質」という用語は当技術分野で認められており、疾患又は病態を治療すべき患者又は対象において局所的又は全身的に作用する生物学的、生理学的又は薬理学的に活性な物質である分子及び他の薬剤が含まれる。これらの用語には薬学的に許容されるその塩及びプロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。このような薬剤は、酸性、塩基性又は塩であり得；それらは、中性分子、極性分子又は水素結合可能な分子複合体であり得；それらは、患者又は対象に投与されると生物学的に活性化されるエーテル、エステル、アミドなどの形態のプロドラッグであり得る。

【0191】

「治療有効量」又は「薬学的有効量」という句は、当技術分野で認められている用語で

50

ある。特定の実施形態では、この用語は、任意の医学的処置に適用可能な妥当な利益／リスク比で、いくつかの所望の効果を生じる治療薬の量を指す。特定の実施形態では、この用語は、特定の治療レジメンの標的を排除、減少又は維持するのに必要な又は十分な量を指す。有効量は、治療される疾患又は病態、投与される特定の標的構築物、対象のサイズ又は疾患又は病態の重症度などの因子に依存して変化し得る。当業者は、過度の実験を必要とすることなく、特定の化合物の有効量を経験的に決定することができる。特定の実施形態では、インビボで使用するための治療有効量は、以下を含む多くの因子に依存する可能性が高い：ポリマーマトリックスからの薬剤の放出速度（これはポリマーの化学的及び物理的特性に一部依存するであろう）；薬剤の特性；投与の様式及び方法；並びにポリマーマトリックスに薬剤に加えて組み込まれる任意の他の材料。

10

【0192】

用語「ED50」は、当技術分野で認められている。特定の実施形態では、ED50は、その最大の応答若しくは効果の50%を生じる薬物の用量又は試験対象若しくは調製物の50%に所定の応答を生じる用量を意味する。用語「LD50」は、当技術分野で認められている。特定の実施形態では、LD50は、試験対象の50%に致死性である薬物の用量を意味する。「治療指数」という用語は、当技術分野で認められている用語であり、LD50／ED50として定義される薬物の治療指数を指す。

【0193】

「IC50」又は「半数阻害濃度」という用語は、生物学的プロセス又はプロセス成分（タンパク質、サブユニット、オルガネラ、リボ核タンパク質などを含む）の50%阻害に必要な物質（例えば、化合物又は薬物）の濃度を指すことが意図される。

20

【0194】

「任意選択的な」又は「任意選択的に」は、続いて記載される状況が起きても起きなくてもよいために、その状況が起こる場合と起こらない場合をその記載が含むことを意味する。例えば、「任意選択的に置換される」という句は、非水素置換基が所与の原子上に存在しても存在しなくてもよいことを意味し、したがって、その記載は、非水素置換基が存在する構造及び非水素置換基が存在しない構造を含む。

【0195】

本明細書全体を通して、組成物が特定の成分を有する、包含する又は含むと記載されている場合、組成物は、列挙された成分から実質的になるか又は列挙された成分からなることも意図されている。同様に、方法又はプロセスが、特定のプロセス工程を有する、包含する又は含むと記載されている場合、プロセスはまた、列挙されたプロセス工程から実質的になるか又は列挙されたプロセス工程からなる。さらに、工程の順序又は特定の動作を実行する順序は、本明細書に記載される組成物及び方法が動作可能なままである限り、重要ではないことは理解されたい。さらに、2つ以上の工程又は動作を同時に行うことができる。

30

【0196】

本明細書で使用される全てのパーセンテージ及び比率は特に指示がない限り、重量による。

【0197】

用語「新生物」は、新生物形成の結果としての細胞又は組織の異常な塊をいう。この新生物は、良性、潜在的に悪性（前癌性）又は悪性（癌性）であり得る。腺腫は、新生物の一例である。

40

【0198】

「腺腫」、「結腸腺腫」及び「ポリープ」という用語は、本明細書では、結腸の任意の前癌性新生物を記載するために使用される。

【0199】

本明細書で使用される「結腸」という用語は、右結腸（盲腸を含む）、横行結腸、左結腸及び直腸を包含することを意図する。

【0200】

50

「結腸直腸癌」及び「結腸癌」という用語は、本明細書では、結腸（上記で定義されているように、直腸を含む）の癌性新生物を指すために互換的に使用される。

【0201】

「遺伝子発現」又は「タンパク質発現」という用語には、試料中に存在する遺伝子転写物又はタンパク質の量に関する情報及び遺伝子又はタンパク質の産生速度又は蓄積速度又は分解速度に関する情報（例えば、レポーター遺伝子データ、核流出実験からのデータ、パルス・チェイスデータなど）が含まれる。ある種のデータは、遺伝子発現及びタンパク質発現の両方に関連していると見なすことができ得る。例えば、細胞内のタンパク質レベルはタンパク質のレベル及び転写のレベルを反映し、そのようなデータは「遺伝子発現又はタンパク質発現の情報」という表現によって含まれることが意図されている。そのような情報は、細胞1個当たりの量、対照遺伝子又は対照タンパク質に対する量、単位なしの測定などの形態で与えられ得、「情報」という用語は特定の表現手段に限定されるべきではなく、関連情報を提供する任意の表現を意味することが意図されている。「発現レベル」という用語は、遺伝子又はタンパク質発現データに反映されるか又はそれから導き出される量を指し、データの対象が遺伝子転写産物の蓄積であるか、タンパク質の蓄積であるか、タンパク質合成速度であるかなどを問わない。

10

【0202】

「健康な」及び「正常な」という用語は、本明細書では、疾患状態にない（少なくとも検出限界以下）対象又は特定の細胞若しくは組織を指すために、互換的に使用される。

【0203】

「核酸」という用語は、デオキシリボ核酸（DNA）及び適切な場合にはリボ核酸（RNA）などのポリヌクレオチドを指す。この用語は、ヌクレオチド類似体から作製されたRNA又はDNAの類似体及び記載されている実施形態に適用可能な場合、一本鎖（センス又はアンチセンスなど）及び二本鎖ポリヌクレオチドも含むと理解されるべきである。いくつかの実施形態では、「核酸」は抑制性核酸を指す。抑制性核酸化合物のカテゴリーには、アンチセンス核酸、RNAi構築物及び触媒性核酸構築物が含まれる。このようなカテゴリーの核酸は、当技術分野でよく知られている。

20

【0204】

本明細書に記載される実施形態は、SCD活性（例えば、15-PGDH活性）を調節し、組織プロスタグランジンレベルを調節し、且つ／又は15-PGDH活性及び／若しくはプロスタグランジンレベルを調節することが望ましい疾患、障害若しくは病態を治療する化合物及び方法に関する。

30

【0205】

15-PGDH発現又は15-PGDH活性の「阻害剤」、「アクチベーター」及び「モジュレーター」は、15-PGDH発現又は15-PGDH活性についてのインビトロ及びインビボアッセイを使用して確認される、それぞれ、阻害分子、活性化分子又は調節分子（例えば、リガンド、アゴニスト、アンタゴニスト並びにそれらの相同体及び模倣体）を指すために使用される。用語「モジュレーター」には、阻害剤及びアクチベーターが含まれる。阻害剤は、例えば、15-PGDHの発現を阻害するか、又は結合して、部分的に若しくは全体的に、15-PGDHの活性による刺激を遮断するか、15-PGDHの活性を減少させるか、抑制するか、活性化を遅延させるか、不活化させるか、感受性を低下させるか若しくはダウンレギュレートする薬剤、例えば、アンタゴニストである。アクチベーターは、例えば、15-PGDHの発現を誘導若しくは活性化するか、又は結合して、15-PGDHの活性を、刺激するか、安定化させるか、増加させるか、開放するか、活性化するか、促進するか、活性を増強させるか、感受性を高めるか若しくはアップレギュレートする薬剤、例えば、アゴニストである。モジュレーターとしては、天然に存在するリガンド及び小化学分子など、また合成によるリガンド及び小化学分子などが挙げられる。

40

【0206】

本明細書に記載される15-PGDH阻害剤は、組織中のプロスタグランジンレベルを

50

上昇させる薬理学的方法を提供し得る。プロスタグランジンの既知の活性には、発毛の促進、皮膚の色素沈着の促進及び皮膚の色素沈着又は皮膚の日焼けの外観の促進が含まれる。また、プロスタグランジンの既知の活性には、肺動脈高血圧症の改善が含まれる。本明細書に記載される 15-PGDH 阻害剤は、放射線による組織損傷に対する耐性の増大、放射線の環境による曝露に対する耐性を増大、骨髄又は他の型の移植の適合性を高めるための幹細胞数の増加を含む目的で、（移植組織の収集前に幹細胞数を増加させるために本明細書に記載の 15-PGDH 阻害剤にインビボで曝露することにより、又はレシピエント宿主への移植前に収集された組織をエクスピボで曝露することにより、又は移植片レシピエントの処置により）組織幹細胞数を増加させるためにも利用され得る。本明細書に記載の 15-PGDH 阻害剤は、肝臓切除後の肝臓再生及び例えばアセトアミノフェン過剰投与の毒性傷害であり得る毒性傷害後の肝臓再生を含む、肝臓再生を促進することを含む目的のためにも利用され得る。また、プロスタグランジンシグナル伝達が、創傷治癒を促進し、潰瘍形成から胃を保護し、胃や腸の潰瘍の治癒を促進することが知られている。さらに、本明細書に記載の 15-PGDH 阻害剤は、ケラチノサイト細胞培養物のスクラッチの「治癒」におけるヒトケラチノサイトの活性を促進し得る。したがって、本明細書に記載される 15-PGDH 阻害剤は、皮膚（これに限定されるものではない）や糖尿病性潰瘍（これに限定されるものではない）を含む、他の組織の潰瘍を治癒させるためにも利用することができる。さらに、本明細書に記載される 15-PGDH 阻害剤は、勃起不全の治療に利用され得る。

【0207】

本明細書中に記載される 15-PGDH 阻害剤は、推定モジュレーター化合物が 15-PGDH を発現する細胞に適用され、その後に 15-PGDH 活性に対する機能的効果が決定されるアッセイを使用して同定することができる。潜在的なアクチベーター、阻害剤又はモジュレーターで処理された 15-PGDH を含む試料又はアッセイを、阻害剤もアクチベーターもモジュレーターも含まない対照試料と比較して、効果の程度を調べる。対照試料（モジュレーターで処理されていない）には、100%の相対 15-PGDH 活性値を割り当てる。15-PGDH の阻害は、15-PGDH 活性値が対照に対して約 80%、任意選択により 50%、25%、10%、5% 又は 1% である場合に達成される。

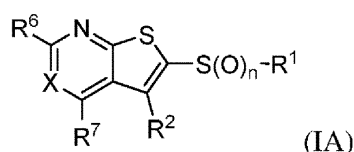
【0208】

SCD（例えば、15-PGDH）のモジュレーターとして試験される薬剤は、任意の小化学分子又は化合物であり得る。典型的には、試験化合物は小化学分子、天然産物又はペプチドである。アッセイは、アッセイ工程を自動化し、任意の便利な供給源からの化合物をアッセイに提供することにより、大きい化学ライブラリーをスクリーニングするように設計され、一般的には並行して（例えば、ロボットアッセイにおいてマイクロタイタープレート上のマイクロタイターフォーマットで）実行される。モジュレーターには、15-PGDH mRNA のレベル又は mRNA からの翻訳のレベルを増加させるように設計された薬剤も含まれる。

【0209】

いくつかの実施形態では、SCD のモジュレーターは、短鎖デヒドロゲナーゼ酵素の活性を阻害するのに有効な量で対象の組織又は血液に投与することができる SCD 阻害剤であり得る。SCD 阻害剤は、組織又は血液中のプロスタグランジンレベルを増加させるのに有効な量で対象の組織又は血液に投与することができる 15-PGDH 阻害剤であり得る。15-PGDH 阻害剤は、式 (IA)：

【化25】



10

20

30

40

50

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物
(式中、

R^1 は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルキレンーシクロアルキル、アルキレンーアルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレンーヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されるアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-C(O)NR^5-$ アルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレンー OH 、 $-O-$ アルキレンー $N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$ (アルキレンー OH)、 $-N(R^5)$ (アルキレンー $O-$ アルキル)、アルキル、 $-$ アルキレンー OH 、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ (アルキレンー OH)、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ R^{10} で任意選択的に置換され；

R^4 は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレンー OH 、 $-S(O)_m-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、アルキル、 $-$ アルキレンー $O-$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は R^8 で任意選択的に置換される $-$ アルキレンーアリールであり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換される $-$ アルキレンー OH 、 $-$ アルキレンー NH_2 、 $-$ アルキレンー $N(R^9)_2$ 、 $-$ アルキレンー $O-$ アルキレンー OH 、 $-$ アルキレンー $O-$ アルキレンー NH_2 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-$ アルキレンー $COOH$ 又は若しくは $-S(O)_m-$ アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R^9 は、 H 若しくはアルキルであるか、又は2つの R^9 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 $S(O)_t$ 若しくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

R^{10} は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1又は2であり；

n は、0、1又は2であり；及び

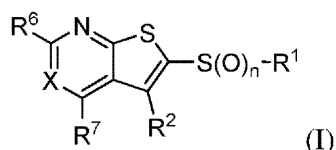
t は、0、1又は2である)

を含むことができる。

【0210】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、式(I)：

【化26】



の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物
(式中、

R^1 は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルキレンーシクロアルキル、アルキレンーアルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレンーヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリアルであり； R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されるアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-C(O)NR^5-$ アルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$ （アルキレン $-OH$ ）、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ （アルキレン $-OH$ ）、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり；

R^4 は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-S(O)_m-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は R^8 で任意選択的に置換される $-$ アルキレン $-$ アリアルであり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換される $-$ アルキレン $-OH$ 、 $-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-$ アルキレン $-N(R^9)_2$ 、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-$ アルキレン $-COOH$ 又は $-S(O)_m-$ アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R^9 は、 H 若しくはアルキルであるか、又は2つの R^9 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 $S(O)_t$ 若しくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1又は2であり；

n は、0、1又は2であり；及び

t は、0、1又は2である）

を含むことができる。

【0211】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(3 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_6 \text{アルコキシ})$ 、3～6員ヘテロシクリル又は $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-(3 \sim 6 \text{員ヘテロシクリル})$ である。

【0212】

他の実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_p-$ シクロプロピル、 $-(CH_2)_p-$ シクロブチル、 $-(CH_2)_p-$ シクロペンチル又は $-(CH_2)_p-$ シクロヘキシルであり、ここで、 p は、1、2又は3である。

【0213】

さらに他の実施形態では、 R^2 は、 $-NH_2$ である。

【0214】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリアルである。

【0215】

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロアリアルである。

【0216】

さらに他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される8～10員二環式ヘテロアリアルである。

【0217】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、6～10員アリール、3～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 又は $-C(O)NR^5(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ である。

【0218】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである。

【0219】

さらに他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル又は5～10員ヘテロアリールである。

【0220】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ である。

【0221】

他の実施形態では、 R^3 は、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-NHCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 又は $-OCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ である。

【0222】

他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-NHCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 又は $-OCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ である。

【0223】

さらに他の実施形態では、 R^3 は、 $-NHCH_2CH_2OH$ 又は $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ である。

【0224】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)-(3 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ハロアルキル}$ 、3～6員シクロアルキル又は3～6員ヘテロシクリルである。

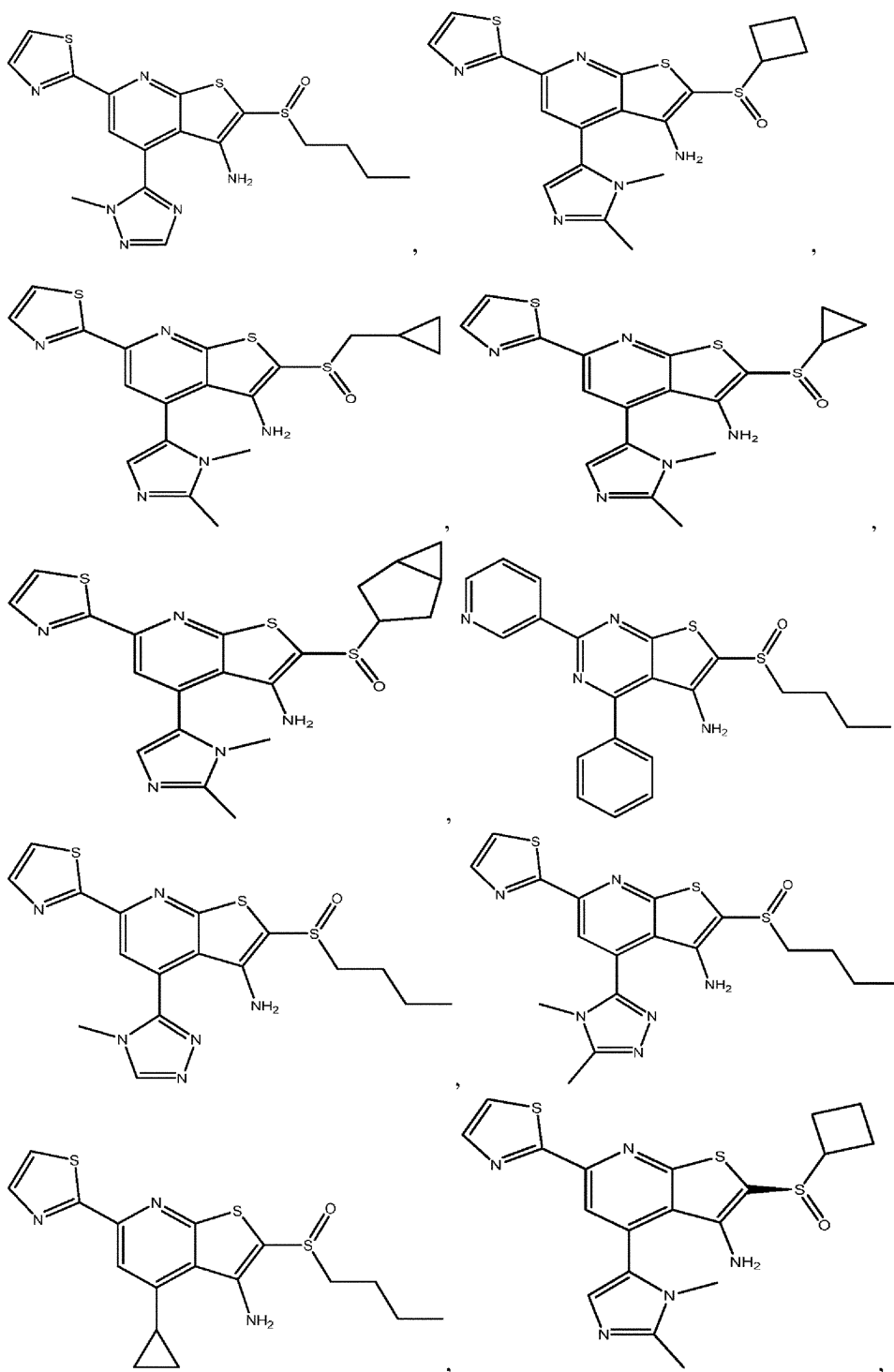
【0225】

いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0226】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、

【化27】



10

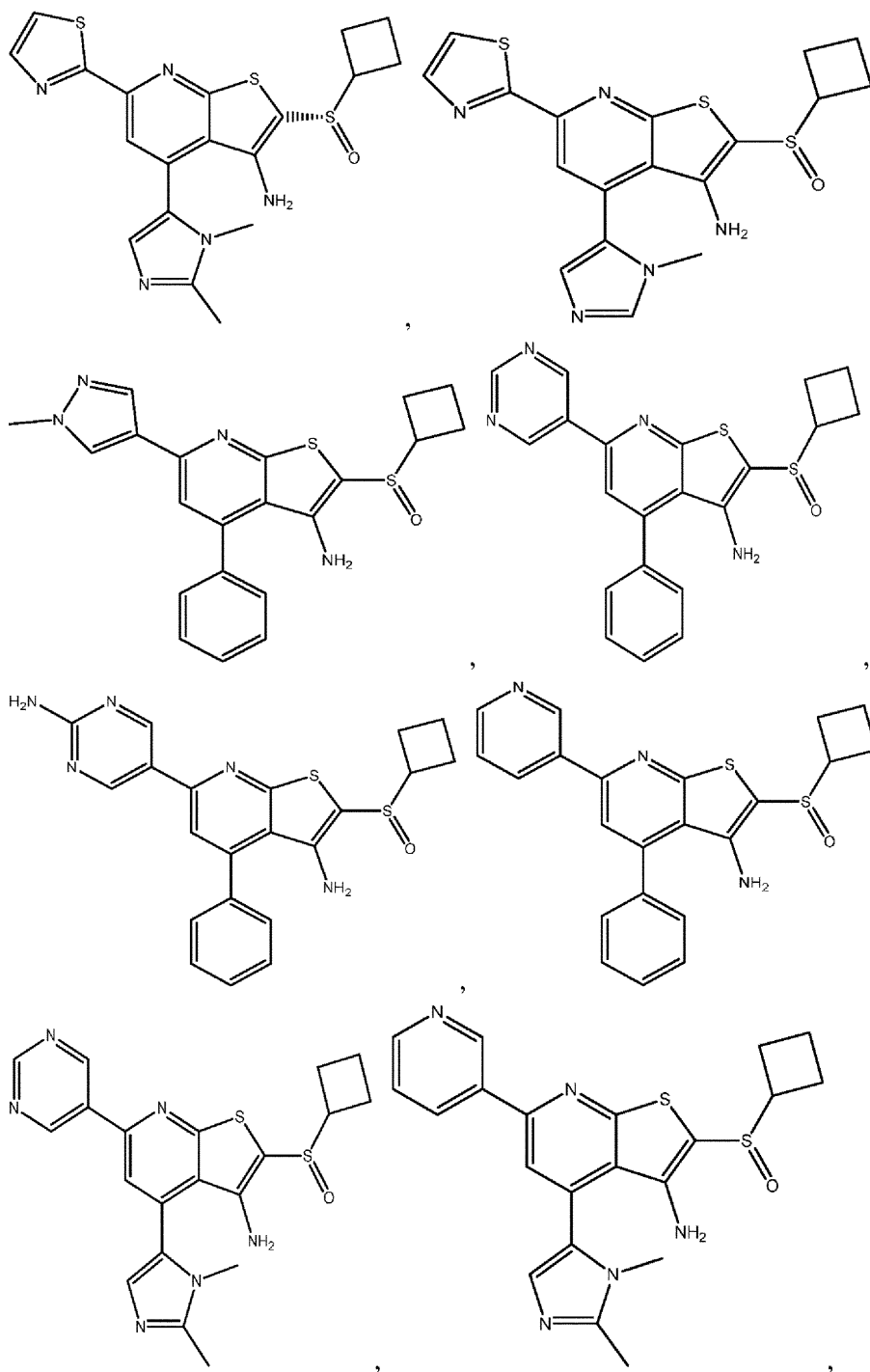
20

30

40

50

【化 2 8】



10

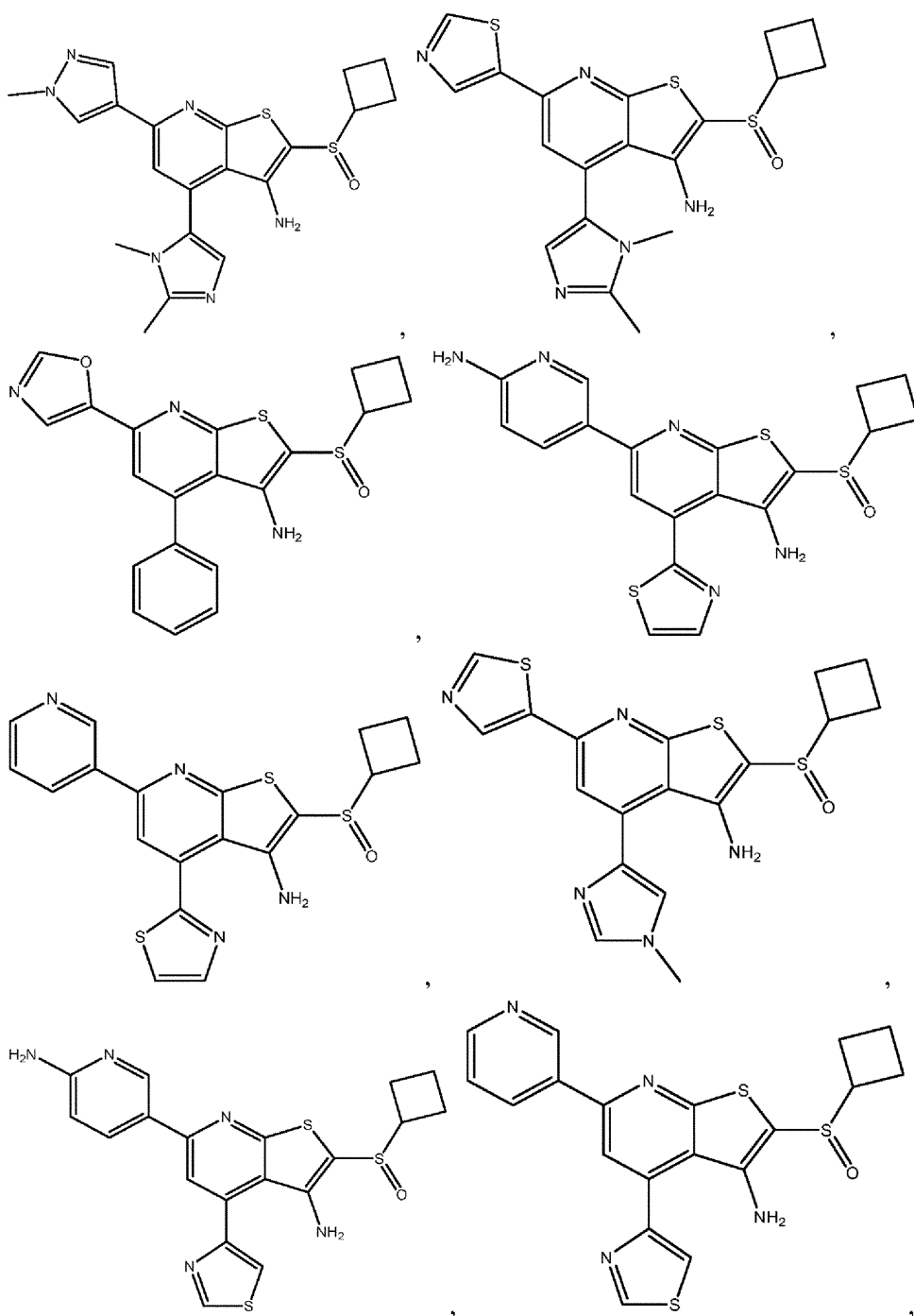
20

30

40

50

【化 2 9】



10

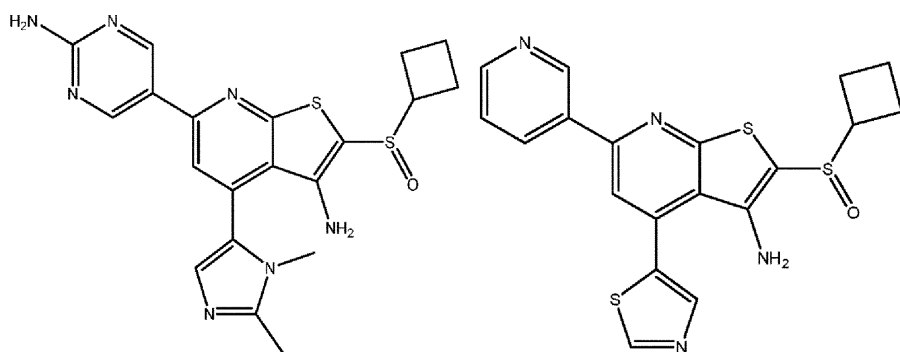
20

30

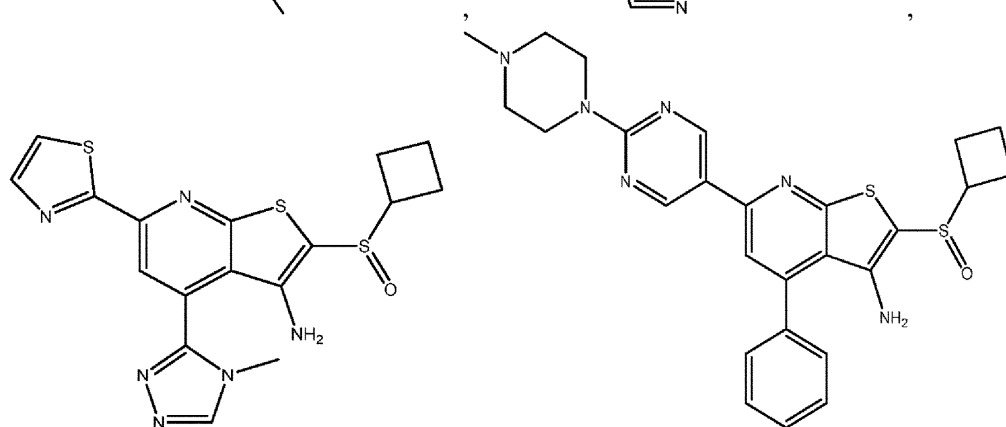
40

50

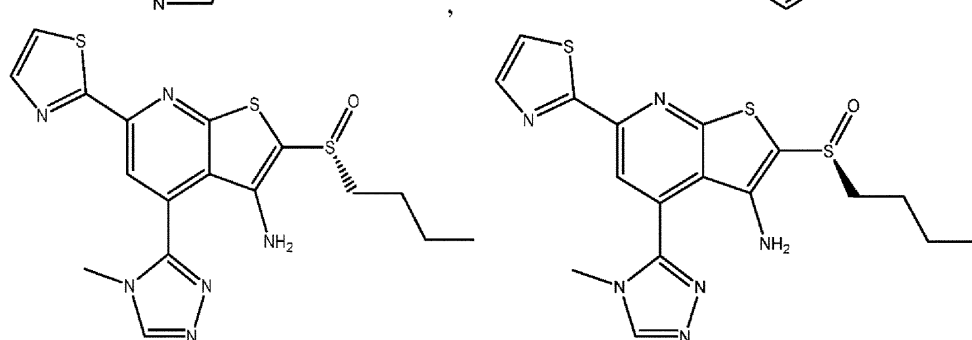
【化 3 0】



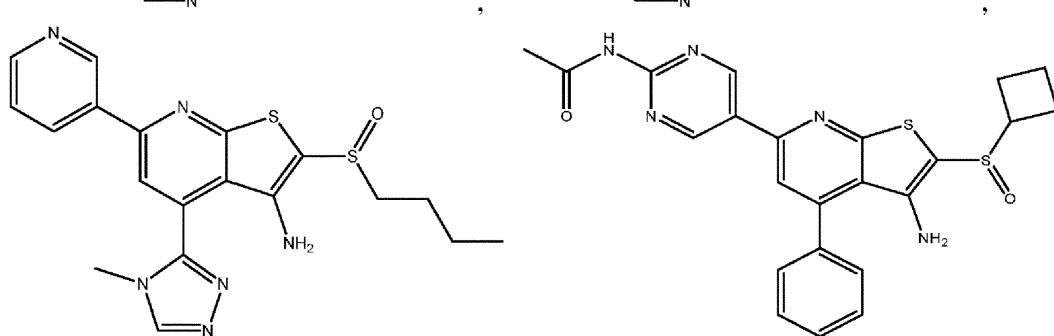
10



20



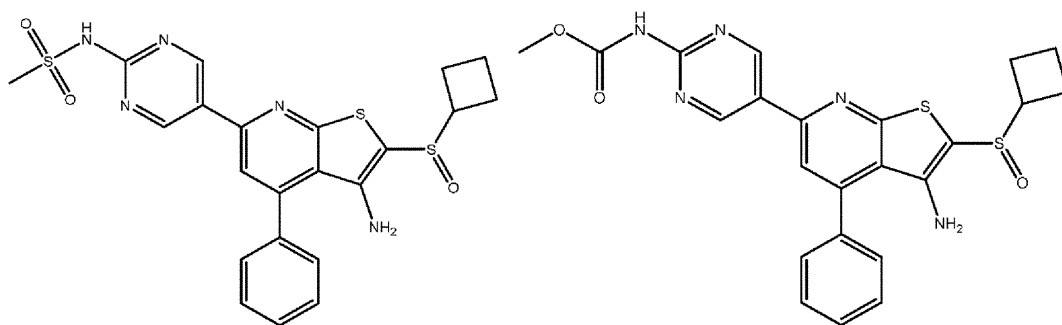
30



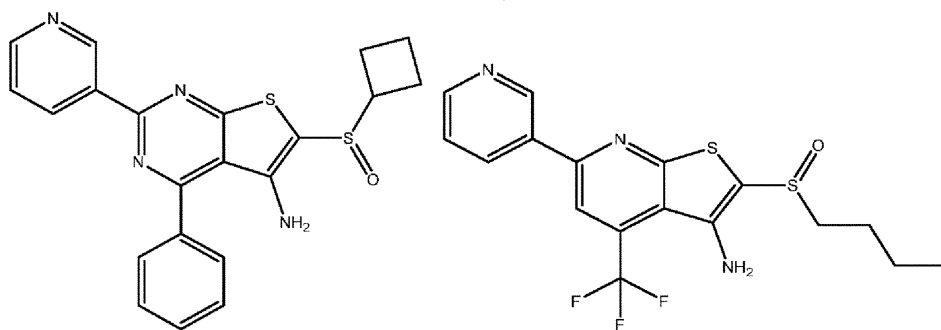
40

50

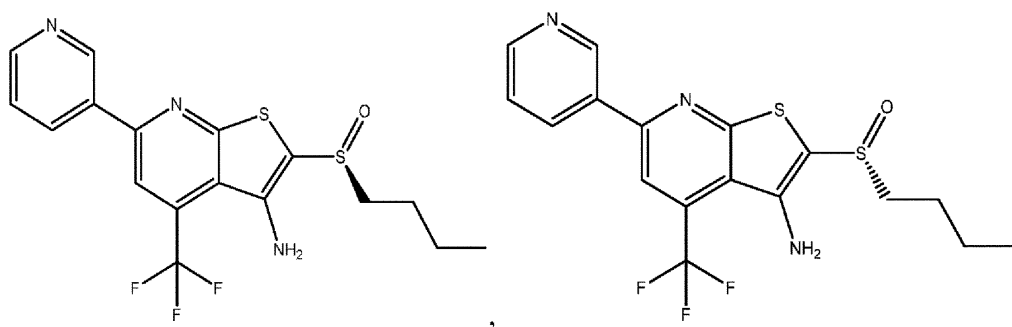
【化 3 1】



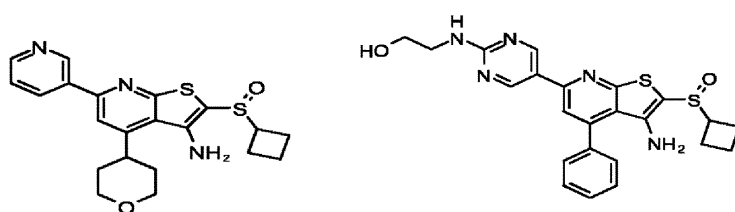
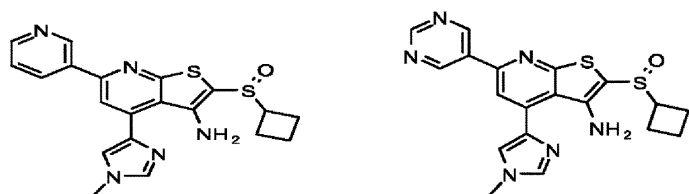
10



20

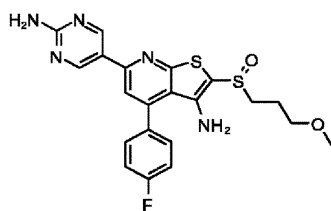


30



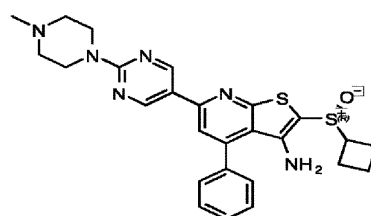
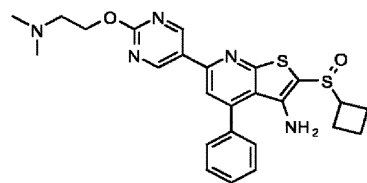
40

50

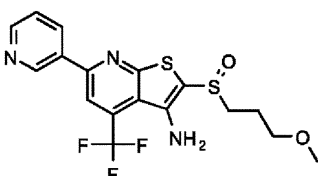
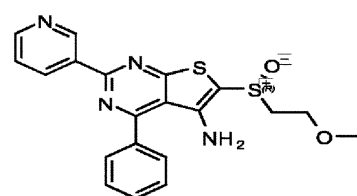
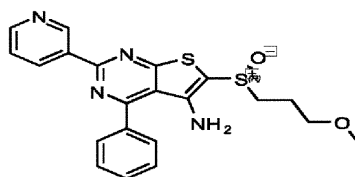
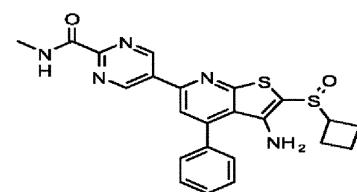
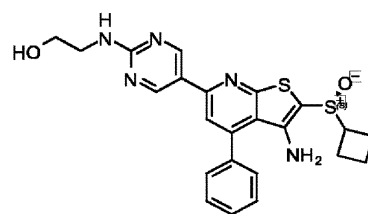
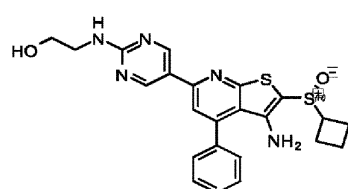
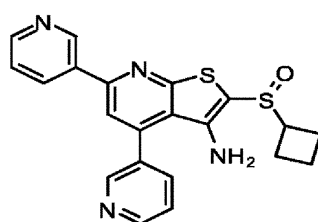
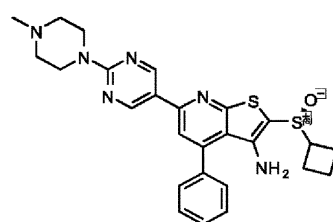
CN(C)CCNc1nc2c(c3ccccc3c2n1)S(=O)(=O)C4CCC4

3

2



•

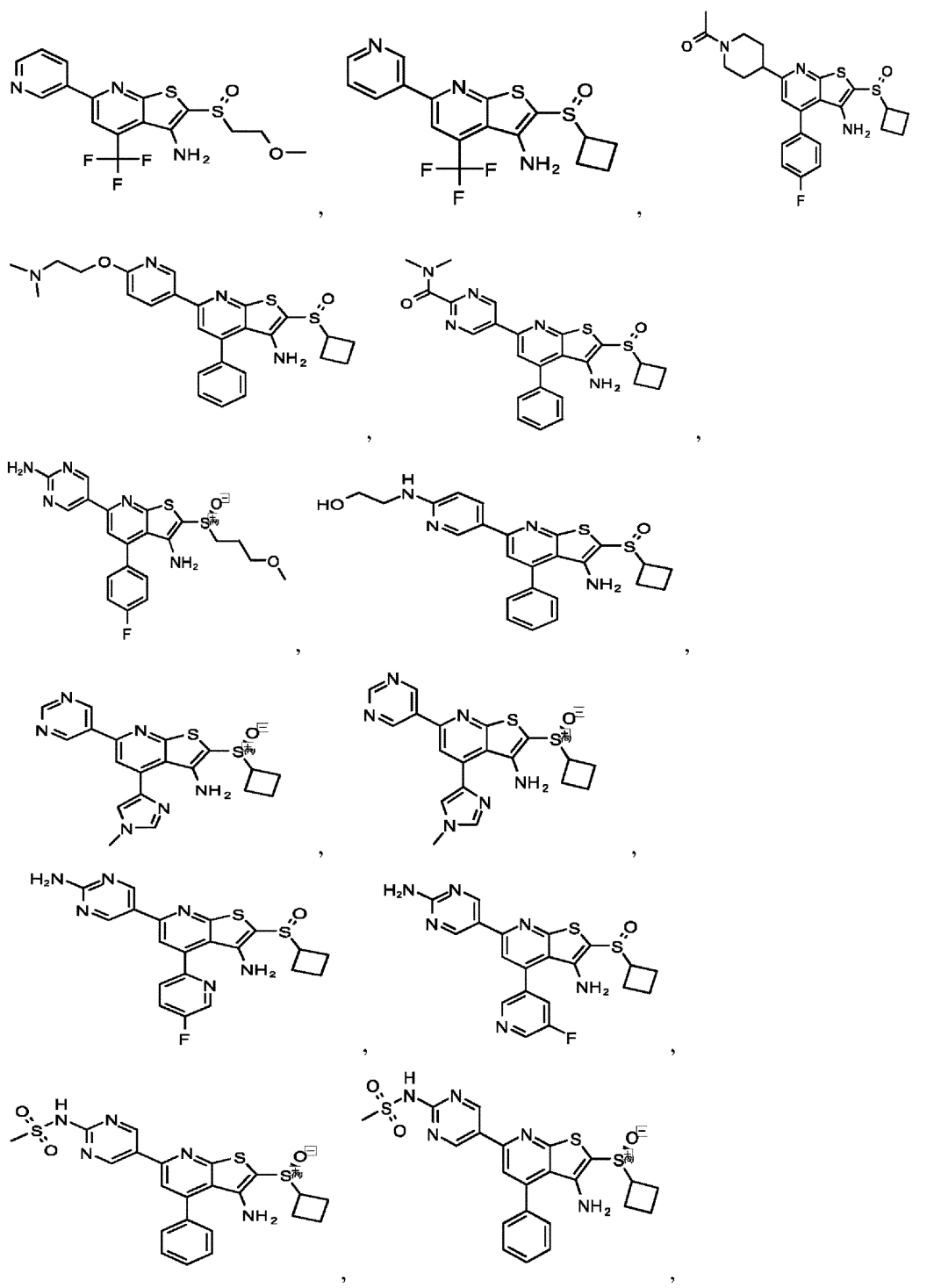


•

40

50

【化 3 3】



10

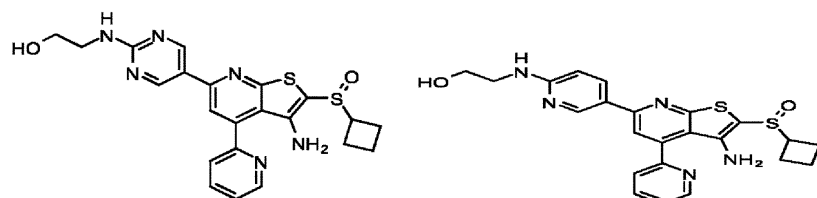
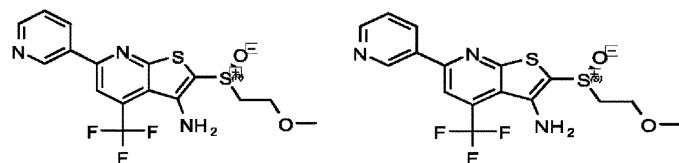
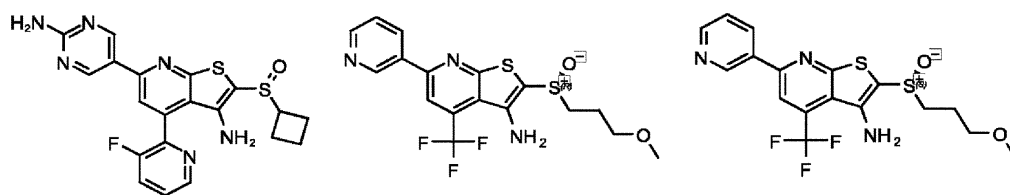
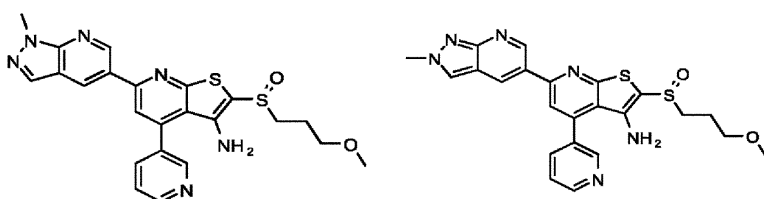
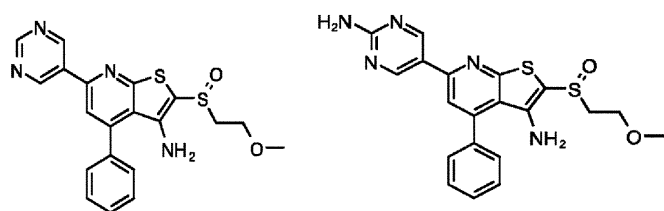
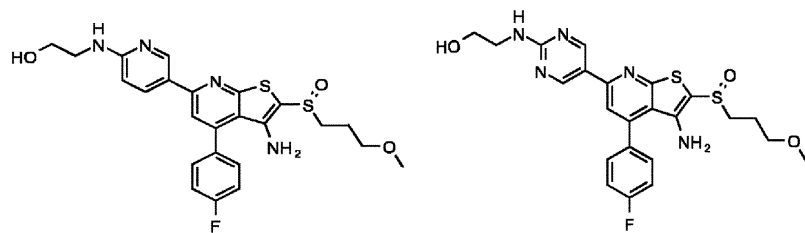
20

30

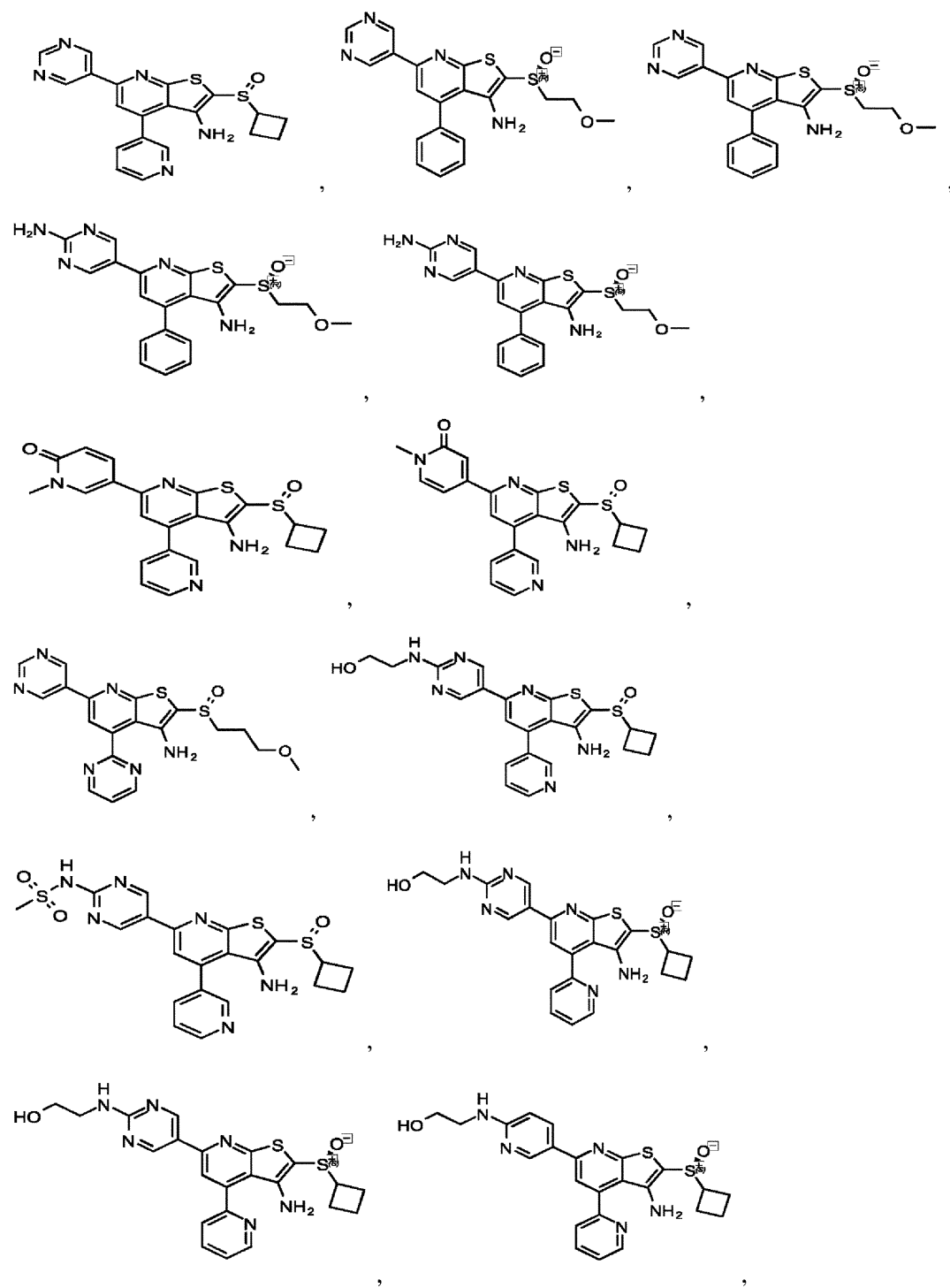
40

50

【化 3 4】



【化 3 5】



10

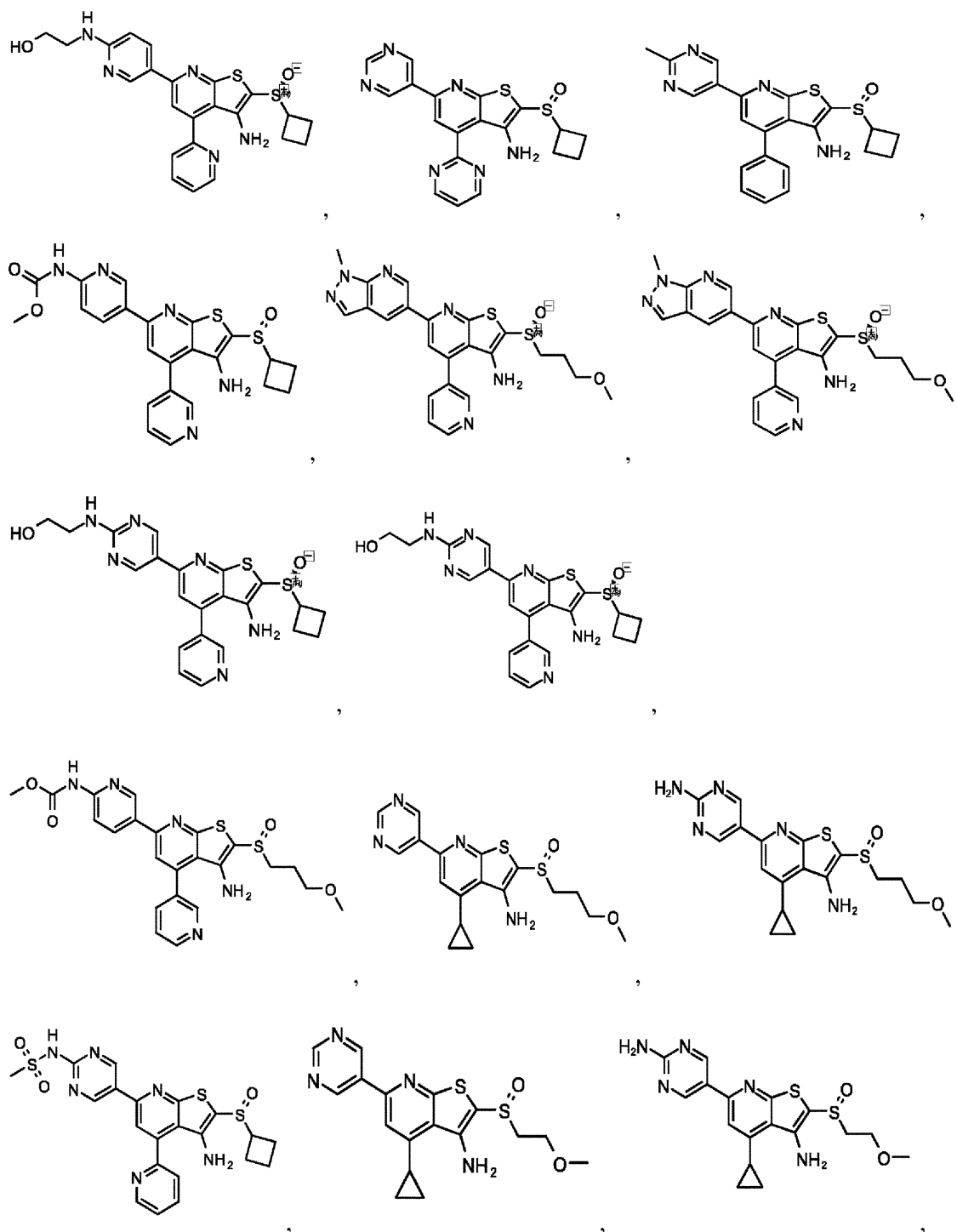
20

30

40

50

【化 3 6】



10

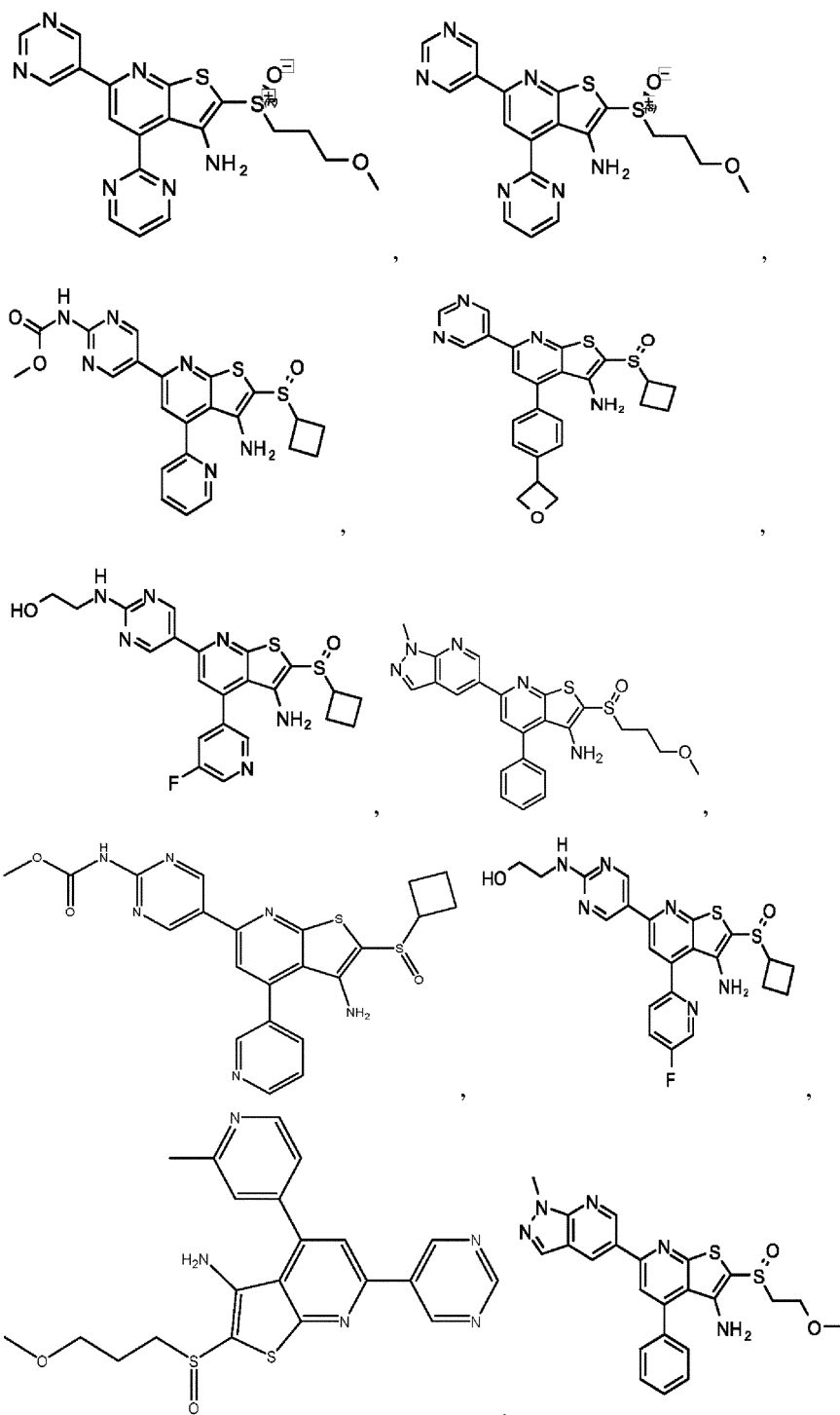
20

30

40

50

【化 3 7】



10

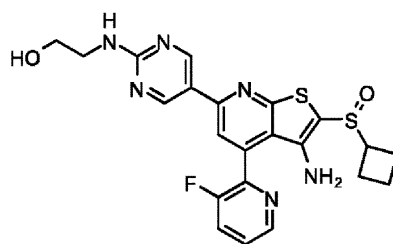
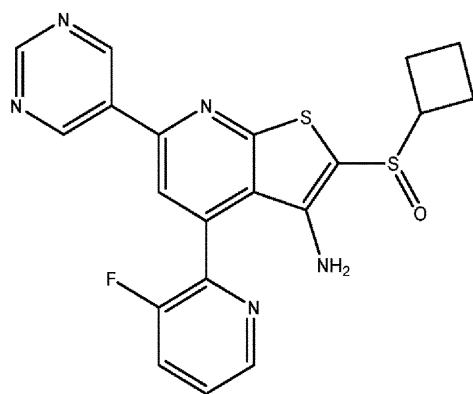
20

30

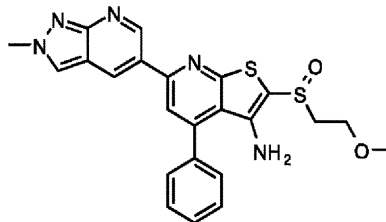
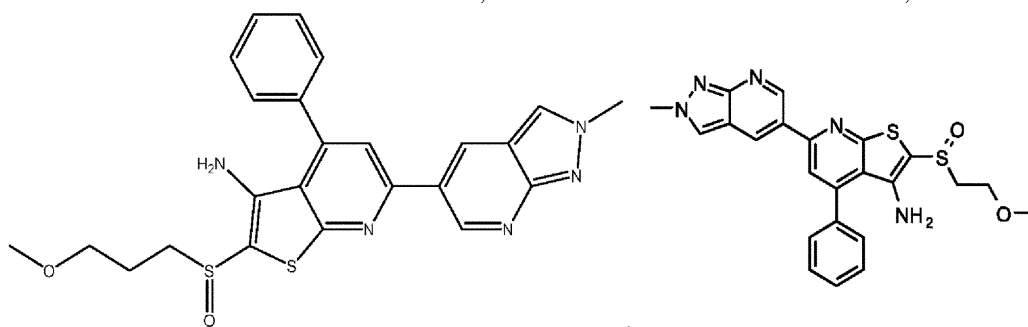
40

50

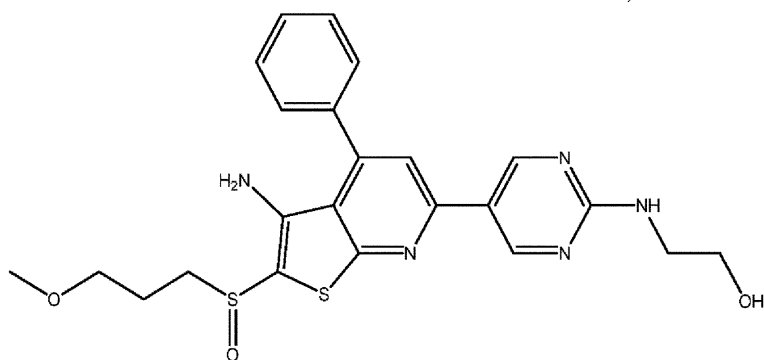
【化 3 8】



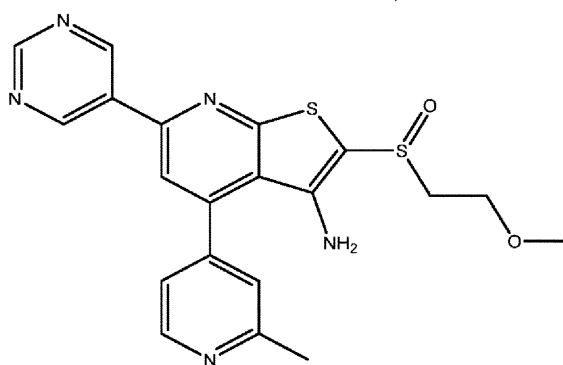
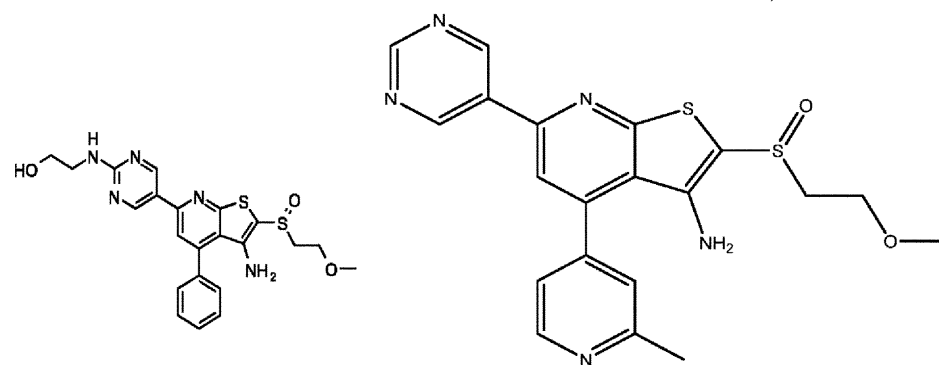
10



20



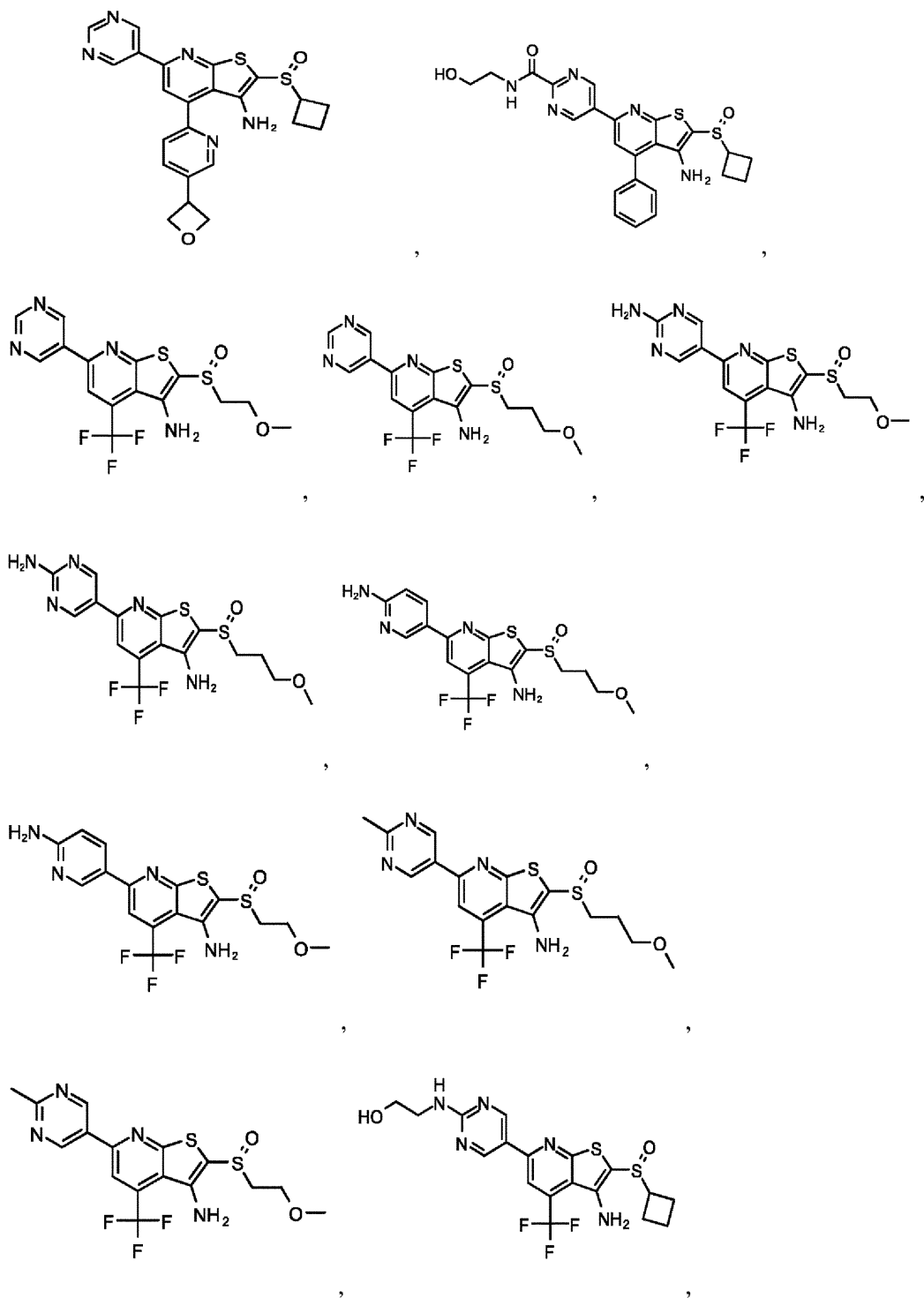
30



40

50

【化 3 9】



10

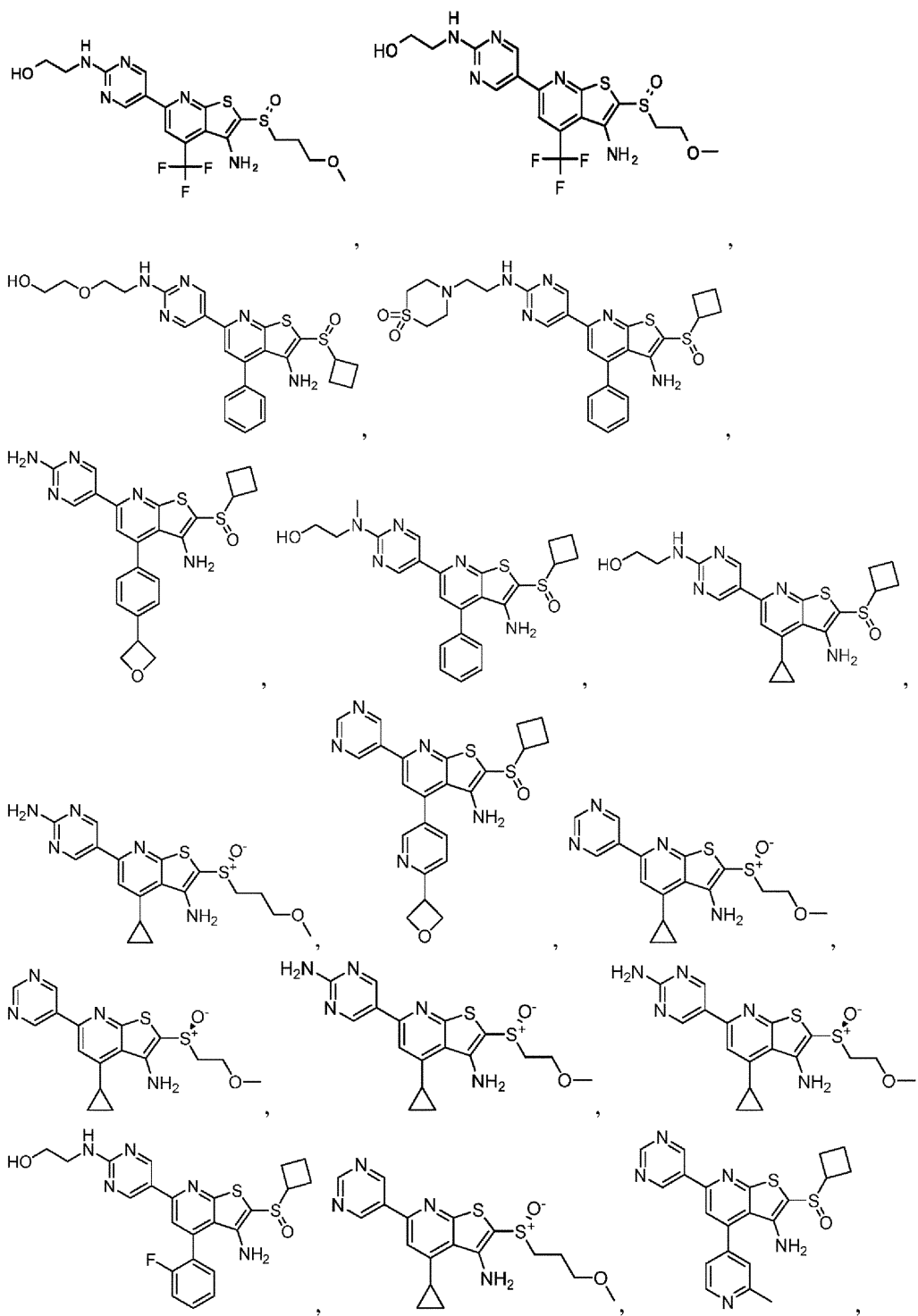
20

30

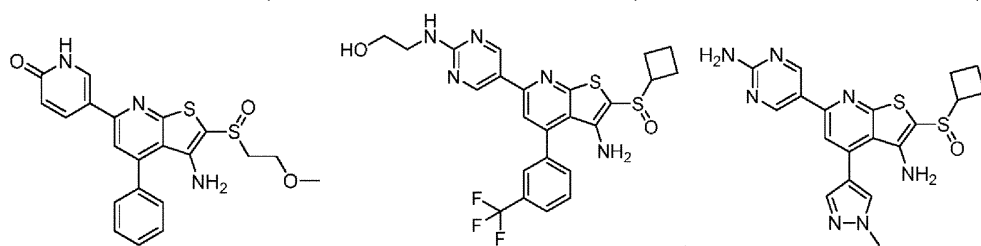
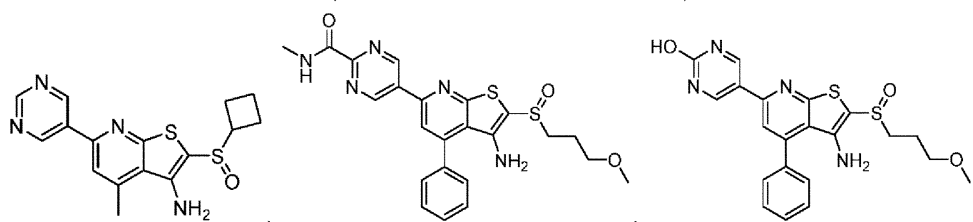
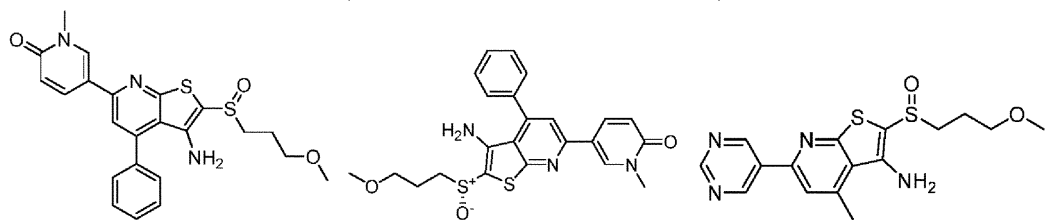
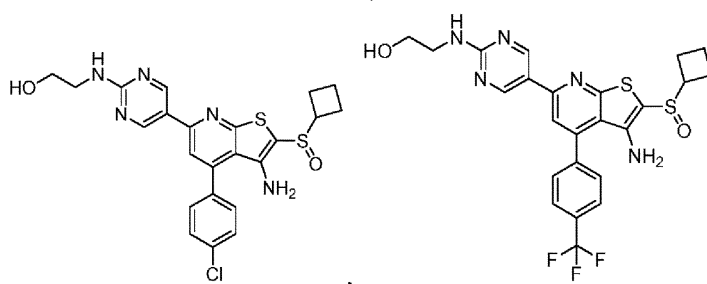
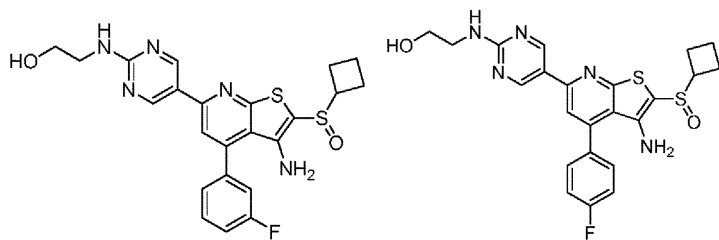
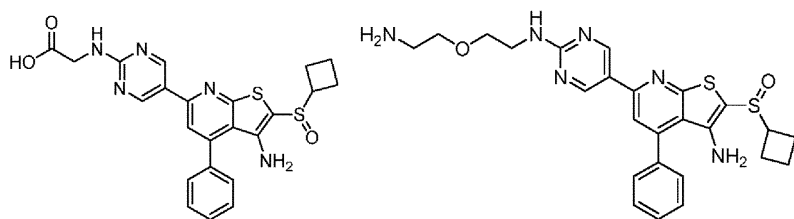
40

50

【化 40】



【化 4 1】



10

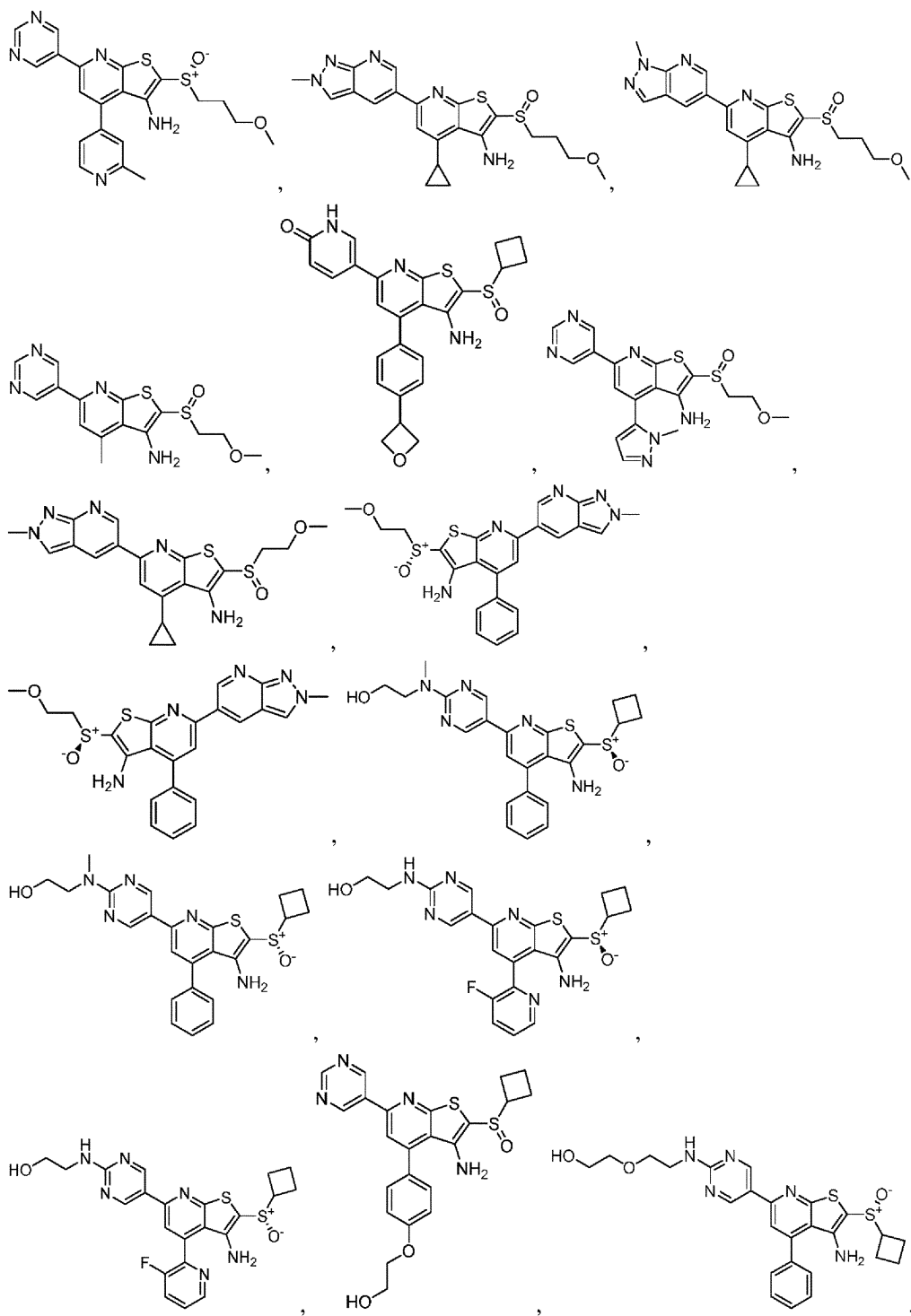
20

30

40

50

【化 4 2】



10

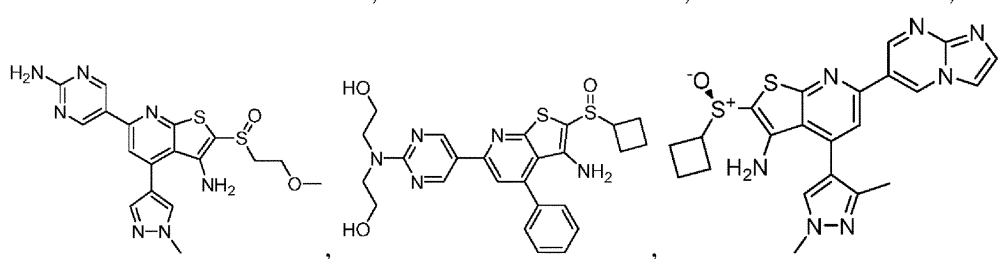
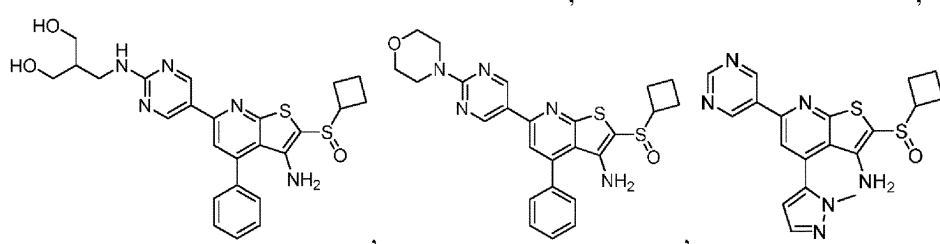
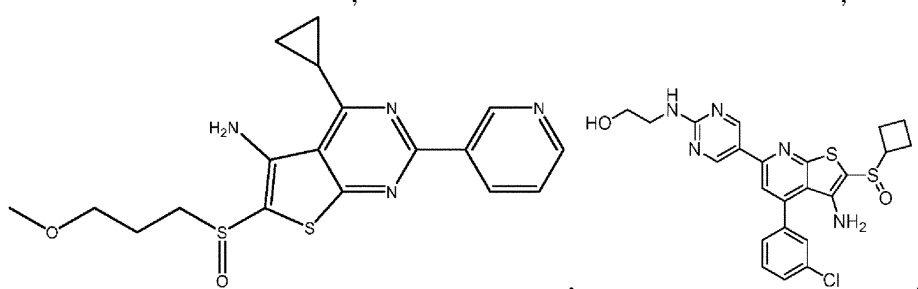
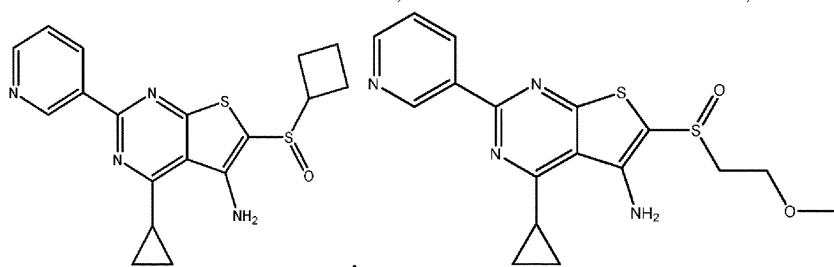
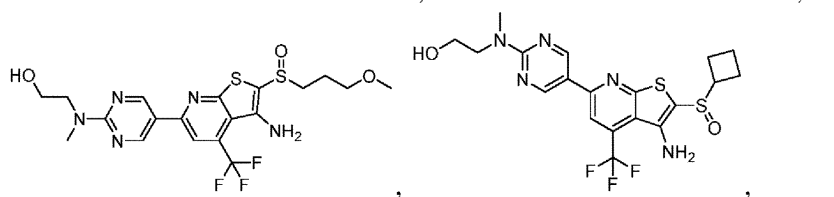
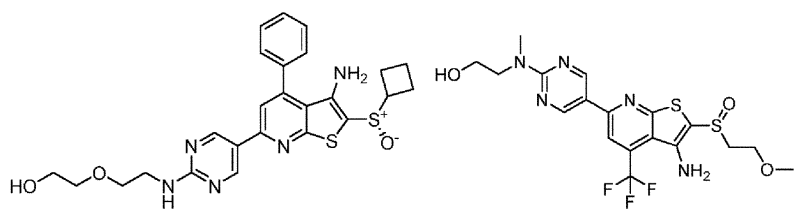
20

30

40

50

【化 4 3】



10

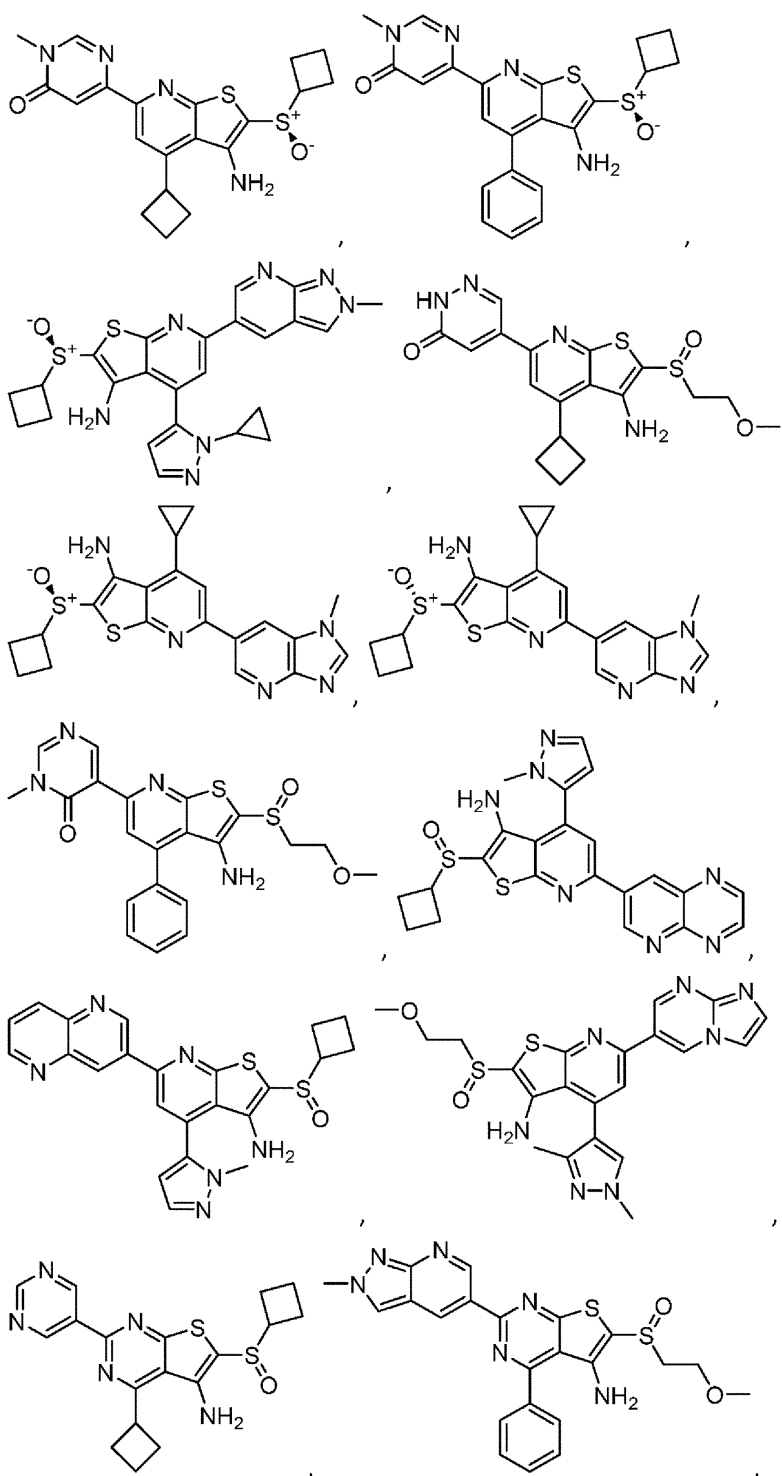
20

30

40

50

【化 4 4】



10

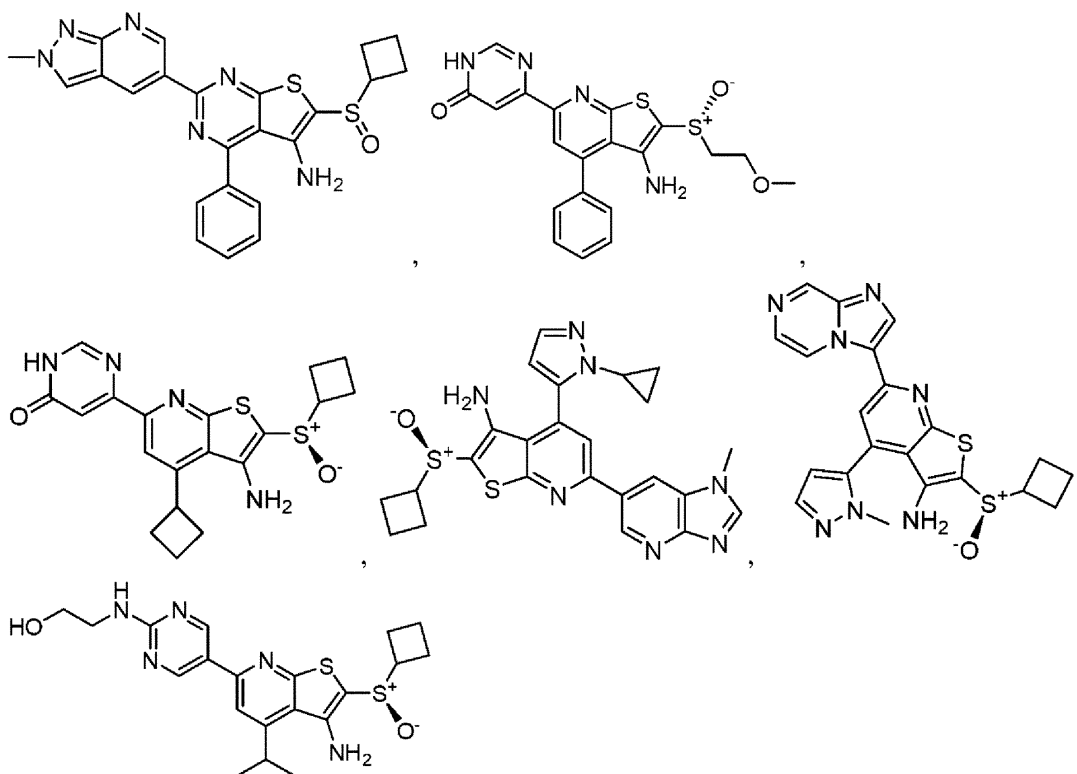
20

30

40

50

【化 4 5】



及び表 1 中の分子番号 198～434 から選択される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩、その互変異性体及びその溶媒和物からなる群から選択される化合物を含み得る。

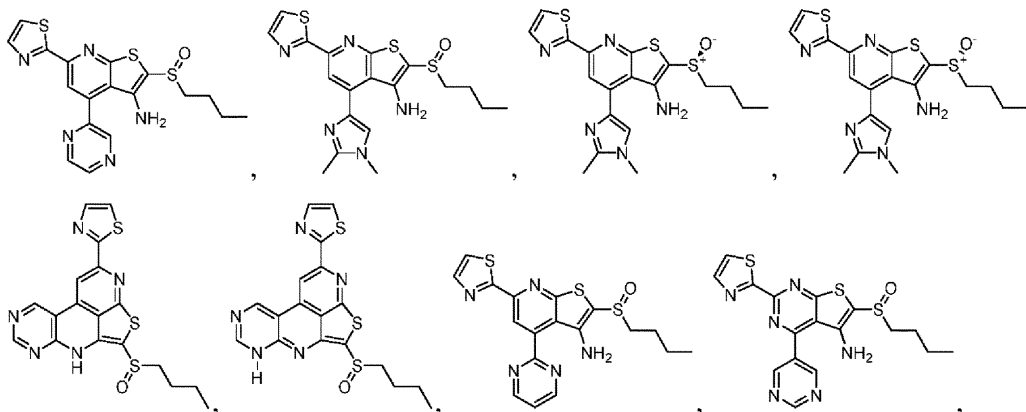
【0227】

他の実施形態において、15-PGDH阻害剤は、実施例 1～323 のいずれか 1 つに開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、本発明の互変異性体及びその溶媒和物から選択される。

【0228】

いくつかの実施形態では、式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII 又は VIII (すなわち、式 I～VIII) を有する 15-PGDH阻害剤は、以下の式を有する化合物ではない。

【化 4 6】



10

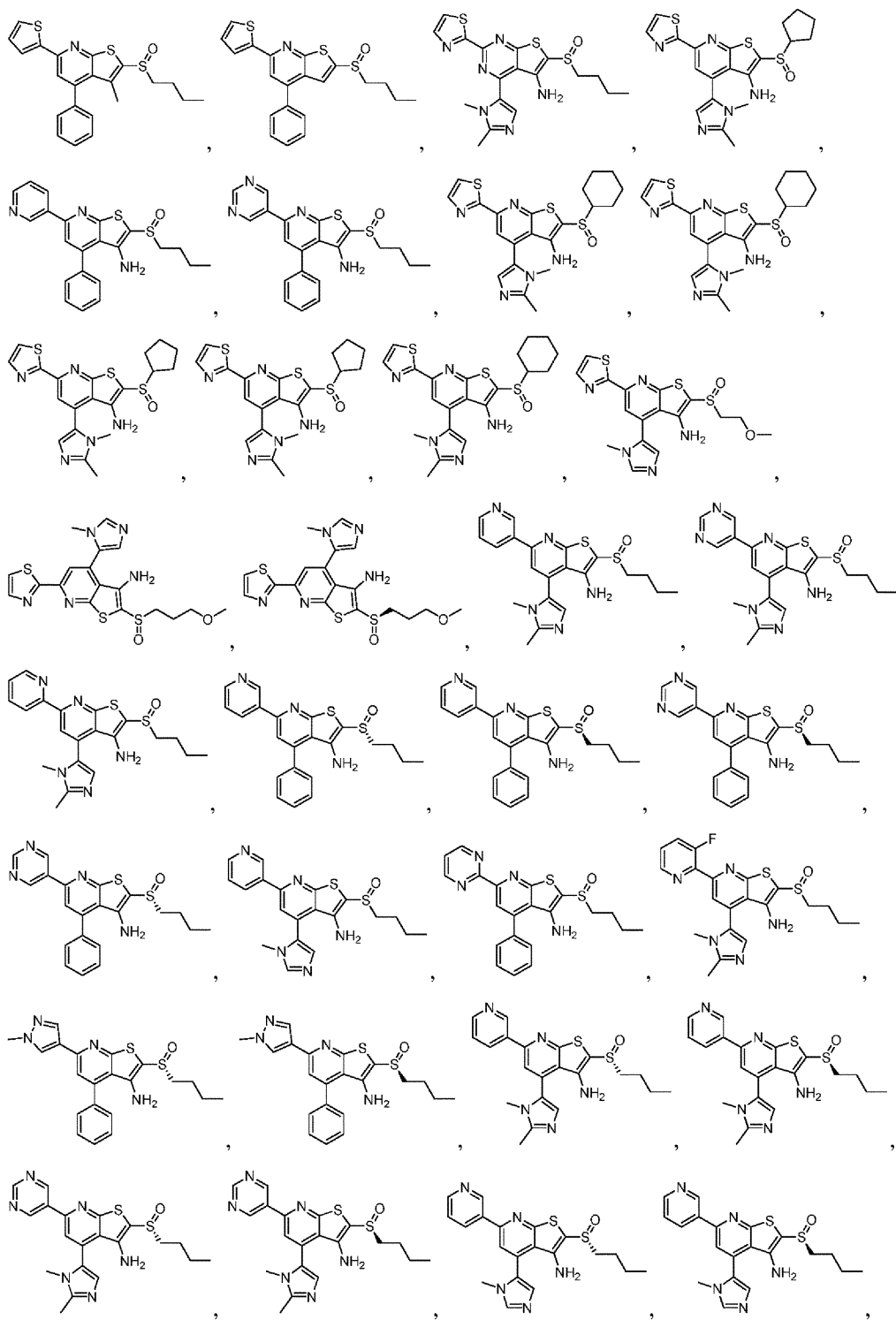
20

30

40

50

【化 4 7】



10

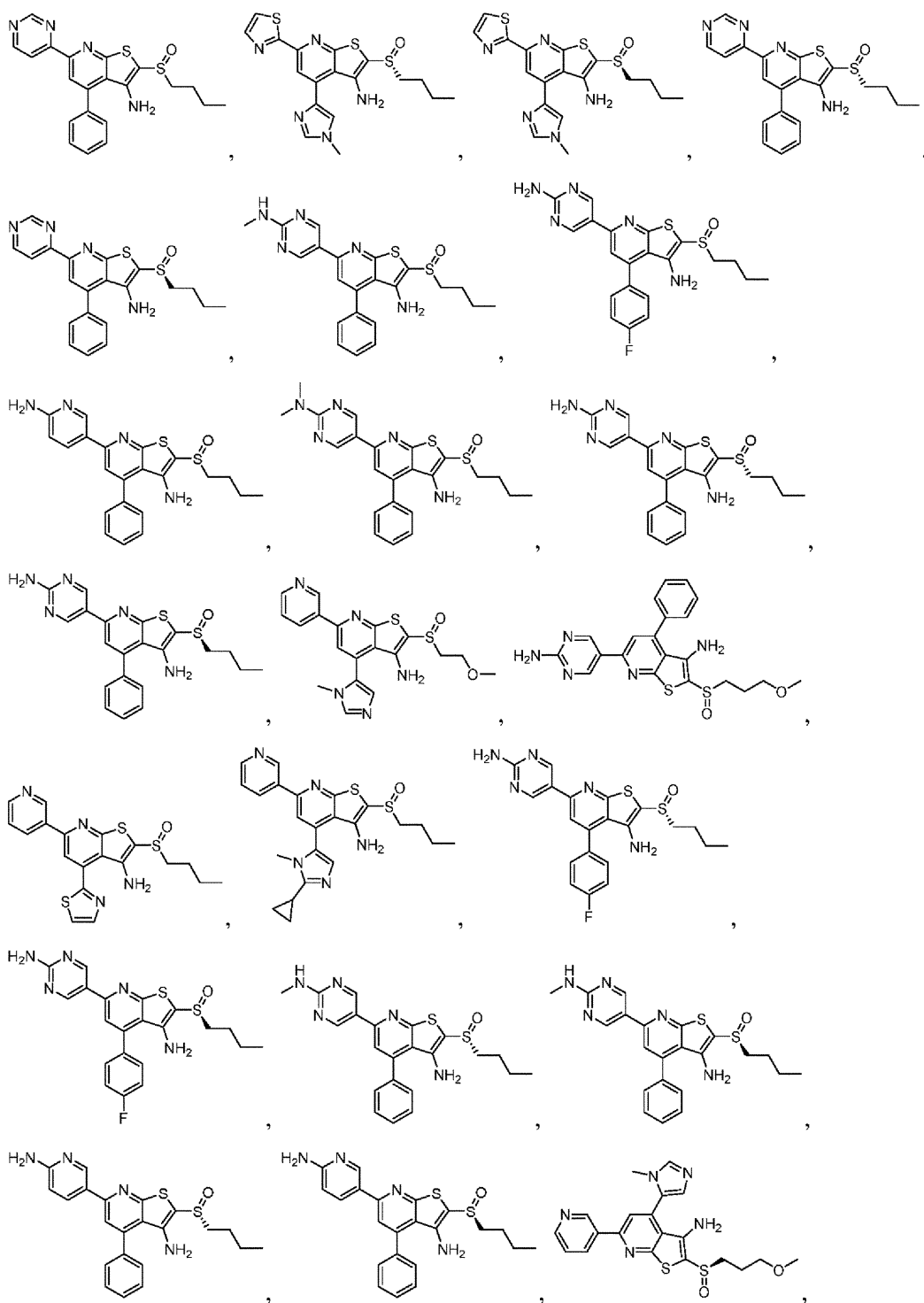
20

30

40

50

【化 4 8】



10

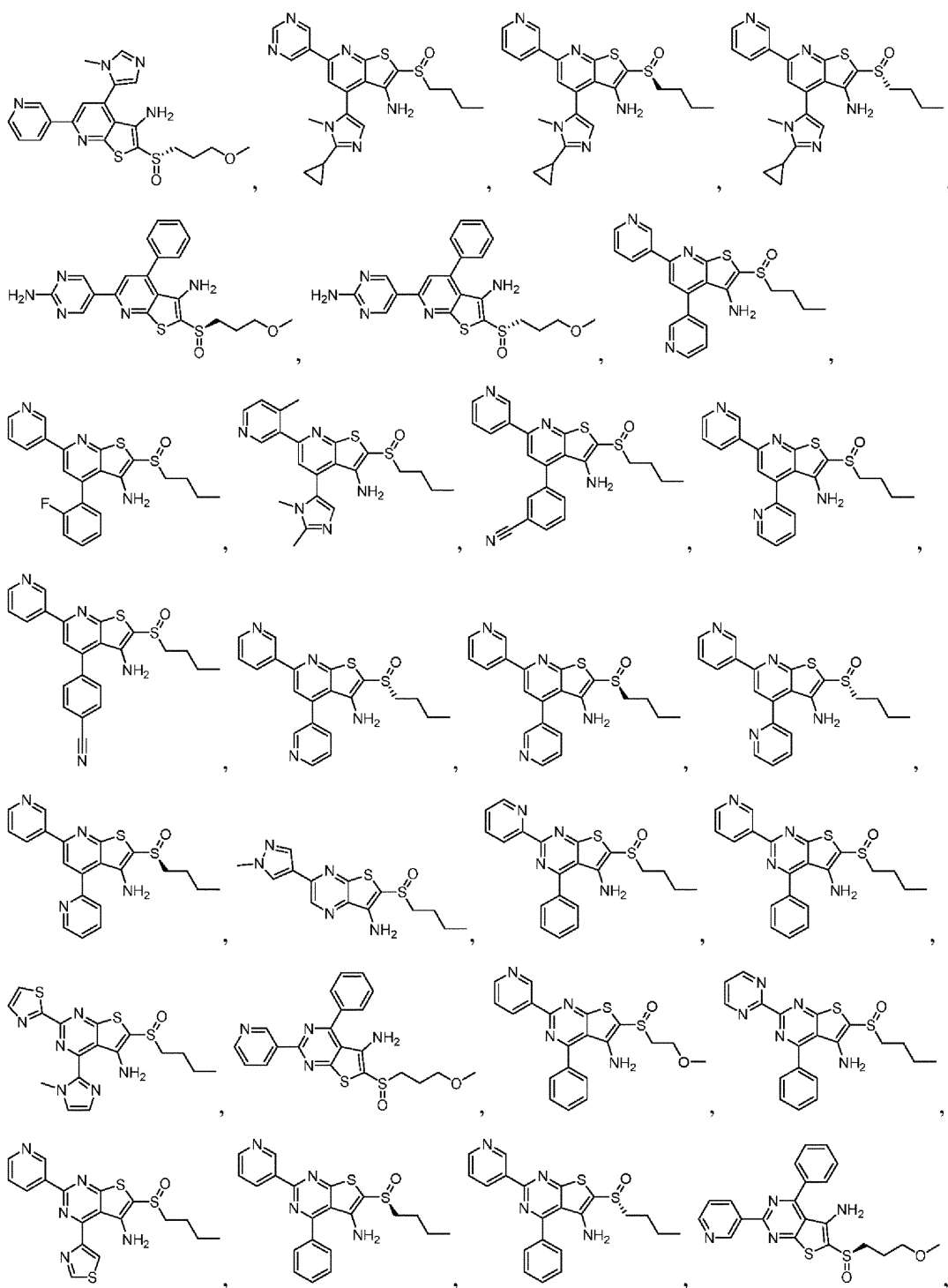
20

30

40

50

【化 4 9】



10

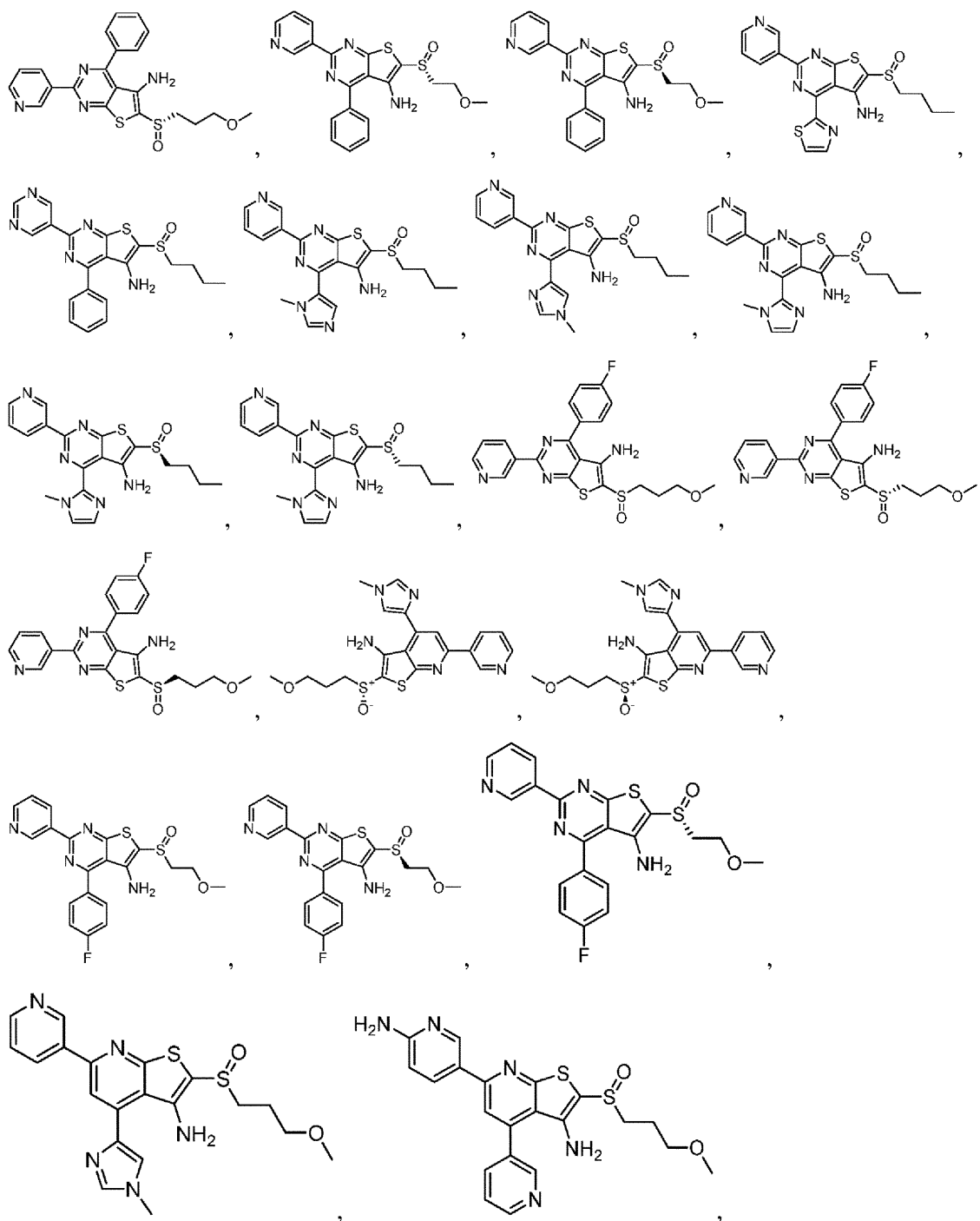
20

30

40

50

【化 50】



10

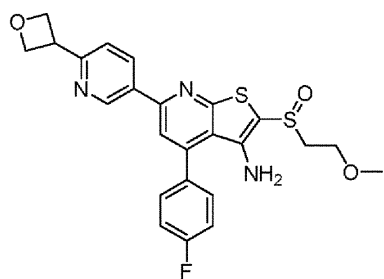
20

30

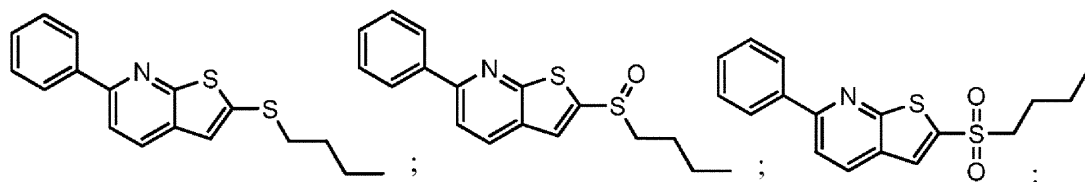
40

50

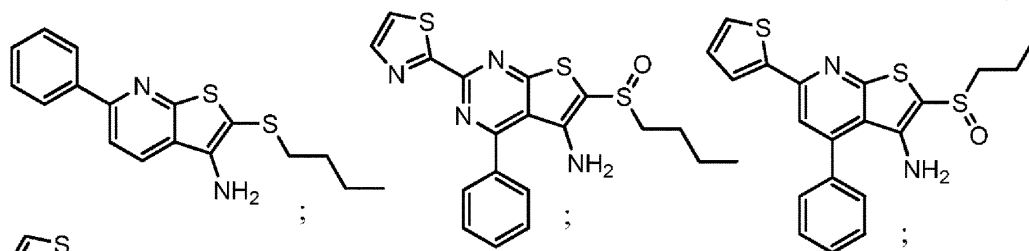
【化 5 1】



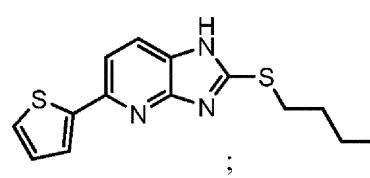
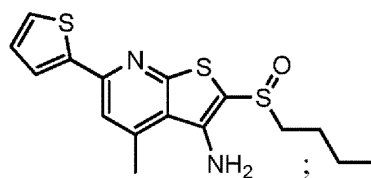
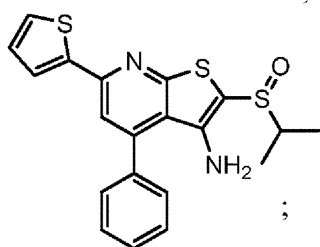
,



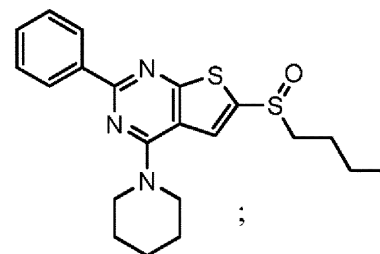
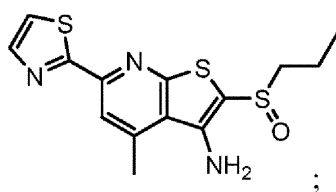
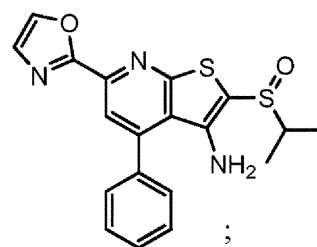
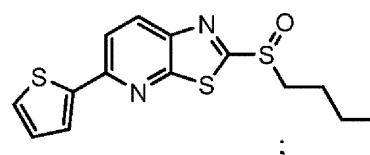
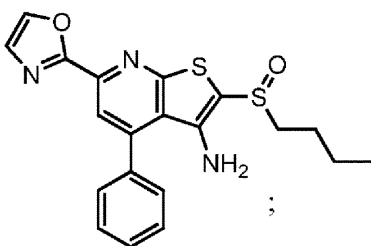
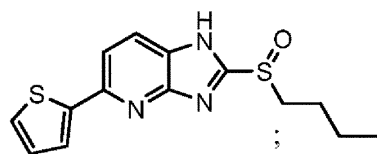
10



20



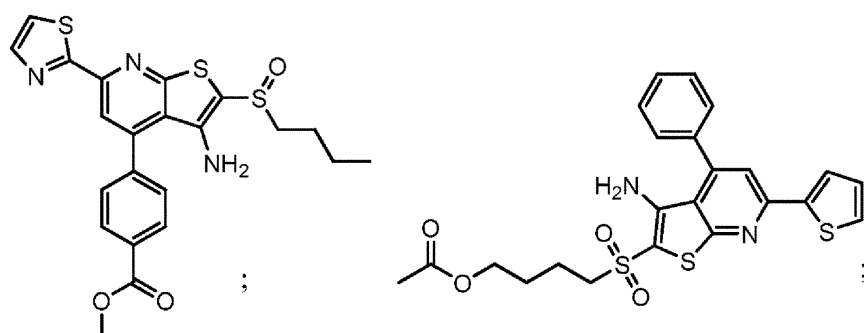
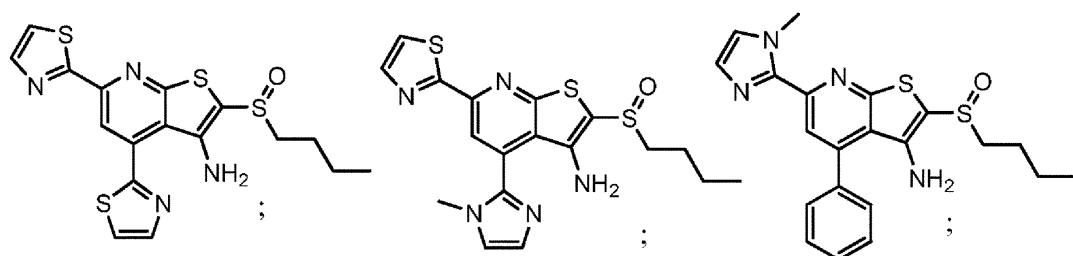
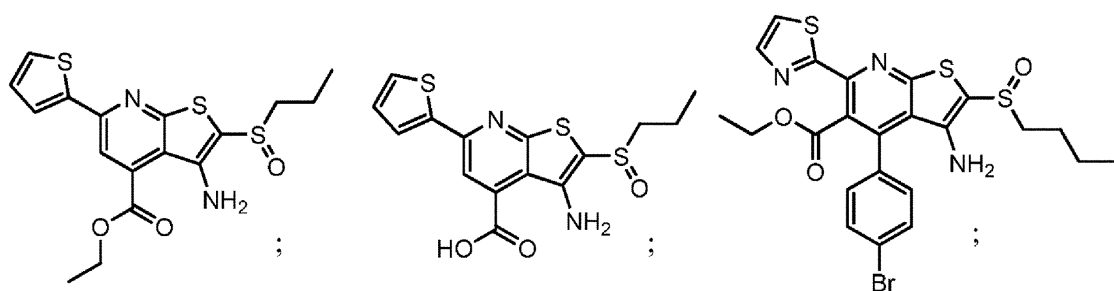
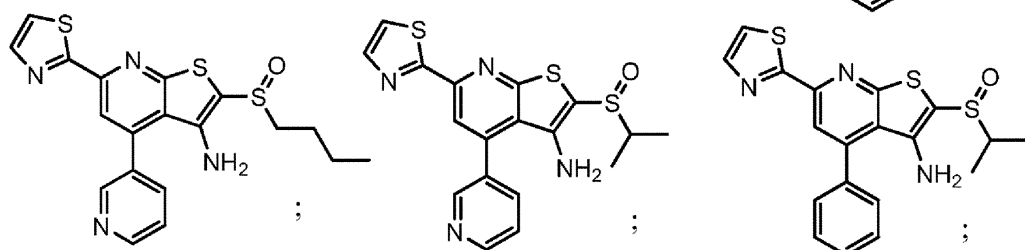
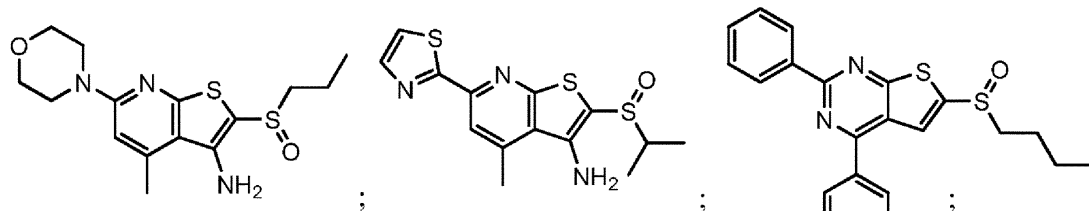
30



40

50

【化 5 2】



10

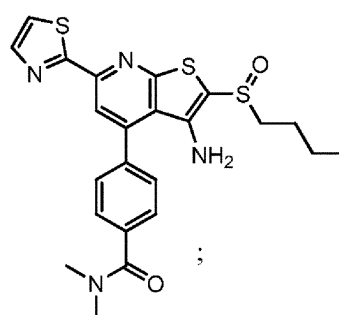
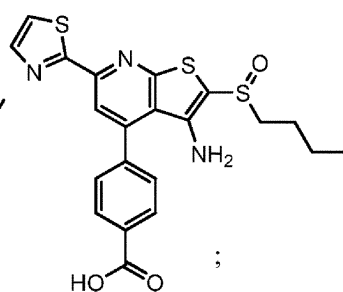
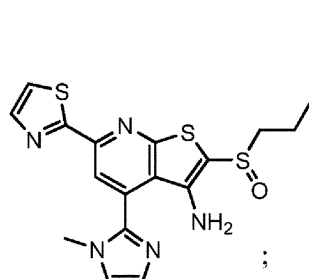
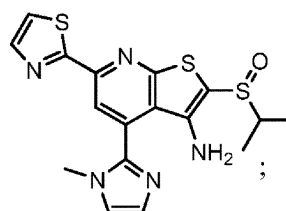
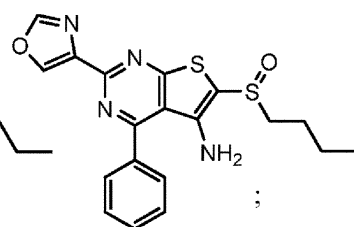
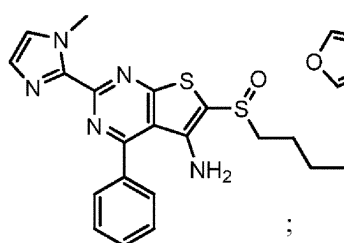
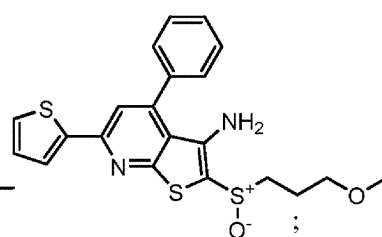
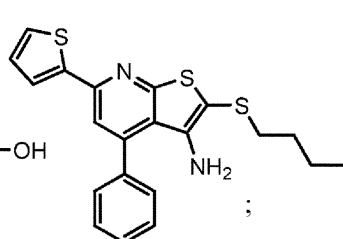
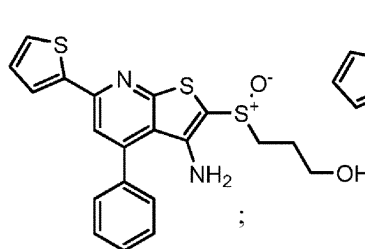
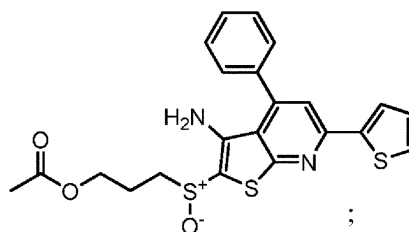
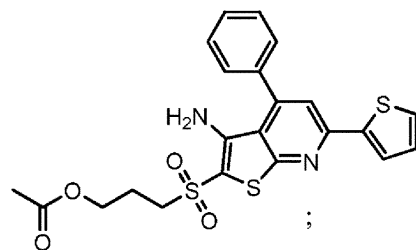
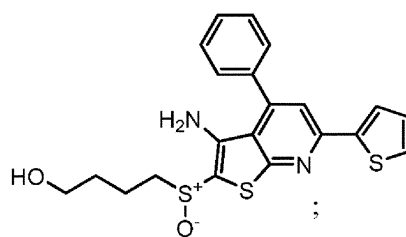
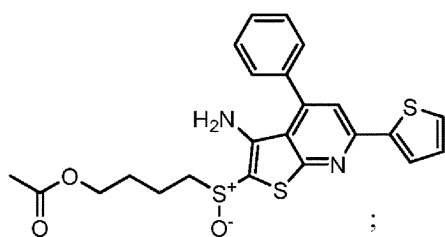
20

30

40

50

【化 5 3】



10

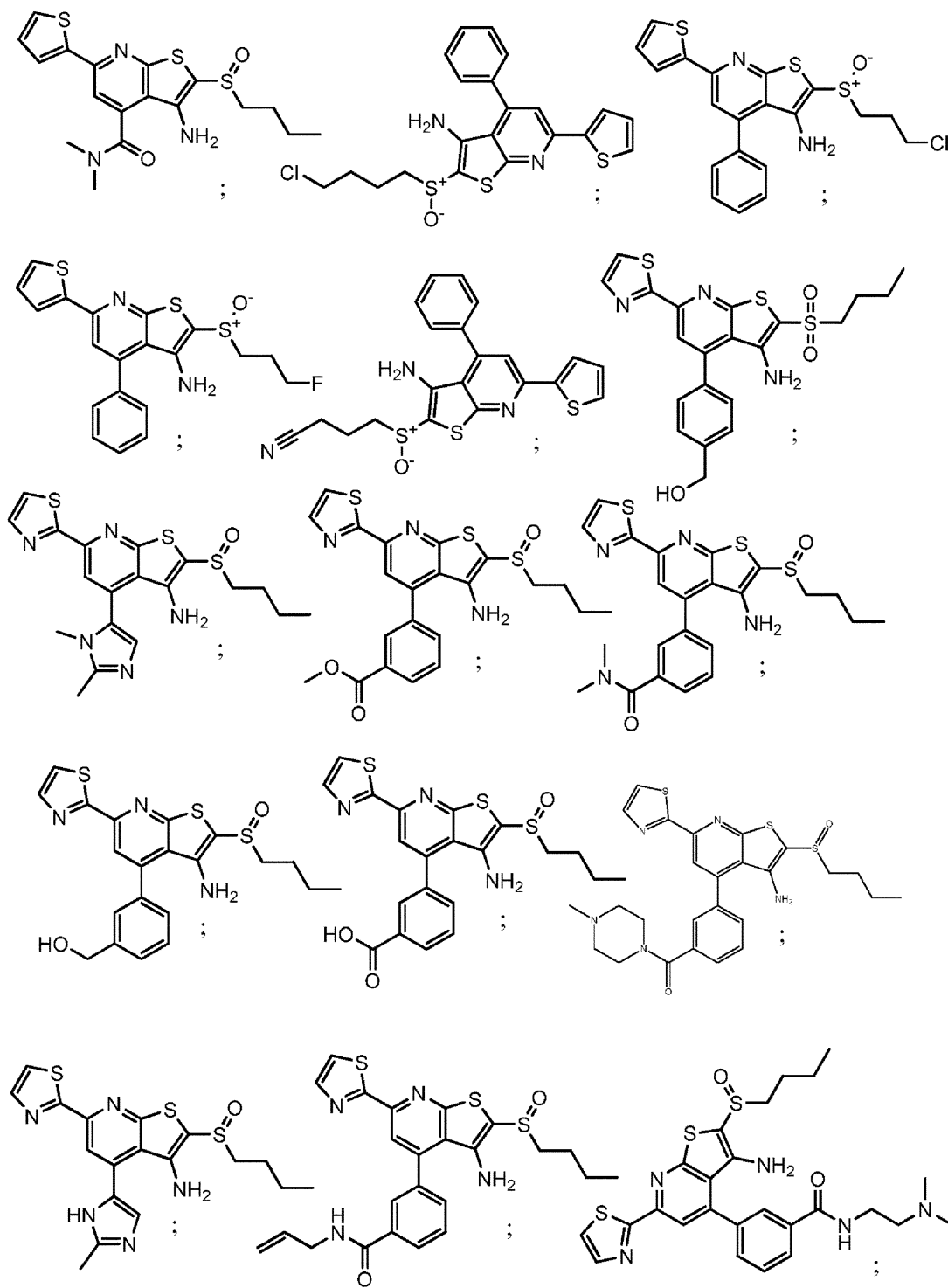
20

30

40

50

【化 5 4】



10

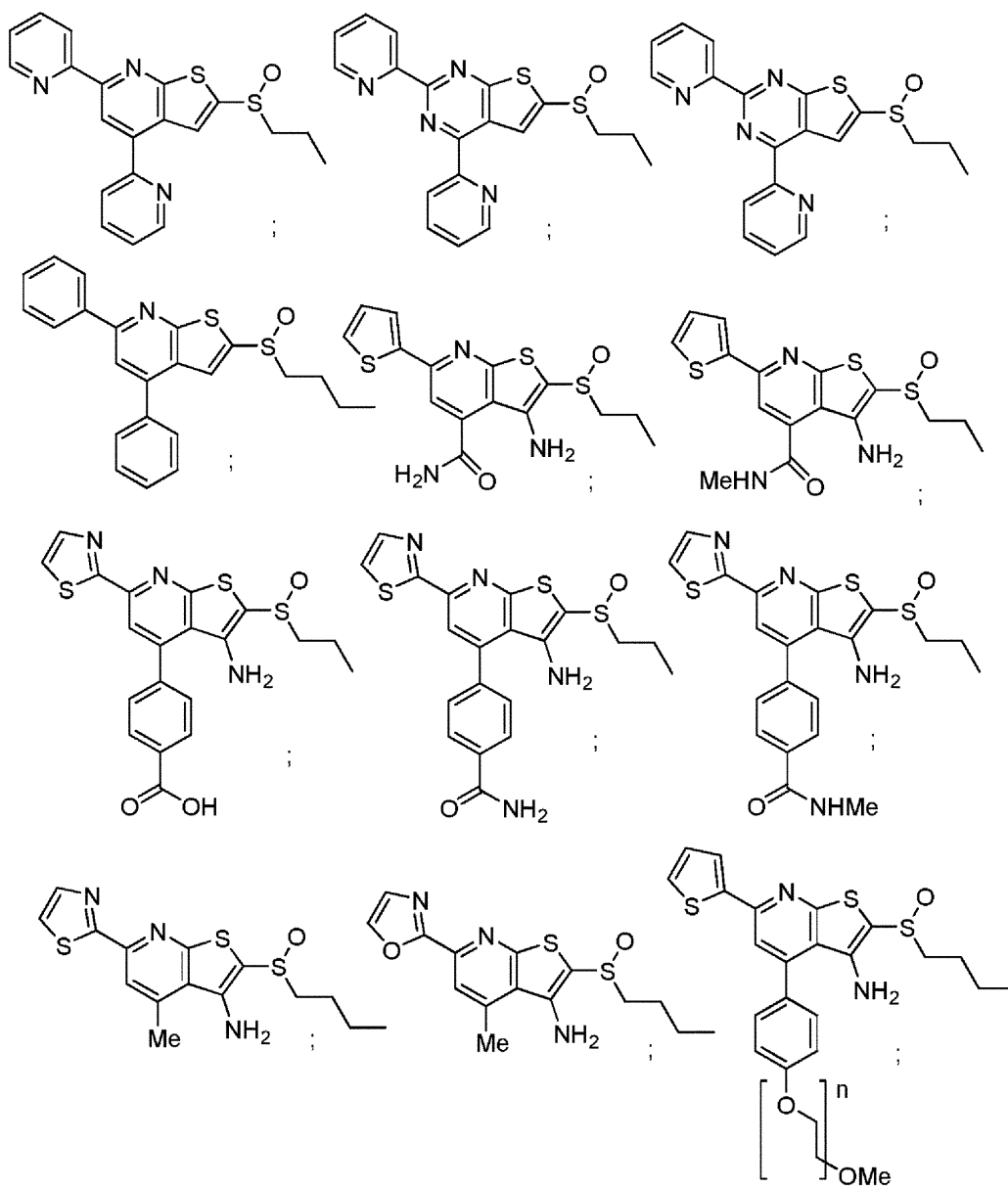
20

30

40

50

【化 5 5】



10

20

30

40

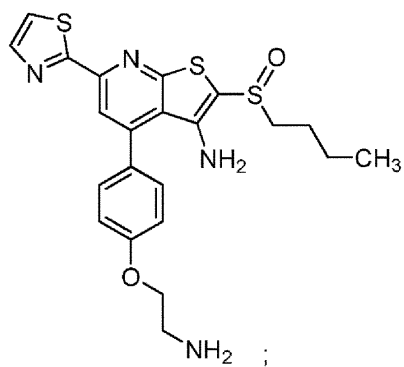
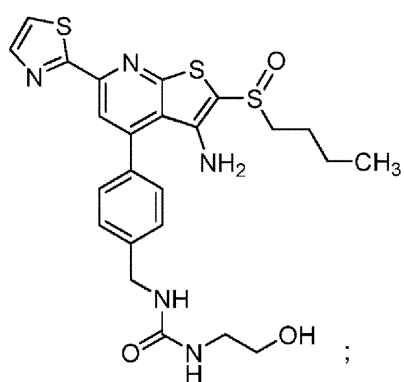
50

The figure displays 15 chemical structures of thienopyridine derivatives, labeled 1a through 1o. Each structure features a 2,2'-bithienopyridine core substituted with a butylsulfonyl group ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) at the 3-position. The structures are arranged in a grid with semicolons between them:

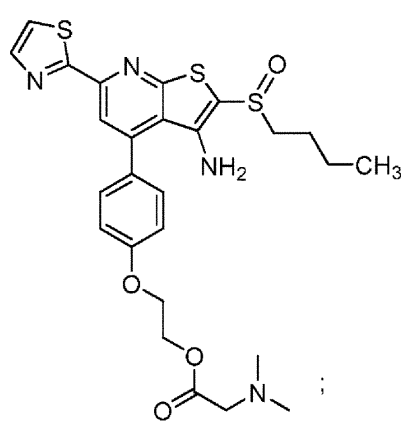
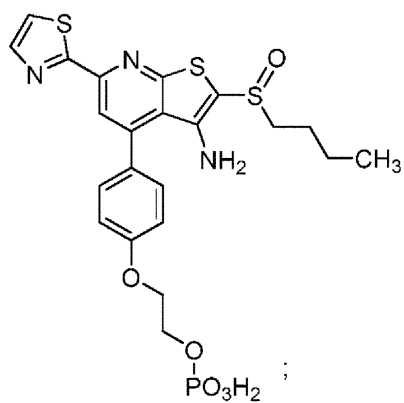
- 1a:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1b:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1c:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1d:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1e:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1f:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1g:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1h:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1i:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1j:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1k:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1l:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1m:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1n:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.
- 1o:** 2-methoxy-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-6-(thiazol-2-yl)-3-(propylsulfonyl)thieno[2,3-b]pyridine.

50

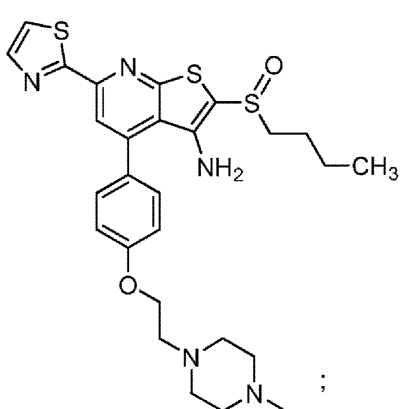
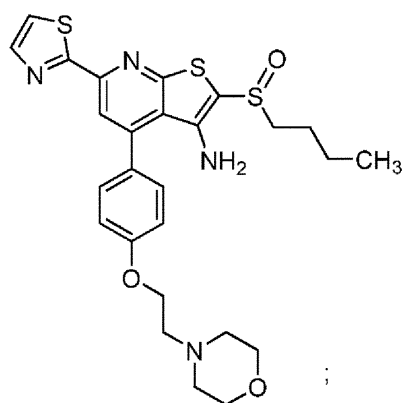
【化 5 7】



10



20

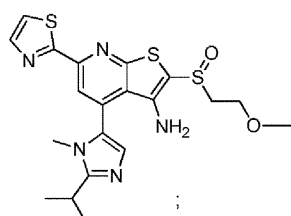
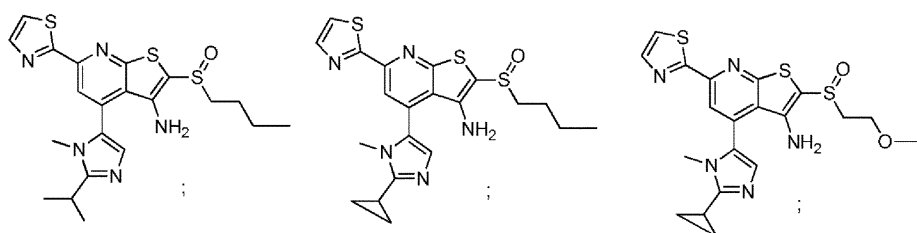
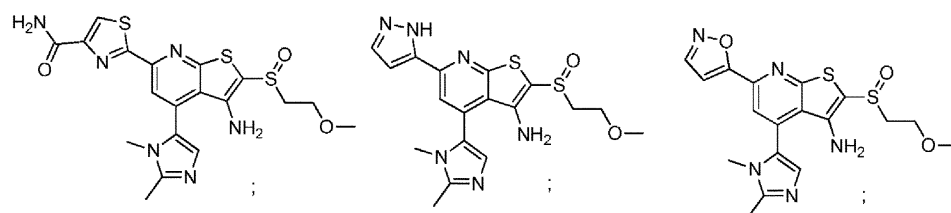
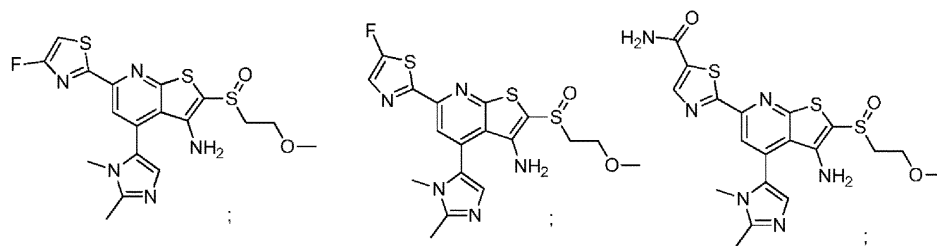
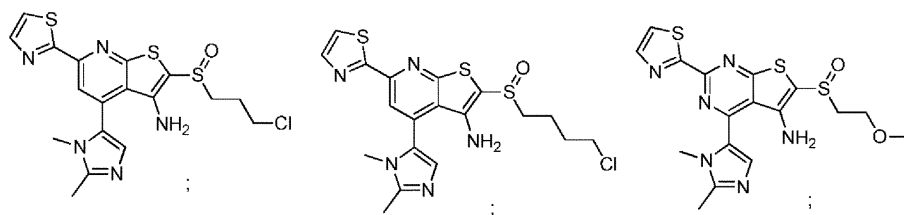
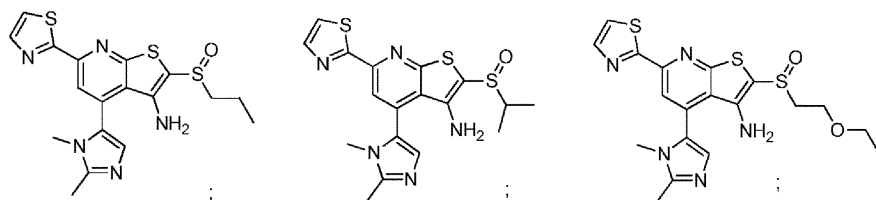


30

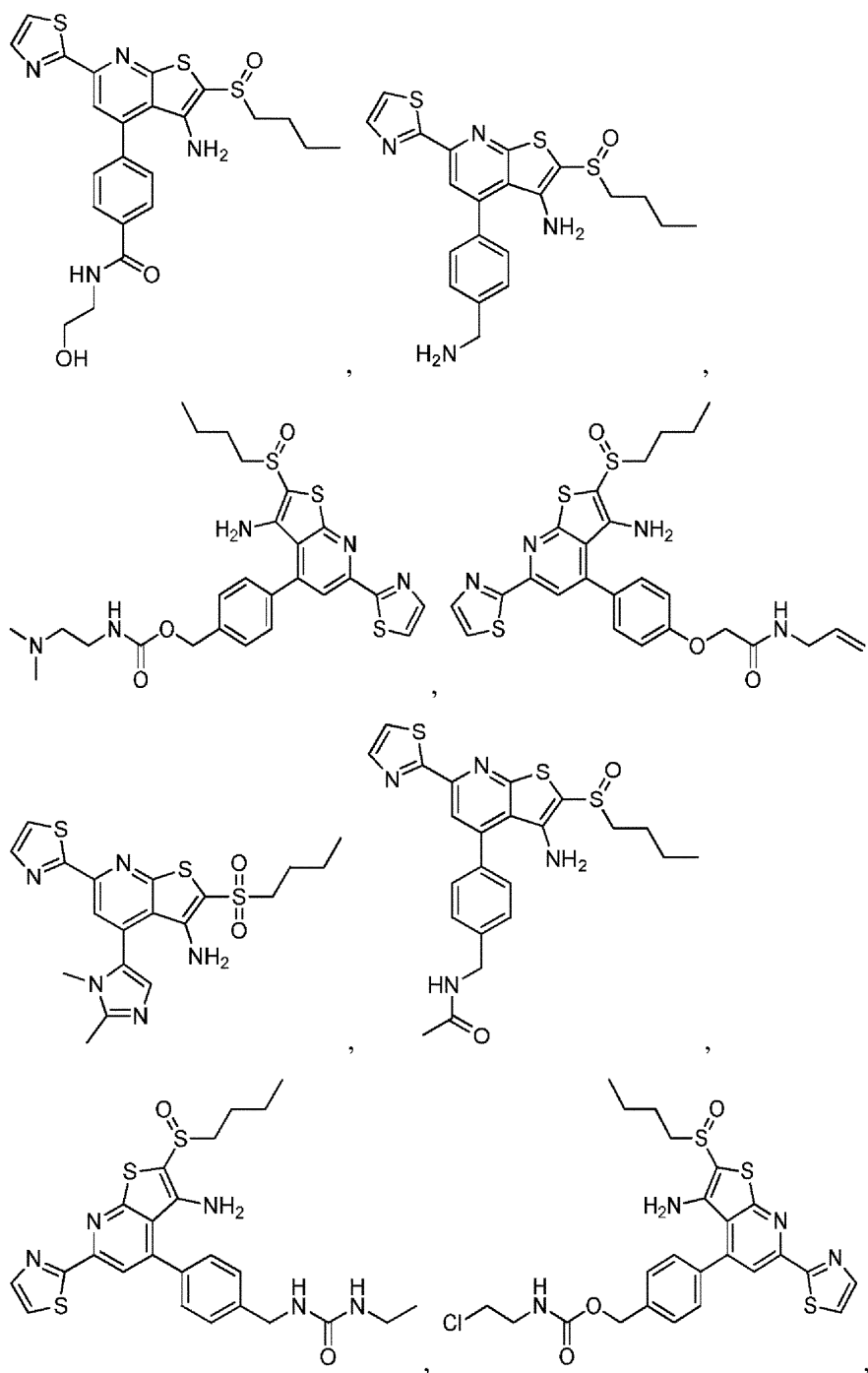
40

50

【化 5 8】



【化 5 9】



10

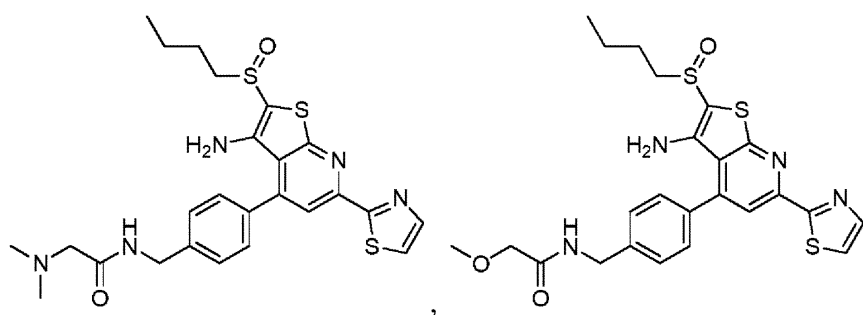
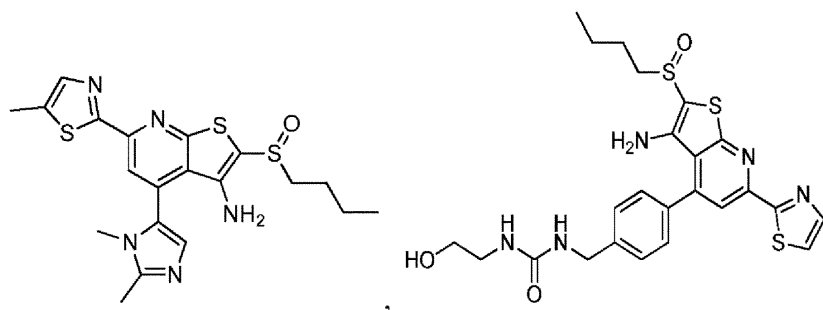
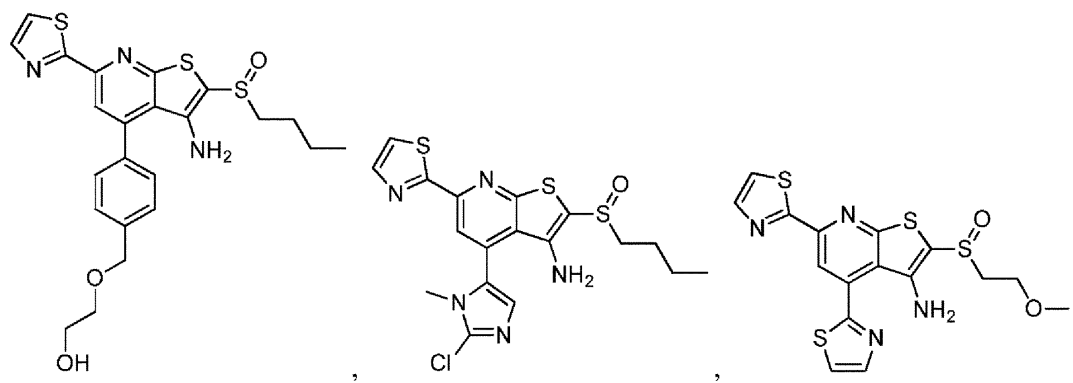
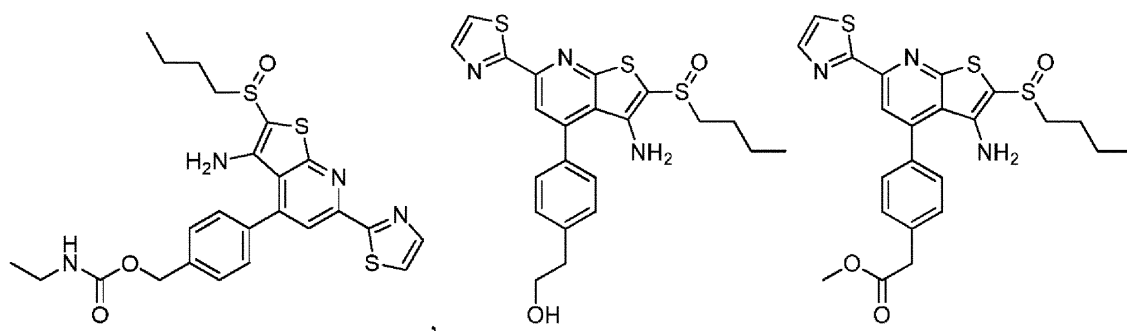
20

30

40

50

【化 6 0】



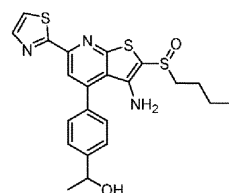
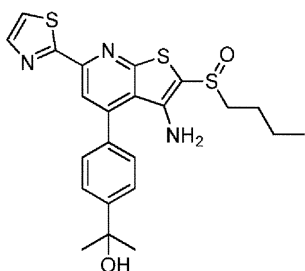
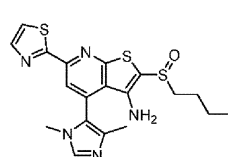
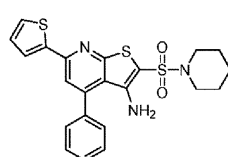
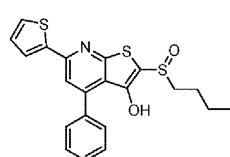
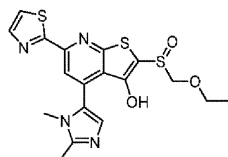
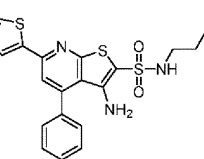
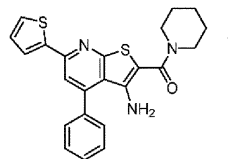
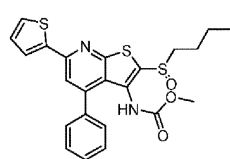
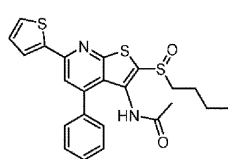
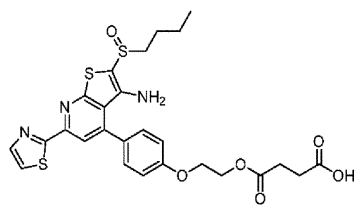
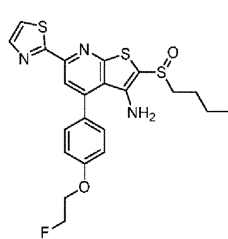
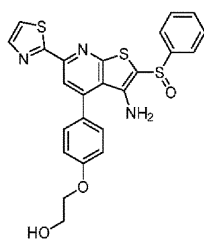
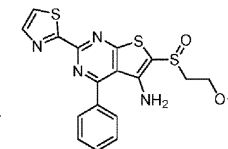
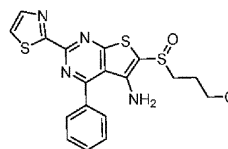
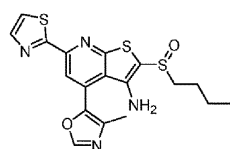
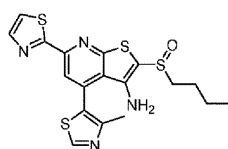
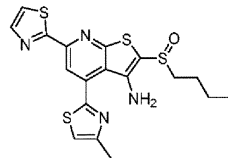
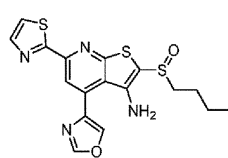
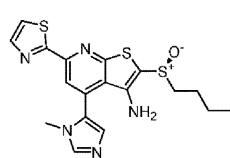
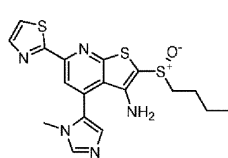
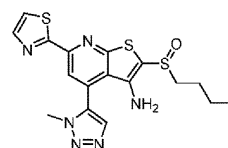
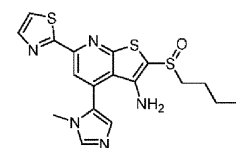
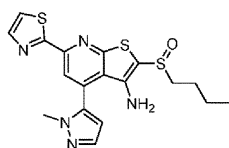
10

20

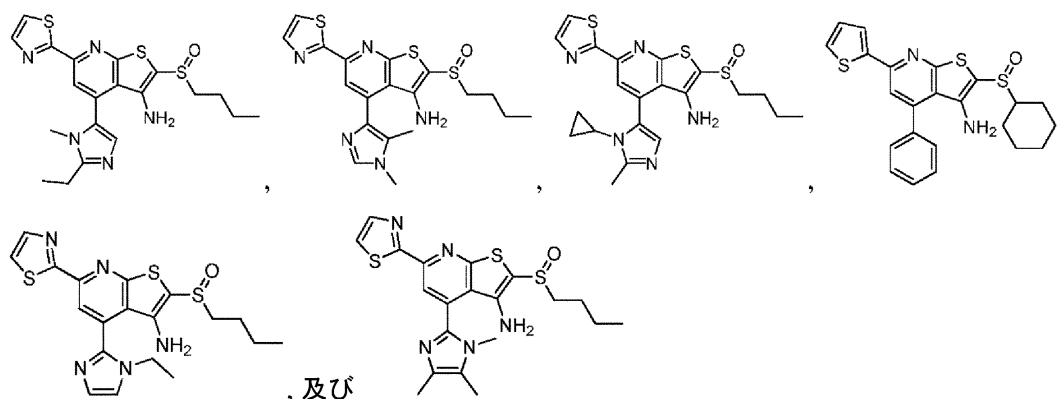
30

40

50

CCCCS(=O)c1sc2nc3c(c2n1)cc(cc3c4ccc(cc4)CN(C)S=O)c5cncs5Cc1nc(C)c2nc3c(nc12)sc(S(=O)(=O)CCCC)c3N

【化 6 2】



10

【0 2 2 9】

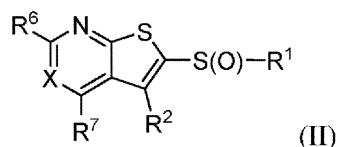
いくつかの実施形態において、理論によって限定されるものではないが、本出願人らは、予期しなかったことに、また驚くべきことに、R¹位のカルボシクリル基が化合物の半減期を増加させることを発見した。半減期は、薬剤の作用の持続時間を決定し、半減期が長ければ長いほど、薬剤は長く対象において治療効果を発揮することができるため、治療剤の重要なパラメータである。いくつかの実施形態では、3～6員シクロアルキル、特にシクロブチルなどの3～5員シクロアルキルは、望ましい半減期を有することが観察された。

20

【0 2 3 0】

他の実施形態では、化合物は、式 (II) :

【化 6 3】



(II)

の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物

30

(式中、

R¹は、3～6員シクロアルキル、-(C₁～C₆アルキレン)- (3～6員シクロアルキル)、3～6員ヘテロシクリル又は-(C₁～C₆アルキレン)- (3～6員ヘテロシクリル)であり；

R²は、-NH₂、CN又は-NHC(O)アルキルであり；

R⁶は、それぞれ1つ以上のR³で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-C(O)-アルキル、-C(O)O-アルキル又は-C(O)NR⁵-アルキルであり；

40

R³は、オキソ、-OH、-O-アルキレン-N(R⁵)₂、-N(R⁵)₂、-N(R⁵) (アルキレン-OH)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)N(R⁵)₂、-C(O)N(R⁵) (アルキレン-OH)、-C(O)-アルキル、-C(O)O-アルキル又は-S(O)_m-アルキルであり、

R⁴は、オキソ、ハロゲン、-CN、-N(R⁵)₂、-OH、-O-アルキレン-OH、-S(O)_m-アルキル、-C(O)-アルキル、-C(O)-シクロアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はR⁸で任意選択的に置換される-アルキレン-アリールであり；

各R⁵は、独立して、H、アルキル、-OHで任意選択的に置換される-アルキレン-OH、-アルキレン-NH₂、-アルキレン-N(R⁹)₂、-アルキレン-O-アルキレン

50

—OH、—アルキレン—O—アルキレン—NH₂、—C(O)—アルキル、—C(O)—O—アルキル、—アルキレン—COOH又は—S(O)_m—アルキルであるか；又は代わりに、2つのR⁵は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環はR⁸で任意選択的に置換され；

R⁸は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R⁹は、H若しくはアルキルであるか、又は2つのR⁹は、それらが結合されているN原子と共に、O、S(O)_t若しくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

Xは、N又はCHであり；

mは、0、1又は2であり；及び

tは、0、1又は2である）

を有する。

【0231】

いくつかの実施形態では、R¹は、3～5員シクロアルキル又は—(C₁～C₆アルキレン)—(3～5員シクロアルキル)である。

【0232】

他の実施形態では、R¹は、シクロブチルである。

【0233】

さらに他の実施形態では、R¹は、二環式4～6員シクロアルキルである。

【0234】

いくつかの実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、6～10員アリール、3～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、—C(O)(C₁～C₆アルキル)、—C(O)O(C₁～C₆アルキル)又は—C(O)NR⁵(C₁～C₆アルキル)である。

【0235】

他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC₁～C₄アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである。他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC₁～C₆ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである。

【0236】

他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、3員シクロアルキル、フェニル、4員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリールである。他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換されるC₁～C₃ハロアルキル、3員シクロアルキル、フェニル、4員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリールである。

【0237】

他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換される—CF₃、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル、ピラゾール又はトリアゾールである。他の実施形態では、R⁷は、それぞれ1つ以上のR⁴で任意選択的に置換される—CF₃、シクロプロピル、フェニル、ピリジル、ピラゾール又はトリアゾールである。

【0238】

いくつかの実施形態では、R³は、—O—(C₁～C₆アルキレン)—N(R⁵)₂、—N(R⁵)₂、—N(R⁵)(C₁～C₆アルキレン—OH)、—C(O)N(R⁵)₂、—C(O)N(R⁵)(C₁～C₆アルキレン—OH)、—C(O)(C₁～C₆アルキル)、—C(O)O(C₁～C₆アルキル)又は—S(O)_m(C₁～C₆アルキル)である。

【0239】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-NHCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 又は $-OCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ である。
【0240】

10

さらに他の実施形態では、 R^3 は、 $-NHCH_2CH_2OH$ 又は $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ である。

【0241】

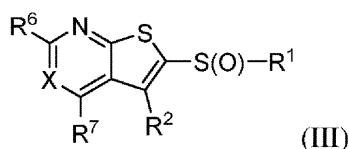
いくつかの実施形態において、理論によって限定されるものではないが、本出願人らは、驚くべきことに、また予期しなかったことに、hERG阻害(IC₅₀)、遮断及び流出比を含むhERG活性を改善するために、 R^7 位の置換基を変え得ることを見出した。例えば、いくつかの実施形態では、特定の6～10員アリール(例えば、任意選択的に置換されるフェニル)及び5～10員ヘテロアリール(例えば、任意選択的に置換されるピリジル、ピラゾール及びトリアゾール)は、有益なhERG特性を有することが観察された。いくつかの実施形態では、特定の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、 $-CF_3$)は、hERG阻害(IC₅₀)の改善を示し、さらに半減期及び溶解性も改善した。

20

【0242】

他の実施形態では、化合物は、式(III)

【化64】



30

の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物(式中、

R^1 は、シクロアルキル、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-アルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレン-ヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

40

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキレン- $N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$ (アルキレン- OH)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ (アルキレン- OH)、 $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル又は $-S(O)_m$ -アルキルであり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換される-アルキレン- OH 、-アルキレン- NH_2 、-アルキレン- $N(R^9)_2$ 、-アルキレン- O -アルキレン- OH 、-アルキレン- O -アルキレン- NH_2 、 $-C(O)$ -アルキル、-アルキレン- $COOH$ 、 $-C(O)O$ -アルキル又は $-S(O)_m$ -アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ

50

、ここで、ヘテロ環は R^8 で任意選択的に置換され；
 R^4 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；
 X は、 N 又は CH であり；及び
 m は、0、1 又は 2 である）
 を有する。

【0243】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ R^4 で任意選択的に置換される $-CF_3$ 、ピリジル、ピラゾール、フェニル又はトリアゾールである。

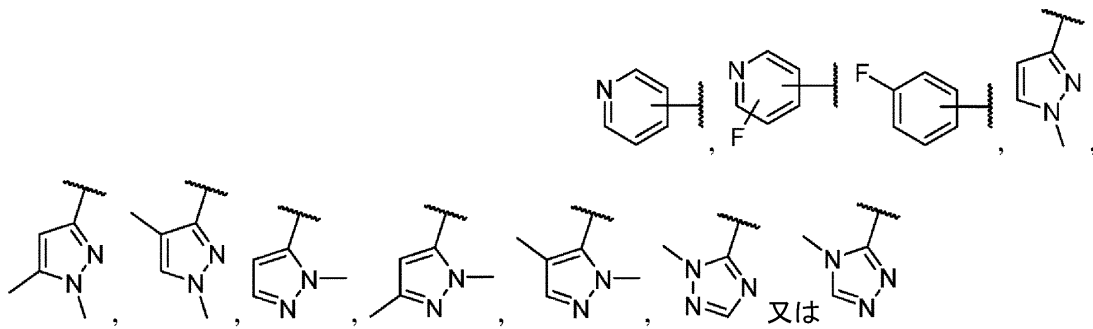
【0244】

他の実施形態では、 R^7 は、 $-CF_3$ 、ピリジル、フルオロフェニル又はハロゲン若しくはメチルで任意選択的に置換されるトリアゾールである。

【0245】

他の実施形態では、 R^7 は、 CF_3 、

【化65】



である。

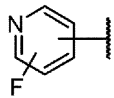
【0246】

他の実施形態では、 R^7 は、 CF_3 である。

【0247】

さらに他の実施形態では、 R^7 は、

【化66】

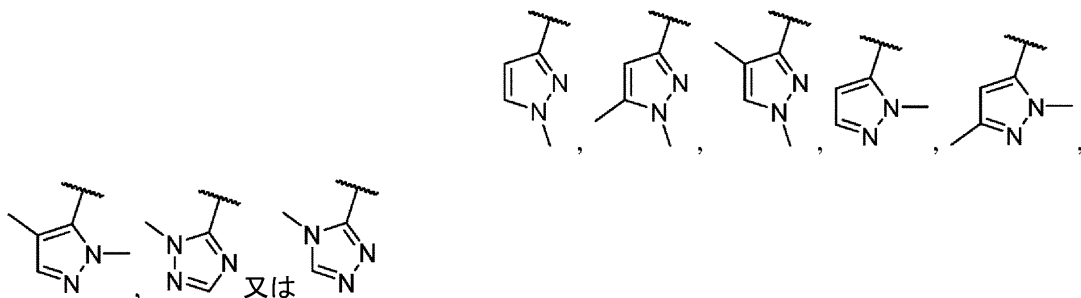


である。

【0248】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、

【化67】

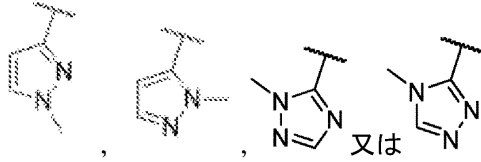


である。

【0249】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、

【化 6 8】



である。

【0250】

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される8～10員二環式ヘテロアリールである。

10

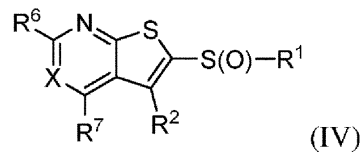
【0251】

いくつかの実施形態において、理論によって限定されるものではないが、本出願人らは、驚くべきことに、また予期しなかったことに、 R^7 位の3～6員シクロアルキルが、PDGH活性を維持しながら溶解度を改善し得ることを見出した。

【0252】

他の実施形態では、化合物は、式(IV)：

【化 6 9】



20

の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物
(式中、

R^1 は、シクロアルキル、－アルキレン－シクロアルキル、－アルキレン－アルコキシ、ヘテロシクリル又は－アルキレン－ヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-\text{NH}_2$ 、 CN 又は $-\text{NHC}(\text{O})$ アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

30

R^7 は、1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される3～6員シクロアルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ アルキレン $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)$ (アルキレン $-\text{OH}$)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)$ (アルキレン $-\text{OH}$)、 $-\text{C}(\text{O})$ －アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ －アルキル又は $-\text{S}(\text{O})_m$ －アルキルであり；

R^4 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-\text{OH}$ で任意選択的に置換される－アルキレン $-\text{OH}$ 、－アルキレン $-\text{NH}_2$ 、－アルキレン $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、－アルキレン $-\text{O}$ －アルキレン $-\text{OH}$ 、－アルキレン $-\text{O}$ －アルキレン $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ －アルキル、－アルキレン $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ －アルキル又は $-\text{S}(\text{O})_m$ －アルキルであるか；又は

40

代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されているN原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1又は2である)

を有する。

【0253】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、シクロプロピルである。

50

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロアリールである。

【0268】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるフラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン又はピラジンである。

【0269】

他の実施形態では、 R^6 は、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピリジン又はピリミジンである。

【0270】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される8～10員二環式ヘテロアリールである。

【0271】

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される、モルホリン、ピリジン-オン又はピペリジンから選択される5～6員ヘテロシクリルである。

【0272】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、3員シクロアルキル、フェニル、4員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリールである。

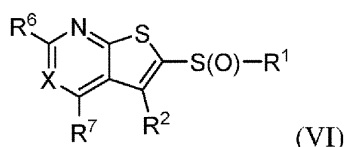
【0273】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $-CF_3$ 、シクロプロピル、フェニル、ピラゾール、ピリジル又はトリアゾールである。

【0274】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)：

【化71】



の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物
(式中、

R^1 は、シクロアルキル、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-アルコキシ、ヘテロシクリル又はアルキレン-ヘテロシクリルであり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)$ アルキルであり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される縮合二環式ヘテロシクリル又は縮合二環式ヘテロアリールであり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換されるアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-C(O)NR^5-$ アルキルであり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン- $N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(アルキレン-OH)$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり；

R^4 は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン- $-OH$ 、 $-S(O)_m-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は R^8 で任意選択的に置換される $-アルキレン-アリール$ であり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換される $-アルキレン-O$

H、 —アルキレン—O—アルキレン—OH 、 $\text{—アルキレン—O—アルキレン—NH}_2$ 、 —C(O)—アルキル 、 —C(O)—O—アルキル 又は $\text{—S(O)}_m\text{—アルキル}$ であるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されているN原子と共に、O、S又はNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は R^8 で任意選択的に置換され；
 R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；
 Xは、N又はCHであり；及び
 mは、0、1又は2である）
 を有する。

【0275】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される8～10員縮合二環式ヘテロアリールである。

【0276】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、6～10員アリール、3～6員ヘテロ環、5～10員ヘテロアリール、 $\text{—C(O)—(C}_1\sim C_6\text{アルキル)}$ 、 $\text{—C(O)—O—(C}_1\sim C_6\text{アルキル)}$ 又は $\text{—C(O)—NR}^5\text{(C}_1\sim C_6\text{アルキル)}$ である。

【0277】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである。他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリールである。

【0278】

さらに他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロシクリル又は5～6員ヘテロアリールである。

【0279】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、ピラゾール、ピリジル又はトリアゾールである。他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、フェニル、ピラゾール、ピリジル又はトリアゾールである。

【0280】

他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される —CF_3 、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル又はトリアゾールである。他の実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される —CF_3 、シクロプロピル、フェニル、ピリジル又はトリアゾールである。

【0281】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、3～6員シクロアルキル、 $\text{—(C}_1\sim C_6\text{アルキレン)—(3～6員シクロアルキル)}$ 、 $\text{—(C}_1\sim C_6\text{アルキレン)—(C}_1\sim C_6\text{アルコキシ)}$ 、3～6員ヘテロシクリル又は $\text{—(C}_1\sim C_6\text{アルキレン)—(3～6員ヘテロシクリル)}$ である。

【0282】

他の実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $\text{—(CH}_2)_p\text{—シクロプロピル}$ 、 $\text{—(CH}_2)_p\text{—シクロブチル}$ 、 $\text{—(CH}_2)_p\text{—シクロペンチル}$ 又は $\text{—(CH}_2)_p\text{—シクロヘキシル}$ であり、ここで、pは、1、2又は3である。

【0283】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-(C_1\sim C_6\text{アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)(C_1\sim C_6\text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)(C_1\sim C_6\text{アルキレン}-OH)$ 、 $-C(O)(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ である。

【0284】

他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、 $-NHCH_2CH_2N(C_1\sim C_3\text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH_2NH(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})CH_2CH_2N(C_1\sim C_3\text{アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-N(C_1\sim C_3\text{アルキル})SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 又は $-OCH_2CH_2N(C_1\sim C_3\text{アルキル})_2$ である。

【0285】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NHCH_2CH_2OH$ 又は $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ である。

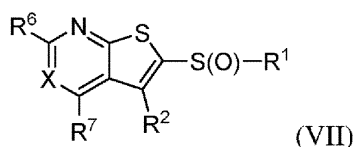
【0286】

他の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1\sim C_6\text{アルキレン})-OH$ 、 $-S(O)_m(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)-(3\sim 6\text{員シクロアルキル})$ 、 $C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{ハロアルキル}$ 、 $3\sim 6\text{員シクロアルキル}$ 又は $3\sim 6\text{員ヘテロシクリル}$ である。

【0287】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (VII) :

【化72】



の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは立体異性体

(式中、

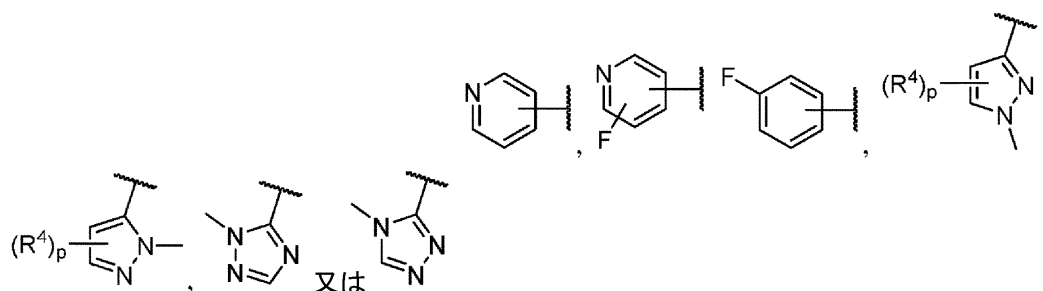
R^1 は、シクロブチル又は $-(C_1\sim C_4\text{アルキレン})-(C_1\sim C_3\text{アルコキシ})$ であり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O)\text{アルキル}$ であり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換されるヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^7 は、 $-CF_3$ 、イソプロピル、

【化73】



10

20

30

40

50

であり；

R^3 は、オキソ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$ （アルキレン $-OH$ ）、 $-N(R^5)$ （アルキレン $-O-$ アルキル）、アルキル、 $-O-$ アルキレン $-OH$ 、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ （アルキレン $-OH$ ）、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル又は $-S(O)_m-$ アルキルであり、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ R^{10} で任意選択的に置換され；

R^4 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 R^5 は、独立して、 H 、アルキル、 $-OH$ で任意選択的に置換される $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-O-$ アルキレン $-N(R^9)_2$ 、 $-O-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-OH$ 、 $-O-$ アルキレン $-O-$ アルキレン $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-O-$ アルキレン $-COOH$ 又は $-S(O)_m-$ アルキルであるか；又は代わりに、2つの R^5 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 S 又は N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ、ここで、ヘテロ環は R^8 で任意選択的に置換され；

R^8 は、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

R^9 は、 H 若しくはアルキルであるか、又は2つの R^9 は、それらが結合されている N 原子と共に、 O 、 $S(O)_t$ 若しくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択的に含有する4～7員ヘテロ環を形成することができ；

R^{10} は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル又はアルコキシであり；

X は、 N 又は CH であり；

m は、0、1又は2であり；

p は、0又は1であり；及び

t は、0、1又は2である）

を有する。

【0288】

さらに他の実施形態では、 R^2 は、 $-NH_2$ である。

【0289】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロシクリル又は5～10員ヘテロアリアルである。

【0290】

他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される5～6員ヘテロアリアルである。

【0291】

さらに他の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される8～10員二環式ヘテロアリアルである。

【0292】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$ （ $C_1 \sim C_6 \text{アルキレン}-OH$ ）、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$ （ $C_1 \sim C_6 \text{アルキレン}-OH$ ）、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 又は $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ である。

【0293】

他の実施形態では、 R^3 は、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH(CH_2OH)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-NHCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3$

10

20

30

40

50

アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})CH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 又は $-OCH_2CH_2N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})_2$ である。

【0294】

さらに他の実施形態では、 R^3 は、 $-NHCH_2CH_2OH$ 又は $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ である。

【0295】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-S(O)_m(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)-(3 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ハロアルキル}$ 、 $3 \sim 6 \text{員シクロアルキル}$ 又は $3 \sim 6 \text{員ヘテロシクリル}$ である。

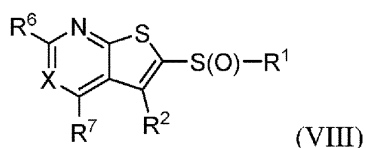
【0296】

いくつかの実施形態では、 n は、1 である。

【0297】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (VII) :

【化74】



の構造又はその薬学的に許容される塩、互変異性体若しくは溶媒和物

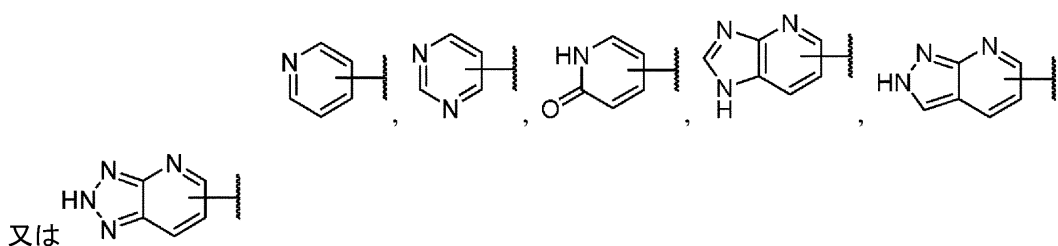
(式中、

R^1 は、シクロブチル又は $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-(C_1 \sim C_3 \text{アルコキシ})$ であり；

R^2 は、 $-NH_2$ 、 CN 又は $-NHC(O) \text{アルキル}$ であり；

R^6 は、それぞれ1つ以上の R^3 で任意選択的に置換される、

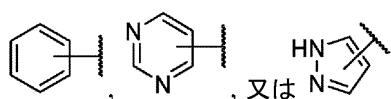
【化75】



であり；

R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、

【化76】



であり；

R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-OH$ 又は $C_1 \sim C_3 \text{アルキル}$ であり；

R^4 は、 $C_1 \sim C_3 \text{アルキル}$ であり；及び

X は、 N 又は CH である)

を有する。

【0298】

式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロブチルである。式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-(C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ})$ である。式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^1 の $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-(C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ})$ は、 $-(C_2 \sim C_3 \text{ アルキレン})-(C_1 \text{ アルコキシ})$ である。

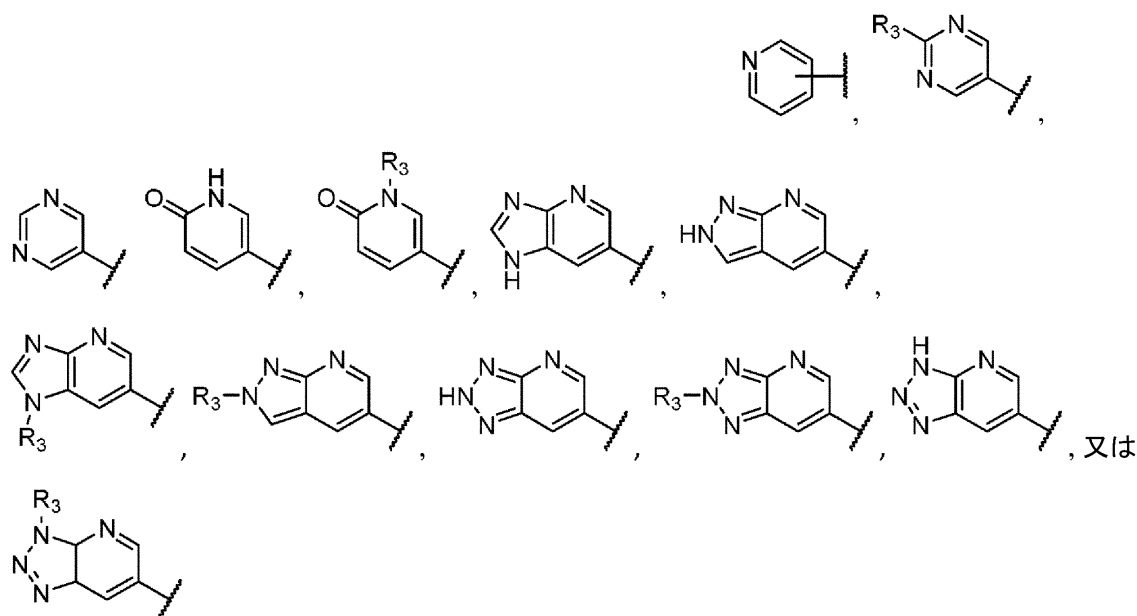
【0299】

式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NH_2$ である。

【0300】

式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化77】



である。

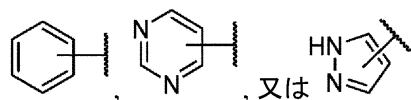
【0301】

式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ である。式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ である。式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ （例えば、 $-NH(C_2 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ ）である。式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ （例えば、メチル又はエチル）である。

【0302】

式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル又はシクロブチルである。式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^7 は、イソプロピルである。式(VIII)のいくつかの実施形態では、 R^7 は、それぞれ1つ以上の R^4 で任意選択的に置換される、

【化78】



である。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、メチル又はエチルから選択される。

【0303】

10

20

30

40

50

式 (V I I I) のいくつかの実施形態では、X は、 $-CH$ である。

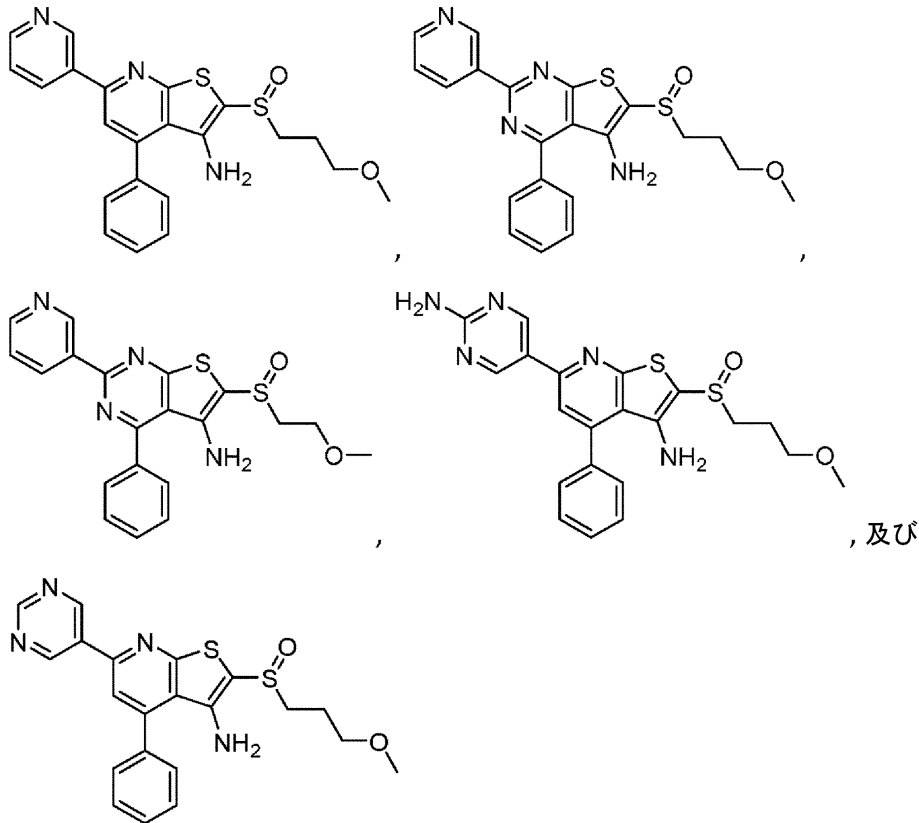
【0304】

いくつかの実施形態では、式 (V I I I) の化合物は、表 2 に示されている。

【0305】

一実施形態では、式 (V I I I) の化合物から、以下のものを除外する。

【化 79】



10

20

【0306】

いくつかの実施形態では、本開示の 15-PGDH 阻害剤は、約 25% ~ 100% の範囲、例えば、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95% 又は約 100% 及びその任意のサブレンジで、結腸 15-PGDH 活性を阻害する。結腸 15-PGDH 阻害は、本開示の化合物の適切な用量を用いて、投与の 30 min 後、1 時間後、1.5 時間後、2 時間後、2.5 時間後、3 時間後、3.5 時間後、4 時間後、4.5 時間後、5 時間後、5.5 時間後、6 時間後、6.5 時間後、7 時間後、7.5 時間後、8 時間後、8.5 時間後、9 時間後、9.5 時間後、10 時間後、15 時間後、20 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後又はそれを超える時間後、(例えば、本実施例に記載のアッセイにより) 測定することができる。いくつかの実施形態では、結腸 15-PGDH 阻害は、投与の 30 分後に測定される。特定の実施形態では、結腸 15-PGDH 阻害は、4 時間で測定される。いくつかの実施形態では、適切な用量は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、0、15、20、30、40、50 mg/kg 又はそれを超える (これらの値の全ての値及び範囲を含む)。

30

40

【0307】

一実施形態では、肺、肝臓、腸、皮膚、心臓 (又は本明細書に開示される任意の他の器官) 15-PGDH 阻害は、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、3.5 時間、4 時間、4.5 時間、5 時間、5.5 時間、6 時間、6.5 時間、7 時間、7.5 時間、8 時間、8.5 時間、9 時間、9.5 時間、10 時間、15 時間、20 時間、24 時間、48 時間、72 時間又はそれを超えて (これらの値の間の全ての時間及び

50

範囲を含む)で本開示の化合物の適切な用量を使用して測定することができる。いくつかの実施形態では、肺15-PGDH阻害は、30分で測定される。特定の実施形態では、肺15-PGDH阻害は、4時間で測定される。いくつかの実施形態では、適切な用量は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、0、15、20、30、40、50mg/kg又はそれを超える(これらの値の全ての値及び範囲を含む)。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、約25%~100%の範囲、例えば、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%及びその任意のサブレンジで肺15-PGDH活性を阻害する。

【0308】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤(例えば、式I~VIIを有する)は、哺乳動物に10mg/kgで投与され、30分で結腸15-PGDH活性を約25%~100%の範囲、例えば、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、30分で結腸15-PGDH活性を約65%~100%の範囲(例えば、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%)及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、30分で結腸15-PGDH活性を約70%~100%の範囲(例えば、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%)及びその任意のサブレンジで阻害することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、30分で結腸15-PGDH活性を約80%~100%の範囲及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、30分で結腸15-PGDH活性を約90%~100%の範囲及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、30分で結腸15-PGDH活性を約95%~100%の範囲及びその任意のサブレンジで阻害する。以前に合成された15-PGDH阻害剤、例えば参照化合物C(例B)が10mpkで経口投与された場合、30分で結腸15-PGDH活性を阻害する効果が十分ではなかったため、これは、予想外で且つ驚くべき結果である。実際、参照化合物Cは、-55.2%の阻害が示すように、結腸15-PGDH活性を実際に増加させた。

【0309】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤(例えば、式I~VIIを有する)は、哺乳動物に10mg/kgで投与され、4時間で結腸15-PGDH活性を約25%~100%の範囲、例えば、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、4時間で結腸15-PGDH活性を約65%~100%の範囲(例えば、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%)及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、4時間で結腸15-PGDH活性を約70%~100%の範囲(例えば、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%)及びその任意のサブレンジで阻害することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、4時間で結腸15-PGDH活性を約80%~100%の範囲及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、4時間で結腸15-PGDH活性を約80%~98%の範囲及びその任意のサブレンジで阻害す

10

20

30

40

50

る。

【0310】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I~VIIを有する）は、哺乳動物に10mg/kgで投与され、30分で肺、肝臓、腸、皮膚、心臓（又は本明細書に開示の他の任意の臓器）15-PGDH活性を、約25%~100%の範囲、例えば、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、30分で肺15-PGDH活性を約65%~100%の範囲（例えば、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%）及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、30分で肺15-PGDH活性を約70%~100%の範囲（例えば、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%）及びその任意のサブレンジで阻害することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、30分で肺15-PGDH活性を約80%~100%の範囲及びその任意のサブレンジで阻害する。

10

【0311】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I~VIIを有する）は、哺乳動物に10mg/kgで投与され、4時間で肺、肝臓、腸、皮膚、心臓（又は本明細書に開示の他の任意の臓器）15-PGDH活性を、約25%~100%の範囲、例えば、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、4時間で肺15-PGDH活性を約65%~100%の範囲（例えば、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%）及びその任意のサブレンジで阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、4時間で肺15-PGDH活性を約70%~100%の範囲（例えば、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約100%）及びその任意のサブレンジで阻害することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、哺乳動物に10mg/kgで投与された場合、4時間で肺15-PGDH活性を約80%~100%の範囲及びその任意のサブレンジで阻害する。

20

30

【0312】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I~VII）は、50分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、60分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、70分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、80分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I~VII）は、90分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I~VII）は、100分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、110分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、120分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、130分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、145分を超えるヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、65から少なくとも145の範囲（例えば、65、70、80、90、100、110、120

40

50

、130、140、150、160、170、180、190、200又はそれを超える（それらの間の全ての値及び範囲を含む））ヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。

【0313】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I~VIIII）は、以前に開示された15-PGDH阻害剤と比較して、より良好なヒトミクロソーム安定性を有する。例えば、国際公開第2013/158649号パンフレット、国際公開第2015/065716号パンフレット、国際公開第2016/144958号パンフレット、国際公開第2016/168472号パンフレット、国際公開第2018/017582号パンフレット、国際公開第2018/102552号パンフレット、国際公開第2018/145080号パンフレット、国際公開第2018/187810及び国際公開第2018/218251号パンフレットを参照されたい。これらの各開示はあらゆる目的のためにその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも15分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも25分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも35分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも45分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも55分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも65分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも75分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも85分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも95分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも100分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも110分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤より少なくとも120分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、以前に開示された15-PGDH阻害剤のミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ より15分～約120分長い範囲のヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。

【0314】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I~VIIII）は、参照化合物C（例B）より少なくとも40分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも70分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも80分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも90分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも100分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも110分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照

化合物Cより少なくとも120分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより70分～約120分長い範囲のヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。

【0315】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I-VIII）は、10分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、50分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、60分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、70分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、80分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、90分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、100分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、110分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、120分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、130分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、140分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、145分を超えるマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、65から少なくとも145の範囲（例えば、65、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200又はそれを超える（それらの間の全ての値及び範囲を含む））マウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。

【0316】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I~VIII）は、参照化合物C（例B）より少なくとも10分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも20分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも30分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも40分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも50分長いヒトミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも60分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも70分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも80分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも90分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも100分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも110分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも120分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも130分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤は、参照化合物Cより少なくとも140分長いマウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。いくつかの実施形態では、本開

示の15-PGDH阻害剤は、65から少なくとも145の範囲（例えば、65、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200又はそれを超える（それらの間の全ての値及び範囲を含む））マウスミクロソーム安定性 $T_{1/2}$ を有する。

【0317】

PGE2誘導のためのEC₅₀は、IL1- β で24時間処理したA549細胞を用いて決定される。いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I-VIII）は、PGE2誘導のEC₅₀が10nM以下である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、5nM以下である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、4nM以下である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、3nM以下である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、2nM以下である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、1nM以下である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、10nM～約0.01nM（これらの値の間の全ての値及びサプレンジを含む）である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤、例えば、上で参照されている刊行物に開示されている阻害剤の少なくとも4分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤の少なくとも8分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤の少なくとも10分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤の少なくとも15分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤の少なくとも20分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤の少なくとも30分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤の少なくとも40分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤の少なくとも50分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、以前に開示された15-PGDH阻害剤の少なくとも10分の1～50分の1である。

【0318】

いくつかの実施形態では、本開示の15-PGDH阻害剤（例えば、式I～VIII）のEC₅₀は、参照化合物C（例B）の少なくとも5分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも10分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも15分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも20分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも25分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも30分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも35分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも40分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも45分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの少なくとも50分の1である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、参照化合物Cの5分の1で～50分の1である。

【0319】

特定の実施形態では、ia) 2.5 μ M濃度で、15-PGDHルシフェラーゼ融合構築物を発現するVaco503レポーター細胞株を刺激して、70を超えるルシフェラーゼアウトプットレベルにすることができる（100の値がベースラインを超えるレポーターアウトプットの倍増を示すスケールを使用）、iia) 2.5 μ Mの濃度で、15-PGDHルシフェラーゼ融合構築物を発現するV9mレポーター細胞株を刺激して、75を超えるルシフェラーゼアウトプットレベルにすることができる、iii) 7.5 μ Mの濃度で、15-PGDHルシフェラーゼ融合構築物を発現するLS174Tレポーター細胞株を刺激して、70を超えるルシフェラーゼアウトプットレベルにすることができる、iva) 7.5 μ Mの濃度で、TK-レニラルシフェラーゼレポーターを発現する陰性対照V9m細胞株を、20を超えるレベルまで活性化しない、及びv) 1 μ M未満のIC₅₀で組換え15-PGDHタンパク質の酵素活性を阻害する、式（I～VIII）を有

する15-PGDH阻害剤を選択することができる。

【0320】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、i b) 2.5 μ M濃度で、15-PGDHルシフェラーゼ融合構築物を発現するVaco503レポーター細胞株を刺激して、ルシフェラーゼアウトプットを増加させることができ、i i b) 2.5 μ M濃度で、15-PGDHルシフェラーゼ融合構築物を発現するV9mレポーター細胞株を刺激して、ルシフェラーゼ出力を増加させることができ、i i i b) 7.5 μ M濃度で、15-PGDHルシフェラーゼ融合構築物を発現するLS174Tレポーター細胞株を刺激してルシフェラーゼ出力を増加させることができ、i v b) 7.5 μ M濃度で、TK-レニラルシフェラーゼレポーターを発現する陰性対照V9m細胞株を、ルシフェラーゼレベルがバックグラウンドの20%を超えるまでに活性化せず、v b) 1 μ M未満のIC₅₀で、組換え15-PGDHタンパク質の酵素活性を阻害する。

10

【0321】

いくつかの実施形態では、化合物又は15-PGDH阻害剤は、組換え15-PGDHの酵素活性を、約5 nM～約10 nMの15-PGDH濃度において、1 μ M未満のIC₅₀、250 nM未満のIC₅₀、50 nM未満のIC₅₀、10 nM未満のIC₅₀、5 nM未満のIC₅₀、約2.5 nM～約10 nM又は約2.5 nM未満のIC₅₀で阻害することができる。

【0322】

本明細書中に記載される15-PGDH阻害剤は、15-PGDH及び／若しくはプロスタグランジンレベルの低下に関連する疾患の予防又は治療のために、且つ／又は対象のプロスタグランジンレベルを増加させることが望ましい場合に使用することができる。例えば、上記のように、プロスタグランジンが毛髪成長において重要な役割を果たしていることが知られている。具体的には、毛包の種々の区画又はそれらの隣接する皮膚環境における、プロスタグランジンの種々の型(A₂、F_{2a}、E₂)の内部貯蔵は、毛髪密度の維持及び増加に必須であることが示されている(Colombe L et al., 2007, Exp. Dermatol., 16(9), 762-9)。プロスタグランジンの分解に関与する15-PGDHが毛包真皮乳頭に存在し、プロスタグランジン、特にPGF_{2a}及びPGE₂を不活化して、頭皮損傷及び脱毛症を引き起こすことが報告されている(Michelet J F et al., 2008, Exp. Dermatol., 17(10), 821-8)。したがって、プロスタグランジンを分解する15-PGDHに対して抑制又は阻害活性を有する本明細書に記載の化合物は、頭皮損傷を改善し、脱毛症を予防し、毛髪成長を促進することができ、脱毛症の予防及び毛髪成長の促進のための医薬組成物に使用することができる。

20

30

【0323】

他の実施形態では、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、皮膚及び／若しくは皮膚付属器官の色素沈着を促進及び／若しくは誘導及び／若しくは刺激するための医薬組成物において、且つ／又は皮膚及び／若しくは皮膚付属器官の脱色素及び／若しくは白化を予防及び／若しくは制限する薬剤として、特に白髪を予防及び／又は制限する薬剤として使用することができる。

40

【0324】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、皮膚の色素沈着及び／若しくは発毛を促進及び／若しくは刺激し、脱毛を抑制し、且つ／又は皮膚損傷若しくは炎症(例えば、物理的若しくは化学的刺激物及び／又はUV暴露によって引き起こされる皮膚損傷)を治療するために、対象の被覆に例えば局所適用で適用することができる。

【0325】

さらに他の実施形態では、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、心血管疾患及び／又は血管不全の疾患、例えばレイノー病、バージャー病、糖尿病性神経障害及び肺動脈高血圧症の予防又は治療のための医薬組成物に使用することができる。体内で産生されるプロスタグランジン相同体を含むプロスタグランジンは、血管壁の適切な作用を維持する

50

こと、特に、血流のための血管拡張に寄与すること、血小板凝集を防止すること及び血管壁を囲む平滑筋の増殖を調節することは知られている (Yan, Cheng et Al., 2006, J. Clin., Invest)。さらに、プロスタグランジンの産生抑制又はその活性消失により、血管壁内皮の変性、血小板凝集、平滑筋における細胞機構の機能不全が引き起こされる。なかでも、肺動脈性肺高血圧症を含む高血圧症患者では、血管内のプロスタグランジンの産生が減少していることが示された。

【0326】

他の実施形態では、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、口腔、腸及び／又は胃腸の損傷若しくは疾患又は口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎及び胃潰瘍などの炎症性腸疾患の予防又は治療のための医薬組成物に使用することができる。代表的な胃腸疾患である胃炎及び胃潰瘍は、胃腸の粘膜が胃酸で消化されて潰瘍を形成する病態と定義されている。一般に粘膜、粘膜下層、筋層及び漿膜からなる胃壁では、胃潰瘍は粘膜下層及び筋層を損傷することさえあるが、胃炎は粘膜のみを損傷する。胃炎及び胃潰瘍の罹患率は比較的高いが、その原因は未だ明らかになっていない。これまで、それらは、攻撃因子と防御因子のアンバランス、すなわち胃酸若しくはペプシンの分泌の増加などの攻撃因子の増加又は胃粘膜の構造的若しくは形態的欠損、粘液や重炭酸イオン分泌の減少、プロスタグランジン産生の減少などの防御因子の減少によって生じることが知られている。

【0327】

現在利用可能な胃炎及び胃潰瘍の治療薬は、胃酸の分泌に影響を与えないが、既に産生されている胃酸を中和する制酸剤、胃酸分泌阻害剤、プロスタグランジン分泌促進剤及び胃壁のコーティング剤などの防御因子を強化するための様々な薬物を含む。特に、プロスタグランジンは、胃粘膜を保護及び防御するための機構を維持するのに必須であることが知られている (Wallace J L., 2008, Physiol Rev., 88 (4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, Journal of Physiology and Pharmacology, 56 (5))。上記を考慮すると、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、胃粘膜を保護するプロスタグランジンを分解する15-PGDHに対する抑制活性又は阻害活性を示すため、胃腸疾患、特に胃炎及び胃潰瘍の予防又は治療に有効であり得る。

【0328】

さらに、15-PGDH阻害剤は、放射線による毒性、化学療法による毒性及び化学療法によって誘発される粘膜炎などの他の形態の腸傷害からも保護することが期待されるであろう。

【0329】

腎臓では、プロスタグランジンは、腎血流を調節し、腎血管と尿細管の両方の作用による尿形成を調節する役割を果たしている可能性がある。臨床試験において、PGE₁は、慢性腎疾患患者のクレアチニンクリアランスの改善、腎移植患者の移植片拒絶反応及びシクロスポリン毒性の予防、糖尿病性腎症患者の尿中アルブミン排泄率及びN-アセチルβ-D-グルコサミニダーゼレベルの低下に用いられている (Porter, Am., 1989, J. Cardiol., 64: 22E-26Eを参照)。さらに、米国特許第5,807,895号明細書には、PGE₁、PGE₂及びPGI₂などのプロスタグランジンの静脈内投与によって腎機能障害を防止する方法が開示されている。さらに、プロスタグランジンが腎臓で血管拡張剤として働き、したがって、腎臓でのプロスタグランジン産生の抑制が腎機能障害を起こすことが報告されている (Hao, C M, 2008, Annu Rev Physiol, 70, 357. about. 77)。

【0330】

したがって、プロスタグランジンを分解する15-PGDHに対して抑制活性又は阻害活性を有する本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、腎機能障害に関連する腎疾患の予防又は治療に有効であり得る。

【0331】

本明細書で使用される「腎機能障害」という用語は、以下のような発現を含む：正常より低いクレアチニークリアランス、正常より低いクレアチニン自由水クリアランス、正常より高い、血中尿素、窒素、カリウム及び／若しくはクレアチニンのレベル、ガンマグルタミルシンテターゼ、アラニンホスファチダーゼ、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ若しくはβ-w-ミクログロブリンなどの腎酵素の活性の変化並びにマクロアルブミン尿の正常レベルを超える増加。

【0332】

PGE₁、PGE₂及びPGF_{2a}を含むプロスタグランジンは、骨吸収及び骨形成を刺激して、骨の体積及び強度を増大させることも示されている（H. Kawaguchi et al., Clinical Orthop. Rel. Res., 313, 1995; J. Keller et al., Eur. Jr. Exp. Musculoskeletal Res., 1, 1992, 8692）。前述したように、15-PGDHがプロスタグランジンの活性を阻害することを考慮すると、15-PGDH活性の阻害は15-PGDHにより阻害される骨吸収や骨形成の促進につながる可能性がある。したがって、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、15-PGDH活性を阻害することによって骨吸収及び骨形成を促進するのに有効であり得る。15-PGDH阻害剤は、骨密度を増加させるために、骨粗鬆症を治療するために、骨折の治療を促進するために、骨手術若しくは関節置換術後、治療を促進するために又は骨対骨インプラント、骨対人工インプラント、歯科インプラント及び骨移植片の治療を促進するために使用することもできる。

【0333】

さらに他の実施形態では、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、15-PGDH発現癌を治療するのに有効であり得る。15-PGDHの阻害は、15-PGDH発現癌の成長、増殖及び転移を阻害することができる。

【0334】

さらに他の実施形態において、本明細書に記載される15-PGDH阻害剤は、創傷治療に有効であり得る。様々なプロスタグランジンの中で、PGE₂が創傷治療のメディエーターとして働くことが知られている。したがって、皮膚が創傷又は火傷によって損傷した場合、15-PGDH活性の阻害は、PGE₂による創傷又は火傷の治療効果を生じ得る。

【0335】

さらに、上述したように、プロスタグランジンレベルの増加は、ベーターカテニン媒介転写活性の増加により、Wntシグナル伝達経路を介したシグナル伝達を刺激することが示されている。Wntシグナル伝達は、組織幹細胞が用いる重要な経路であることが知られている。したがって、本明細書に記載される15-PGDH阻害剤は、肝臓、結腸及び骨髄を含む臓器における組織再生又は修復の促進を含む目的のために、組織幹細胞数を増加させるために利用され得る。さらに、本明細書に記載される15-PGDH阻害剤は、以下に限定はされないが、脳、眼、角膜、網膜、肺、心臓、胃、小腸、脾臓、脾臓のβ細胞、腎臓、骨、軟骨、末梢神経を含むさらなる臓器における組織再生又は修復を促進するために利用され得る。

【0336】

組織の損傷及び組織修復の必要性を引き起こす又は関連し、したがって本明細書に記載の方法を用いた治療又は改善に好適な症候性病態、外傷、慢性病態、医学的介入又は他の病態としては、以下に限定はされないが、急性冠症候群、急性肺障害（ALI）、急性心筋梗塞（AMI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、動脈閉塞疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損症、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、脳浮腫、脳灌流圧低下、バジャー病、火傷、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発神経障害、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、鬱血性心不全、結合組織損傷、打撲傷、冠動脈疾患（CAD）、重症肢虚血（CLI）、クローン病、深部静脈血栓症、深い傷、潰瘍治療の遅延、損傷治療の遅延、糖尿病（I型及びII型）、糖尿病性神経障害、糖尿病誘発性虚血、播種性血管内凝固症候群（DI

C)、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、凍傷、遺伝性出血性抹消血管拡張症、虚血性血管疾患、高濃度酸素障害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷腱、間欠性跛行、超虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流障害、左主幹部病変、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患(PAD)、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢神経疾患、末梢血管疾患、前癌、肺浮腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、臓器移植、脊髄損傷、脳卒中、軟骨下骨嚢胞、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性脳虚血発作(TIA)、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル＝リンドウ症候群及び組織又は臓器の創傷が挙げられる。

10

【0337】

本開示の方法を用いた治療又は改善に好適な組織の損傷及び組織修復の必要性を引き起こす又は関連する遺伝性障害、症候性病態、外傷、慢性病態、医学的介入又は他の病態の他の具体例としては、手術、化学療法、放射線療法又は細胞、組織若しくは臓器の移植(transplant)又は移植(graft)から生じる虚血が挙げられる。

【0338】

様々な実施形態では、本明細書に記載の方法は、脳血管虚血、心筋虚血、肢虚血(CLI)、心筋虚血(特に慢性心筋虚血)、虚血性心筋症、脳血管虚血、腎虚血、肺虚血、腸虚血などを治療するのに適している。

【0339】

いくつかの実施形態では、虚血は、急性冠症候群、急性肺障害(ALI)、急性心筋梗塞(AMI)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、動脈閉塞疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損症、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、脳浮腫、脳灌流圧低下、バージャー病、火傷、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発神経障害、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、鬱血性心不全、結合組織損傷、打撲傷、冠動脈疾患(CAD)、重症肢虚血(CLI)、クローン病、深部静脈血栓症、深い傷、潰瘍治癒の遅延、損傷治癒の遅延、糖尿病(I型及びII型)、糖尿病性神経障害、糖尿病誘発性虚血、播種性血管内凝固症候群(DIC)、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、遺伝性出血性抹消血管拡張症、虚血性血管疾患、高濃度酸素障害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷腱、間欠性跛行、超虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流障害、左主幹部病変、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患(PAD)、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢神経疾患、末梢血管疾患、前癌、肺浮腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、臓器移植、脊髄損傷、脳卒中、軟骨下骨嚢胞、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性脳虚血発作(TIA)、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル＝リンドウ症候群及び組織又は臓器の創傷の少なくとも1つと関連し得る。

20

30

【0340】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、ドナー移植片としての幹細胞調製物の適合性を高めるために、又は移植に必要とされる臍帯血の単位数を減少させるために、対象の末梢血造血幹細胞又は臍帯幹細胞などの造血幹細胞の調製物に投与することができる。

40

【0341】

造血幹細胞は、骨髄系(例えば、単球及びマクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、赤血球、巨核球/血小板、樹状細胞)及びリンパ系(例えば、T細胞、B細胞、NK細胞)並びに当技術分野で知られている他のものを含む、生物の全ての血液細胞型を生じさせる多能性幹細胞である(例えば、Fei, R.らの米国特許第5,635,387号明細書、McGlaveらの米国特許第5,460,964号明細書、Simmons, P.らの米国特許第5,677,136号明細書、Tsukamotoらの米国特許第5,

50

750, 397号明細書、Schwartzらの米国特許第5,759,793号明細書、DiGustoらの米国特許第5,681,599号明細書、Tsukamotoらの米国特許第5,716,827号明細書を参照)。造血幹細胞(HSC)は、生物の生涯にわたって成熟血液細胞のレパトリ全体を生成することができる単分化能の造血前駆細胞(HPC)を生じる。

【0342】

造血幹細胞及び造血前駆細胞は、別段の記載がない限り、本明細書では一般に造血幹細胞又は造血幹・前駆細胞(HSPC)として記載され、抗原マーカーCD34(CD34⁺)の存在によって同定される細胞又は集団を指すことができる。いくつかの実施形態では、造血幹細胞は、抗原マーカーCD34の存在及び細胞系(lin)マーカーの非存在によって同定され得、したがって、CD34⁺/lin⁻細胞と特徴付けられる。

10

【0343】

本明細書に記載の方法で使用される造血幹細胞は、造血幹・前駆細胞の任意の適切な供給源から得ることができ、造血幹細胞の高精製集団として又は約0.01%~約100%の造血幹細胞を含む組成物として提供され得る。例えば、造血幹細胞は、組成物、例えば、未分画骨髄(造血幹細胞が骨髄細胞集団の約1%未満含まれる)、臍帯血、胎盤血、胎盤、胎児血液、胎児肝臓、胎児脾臓、ホウオートンゼリー又は動員末梢血において提供され得る。

【0344】

造血幹細胞の供給源は、単離されるか、又は造血起源の細胞を含む身体の臓器から得ることができる。単離された細胞は、それらの元の環境から除去される細胞を含むことができる。例えば、細胞は、天然の状態でそれに通常付随する成分の一部又は全部から分離されている場合、単離されている。例えば、「単離された細胞集団」、「単離された細胞源」又は「単離された造血幹細胞」などは、本明細書で使用される場合、それらの天然の細胞環境及び組織又は臓器の他の成分との会合からの(すなわち、それはインビボ物質と有意に関連していない)1つ以上の細胞のインビトロ又はエキソビボ分離を指す。

20

【0345】

造血幹細胞は、大腿骨、股関節、肋骨、胸骨及び他の骨を含む成人の骨髄から得るか又は単離することができる。造血幹細胞を含有する骨髄穿刺液は、注射針及び注射器を使用して、股関節から直接得るか又は単離することができる。造血幹細胞の他の供給源としては、臍帯血、胎盤血、動員末梢血、ホウオートンゼリー、胎盤、胎児血液、胎児肝臓又は胎児脾臓が挙げられる。特定の実施形態では、治療用途に使用するのに十分な量の造血幹細胞を採取するのに、ドナーの幹・前駆細胞を動員する必要がある得る。

30

【0346】

「造血幹細胞動員」とは、幹細胞移植に先立って、白血球の分離を目的として、骨髄から末梢血循環へ幹細胞を放出することを指す。ドナーから採取される幹細胞の数を増加させることにより、治療用途に利用可能な幹細胞数を有意に改善することができる。動員を刺激するために、造血成長因子、例えば、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)又は化学療法薬がしばしば用いられる。市販の幹細胞動員薬が存在しており、G-CSFと併用して、対象に移植するのに十分な量の造血幹・前駆細胞を動員することができる。例えば、移植に十分な数の造血細胞を採取するために、G-CSF及びMozobil(Genzyme Corporation)をドナーに投与することができる。造血幹細胞を動員する他の方法は、当業者に明らかである。

40

【0347】

いくつかの実施形態では、造血幹細胞は臍帯血から得られる。臍帯血は当技術分野で知られた技術によって採取することができる(例えば、米国特許第7,147,626号明細書及び同第7,131,958号明細書を参照(このような方法論のために参照により本明細書に組み込まれる))。

【0348】

一実施形態では、造血幹細胞は、多能性幹細胞源、例えば、人工多能性幹細胞(iPS

50

C) 及び胚性幹細胞 (ESC) から得ることができる。本明細書で使用される場合、「人工多能性幹細胞」又は「iPSC」という用語は、多能性状態にリプログラミングされた非多能性細胞を指す。対象の細胞が多能性状態にリプログラミングされると、細胞はその後、造血幹細胞又は造血前駆細胞などの所望の細胞型にプログラミングすることができる。本明細書中で使用される場合、用語「リプログラミング」は、細胞の効力をより未分化状態に増加させる方法を指す。本明細書で使用される場合、用語「プログラミング」は、細胞の効力を減少させるか、又は細胞をより分化した状態に分化させる方法を指す。

【0349】

いくつかの実施形態では、造血幹細胞は、本明細書に記載される1種以上の15-PGDH阻害剤とエクスピボで投与又は接触させて、治療組成物を提供することができる。一実施形態では、治療組成物は、エクスピボにて1種以上の15-PGDH阻害剤で処理された造血幹細胞の集団を含むことができる。特定の実施形態では、増強された造血幹細胞を含む治療組成物は、全骨髄、臍帯血又は動員末梢血である。

【0350】

特定の実施形態では、治療組成物は細胞集団を含み、その細胞集団は約95%～約100%造血幹細胞である。本開示は、部分的に、高度に精製された造血幹細胞の治療組成物、例えば、細胞集団を含み、その細胞は約95%の造血幹細胞を含む組成物を使用することにより、幹細胞治療の効率を改善し得ることを意図する。現在実施されている移植方法は、一般に、造血幹細胞が全細胞集団の1%未満である、細胞の未分画混合物を使用する。

【0351】

いくつかの実施形態では、治療組成物は、細胞集団を含み、その細胞集団は約0.1%未満、0.5%未満、1%未満、2%未満、5%未満、10%未満、15%未満、20%未満、25%未満又は30%未満の造血幹細胞を含む。いくつかの実施形態では、細胞集団は、約0.1%未満、0.5%未満、1%未満、2%未満、5%未満、10%未満、15%未満、20%未満、25%未満又は30%未満の造血幹細胞を含む。他の実施形態では、細胞集団は、約0.1%～約1%、約1%～約3%、約3%～約5%、約10%～15%、約15%～20%、約20%～25%、約25%～30%、約30%～35%、約35%～40%、約40%～45%、約45%～50%、約60%～70%、約70%～80%、約80%～90%、約90%～95%又は約95%～約100%の造血幹細胞を含む。

【0352】

本開示の治療組成物中の造血幹細胞は、治療組成物が投与される対象に対して、自己 (autologous) / 自己 (autogeneic) (「自己 (self)」) 又は非自己 (non-autologous) (「非自己 (non-self)」)、例えば、同種異系、同系又は異種) であり得る。本明細書で使用される場合、「自己 (Autologous)」は、同じ対象由来の細胞を指す。本明細書で使用される場合、「同種異系」は、比較する細胞と遺伝的に異なる同種の細胞を指す。本明細書で使用される場合、「同系」は、比較する細胞と遺伝的に同一である異なる対象の細胞を指す。本明細書で使用される場合、「異種」は、比較する細胞とは異なる種の細胞を指す。

【0353】

本開示の方法で使用する造血幹細胞は、骨髄穿刺液、臍帯血又は動員末梢血 (動員白血球除去産物) から、T細胞、B細胞、NK細胞、樹状細胞、単球、顆粒球、赤血球細胞などの成熟造血細胞及びそれらの単分化能前駆体が枯渇し得る。成熟、前駆細胞は、免疫枯渇により、例えばいわゆる「系統」抗原のパネル: CD2、CD3、CD11b、CD14、CD15、CD16、CD79、CD56、CD123及びCD235aに結合する抗体で固体基質を標識することによって枯渇される。続く工程で、細胞集団をさらに精製することができ、ここでは、CD34⁺抗原に結合する抗体で標識された基質を使用して、原始造血幹細胞を単離する。種々の細胞源から幹・前駆細胞を精製するためのキットが市販されており、特定の実施形態では、これらのキットは本明細書に記載の方法で使用するのに好適である。

【0354】

一実施形態では、治療組成物中の造血幹細胞の量は、少なくとも 0.1×10^5 個、少なくとも 0.5×10^5 個、少なくとも 1×10^5 個、少なくとも 5×10^5 個、少なくとも 10×10^5 個、少なくとも 0.5×10^6 個、少なくとも 0.75×10^6 個、少なくとも 1×10^6 個、少なくとも 1.25×10^6 個、少なくとも 1.5×10^6 個、少なくとも 1.75×10^6 個、少なくとも 2×10^6 個、少なくとも 2.5×10^6 個、少なくとも 3×10^6 個、少なくとも 4×10^6 個、少なくとも 5×10^6 個、少なくとも 10×10^6 個、少なくとも 15×10^6 個、少なくとも 20×10^6 個、少なくとも 25×10^6 個又は少なくとも 30×10^6 個である。

【0355】

一実施形態では、治療組成物中の造血幹細胞の量は、一部若しくは単一の臍帯血中の造血幹細胞の量であるか、又は少なくとも 0.1×10^5 個/kg体重、少なくとも 0.5×10^5 個/kg体重、少なくとも 1×10^5 個/kg体重、少なくとも 5×10^5 個/kg体重、少なくとも 10×10^5 個/kg体重、少なくとも 0.5×10^6 個/kg体重、少なくとも 0.75×10^6 個/kg体重、少なくとも 1×10^6 個/kg体重、少なくとも 1.25×10^6 個/kg体重、少なくとも 1.5×10^6 個/kg体重、少なくとも 1.75×10^6 個/kg体重、少なくとも 2×10^6 個/kg体重、少なくとも 2.5×10^6 個/kg体重、少なくとも 3×10^6 個/kg体重、少なくとも 4×10^6 個/kg体重、少なくとも 5×10^6 個/kg体重、少なくとも 10×10^6 個/kg体重、少なくとも 15×10^6 個/kg体重、少なくとも 20×10^6 個/kg体重、少なくとも 25×10^6 個/kg体重又は少なくとも 30×10^6 個/kg体重である。

【0356】

1種以上の15-PGDH阻害剤を投与された造血幹細胞の調製物及び／又は造血幹細胞及び1種以上の15-PGDH阻害剤を含む治療組成物は、造血幹細胞移植の改善及び虚血若しくは虚血損傷組織の治療並びに細胞動員による虚血組織のさらなる損傷の減少及び／又は虚血組織の損傷の修復、虚血組織における血管新生の改善、虚血部位における組織再生の改善、虚血組織のネクロシス若しくはアポトーシスの減少及び／又は虚血部位における細胞生存の増加に使用することができる。特定の実施形態では、15-PGDH阻害剤で処理された造血幹細胞の調製物並びに／又は15-PGDH阻害剤及び造血幹細胞の治療組成物は、骨髄除去療法を受けたか又は受ける予定の対象など、造血再構成を必要とする対象に有用である。

【0357】

15-PGDH阻害剤で処理された造血幹細胞の調製物並びに／又は15-PGDH阻害剤及び造血幹細胞の治療組成物で治療することができる対象には、様々なタイプの白血病、貧血、リンパ腫、骨髄腫、免疫不全障害及び固形腫瘍を有するか又はそれらと診断された対象が含まれ得る。対象には、悪性疾患に対する治療の過程中又は遺伝子治療の一部におけるなどの、幹細胞移植又は骨髄移植の候補であるヒトも含まれる。対象には、同種移植のために幹細胞又は骨髄を提供する個体又は動物も含まれ得る。特定の実施形態では、対象は骨髄破壊的照射療法又は化学療法を受けたことがあるか、又は骨髄破壊をもたらす急性放射線又は化学的損傷を経験したことがある。特定の実施形態では、対象は、様々な癌治療中などに、放射線療法又は化学療法を受けたことがある。典型的な対象には、薬剤又は幹細胞若しくは骨髄移植によって調節され得る1つ以上の生理活性の異常な量（「正常な」又は「健常」な対象より低い又は高い量）を示す動物が含まれる。

【0358】

15-PGDH阻害剤で処理された造血幹細胞の調製物並びに／又は15-PGDH阻害剤及び造血幹細胞の治療組成物で処置され得る対象には、癌のための化学療法又は放射線療法を受けている対象並びに非悪性血液障害、特に免疫不全（例えば、SCID、ファンコーニ貧血、重症再生不良性貧血若しくは先天性ヘモグロビン異常症又はとりわけハーラー病、ハンター病、マンノシドーシスなどの代謝性蓄積症）或いは癌、特に急性白血病、慢性白血病（骨髄性又はリンパ性）、リンパ腫（ホジキン又は非ホジキン）、多発性骨

10

20

30

40

50

髄腫、骨髄異形成症候群などの血液悪性腫瘍又は固形腫瘍（乳癌、卵巣癌、脳癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、皮膚癌、肝癌若しくは膵癌を含む）などの非血液学的癌に罹患している（例えば、苦しんでいる）対象も含まれ得る。

【0359】

対象には、再生不良性貧血、免疫障害（重症複合免疫不全症候群又はループス）、骨髄異形成、サラセミア、鎌状赤血球症又はウィスコット-アルドリッチ症候群に罹患している対象も含まれ得る。いくつかの実施形態では、対象は、放射線療法、化学療法又はジドブジン、クロラムフェニコール若しくはガンシクロビルなどの骨髄抑制薬による治療などの別の一次治療の望ましくない副作用又は合併症の結果である障害に罹患している。このような障害としては、好中球減少症、貧血、血小板減少症及び免疫機能不全が挙げられる。他の対象は、骨髄の幹細胞又は前駆細胞の損傷を引き起こす感染（例えば、ウイルス感染、細菌感染又は真菌感染）によって引き起こされる障害を有し得る。

10

【0360】

さらに、以下の病態を患っている対象も、15-PGDH阻害剤処理造血幹細胞の調製物並びに／又は15-PGDH阻害剤及び造血幹細胞の治療組成物を使用する治療の恩恵を受けることができる：リンパ球減少症、リンパ漏、リンパ鬱滞、赤血球減少症、赤芽球変性障害、赤芽球減少症、白赤芽球症、赤血球崩壊、サラセミア、骨髄異形成、骨髄線維症、血小板減少症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、免疫性（自己免疫性）血小板減少性紫斑病（ITP）、HIV誘発性ITP、骨髄異形成、血栓性疾患、血小板増加症、先天性好中球減少症（コストマン症候群、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群など）、腫瘍関連好中球減少症、小児及び成人周期性好中球減少症、感染後好中球減少症、骨髄異形成症候群、化学療法及び放射線療法に伴う好中球減少症、慢性肉芽腫性疾患、ムコ多糖症、ダイヤモンド・ブラックファン貧血、鎌状赤血球症又はベータサラセミアメジャー。

20

【0361】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤処理造血幹細胞の調製物及び／又は15-PGDH阻害剤及び造血幹細胞の治療組成物は、虚血組織を処置するため、又は組織虚血に関連する1つ以上の症状（臓器機能の損傷又は喪失（脳、腎臓又は心臓機能の損傷又は喪失を含むが、これらに限定されない）、痙攣、跛行、しびれ、刺痛、脱力、疼痛、創傷治癒の減少、炎症、皮膚変色及び壊疽を含むが、これらに限定されない）を治療若しくは改善するための細胞療法において使用することができる。

30

【0362】

一実施形態では、対象は、虚血組織又は虚血によって損傷した組織の少なくとも1つの症状を示す。特定の実施形態では、対象は、虚血組織又は虚血によって損傷した組織を有するか又はそのリスクがあるヒト、例えば、糖尿病、末梢血管疾患、閉塞性血栓性血管炎、血管炎、心血管疾患、冠動脈疾患若しくは心不全若しくは脳血管疾患、心血管疾患又は脳血管疾患を有する対象である。

【0363】

虚血を引き起こす若しくは虚血に関連するか、又は対象の虚血のリスクを増大させるか、又は対象に虚血の1つ以上の症状を生じさせ、したがって、本明細書に記載の方法を用いた治療又は改善に好適である、遺伝性障害、症候性病態、外傷、慢性病態、医学的介入又は他の病態の具体例としては、以下に限定はされないが、急性冠症候群、急性肺障害（ALI）、急性心筋梗塞（AMI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、動脈閉塞疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損症、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、脳浮腫、脳灌流圧低下、バージャー病、火傷、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発神経障害、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、鬱血性心不全、結合組織損傷、打撲傷、冠動脈疾患（CAD）、重症肢虚血（CLI）、クローン病、深部静脈血栓症、深い傷、潰瘍治癒の遅延、損傷治癒の遅延、糖尿病（I型及びII型）、糖尿病性神経障害、糖尿病誘発性虚血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、凍傷、遺伝性出血性抹消血管拡張症、虚血性血管疾患、高濃度酸素障害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、

40

50

損傷腱、間欠性跛行、超虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流障害、左主幹部病変、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患（PAD）、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢神経疾患、末梢血管疾患、前癌、肺浮腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、臓器移植、脊髄損傷、脳卒中、軟骨下骨嚢胞、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性脳虚血発作（TIA）、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル＝リンドウ症候群及び組織又は臓器の創傷が挙げられる。

【0364】

本開示の方法を用いた治療又は改善に好適な虚血を引き起こす若しくは虚血に関連するか、又は対象の虚血のリスクを増大させるか、又は対象に虚血の1つ以上の症状を生じさせる遺伝性障害、症候性病態、外傷、慢性病態、医学的介入又は他の病態の他の具体例としては、手術、化学療法、放射線療法又は細胞、組織若しくは臓器の移植又は移植から生じる虚血が挙げられる。

10

【0365】

様々な実施形態では、本明細書に記載の方法は、脳血管虚血、心筋虚血、肢虚血（CLI）、心筋虚血（特に慢性心筋虚血）、虚血性心筋症、脳血管虚血、腎虚血、肺虚血、腸虚血などを治療するのに適している。

【0366】

様々な実施形態において、本開示は、本明細書中に開示される治療用細胞組成物が、組織への血流、酸素供給、グルコース供給又は栄養素供給を増加させることが望ましい虚血組織を治療するために使用され得ることを意図している。

20

【0367】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、神経幹細胞、間葉幹細胞又は他の組織を生成し得る幹細胞などの組織幹細胞の調製物及び／又は多能性幹細胞の調製物に投与され得る。

【0368】

一実施形態では、組織幹細胞は、多能性幹細胞源、例えば、iPSC及びESCから得ることができる。

【0369】

いくつかの実施形態では、組織幹細胞及び／又は多能性幹細胞を、本明細書に記載の1種以上の15-PGDH阻害剤とエキスビボで投与又は接触させて、治療組成物を提供することができる。一実施形態では、治療組成物は、エキスビボにて1種以上の15-PGDH阻害剤で処理された組織幹細胞の集団を含むことができる。

30

【0370】

特定の実施形態では、治療組成物は細胞集団を含み、その細胞集団は約95%～約100%組織幹細胞である。本開示は、部分的に、高度に精製された組織幹細胞の治療組成物、例えば、細胞集団を含み、その細胞は約95%の組織幹細胞を含む組成物を使用することにより、幹細胞治療の効率を改善し得ることを意図する。

【0371】

いくつかの実施形態では、治療組成物は、細胞集団を含み、その細胞集団は約0.1%未満、0.5%未満、1%未満、2%未満、5%未満、10%未満、15%未満、20%未満、25%未満又は30%未満の組織幹細胞を含む。いくつかの実施形態では、細胞集団は、約0.1%未満、0.5%未満、1%未満、2%未満、5%未満、10%未満、15%未満、20%未満、25%未満又は30%未満の組織幹細胞を含む。I他の実施形態では、細胞集団は、約0.1%～約1%、約1%～約3%、約3%～約5%、約10%～15%、約15%～20%、約20%～25%、約25%～30%、約30%～35%、約35%～40%、約40%～45%、約45%～50%、約60%～70%、約70%～80%、約80%～90%、約90%～95%又は約95%～約100%の組織幹細胞を含む。

40

50

【0372】

本明細書に記載される治療組成物中の組織幹細胞は、治療組成物が投与される対象に対して、自己 (autologous) / 自己 (autogeneic) 又は非自己 (non-autologous) であり得る。

【0373】

1 種以上の 15-PGDH 阻害剤を投与された組織幹細胞の調製物並びに / 又は組織幹細胞及び 1 種以上の 15-PGDH 阻害剤を含む治療組成物は、組織幹細胞移植の改善、及び損傷組織の治療並びにさらなる組織損傷の減少、及び / 又は幹細胞動員による損傷組織の修復の強化、及び / 又は組織損傷部位における細胞生存の増加に使用することができる。

【0374】

組織の損傷及び組織修復の必要性を引き起こす又は関連し、したがって本明細書に記載の方法を用いた治療又は改善に好適な遺伝性障害、症候性病態、外傷、慢性病態、医学的介入又は他の病態としては、以下に限定はされないが、急性冠症候群、急性肺障害 (ALI)、急性心筋梗塞 (AMI)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、動脈閉塞疾患、動脈硬化症、関節軟骨欠損症、無菌性全身性炎症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、自己免疫疾患、骨折、脳浮腫、脳灌流圧低下、バージャー病、火傷、癌、心血管疾患、軟骨損傷、脳梗塞、脳虚血、脳卒中、脳血管疾患、化学療法誘発神経障害、慢性感染症、慢性腸間膜虚血、跛行、鬱血性心不全、結合組織損傷、打撲傷、冠動脈疾患 (CAD)、重症肢虚血 (CLI)、クローン病、深部静脈血栓症、深い傷、潰瘍治癒の遅延、損傷治癒の遅延、糖尿病 (I 型及び II 型)、糖尿病性神経障害、糖尿病誘発性虚血、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、塞栓性脳虚血、移植片対宿主病、凍傷、遺伝性出血性抹消血管拡張症、虚血性血管疾患、高濃度酸素障害、低酸素症、炎症、炎症性腸疾患、炎症性疾患、損傷腱、間欠性跛行、超虚血、虚血、虚血性脳疾患、虚血性心疾患、虚血性末梢血管疾患、虚血性胎盤、虚血性腎疾患、虚血性血管疾患、虚血再灌流障害、左主幹部病変、肢虚血、下肢虚血、心筋梗塞、心筋虚血、臓器虚血、変形性関節症、骨粗鬆症、骨肉腫、パーキンソン病、末梢動脈疾患 (PAD)、末梢動脈疾患、末梢性虚血、末梢神経疾患、末梢血管疾患、前癌、肺浮腫、肺塞栓症、リモデリング障害、腎虚血、網膜虚血、網膜症、敗血症、皮膚潰瘍、臓器移植、脊髄損傷、脳卒中、軟骨下骨嚢胞、血栓症、血栓性脳虚血、組織虚血、一過性脳虚血発作 (TIA)、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、腎臓の血管疾患、血管の炎症状態、フォンヒッペル-リンドウ症候群及び組織又は臓器の創傷が挙げられる。

【0375】

本発明の方法を用いた治療又は改善に好適な組織の損傷及び組織修復の必要性を引き起こす又は関連する遺伝性障害、症候性病態、外傷、慢性病態、医学的介入又は他の病態の他の具体例としては、手術、化学療法、放射線療法又は細胞、組織若しくは臓器の移植又は移植から生じる虚血が挙げられる。

【0376】

他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤は、ドナー骨髄移植片又はドナー造血幹細胞移植片の適合性を高めるために、骨髄移植片ドナー又は造血幹細胞ドナーに投与することができる。

【0377】

他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤は、対象において幹細胞を増加させるために又はドナー移植片としての骨髄の適合性を高めるために対象の骨髄に投与することもできる。

【0378】

さらに他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤は、骨髄移植片拒絶を軽減するために、骨髄移植片の生着を増強するために、造血幹細胞移植片若しくは臍帯血幹細胞移植片の生着を増強するために、且つ / 又は対象への移植に必要な臍帯血の単位数を減少させるために対象に投与することができる。投与は、例えば、放射線療法、化学療法又は免疫抑制療法による対象又は対象の骨髄の処置後であり得る。

10

20

30

40

50

【0379】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、他の処置又は成長因子の投与を減少させるために、骨髓移植、造血幹細胞移植又は臍帯血幹細胞移植のレシピエントに投与することができる。

【0380】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、骨髓移植後、臍帯血移植後、造血幹細胞の移植後、従来の化学療法後、放射線治療後並びに以下に限定されないが、再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓疾患からの好中球減少症、薬物性好中球減少症、免疫性好中球減少症、特発性好中球減少症及びHIV、CMV、パルボウイルス（これらに限定されない）を含むウイルスによる感染症後の疾患を含む疾患による好中球減少症を有する個体において、好中球の回復を増強するために対象に投与することができる。

10

【0381】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、骨髓移植後、臍帯血移植後、造血幹細胞の移植後、従来の化学療法後、放射線治療後並びに以下に限定されないが、再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓疾患からの血小板減少症、薬物性血小板減少症、免疫性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少症及びHIV、CMV、パルボウイルス（これらに限定されない）を含むウイルスによる感染症後の疾患を含む疾患による血小板減少症を有する個体において、血小板の回復を増強するために対象に投与することができる。

20

【0382】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、骨髓移植後、臍帯血移植後、造血幹細胞の移植後、従来の化学療法後、放射線治療後並びに以下に限定されないが、再生不良性貧血、骨髓異形成、骨髓線維症、他の骨髓疾患からの貧血、薬物性貧血、免疫介在性貧血、慢性疾患の貧血、特発性貧血及びHIV、CMV、パルボウイルス（これらに限定されない）を含むウイルスによる感染症後の疾患を含む疾患による貧血を有する個体において、ヘモグロビンの回復を増強するために対象に投与することができる。

【0383】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、骨髓移植後、臍帯血移植後、造血幹細胞の移植後、従来の化学療法後、放射線治療後、他の骨髓疾患を有する個体、ウイルス感染後の血球減少症を有する個体及び血球減少症を有する個体において、骨髓幹細胞数を増大させるために対象に投与することができる。

30

【0384】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下に限定はされないが、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症及び貧血を含む血球減少症を有する個体に投与されたサイトカインに対する応答を増強するために対象に投与することができる。その応答が本明細書に記載の15-PGDH阻害剤によって増強され得るサイトカインとしては、G-CSF、GM-CSF、EPO、IL-3、IL-6、TPO、SCF及びTPO-RA（トロンプオエチン受容体作動薬）が挙げられる。

【0385】

さらなる実施形態では、15-PGDH阻害剤は、移植片拒絶を軽減するために、放射線療法、化学療法若しくは免疫抑制療法で対象若しくは対象の骨髓を処置した後、移植片の生着を増強するために、放射線への曝露の毒性若しくは致死的作用に対する耐性を付与するために、シトキサン®の毒性効果、フルダラビンの毒性効果、化学療法の毒性効果若しくは免疫抑制療法の毒性効果に対する耐性を付与するために、感染を減少させるために、且つ／又は放射線からの肺毒性を減少させるために対象又は対象の組織移植片に投与することができる。

40

【0386】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、組織幹細胞移植、例えば、以下に限定されないが、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉幹細胞又は他の組織の幹細胞を移植したレシピエントに、移植後、組織再生及び修復を加速するために投与することができる。

50

【0387】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、好中球を増加させる目的でG-CSFと組み合わせて投与することができる。

【0388】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、好中球を増加させる目的で造血サイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0389】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的及び／又は末梢血造血幹細胞を動員する目的でG-CSFと組み合わせて投与することができる。

10

【0390】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的及び／又は末梢血造血幹細胞を動員する目的で造血サイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0391】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、末梢血造血幹細胞の数を増加させる目的及び／又は末梢血造血幹細胞を動員する目的で、プレリキサホルを含む第2の薬剤と組み合わせて投与することができる。

【0392】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、造血幹細胞の移植に使用するために末梢血造血幹細胞の数を増加させる及び／又は動員する目的でG-CSFと組み合わせて投与することができる。

20

【0393】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、造血幹細胞の移植に使用するために末梢血造血幹細胞の数を増加及び／又は動員する目的で造血サイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0394】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、造血幹細胞の移植に使用するために末梢血造血幹細胞の数を増加及び／又は動員する目的で、プレリキサホルを含む第2の薬剤と組み合わせて投与することができる。

30

【0395】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、血液又は骨髓中の造血幹細胞の数を増加させる目的でG-CSFと組み合わせて投与することができる。

【0396】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、血液又は骨髓中の造血幹細胞の数を増加させる目的で造血サイトカインと組み合わせて投与することができる。

【0397】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、線維症及び様々な線維性疾患、障害又は病態を治療及び／又は予防し、コラーゲン沈着、炎症性サイトカイン発現及び炎症性細胞浸潤などの線維性症状を減少させるために使用することができる。

40

【0398】

いくつかの実施形態では、線維性疾患、障害又は病態を治療又は予防する方法は、線維性疾患、障害若しくは病態又は他の関連する疾患、障害若しくは病態の少なくとも1つの症状又は特徴が強度、重症度若しくは頻度において減少するか、又はそれらの発症が遅延するように、治療効果量の15-PGDH阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0399】

本明細書中で使用される場合、用語「線維性」疾患、障害又は病態には、細胞外マトリックス内での線維性物質の過剰な産生又はマトリックス関連成分の異常な、非機能的な及び／若しくは過剰な蓄積による正常組織要素の置換を含む、線維性物質の過剰な産生によ

50

って全体的又は部分的に特徴付けられる疾患、障害又は病態が含まれる。線維性疾患、障害又は病態には、線維形成関連生物学又は病理学が明らかである、急性及び慢性の臨床又は亜臨床症状が含まれ得る。

【0400】

線維性疾患、障害及び病態の例としては、全身性強皮症、多巣性線維硬化症、腎性全身性線維症、強皮症（モルフェア、全身性モルフェア又は線状強皮症を含む）、強皮症移植片対宿主病、腎線維症（糸球体硬化症、腎尿細管間質性線維症、進行性腎疾患又は糖尿病性腎症を含む）、心線維症（例えば、心筋線維症）、肺線維症（例えば、糸球体硬化肺線維症、特発性肺線維症、珪肺症、石綿症、間質性肺疾患、間質性線維化肺疾患及び化学療法／放射線誘発性肺線維症）、口腔線維症、心内膜心筋線維症、三角筋線維症、膵炎、炎症性腸疾患、クローン病、結節性筋膜炎、好酸球性筋膜炎、繊維組織による様々な程度の正常な筋組織の置換によって特徴付けられる線維化症候群、後腹膜線維症、肝線維症、肝硬変、慢性腎不全、骨髄線維症（myelofibrosis）（骨髄線維症（bonemarrow fibrosis））、薬物性麦角病、リ・フラウメニ症候群における膠芽腫、散発的膠芽腫、骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性症候群、婦人科系癌、カポジ肉腫、ハンセン病、膠原性大腸炎、急性線維症、臓器特異的線維症などが挙げられる。

【0401】

具体的な臓器特異的線維性障害としては、以下に限定されないが、肺線維症、肺高血圧症、嚢胞性線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肝線維症、腎線維症、NASHなどが挙げられる。多くの線維性疾患、障害又は病態は、罹患組織における細胞外マトリックスの病的な沈着及び／又は過度の沈着を有する。線維症は炎症と関連し、基礎疾患の症状として生じ、且つ／又は外科的処置若しくは創傷治療プロセスで生じることがある。検査されていない線維症は、下層にある臓器又は組織の構造を破壊することがあり、一般に瘢痕と呼ばれている。

【0402】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、肺線維症を治療又は予防するために使用することができる。肺線維症（lung fibrosis）は、肺線維症（pulmonary fibrosis）、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、特発性肺線維症、サルコイドーシス、嚢胞性線維症、家族性肺線維症、珪肺症、石綿症、炭坑夫塵肺症、炭素塵肺症、過敏性肺炎、無機塵の吸入によって引き起こされる肺線維症、感染性物質によって引き起こされる肺線維症、有害なガス、エアロゾル、化学粉塵、煙若しくは蒸気の吸入によって引き起こされる肺線維症、薬物性間質性肺疾患又は肺高血圧症及びこれらの組み合わせからなる群から選択することができる。

【0403】

肺線維症は、線維芽細胞増殖、細胞外マトリックスタンパク質の過剰蓄積及び異常な肺胞構造を伴う肺組織の進行性瘢痕化を特徴とする。組織が厚く硬くなると、肺が正常に働かなくなり、息切れなどの呼吸障害を引き起こし、最終的には致命的となる。肺線維症は、急性肺障害、ウイルス感染、毒素への暴露、放射線、慢性疾患、医薬によって引き起こされることもあれば、特発性（すなわち、発見されていない基礎原因）のこともある。

【0404】

特発性肺線維症の古典的所見は、肺の表面、多くの場合胚底部の表面の外膜に隣接する小さい泡を伴う肺の末梢部位のびらん性の瘢痕化（気腫性肺嚢胞として知られる）を示す。特発性肺線維症は、進行が遅く、長期的に明確にならないことがよくある。初期には、患者はしばしば乾性の原因不明の咳を訴える。次に、息切れ（呼吸困難）が始まり、活動量が次第に減少することが引き金となって、時間の経過と共に悪化する。ついには、息切れがひどくなり、全ての活動が限定され、じっと座っている間でも息切れが起こる。まれに、線維化が急速に進行し、発症から数週乃至数カ月で呼吸困難や障害が生じることがある。この型の肺線維症は、ハーマン・リッチ症候群と呼ばれている。

【0405】

肺高血圧症は、肺動脈、肺静脈及び／又は肺毛細血管を含む肺血管系の血圧上昇を特徴とする。異常に高い圧力で心臓の右心室に負担がかかり、拡張を起こす。やがて右心室の動きが弱くなり、肺に十分な量の血液を送り出す能力が失われ、心不全が起こる。肺高血圧症は、慢性肝疾患及び肝硬変などの他の医学的状態、強皮症又は全身性エリテマトーデス（狼瘡）などのリウマチ性疾患並びに腫瘍、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び肺線維症を含む肺疾患の結果として起こり得る。肺線維症は、肺血管系の狭窄につながり、肺高血圧症をもたらす得る。

【0406】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、一般的な肺疾患であり、しばしば慢性気管支炎又は肺気腫と関連する。症状としては、せき、粘液の蓄積、疲労、喘鳴、呼吸器感染症などがよくみられる。

【0407】

慢性気管支炎及び肺気腫は、気道が狭くなる肺の疾患である。これにより、肺への空気の流れ、肺からの空気の流れが制限され、息切れ（呼吸困難）が起こる。臨床現場では、COPDは肺機能検査での特徴的に低い気流によって定義される。

【0408】

太い気道に肺の損傷と炎症が起こると、慢性気管支炎になる。肺の気道では、慢性気管支炎の特徴は、気道の杯細胞及び粘液腺の、数の増加（過形成）と大きさの増大（肥大）である。その結果、気道には通常よりも多い粘液がたまり、気道を狭くし、痰を含む咳を生じさせる。顕微鏡的には、炎症細胞の気道壁への浸潤が認められる。炎症に続いて瘢痕化やリモデリングが起こり、壁が厚くなり、気道の狭窄も起こる。慢性気管支炎が進行すると、扁平上皮化生（気道の内側を覆う組織の異常な変化）と線維化（気道壁のさらなる肥厚及び瘢痕化）が起こる。これらの変化の結果として、気流制限及び呼吸困難が起こる。

【0409】

喘息は、気道の炎症と収縮とを特徴とする慢性肺疾患である。喘息では、喘鳴、胸の圧迫感、息切れ、咳が繰り返し起こる。腫れや粘液の過剰産生により、気道がさらに収縮し、症状が悪化し得る。マトリックス分解の増加が喘息において起こり得るという証拠があり、これは喘息における気道の機構変化の一因であり得る（Roberts et al（1995）Chest 107：111 S-117 S、この全体が参照により本明細書に組み込まれる）。細胞外マトリックス分解の治療により、喘息の症状が改善する可能性がある。

【0410】

嚢胞性線維症は、上皮全体にわたる塩化物及びナトリウムの異常輸送を特徴とする潜性の多系統遺伝性疾患であり、肺、膵臓、肝臓、腸及び生殖器官における濃厚で粘稠な分泌物につながる。嚢胞性線維症は、嚢胞性線維症膜貫通調節因子（CFTR）というタンパク質の遺伝子の変異によって引き起こされる。肺疾患は、粘液の蓄積による気道の閉塞、粘液線毛クリアランスの低下及び結果として起こる炎症によって起こり、それらは肺に線維性の傷害や構造的変化を引き起こし得る。線維性肺障害は時間と共に進行し、一部の嚢胞性線維症患者では肺移植が必要となる。

【0411】

嚢胞性線維症に罹患している対象の一般的な症状としては、以下に限定されないが、濃厚粘液の蓄積、多量の痰の産生、頻繁な胸部感染、頻繁な咳、頻繁な息切れ、炎症、運動能力の低下、肺及び洞の日和見感染（以下に限定はされないが、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）、ヘモフィルス・インフルザエ（*Haemophilus influenzae*）、マイコバクテリウム・アビウム（*Mycobacterium avium*）及びシュードモナス・エルギノーザ（*Pseudomonas aeruginosa*）を含む）、肺炎、結核、気管支拡張症、咯血、肺高血圧症（及びその結果生じる心不全）、低酸素症、呼吸不全、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔の粘液、洞感染、顔面痛、発熱、過剰な鼻水、鼻ポリープの発生、心肺合併症、CF関連糖尿病、直腸脱、膵炎、吸収障害、腸閉塞、膵外分泌機能

10

20

30

40

50

不全、胆管閉塞並びに肝硬変が挙げられる。

【0412】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、術後癒着形成によって引き起こされる線維性疾患、障害又は病態を治療又は予防するために使用することができる。術後の癒着形成は、手術の一般的な合併症である。機械的損傷、虚血及び感染による癒着の形成は、術後の罹病率及び死亡率を増加させる可能性がある。精緻な外科的処置は癒着形成の程度を減少させることができるが、癒着を除くこと稀であり、効果的な補助療法が必要である。このプロセスに関係する線維症を減少させることにより、手術の痛み、閉塞及び他の合併症を減少させ、治療及び回復を促進することができるであろう。

【0413】

哺乳動物組織における創傷（例えば、裂傷、開口部）は、創傷面における微小血管系の組織破壊及び凝固を生じる。このような組織の修復は、損傷に対し秩序ある制御された細胞応答を示す。軟部組織の傷は、大きさにかかわらず、同様の方法で治る。組織の成長及び修復は、細胞増殖及び血管新生が酸素勾配の存在下で起こる生物学的システムである。組織修復中に起こる連続的な形態学的及び構造的変化は詳細に特徴付けられており、いくつかの例では定量化されている（例えば、The Surgical Wound, pp. 1-18, ed. F. Dineen & G. Hildrick-Smith (Lea & Febiger, Philadelphia: 1981) 中の Hunt, T. K., et al., “Coagulation and macrophage stimulation of angiogenesis and wound healing” を参照）。細胞形態は、3つの異なる領域からなる。中心部の無血管性創傷腔は、酸素欠乏、酸性状態で、且つ炭酸過剰であり、乳酸値が高い。創傷腔に隣接して局所的貧血（虚血）の勾配領域があり、これは線維芽細胞を分裂させることによって存在する。リーディング領域の後ろには、成熟した線維芽細胞と多数の新生毛細血管（すなわち、血管新生）を特徴とする活性なコラーゲン合成の領域がある。米国特許第5,015,629号明細書及び同第7,022,675号明細書（それぞれ参照により本明細書に組み込まれる）には、創傷修復の速度を増加させるための方法及び組成物が開示されている。

【0414】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、治療を必要としている対象に投与することにより、対象において癒痕の形成を低減又は防止するために使用することができる。癒痕形成は、治療プロセスの自然な部分である。創傷における不規則なコラーゲン合成及び沈着は、過剰な、厚い又は隆起した癒痕形成をもたらす得る。一般に、創傷が大きければ大きいほど、治療にかかる時間が長くなり、問題のある癒痕の可能性が高くなる。

【0415】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、皮膚又は強皮症の癒痕形成を低減又は防止するために使用することができる。皮膚上の癒痕にはいくつかのタイプがある。肥厚性癒痕は、元の損傷の境界の内側に位置する隆起したピンク色がかった赤色の領域である。それらはしばしばかゆみと称される。一部の例では、肥厚性癒痕はそれ自体で収縮し消失する。ケロイドは隆起した深紅色の領域であり、元の損傷の領域よりもはるかに大きい領域を覆う傾向がある。外科的に切除した場合でも、ケロイドは再発する傾向がある。萎縮性癒痕は、ときに重度のにきびから生じるものと同様に、皮膚の窪みである。それらは、再建過程でコラーゲンを破壊する炎症が原因であり、窪みの領域を残す。

【0416】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、全身性硬化症を治療又は予防するために使用することができる。全身性硬化症は、微小血管系の変化、免疫系の障害及び結合組織におけるコラーゲン及び他のマトリックス物質の大量沈着を特徴とする全身性結合組織疾患である。全身性硬化症は、皮膚の結合組織や、消化管、肺、心臓及び腎臓などの内臓を侵す臨床的に不均一な全身性疾患である。全身性硬化症からくる線維症の減少は症状を改善し、且つ／又は罹患組織におけるさらなる合併症を予防し得る。

【0417】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、肝線維症を治療又は予防するために使用することができる。肝線維症は、慢性肝疾患、ウイルス性肝硬変、B型肝炎ウイルス感染症、C型肝炎ウイルス感染症、D型肝炎ウイルス感染症、住血吸虫症、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、NASH関連肝硬変肥満、糖尿病、タンパク質栄養障害、冠動脈疾患、自己免疫性肝炎、嚢胞性線維症、 α -1-アンチトリプシン欠乏症、原発性胆汁性肝硬変、薬物反応及び毒素への暴露に起因し得る。

【0418】

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は一般的な肝疾患である。それはアルコール性肝疾患に似ているが、アルコールをほとんど飲まないか又は全く飲まない人に起こる。NASHの主な特徴は、炎症や損傷と共に肝臓の脂肪である。それにもかかわらず、NASHは重症化することがあり、肝臓が永久的に損傷し瘢痕化して、もはや適切に機能できなくなる肝硬変に至る可能性がある。

【0419】

NASHは、通常、症状がほとんどないか又は全くない無症候性疾患である。患者は、一般に、初期段階では体の具合が良好であり、病気が進行するか肝硬変になると、疲労、体重減少、脱力などの症状が現れ始めるのみである。NASHの進行には数年を要し、数十年を要することさえある。この過程が止まり、場合によっては、特別な治療をせずとも自然に元に戻り始めることさえある。又はNASHが徐々に悪化し、瘢痕化又は線維化が現れ、肝臓に蓄積することがある。線維化が悪化すると、肝硬変を発症し、肝臓がひどく瘢痕化し、硬くなり、正常に機能できなくなる。全てのNASH患者が肝硬変になるわけではないが、ひとたび重度の瘢痕化又は肝硬変がみられると、進行を止めることができる治療法はほとんどない。肝硬変の患者は、体液の鬱滞、筋肉の消耗、腸からの出血及び肝不全を起こす。肝不全を伴う進行した肝硬変の唯一の治療法は肝移植であり、NASHの人に移植が行われることが多くなっている。米国では、NASHは、C型肝炎及びアルコール性肝疾患に次いで、肝硬変の主要原因の1つにランクされている。

【0420】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、腎線維症を治療又は予防するために使用することができる。腎線維症は、腎不全後の透析、カテーテル留置、腎症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、慢性腎不全、急性腎損傷、末期腎疾患又は末期腎不全から生じ得る。

【0421】

腎（kidney）（腎（renal））線維症は、腎臓における線維性結合組織の過剰な形成に起因する。腎線維症はかなりの罹患率及び死亡率をもたらす、透析又は腎移植の必要性につながる。線維化は、腎臓の機能単位であるネフロンの濾過部位及び再吸収部位のいずれにも起こりうる。多くの因子が、腎瘢痕化、特に糸球体濾過の自己調節に関与する生理機能の障害に影響している可能性がある。これは、次に、蓄積された細胞外マトリックスによる正常な構造の置換につながる。個々の細胞の生理機能の変化のスペクトルは、細胞外マトリックス合成と分解のバランスの変化を刺激して瘢痕化を進める多くのペプチド線維素原及び非ペプチド線維素原の産生につながる。

【0422】

いくつかの実施形態では、組織、臓器の線維症の症状に炎症が含まれ得る。これらの実施形態では、それを必要とする対象に投与される15-PGDH阻害剤の治療有効量は、組織又は臓器における炎症性細胞数を減少させるのに有効な量であり得る。炎症性細胞数の減少を決定するために、対象から関連試料を得ることができる。非限定的な実施形態において、有益な効果は、嚢胞性線維症を有する対象からのBAL液中の好中球数の減少を実証することによって評価され得る。CF患者の気道への好中球の過剰な動員は、CFにおける肺疾患重症度の有意な予測因子であり、したがって重要な治療標的である。このような細胞数を測定するための方法は、当技術分野でよく知られており、例えばFACS技術が挙げられるが、これに限定されない。いくつかの実施形態では、この方法は、対照と比較して、対象からのBAL液中の好中球細胞数を減少させることを含み得る。15-P

10

20

30

40

50

G D H阻害剤で治療されていない嚢胞性線維症の対象など、任意の適切な対照を比較のために使用することができる。いくつかの実施形態では、好中球数などの炎症性細胞数の減少は、対象に臨床的利益を提供する。種々の実施形態では、炎症性細胞数の減少は、対象と比較して、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、50%又はそれを超える。

【0423】

別の実施形態では、15-PGDH阻害剤の有益な効果は、対象からの関連試料中の1つ以上の炎症性バイオマーカーの減少によって評価され得る。種々の非限定的な実施形態において、炎症性バイオマーカーは、線維症に関連するサイトカイン又は炎症性サイトカインの1種以上を含むか又はそれからなり得る。このようなサイトカインとしては、例えば、BAL液中のIL1 β 、MIP2（例えば、CCL3又はCCL4）、IFN δ 、TGF β 、TNF α 、IL-6、MCP-1、IL2及びIL-10を挙げることができる。このようなバイオマーカーの量を測定する方法は、当技術分野でよく知られており、例えばELISAが挙げられるが、これに限定されない。したがって、この実施形態では、方法は、対象の試料中の1種以上の炎症性バイオマーカーの量を、対照と比較して減少させることをさらに含み得る。

【0424】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、対象の肺、肝臓、皮膚又は心臓などの組織又は臓器におけるコラーゲンの分泌又はコラーゲンの沈着を減少又は軽減させる方法において使用することができる。この方法は、治療有効量の15-PGDH阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み得る。対象は、腎臓、肺、肝臓、腸、結腸、皮膚又は心臓などの組織又は臓器において、コラーゲンの過剰な分泌又は沈着を有するか又はそのようなリスクを有し得る。通常、臓器におけるコラーゲンの過剰な分泌又は沈着は、損傷又は傷害に起因する。このような損傷又は傷害は臓器特異的である。15-PGDH阻害剤は、組織又は臓器におけるコラーゲンの沈着レベルを、完全に又は部分的に減少又は軽減させるために、十分な期間にわたって投与され得る。十分な期間は、1週間、又は1週間～1ヶ月、又は1～2ヶ月、又は2ヶ月以上であり得る。慢性病態では、15-PGDH阻害剤は、生涯にわたって投与することが有利であり得る。

【0425】

線維性疾患、障害若しくは疾患の治療及び／又はコラーゲン沈着の軽減に使用される15-PGDH阻害剤は、15-PGDHを発現する細胞に想定される阻害化合物を適用し、次いで、15-PGDH活性に対する機能的効果を決定するアッセイを用いて同定することができる。潜在的阻害剤で治療された、15-PGDHを含む試料又はアッセイは、阻害剤を含まない対照サンプルと比較して、効果の程度が試験される。対照試料（モジュレーターで治療されていない）には、100%の相対15-PGDH活性値を割り当てる。15-PGDHの阻害は、15-PGDH活性値が対照に対して約80%、任意選択により50%又は25%、10%、5%又は1%である場合に達成される。さらに、モデル生物において、PGE₂シグナル伝達は肝再生を刺激し、アセトアミノフェンなどの肝毒性物質に曝露された後の生存を増加させる。したがって、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、肝切除後、肝手術後、生体肝提供後若しくは肝移植を受けた後を含む他の状況において、肝臓再生を増加させるために、又はアセトアミノフェン及び類似の化合物を含む（これらに限定されない）肝毒性物質への曝露後の肝臓再生を増加させ、且つ生存を増加させるために用いることができる。

【0426】

PGE₁類似体は勃起不全の治療にも使用されている。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される15-PGDH阻害剤は、勃起不全の治療に、単独で又はプロスタグランジンと組み合わせて使用することができる。

【0427】

本明細書に記載される他の実施形態は、炎症を治療し、且つ／又は免疫系の異常な活性を減少させるための、それらを必要としている対象における、コルチコステロイドと組み

10

20

30

40

50

合わせた 15-PGDH 阻害剤の使用に関する。対象に投与されたコルチコステロイドが、その対象の組織において 15-PGDH 発現を誘導し得ることがわかった。15-PGDH 阻害剤をコルチコステロイドと組み合わせて投与すると、コルチコステロイド誘発性副作用及び／又は細胞毒性を減弱しながら、コルチコステロイドの抗炎症作用及び／又は免疫抑制効果を増強することがわかった。コルチコステロイドと組み合わせて 15-PGDH 阻害剤を投与することにより、炎症及び／又は免疫障害の治療効果を増加させることができ、いくつかの例では、コルチコステロイドをより低い用量で投与しても、同様の効果を達成させることができ、また、他の例では、より高い用量で投与しても、副作用又は細胞毒性が減弱及び／又は減少した時間を長期間とすることができる。本明細書中のさらなる実施形態は、炎症を治療し、且つ／又は免疫系の異常な活性を減少させるための、それらを必要としている対象における、TNF アルファ阻害剤と組み合わせた 15-PGDH 阻害剤の使用に関する。

10

【0428】

いくつかの実施形態では、15-PGDH 阻害剤は、腸 (intestinal) 障害、胃腸障害又は腸 (bowel) 障害を治療するために、コルチコステロイド及び／又は TNF 阻害剤と組み合わせて投与することができる。治療される腸 (intestinal) 障害、胃腸障害又は腸 (bowel) 障害には、口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患及びクローン病が含まれ得る。以下に記載するように、口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患及びクローン病などの腸 (intestinal) 障害、胃腸障害又は腸 (bowel) 障害を治療するために、15-PGDH 阻害剤などの短鎖デヒドロゲナーゼ活性の阻害剤を、それらを必要としている対象に、単独で又はコルチコステロイドと組合せて投与し得ることがわかった。

20

【0429】

本明細書に記載の 15-PGDH 阻害剤は、口腔、腸及び／又は胃腸の損傷若しくは疾患又はクローン病、口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎及び胃潰瘍などの炎症性腸疾患 (IBD) の予防又は治療のための医薬組成物に使用することができる。代表的な胃腸疾患である胃炎及び胃潰瘍は、胃腸の粘膜が胃酸で消化されて潰瘍を形成する病態と定義されている。一般に粘膜、粘膜下層、筋層及び漿膜からなる胃壁では、胃潰瘍は粘膜下層及び筋層を損傷することさえあるが、胃炎は粘膜のみを損傷する。胃炎及び胃潰瘍の罹患率は比較的高いが、その原因は未だ明らかになっていない。これまで、それらは、攻撃因子と防御因子のアンバランス、すなわち胃酸若しくはペプシンの分泌の増加などの攻撃因子の増加又は胃粘膜の構造的若しくは形態的欠損、粘液や重炭酸イオン分泌の減少、プロスタグランジン産生の減少などの防御因子の減少によって生じることが知られている。

30

【0430】

現在利用可能な胃炎及び胃潰瘍の治療薬は、胃酸の分泌に影響を与えないが、既に産生されている胃酸を中和する制酸剤、胃酸分泌阻害剤、プロスタグランジン分泌促進剤及び胃壁のコート剤などの防御因子を強化するための様々な薬物を含む。特に、プロスタグランジンは、胃粘膜を保護及び防御するための機構を維持するのに必須であることが知られている (Wallace J. L., 2008, *Physiol Rev.*, 88 (4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56 (5))。上記を考慮すると、本明細書に記載の 15-PGDH 阻害剤は、胃粘膜を保護するプロスタグランジンを分解する 15-PGDH に対する抑制活性又は阻害活性を示すため、胃腸疾患、特に胃炎及び胃潰瘍の予防又は治療に有効であり得る。

40

【0431】

さらに、コルチコステロイド及び TNF アルファアンタゴニストは、いずれも潰瘍性大腸炎及び IBD 患者の治療に使用される。マウスモデルにおいて、15-PGDH 阻害剤は潰瘍性大腸炎の治療を速める。本発明者らは、マウスへのコルチコステロイドの投与が

50

、大腸炎治療におけるコルチコステロイドの治療効果を低下させるはずの効果である、結腸 15-PGDH のレベルを上昇させることを見出した。このことは、コルチコステロイドと 15-PGDH 阻害薬との併用は、いずれかの薬剤を単独で用いるよりも、大腸炎（及び IBD）治療に効果的であることを示唆している。

【0432】

同様に、本発明者らは、TNF-α が結腸 15-PGDH 発現を抑制することを示した。このことは、TNF-α アンタゴニストが、結腸 15-PGDH 発現を増加させることを示唆しており、この効果は大腸炎治療におけるコルチコステロイドの治療効果を低下させるはずである。これは、TNF-α アンタゴニスト、例えばキメラ抗体 REMICADE（インフリキシマブ）を 15-PGDH 阻害剤と組み合わせることにより、いずれかの薬剤を単独で使用するよりも、大腸炎（及び IBD）の治療に効果的であることを示唆している。

10

【0433】

他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤とコルチコステロイド又は 15-PGDH 阻害剤と TNF 阻害剤は、アトピー性皮膚炎、乾癬、湿疹性皮膚炎、貨幣状皮膚炎、刺激性接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎（ツタウルシ暴露、毒オーク暴露及び毒ウルシ暴露など）、脂漏性皮膚炎、鬱滯性皮膚炎及び他のステロイド応答性皮膚病などの医学的状態に関連する炎症及び／又は異常な免疫系活性を治療するために使用される局所組成物又は局所製剤で提供することができる。

【0434】

20

他の実施形態では、局所組成物で提供される 15-PGDH 阻害剤とコルチコステロイド又は 15-PGDH 阻害剤と TNF 阻害剤は、例えば、尋常性座瘡、脱毛症、円形脱毛症、白斑、湿疹、乾燥性湿疹、毛孔性角化症、扁平苔癬、硬化性苔癬、線状苔癬、慢性単純性苔癬、結節性痒疹、円板状エリテマトーデス、ジェスナー／カノフのリンパ球浸潤症、皮膚リンパ球腫、壊疽性膿皮症、肛門そう痒症、サルコイドーシス、結節性耳輪軟骨皮膚炎及び他の炎症性皮膚疾患を治療するために用いることができる。

【0435】

15-PGDH 阻害剤とコルチコステロイド又は 15-PGDH 阻害剤と TNF 阻害剤によって治療される医学的状態には、例えば、ケロイド、肥厚性瘢痕、脛骨前粘液水腫及び他の浸潤性皮膚疾患も含まれ得る。さらなる医学的状態には、例えば、環状肉芽腫、糖尿病性リポイド類壊死症、サルコイドーシス及び他の非感染性肉芽腫が含まれる。

30

【0436】

さらに他の実施形態では、本明細書中に記載される 15-PGDH 阻害剤は、創傷治療、組織再生及び／又は組織修復のために、コルチコステロイド又は TNF 阻害剤と組み合わせて投与され得る。様々なプロスタグランジンの中で、PGE₂ が創傷治療のメディエーターとして働くことが知られている。したがって、ステロイドを投与されている対象、例えば、手術による創傷の治療をしている対象に、PGE₂ を増強し、創傷治療を促進するために、15-PGDH 阻害剤を投与することができる。

【0437】

さらに、プロスタグランジンレベルの増加は、ベーターカテニン媒介転写活性の増加により、Wnt シグナル伝達経路を介したシグナル伝達を刺激することが示されている。Wnt シグナル伝達は、組織幹細胞が用いる重要な経路であることが知られている。したがって、本明細書に記載の 15-PGDH 阻害剤は、コルチコステロイド治療を受けている対象において組織の再生又は修復を促進することを含む目的で、組織幹細胞数を増加させるために利用され得る。さらに、本明細書に記載される 15-PGDH 阻害剤は、以下に限定はされないが、脳、眼、角膜、網膜、肺、心臓、胃、小腸、膵臓、膵臓の β 細胞、腎臓、骨、軟骨及び末梢神経を含むさらなる臓器における組織の再生又は修復を促進するために利用され得る。

40

【0438】

他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤は、コルチコステロイド依存性、又はコルチ

50

コイド耐性若しくは不応答性、又はコルチコステロイド不寛容を経験している対象において、グルココルチコイド非感受性を治療し、コルチコステロイド感受性を回復し、グルココルチコイド感受性を増強し、且つ／又はグルココルチコイド非感受性を逆転させるグルココルチコイド感受性増強剤として使用することができる。グルココルチコイド感受性増強剤として使用される場合の15-PGDH阻害剤の治療効果には、以下に限定されるものではないが、コルチコステロイド依存患者におけるステロイド節約、コルチコステロイドに対するより良好な応答性又は耐性、より低い用量のコルチコステロイドの使用による有効性の達成、抗原曝露、感染、運動又は刺激物に反応して難治性応答又は抵抗性又は増悪を発症するリスクのある個体の予防、最適な免疫機能の達成、ステロイド投与が漸減若しくは中止された場合又はコルチコステロイドの長期投与後の対象又は患者のより容易な応答、日和見感染症、骨量減少、病的骨折、糖尿病、白内障及びこれらの組合せなどのコルチコステロイド関連有害事象を発症するリスクの減少が含まれる。

【0439】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、コルチコステロイド依存性、又はコルチコイド耐性若しくは不応答性、又はコルチコステロイド不寛容を経験している対象において、グルココルチコイド非感受性を治療し、コルチコステロイド感受性を回復し、グルココルチコイド感受性を増強し、且つ／又はグルココルチコイド非感受性を逆転させるために、コルチコステロイドと組み合わせて対象に投与することができる。グルココルチコイド非感受性関連病態には、治療が疾患のコントロールを達成できないか、コルチコステロイドに有効でないか、若しくは不寛容であるか、若しくは依存性である場合、ステロイドで治療される一連の免疫-炎症性障害／疾患及びこれらの組合せが含まれ得る。

【0440】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤とコルチコステロイド又は15-PGDH阻害剤とTNF阻害剤は、グルココルチコイド抵抗性喘息、難治性関節リウマチ、難治性炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺線維症、嚢胞性線維症、難治性潰瘍性大腸炎、重度のクローン病を有する子供、コルチコステロイド不応性喘息、コルチコステロイドに不応性の剥離性間質性肺炎、難治性炎症性ミオパチー、難治性重症筋無力症、難治性尋常性天疱瘡、メトトレキサート不応性RA患者、難治性ネフローゼ症候群、難治性多発性硬化症、難治性スプルー様疾患、ステロイド抵抗性サルコイドシス、尋常性天疱瘡の難治性粘膜病変、難治性シュニッツラー症候群、頭頸部の抵抗性皮膚炎、重度の難治性アトピー性皮膚炎、難治性特発性血小板減少症紫斑病、難治性眼窩筋炎、難治性若しくは再発性のリンパ腫、敗血症若しくは急性呼吸窮迫症候群（ARDS）及び関連する副腎不全を有する重症患者、酒さ、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、川崎症候群、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、スティッフマン症候群、コルチコステロイド依存性全身性エリテマトーデス、コルチコステロイド依存性多発性硬化症、症候性コルチコステロイド依存性喘息、原発性シェーグレン症候群、全身性血管炎、多発性筋炎、臓器移植、移植片対宿主病、炎症性疾患、自己免疫疾患、過剰増殖性疾患、狼瘡、変形性関節症、鼻副鼻腔炎、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、遺伝性血管性浮腫、腱炎、滑液包炎、自己免疫性慢性活動性肝炎、肝硬変、移植片拒絶、乾癬、皮膚炎、悪性腫瘍、白血病、骨髄腫、リンパ腫、急性副腎不全、リウマチ熱、肉芽腫性疾患、免疫増殖／アポトーシス、視床下部・下垂体・副腎（HPA）系の抑制と調節、高コルチゾール血症、Th1/Th2サイトカインバランスの調節、慢性腎疾患、脊髄損傷、脳浮腫、血小板減少症、リトル病、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、鼻ポリープ、敗血症、細菌感染症、ウイルス感染症、リケッチア感染症、寄生虫感染症、II型糖尿病、肥満症、メタボリックシンドローム、うつ病、統合失調症、気分障害、クッシング症候群、不安、睡眠障害、記憶と学習の増強、グルココルチコイド誘発性緑内障、アトピー性皮膚炎、薬物過敏反応、血清病、水疱性ヘルペス状皮膚炎、接触性皮膚炎、剥脱性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、非化膿性甲状腺炎、交感性眼炎、ぶどう膜炎、局所ステロイドに反応しない眼の炎症状態、アレルギー性

10

20

30

40

50

気管支肺アスペルギルス症、劇症型若しくは播種性の肺結核（適切な化学療法と同時に使用される場合）、過敏性肺炎、器質化肺炎を伴う特発性閉塞性細気管支炎、特発性好酸球性肺炎、特発性肺線維症、適切な抗PCP抗生物質による処置も受けているHIV（+）個体において生じる低酸素血症に関連するニューモシスチス・カリニ肺炎（PCP）、尿毒症を伴わない特発性タイプのネフローゼ症候群又はエリテマトーデスに起因するネフローゼ症候群における利尿若しくはタンパク尿の寛解、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症、乾癬性関節炎、再発性多発性軟骨炎、神経若しくは心筋への迷入を伴う旋毛虫症及び結核性髄膜炎からなる群から選択される1種以上のグルココルチコイド非感受性関連疾患、障害又は病態を示す対象に投与することができる。

【0441】

他の15-PGDH阻害剤が本明細書に記載の方法において使用され得ることは理解されるであろう。これらの他の15-PGDH阻害剤には、例えば、米国特許出願公開第2006/0034786号明細書及び米国特許第7,705,041号明細書に記載されている式（I）及び（II）のテトラゾール化合物、式（I）の2-アルキリデンアミノオキシアセトアミド化合物、式（VI）及び（VII）のヘテロ環化合物並びに式（III）のピラゾール化合物；米国特許出願公開第2007/0071699号明細書に記載されている式（I）のベンジリデン-1,3-チアゾリジン化合物；米国特許出願公開第2007/0078175号明細書に記載されているフェニルフリルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン化合物及びフェニルチエニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン化合物；米国特許出願公開第2011/0269954号明細書に記載されているチアゾリレンジオン誘導体；米国特許第7,294,641号明細書に記載されているフェニルフラン化合物、フェニルチオフェン化合物又はフェニルピラゾール化合物；米国特許第4,725,676号明細書に記載されている5-（3,5-ジ置換フェニルアゾ）-2-ヒドロキシベンゼン-酢酸及び塩；並びにラクトン；米国特許第4,889,846号明細書に記載されているアゾ化合物；そして、PCT/米国特許出願公開第2014/060761号明細書及び米国特許出願公開第2015/0072998A1号明細書に記載されている15-PGDH阻害剤に記載されるアゾ化合物を含み既知の15-PGDH阻害剤が含まれ得る（これらの文献は全てその全体が参照により本明細書中に組み込まれる）。

【0442】

本明細書に記載される15-PGDH阻害剤は、治療される病理学的又は美容的な病態又は障害に応じた医薬組成物又は美容組成物で提供され得る。活性成分として本明細書に記載の15-PGDH阻害剤を含有する医薬組成物は、従来の方

【0443】

法に従って、誘導体を薬学的に許容される担体若しくは賦形剤と混合するか、又は15-PGDH阻害剤を希釈剤で希釈することによって製造することができる。医薬組成物は、充填剤、凝集防止剤、滑沢剤、湿潤剤、香味剤、乳化剤、防腐剤などをさらに含有することができる。医薬組成物は、哺乳動物に投与された後、15-PGDH阻害剤の即時放出、制御放出又は持続放出を提供することができるように、当業者に公知の方法に従って、好適な製剤に製剤化することができる。

いくつかの実施形態では、医薬組成物は非経口又は経口剤形に製剤化することができる。経口投与のための固体剤形は、必要であれば、賦形剤を結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤及び／又は香味剤と共に15-PGDH阻害剤に添加し、得られた混合物を錠剤、糖衣丸、顆粒、粉末又はカプセルの形態に成形することによって製造することができる。組成物中に添加することができる添加剤は、当技術分野における通常のものであり得る。例えば、賦形剤の例としては、ラクトース、スクロース、塩化ナトリウム、グルコース、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、ケイ酸塩などが挙げられる。例示的な結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、甘シロップ、ショ糖液、デンプン溶液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、メチルセルロース、エチルセルロース、セラック、ホスホン酸カルシウム及びポリピロリドンが挙げられる。崩壊剤の例としては、乾燥デンプン、ア

ルギン酸ナトリウム、寒天粉末、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド及びラクトースが挙げられる。さらに、滑沢剤として、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸ナトリウム及びポリエチレングリコールを使用することができ、香味剤としてスクロース、苦橙皮、クエン酸、酒石酸を使用することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物をエアロゾル製剤（例えば、それらは噴霧することができる）にして、吸入により投与することができる。

【0444】

本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、香味剤、緩衝剤、安定化剤などと組み合わせることができ、従来の方
法に従って溶液、シロップ又はエリキシルなどの経口液体剤形に組み込むことができる。緩衝剤の一例はクエン酸ナトリウムであり得る。安定剤の例としては、トラガント、アカシア及びゼラチンが挙げられる。

10

【0445】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、弛緩剤、局所麻酔薬を加えることにより、例えば皮下経路、筋肉内経路又は静脈内経路のための注射剤形に組み込まれ得る。pH調整剤及び緩衝剤の例としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウムが挙げられる。安定化剤の例としては、ピロ硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸及びチオ乳酸が挙げられる。局所麻酔薬は、プロカインHCl、リドカインHClなどであり得る。弛緩剤は、塩化ナトリウム、グルコースなどであり得る。

【0446】

他の実施形態では、本明細書に記載される15-PGDH阻害剤は、これに、必要に応じて、当技術分野で知られる薬学的に許容される担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオバター又は脂肪酸トリグリセリドを、Tweenなどの界面活性剤と共に添加することにより、従来の方
法に従って坐剤に組み込むことができる。

20

【0447】

医薬組成物は、上記のように種々の投薬形態に処方され得、次いで、経口、吸入、経皮、皮下、静脈内又は筋肉内経路を含む種々の経路を介して投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、経口、静脈内又は腹腔内に投与することができる。投薬量は、薬学的に有効な量であり得る。薬学的に有効な量は、例えば、脱毛症、心血管疾患、胃腸疾患、創傷及び腎疾患を治療又は改善するための15-PGDH阻害剤の量であり得る。化合物の薬学的に有効な量は、治療する疾患の種類及び重症度、治療する患者の年齢、性別、体重及び身体状態、投与経路、治療期間などに応じて適宜決定される。一般に、化合物の有効量は、経口投与では約1~1,000mgの範囲、静脈内投与では約0.1~500mgの範囲、直腸投与では約5~1,000mgの範囲であり得る。一般に、成人の1日用量は、約0.1~5,000mg、好ましくは約1,000mgまでの範囲であるが、治療する患者の年齢、性別、体重及び身体状態に依存するため、一律に決定することはできない。製剤は、1日1回又は1日数回、分割用量で投与することができる。

30

【0448】

15-PGDH阻害剤を含有する美容組成物は、ヒトの身体の種々の表面部分（表皮、体毛及び毛髪系、爪、唇及び外性器官）又は歯若しくは口腔粘膜と接触させることを意図した任意の物質又は調製物を、排他的に又は主に、それらを洗浄すること、それらに芳香を与えること、それらの外観を変えること、及び／若しくは体臭を正すこと、及び／又はそれらを保護すること若しくはそれらを良好な状態に維持することの目的のために含むことができる。

40

【0449】

美容組成物は、水又は水と、親水性有機溶媒、親油性有機溶媒、両親媒性有機溶媒及びそれらの混合物の中から選択される少なくとも1種の溶媒との混合物であり得る化粧品として許容される媒体を含むことができる。

【0450】

50

局所適用のために、美容組成物は、水性、アルコール性、水性－アルコール性若しくは油性の溶液若しくは懸濁液の形態又はローション若しくはセラムの分散液の形態、水相中への脂肪相の分散（O/W）若しくはその逆（W/O）又は多重エマルジョンによって得られる液体若しくは半液体の稠度を有するか又はペースト状であるエマルジョンの形態、そのまま使用されるか又は生理学的に許容される媒体に包含させる遊離又は圧縮粉末の形態、或いはさなければマイクロカプセル又は微粒子の形態、或いはイオン性及び／又は非イオン性タイプの小胞分散液の形態で適用することができる。したがって、それは、軟膏（s a l v e）、チンキ、ミルク、クリーム、軟膏（o i n t m e n t）、粉末、パッチ、含浸パッド、溶液、エマルジョン若しくは小胞分散液、ローション、水性若しくは非水性ゲル、スプレー、懸濁液、シャンプー、エアロゾル又はフォームの形態であり得る。それは、非水性又は水性であり得る。それは、石鹸又はクレンジングケーキを構成する固形調製物も含み得る。

10

【0451】

美容組成物は、特に、ヘアケア組成物、特に、シャンプー、セッティングローション、トリートメントローション、スタイリングクリーム又はゲル、ヘア用リストラクチャリングローション、マスクなどを含み得る。美容組成物は、クリーム、ヘアローション、シャンプー又はコンディショナーであり得る。これらは、特に、その後すすぎが行われる場合もあれば行われない場合もある適用による処理において又はシャンプーの形態で適用することができる。フォームの形態又はスプレー若しくはエアロゾルの形態、したがって加圧下の噴射剤を含む組成物も意図される。したがって、それは、ローション、セラム、ミルク、クリーム、ゲル、軟膏（s a l v e）、軟膏（o i n t m e n t）、粉末、バルム、パッチ、含浸パッド、ケーキ又はフォームの形態であり得る。

20

【0452】

特に、頭皮又は毛髪に適用するための組成物は、ヘアケアローションの形態（例えば、毎日若しくは週2回の適用）、シャンプー若しくはヘアコンディショナーの形態（特に週2回若しくは週1回の適用）、頭皮を洗浄するための液体若しくは固形の石鹸の形態（毎日の適用）、ヘアスタイル成形製品（ラッカー、ヘアセット製品若しくはスタイリングゲル）の形態、トリートメントマスクの形態又は毛髪を洗浄するための起泡性ゲル若しくはクリームの形態であり得る。これらは、ブラシ又は で適用される毛髪染料又はマスカラの形態でもあり得る。

30

【0453】

さらに、まつげ又は体毛への局所適用のために、組成物は、まつげ又はひげ若しくは口ひげにブラシで適用される、着色又は非着色のマスカラの形態であり得る。注入による組成物投与のために、組成物は、水性ローション又は油性懸濁液の形態であり得る。経口使用のために、組成物は、カプセル、顆粒、経口シロップ又は錠剤の形態であり得る。特定の実施形態によれば、組成物は、ヘアクリーム若しくはヘアローション、シャンプー、ヘアコンディショナー又は毛髪用若しくはまつげ用のマスカラの形態である。

【0454】

美容組成物は、化粧品分野で一般的なアジュバント、例えば親水性又は親油性のゲル化剤、親水性又は親油性の添加剤、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、芳香剤、充填剤、UV遮断剤、臭気吸収剤及び染料を知られた方法で含有することもできる。これらの種々のアジュバントの量は、化粧品分野で慣用的に使用されている量であり、例えば、組成物の全重量の0.1%～20%、特に10%以下である。これらのアジュバントは、その性質により、脂肪相、水相及び／又は脂質小球に導入することができる。

40

【0455】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、1種以上の追加の活性剤と共に15-PGDH阻害剤を投与することを含む、コンビナトリアル療法又は併用療法で投与することができる。「コンビナトリアル療法」又は「併用療法」という語句は、15-PGDH阻害剤と、これらの治療薬の共作用から有益な効果を提供することが意図される特定の治療レジメンの一部としての1種以上の治療薬とを投与することを包含する。これらの

50

治療薬の組み合わせでの投与は、一般に、所定期間（通常、選択した組み合わせにより、数分、数時間、数日又は数週間）にわたって行われる。「コンビナトリアル療法」又は「併用療法」は、連続的な様式でのこれらの治療薬の投与、すなわち各治療薬が異なる時間に投与されること並びに実質的に同時の様式でのこれらの治療薬又は少なくとも2種の治療薬の投与を包含することが意図される。実質的に同時の投与は、例えば、固定された比率で各治療薬を含む個々の用量を対象に投与することにより、又は治療剤の各々について複数の個々の用量で投与することにより達成することができる。各治療薬の連続的投与又は実質的に同時の投与は、以下に限定されないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路及び粘膜組織を介した直接吸収を含む任意の適切な経路によって行うことができる。治療薬は、同じ経路又は異なる経路によって投与することができる。治療薬が投与される順序は、厳密には重要ではない。

10

【0456】

いくつかの実施形態では、追加の活性薬剤は、特に、欧州特許第648488号明細書に記載されているリポキシゲナーゼ阻害剤、特に欧州特許第845700号明細書に記載されているブラジキニン阻害剤、プロスタグランジン及びそれらの誘導体、特に、国際公開第98/33497号パンフレット、国際公開第95/11003号パンフレット、特開97-100091号公報、特開96-134242号公報に記載されているもの、プロスタグランジン受容体のアゴニスト又はアンタゴニスト並びに欧州特許第1175891号明細書及び欧州特許第1175890号明細書、国際公開第01/74307号パンフレット、国際公開第01/74313号パンフレット、国際公開第01/74314号パンフレット、国際公開第01/74315号パンフレット又は国際公開第01/72268号パンフレットに記載されているプロスタグランジンの非プロスタン酸系類似体から選択することができる。

20

【0457】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、血管拡張剤、プロスタノイドアゴニスト、抗アンドロゲン、シクロスポリン及びそれらの類似体、抗菌剤、トリテルペンなどの活性薬剤（単独で又は混合物として）と組み合わせて投与することができる。血管拡張剤としては、ミノキシジル及びその誘導体、aminexil、米国特許第3,382,247号明細書、同第5,756,092号明細書、同第5,772,990号明細書、同第5,760,043号明細書、同第5,466,694号明細書、同第5,438,058号明細書、同第4,973,474号明細書に記載されている化合物、クロマカリム及びジアゾキシドを含むカリウムチャネルアゴニストを挙げることができる。抗アンドロゲンとしては、フィナステリド、米国特許第5,516,779号明細書に記載されている化合物、酢酸シプロテロン、アゼライン酸、その塩及びその誘導体、米国特許第5,480,913号に記載されている化合物、フルタミド並びに米国特許第5,411,981号明細書、同第5,565,467号明細書及び同第4,910,226号明細書に記載されている化合物などの5アルファ還元酵素阻害剤を挙げることができる。抗菌化合物としては、セレン誘導体、ケトコナゾール、トリクロカルバン、トリクロサン、ジンクピリチオン、イトラコナゾール、ピリジン酸、ヒノキチオール、ムピロシン、欧州特許第680745号明細書に記載されている化合物、塩酸クリニシン、ベンゾイル又は過酸化ベンジル及びミノサイクリンを挙げることができる。抗炎症剤としては、例えばNS-398及びDuP-697 (B. Battistini et al., DN&P 1994; 7(8):501-511) などのCox-2に特異的な阻害剤並びに／又はリポキシゲナーゼの阻害剤、特に5-リポキシゲナーゼ、例えばジロイトン (F. J. Alvarez & R. T. Slade, Pharmaceutical Res. 1992; 9(11):1465-1473) を挙げることができる。

30

40

【0458】

医薬組成物及び／又は美容組成物中に存在することができる他の活性化合物としては、aminexil及びその誘導体、60-[(9Z, 12Z)オクタデカ-9, 12-ジエノイル]ヘキソピラノース、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール

50

、エストラジオール、マレイン酸クロルフェニラミン、クロロフィルリン誘導体、コレステロール、システイン、メチオニン、ニコチン酸ベンジル、メントール、ペパーミント油、パントテン酸カルシウム、パントテノール、レゾルシノール、プロテインキナーゼC阻害剤、プロスタグランジンHシンターゼ1又はCOX-1活性化剤若しくはCOX-2活性化剤、グリコシダーゼ阻害剤、グリコサミノグリカナーゼ阻害剤、ピログルタミン酸エステル、六糖酸又はアシル六糖酸、置換エチレンアリアル、N-アシル化アミノ酸、フラボノイド、アスコマイシンの誘導体及び類似体、ヒスタミンアンタゴニスト、ウルソール酸などのトリテルペン、米国特許第5,529,769号明細書、米国特許第5,468,888号明細書、米国特許第5,631,282号明細書に記載されている化合物、サポニン、プロテオグリカナーゼ阻害剤、エストロゲンのアゴニスト及びアンタゴニスト、シュードプテリン(pseudopterin)、サイトカイン及び成長因子プロモーター、IL-1又はIL-6阻害剤、IL-10プロモーター、TNF阻害剤、ビタミンDなどのビタミン類、ビタミンB12及びパントテノールの類似体、ヒドロキシ酸、ベンゾフェノン、エステル化脂肪酸並びにヒダントインを挙げることができる。

【0459】

本明細書に記載の15-PGDH阻害剤を含む医薬組成物及び／又は美容組成物は、例えば、プロスタグランジン、特にプロスタグランジンPGE₁、PGE₂、それらの塩、それらのエステル、それらの類似体及びそれらの誘導体、特に国際公開第98/33497号パンフレット、国際公開第95/11003号パンフレット、特開97-100091号公報、特開96-134242号公報に記載されているもの、特にプロスタグランジン受容体のアゴニストから選択される少なくとも1種の化合物をさらに含有することができる。それは、特に、例えばラタノプロスト、フルプロステノール、クロプロステノール、ビマトプロスト、ウノプロストンなどのプロスタグランジンF₂α受容体のアゴニスト（酸形態又は前駆体形態、特にエステル形態）、17-フェニルPGE₂、ビプロストール、ブタプロスト、ミソプロストール、スルプロストン、16,16-ジメチルPGE₂、11-デオキシPGE₁、1-デオキシPGE₁などのプロスタグランジンE₂受容体のアゴニスト（及びその前駆体、特にトラボプロストなどのエステル類）、シカプロスト、イロプロスト、イソカルバサイクリン、ベラプロスト、エポプロステノール、トレプロステニルなどのプロスタサイクリン(IP)受容体のアゴニスト及びその前駆体、特にエステル類、BW245C((4S)-(3-[(3R,S)-3-シクロヘキシル-3-イソプロピル]-2,5-ジオキソ)-4-イミダゾリジンヘプタン酸)、BW246C((4R)-(3-[(3R,S)-3-シクロヘキシル-3-イソプロピル]-2,5-ジオキソ)-4-イミダゾリジンヘプタン酸)などのプロスタグランジンD₂受容体のアゴニスト及びその前駆体、特にエステル類、I-BOP([1S-[1a,2a(Z),3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-ヒドロキシ-4-[4-(ヨードフェノキシ)-1-ブテニル]-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-ヘプテン酸)などのトロンボキサンA₂(TP)受容体のアゴニスト及びその前駆体、特にエステル類などの少なくとも1種の化合物を含有し得る。

【0460】

有利には、組成物は、少なくとも1種の上で定義されたような15-PGDH阻害剤と、例えば、特に、生理食塩水形態又は前駆体形態、特にエステル（例えば、イソプロピルエステル）形態のPGF₂α及びPGE₂を含むシリーズ2のプロスタグランジン、16,16-ジメチルPGE₂、17-フェニルPGF₂及び16,16-ジメチルPGF₂α17-フェニルPGF₂αなどのそれらの誘導体、生理食塩水又はエステル形態の11-デオキシプロスタグランジンE₁、1-デオキシプロスタグランジンE₁などのシリーズ1のプロスタグランジン、それらの類似体、特にラタノプロスト、トラボプロスト、フルプロステノール、ウノプロストン、ビマトプロスト、クロプロステノール、ビプロストール、ブタプロスト、ミソプロストール、それらの塩又はそれらのエステルなどの少なくとも1種のプロスタグランジン又は1種のプロスタグランジン誘導体とを含み得る。

【0461】

本発明は、特許請求の範囲を限定することを意図しない以下の実施例によってさらに説明される。

【実施例】

【0462】

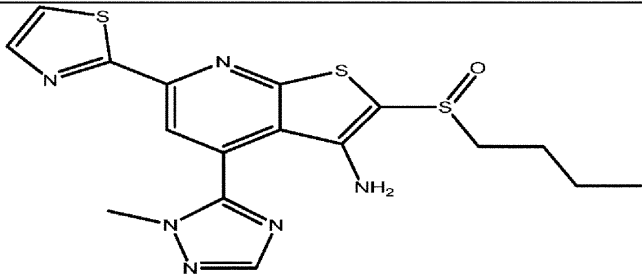
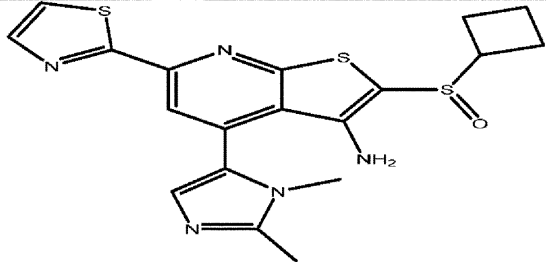
例A．本発明の15-PGDH阻害剤の分析

この例は、米国特許第9,790,233号明細書（これはその全体が参照により本明細書組み込まれる）に記載されるアッセイを使用して、15-PGDH阻害剤に関するデータを提供するものである。データは、インビトロアッセイにおける組換え15-PGDHの酵素活性を阻害する各化合物のIC₅₀を分類する：2.5 nM未満（***）、2.5 nM以上10 nM以下（**）又は10 nM超（*）。組換え15-PGDHは特に明記しない限り、ヒトである。

【0463】

【表1】

表1

分子名	構造	PDGH アッセイ- IC ₅₀
1		***
2		***

【0464】

10

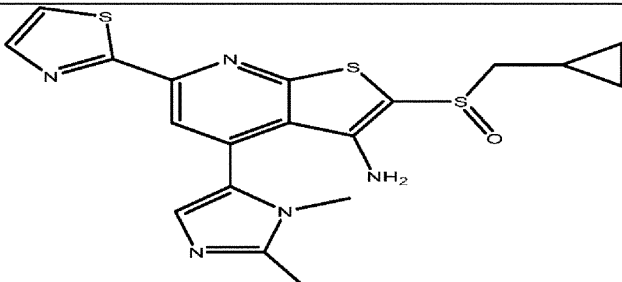
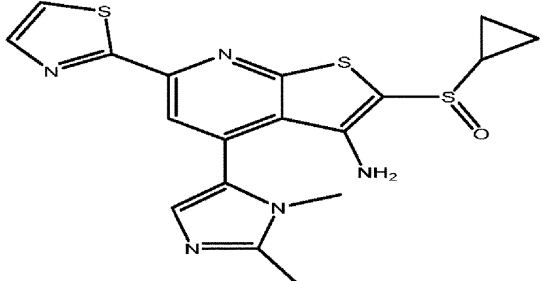
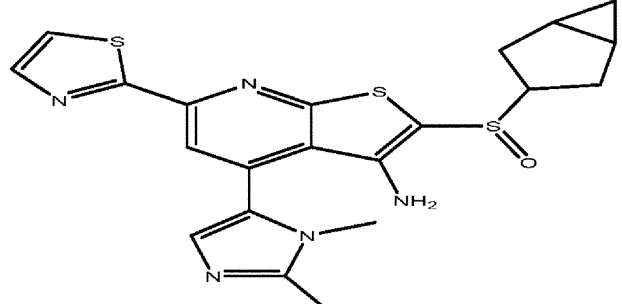
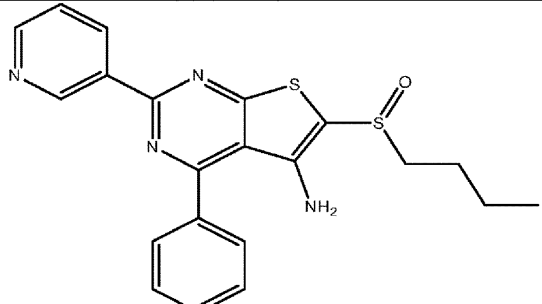
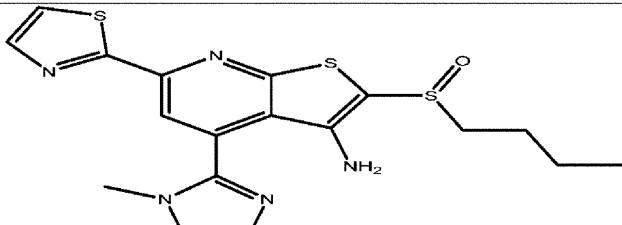
20

30

40

50

【表 2】

3		**
4		**
5		***
6		***
7		***

【 0 4 6 5 】

10

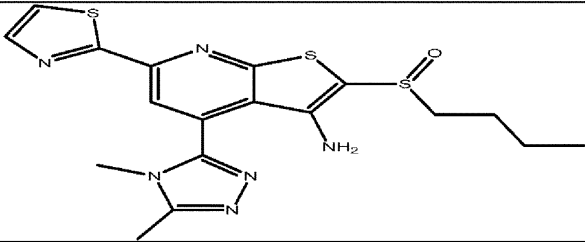
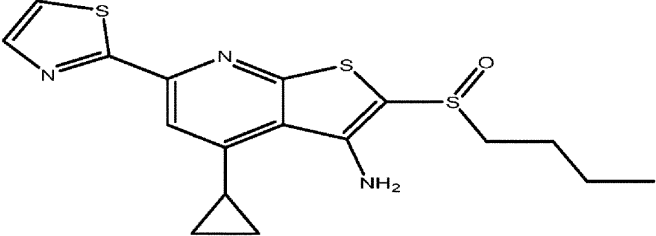
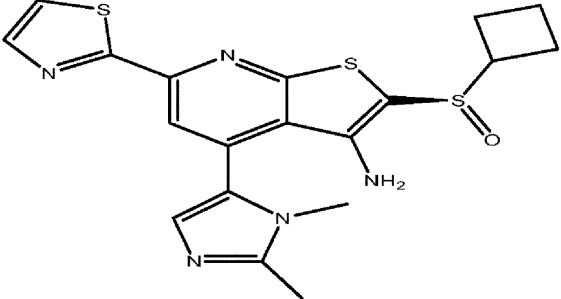
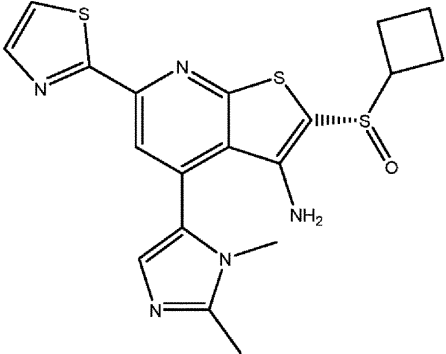
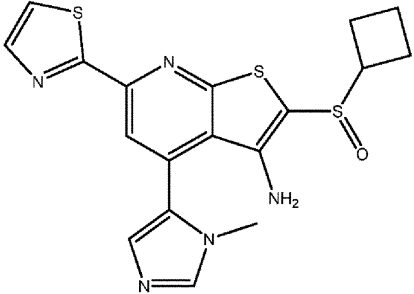
20

30

40

50

【表 3】

8		***
9		***
10		***
11		*
12		***

【 0 4 6 6 】

10

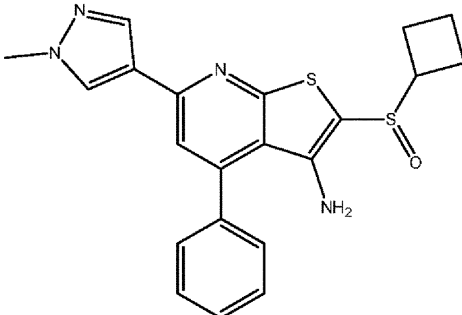
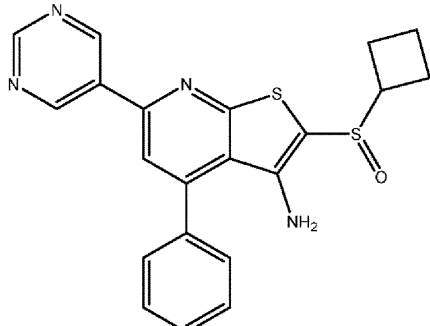
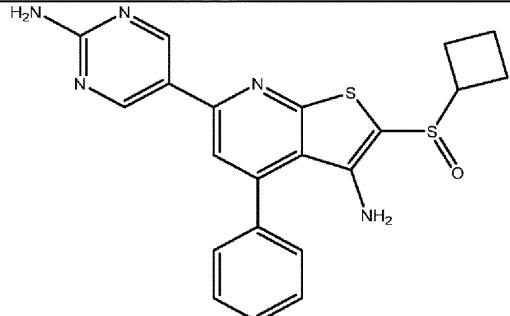
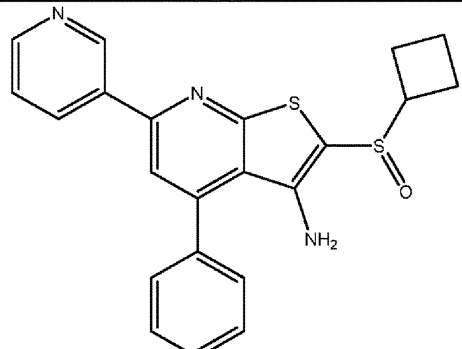
20

30

40

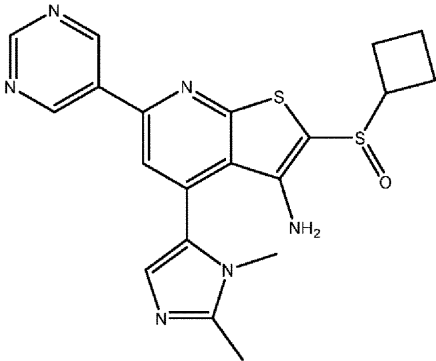
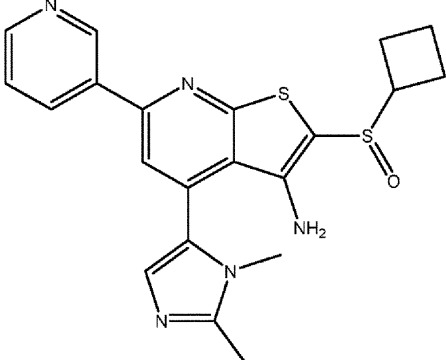
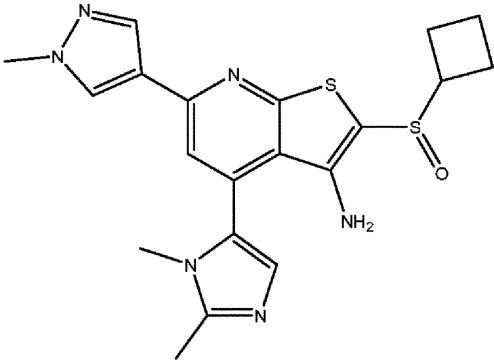
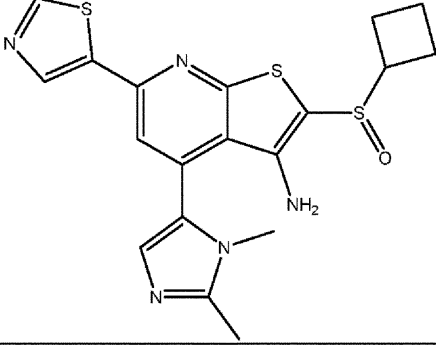
50

【表 4】

13		***
14		***
15		***
16		***

【 0 4 6 7 】

【表 5】

17		***
18		***
19		***
20		***

【 0 4 6 8 】

10

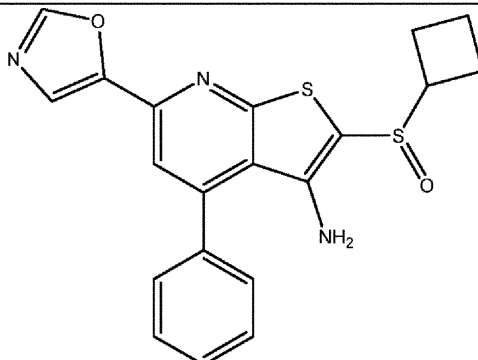
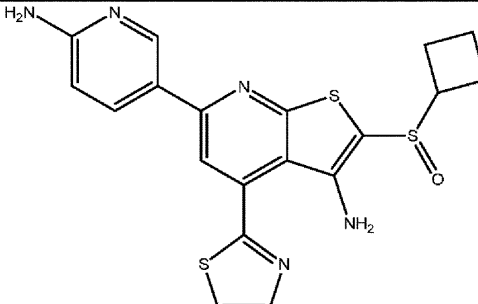
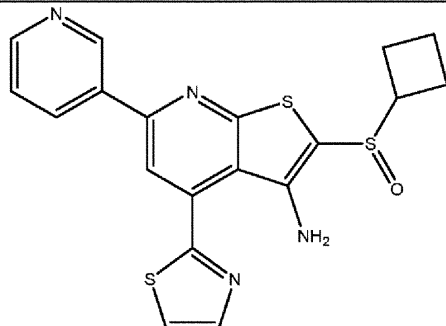
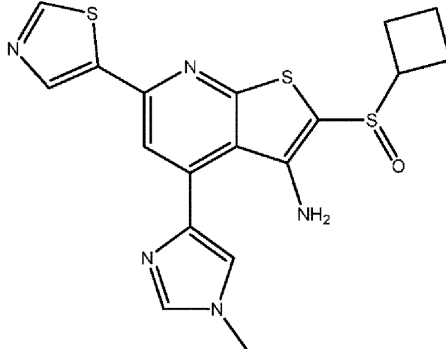
20

30

40

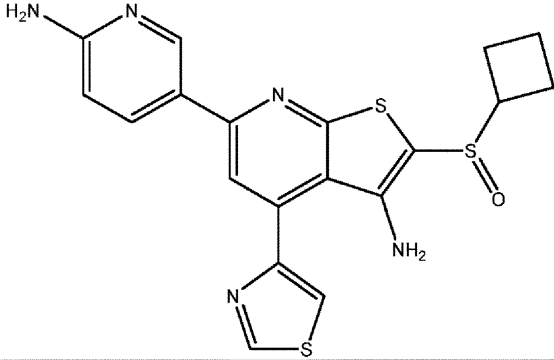
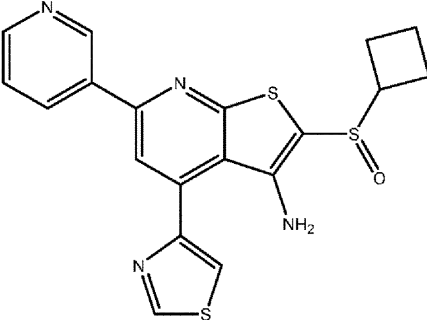
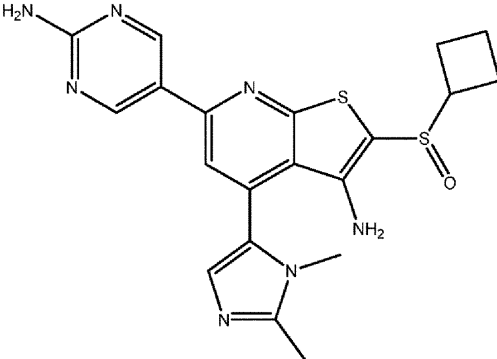
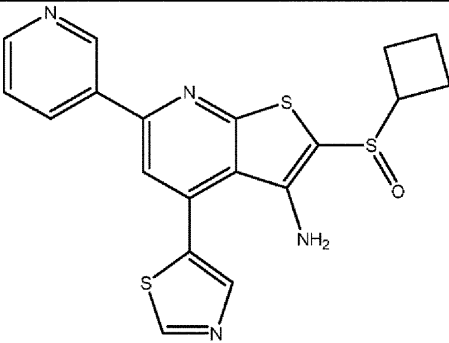
50

【表 6】

21		***
22		***
23		***
24		***

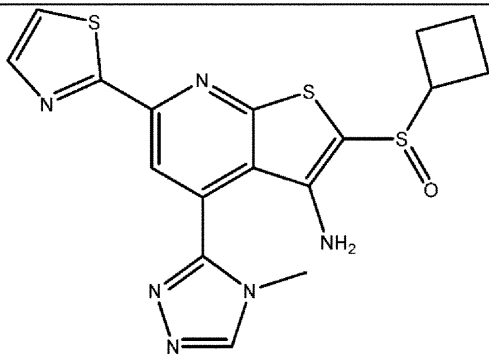
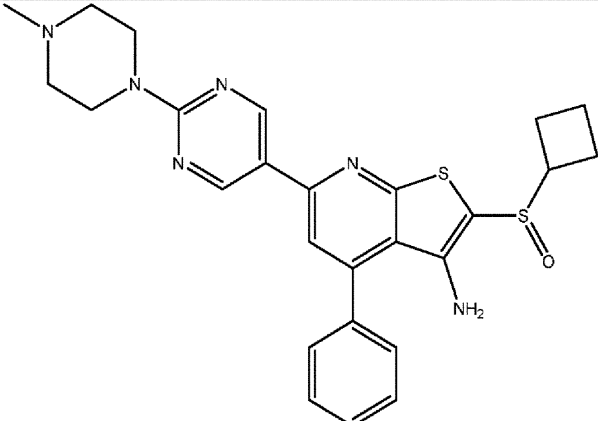
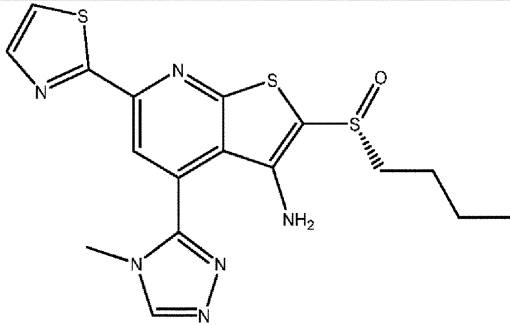
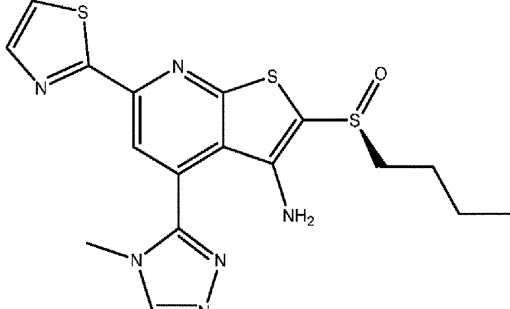
【 0 4 6 9 】

【表 7】

25		***
26		***
27		***
28		***

【 0 4 7 0 】

【表 8】

29		***
30		***
31		***
32		*

【 0 4 7 1 】

10

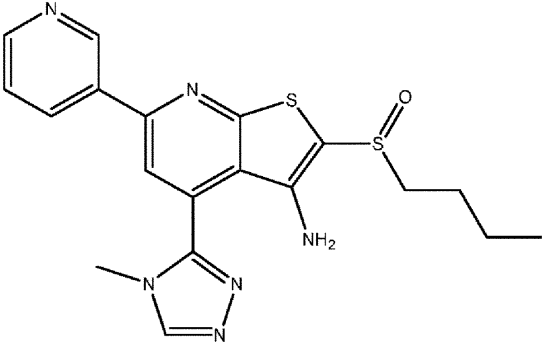
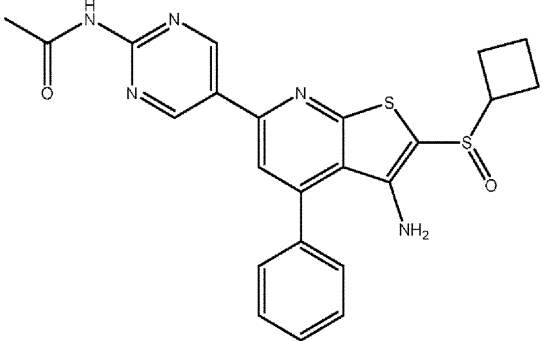
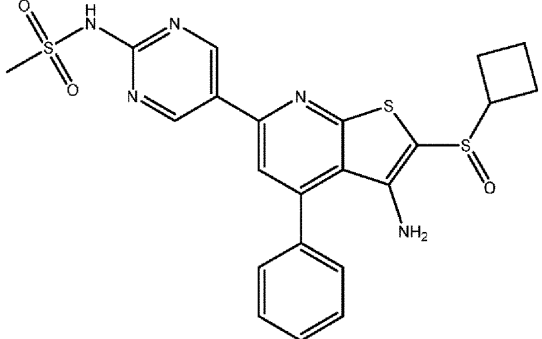
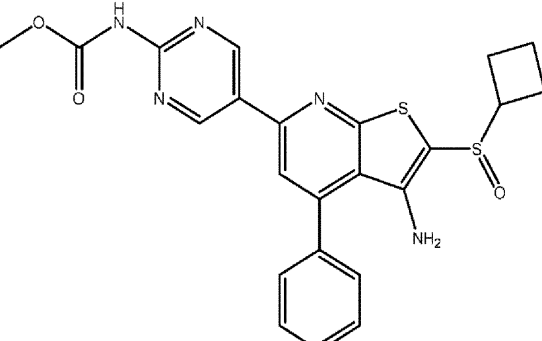
20

30

40

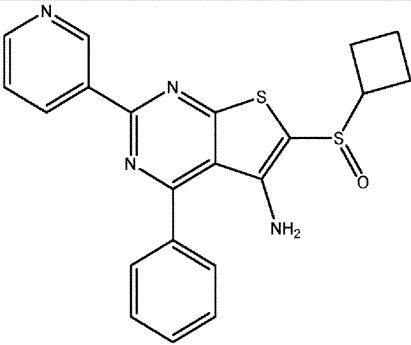
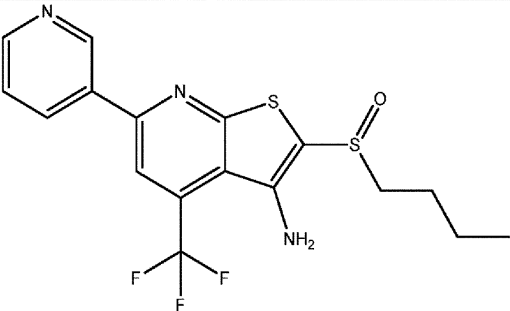
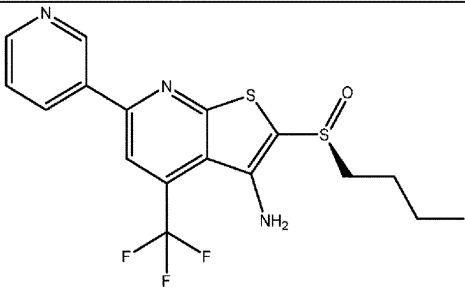
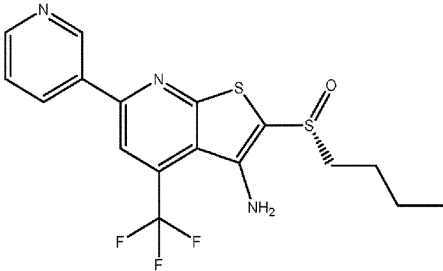
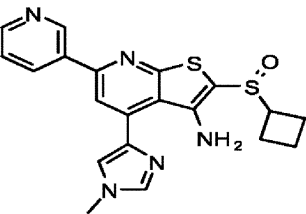
50

【表 9】

33		***
34		***
35		***
36		***

【 0 4 7 2 】

【表 10】

37		***
38		***
39		***
40		***
41		***

【0473】

10

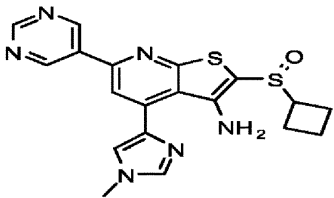
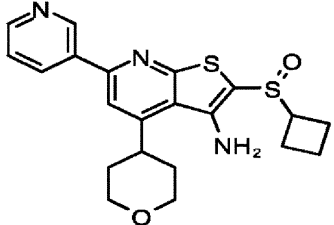
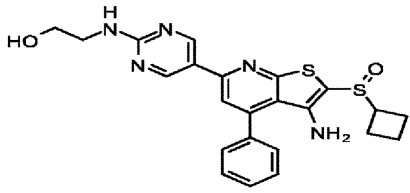
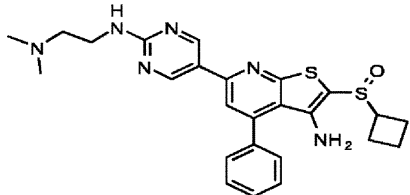
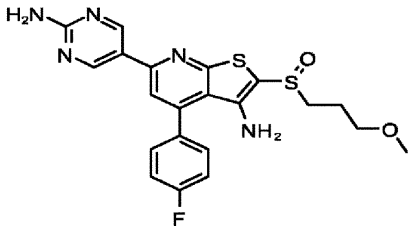
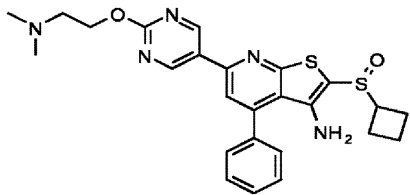
20

30

40

50

【表 1 1】

42		***
43		***
44		***
45		*
46		***
47		**

【 0 4 7 4 】

10

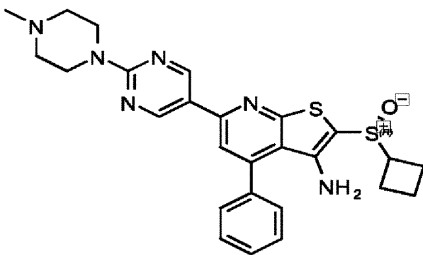
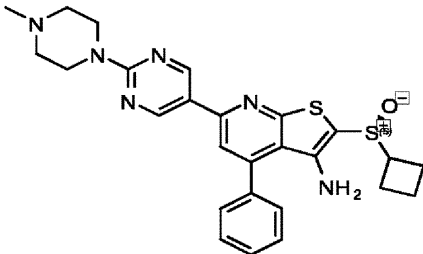
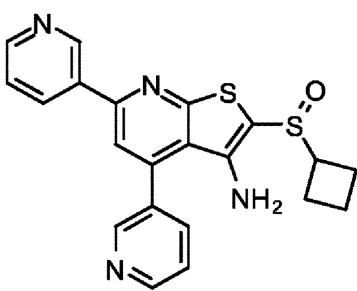
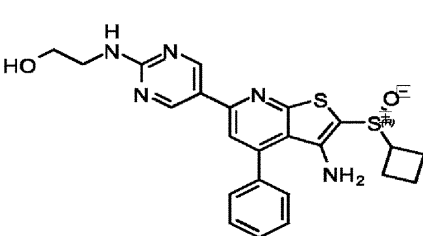
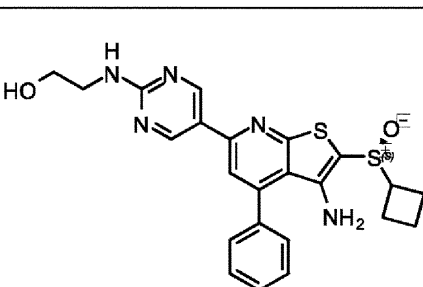
20

30

40

50

【表 1 2】

48		***
49		*
50		***
51		***
52		*

【 0 4 7 5】

10

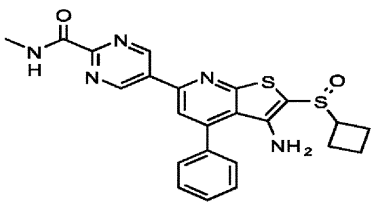
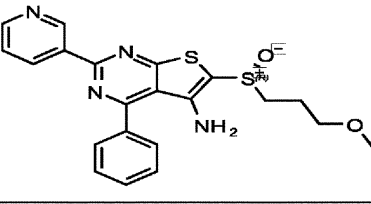
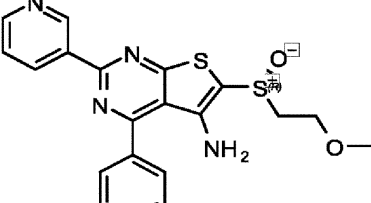
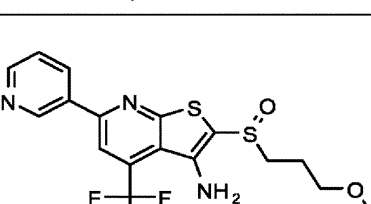
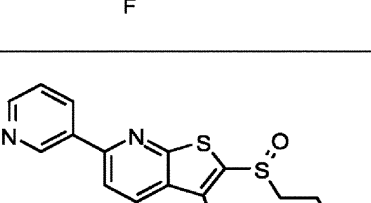
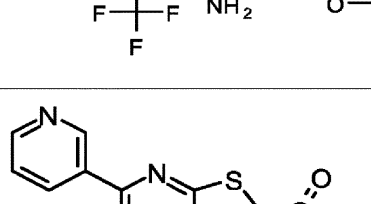
20

30

40

50

【表 1 3】

53		***
54		***
55		***
56		***
57		***
58		***

【 0 4 7 6 】

10

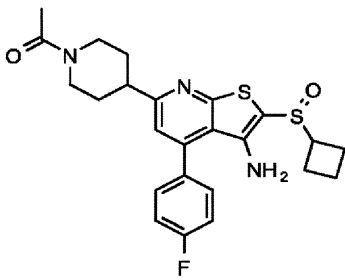
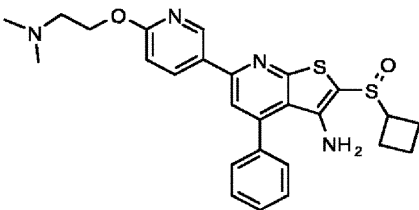
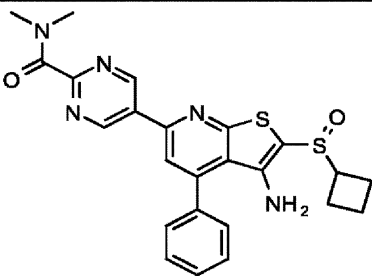
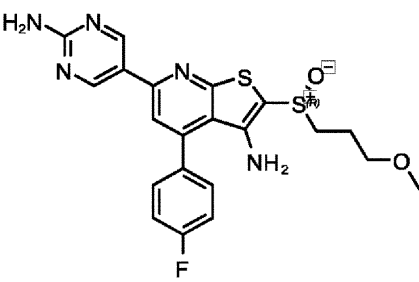
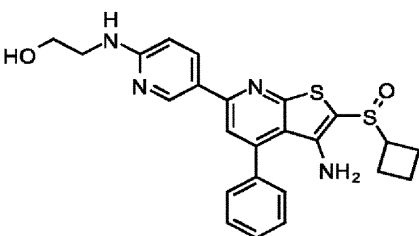
20

30

40

50

【表 1 4】

59		*
60		**
61		**
62		***
63		***

【 0 4 7 7 】

10

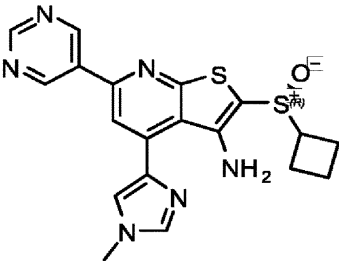
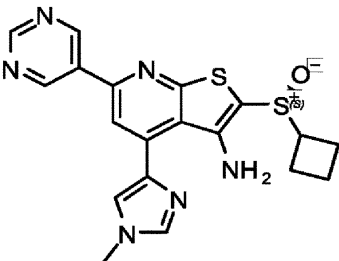
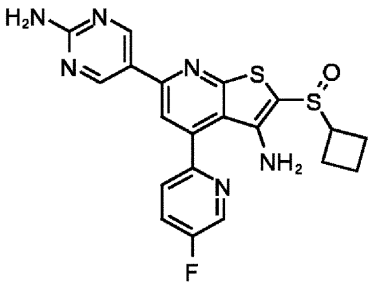
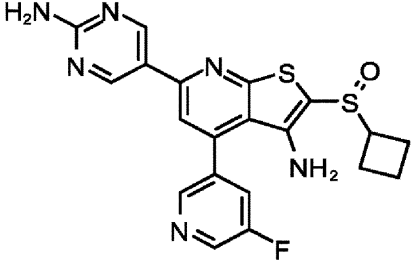
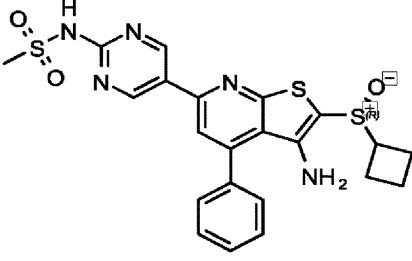
20

30

40

50

【表 1 5】

64		***
65		*
66		***
67		***
68		***

【 0 4 7 8 】

10

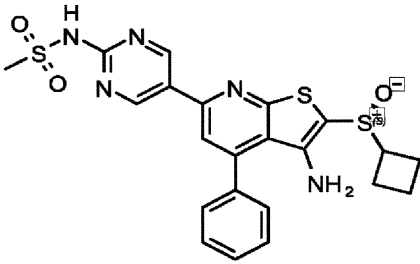
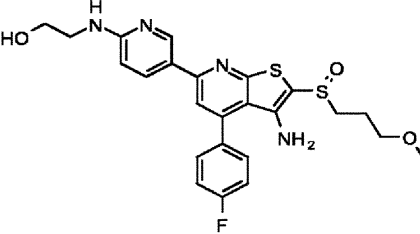
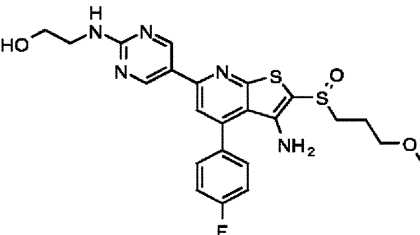
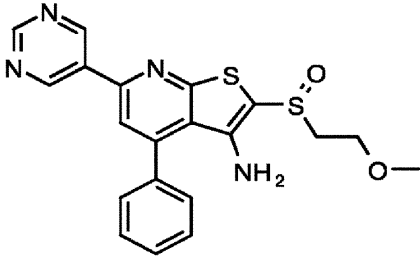
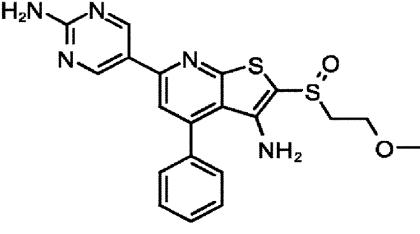
20

30

40

50

【表 1 6】

69		*
70		**
71		**
72		***
73		***

【 0 4 7 9 】

10

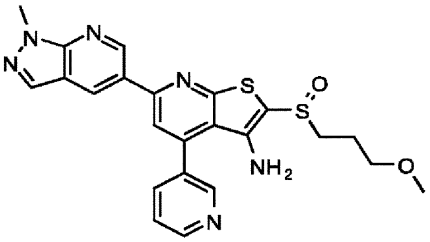
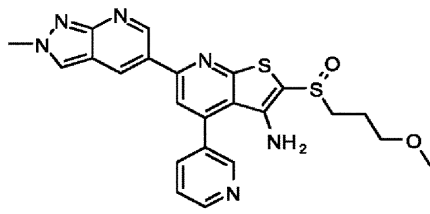
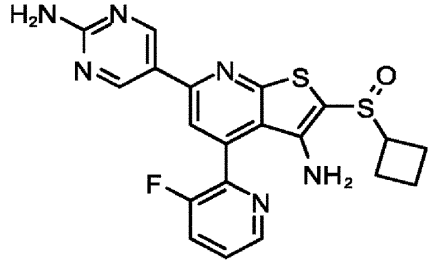
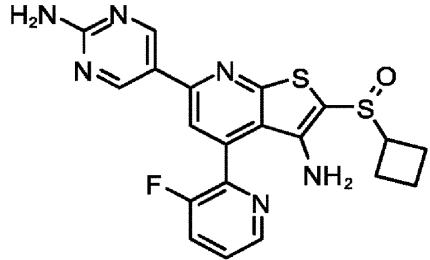
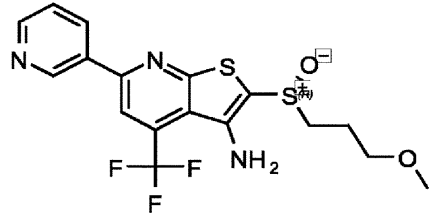
20

30

40

50

【表 1 7】

74		***
75		***
76		***
77		***
78		***

【 0 4 8 0 】

10

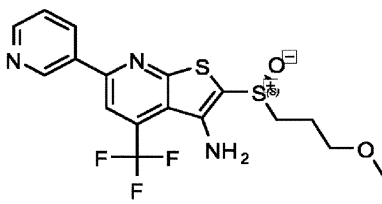
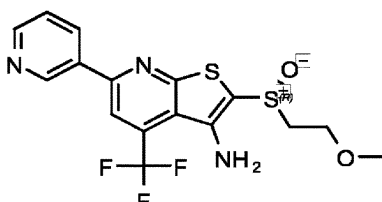
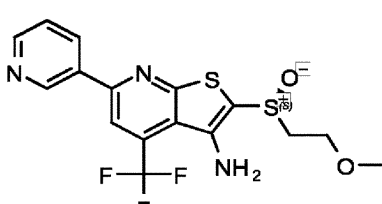
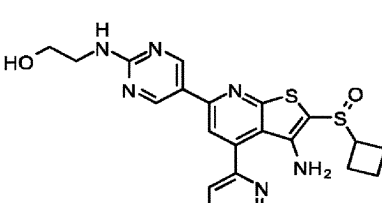
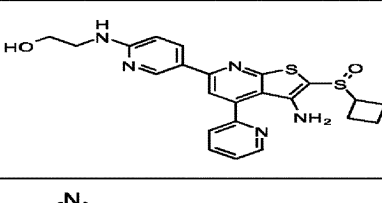
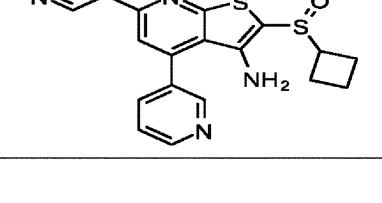
20

30

40

50

【表 18】

79		*
80		***
81		*
82		***
83		***
84		***

【0481】

10

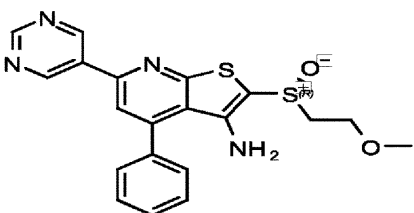
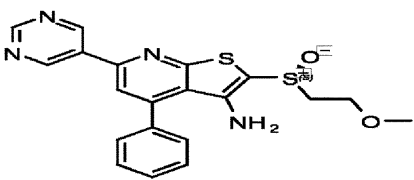
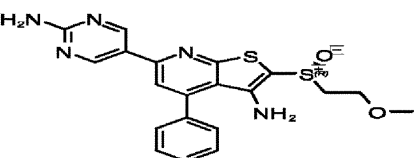
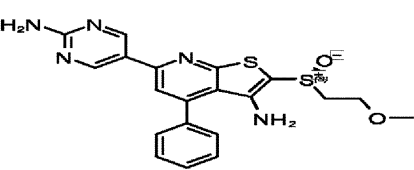
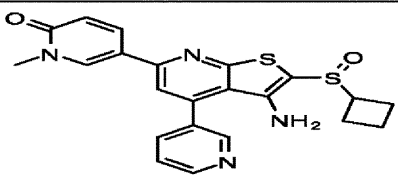
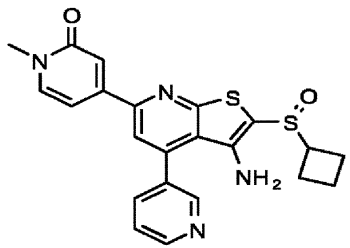
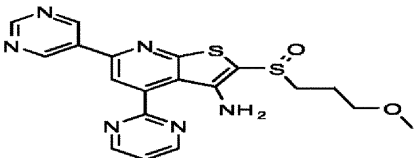
20

30

40

50

【表 19】

85		***
86		*
87		***
88		*
89		***
90		**
91		***

【 0 4 8 2 】

10

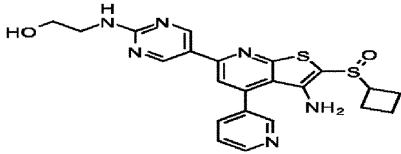
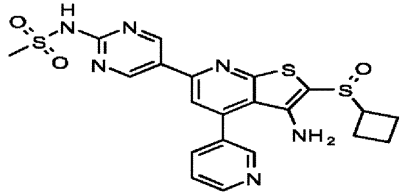
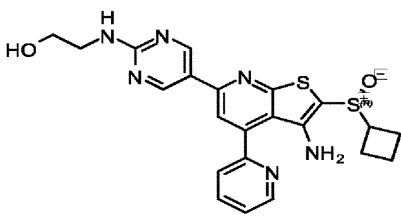
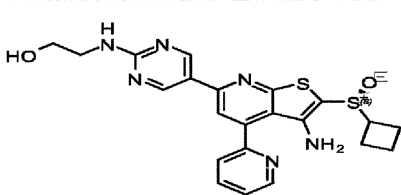
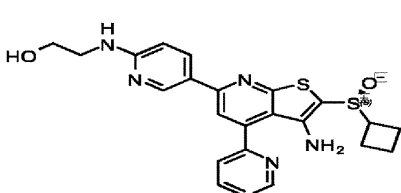
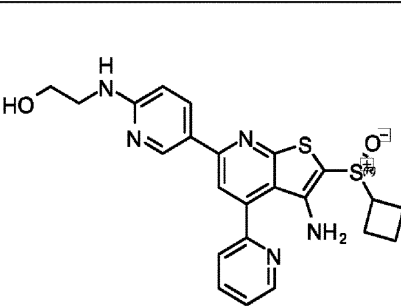
20

30

40

50

【表 20】

92		***
93		***
94		***
95		*
96		***
97		***

【0483】

10

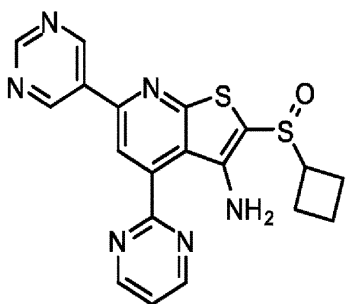
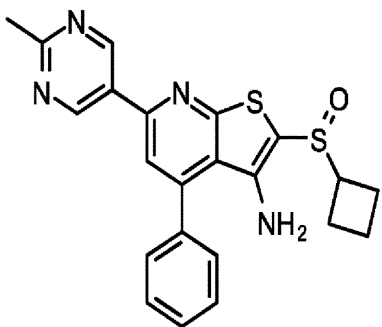
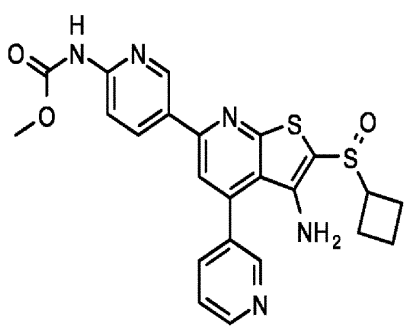
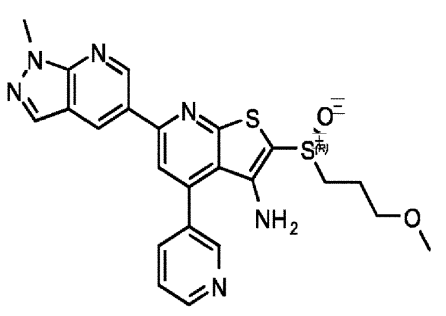
20

30

40

50

【表 2 1】

98		***
99		***
100		***
101		***

【 0 4 8 4 】

10

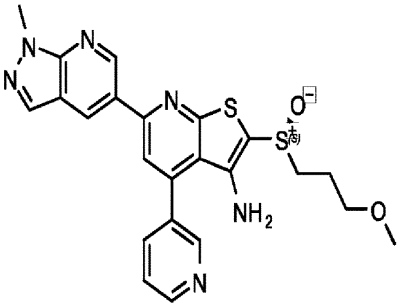
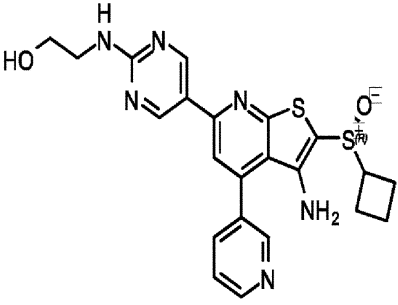
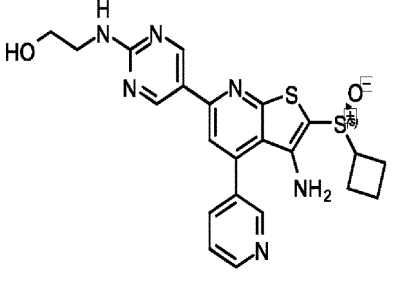
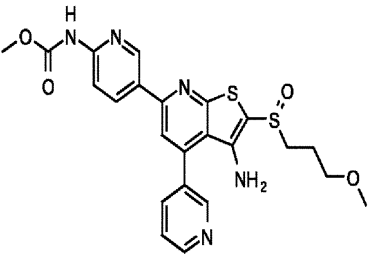
20

30

40

50

【表 2 2】

102		*
103		***
104		*
105		**

【 0 4 8 5 】

10

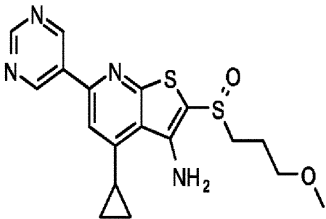
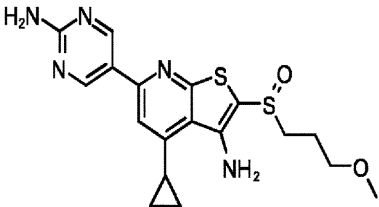
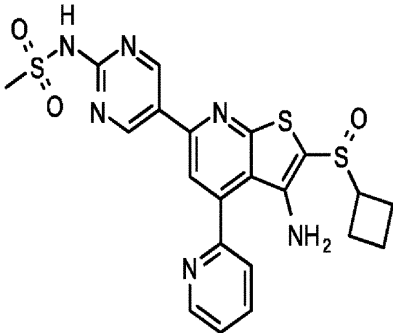
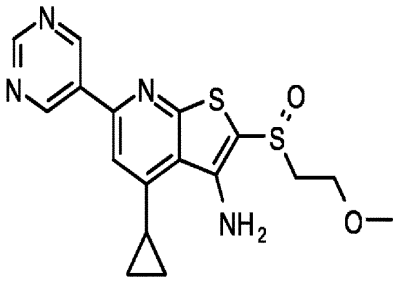
20

30

40

50

【表 2 3】

106		***
107		***
108		***
109		***

【 0 4 8 6 】

10

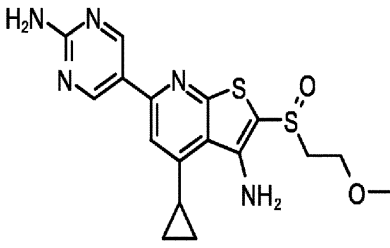
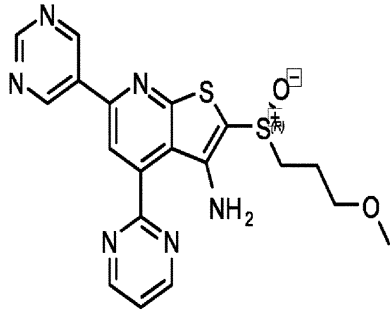
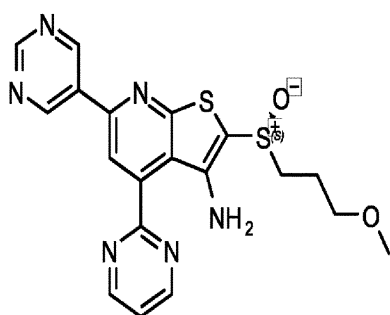
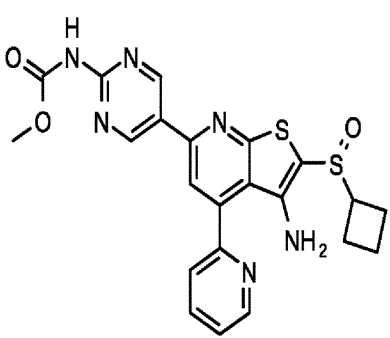
20

30

40

50

【表 2 4】

110		***
111		***
112		*
113		**

【 0 4 8 7 】

10

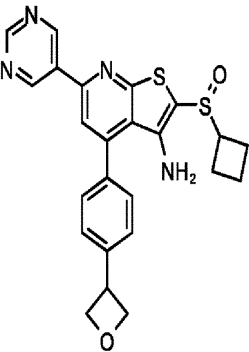
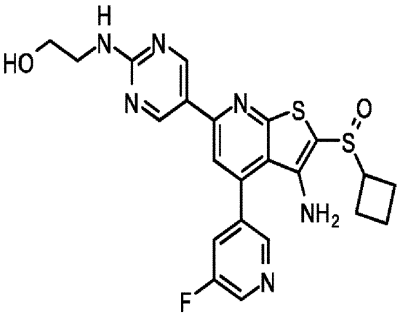
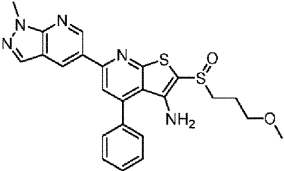
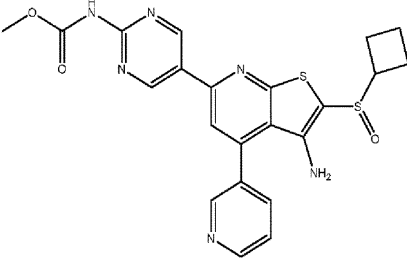
20

30

40

50

【表 2 5】

114		***
115		***
116		**
117		**

【 0 4 8 8 】

10

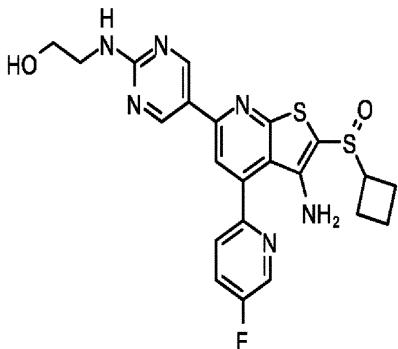
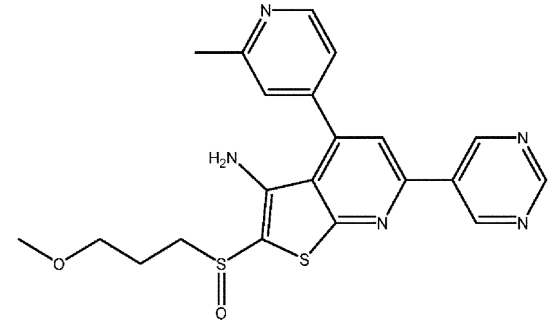
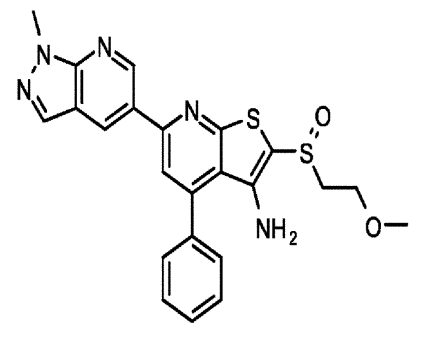
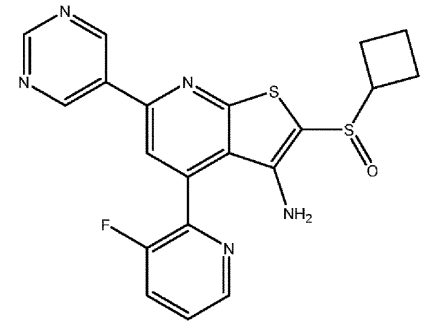
20

30

40

50

【表 2 6】

118		**
119		***
120		***
121		***

【 0 4 8 9】

10

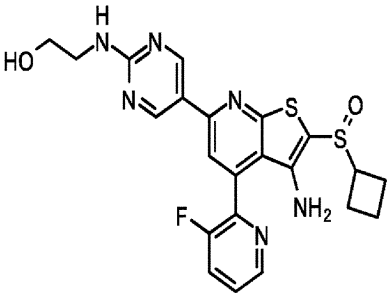
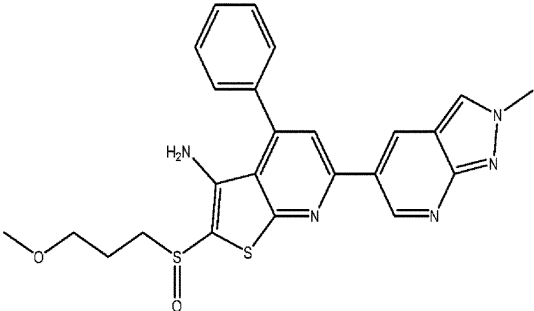
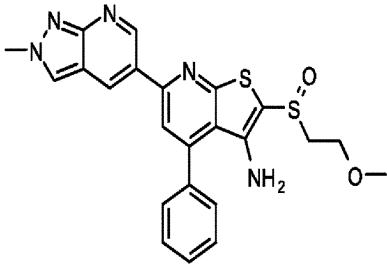
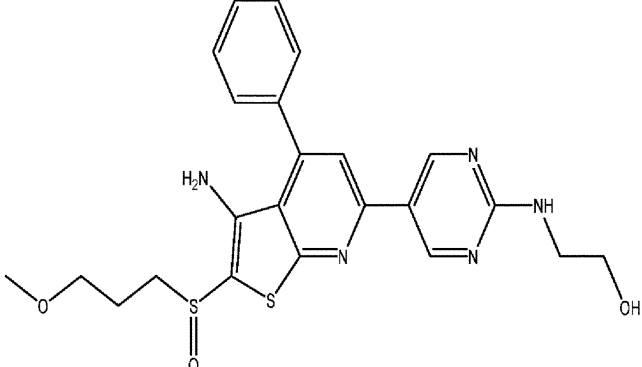
20

30

40

50

【表 2 7】

122		***
123		***
124		***
125		***

【 0 4 9 0 】

10

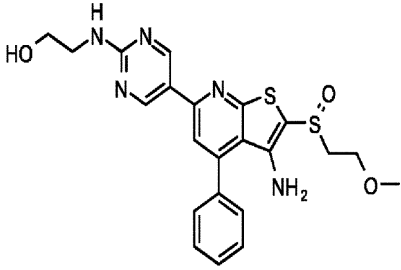
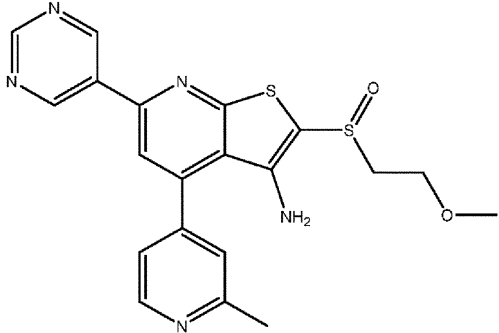
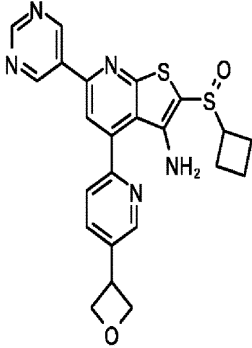
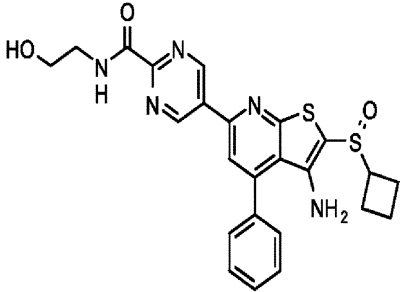
20

30

40

50

【表 2 8】

126		***
127		***
128		***
129		***

【 0 4 9 1】

10

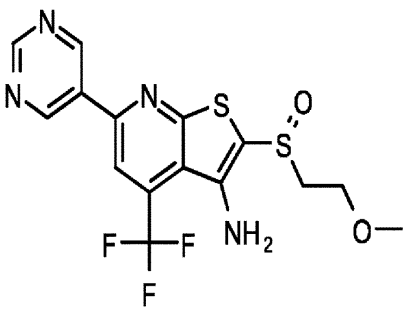
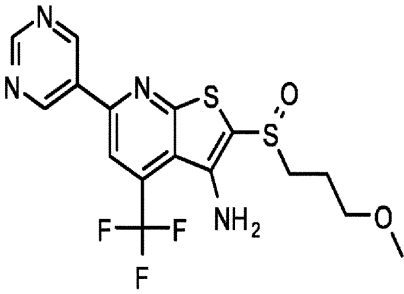
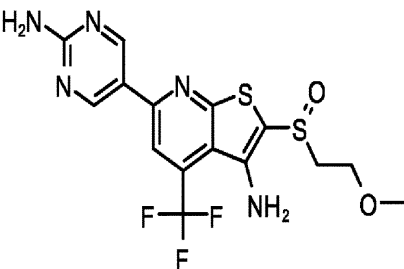
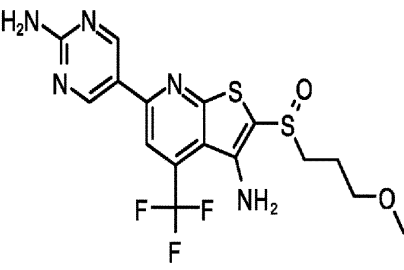
20

30

40

50

【表 2 9】

130		***
131		***
132		***
133		***

【 0 4 9 2 】

10

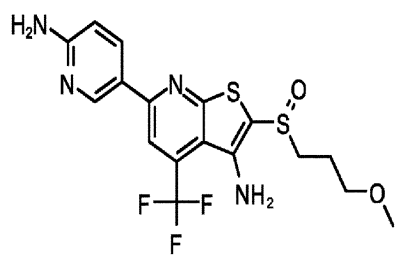
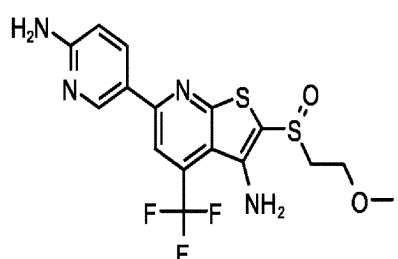
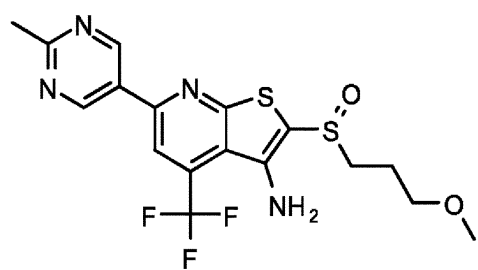
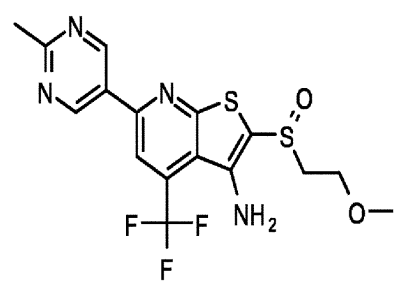
20

30

40

50

【表 3 0】

134		**
135		**
136		**
137		***

【 0 4 9 3 】

10

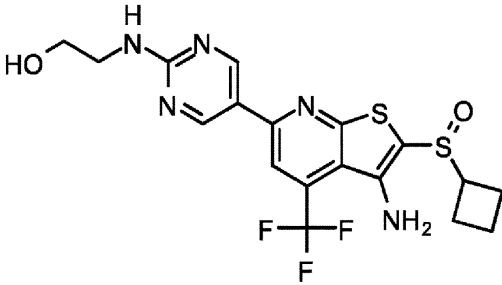
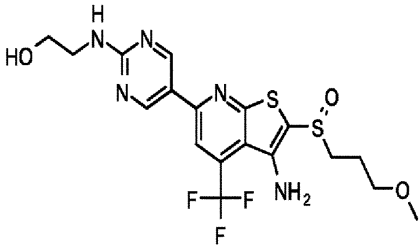
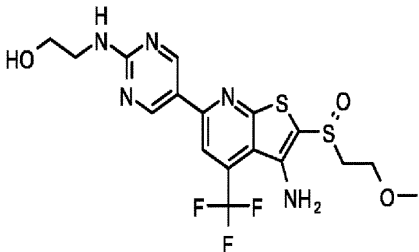
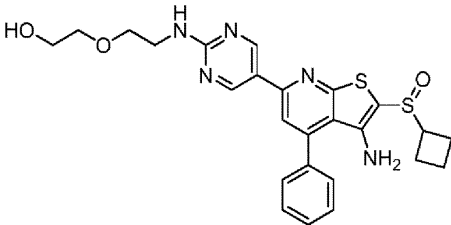
20

30

40

50

【表 3 1】

138		**
139		**
140		**
141		***

【 0 4 9 4 】

10

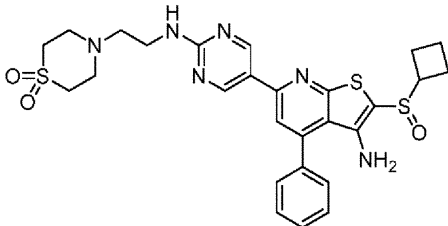
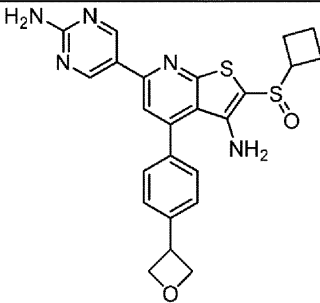
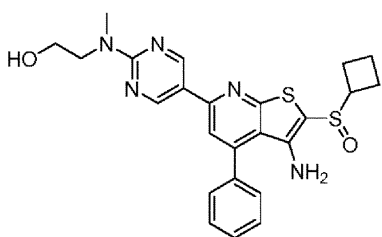
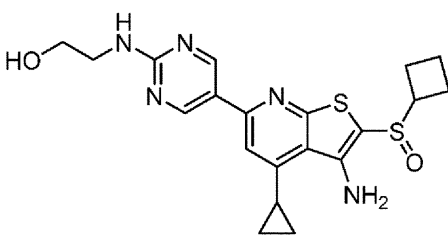
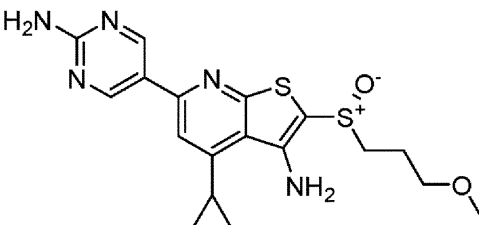
20

30

40

50

【表 3 2】

142		***
143		***
144		***
145		***
146		***

【 0 4 9 5 】

10

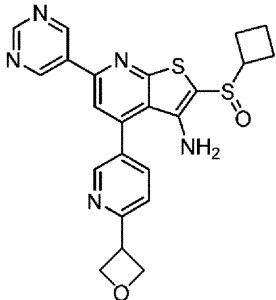
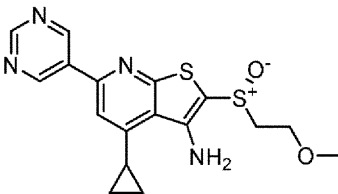
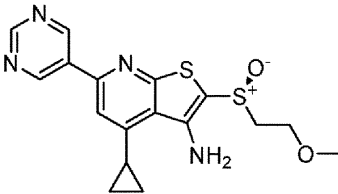
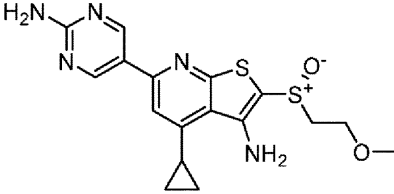
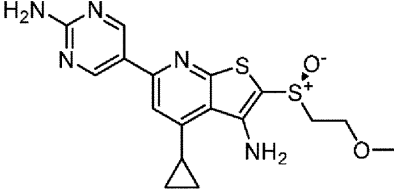
20

30

40

50

【表 3 3】

147		***
148		***
149		*
150		***
151		*

【 0 4 9 6 】

10

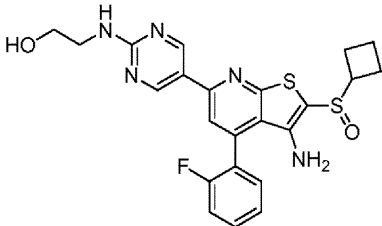
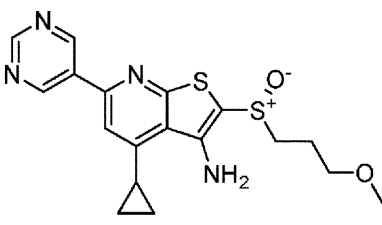
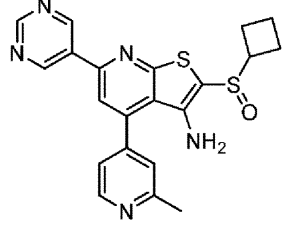
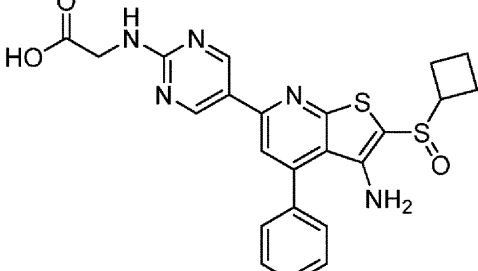
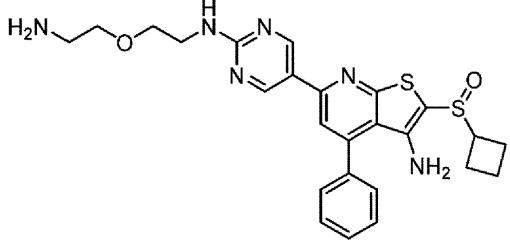
20

30

40

50

【表 3 4】

152		***
153		***
154		***
155		***
156		***

【 0 4 9 7 】

10

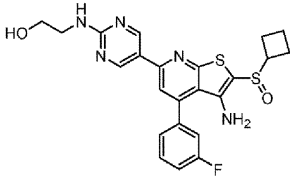
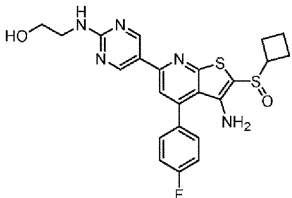
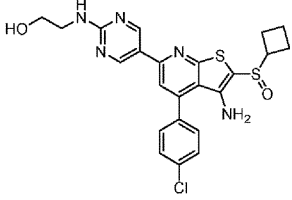
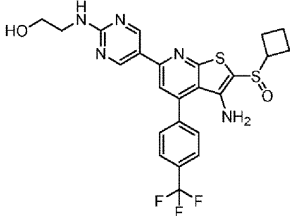
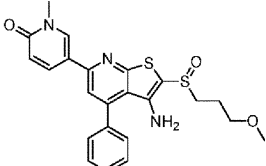
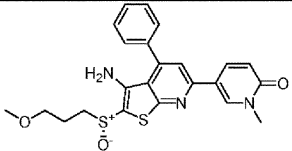
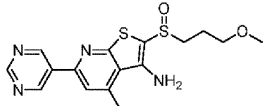
20

30

40

50

【表 3 5】

157		***
158		**
159		***
160		**
161		***
162		***
163		***

【 0 4 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

164		***
165		**
166		**
167		***
168		**
169		***
170		***
171		***
172		**

【 0 4 9 9 】

10

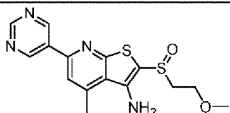
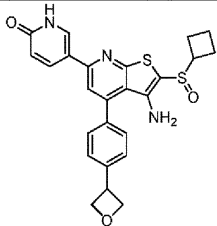
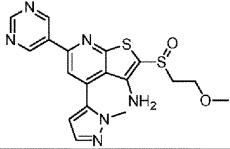
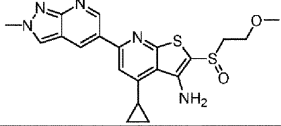
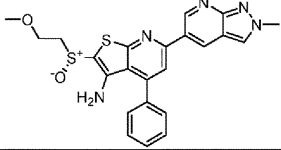
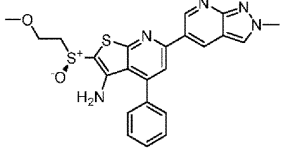
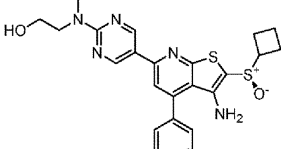
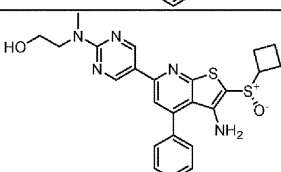
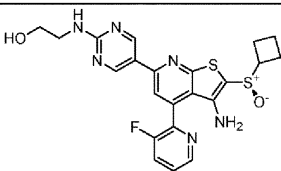
20

30

40

50

【表 3 7】

173		***
174		**
175		**
176		***
177		**
178		*
179		***
180		*
181		***

【 0 5 0 0 】

10

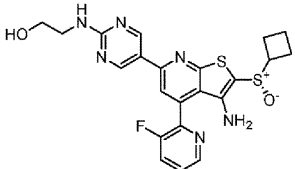
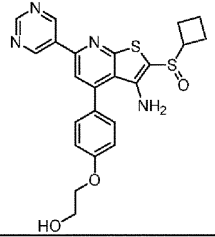
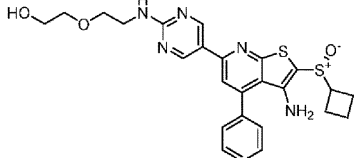
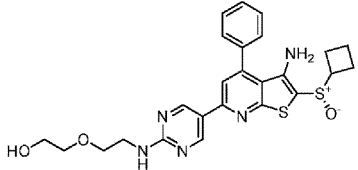
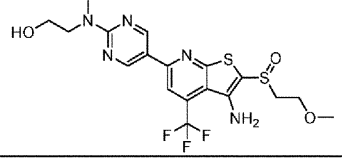
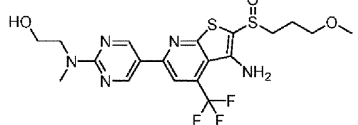
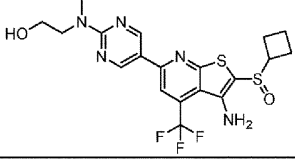
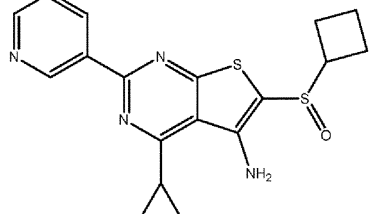
20

30

40

50

【表 3 8】

182		*
183		***
184		***
185		*
186		**
187		**
188		**
189		***

【0 5 0 1】

10

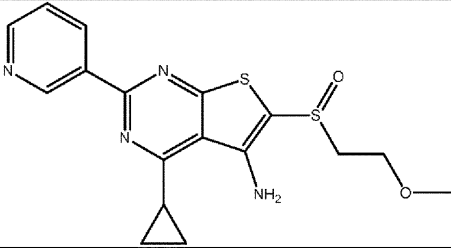
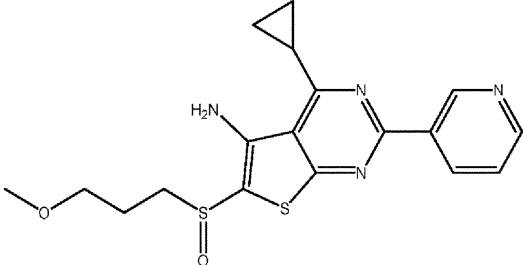
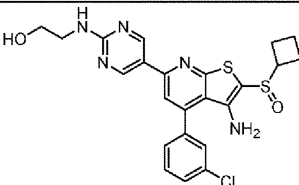
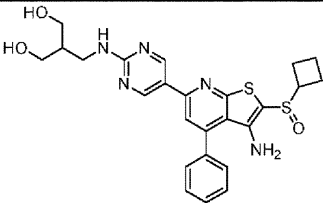
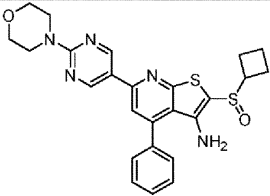
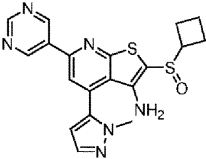
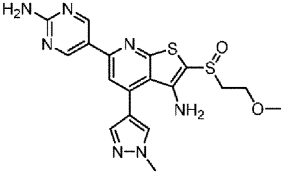
20

30

40

50

【表 3 9】

190		***
191		**
192		***
193		***
194		**
195		***
196		***

【 0 5 0 2】

10

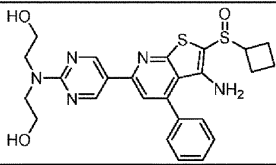
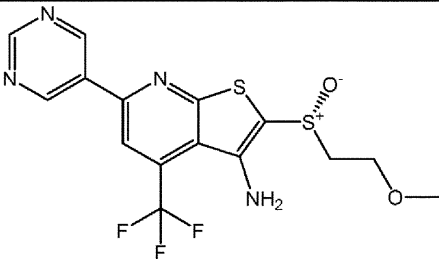
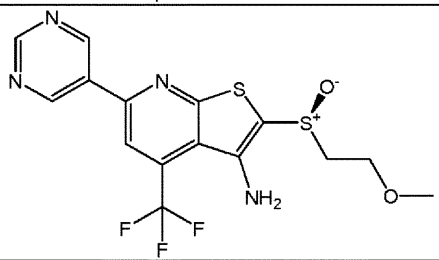
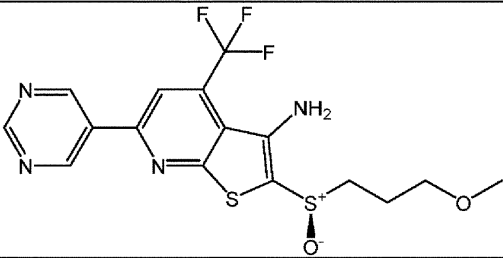
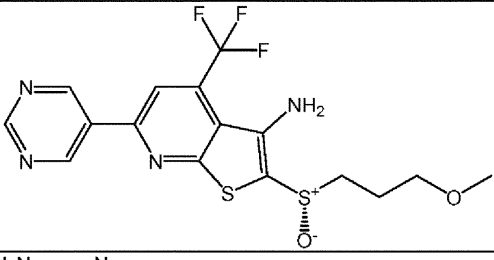
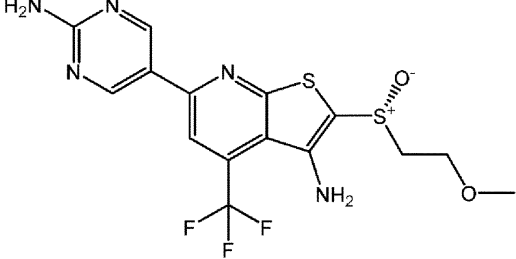
20

30

40

50

【表 4 0】

197		***
198		***
199		*
200		***
201		*
202		***

【 0 5 0 3】

10

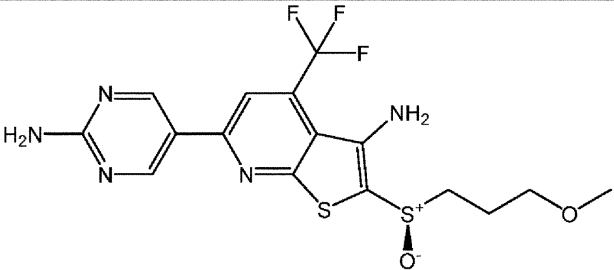
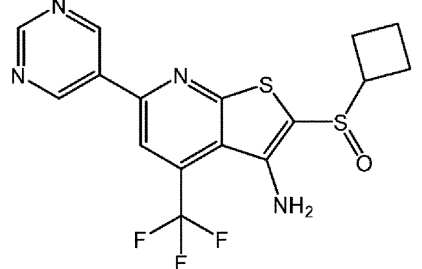
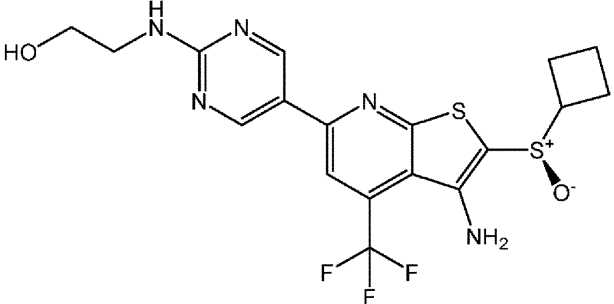
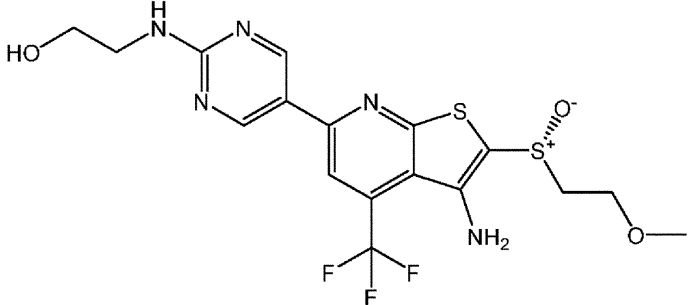
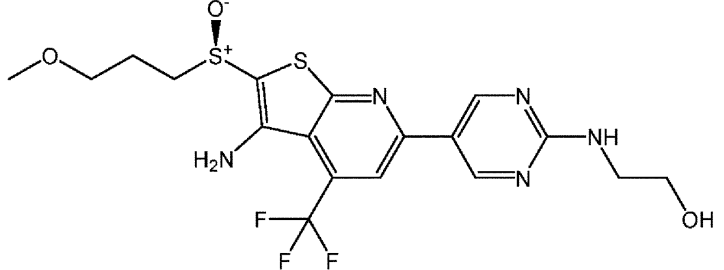
20

30

40

50

【表 4 1】

203		***
204		***
205		***
206		***
207		***

【 0 5 0 4】

10

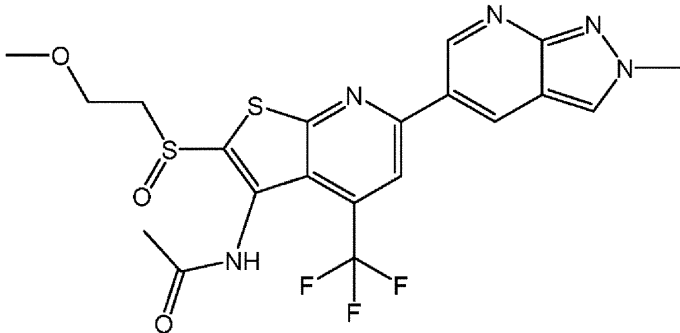
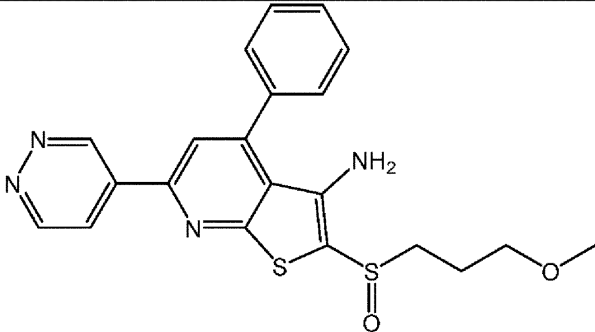
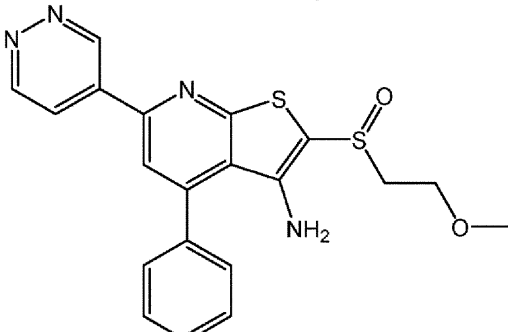
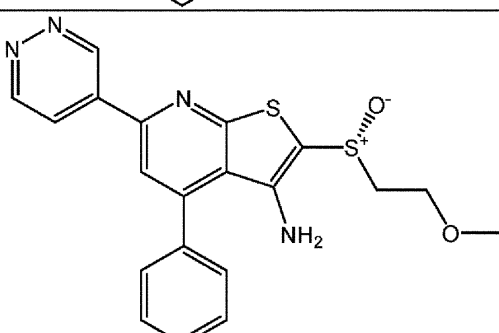
20

30

40

50

【表 4 2】

208		*
209		***
210		***
211		***

【 0 5 0 5 】

10

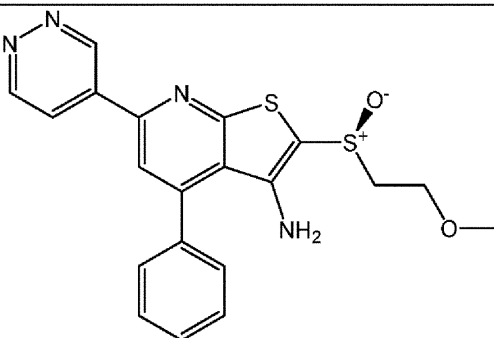
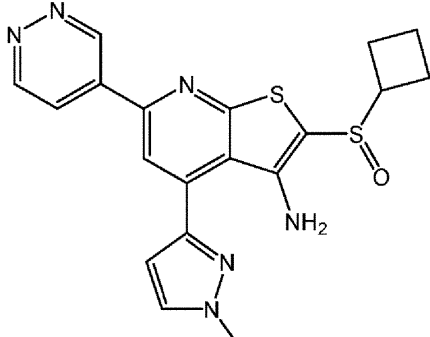
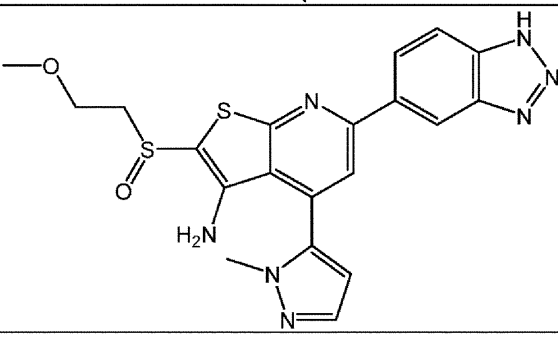
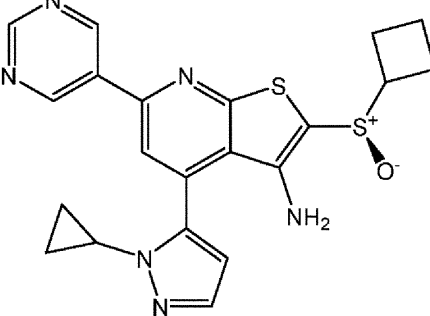
20

30

40

50

【表 4 3】

212		*
213		***
214		***
215		***

【0 5 0 6】

10

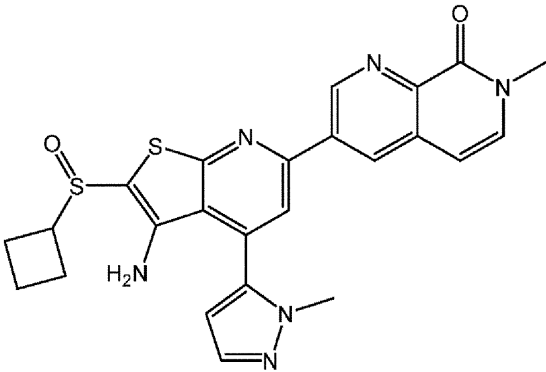
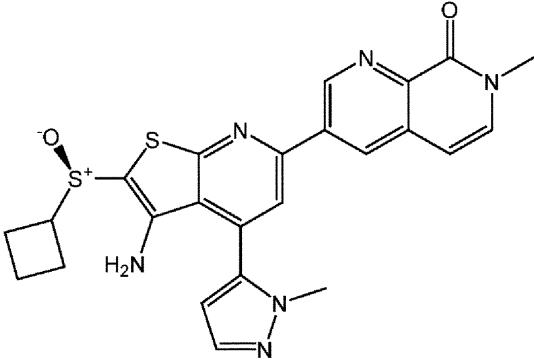
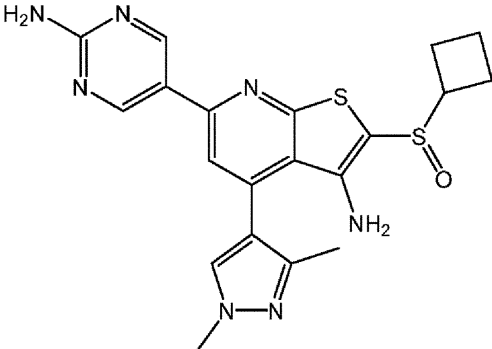
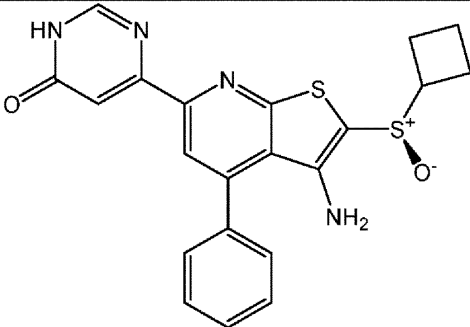
20

30

40

50

【表 4 4】

216		***
217		***
218		***
219		***

【0 5 0 7】

10

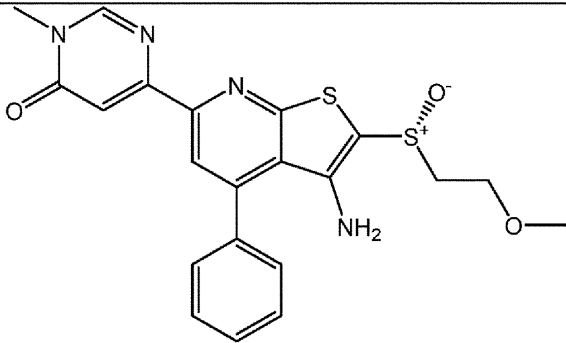
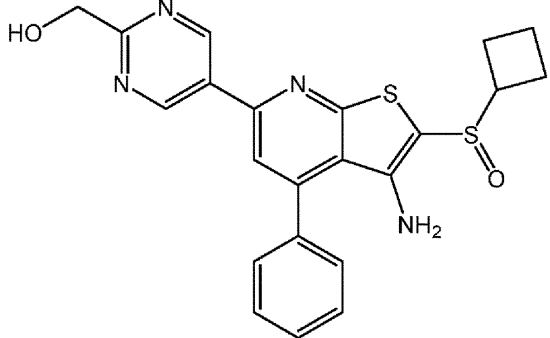
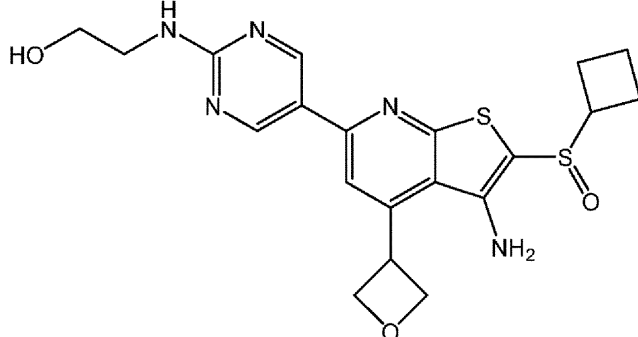
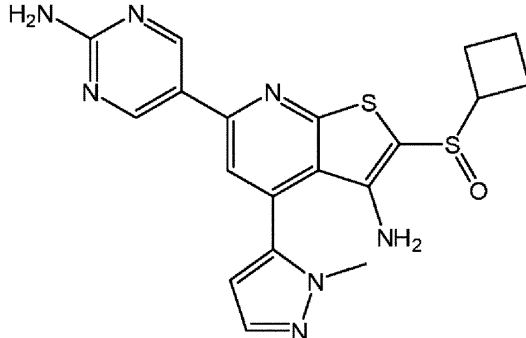
20

30

40

50

【表 4 5】

220		***
221		***
222		***
223		***

【 0 5 0 8 】

10

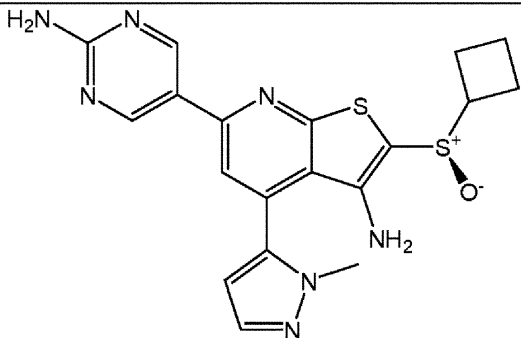
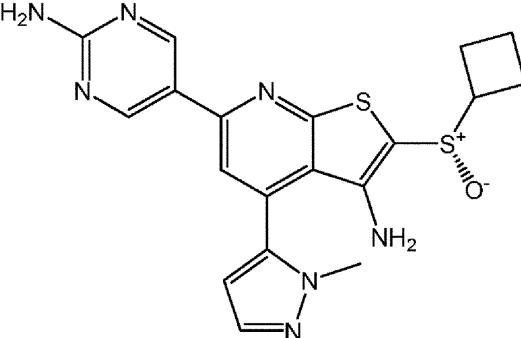
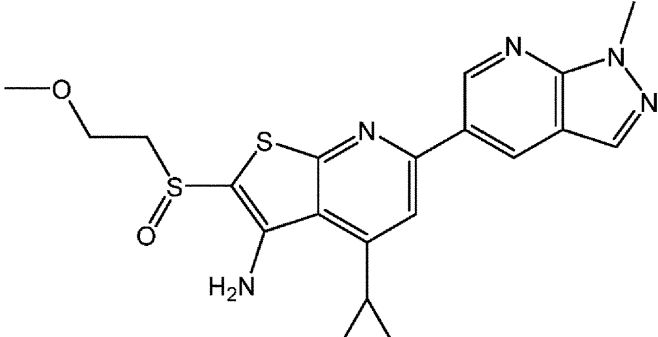
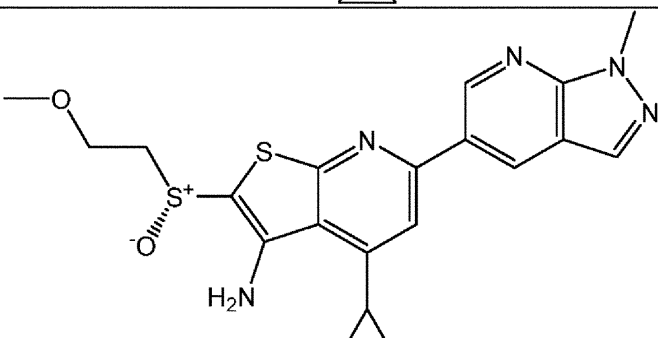
20

30

40

50

【表 4 6】

224		***
225		*
226		***
227		***

【 0 5 0 9】

10

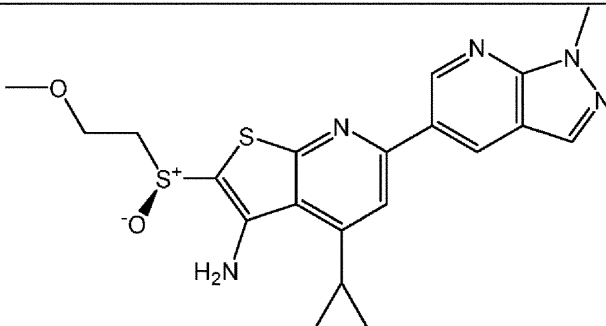
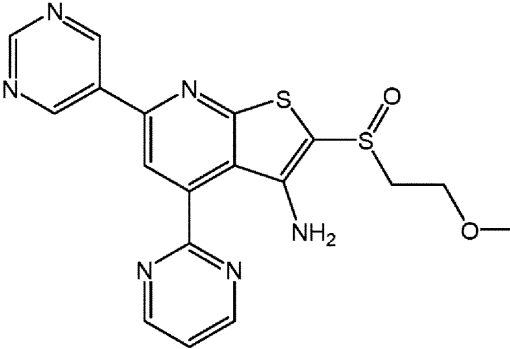
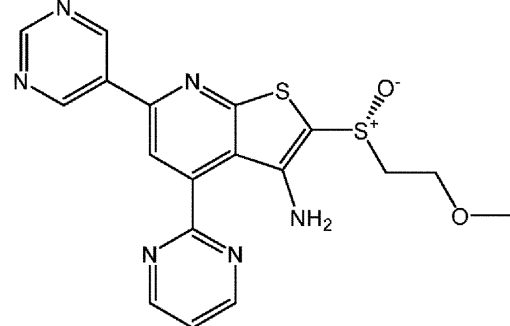
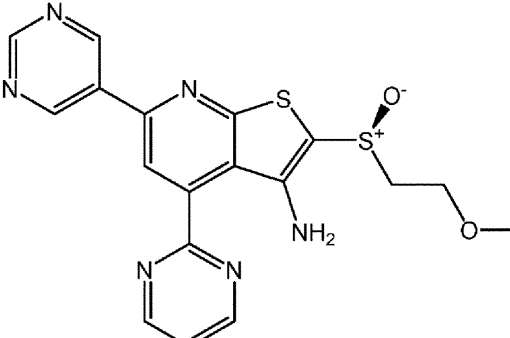
20

30

40

50

【表 4 7】

228		*
229		***
230		***
231		*

【0 5 1 0】

10

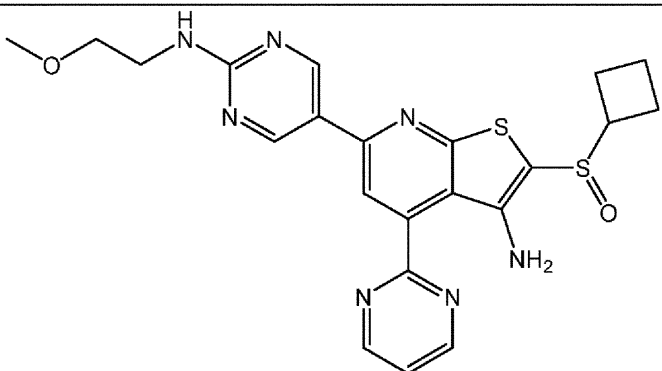
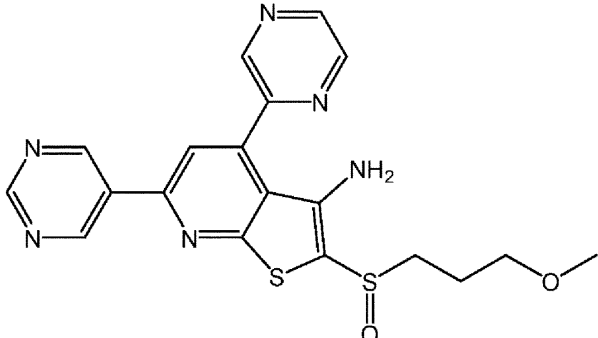
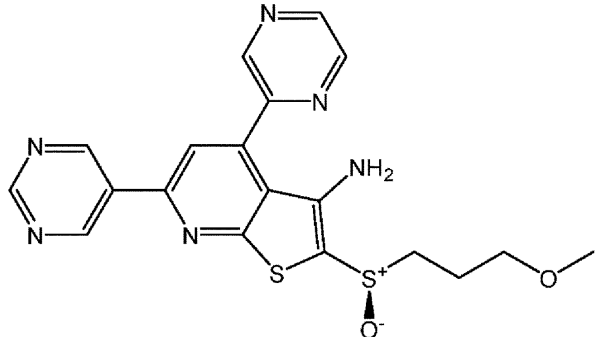
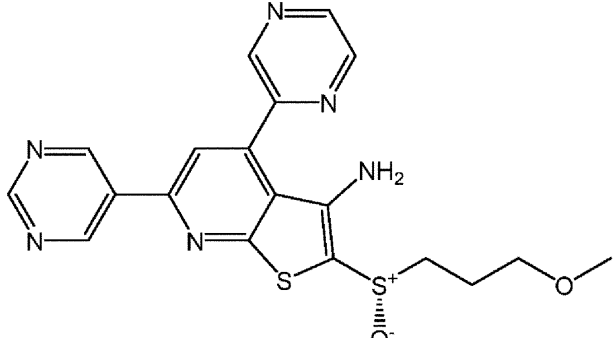
20

30

40

50

【表 4 8】

232		***
233		***
234		*
235		***

【0 5 1 1】

10

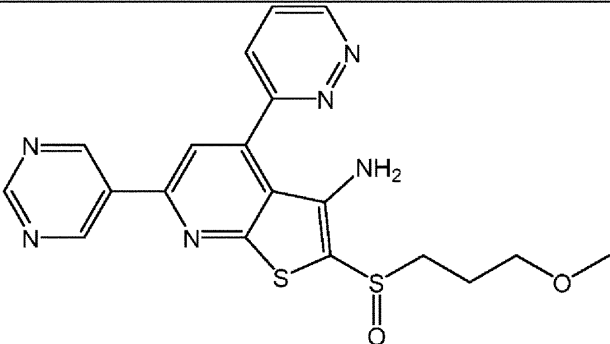
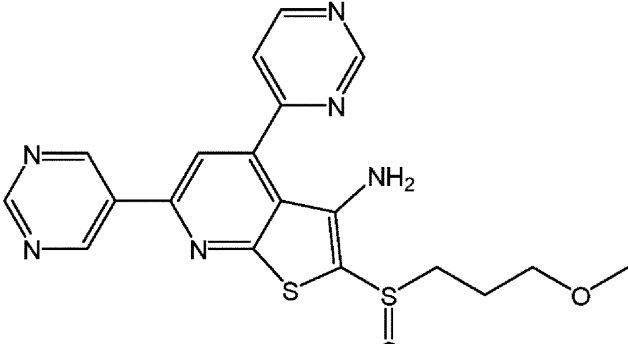
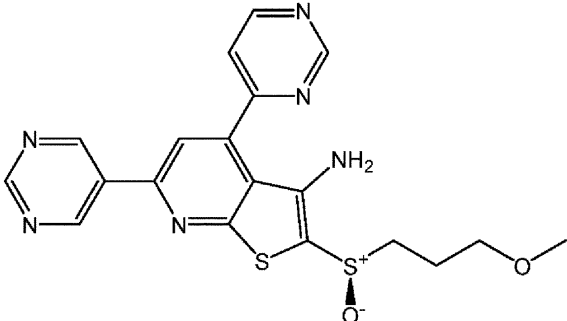
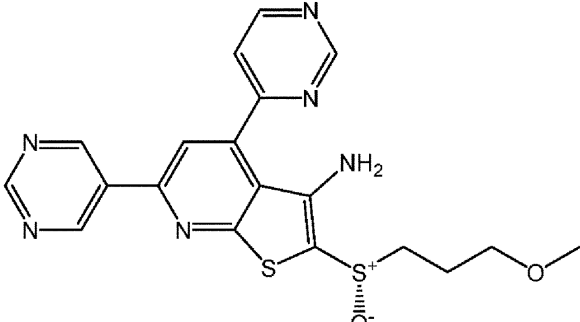
20

30

40

50

【表 4 9】

236		***
237		***
238		***
239		*

【 0 5 1 2 】

10

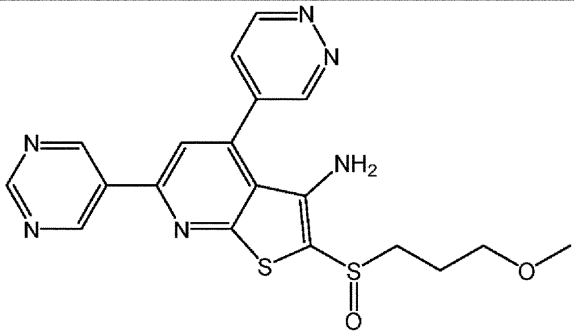
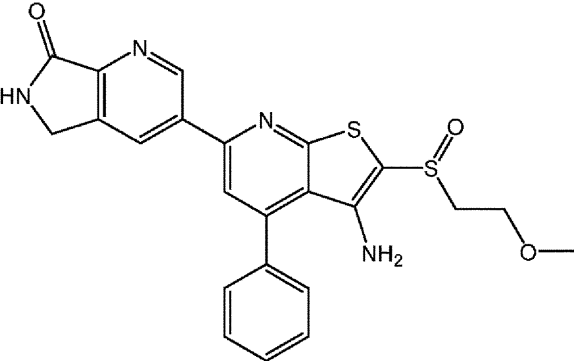
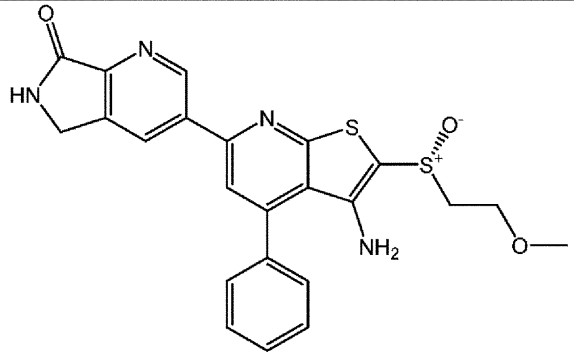
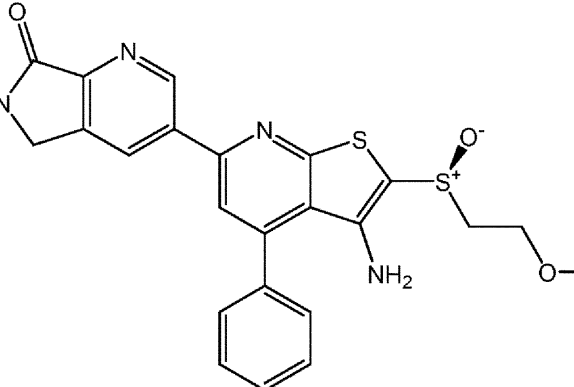
20

30

40

50

【表 5 0】

240		**
241		***
242		***
243		*

【 0 5 1 3 】

10

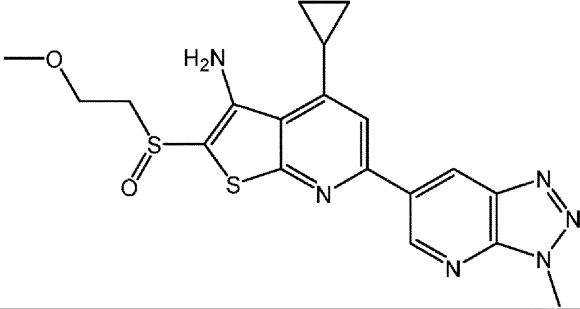
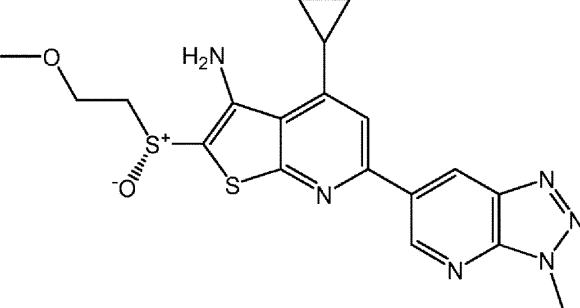
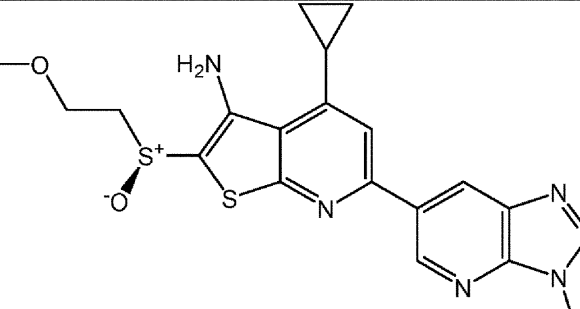
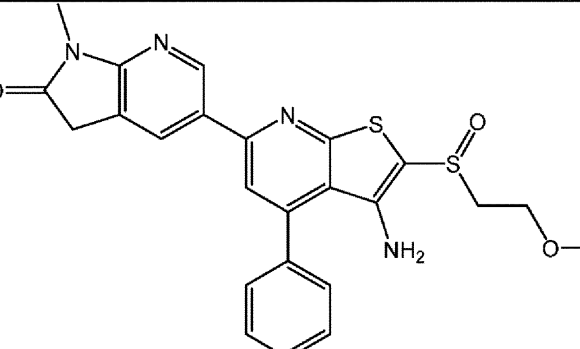
20

30

40

50

【表 5 1】

244		***
245		***
246		*
247		***

【 0 5 1 4 】

10

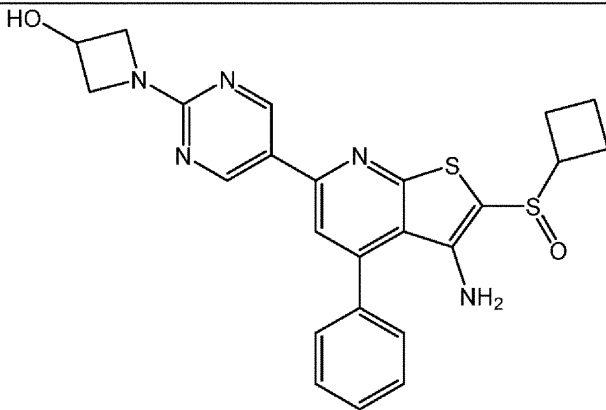
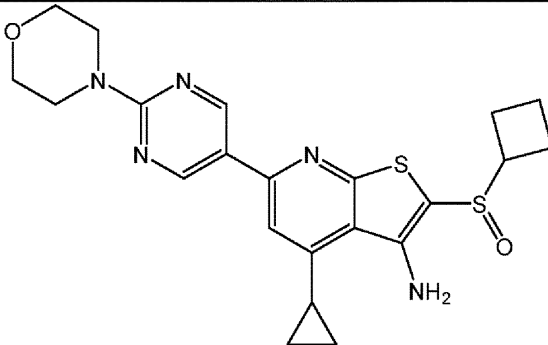
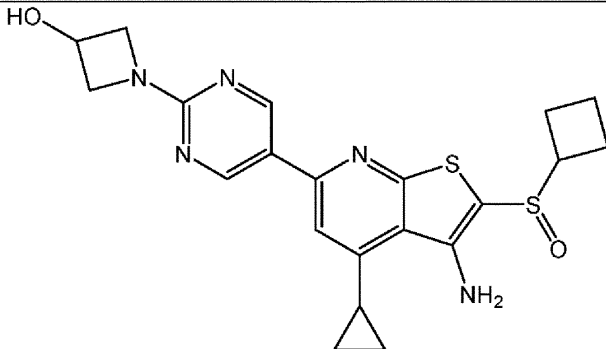
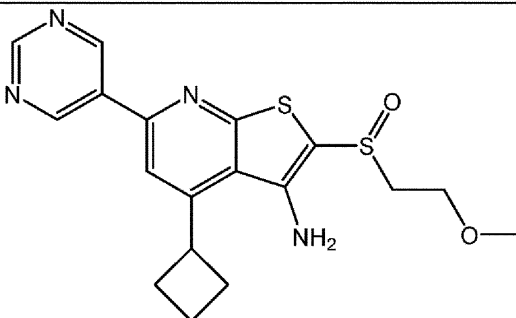
20

30

40

50

【表 5 2】

248		***
249		***
250		***
251		***

【0 5 1 5】

10

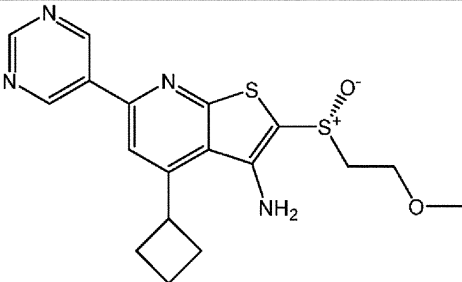
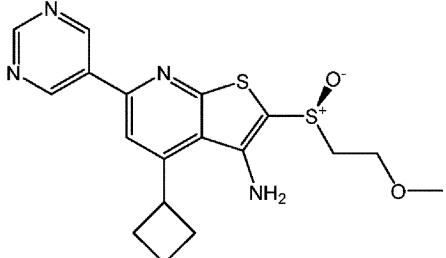
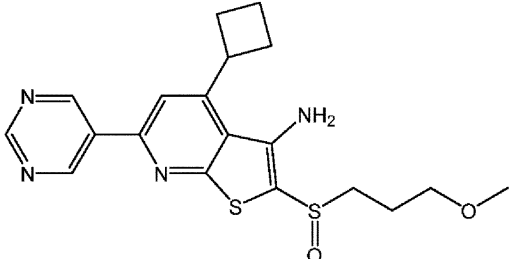
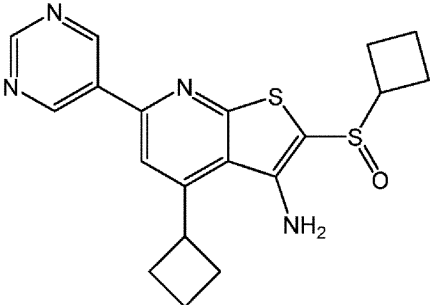
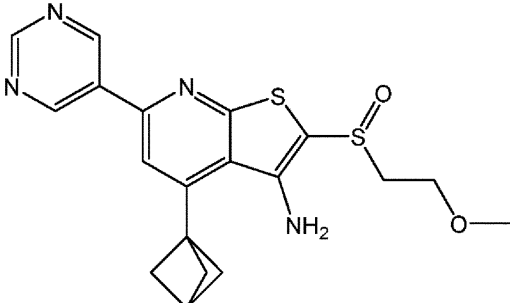
20

30

40

50

【表 5 3】

252		***
253		*
254		***
255		***
256		***

【 0 5 1 6 】

10

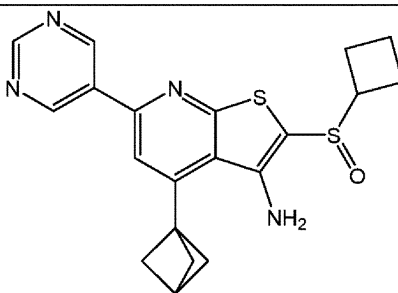
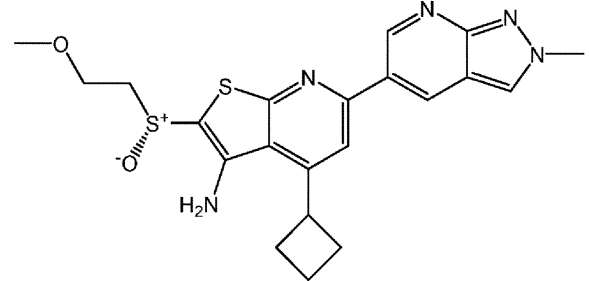
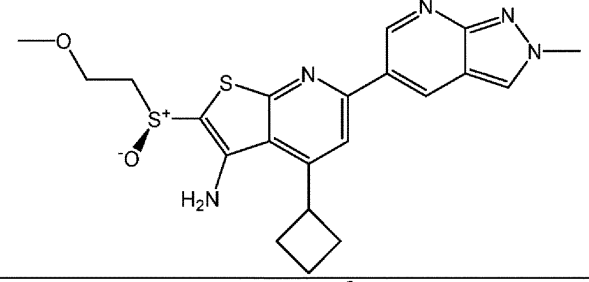
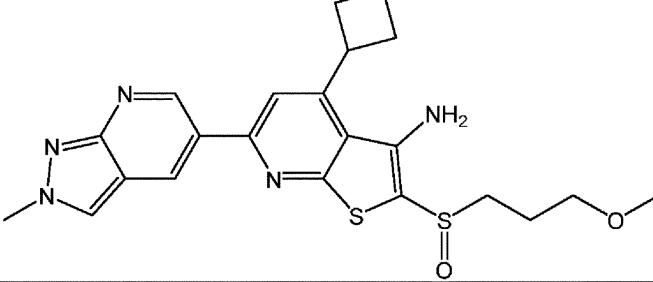
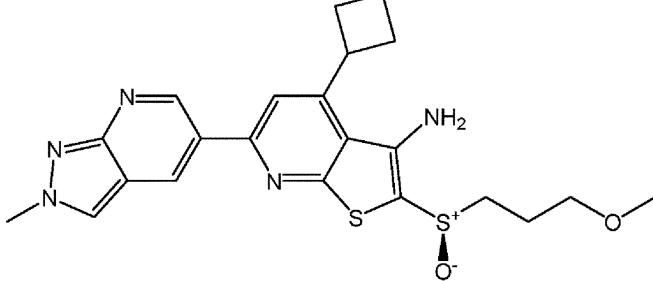
20

30

40

50

【表 5 4】

257		***
258		***
259		*
260		***
261		***

【 0 5 1 7 】

10

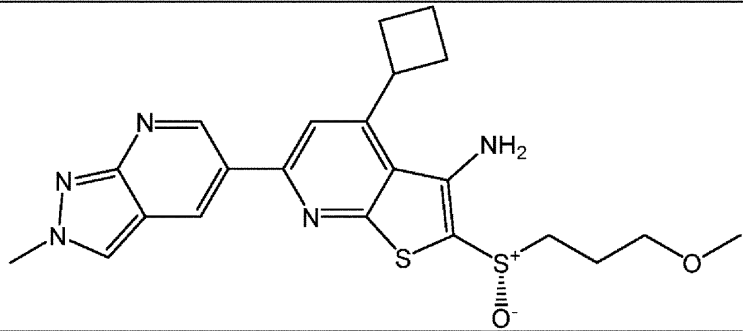
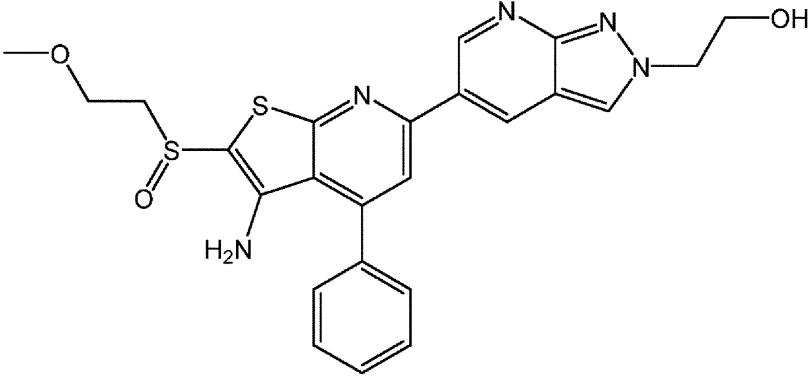
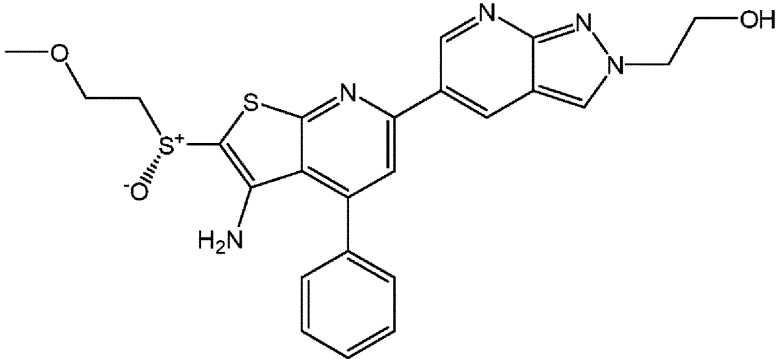
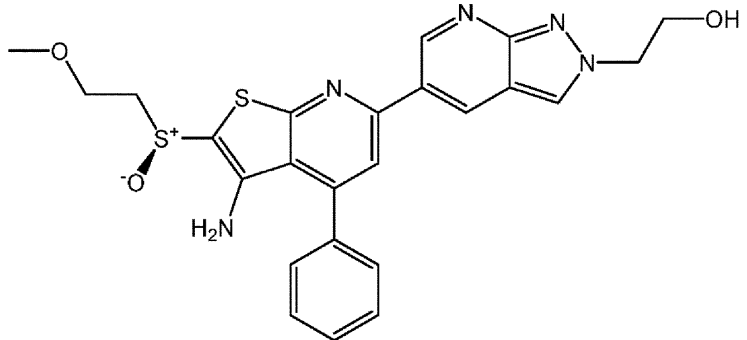
20

30

40

50

【表 5 5】

262		*
263		***
264		***
265		*

【 0 5 1 8 】

10

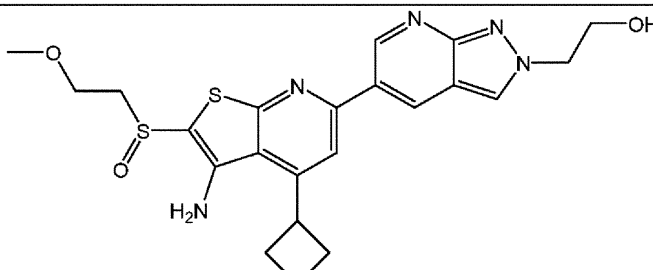
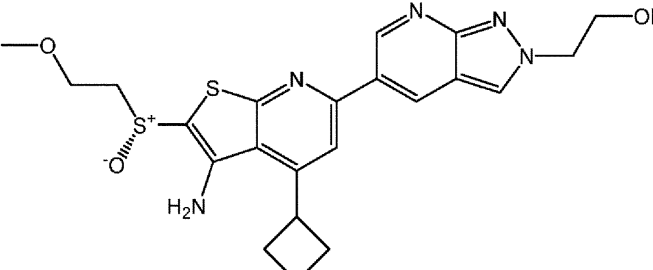
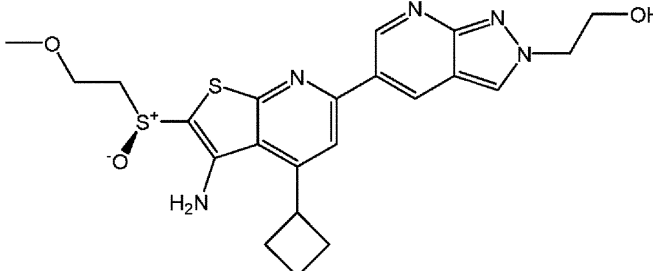
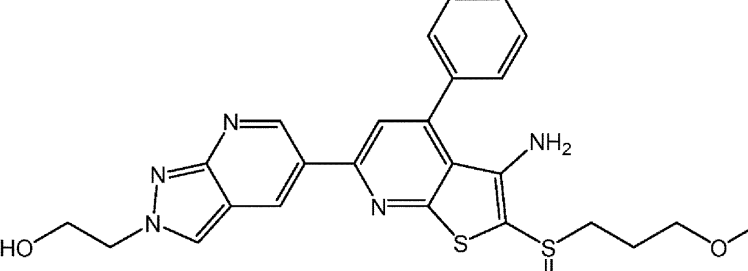
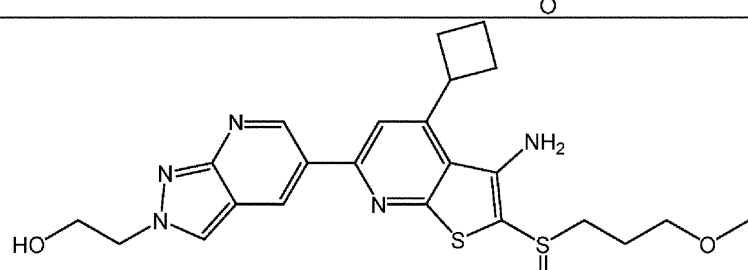
20

30

40

50

【表 5 6】

266		***
267		***
268		*
269		***
270		***

【0 5 1 9】

10

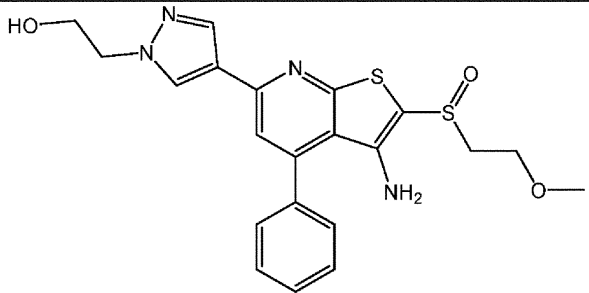
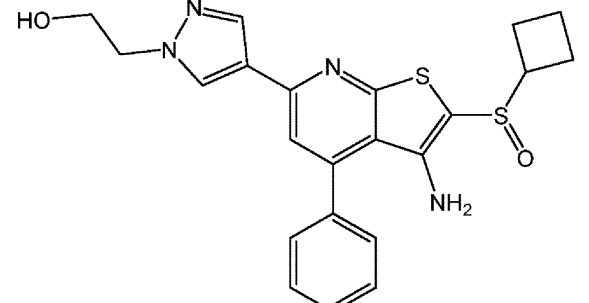
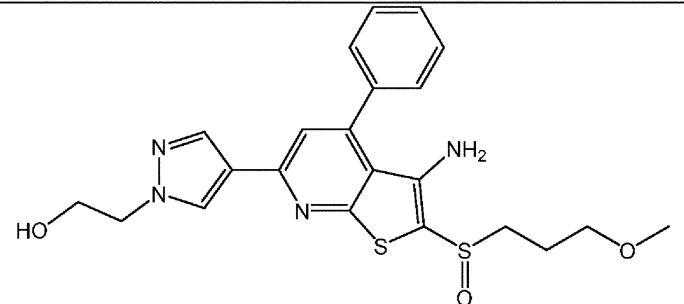
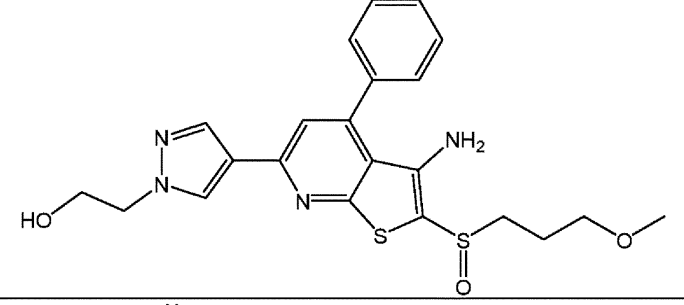
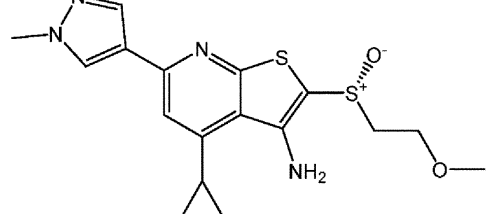
20

30

40

50

【表 5 7】

271		***
272		***
273		***
274		***
275		***

【 0 5 2 0 】

10

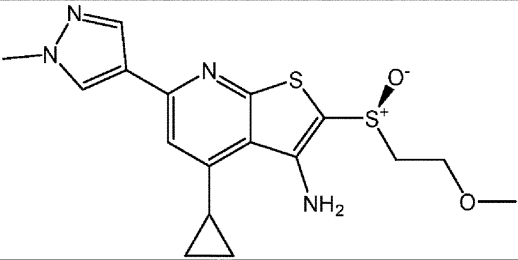
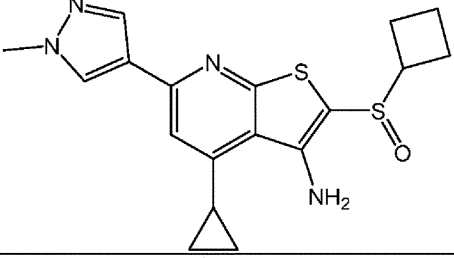
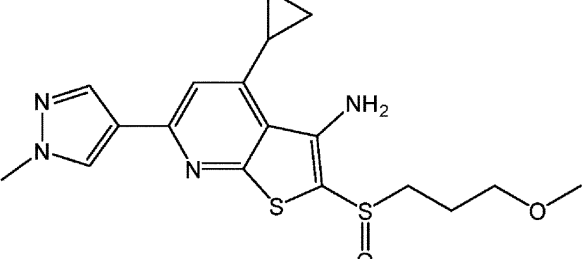
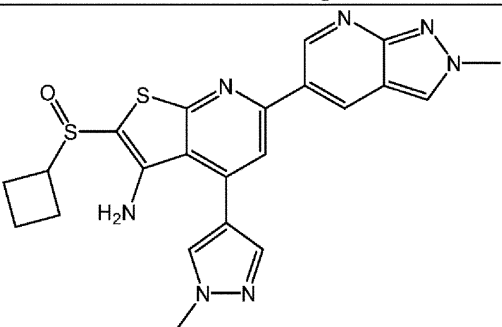
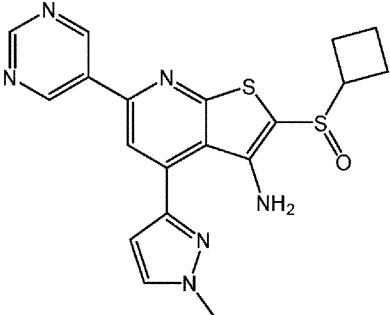
20

30

40

50

【表 5 8】

276		*
277		***
278		***
279		**
280		***

【 0 5 2 1】

10

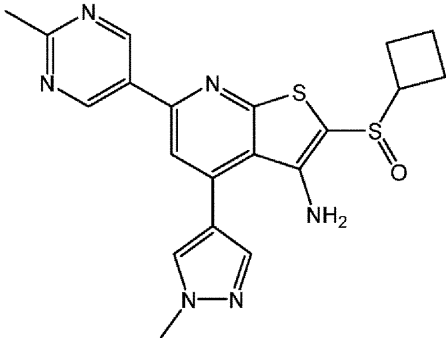
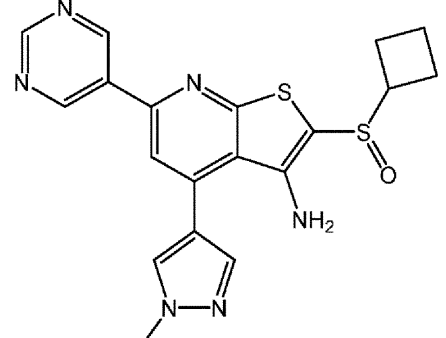
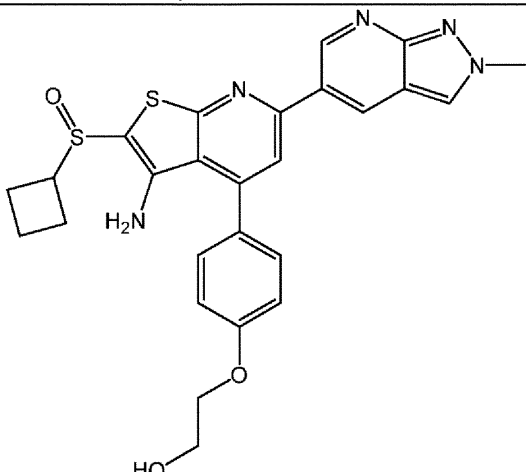
20

30

40

50

【表 5 9】

281		***
282		***
283		***

【 0 5 2 2 】

10

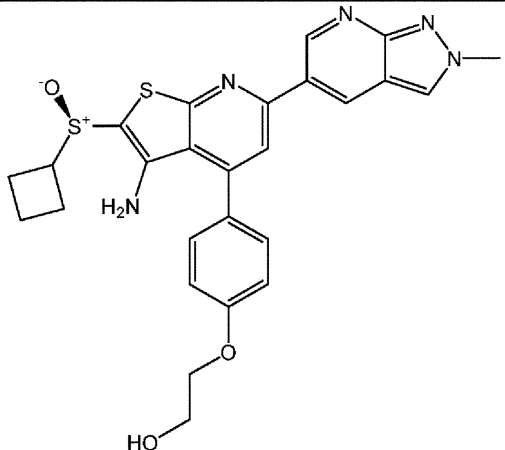
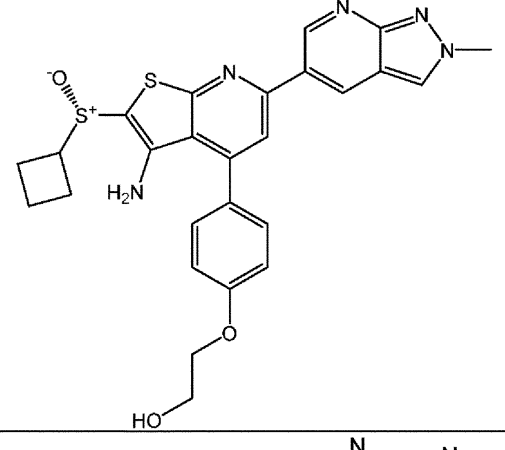
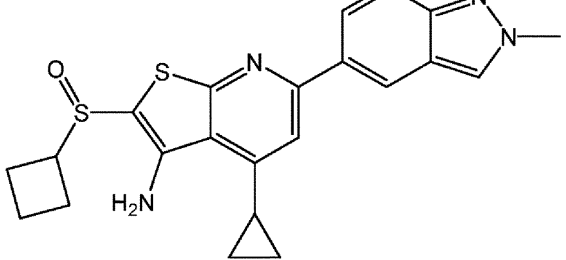
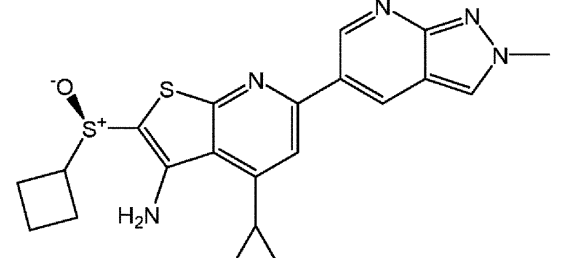
20

30

40

50

【表 6 0】

284		***
285		**
286		***
287		***

【 0 5 2 3 】

10

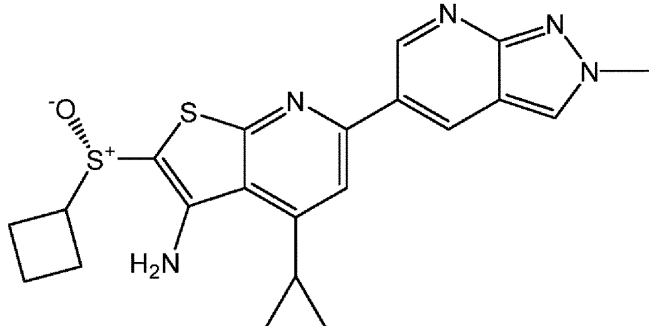
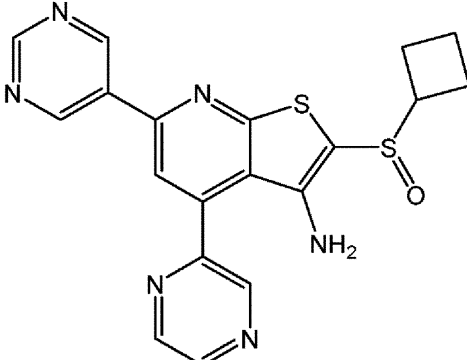
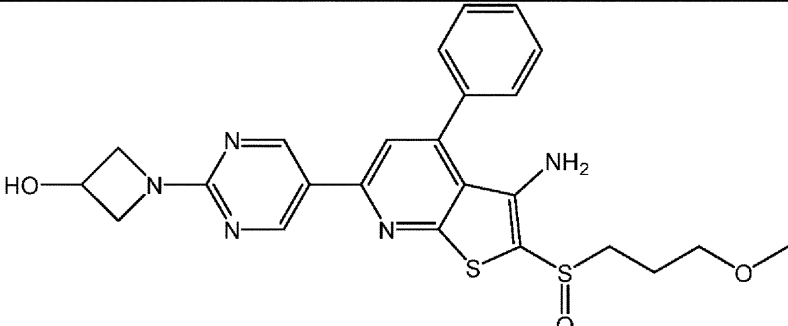
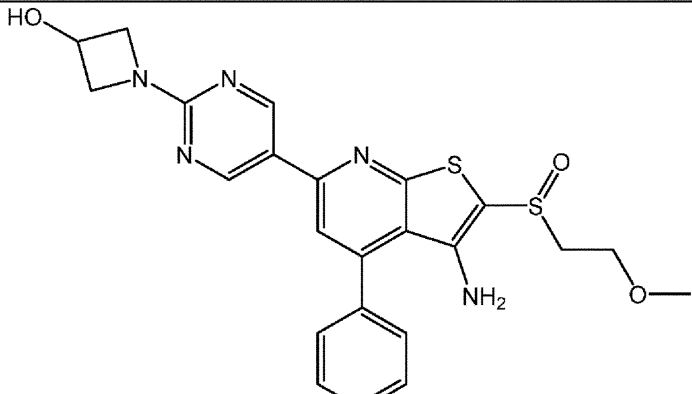
20

30

40

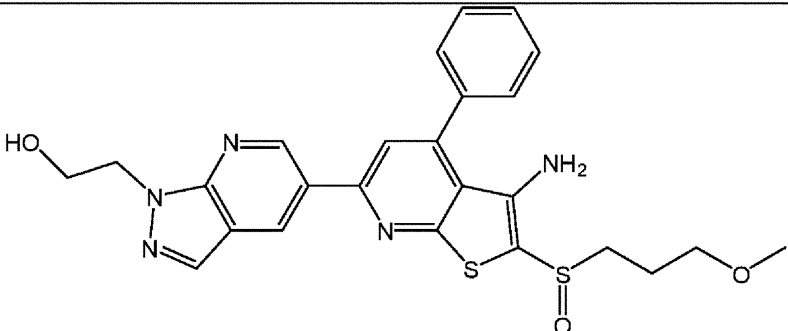
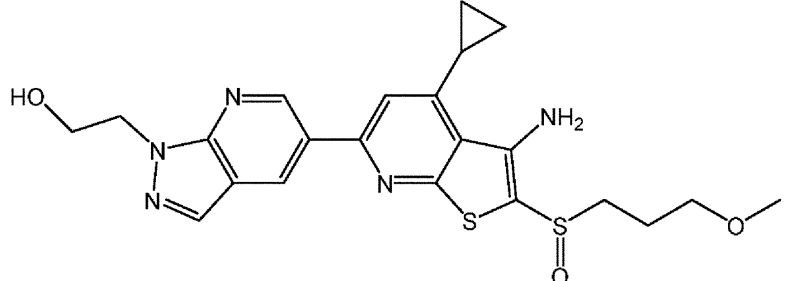
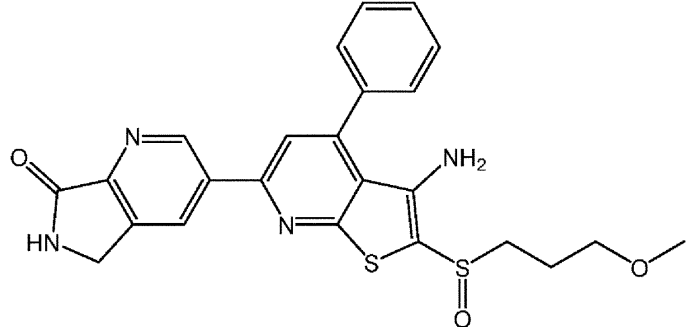
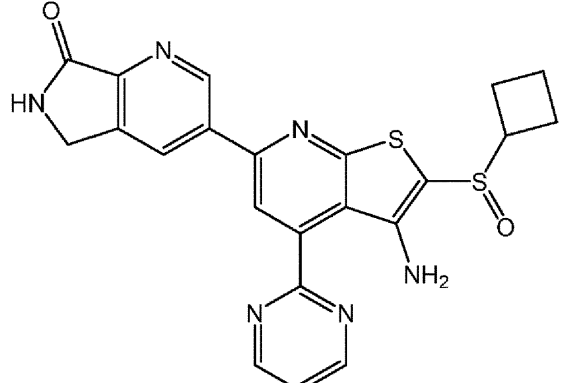
50

【表 6 1】

288		*
289		***
290		**
300		**

【 0 5 2 4 】

【表 6 2】

301		**
302		**
303		***
304		**

10

20

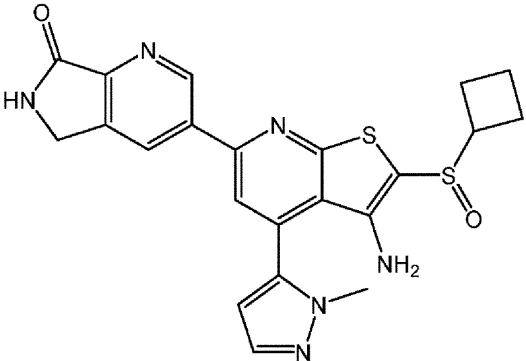
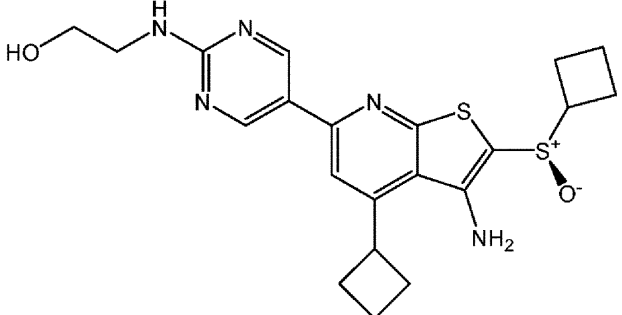
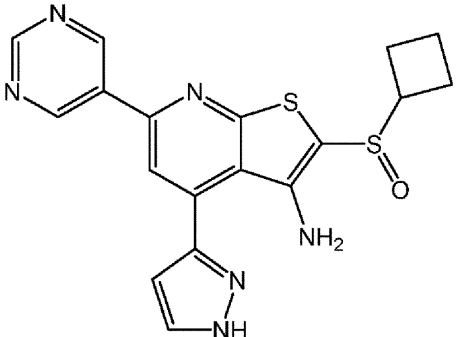
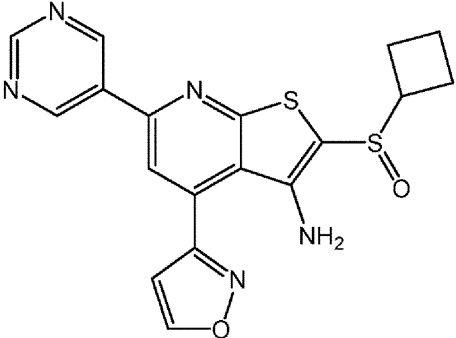
30

【 0 5 2 5 】

40

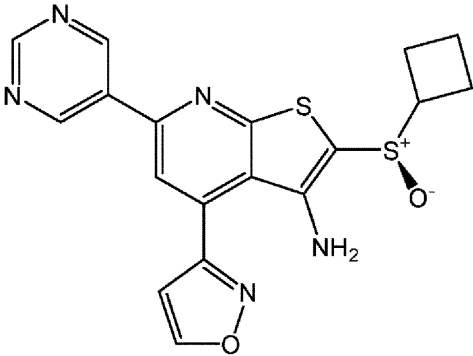
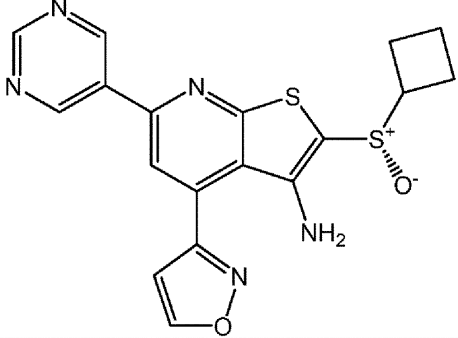
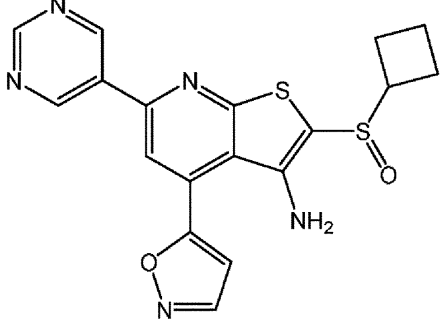
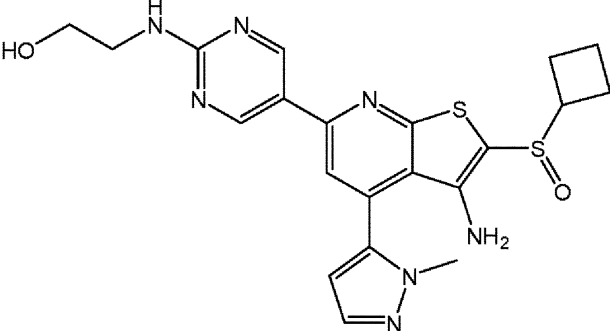
50

【表 6 3】

305		***
306		***
307		***
308		***

【 0 5 2 6 】

【表 6 4】

309		***
310		*
311		***
312		***

【 0 5 2 7 】

10

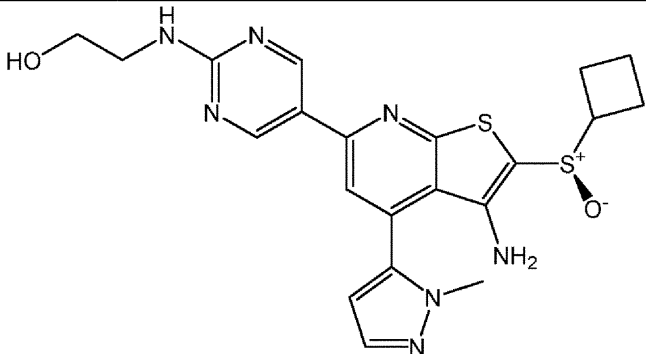
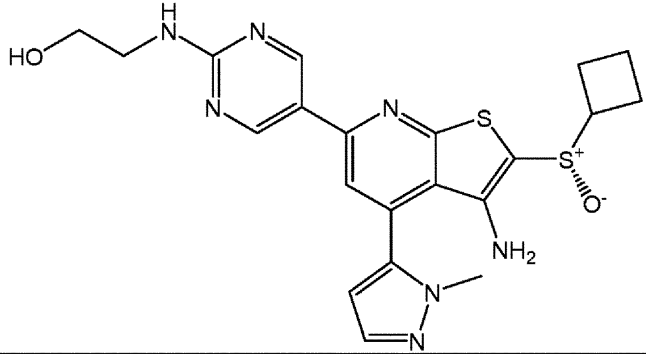
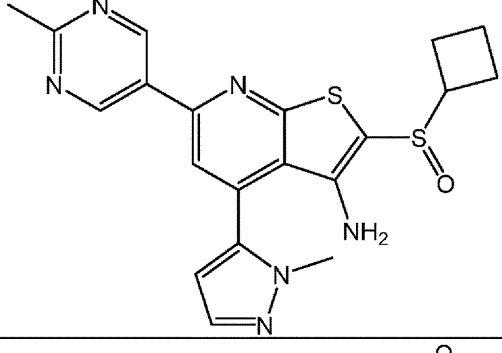
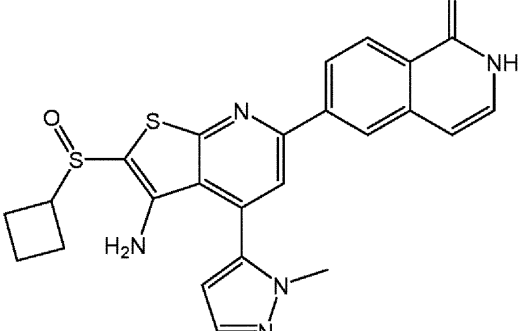
20

30

40

50

【表 6 5】

313		***
314		*
315		**
316		**

【 0 5 2 8 】

10

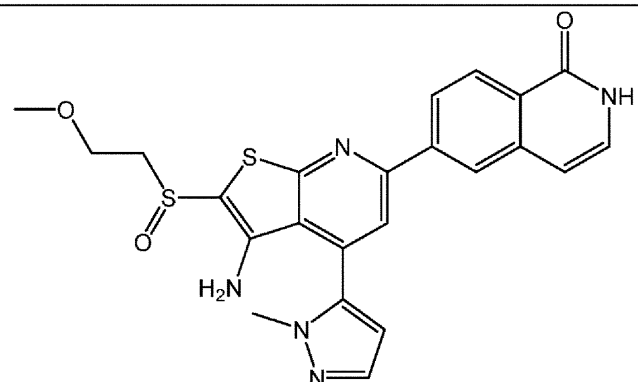
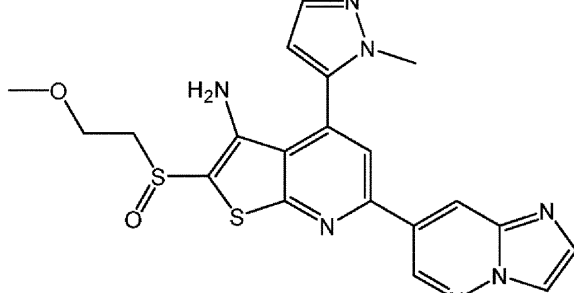
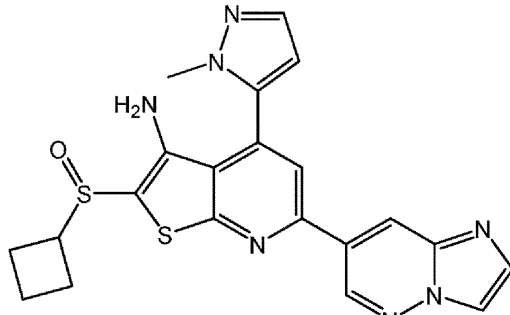
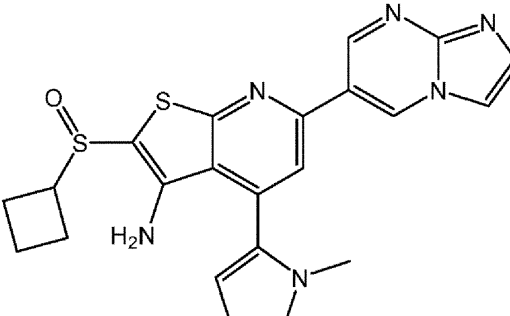
20

30

40

50

【表 6 6】

317		***
318		***
319		***
320		***

【 0 5 2 9】

10

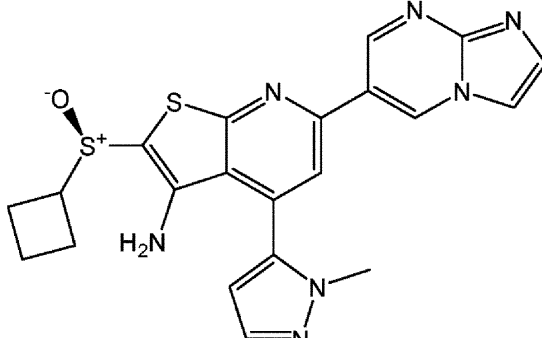
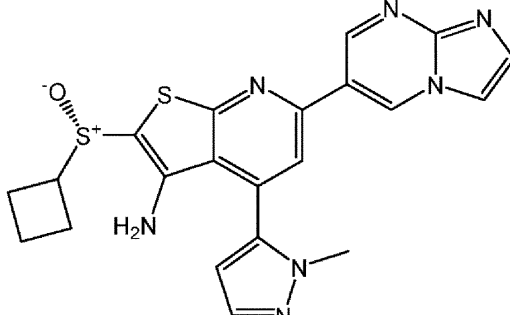
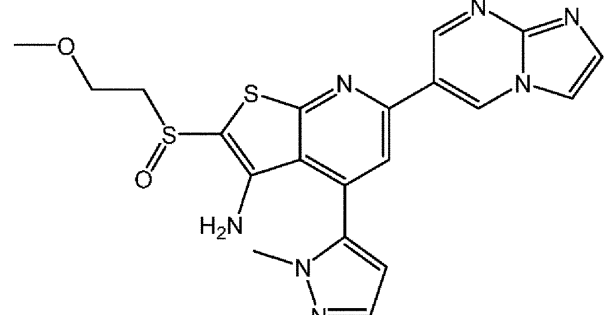
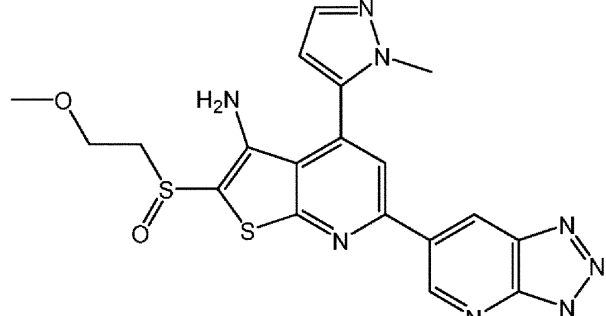
20

30

40

50

【表 6 7】

321		***
322		*
323		***
324		***

【 0 5 3 0 】

10

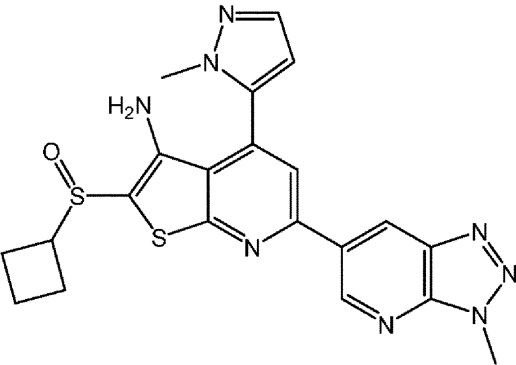
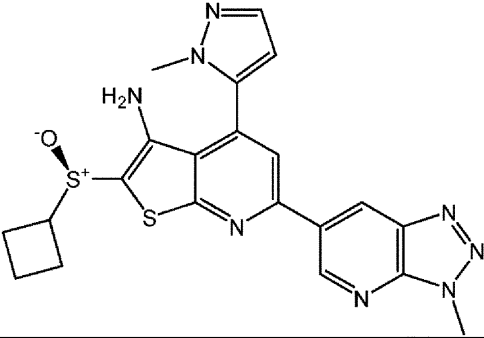
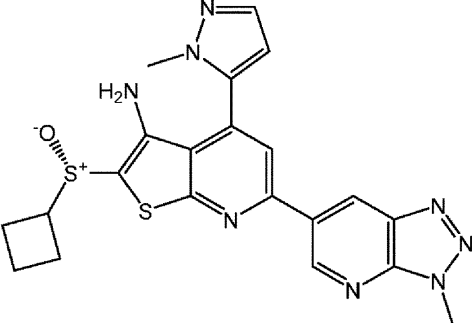
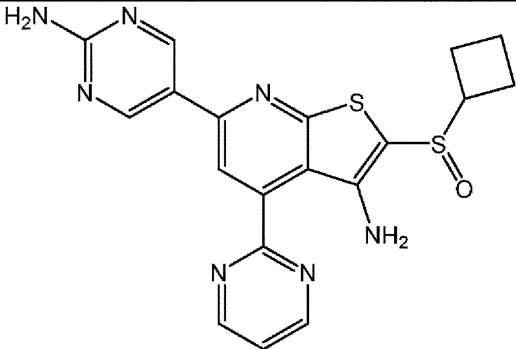
20

30

40

50

【表 6 8】

325		***
326		***
327		*
328		***

【 0 5 3 1】

10

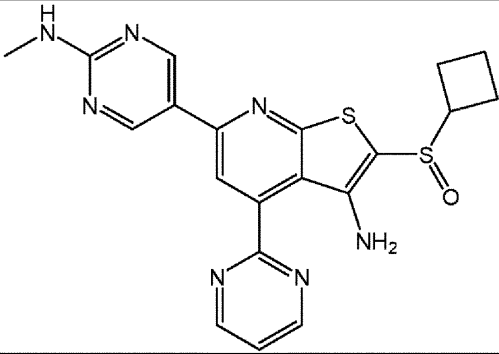
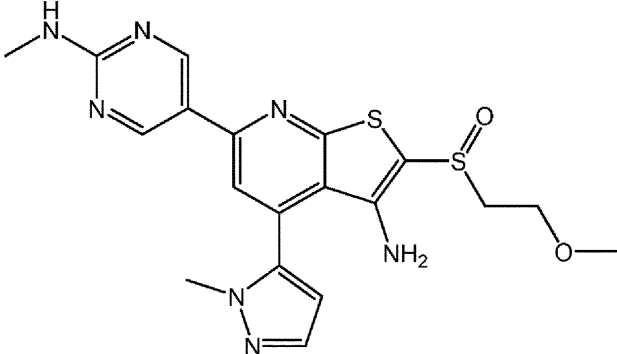
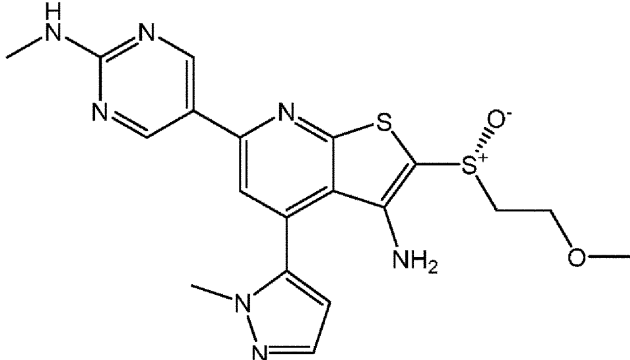
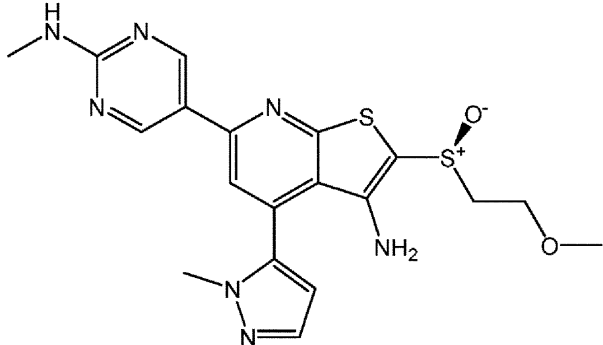
20

30

40

50

【表 6 9】

329		***
330		***
331		***
332		*

【 0 5 3 2 】

10

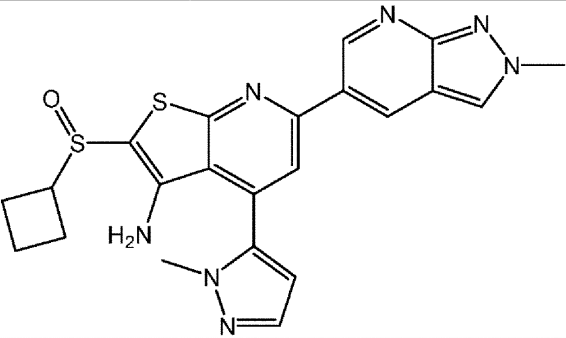
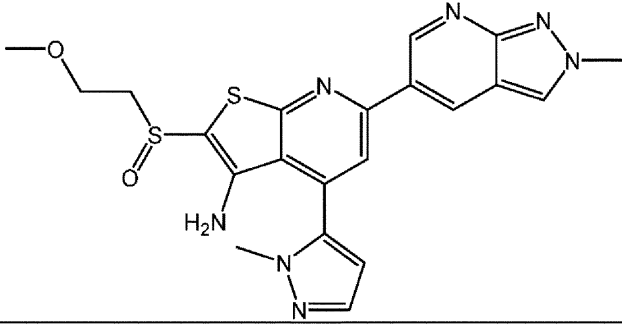
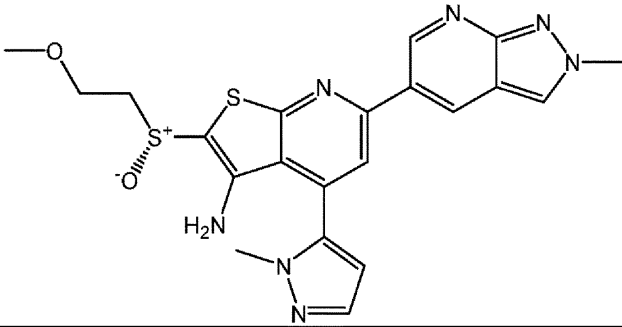
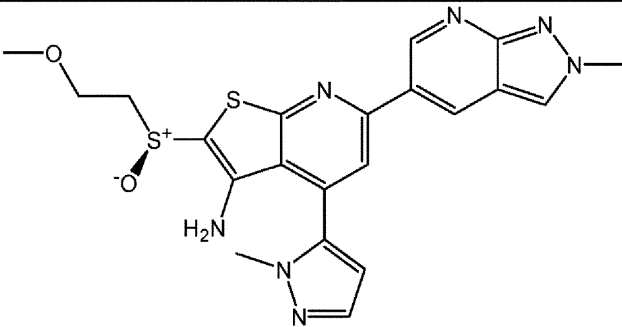
20

30

40

50

【表 7 0】

333		***
334		***
335		***
336		*

【 0 5 3 3 】

10

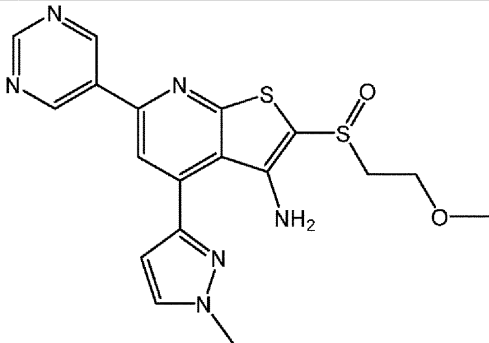
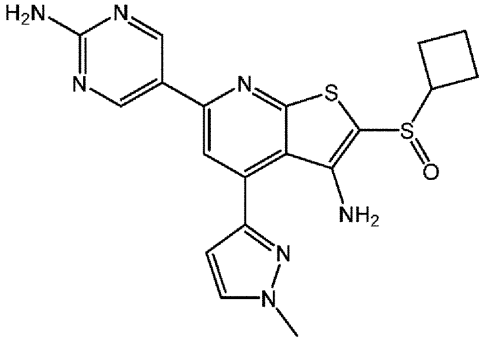
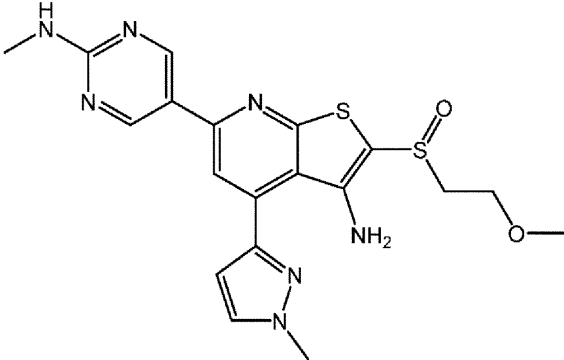
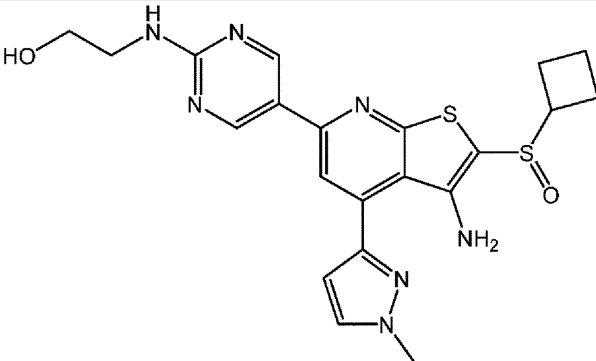
20

30

40

50

【表 7 1】

337		***
338		***
339		***
340		***

【 0 5 3 4 】

10

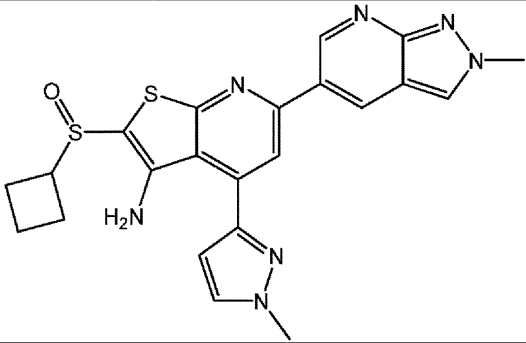
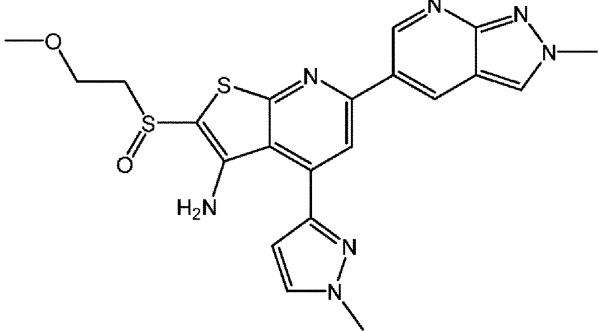
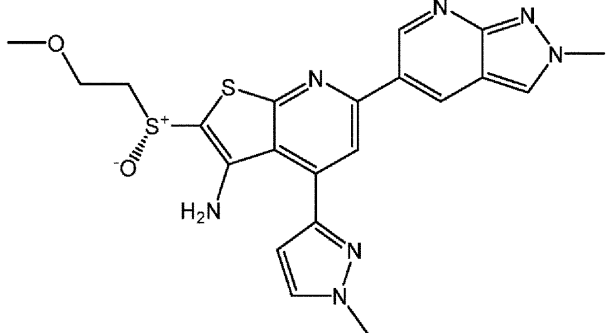
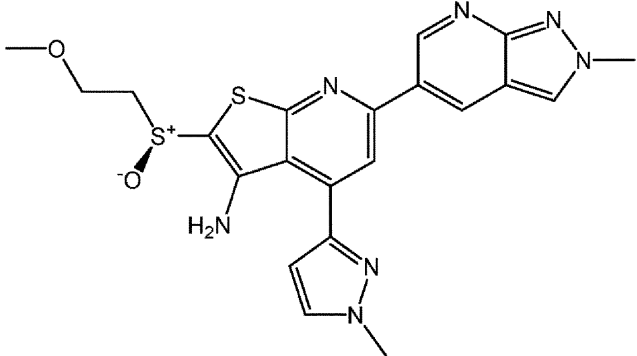
20

30

40

50

【表 7 2】

341		***
342		***
343		***
344		*

【 0 5 3 5 】

10

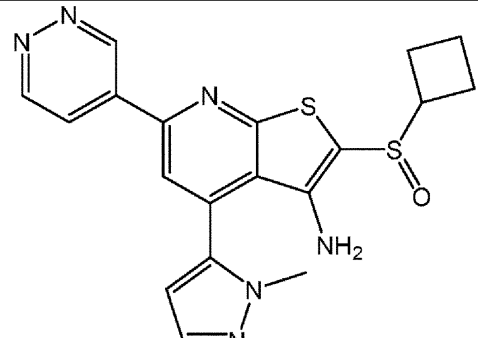
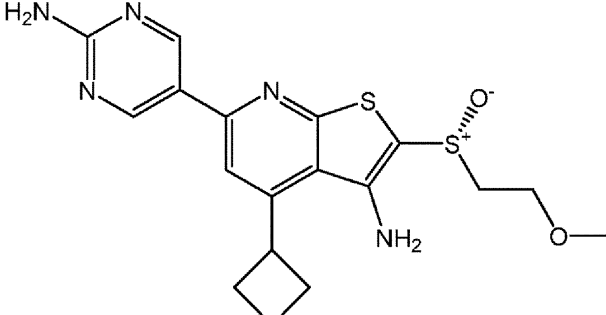
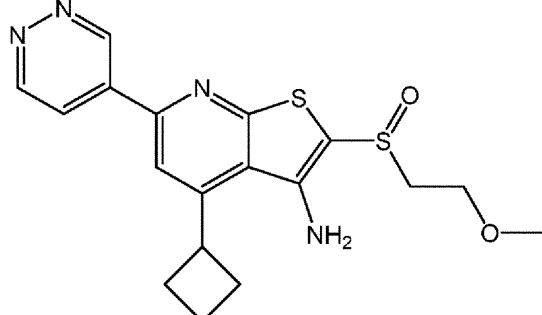
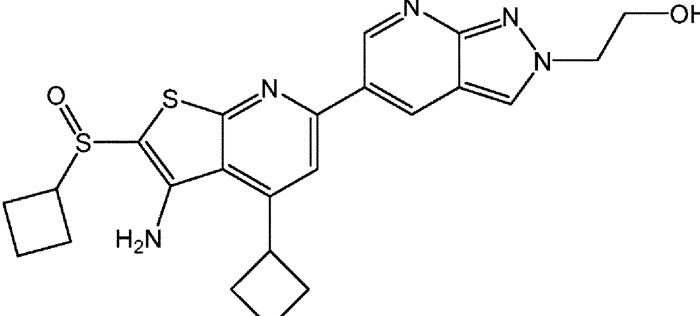
20

30

40

50

【表 7 3】

345		***
346		***
347		***
348		**

【0 5 3 6】

10

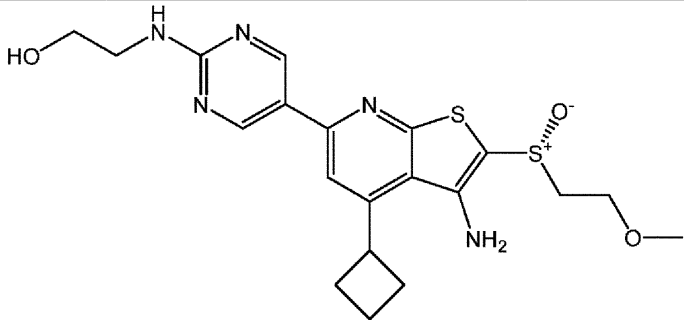
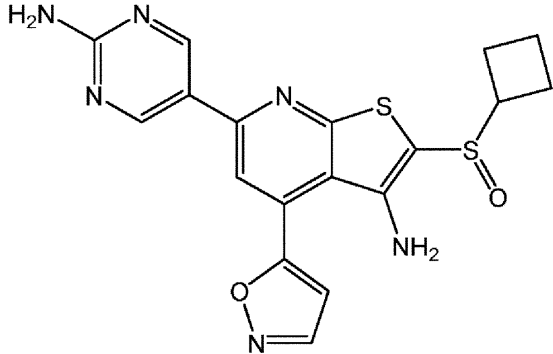
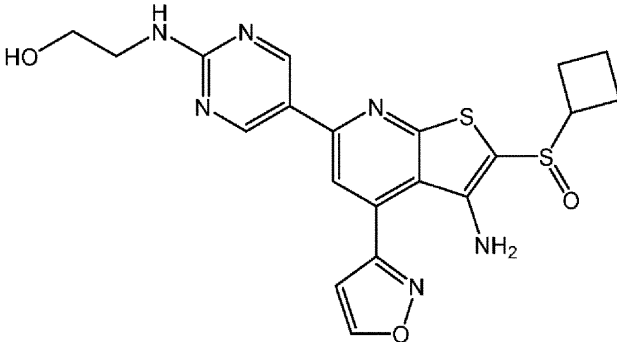
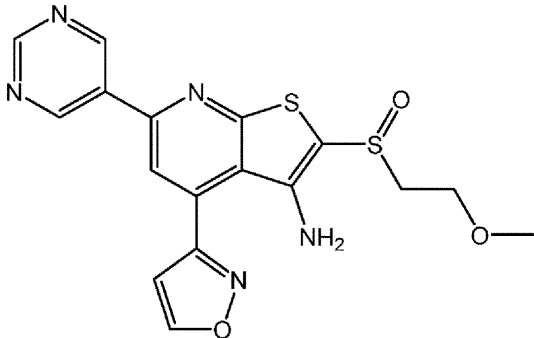
20

30

40

50

【表 7 4】

349		***
350		***
351		***
352		***

【 0 5 3 7 】

10

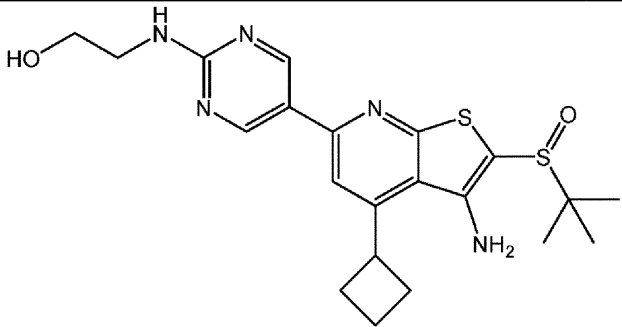
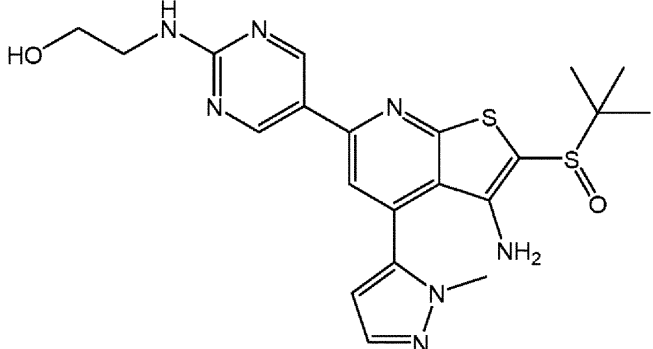
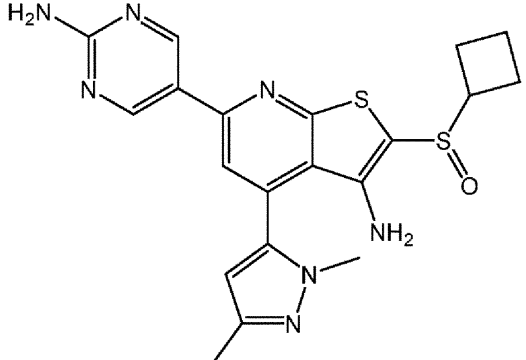
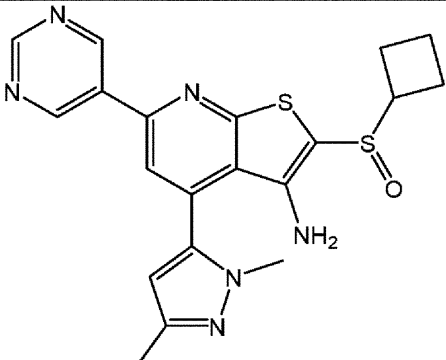
20

30

40

50

【表 7 5】

353		**
354		***
355		***
356		***

【 0 5 3 8 】

10

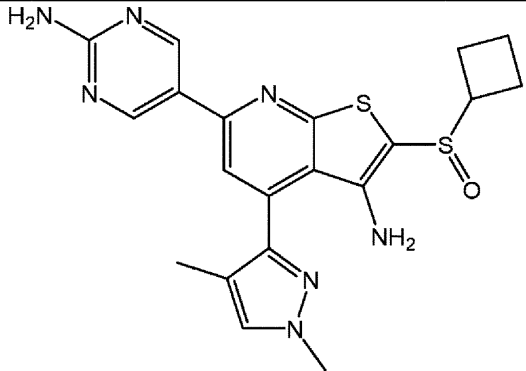
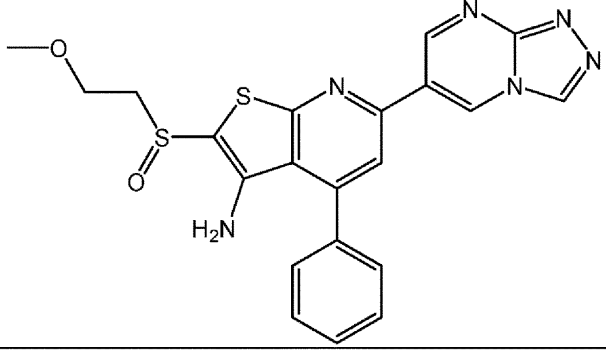
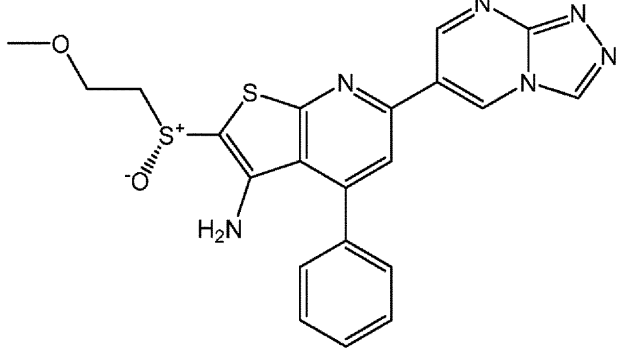
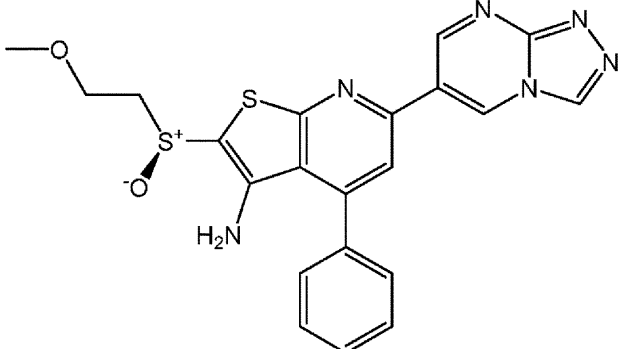
20

30

40

50

【表 7 6】

357		***
358		*
359		***
360		*

【 0 5 3 9 】

10

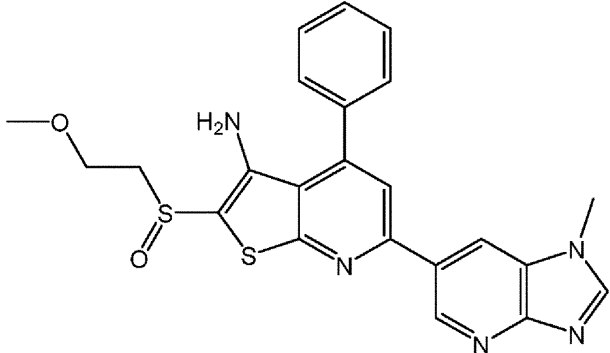
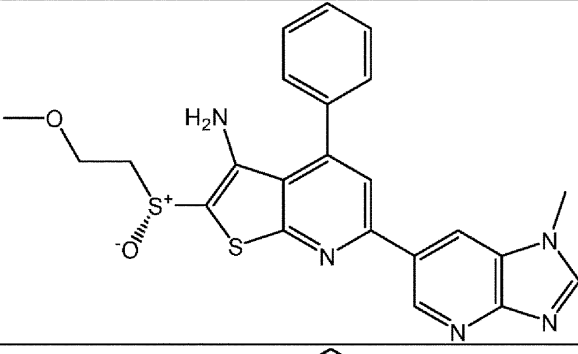
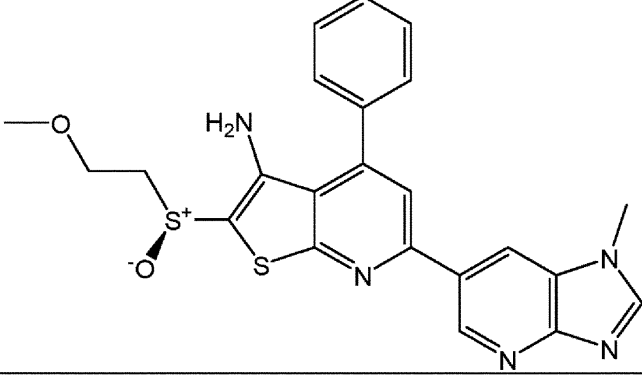
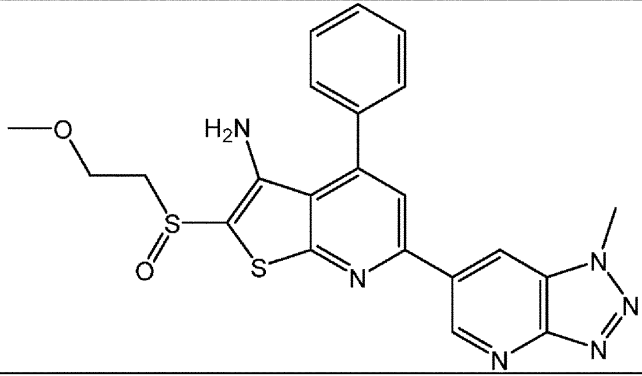
20

30

40

50

【表 7 7】

361		***
362		***
363		*
364		***

【 0 5 4 0 】

10

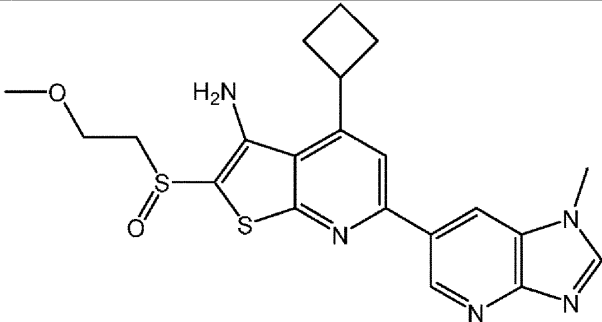
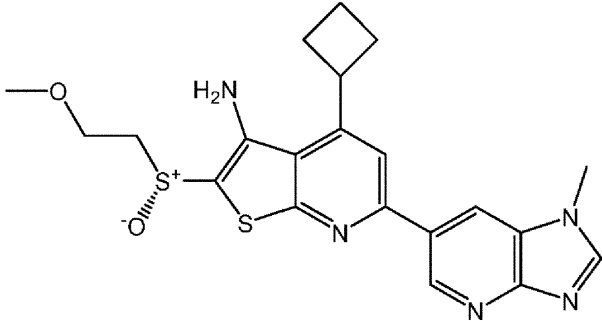
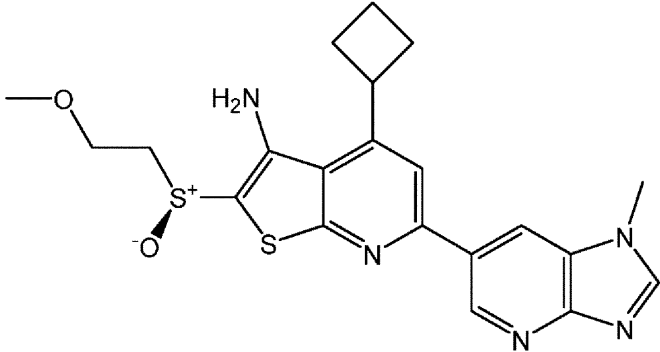
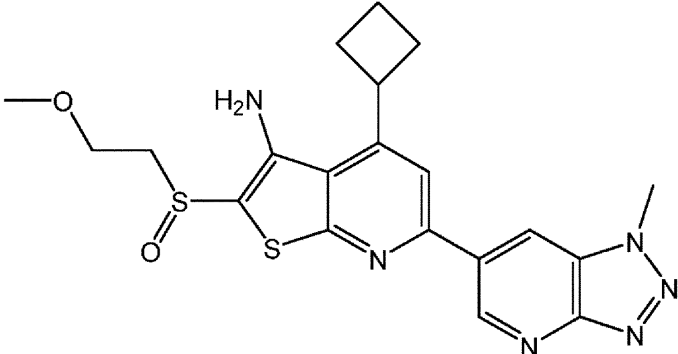
20

30

40

50

【表 7 8】

365		***
366		***
367		*
368		***

【0 5 4 1】

10

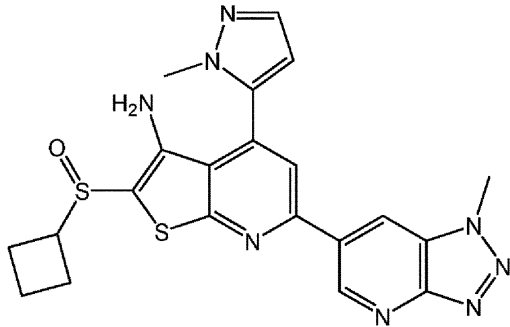
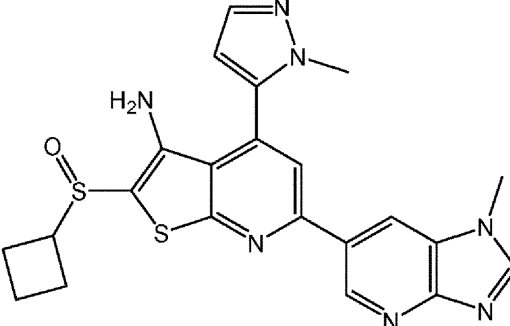
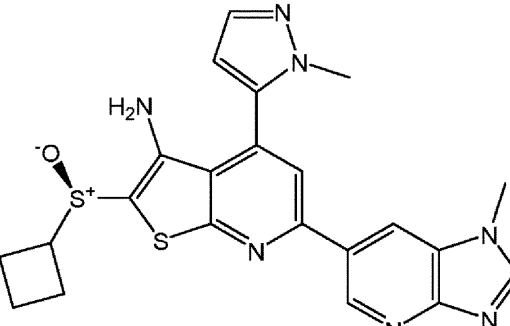
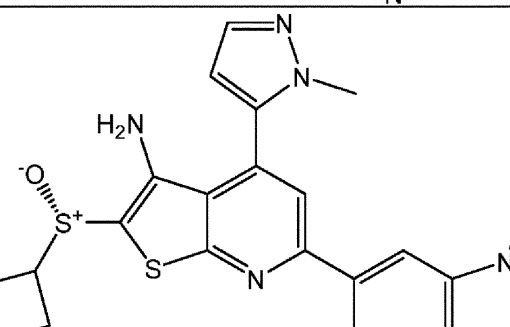
20

30

40

50

【表 7 9】

369		***
370		***
371		***
372		*

【 0 5 4 2 】

10

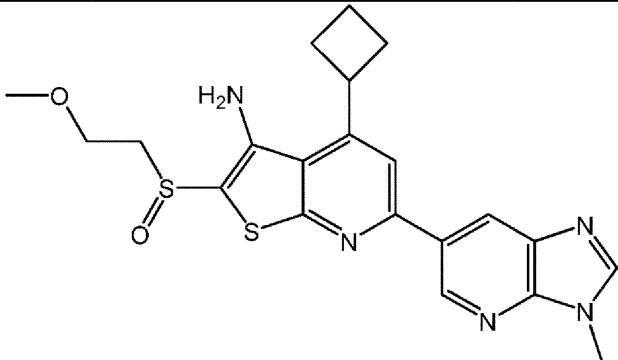
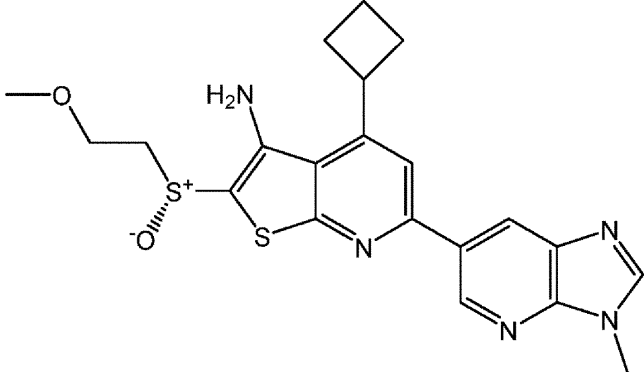
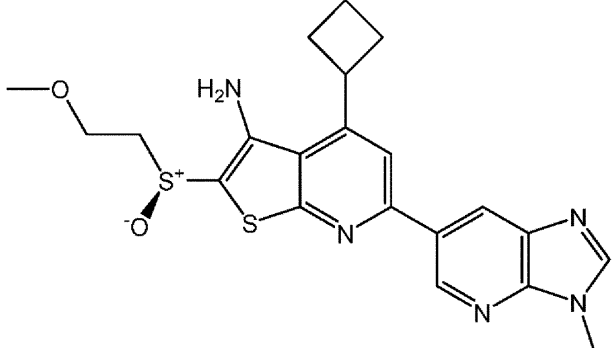
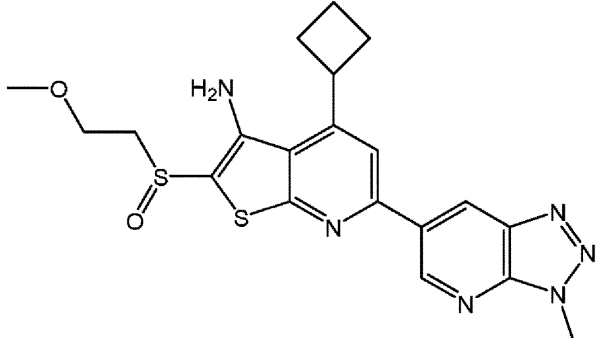
20

30

40

50

【表 8 0】

373		***
374		***
375		*
376		***

【 0 5 4 3】

10

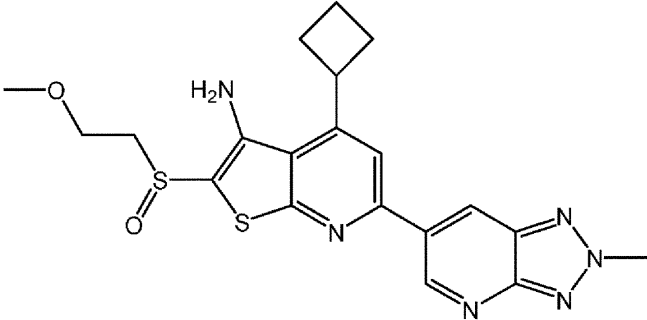
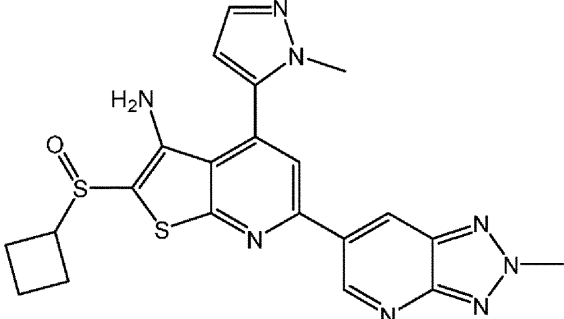
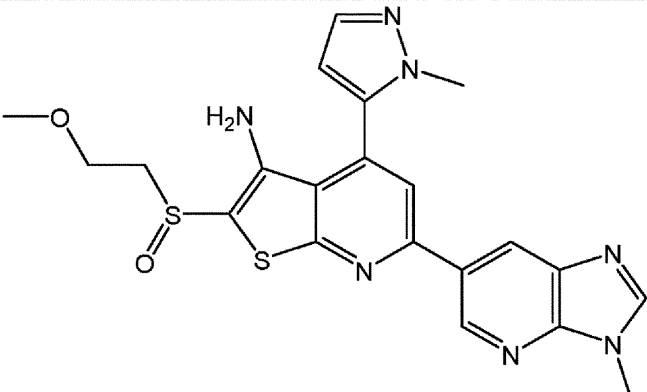
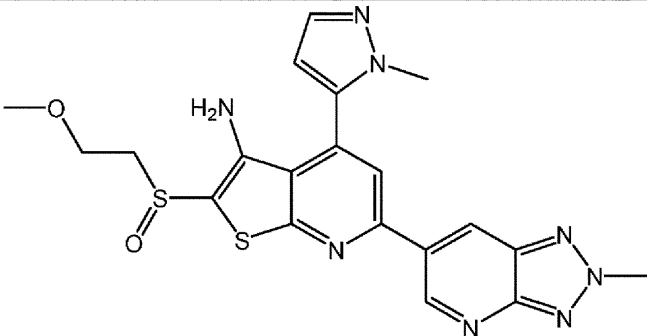
20

30

40

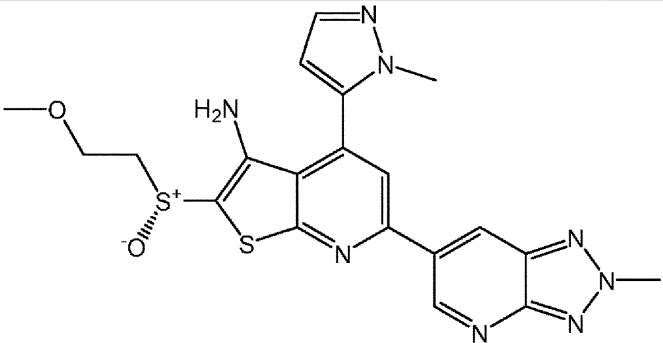
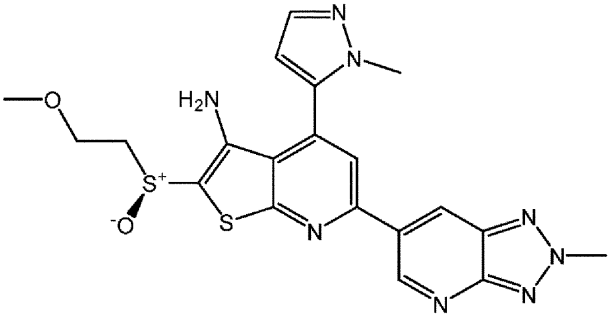
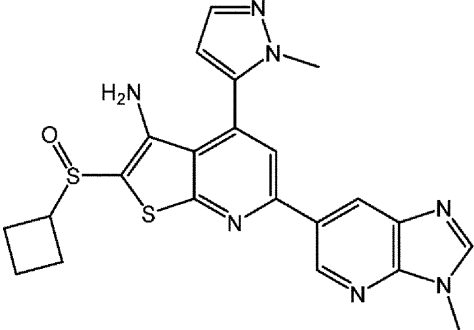
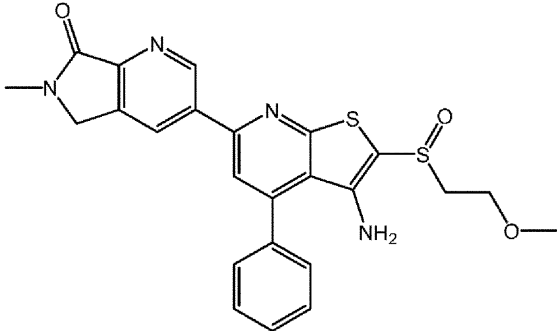
50

【表 8 1】

377		***
378		***
379		***
380		***

【 0 5 4 4 】

【表 8 2】

381		***
382		*
383		***
384		***

【 0 5 4 5 】

10

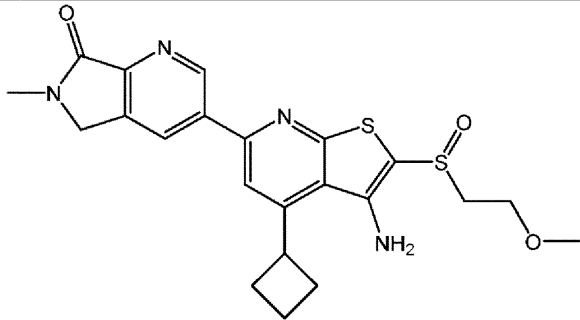
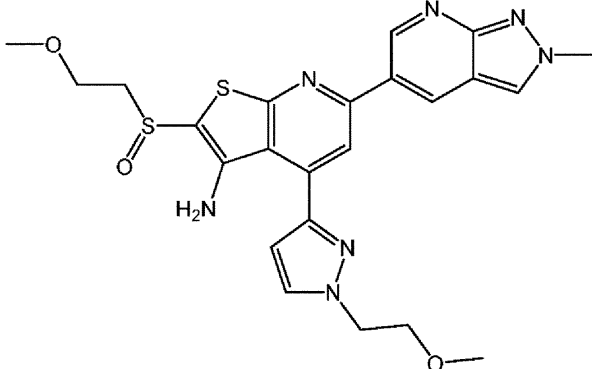
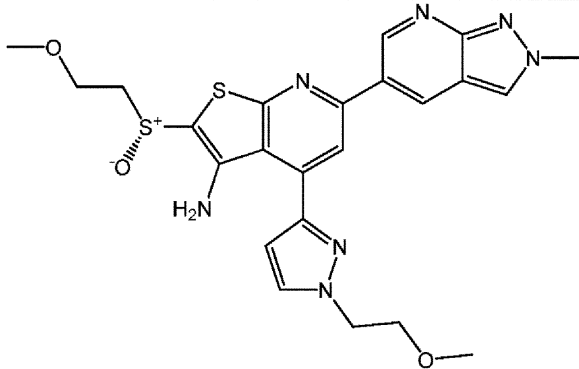
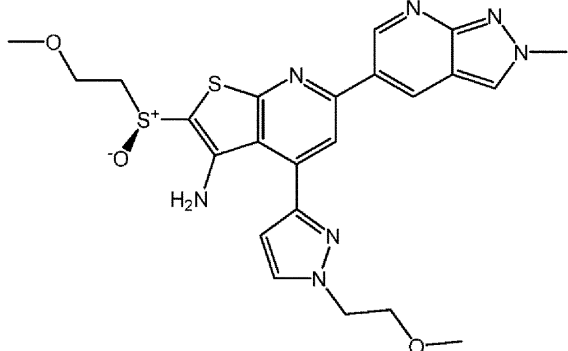
20

30

40

50

【表 8 3】

385		***
386		***
387		***
388		*

【 0 5 4 6 】

10

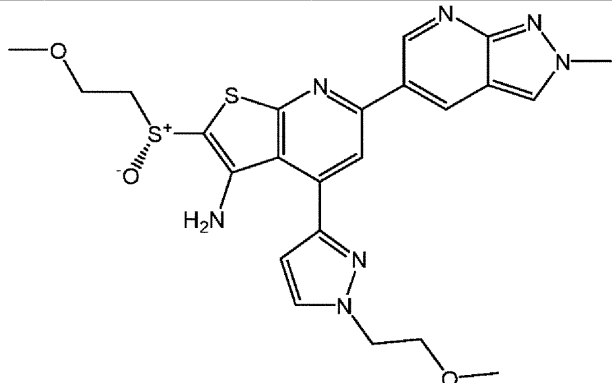
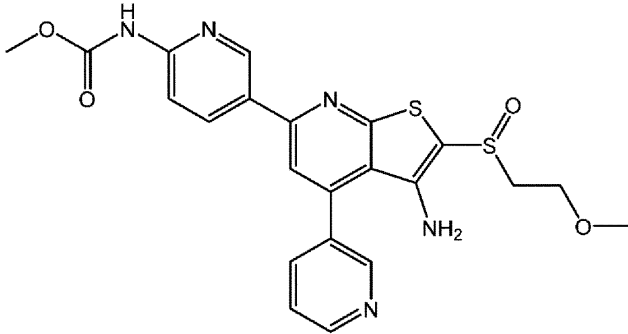
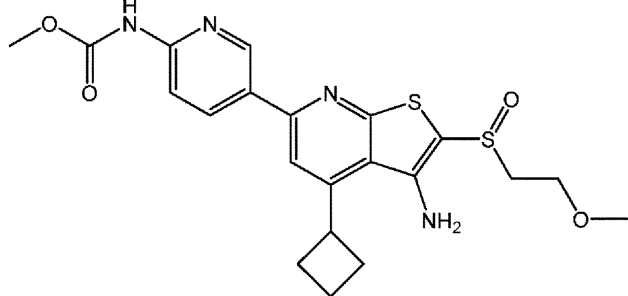
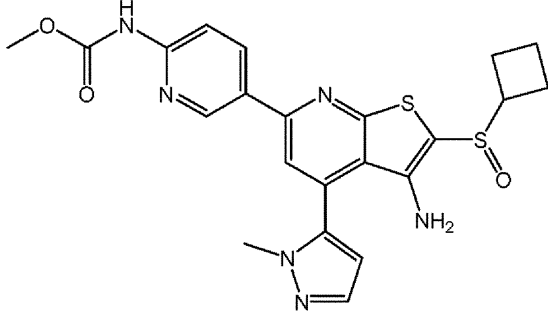
20

30

40

50

【表 8 4】

389		***
390		**
391		**
392		***

【 0 5 4 7 】

10

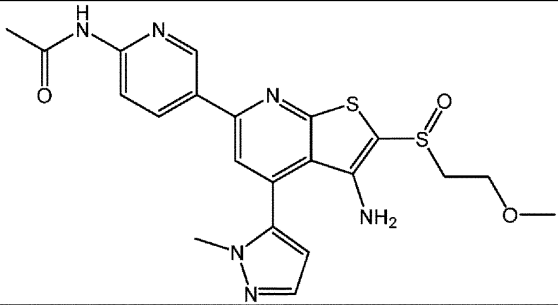
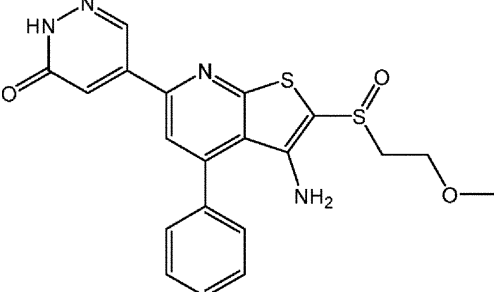
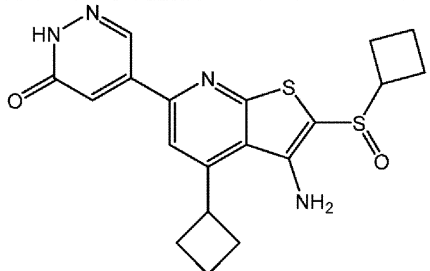
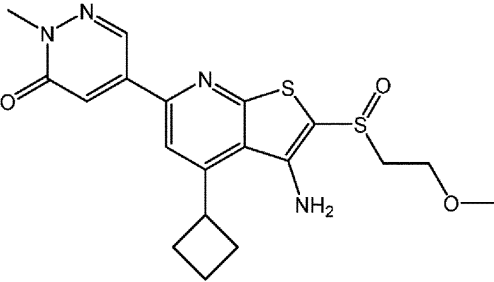
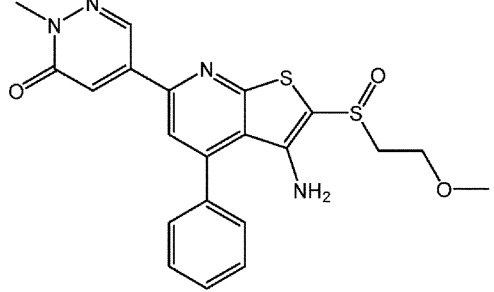
20

30

40

50

【表 8 5】

393		**
394		***
395		***
396		***
397		***

【 0 5 4 8 】

10

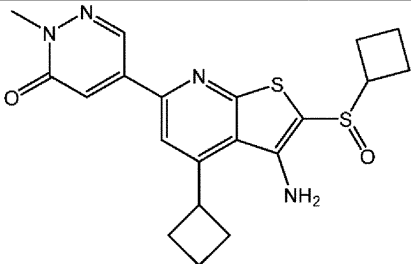
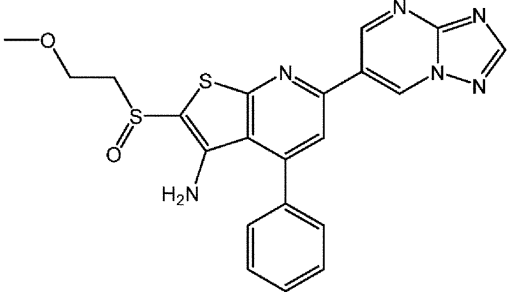
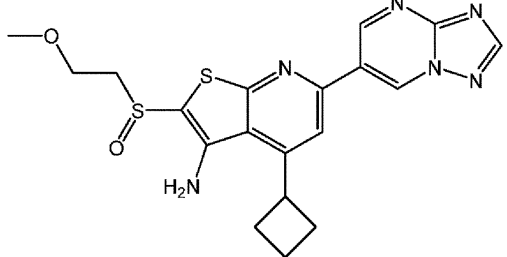
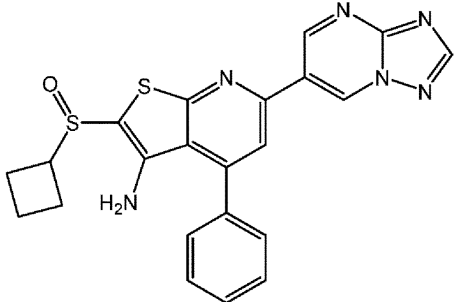
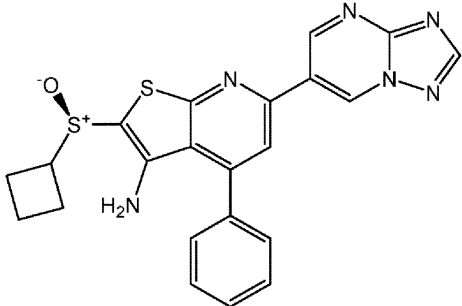
20

30

40

50

【表 8 6】

398		***
399		***
400		***
401		***
402		***

【 0 5 4 9】

10

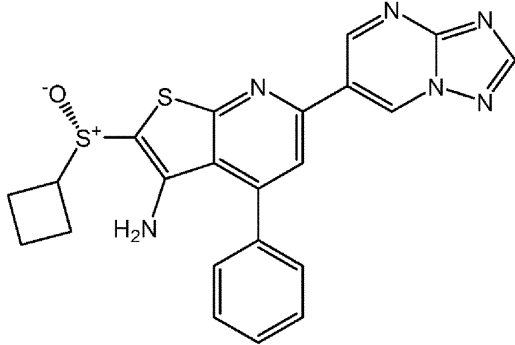
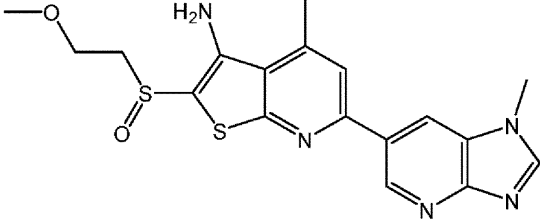
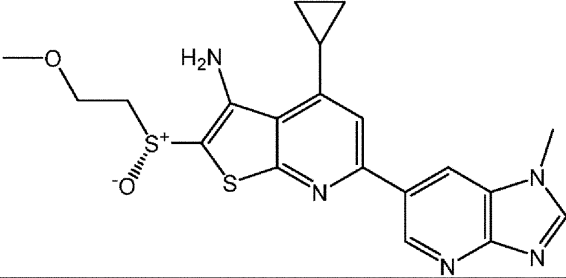
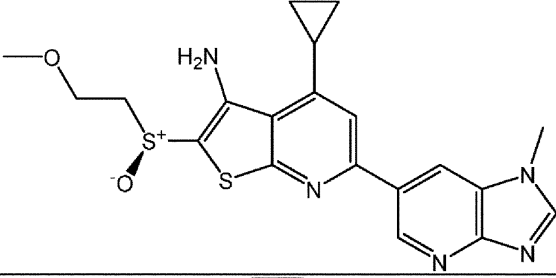
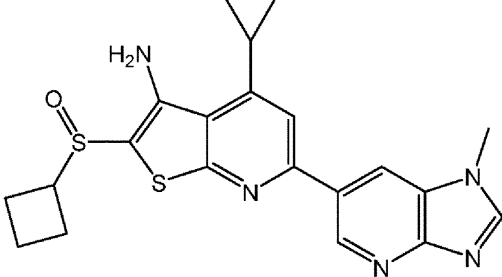
20

30

40

50

【表 8 7】

403		*
404		***
405		***
406		*
407		***

【 0 5 5 0 】

10

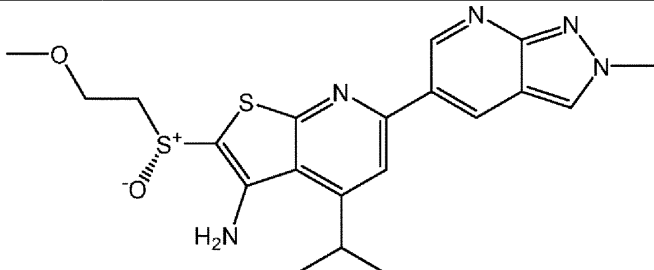
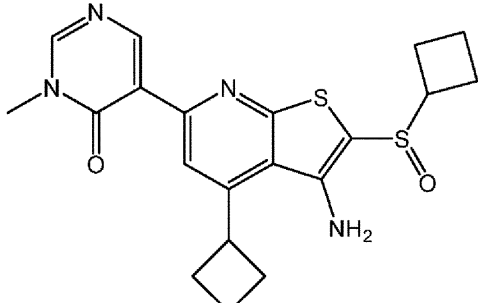
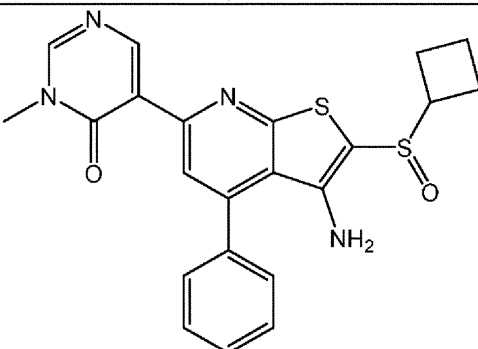
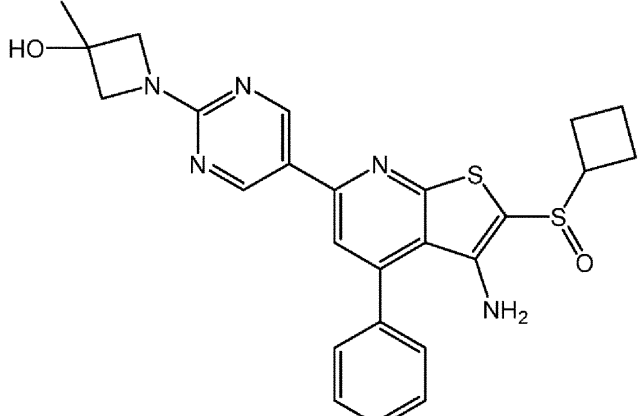
20

30

40

50

【表 8 8】

408		***
409		***
410		**
411		**

【0 5 5 1】

10

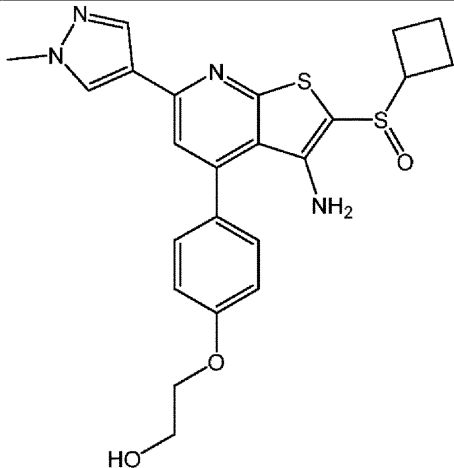
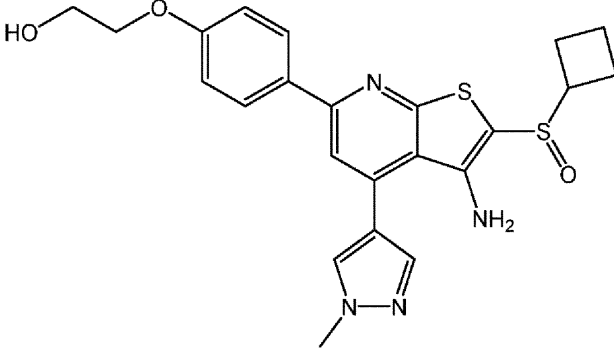
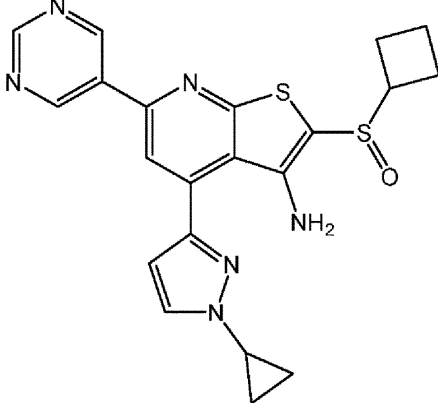
20

30

40

50

【表 8 9】

412		***
413		***
414		***

【 0 5 5 2】

10

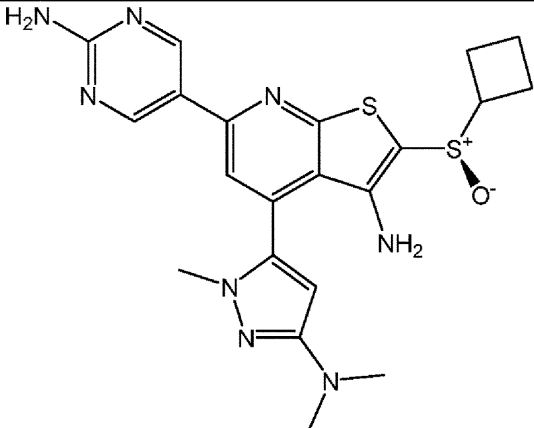
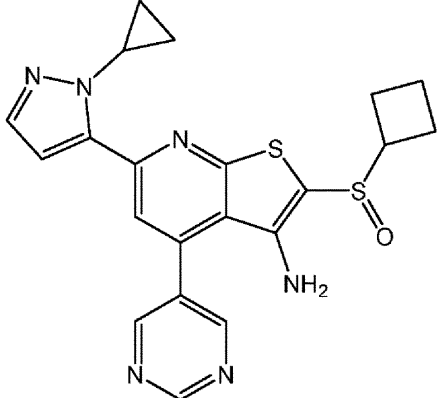
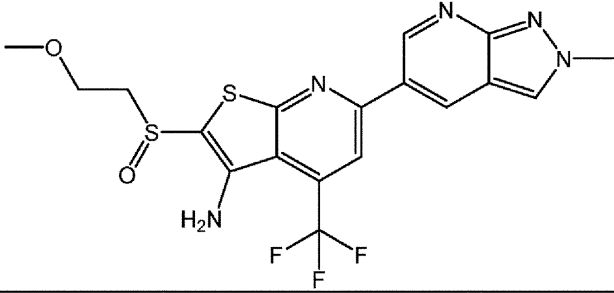
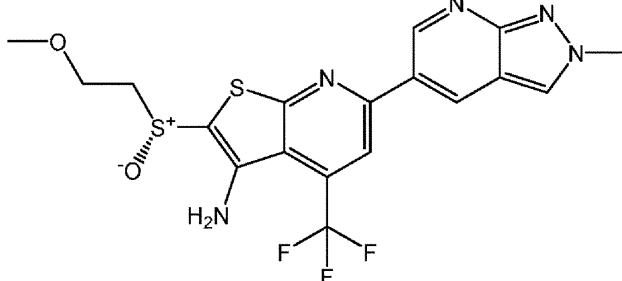
20

30

40

50

【表 9 0】

415		***
416		*
417		***
418		***

【 0 5 5 3 】

10

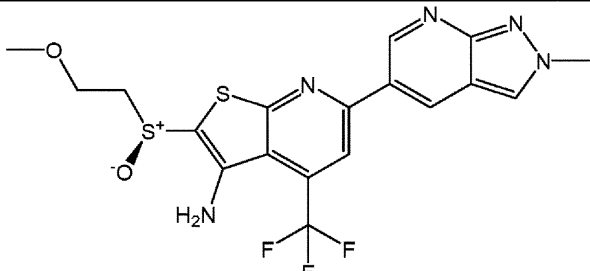
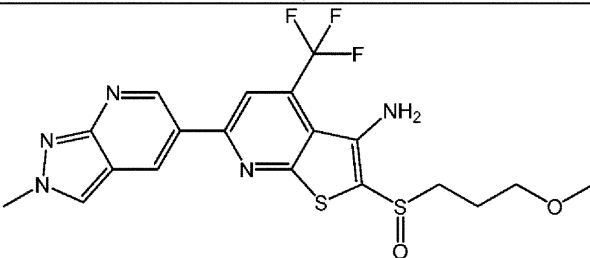
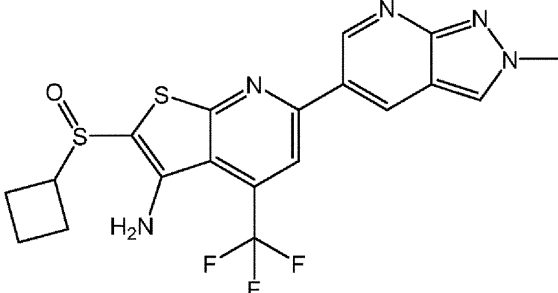
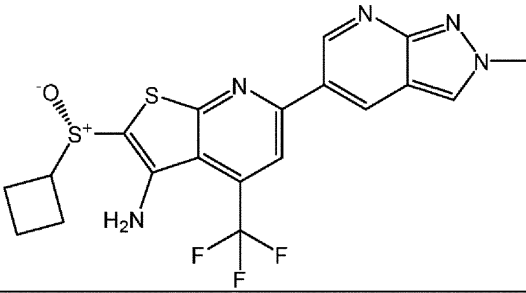
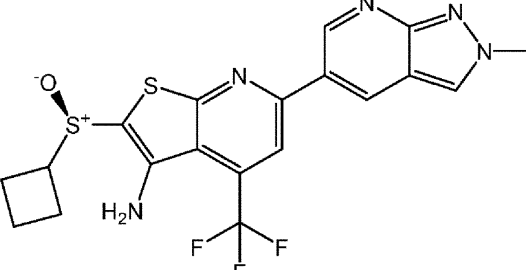
20

30

40

50

【表 9 1】

419		*
420		***
421		***
422		*
423		***

【 0 5 5 4】

10

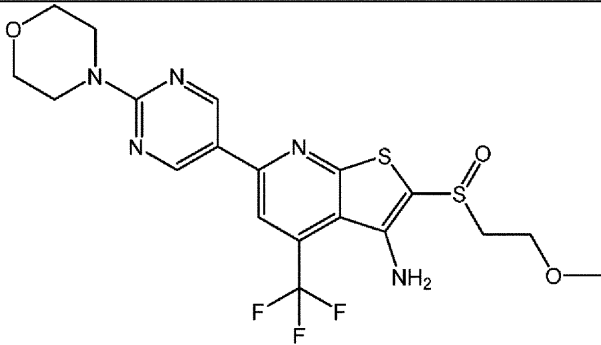
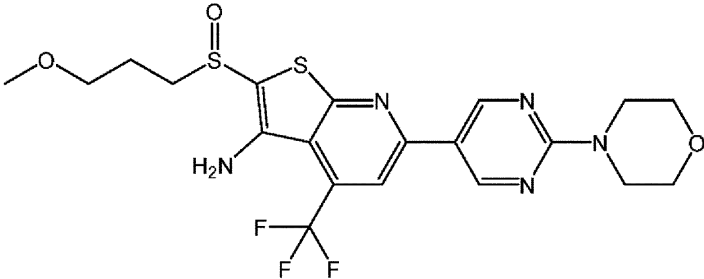
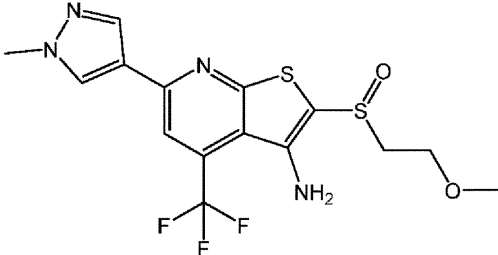
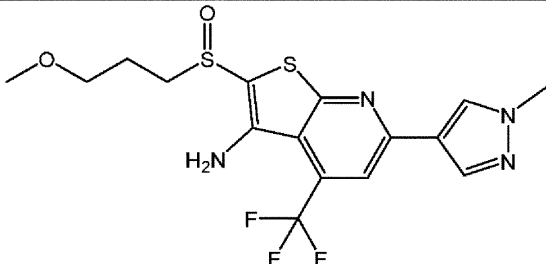
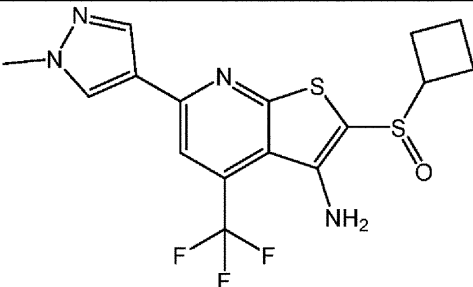
20

30

40

50

【表 9 2】

424		***
425		**
426		***
427		***
428		***

【 0 5 5 5 】

10

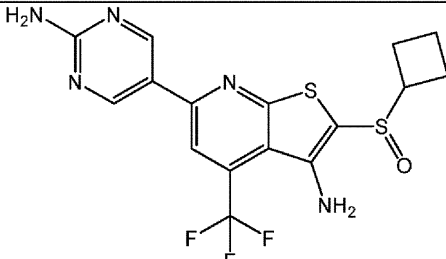
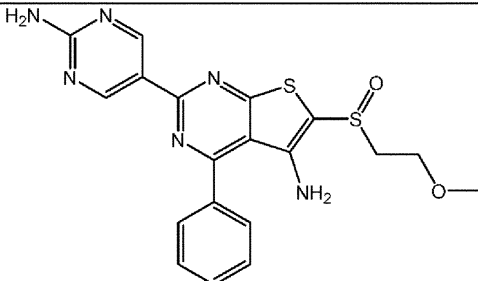
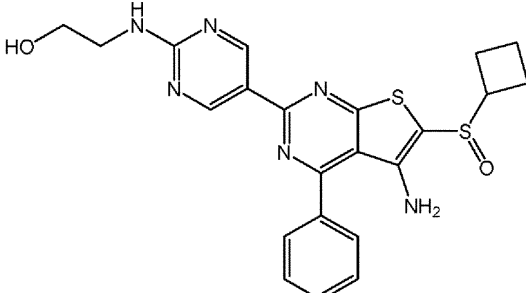
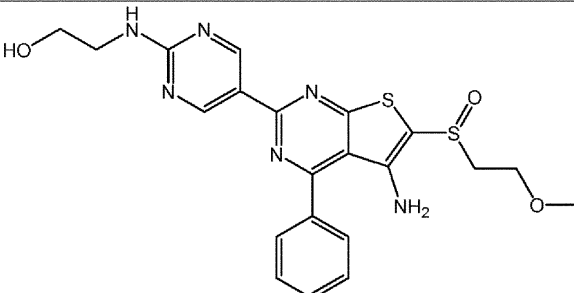
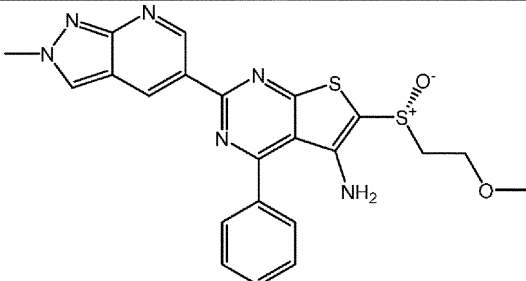
20

30

40

50

【表 9 3】

429		**
430		***
431		**
432		**
433		***

【 0 5 5 6】

10

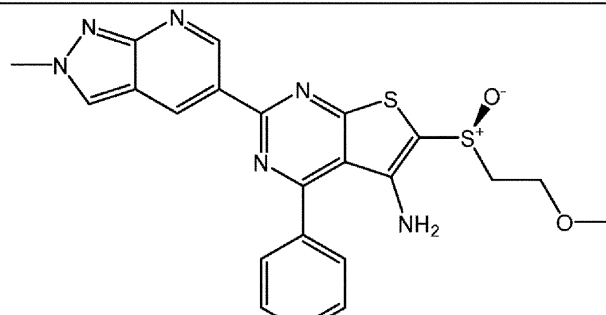
20

30

40

50

【表 9 4】

434		*

10

【0557】

例 B. 生物学的アッセイ

IL1-βで24時間刺激したA549細胞の培地中でのアッセイで、IL1-β処理A549細胞からのPGE2の誘導に対する化合物の活性（EC50（nM））を決定した。代謝安定性は、マウス肝臓由来のミクロソームの存在下、10 μMの濃度で化合物をインキュベートすることによって決定した。化合物濃度を、HPLC/MSによって経時的にモニターし、半減期を、Ln〔化合物〕対時間についての最良適合線の勾配から計算した。

20

【0558】

また、参照化合物及び本明細書に記載される選択された化合物を、10 mg/kg（mpk）でマウスに経口投与した。30分での結腸15-PGDH活性を評価した。表2に示すように、参照化合物Aは30分で結腸15-PGDH活性を阻害する効果は十分でなく、-55.2%阻害によって示されるように、実際、活性の増加を示した。比較として、本明細書に記載される化合物は、30分で結腸15-PGDH活性の阻害を実証した。同様のアッセイを4時間で行う。

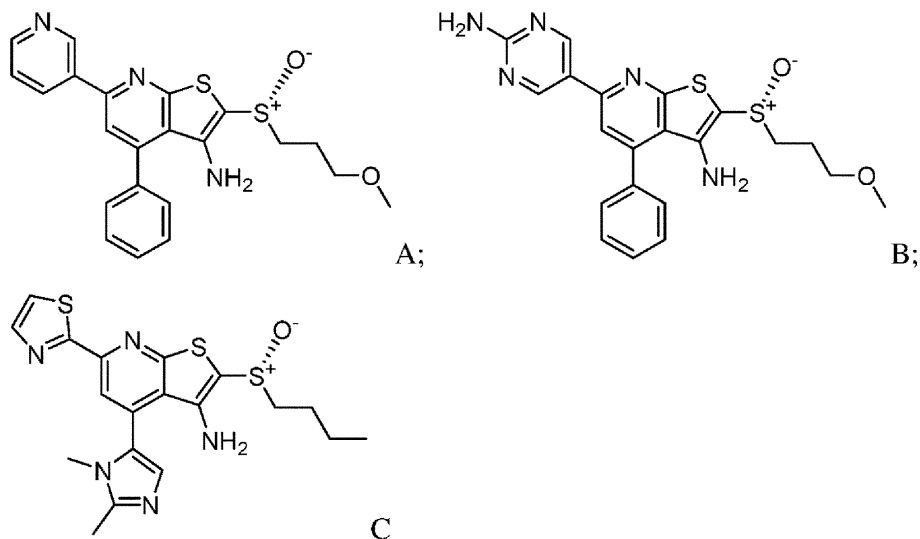
【0559】

表2において、参照化合物A、B及びCは、以下の構造を有する。

【0560】

参照化合物：

【化80】



40

参照化合物A～Cの開示については、国際公開第2015/065716号パンフレット及び国際公開第2018/218251号パンフレットを参照されたい、これらの各P

50

C T 出願の開示は全ての目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 5 6 1 】

【表 9 5】

表2

分子番号 (表 1 を参照) ¹	10mpk PO 30 分後の結腸 酵素阻害	ヒトミクロソーム 安定性 (T1/2, min)	hERG IC ₅₀ (μm)	A549 細胞 培養培地中の PGE2 の上昇 (EC ₅₀ , nM)
参照化合物 A	>70% であるが < 90%	<60	≤ 15	≤10
参照化合物 B	>90%	<60	≤ 15	≤10
参照化合物 C	<70%	<60	≤ 15	>10
(R)-56	<70%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-57	<70%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-44	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-55	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-72	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-73	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-91	<70%	≥ 60	> 15	>10
(R)-110	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-161	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-195	>70% であるが < 90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-145	>70% であるが < 90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-224	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-176	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-126	>70% であるが < 90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-258	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-326	>70% であるが < 90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-331	N/A	≥ 60	> 15	≤10
(R)-381	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-408	>90%	≥ 60	> 15	≤10

¹化合物番号前の表示「(R)」は表1に示す化合物の (R) 異性体を示す。立体異性体の表示はスルホキニド硫黄原子に対してである。

【 0 5 6 2 】

本出願人らは、I C 5 0 値単独では、疾患モデルにおけるように、インビボ効力を予測できないことがわかった。1 5 - P G D H のインビボ阻害、ヒトミクロソーム安定性、h E R G I C 5 0 及び P G E 2 上昇に対する E C 5 0 などの追加の薬物動態学的及び薬力学的特性は、インビボの有効性に重要である。理論に束縛されるものではないが、特定の実施形態において、臨床候補は以下の特性のうちの2つ以上を有するべきである：(i) 1 0 M P K (P O) の 3 0 分後のマウスの結腸酵素阻害が ≥ 7 0 % 又は ≥ 9 0 % ；(i i) ヒトミクロソーム安定性 ≥ 6 0 分；(i i i) h E R G I C 5 0 > 1 5 ；及び(i v) P

GE2上昇EC50 $\leq$ 10 nM。いくつかの実施形態では、臨床候補は、(i)、(ii)、(iii)及び(iv)の特性の3つ以上を有する。いくつかの実施形態では、臨床候補は、(i)、(ii)、(iii)及び(iv)の特性を有する。例えば、 $\geq 90\%$ 又は $\geq 70\%$ の10 MPKの30分後にマウス結腸酵素阻害を有する化合物は、このような化合物がまた、例えば、(ii) ≥ 60 分のヒトミクロソーム安定性；(iii) > 15 のHERG IC50；及び／又は(iv) ≤ 10 nMのEC50のうちの任意の2つ以上の組み合わせを示すなら、インビボの有効性を示し得る。インビボ有効性を有するこのような化合物は本明細書に開示される式、例えば、式VIIに包含される。

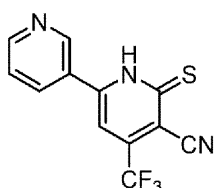
【0563】

さらに、本明細書に開示される化合物（例えば、式VII及び／又は表2の化合物）の血漿濃度は、例えば、最大血中濃度、最大血中濃度に達するまでの時間及び血漿濃度曲線下面積を決定するために、既知の技術を使用して測定され得る。

【0564】

合成

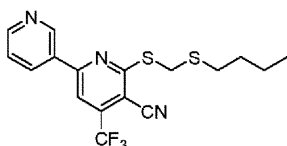
【化81】



例1A：6-チオキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-5-カルボニトリル。シアノチオアセトアミド(207 mg、2.07 mmol)を、4,4,4-トリフルオロ-1-(ピリジン-3-イル)ブタン-1,3-ジオン(300 mg、1.38 mmol)及びDABCO(155 mg、1.38 mmol)のEtOH溶液に室温で加えた。反応混合物を、還流しながら攪拌した。反応が完了したところで、混合物を0℃で一晩静置し、濾過し、回収した固体を乾燥させて、標題化合物を定量的収率で得た。ESI-MS(m/z)：282.1[M+H]⁺。

【0565】

【化82】

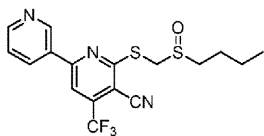


例1B：6-((ブチルチオ)メチル)チオ-4-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-5-カルボニトリル。6-チオキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-5-カルボニトリル(4.91 mmol、1380 mg)、ブチル(クロロメチル)スルファン(4.91 mmol、677 mg、1.0当量)及びEt₃N(7.36 mmol、750 mg、1.0 ml、1.5当量)の混合物を乾燥CH₃CN(32.0 mL)中、80℃で20 min間攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAc及び水で希釈した。有機相を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物599 mgを得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.32(dt, J=2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.79(ddd, J=4.9, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.39(dddd, J=8.1, 2.4, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.50(ddt, J=8.1, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 2.75(t, J=7.8 Hz, 2H), 1.72-1.6

0 (m, 2H), 1.42 (h, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J=7.3$, 3H). ESI-MS (m/z): 384.1 $[M+H]^+$.

【0566】

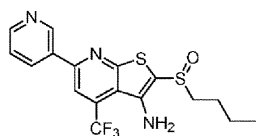
【化83】



例1C: 6-(4-(butylthio)-2-(trifluoromethyl)-5-cyanopyridin-2-yl)pyridine (570 mg, 1.49 mmol) の $CHCl_3/AcOH$ (1:1, 0.27 M) 溶液に H_2O_2 (372 μ L, 30% 水溶液) を添加した。反応混合物を 32°C で 40 min 間攪拌した。完了したなら、反応物を EtOAc で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の化合物 553 mg (93%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.80 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.49 (ddt, $J=8.1, 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (ddt, $J=8.0, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.00–2.80 (m, 2H), 1.90–1.75 (m, 2H), 1.61–1.37 (m, 2H), 0.96 (t, $J=7.4$, 3H). ESI-MS (m/z): 400.0 $[M+H]^+$.

【0567】

【化84】



例1: 2-(4-(butylthio)-6-(pyridin-3-yl)-5-aminopyridin-2-yl)pyridine (410 mg, 1.03 mmol) の DMF (6.7 mL) / MeOH (3.35 mL) 溶液に、KOH (0.62 mmol, 34.7 mg, 347 μ L 水中) を加えた。反応混合物を 32°C で 10 min 間攪拌した。完了したなら、反応物を EtOAc で希釈し、5% $AcOH$ 水溶液で pH 7 に酸性化し、有機相を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (dd, $J=2.4, 0.9$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J=4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.46 (ddd, $J=8.0, 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J=8.0, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.33 (ddd, $J=12.9, 9.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.17 (ddd, $J=12.9, 9.1, 6.8$ Hz, 1H), 1.90–1.68 (m, 2H), 1.52 (dd, $J=7.3, 2.5$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 400.1 $[M+H]^+$.

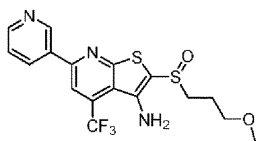
【0568】

例1のエナンチオマーを、1 cm Chiralpak AD-H カラムで、50% EtOH 及び 50% ヘキサンを用い、5 mL/min の流量、400 μ L の注入量 (濃度 10

mg/mL) で分離した。第1ピークは7.8min、第2ピークは15.1minであった。

【0569】

【化85】



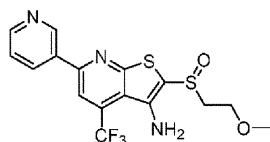
例2：2-((3-メトキシプロピル)スルフィニル)-6-(ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、アナログの例1の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (500MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (ddd, J=8.1, 2.3, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.56 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.41 (ddd, J=13.0, 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (ddd, J=13.0, 8.4, 6.3 Hz, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 416.1 [M+H]⁺.

【0570】

例2のエナンチオマーを、2cm Chiralpak AD-Hカラムで、100% EtOHを用い、10mL/minの流量、600μLの注入量(濃度8mg/mL)で分離した。第1ピークは20min、第2ピークは41minであった。

【0571】

【化86】



例3：2-((2-メトキシエチル)スルフィニル)-6-(ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、アナログの例1の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (500MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.37 (s, 1H), 8.76 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.54-8.42 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (ddd, J=8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.90 (ddd, J=9.9, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J=10.1, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J=12.9, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (ddd, J=12.8, 7.6, 4.0 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 402.1. [M+H]⁺.

【0572】

例3のエナンチオマーを、2cm Chiralpak AD-Hカラムで、80% EtOH及び20%ヘキサンを用い、10mL/minの流量、600μLの注入量(濃度8mg/mL)で分離した。第1ピークは21.9min、第2ピークは30minであった。

【0573】

10

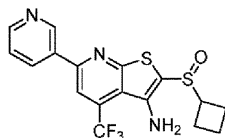
20

30

40

50

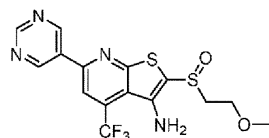
【化 8 7】



例 4：2-（シクロブチルスルフィニル）-6-（ピリジン-3-イル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ〔2,3-b〕ピリジン-3-アミンを、アナログの例 1 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR（400MHz，塩化メチレン-d₂）δ 9.33（s，1H），8.72（s，1H），8.59-8.37（m，1H），8.09（s，1H），7.49（dd，J=8.0，4.8Hz，1H），5.18（s，2H），4.04-3.90（m，1H），2.89-2.71（m，1H），2.51-2.36（m，1H），2.36-2.19（m，2H），2.18-1.99（m，2H）。ESI-MS（m/z）：398.1 [M+H]⁺。

【0574】

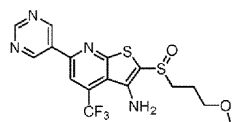
【化 8 8】



例 5：2-（（2-メトキシエチル）スルフィニル）-6-（ピリミジン-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ〔2,3-b〕ピリジン-3-アミンを、アナログの例 1 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR（400MHz，塩化メチレン-d₂）δ 9.46（s，2H），9.30（s，1H），8.10（s，1H），5.21（s，2H），3.87（ddd，J=9.4，7.7，3.5Hz，1H），3.73-3.59（m，2H），3.39（s，3H），3.32（ddd，J=12.6，7.6，3.6Hz，1H）。ESI-MS（m/z）：403.0 [M+H]⁺。

【0575】

【化 8 9】



例 6：2-（（3-メトキシプロピル）スルフィニル）-6-（ピリミジン-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ〔2,3-b〕ピリジン-3-アミンを、アナログの例 1 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR（400MHz，塩化メチレン-d₂）δ 9.46（s，2H），9.30（s，1H），7.97（s，1H），5.26（s，2H），3.53（t，J=5.9Hz，2H），3.42-3.35（m，1H），3.34（s，3H），3.27（ddd，J=13.0，8.3，6.3Hz，1H），2.17-1.91（m，2H）。ESI-MS（m/z）：417.1 [M+H]⁺。

【0576】

10

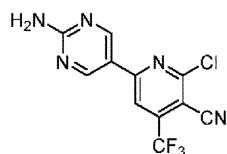
20

30

40

50

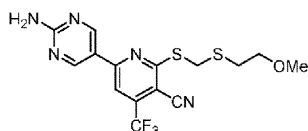
【化 9 0】



実施例 7 A：6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル。2, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル (100 mg、0.416 mmol)、(2-アミノピリミジン-5-イル)ボロン酸 (0.39 mmol、55.0 mg、0.95 当量)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.019 mmol、16 mg、5 mol%) の脱気したジオキサン (1.0 mL) 溶液に、脱気した 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を添加し、この反応混合物を窒素下、100℃で 2.5 h 間撹拌した。完了したなら、反応物を EtOAc 及び水で希釈した。有機相を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、51% の単離収率 (64 mg) で精製した。ESI-MS (m/z) : 300.0 [M+H]⁺.

【0577】

【化 9 1】



実施例 7 B：6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-((2-メトキシエチル)チオ)メチル)チオ)-4-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル。6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル (64 mg、0.214 mmol) の DMF (200 μL) 溶液に硫化ナトリウム (18.3 mg、0.24 mmol、1.1 当量) を添加し、この反応混合物を 100℃で 20 min 間撹拌した。反応の進行を LCMS で追った。完了したところで (約 20 min)、濃 HCl を添加し、反応混合物をフード内で 10 min 間撹拌した。ESI-MS (m/z) : 298.0 [M+H]⁺.

【0578】

反応混合物を CH₃CN (1.50 mL) で希釈した。Et₃N (0.65 mmol、65.6 mg、90 μL、3.0 当量) を添加し、続いて (クロロメチル) (2-メトキシエチル) スルファン (0.428 mmol、60 mg、2.0 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 15 min 間撹拌した。完了したなら、反応物を EtOAc 及び水で希釈した。有機相を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、24 mg の生成物を得た (28%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.03 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.67 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.90 (t, J=6.0 Hz, 2H). ESI-MS (m/z) : 402.1 [M+H]⁺.

【0579】

10

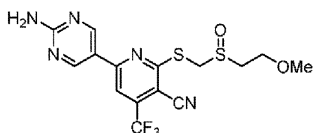
20

30

40

50

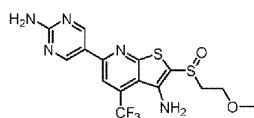
【化 9 2】



実施例 7 C：アナログの例 1 の調製について記載した合成手順により、6-（2-アミノピリミジン-5-イル）-2-（（（2-メトキシエチル）スルフィニル）メチル）チオ-4-（トリフルオロメチル）ニコチノニトリルを、過酸化水素による標準的な酸化を経て、99%の単離収率で調製した。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 9.03（s，2H），7.65（s，1H），6.15（s，2H），4.78（d，J=13.2 Hz，1H），4.67（d，J=13.1 Hz，1H），3.98（ddd，J=10.7，6.0，3.6 Hz，1H），3.80（ddd，J=11.0，8.4，3.1 Hz，1H），3.40（s，3H），3.18（ddd，J=13.8，8.5，3.7 Hz，1H），3.07（ddd，J=13.8，6.0，3.1 Hz，1H）。ESI-MS（m/z）：418.1 [M+H]⁺。

【0580】

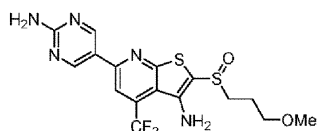
【化 9 3】



例 7：アナログの例 1 の調製について記載した合成手順により、6-（2-アミノピリミジン-5-イル）-2-（（2-メトキシエチル）スルフィニル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ〔2，3-b〕ピリジン-3-アミンを、水酸化カリウムによる標準的な環化反応を経て、71%の単離収率で調製した。¹H NMR（400 MHz，アセトン-d₆）δ 9.14（s，2H），8.25（s，1H），6.59（s，2H），5.40（s，2H），3.85（ddd，J=10.7，7.9，4.2 Hz，1H），3.70（ddd，J=10.5，5.8，4.5 Hz，1H），3.52（ddd，J=13.2，5.9，4.2 Hz，1H），3.35（s，3H），3.33-3.27（m，1H）。ESI-MS（m/z）：418.1 [M+H]⁺。

【0581】

【化 9 4】



例 8：6-（2-アミノピリミジン-5-イル）-2-（（3-メトキシプロピル）スルフィニル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ〔2，3-b〕ピリジン-3-アミンを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR（400 MHz，塩化メチレン-d₂）δ 9.06（s，2H），7.93（s，1H），5.46（s，2H），5.20（s，2H），3.52（t，J=5.9 Hz，2H），3.41-3.34（m，1H），3.34（s，3H），3.25（ddd，J=13.2，8.3，6.5 Hz，1H），2.16-1.88（m，2H）。ESI-MS（m/z）：432.1 [M+H]⁺。

【0582】

10

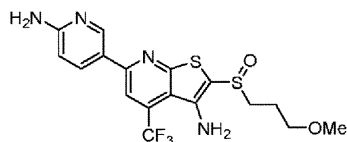
20

30

40

50

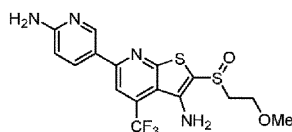
【化 9 5】



例 9：6-（6-アミノピリジン-3-イル）-2-（（3-メトキシプロピル）スルフィニル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ〔2,3-b〕ピリジン-3-アミンを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR（400 MHz，塩化メチレン-d₂）δ 8.81（s，1H），8.26（dd，J=8.7，2.4 Hz，1H），7.96（s，1H），6.66（d，J=9.0 Hz，1H），5.18（s，2H），5.03（s，2H），3.52（t，J=5.9 Hz，2H），3.43-3.35（m，1H），3.33（s，3H），3.29-3.18（m，1H），2.05-1.96（m，2H）。ESI-MS（m/z）：431.1 [M+H]⁺。

【0583】

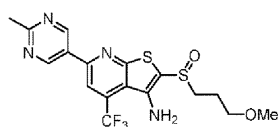
【化 9 6】



例 10：6-（6-アミノピリジン-3-イル）-2-（（2-メトキシエチル）スルフィニル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ〔2,3-b〕ピリジン-3-アミンを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR（400 MHz，塩化メチレン-d₂）δ 8.82（s，1H），8.26（dd，J=8.9，2.3 Hz，1H），7.97（s，1H），6.66（d，J=8.7 Hz，1H），5.14（s，2H），4.97（s，2H），3.90-3.80（m，1H），3.71-3.56（m，2H），3.38（s，3H），3.33-3.24（m，1H）。ESI-MS（m/z）：417.1 [M+H]⁺。

【0584】

【化 9 7】



例 11：2-（（3-メトキシプロピル）スルフィニル）-6-（2-メチルピリミジン-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ〔2,3-b〕ピリジン-3-アミンを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR（400 MHz，塩化メチレン-d₂）δ 9.35（s，2H），8.06（s，1H），5.25（s，2H），3.52（t，J=5.9 Hz，2H），3.42-3.35（m，1H），3.34（s，3H），3.30-3.22（m，1H），2.80（s，3H），2.11-1.90（m，2H）。ESI-MS（m/z）：431.1 [M+H]⁺。

【0585】

10

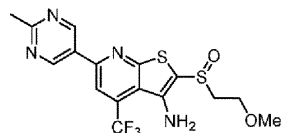
20

30

40

50

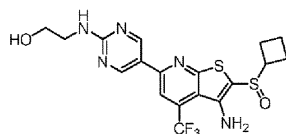
【化 9 8】



例 12：2-((2-メトキシエチル)スルフィニル)-6-(2-メチルピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.35 (s, 2H), 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (ddd, J=9.5, 7.6, 3.4 Hz, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (ddd, J=12.9, 7.6, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 417.0 [M+H]⁺.

【0586】

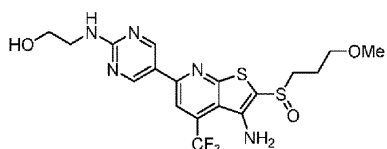
【化 9 9】



例 13：2-((5-(3-アミノ-2-(シクロブチルスルフィニル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オールを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (500 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.06 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.88 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.71 (td, J=5.7, 3.0 Hz, 2H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 458.1 [M+H]⁺.

【0587】

【化 100】



例 14：2-((5-(3-アミノ-2-((3-メトキシプロピル)スルフィニル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オールを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.03 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.68 (td, J=5.7, 4.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (ddd, J=13.0, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.18-1.86 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 476.1 [M+H]⁺.

【0588】

10

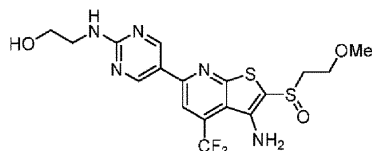
20

30

40

50

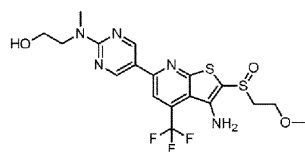
【化 1 0 1】



例 15：2-((5-(3-アミノ-2-((2-メトキシエチル)スルフィニル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オールを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.05 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.73-3.53 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (ddd, J=12.1, 7.5, 3.7 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 462.1 [M+H]⁺.

【0589】

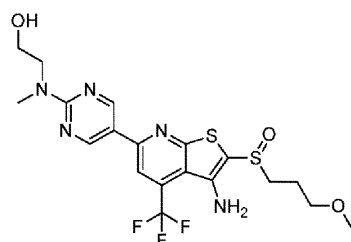
【化 1 0 2】



例 16：2-((5-(3-アミノ-2-((2-メトキシエチル)スルフィニル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.05 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 476.1 [M+H]⁺.

【0590】

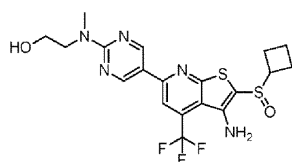
【化 1 0 3】



例 17：2-((5-(3-アミノ-2-((3-メトキシプロピル)スルフィニル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを、アナログの例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.06 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.51 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (ddd, J=13.1, 8.3, 6.6 Hz, 1H), 2.18-1.86 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 490.1 [M+H]⁺.

【0591】

【化104】

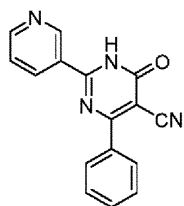


例18：2-((5-(3-アミノ-2-(シクロブチルスルフィニル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを、アナログの例7の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.04 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.97 (p, J=8.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 2H), 2.15-1.93 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 472.1 [M+H]⁺.

10

【0592】

【化105】



20

例19A：6-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル。ベンズアルデヒド (1.00 g、9.4 mmol)、シアノ酢酸エチル (1064 mg、9.4 mmol) 及び触媒量のピペリジンのMeOH (15 mL) 溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させて、所望の生成物を定量的収率で得た。

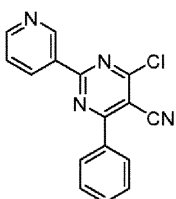
30

【0593】

粗生成物 (3.0 mmol、603 mg) をEtOH (8 mL) に溶解し、ニコチンイミドアミド塩酸塩 (1.5 当量、4.5 mmol、706 mg) 及び炭酸カリウム (3.0 当量、9 mmol、1.24 g) を加え、この反応混合物を80℃で一晩撹拌した。完了したところで、反応混合物を濾過し、得られた固形物を水に懸濁し、乾燥して、6-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (260 mg) を得た。ESI-MS (m/z): 275.1 [M+H]⁺.

【0594】

【化106】



40

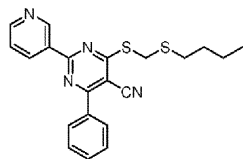
例19B：4-クロロ-6-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル。POCl₃ (1 mL) 中の6-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルの反応混合物を100

50

℃で20min間攪拌した。完了したところで（反応の進行をLCMSでモニターした）、反応混合物を室温まで冷却し、Et₂Oを加えた。生成された個体／油状物を液体から分離し、乾燥し、さらに精製することなく、次の工程に使用した。ESI-MS (m/z) : 293.1 [M+H]⁺.

【0595】

【化107】



10

例19C：4-((4-((ブチルチオ)メチル)チオ)-6-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル。DMF (1mL) 中の粗4-((4-((ブチルチオ)メチル)チオ)-6-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル (300mg、1.0mmol) に硫化ナトリウム (85mg、1.09mmol、1.09当量) を加え、この反応混合物を100℃で20min間攪拌した。反応の進行をLCMSで追った。反応が完了したところで、濃HClを加え、反応混合物をフード内で10min間攪拌した。ESI-MS (m/z) : 291.0 [M+H]⁺.

【0596】

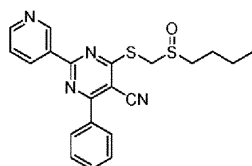
20

反応混合物をCH₃CN (3mL) で希釈した。Et₃N (500mg、4.95mmol) を添加し、次いで、ブチル(クロロメチル)スルファン (3.0mmol、414mg) を添加した。この反応混合物を室温で15min間攪拌した。完了したなら、反応物をEtOAc及び水で希釈した。有機相を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、243mgの生成物を得た (62%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.83 (s, 1H), 9.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.28-8.02 (m, 3H), 7.75-7.47 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.76 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.64 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.43 (h, J=7.3Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H). ESI-MS (m/z) : 393.1 [M+H]⁺.

30

【0597】

【化108】



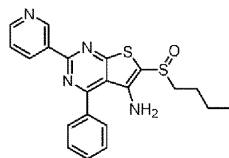
40

例19D：アナログの例1の調製について記載した合成手順により、4-((4-((ブチルスルフィニル)メチル)チオ)-6-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリルを、過酸化水素による標準的な酸化を経て、98%の単離収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.76 (s, 1H), 8.86 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.82 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.68-7.56 (m, 4H), 4.77 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.59 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H). ESI-MS (m/z) : 409.1 [M+H]⁺.

【0598】

50

【化109】



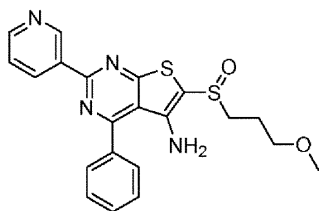
例19：6-(ブチルスルフィニル)-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミン。6-(ブチルスルフィニル)-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.47 mmol、193 mg)のDMF(3.0 mL)溶液に、KOH(0.35 mmol、20 mg、0.75当量200 μ Lの水中)を添加した。この反応混合物を室温で20 min間攪拌した(反応をTLCによりモニターした)。反応が完了したなら、反応物をEtOAcで希釈し、酢酸の5%水溶液で洗浄した。有機相を分離し、水層をEtOAcで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより、48%の単離収率で精製した。¹H NMR(400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.72(s, 1H), 8.92-8.77(m, 1H), 8.71(d, J=4.7 Hz, 1H), 7.85-7.71(m, 2H), 7.71-7.55(m, 3H), 7.45(dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 3.28(ddd, J=12.7, 9.0, 6.1 Hz, 1H), 3.13(ddd, J=12.8, 9.1, 6.6 Hz, 1H), 1.85-1.59(m, 2H), 1.59-1.38(m, 2H), 0.97(t, J=7.6 Hz, 3H)。ESI-MS(m/z): 409.1 [M+H]⁺。

【0599】

例19のエナンチオマーを、1 cm Chiralpak AD-Hカラムで、75% EtOH及び25%ヘキサンを用い、5 mL/minの流量、400 μ Lの注入量(濃度10 mg/mL)で分離した。第1ピークは5.5 min、第2ピークは14.7 minであった。

【0600】

【化110】



例20：6-(3-メトキシプロピル)スルフィニル-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、アナログの例19の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR(400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.72(dd, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.89-8.77(m, 1H), 8.71(dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.83-7.70(m, 2H), 7.70-7.57(m, 3H), 7.45(ddd, J=8.0, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 3.50(t, J=5.9 Hz, 2H), 3.38-3.28(m, 1H), 3.32(s, 3H), 3.22(ddd, J=12.8, 8.1, 6.4 Hz, 1H), 2.09-1.89(m, 2H)。ESI-MS(m/z): 425.1 [M+H]⁺。

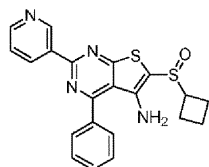
【0601】

例20のエナンチオマーを、1 cm Chiralpak AD-Hカラムで、100% EtOHを用い、5 mL/minの流量、500 μ Lの注入量(濃度10 mg/mL)で

分離した。第1ピークは8.34min、第2ピークは27.5minであった。

【0602】

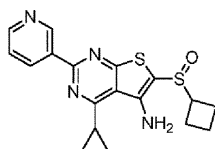
【化111】



例21：6-(シクロブチルスルフィニル)-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、アナログの例19の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.73 (s, 1H), 8.80 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.55-7.30 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.94 (p, J=8.1Hz, 1H), 2.89-2.67 (m, 1H), 2.50-2.16 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 407.1 [M+H]⁺.

【0603】

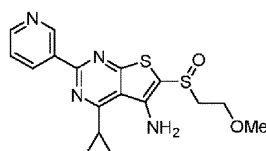
【化112】



例22：6-(シクロブチルスルフィニル)-4-シクロプロピル-2-(ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、アナログの例19の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.70-9.57 (m, 1H), 8.71 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.68 (dd, J=4.9, 1.7Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.92 (p, J=8.0Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.68 (tt, J=8.1, 4.7Hz, 1H), 2.45-2.17 (m, 3H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 371.1 [M+H]⁺.

【0604】

【化113】

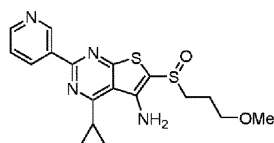


例23：4-シクロプロピル-6-((2-メトキシエチル)スルフィニル)-2-(ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、アナログの例19の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.63 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 8.71 (ddd, J=8.0, 2.2, 1.7Hz, 1H), 8.68 (dd, J=4.8, 1.7Hz, 1H), 7.42 (ddd, J=8.0, 4.8, 0.9Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.86 (ddd, J=10.5, 7.6, 4.0Hz, 1H), 3.

6.8 (ddd, $J=10.5, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J=13.0, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (ddd, $J=13.1, 7.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.66 (tt, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1H), 1.59–1.54 (m, 2H), 1.30–1.25 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 375.1 $[M+H]^+$.

【0605】

【化114】

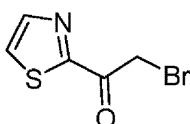


10

例24：4-シクロプロピル-6-((3-メトキシプロピル)スルフィニル)-2-(ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、アナログの例19の調製について記載した合成手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 9.63 (dd, $J=2.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.71 (ddd, $J=8.0, 2.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J=4.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J=8.0, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.52 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.37–3.28 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (ddd, $J=13.0, 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.67 (tt, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.11–1.91 (m, 2H), 1.60–1.47 (m, 2H), 1.30–1.22 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 389.1 $[M+H]^+$.

【0606】

【化115】

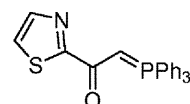


30

例25A：2-ブロモ-1-(チアゾール-2-イル)エタン-1-オン・ $n\text{-BuLi}$ (24.7 mL、61.7 mmol、2.5 Mヘキサン中)を2-チアゾール (5.0 g、59 mmol)の無水ジエチルエーテル (50 mL)溶液に -78°C で滴下した。15分後、ブロモ酢酸エチル (6.84 mL、61.7 mmol)を加え、氷浴を外し、溶液を室温まで加温した。この反応混合物をAcOH (7 mL)で処理し、次いで、水 (100 mL)及びエーテル (60 mL)で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサンに懸濁し、15分間加熱還流し、次いで、生成物をデカントし、不純物を含む油を除いた。これを5回繰り返して、白色固体を収率88%で得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H).

【0607】

【化116】



40

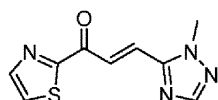
例25B：1-(チアゾール-2-イル)-2-(トリフェニル- γ 5-ホスファニリデン)エタン-1-オン。2-ブロモ-1-(チアゾール-2-イル)エタン-1-オン

50

(10.7 g、0.0517 mol) のトルエン (337.7 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (14.1 g、0.0539 mol) を少しずつ加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。黄色味を帯びた沈殿物を濾過によって除き、トルエン、次いで石油エーテルで、数回洗浄した。水を沈殿物に加え、1 N の NaOH を滴下処理して pH 10 とした (pH 7 で、黄色から橙色に色が変化した)。この混合物を室温で30分間攪拌した。沈殿物を濾過によって除き、水で数回洗浄した。得られた橙色の固体を真空下、50℃で加熱して水を除き、乾燥生成物を収率96%で得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J=12.8, 8.3, 1.4 Hz, 6H), 7.61–7.54 (m, 3H), 7.51–7.45 (m, 6H), 7.38 (dd, J=3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J=23.3 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 387.9 [M+H]⁺.

【0608】

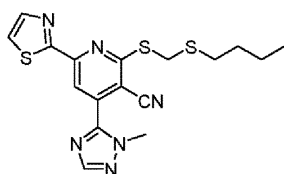
【化117】



例25C: (E)-3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-1-(チアゾール-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン。1,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (2.25 mmol、250 mg) の CH₃CN (5 mL) 溶液に、1-(チアゾール-2-イル)-2-(トリフェニル-γ-ホスファニリデン)エタン-1-オン (2.25 mmol、871.6 mg、1.0 当量) を添加した。反応混合物を90℃で48時間攪拌した。完了したなら、溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、306 mg の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.39 (d, J=15.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 221.0 [M+H]⁺.

【0609】

【化118】



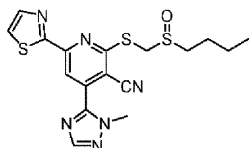
例25D: 2-(((ブチルチオ)メチル)チオ)-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ニコチノニトリル。(E)-3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-1-(チアゾール-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン (0.45 mmol、100 mg) 及び2-シアノチオアセトアミド (1.35 mmol、135 mg、3.0 当量) の EtOH (1.5 mL) 懸濁液に、ピペリジンを3滴加えた。80℃で2時間攪拌した後、EtOH を蒸発させ、粗生成物を2 mL の CH₃CN に再溶解した。次いで、ブチル(クロロメチル)スルファン (1.30 mmol、180 mg、3.0 当量) 及び Et₃N (1.30 mmol、131 mg、181 μL) を添加し、反応混合物を80℃で20分間攪拌した。完了したなら、反応物を EtOAc 及び水で希釈した。有機相を分離し、水層を EtOAc で2回抽出した。合わせた抽出物を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、119 mg の所望の生成物 ESI-MS (m/z): 403.6 [M+H]⁺.

及びCN副生物：ESI-MS (m/z) : 378.1 $[M+H]^+$ の混合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.75 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.47–1.33 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z) : 403.6 $[M+H]^+$

【0610】

【化119】

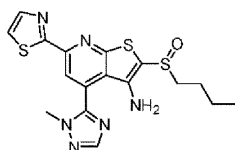


10

例25E：2-((ブチルスルフィニル)メチル)チオ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ニコチノニトリル。前工程の生成物(119 mg)のCHCl₃/AcOH(1:1、0.15 M)溶液に、H₂O₂(68 μ L、30%水溶液)を添加した。反応混合物を32℃で40 min間攪拌した。完了したなら、反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、89 mgの所望の化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.02–2.88 (m, 1H), 2.88–2.77 (m, 1H), 1.88–1.77 (m, 2H), 1.54–1.41 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z) : 419.0 $[M+H]^+$.

【0611】

【化120】



20

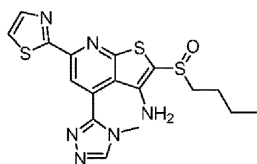
30

例25：2-(ブチルスルフィニル)-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-6-(チアゾール-2-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミン。2-((ブチルスルフィニル)メチル)チオ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ニコチノニトリル(43 mg)のDMF(700 μ L)/MeOH(350 μ L)溶液に、KOH(0.06 mmol、3.4 mg、1.8 M水中)を加えた。反応混合物を32℃で10 min間攪拌した。完了したなら、反応物をEtOAcで希釈し、5% AcOH水溶液でpH7に酸性化し、有機相を分離し、水層をEtOAcで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.26 (ddd, $J=12.7, 9.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J=12.8, 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.86–1.67 (m, 2H), 1.57–1.39 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z) : 4

40

50

19.1 [M+H]⁺.
 【0612】
 【化121】



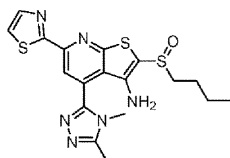
例26：アナログの例25の調製について記載した合成手順により、2-（ブチルスルフィニル）-4-（4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）-6-（チアゾール-2-イル）チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、水酸化カリウムによる標準的な環化反応を経て、12%の単離収率で調製した。¹H NMR（400 MHz, 塩化メチレン-d₂）δ 8.38（s, 1H）, 8.23（s, 1H）, 7.97（d, J=3.2 Hz, 1H）, 7.60（d, J=3.1 Hz, 1H）, 5.63（s, 2H）, 3.80（s, 3H）, 3.26（ddd, J=12.9, 9.1, 6.2 Hz, 1H）, 3.12（ddd, J=12.8, 9.1, 6.6 Hz, 1H）, 1.89-1.66（m, 2H）, 1.57-1.42（m, 2H）, 0.95（t, J=7.4 Hz, 3H）。ESI-MS（m/z）：419.1 [M+H]⁺.

【0613】

例26のエナンチオマーを、2 cm Chiralcel OD-Hカラムで、100% EtOHを用い、10 mL/minの流量、600 μLの注入量（濃度10 mg/mL）で分離した。第1ピークは15.0 min、第2ピークは21.0 minであった。

【0614】

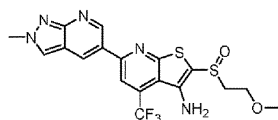
【化122】



例27：アナログの例25の調製について記載した合成手順により、2-（ブチルスルフィニル）-4-（4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）-6-（チアゾール-2-イル）チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、水酸化カリウムによる標準的な環化反応を経て、12%の単離収率で調製した。¹H NMR（400 MHz, 塩化メチレン-d₂）δ 8.18（s, 1H）, 7.96（d, J=3.1 Hz, 1H）, 7.59（d, J=3.2 Hz, 1H）, 5.71（s, 2H）, 3.65（s, 3H）, 3.26（ddd, J=12.8, 9.1, 6.1 Hz, 1H）, 3.11（ddd, J=12.8, 9.2, 6.5 Hz, 1H）, 2.57（s, 3H）, 1.84-1.66（m, 2H）, 1.56-1.40（m, 2H）, 0.95（t, J=7.3 Hz, 3H）。ESI-MS（m/z）：433.1 [M+H]⁺.

【0615】

【化123】



例28：2-（（2-メトキシエチル）スルフィニル）-6-（2-メチル-2H-ピラジロ[3,4-b]ピリジン-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ[2,

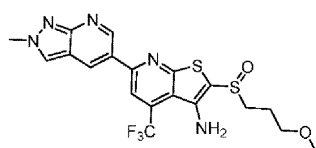
3-b] ピリジン-3-アミンを、例7の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.87 (ddd, J=9.7, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.74-3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (ddd, J=13.0, 7.6, 3.7 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 456.2 [M+H]⁺.

【0616】

例28のエナンチオマーを、2 cm Chiralpak AD-Hカラムで、ヘキサン20%及びEtOH80%を用い、10 mL/minの流量、600 μLの注入量（濃度10 mg/mL）で分離した。第1ピークは13.0 min、第2ピークは20.0 minであった。

【0617】

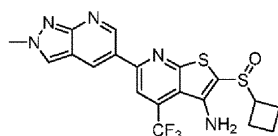
【化124】



例29: 2-((3-メトキシプロピル)スルフィニル)-6-(2-メチル-2H-ピラジロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、例7の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.43 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.53 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (ddd, J=13.0, 8.3, 6.5 Hz, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 470.2 [M+H]⁺.

【0618】

【化125】



例30: 2-(シクロブチルスルフィニル)-6-(2-メチル-2H-ピラジロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、例7の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.42 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.05-3.91 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 452.1 [M+H]⁺.

【0619】

例30のエナンチオマーを、2 cm Chiralcel OD-Hカラムで、ヘキサン40%及びEtOH60%を用い、10 mL/minの流量、600 μLの注入量（濃度10 mg/mL）で分離した。第1ピークは17.5 min、第2ピークは23.0 minであった。

【0620】

10

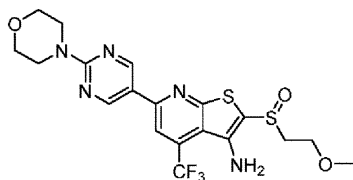
20

30

40

50

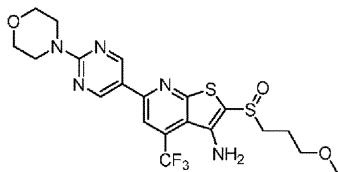
【化 1 2 6】



例 3 1：2-((2-メトキシエチル)スルフィニル)-6-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.08 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.86 (ddd, J=9.8, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.29 (ddd, J=12.9, 7.6, 3.9 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 488.2 [M+H]⁺.

【0 6 2 1】

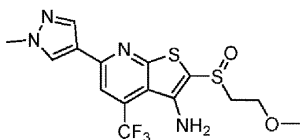
【化 1 2 7】



例 3 2：2-((3-メトキシプロピル)スルフィニル)-6-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.08 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.82-3.71 (m, 4H), 3.51 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (ddd, J=13.0, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 502.1 [M+H]⁺.

【0 6 2 2】

【化 1 2 8】



例 3 3：2-((2-メトキシエチル)スルフィニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミンを、例 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.11-3.97 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.71-3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.22 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 405.1 [M+H]⁺.

【0 6 2 3】

10

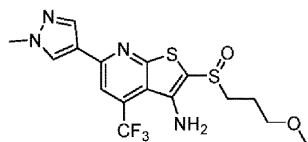
20

30

40

50

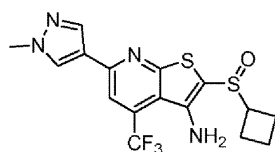
【化 1 2 9】



例 3 4 : 2 - ((3 - メ ト キ シ プ ロ ピ ル) ス ル フ ィ ニ ル) - 6 - (1 - メ チ ル - 1 H - ピ ラ ザ ー ル - 4 - イ ル) - 4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) チ エ ノ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ン - 3 - ア ミ ン を、例 7 の 調 製 に つ い て 記 載 し た 合 成 手 順 を 用 い て 調 製 し た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , 塩 化 メ チ レ ン - d_2) δ 8 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (d , $J = 0 . 8$ H z , 1 H) , 7 . 7 4 (d , $J = 0 . 8$ H z , 1 H) , 5 . 1 5 (s , 2 H) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 3 . 5 1 (t , $J = 5 . 9$ H z , 2 H) , 3 . 4 1 - 3 . 2 9 (m , 1 H) , 3 . 3 3 (s , 3 H) , 3 . 2 2 (d d d , $J = 1 3 . 0$, 8 . 1 , 6 . 7 H z , 1 H) , 2 . 1 1 - 1 . 9 3 (m , 2 H) . E S I - M S (m/z) : 4 1 9 . 1 [$M + H$] $^+$.

【 0 6 2 4】

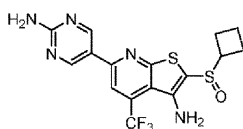
【化 1 3 0】



例 3 5 : 2 - (シ ク ロ ブ チ ル ス ル フ ィ ニ ル) - 6 - (1 - メ チ ル - 1 H - ピ ラ ザ ー ル - 4 - イ ル) - 4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) チ エ ノ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ン - 3 - ア ミ ン を、例 7 の 調 製 に つ い て 記 載 し た 合 成 手 順 を 用 い て 調 製 し た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , 塩 化 メ チ レ ン - d_2) δ 8 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 5 . 1 0 (s , 2 H) , 4 . 0 6 - 3 . 8 8 (m , 1 H) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 8 9 - 2 . 6 7 (m , 1 H) , 2 . 4 7 - 2 . 1 5 (m , 3 H) , 2 . 1 5 - 1 . 9 4 (m , 2 H) . E S I - M S (m/z) : 4 0 1 . 1 [$M + H$] $^+$.

【 0 6 2 5】

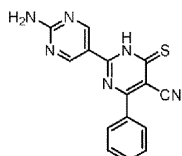
【化 1 3 1】



例 3 6 : 6 - (2 - ア ミ ノ ピ リ ミ ジ ン - 5 - イ ル) - 2 - (シ ク ロ ブ チ ル ス ル フ ィ ニ ル) - 4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) チ エ ノ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ン - 3 - ア ミ ン を、例 7 の 調 製 に つ い て 記 載 し た 合 成 手 順 を 用 い て 調 製 し た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , 塩 化 メ チ レ ン - d_2) δ 9 . 0 5 (s , 2 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 5 . 4 0 (s , 2 H) , 5 . 1 5 (s , 2 H) , 3 . 9 7 (p , $J = 8 . 0$ H z , 1 H) , 2 . 8 7 - 2 . 6 8 (m , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 3 5 (m , 1 H) , 2 . 3 5 - 2 . 1 4 (m , 2 H) , 2 . 1 4 - 1 . 9 2 (m , 2 H) . E S I - M S (m/z) : 4 1 4 . 1 [$M + H$] $^+$.

【 0 6 2 6】

【化 1 3 2】



10

20

30

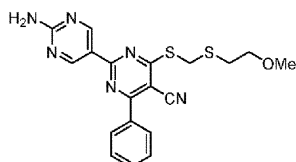
40

50

例 37A: 2-(4-アミノフェニル)-4-フェニル-6-チオキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル。NaO*i*Pr (1.75 mmol、1.0 当量、ナトリウム及び乾燥 *i*PrOH からインサイチューで調製)、2-アミノピリミジン-5-カルボチオアミド (1.75 mmol、270 mg、1.0 当量) 及び 2-(メトキシ(フェニル)メチレン)マロノニトリル (1.75 mmol、322 mg、1.0 当量) の *i*PrOH (30 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を濃 HCl で酸性化し、次いで、蒸発させて、粗生成物を固体として得た (380 mg)。ESI-MS (m/z): 307.1 $[M+H]^+$ 。

【0627】

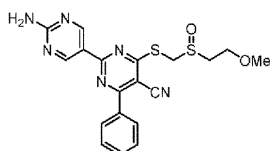
【化133】



例 37B: 2-(4-アミノフェニル)-6-(((2-メトキシエチル)チオ)メチル)チオ)-4-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル。2-(4-アミノフェニル)-6-メルカプト-4-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (0.33 mmol、100 mg)、(クロロメチル)(2-メトキシエチル)スルファン (0.36 mmol、50 mg、1.1 当量) 及び Et₃N (0.98 mmol、140 μ L、3.0 当量) の混合物を乾燥 CH₃CN (3 mL) 中、室温で 20 min 間攪拌した。次いで、この反応混合物を EtOAc 及び水で希釈した。有機相を分離し、水層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 37 mg を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.42 (s, 2H), 8.25–7.94 (m, 2H), 7.81–7.48 (m, 3H), 5.72 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)。ESI-MS (m/z): 411.0 $[M+H]^+$ 。

【0628】

【化134】



例 37C: 2-(4-アミノフェニル)-6-(((2-メトキシエチル)スルフィニル)メチル)チオ)-4-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル。2-(4-アミノフェニル)-6-(((2-メトキシエチル)チオ)メチル)チオ)-4-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (30 mg、0.073 mmol) の CHCl₃ (135 μ L) 及び AcOH (135 μ L) 溶液に H₂O₂ (17 μ L、30% 水溶液) を加えた。反応混合物を 32 °C で 40 min 間攪拌した。完了したなら、反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、18 mg の所望の化合物を得た。ESI-MS (m/z): 427.0 $[M+H]^+$ 。

【0629】

10

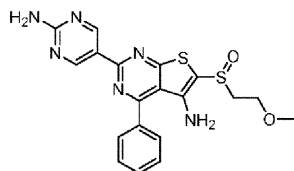
20

30

40

50

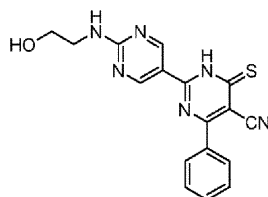
【化 1 3 5】



例 3 7：2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6-((2-メトキシエチル)スルフィニル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、アナログの例 1 9 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.37 (s, 2H), 7.81-7.68 (m, 2H), 7.68-7.56 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.83 (ddd, J=11.0, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J=10.6, 6.3, 4.3 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J=13.1, 6.2, 4.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.26 (ddd, J=13.2, 7.6, 4.3 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 427.1 [M+H]⁺.

【0 6 3 0】

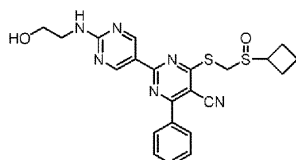
【化 1 3 6】



例 3 8 A：2'-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-4-フェニル-6-チオキソ-1,6-ジヒドロ-[2,5'-ビピリミジン]-5-カルボニトリルを、2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボチオアミド及び2-(メトキシ(フェニル)メチレン)マロノニトリルから、アナログの例 3 7 の調製について記載した合成手順を用いて調製した。ESI-MS (m/z): 351.1 [M+H]⁺.

【0 6 3 1】

【化 1 3 7】

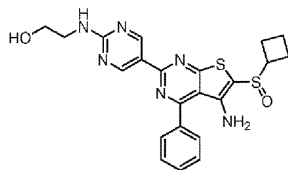


例 3 8 B：4-((シクロブチルスルフィニル)メチル)チオ-2'-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-6-フェニル-[2,5'-ビピリミジン]-5-カルボニトリル。2'-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-4-フェニル-6-チオキソ-1,6-ジヒドロ-[2,5'-ビピリミジン]-5-カルボニトリル (0.11 mmol, 40 mg)、((クロロメチル)スルフィニル)シクロブタン (0.42 mmol, 21 mg, 1.2 当量) 及び Et₃N (0.98 mmol, 46 µl, 3.0 当量) の混合物を、乾燥 CH₃CN (3 mL) 中、80°C で 2 h 間攪拌した。次いで、この反応混合物を EtOAc 及び水で希釈した。有機相を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 26 mg を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 12.04 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.21-7.92 (m, 2H), 7.80-7.42 (m, 3H)

, 4.66 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.94–3.82 (m, 2H), 3.82–3.66 (m, 3H), 2.90–2.70 (m, 1H), 2.57–2.38 (m, 1H), 2.33–2.02 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 467.1 [M+H]⁺.

【0632】

【化138】



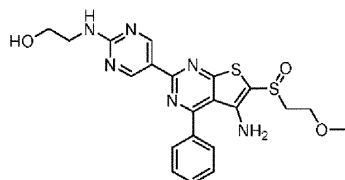
10

例38: 2-((5-(5-アミノ-6-(シクロブチルスルフィニル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オールを、アナログの例19の調製について記載したKOH環化手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.31 (s, 2H), 7.76–7.66 (m, 2H), 7.66–7.56 (m, 3H), 5.98 (t, J=6.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.00–3.78 (m, 3H), 3.78–3.56 (m, 2H), 2.86–2.64 (m, 1H), 2.44–1.89 (m, 5H). ESI-MS (m/z): 467.1 [M+H]⁺.

20

【0633】

【化139】

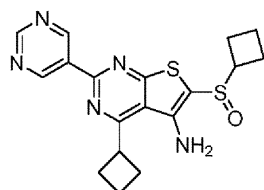


例39: 2-((5-(5-アミノ-6-(2-メトキシエチルスルフィニル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オールを、例38の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.32 (s, 2H), 7.75 v 7.68 (m, 2H), 7.66–7.58 (m, 3H), 6.06 (t, J=6.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91–3.77 (m, 3H), 3.73–3.59 (m, 3H), 3.54 (ddd, J=13.0, 6.1, 4.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (ddd, J=13.0, 7.7, 4.3 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 471.1 [M+H]⁺.

30

【0634】

【化140】



40

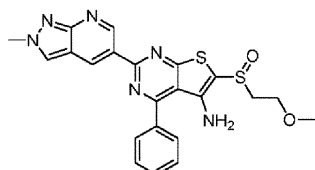
例40: 4-シクロブチル-6-(シクロブチルスルフィニル)-2-(ピリミジン-5-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、例19の調製について記載した合成手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 9.82 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.25 (p,

50

$J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H), 3.92 (p, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), $2.91 - 2.71$ (m, 2 H), $2.57 - 2.41$ (m, 2 H), $2.42 - 1.91$ (m, 8 H). ESI-MS (m/z): 386.1 $[M+H]^+$.

【0635】

【化141】



10

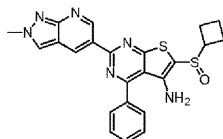
例41: 6-(2-(2-メトキシエチル)スルフィニル)-2-(2-メチル-2H-ピラジロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、例38の調製について記載した合成手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz , 塩化メチレン- d_2) δ 9.82 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 9.27 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 8.09 (s, 1 H), $7.80 - 7.74$ (m, 2 H), $7.68 - 7.61$ (m, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 4.27 (s, 3 H), 3.84 (ddd, $J = 10.5, 7.6, 4.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.67 (ddd, $J = 10.5, 6.3, 4.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.58 (ddd, $J = 13.1, 6.3, 4.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.28 (ddd, $J = 13.0, 7.6, 4.3 \text{ Hz}$, 1 H). ESI-MS (m/z): 465.1 $[M+H]^+$. 【0636】

20

例41のエナンチオマーを、 2 cm Chiralpak AD-Hカラムで、ヘキサン:EtOH (1:1)を用い、 10 mL/min の流量、 $600 \mu\text{L}$ の注入量(濃度 8 mg/mL)で分離した。第1ピークは 22.0 min 、第2ピークは 35.0 min であった。

【0637】

【化142】



30

例42: 6-(シクロブチルスルフィニル)-2-(2-メチル-2H-ピラジロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-5-アミンを、アナログの例19の調製について記載した合成手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz , 塩化メチレン- d_2) δ 9.82 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), $7.83 - 7.71$ (m, 2 H), $7.71 - 7.57$ (m, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 4.27 (s, 3 H), $4.03 - 3.88$ (m, 1 H), $2.83 - 2.70$ (m, 1 H), $2.47 - 1.92$ (m, 5 H). ESI-MS (m/z): 461.1 $[M+H]^+$.

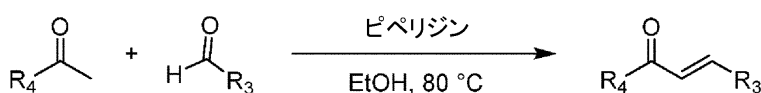
40

【0638】

一般的手順A

工程1: アルドール反応

【化143】



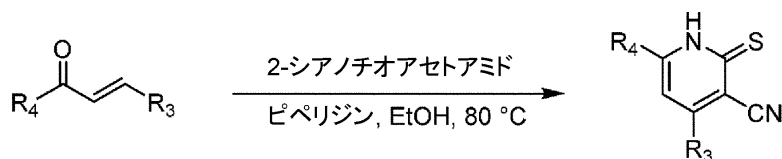
50

ケトン（１．０当量）及びアルデヒド（２．０当量）のエタノール溶液にピペリジン（３．０当量）を加えた。この混合物を８０℃で２時間攪拌した。冷却後、混合物を濃縮し、残渣を石油エーテル：酢酸エチルの４：１混合物でトリチュレートした。固体を濾過してエノンを得た。

【０６３９】

工程２：２－シアノチオアセトアミドによる濃縮及び酸化

【化１４４】



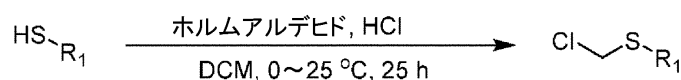
10

エノン（１．０当量）のエタノール溶液に、２－シアノチオアセトアミド（３．０当量）及びピペリジン（２．０当量）を加えた。この反応混合物を酸素雰囲気（１５ p s i）下、８０℃で１時間攪拌した。混合物を濃縮して粗ピリジンチオンを得た。

【０６４０】

工程３：α－クロロスルフィドの調製

【化１４５】



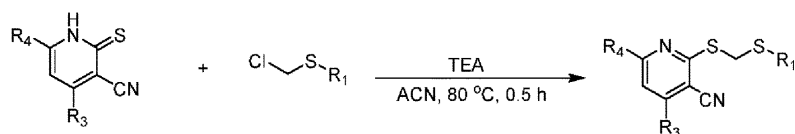
20

塩化水素ガスを適切なチオール（１．０当量）及びホルムアルデヒド（１．０当量）のジクロロメタン溶液にバブリングした。この混合物を０℃で１時間攪拌した。混合物を２５℃に加熱し、２４時間攪拌した。混合物を濃縮して目的化合物を得た。

【０６４１】

工程４：アルキル化

【化１４６】



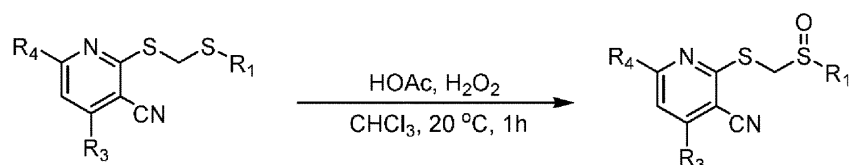
30

ピリジンチオン（１．０当量）のアセトニトリル溶液に、トリエチルアミン（３．０当量）及び適切なクロロメチルスルフィド（２．０当量）を加えた。この混合物を８０℃で０．５時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣにより精製して、目的化合物を得た。

【０６４２】

工程５：スルホキシドへの酸化

【化１４７】



40

ピリジンチオメチルスルファン（１当量）のクロロホルム溶液に、酢酸（２５当量）及び過酸化水素（純度３０％、１．５当量）を加えた。この混合物を２０℃で１時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムで中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わ

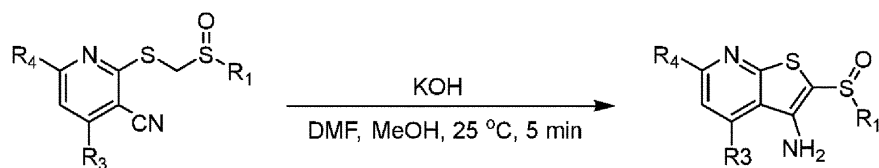
50

せて濃縮し、目的のスルホキシドを得た。

【0643】

工程6：環化

【化148】



スルホキシド（1当量）のメタノール及びN，N－ジメチルホルムアミド溶液に、水酸化カリウム溶液（5％、0．6当量）を添加した。この混合物を20℃で5分間撹拌した。混合物を含水酢酸（10％）で中和し、濃縮した。残渣を逆相HPLCで精製して、最終目的化合物を得た。

【0644】

一般的手順Aを用い、既知の出発物質から以下の化合物を調製した。選択化合物について、キラル超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を用いてラセミ体からエナンチオマーを分割し、エナンチオマー過剰率（ee）及び／又は旋光度と共に報告する。一部の例では、より活性なR－（＋）異性体のみを調製／単離した。

【0645】

【表 9 6】

例番号	構造	400 MHz NMR (δ ; CDCl ₃ , 別段の記載がない限り)	LCMS (ES ⁺ , MH ⁺)	キラル化合物情報
43		8.10 (s, 1H), 7.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.14-3.26 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.06-1.08 (m, 1H), 0.71-0.74 (m, 2H), 0.36-0.46 (m, 2H).	430.1	
44		DMSO- <i>d</i> ₆ 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.50-2.83 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07-2.38 (m, 5 H).	430.1	R-異性体: $[\alpha] = +143.2^\circ$ S-異性体: $[\alpha] = -147.3^\circ$
45		8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.41-1.43 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 3H)	416.1	
46		8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.48-1.49 (m, 2H), 1.38-1.39 (m, 1H), 0.61-0.65 (m, 1H), 0.38-0.42 (m, 1H)	456.1	
47		7.96 - 7.95 (m, 2H), 7.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.23 - 1.19 (m, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 2H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H)	378.2	

【 0 6 4 6 】

10

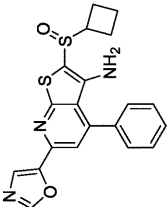
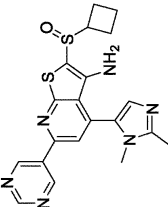
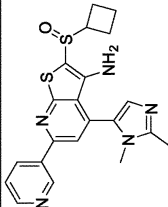
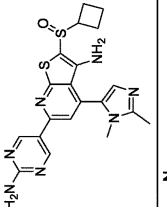
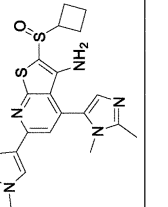
20

30

40

50

【表 9 7】

48		8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H).	396.1	
49		9.42 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.27-2.48 (m, 3H), 2.03-2.15 (m, 2H)	425.1	
50		9.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 8.42-8.45 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (dd, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.26-2.46 (m, 3H), 2.05-2.17 (m, 2H).	424.1	
51		9.02 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.82-2.83 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 2.12-2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 2H)	440.2	
52		DMSO- <i>d</i> ₆ 8.46 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13-2.18 (m, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H).	427.2	

【 0 6 4 7 】

10

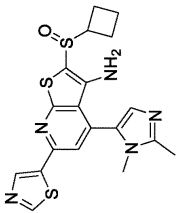
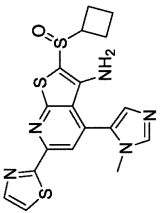
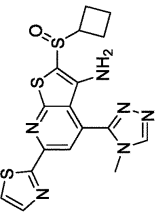
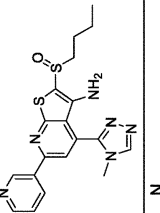
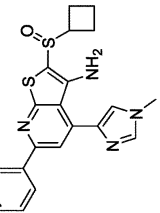
20

30

40

50

【表 9 8】

53		8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.26-2.28 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 2H)	430.1	
54		8.1 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.08-2.42 (m, 5H)	416.2	
55		8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H)	417.1	
56		DMSO- d_6 9.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 4.8$, 7.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.39-1.48 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	413.2	
57		9.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 1.6$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.38-8.41 (m, $J = 1.94$, 8.13 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H)	448.1	

【 0 6 4 8 】

10

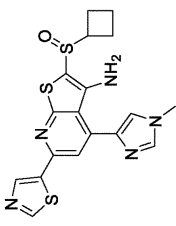
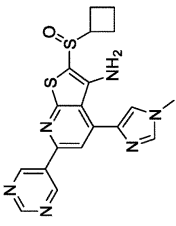
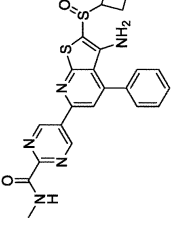
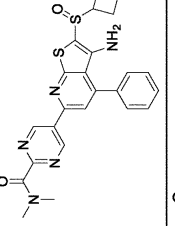
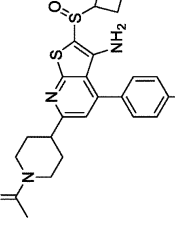
20

30

40

50

【表 9 9】

58		8.87 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H)	416.2	
59		9.34 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.28-2.31 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 3H)	411.1	R-異性体: 98.1% ee; $[\alpha] = +114.3^\circ$ S-異性体: 100% ee; $[\alpha] = -17.7^\circ$
60		9.52 (s, 2H), 8.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 2H)	464.0	
61		9.48 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H)	478.0	
62		7.43-7.40 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.0-4.0 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 4H), 1.92-1.73 (m, 2H)	472.2	

【0 6 4 9】

10

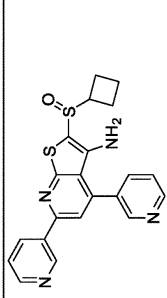
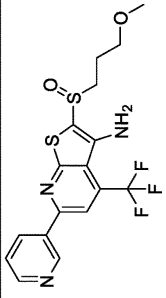
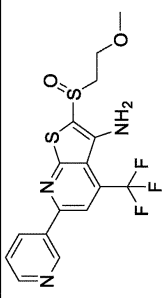
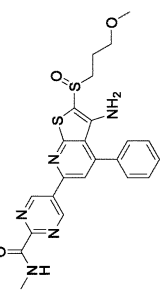
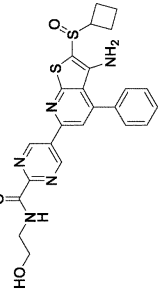
20

30

40

50

【表 1 0 0】

63		9.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.84-8.82 (m, 2H), 8.71 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 5H).	407.2		R-異性体: 100% ee; [α] = +46.5° S-異性体: 100% ee; [α] = -60.8°
64		9.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J_1 = 1.6, J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.34-3.26 (s, 3H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H)	416.0		
65		9.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J_1 = 1.6, J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H)	402.0		R-異性体: 98.7% ee; [α] = +86.9° S-異性体: 100% ee; [α] = -88.5°
66		9.54 (s, 2H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H).	482.1		R-異性体: 98% ee; [α] = +60.098°; S-異性体: 98% ee; [α] = -58.480°
67		9.53 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 6H), 4.63 (s, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.49-2.07 (m, 6H).	494.1		

【 0 6 5 0】

10

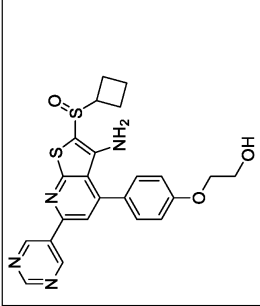
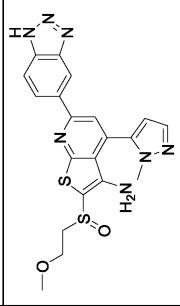
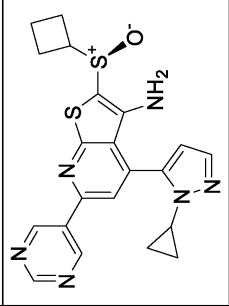
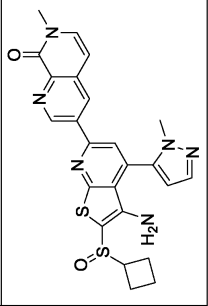
20

30

40

50

【表 1 0 1】

68		DMSO-d6 9.55 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H)	467.2	
69		DMSO-d6 8.66 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 1H).	454.2	
70		9.44 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.44-2.23 (m, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.29-1.07 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H).	437.1	R-異性体: [α] = + 154.740°;
71		DMSO-d6 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H).	491.1	R-異性体: [α] = + 166.952°;

【 0 6 5 1】

10

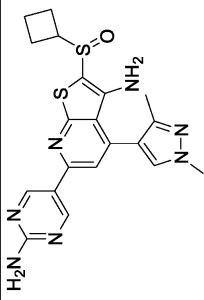
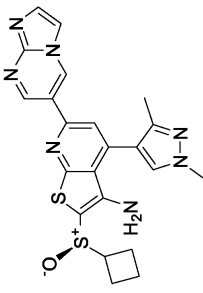
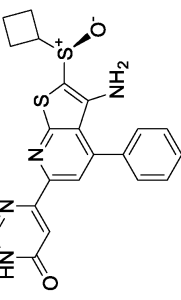
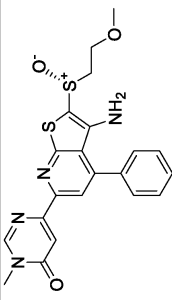
20

30

40

50

【表 1 0 2】

72		9.00 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 4H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H).	440.0	
73		9.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.94 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 2H)	464.0	R-異性体: [α] = +93.331°
74		8.26-8.24 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H).	423.1	R-異性体: [α] = +42.7545°;
75		8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H).	441.2	R-異性体: [α] = +62.306°

【 0 6 5 2】

10

20

30

40

50

【表 1 0 3】

76		8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 3H), 2.44-2.32 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H).	415.0	R-異性体: [α] = + 89.571°;
77		8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H).	437.2	R-異性体: [α] = + 163.247°;
78		9.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.30-1.07 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H)	490.1	R-異性体: [α] = + 89.571°;
79			427.1	R-異性体: [α] = + 60.503°

【 0 6 5 3】

10

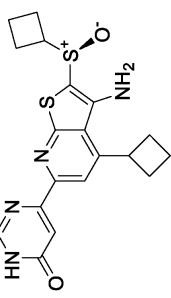
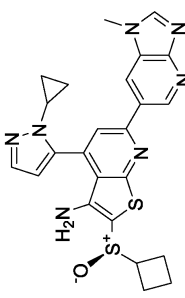
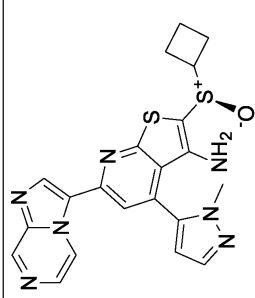
20

30

40

50

【表 1 0 4】

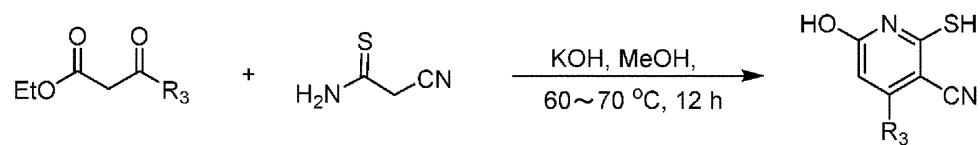
401.1	R-異性体: [α] = + 22.781°	
490.2	R-異性体: [α] = + 153.402°	
450.2	R-異性体: [α] = + 214.635°	
80		
81		
82		

【 0 6 5 4】

一般的手順 B

工程 1：濃縮してヒドロキシピリジンを生成

【化 1 4 9】



10

20

30

40

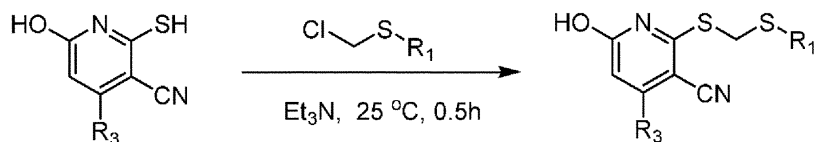
50

60℃の水酸化カリウム（1.2当量）のメタノール溶液に、β-ケトエステル（1.0当量）及び2-シアノチオアセトアミド（1.0当量）のメタノール溶液を加えた。反応物を70℃で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、水に溶解し、濃塩酸でpH4に酸性化した。固体を濾過して、目的化合物を得た。

【0655】

工程2：アルキル化

【化150】



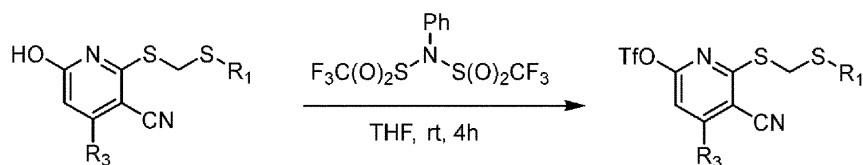
10

ヒドロキシピリジン（1.0当量）のアセトニトリル溶液に、トリエチルアミン（2.0当量）及び適切なクロロメチルスルフィド（2.0当量）を添加した。この混合物を25℃で15分間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を分取HPLCにより精製して、目的化合物を得た。

【0656】

工程3：トリフラート化

【化151】



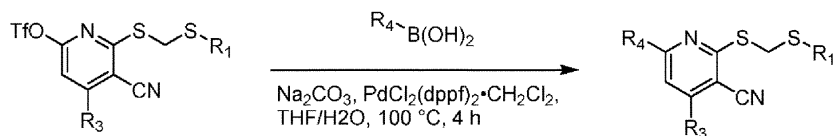
20

アルキル化ヒドロキシピリジン（1.0当量）のテトラヒドロフラン溶液に、カリウムtert-ブトキシド（1.2当量）及び1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド（1.2当量）を添加した。この混合物を25℃で3時間撹拌し、濃縮した。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物を得た。

【0657】

工程4：鈴木反応

【化152】



40

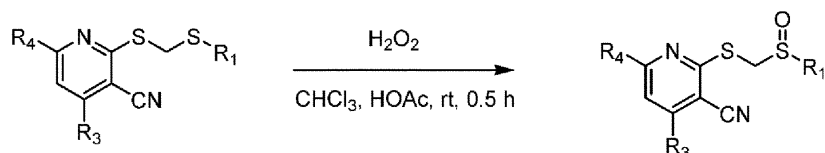
トリフラート（1.0当量）のテトラヒドロフラン及び水の溶液に炭酸ナトリウム（2.0当量）を添加した。1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン付加物（0.05当量）及び適切なボロン酸（1.5当量）を加えた。この反応物を窒素雰囲気下、100℃で3時間撹拌した。混合物を濃縮し、水を加えた。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせて濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物を得た。

【0658】

工程5：スルホキシドへの酸化

50

【化 1 5 3】

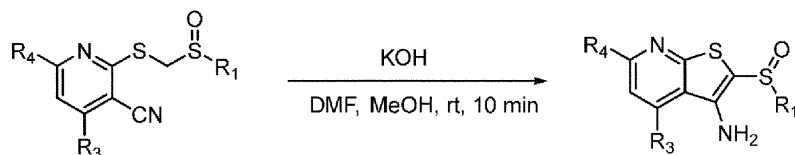


スルフィドを、一般的手順 A に記載の手順と同じ手順を用いてスルホキシドに変換した。

【0 6 5 9】

工程 6：環化

【化 1 5 4】



スルホキシドを、一般的手順 A に記載の手順と同じ手順を用いて最終目的化合物に環化した。

【0 6 6 0】

一般的手順 B を用い、既知の出発物質から以下の化合物を調製した。選択化合物のために、キラル超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を用いてラセミ体からエナンチオマーを分割し、エナンチオマー過剰率（e e）及び／又は旋光度と共に報告する。一部の例では、より活性な R-（+）異性体のみを調製／単離した。

【0 6 6 1】

10

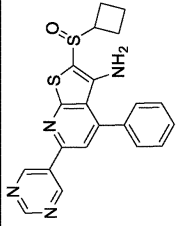
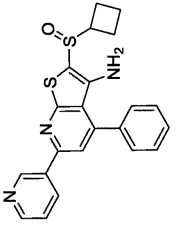
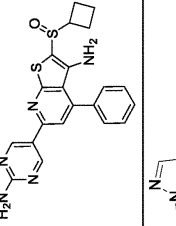
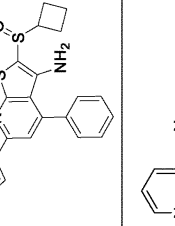
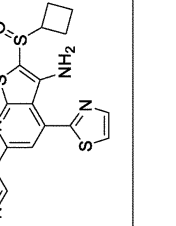
20

30

40

50

【表 1 0 5】

例番号	構造	400 MHz NMR (δ , CDCl ₃ 別段の記載がない限り)	LCMS (ES ⁺ , MH ⁺)	キラル情報
83		9.43 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.50 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.07-2.39 (m, 5H).	407.1	
84		9.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 5H), 7.43-7.42 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 2H).	406.2	
85		9.03 (s, 2H), 7.49-7.55 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.35-2.38 (s, 2H), 2.25-2.26 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 2H).	422.1	
86		8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.91-3.98 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.23-2.38 (m, 3H), 2.05-2.09 (m, 2H).	409.2	
87		9.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.476 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.95-4.03 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.24-2.25 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 2H).	413.1	

【 0 6 6 2】

10

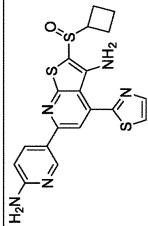
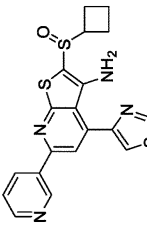
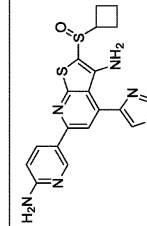
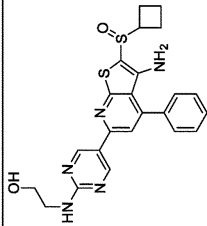
20

30

40

50

【表 1 0 6】

88		8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18-8.24 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 1.93-2.21 (m, 5H).	428.1	
89		9.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.45 (d, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 2H).	413.2	
90		9.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 3H), 1.92-2.03 (m, 2H).	428.2	
91		9.00 (s, 2H), 7.55-7.58 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.69-3.98 (m, 5H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 2H).	466.3	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +3.2^\circ$ S-異性体: 95.2% ee; $[\alpha] = -0.7^\circ$

【 0 6 6 3】

10

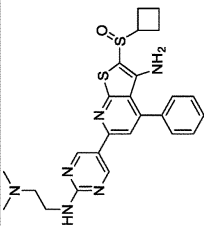
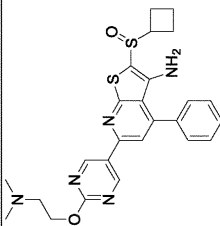
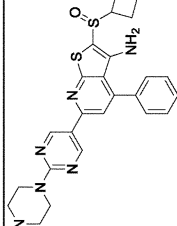
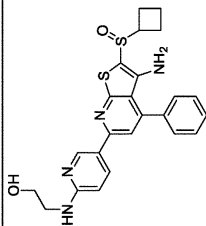
20

30

40

50

【表 1 0 7】

92		8.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 5H), 6.78 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.48-2.28 (m, 8H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H).	493.2	
93		9.21 (s, 2H), 7.56-7.48 (m, 6H), 4.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 3H), 2.38-2.35 (m, 8H), 2.10-2.06 (m, 3H).	494.2	
94		9.02 (s, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 5H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.52 (m, 4H), 2.42-2.31 (m, 5H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H).	505.3	R-異性体: [α] = +57.4° S-異性体: [α] = -35.0°
95		8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H).	465.0	

【 0 6 6 4】

10

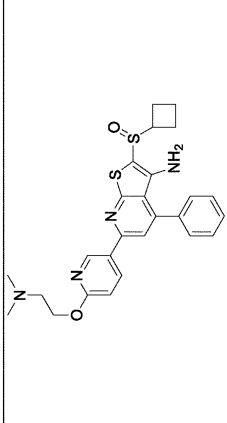
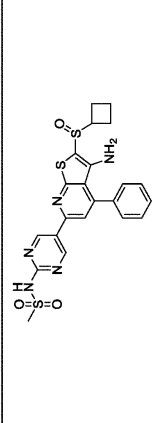
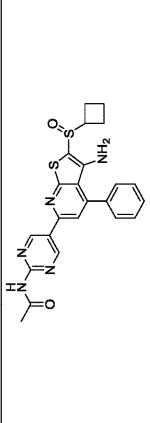
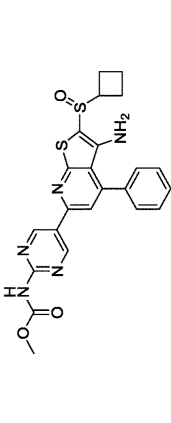
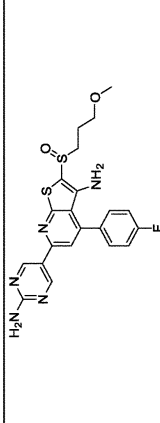
20

30

40

50

【表 1 0 8】

96		8.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 6H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 8H), 2.24-2.05 (m, 3H).	493.0	
97		DMSO- d_6 9.19 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 5H), 4.91 (s, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.61-2.66 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H).	500.1	R-異性体: 98.2% ee; $[\alpha] = +47.6^\circ$ S-異性体: 93.0% ee; $[\alpha] = -66.1^\circ$
98		9.27 (s, 2H), 8.23 (brs, 1H), 7.50-7.58 (m, 6H), 4.60 (s, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 2.55-2.85 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 2H), 2.24-2.25 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 2H).	464.2	
99		9.29 (s, 2H), 9.02 (brs, 1H), 7.44-7.57 (m, 6H), 4.60 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 2H).	480.1	
100		9.03 (s, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 2H)	458.2	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +29.3^\circ$ S-異性体: 100% ee; $[\alpha] = -28.5^\circ$

【 0 6 6 5】

10

20

30

40

50

【表 1 0 9】

101		9.51 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.43-3.36 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H).	427.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +84.6^\circ$ S-異性体: 100% ee; $[\alpha] = -160.5^\circ$
102		9.52 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.50-2.06 (m, 5H).	409.0	
103		8.97 (s, 2H), 8.81 (dd, $J_1 = 1.6, J_2 = 4.8$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H)	467.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +83.4^\circ$ S-異性体: 96.5% ee; $[\alpha] = -71.0^\circ$
104		$\square$ 9.03 (s, 2H), 8.77 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 5.83 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 3H).	467.0	R-異性体: 98.5% ee; $[\alpha] = +128.3^\circ$ S-異性体: 95.8% ee; $[\alpha] = -121.9^\circ$
105		8.99 (s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.01 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.89 - 3.87 (m, 2H), 3.70 - 3.69 (m, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H)	502.1	

【 0 6 6 6】

10

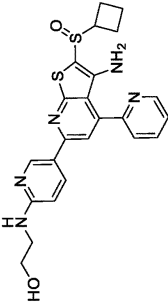
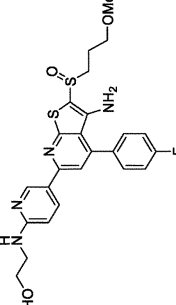
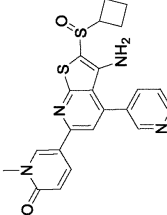
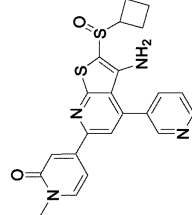
20

30

40

50

【表 1 1 0】

106		8.76 (s, 2H), 8.27 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.59-3.62 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 3H).	466.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +21.0^\circ$ S-異性体: 100% ee; $[\alpha] = -52.9^\circ$
107		8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 4H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H)	501.0	
108		DMSO- d_6 8.81 - 8.74 (m, 3H), 8.31 (dd, $J = 2.0$, 9.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 4.8$, 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H)	437.1	
109		DMSO- d_6 8.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 4.8$, 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 1.6$, 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H)	437.1	

【0 6 6 7】

10

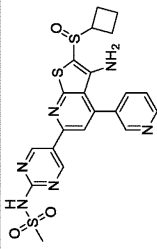
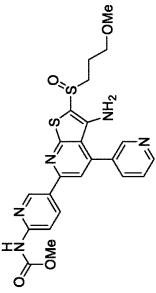
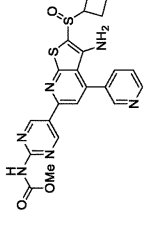
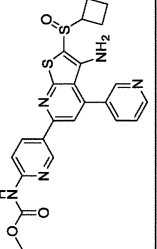
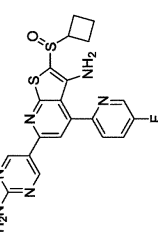
20

30

40

50

【表 1 1 1】

110		DMSO-d ₆ , 9.29 (s, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.18 - 2.16 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H)	501.0	
111		8.99 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.85-8.79 (m, 2H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H)	498.2	
112		9.28 (s, 2H), 8.84-8.83 (m, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.12- 2.06 (m, 2H)	481.1	
113		8.98 (s, 1H), 8.82-8.81 (m, 2H), 8.46 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (br d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 4.49 (br s, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.11-2.10 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 2H)	480.1	
114		9.04 (s, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H)	441.0	

【 0 6 6 8】

10

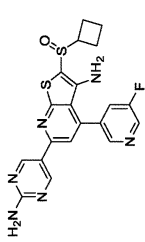
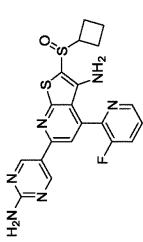
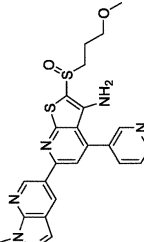
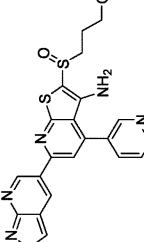
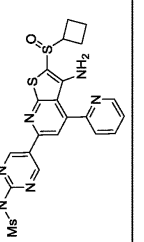
20

30

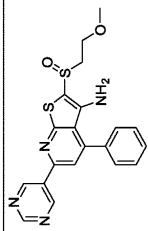
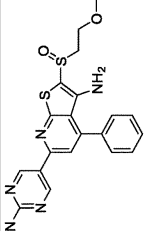
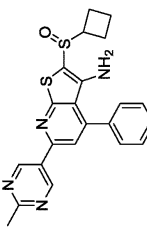
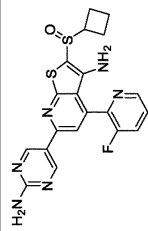
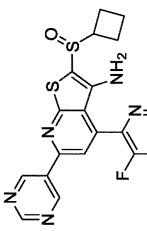
40

50

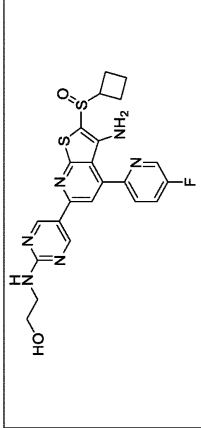
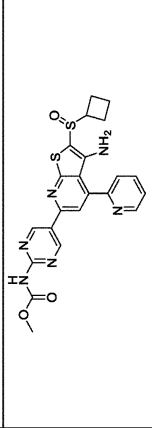
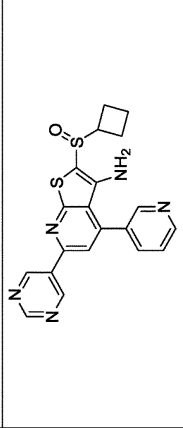
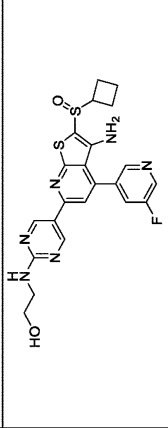
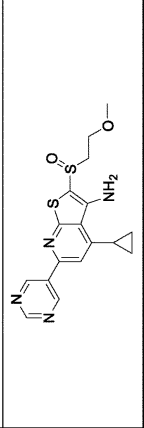
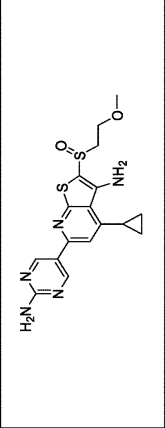
【表 1 1 2】

115		DMSO-d ₆ 9.06 (s, 2H), 8.74 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H)	441.1	
116		DMSO-d ₆ 9.05 (s, 2H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H)	441.0	
117		9.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.86 - 8.82 (m, 2H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H)	479.1	
118		9.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.85 - 8.80 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H)	479.1	
119		9.33 (s, 2H), 8.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.41-2.04 (m, 5H)	501.0	

【表 1 1 3】

120		9.44 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.59-7.58 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.60-3.59(m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H)	411.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha]_D^{25} = +124.7^\circ$ S-異性体: 100% ee; $[\alpha]_D^{25} = -85.5^\circ$
121		9.03 (s, 2H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.42(s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H)	426.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha]_D^{25} = +49.8^\circ$ S-異性体: 100% ee; $[\alpha]_D^{25} = -54.6^\circ$
122		9.31 (s, 2H), 7.57-7.50 (m, 6H), 4.61 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H).	421.0	
123		DMSO-d ₆ 9.01 (s, 2H), 8.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.85-3.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.01-1.83 (m, 2H).	441.1	
124		9.44 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.64-8.63 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.60-4.92 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.52-1.93 (m, 6H).	426.2	

【表 1 1 4】

125		9.02 (s, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.98-3.88 (m, 3H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.84-2.79 m, 1H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H)	485.0	
126		9.30 (s, 2H), 8.80-8.79 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85-2.97 (s, 1H), 2.48-2.11 (m, 5H).	427.0	
127		9.44 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.85-8.81 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.03-3.93 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 3H), 2.15-2.06 (m, 2H).	408.0	
128		8.92 (s, 2H), 8.76-8.63 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.04 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98-3.82 (m, 4H), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H)	485.2	
129		9.38 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	375.0	R-異性体: 94.0% ee; [α] = +78.0° S-異性体: 96.1% ee; [α] = -91.3°
130		8.98 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.21-1.19 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H).	390.0	R-異性体: 100% ee; [α] = +57.1° S-異性体: 100% ee; [α] = -22.5°

【0 6 7 1】

10

20

30

40

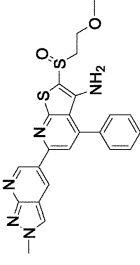
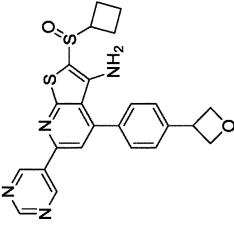
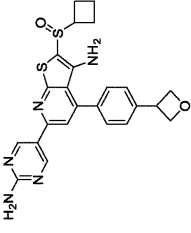
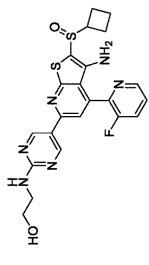
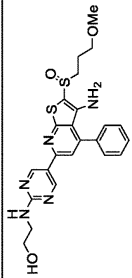
50

【表 1 1 5】

131		9.37 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.14-1.02 (m, 2H).	389.0	R-異性体: 100% ee: $[\alpha] = +72.5^\circ$ S-異性体: 98.0% ee: $[\alpha] = -67.5^\circ$
132		8.98 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, $J = 5.4$, 8.3 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H), 1.12-0.98 (m, 2H).	404.0	R-異性体: 98.2% ee: $[\alpha] = +38.4^\circ$ S-異性体: 98.9% ee: $[\alpha] = -32.8^\circ$
133		9.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H).	478.1	
134		9.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H)	464.1	
135		9.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.53-7.51 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H).	478.0	

【 0 6 7 2 】

【表 1 1 6】

136		9.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H).	464.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +40.2^\circ$ S-異性体: 94.6% ee; $[\alpha] = -45.4^\circ$
137		DMSO- d_6 9.55 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 4H), 5.05 - 4.97 (m, 4H), 4.71 - 4.68 (m, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (m, 1H)	436.2	
138		DMSO- d_6 9.05 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 4H), 7.13 (s, 2H), 5.01 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.07-1.85 (m, 2H)	478.0	
139		9.01 (s, 2H), 8.61 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 3H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 1H), 2.44-1.99 (m, 5 H).	485.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +3.8^\circ$ S-異性体: 97.7% ee; $[\alpha] = -69.4^\circ$
140		8.95 (s, 2H), 7.57-7.56 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 3H).	484.0	

【0 6 7 3】

10

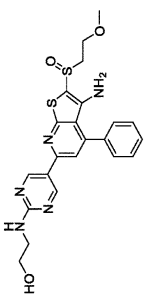
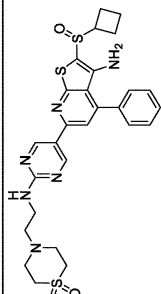
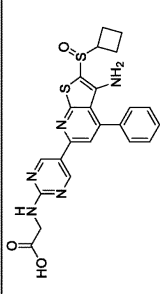
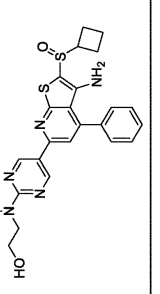
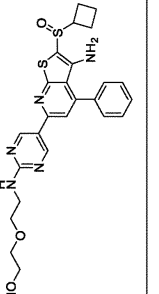
20

30

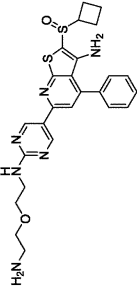
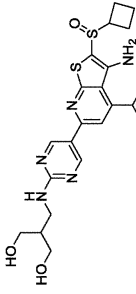
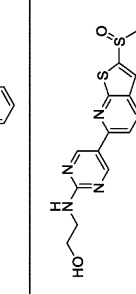
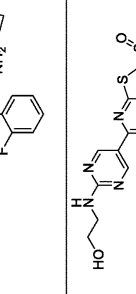
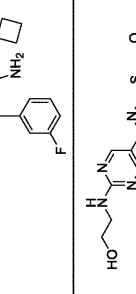
40

50

【表 1 1 7】

141		8.96 (s, 2H), 7.56-7.48 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.01 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H)	470.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +40.533^\circ$; S-異性体: 99% ee; $[\alpha] = -39.950^\circ$;
142		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.09 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 4H), 2.98-2.97 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 2H).	583.3	
143		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.09 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 3.87-3.80 (m, 3H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 3H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H).	480.1	
144		9.02 (s, 2H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 3H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H).	480.1	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +80.2^\circ$; S-異性体: 98.3% ee; $[\alpha] = -64.3^\circ$
145		8.98 (s, 2H), 7.60-7.44 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 6H), 3.64-3.64 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.35-2.34 (m, 2H), 2.23-2.22 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H)	510.2	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +86.3^\circ$; S-異性体: 100% ee; $[\alpha] = -83.1^\circ$

【表 1 1 8】

146		8.93 (s, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H).	509.1	
147		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.08 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 4.47 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H).	510.2	
148		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.07 (s, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 2H), 4.83 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 4.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H).	484.1	
149		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.08 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.59-7.38 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 4.78-4.67 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H).	484.1	
150		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.08 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).	484.0	

【 0 6 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 1 9】

151		DMSO-d ₆ : 9.09 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H)	500.1	
152		DMSO-d ₆ : 9.08 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.54 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H)	500.0	
153		9.01 (s, 2H), 7.86-7.68 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 5.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H)	534.3	
154		DMSO-d ₆ : 9.09 (s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.63 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H)	534.2	
155		DMSO-d ₆ 9.03 (s, 2H), 7.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.73 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 3H), 2.08-1.82 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 4H).	430.1	R-異性体: 99% ee; [α] _D ²⁰ = +165.085° S-異性体: 99% ee; [α] _D ²⁰ = -142.011°

【0 6 7 6】

10

20

30

40

50

【表 1 2 0】

156		DMSO- <i>d</i> ₆ 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 5H), 6.43 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 2H)	426.1	
157		DMSO- <i>d</i> ₆ 8.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> ₁ = 9.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 5H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H)	454.2	R-異性体: 100% ee; [α] = +42.2° S-異性体: 100% ee; [α] = -42.2°
158		DMSO- <i>d</i> ₆ 8.35 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> ₁ = 9.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 4H), 6.43 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 6.4 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.69 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H)	478.3	
159		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.38 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 5H), 4.95 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 2H)	441.1	
160		9.37 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 28.8 Hz, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 1H)	415.0	

【0 6 7 7】

10

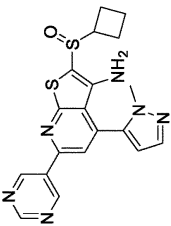
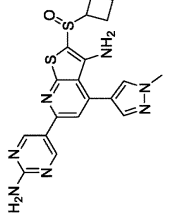
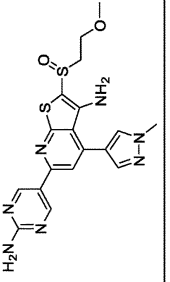
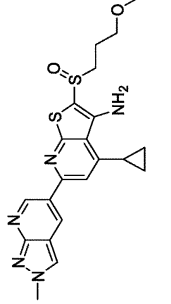
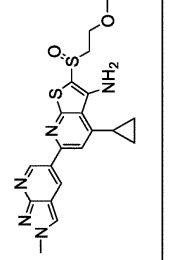
20

30

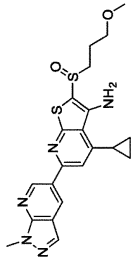
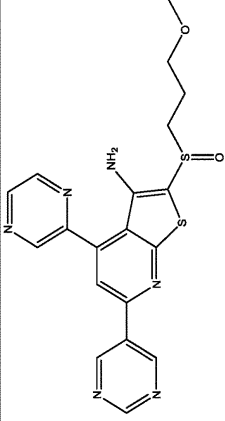
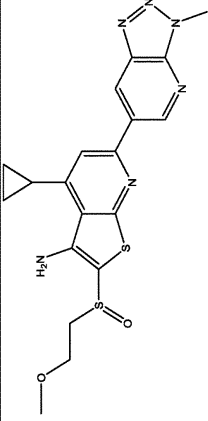
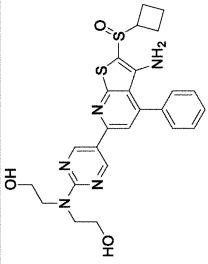
40

50

【表 1 2 1】

161		9.44 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.48-2.22 (m, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H)	411.2	R-異性体: 100% ee; [α] = +155.822°; S-異性体: 99% ee; [α] = -152.807°;
162		DMSO-d ₆ 9.02 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H)	426.2	R-異性体: 100% ee; [α] = +147.330°; S-異性体: 100% ee; [α] = -115.373°;
163		DMSO-d ₆ 9.03 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 1H)	430.2	
164		9.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.17-1.03 (m, 2H)	442.1	R-異性体: 99.1% ee; [α] = +90.130°; S-異性体: 98.6% ee; [α] = -91.799°;
165		9.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 1H)	428.1	R-異性体: 100% ee; [α] = +88.226°; S-異性体: 97% ee; [α] = -96.320°

【表 1 2 2】

166		9.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 1H).	442.1	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +97.440^\circ$; S-異性体: 98.3% ee; $[\alpha] = -105.808^\circ$;
167		CD ₃ OD 9.62 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.87-8.84 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 3.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H).	427.1	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +138.624^\circ$; S-異性体: 100% ee; $[\alpha] = -130.813^\circ$
168		9.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 1H).	429.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +56.429$; S-異性体: 98% ee; $[\alpha] = -44.012^\circ$
169		9.01 (s, 2H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 4H), 3.92-3.90 (m, 4H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H).	510.1	R-異性体: 98% ee; $[\alpha] = +73.795$; S-異性体: 96% ee; $[\alpha] = -86.782$.

【0 6 7 9】

10

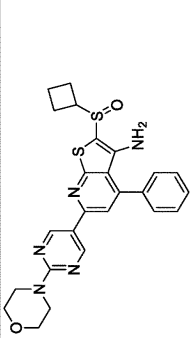
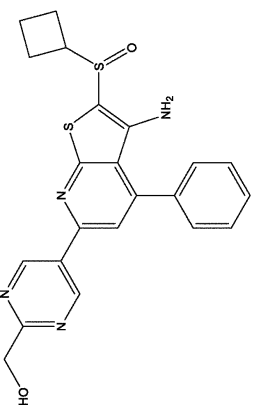
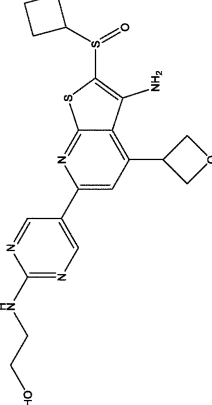
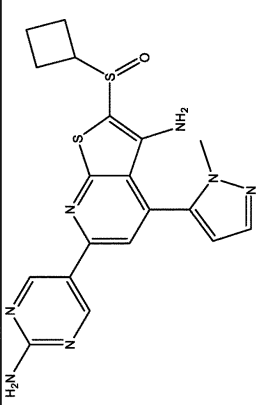
20

30

40

50

【表 1 2 3】

170		9.05 (s, 2H), 7.57-7.56 (m, 3H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.00-3.93 (m, 5H), 3.83-3.80 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H).	492.1	
171		DMSO-d6 9.54 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 5H), 5.43 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.69 (m, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H).	437.2	
172		DMSO-d6 9.10 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.24-5.22 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 3H), 4.93-4.71 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H).	446.1	
173		9.05 (s, 2H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.52 (d, J = 37.6 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 2H).	426.0	R-異性体: 100% ee; [α] _D ²⁵ = +156.573°; S-異性体: 97% ee; [α] _D ²⁵ = -174.310°;

【0 6 8 0】

10

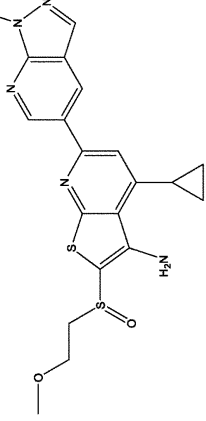
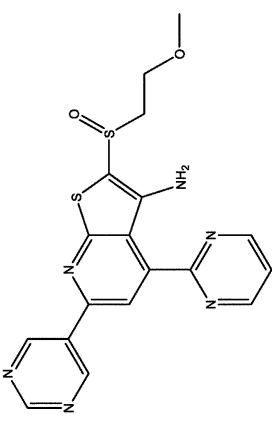
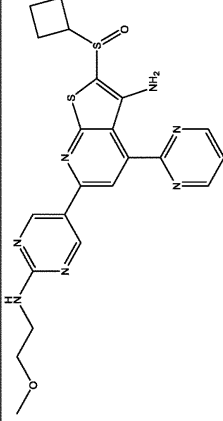
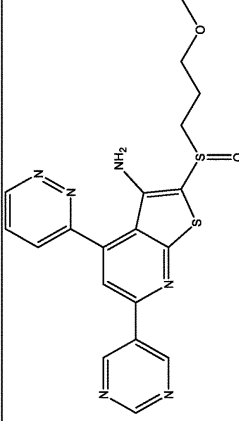
20

30

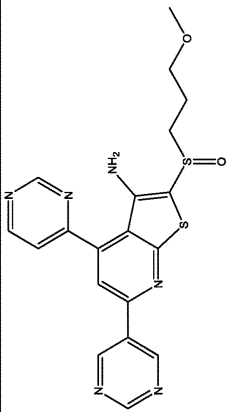
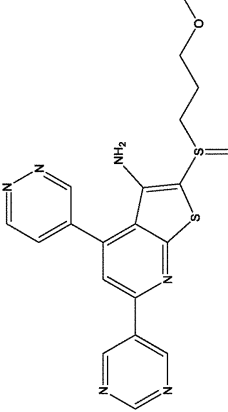
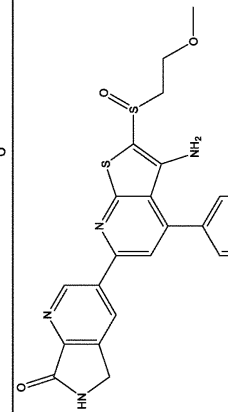
40

50

【表 1 2 4】

174		9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.23-1.21 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 1H), 1.08-1.07 (m, 1H).	428.1	R-異性体: 100% ee; [α] = +73.395. S 異性体: 100% ee; [α] = -59.486.
175		9.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.16 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 4H).	413.0	R-異性体: 100% ee; [α] = +127.997. S-異性体: 100% ee; [α] = -231.162.
176		9.08 (s, 2H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.46 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H).	379.0	
177		DMSO-d6 9.63 (s, 2H), 9.48-7.46 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 8.10-8.06 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H).	427.2	

【表 1 2 5】

178		9.47 (s, 2H), 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J1 = 4.8 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H);	427.1	R-異性体: 98.6% ee; [α] = +124.899°; S-異性体: 100% ee; [α] = -141.197°;
179		DMSO-d6 9.60 (s, 2H), 9.51-9.50 (m, 1H), 9.44-9.43 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 1.89 (s, 2H).	427.0	
180		9.44 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (m, 1H).	465.1	R-異性体: 98% ee; [α] = +49.923°; S-異性体: 98% ee; [α] = -43.697°

【 0 6 8 2 】

10

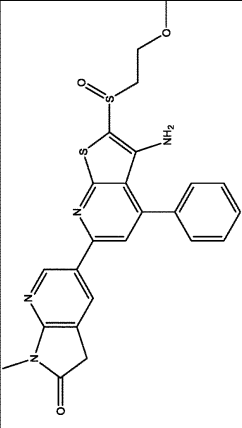
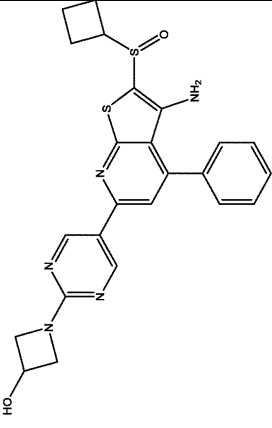
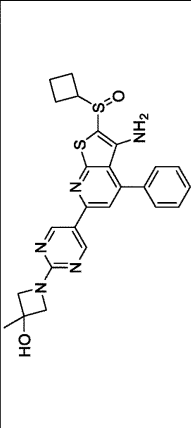
20

30

40

50

【表 1 2 6】

181		8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H).	479.2	
182		8.99 (s, 2H), 7.56-7.49 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 4H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H).	478.1	
183		DMSO-d6 9.12 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64-7.51 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.06-3.93 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.45 (s, 3H).	492.2	

【0 6 8 3】

10

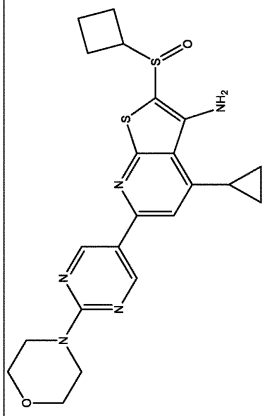
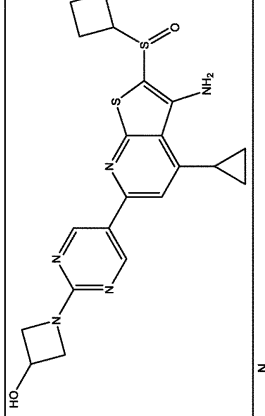
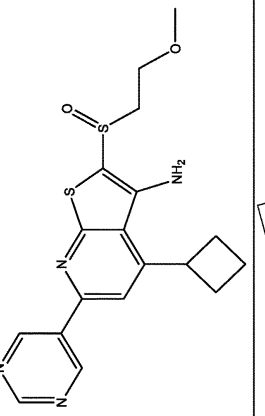
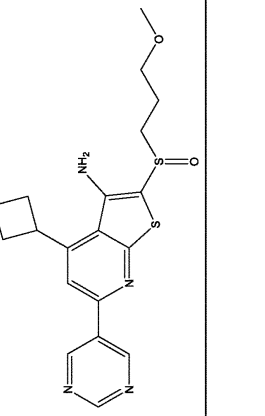
20

30

40

50

【表 1 2 7】

184		8.99 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 4H), 3.81-3.79 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H).	456.1	
185		8.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.84-4.83 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H).	442.0	
186		9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H).	389.1	R-異性体: 99% ee; $[\alpha]_D^{25} = +55.025^\circ$; S-異性体: 100% ee; $[\alpha]_D^{25} = -49.891^\circ$;
187		9.40 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 3H).	403.1	

【表 1 2 8】

188		DMSO-d6 9.55 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H).	385.3	
189		9.42 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.47 (s, 6H).	401.0	
190		9.38 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.47-2.41 (m, 7H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H).	397.1	
191		9.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.58-2.43 (m, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H).	427.1	R-異性体: 99% ee; [α] = +119.373°; S-異性体: 99% ee; [α] = -131.920°;

【 0 6 8 5】

10

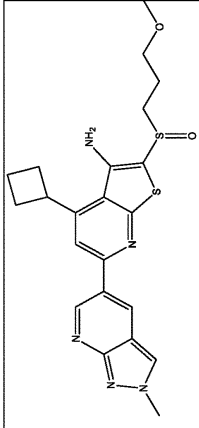
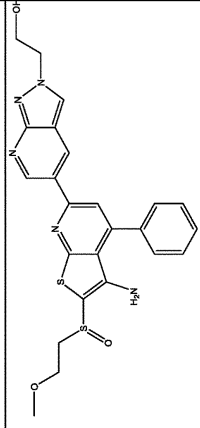
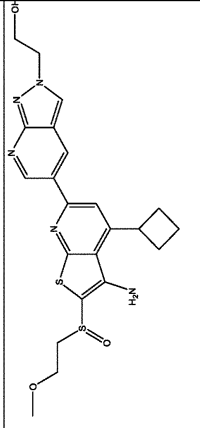
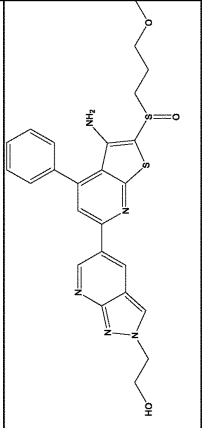
20

30

40

50

【表 1 2 9】

192		DMSO-d6 9.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 4H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 3H).	456.2	R-異性体: 100% ee, [α] = +23.834°; S-異性体: 97% ee, [α] = -24.371°;
193		9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 5H), 7.53-7.45 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 4H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31-3.23(m, 1H).	494.1	R-異性体: 97.1% ee, [α] = +48.528°; S-異性体: 97% ee, [α] = -32.462°;
194		8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.59-4.57 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H).	472.1	R-異性体: 100% ee, [α] = +46.840°; S-異性体: 99% ee, [α] = -44.093°;
195		9.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.53-7.45 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.62-4.58 (m, 2H), 4.35-4.18 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H).	508.2	

【 0 6 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 3 0】

196		9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 3H).	486.1	
197		8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.33 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H)	443.2	
198		MeOD 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 3H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 2H).	439.2	
199		8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H).	457.0	

【 0 6 8 7】

10

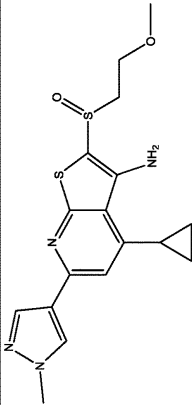
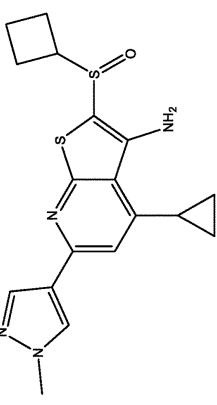
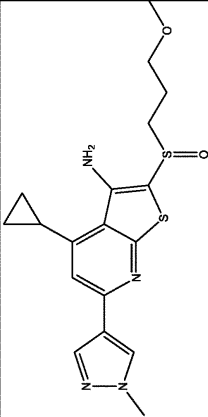
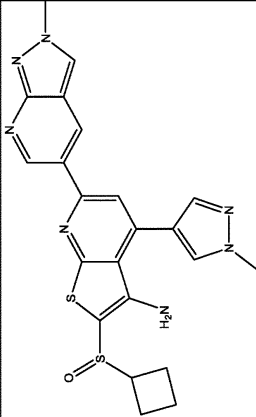
20

30

40

50

【表 1 3 1】

200		8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H).	377.0	R-異性体: 100% ee; $[\alpha] = +$ 60.777°, S-異性体: 99% ee; $[\alpha] = -$ 68.241°;
201		8.00 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 4H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 3H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H).	373.1	
202		8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H).	391.0	
203		DMSO-d6 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 4H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H).	464.1	

【 0 6 8 8 】

10

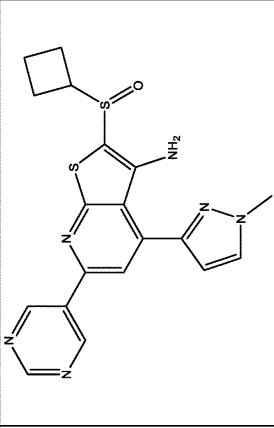
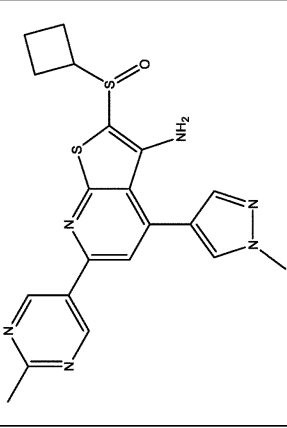
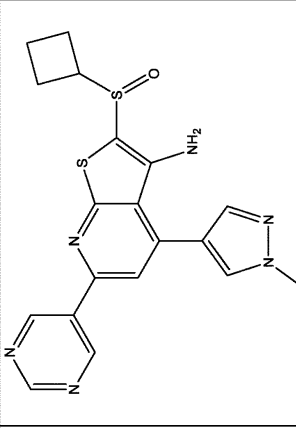
20

30

40

50

【表 1 3 2】

204		9.45 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H).	411.0	
205		9.29 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.03-3.95 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H).	425.0	
206		9.40 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01-3.95 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 2H).	411.0	

【0 6 8 9】

10

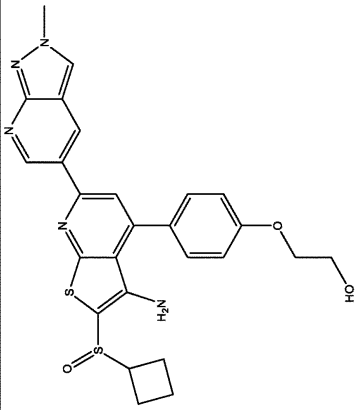
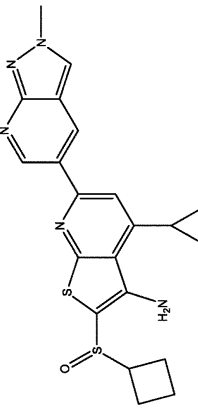
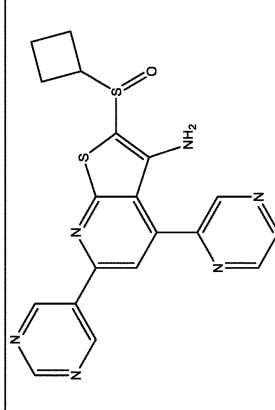
20

30

40

50

【表 1 3 3】

207		DMSO-d6 9.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H).	520.0	R-異性体: 97% ee; $[\alpha] = +50.037^\circ$, S-異性体: 95% ee; $[\alpha] = -47.384^\circ$,
208		9.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.03-3.95 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H).	424.2	R-異性体: 99% ee; $[\alpha] = +86.00^\circ$ S-異性体: 99% ee; $[\alpha] = -110.40^\circ$
209		DMSO-d6 9.62 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.91-8.89 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.93-3.89 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H).	409.0	

【0 6 9 0】

10

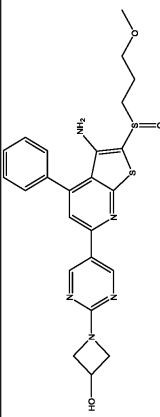
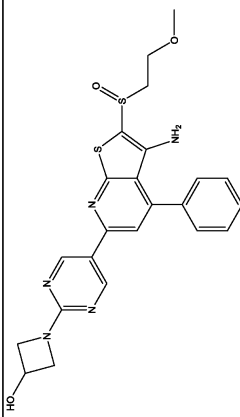
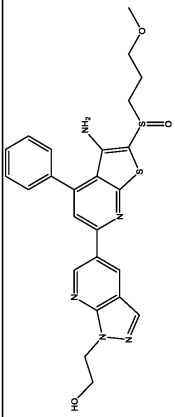
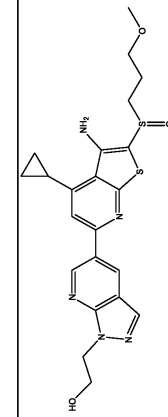
20

30

40

50

【表 1 3 4】

210		8.93 (s, 2H), 7.60-7.52 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H).	496.1	
211		8.98 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H).	482.1	
212		DMSO-d6 9.39-3.38 (d, 1H), 9.07-9.06 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (s, 5H), 4.95 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.42 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H).	508	
213		9.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H).	472.2	

【 0 6 9 1】

10

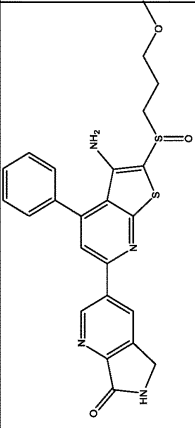
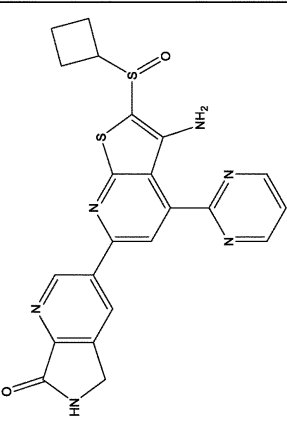
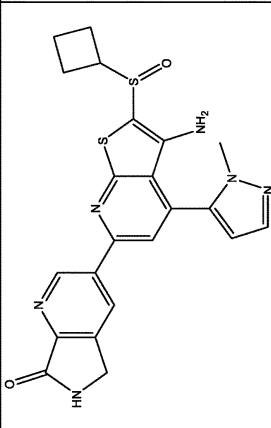
20

30

40

50

【表 1 3 5】

214		9.45 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H).	479.0	
215		DMSO-d6 9.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 6.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H).	463.0	
216		DMSO-d6 9.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H).	465.0	

【 0 6 9 2】

10

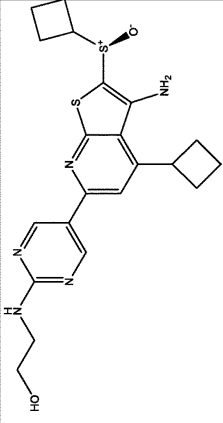
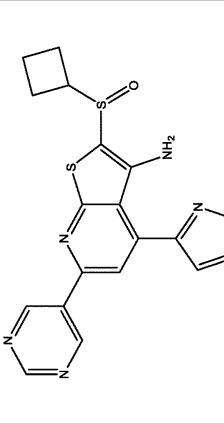
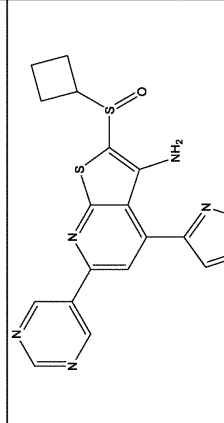
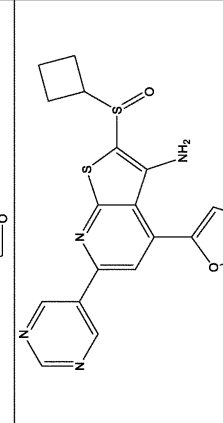
20

30

40

50

【表 1 3 6】

217		8.93 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.03-6.01 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.72-3.68 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H).	444.4	R-異性体: 99% ee; $[\alpha] = +$ 158.691°; S-異性体: 100% ee; $[\alpha] = -$ 151.194°;
218		DMSO-d6 9.60 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 3H), 3.91-3.87 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H).	397.1	
219		DMSO-d6 9.60 (s, 2H), 9.32-9.31 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H).	398.1	R-異性体: 99% ee; $[\alpha] = +$ 222.308°; S-異性体: 100% ee; $[\alpha] = -$ 277.961°;
220		9.44 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H).	398.1	

【0 6 9 3】

10

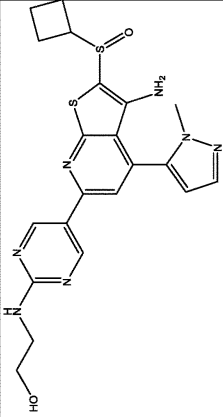
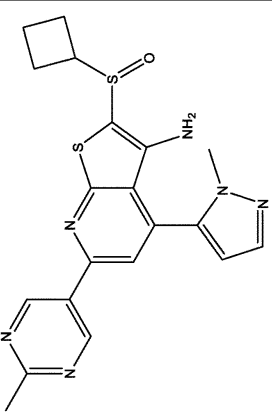
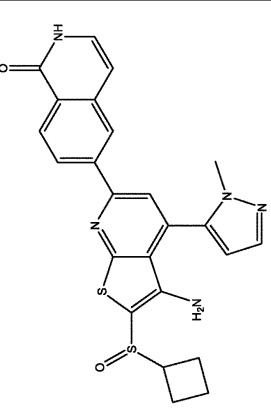
20

30

40

50

【表 1 3 7】

221		DMSO-d6 9.10 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H).	470.2	R-異性体: 99% ee; $[\alpha]_D^{25} = +101.844^\circ$; S-異性体: 99% ee; $[\alpha]_D^{25} = -86.901^\circ$;
222		DMSO-d6 9.47 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H).	425.2	
223		8.29-8.28 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.66-4.47 (m, 2H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.82-3.71 (s, 3H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.50-2.18 (m, 3H), 2.15-1.99 (m, 2H).	476.3	

【0 6 9 4】

10

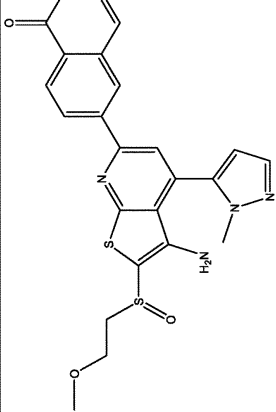
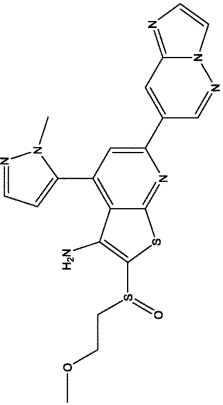
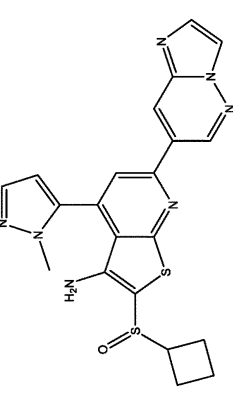
20

30

40

50

【表 1 3 8】

224		DMSO-d6 11.35-11.33 (m, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H)	480.1	
225		9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (m, 1H)	454.1	
226		9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.69(d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.56 (d, J = 38.4 Hz, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.47-2.22 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 2H).	450.1	

【 0 6 9 5】

10

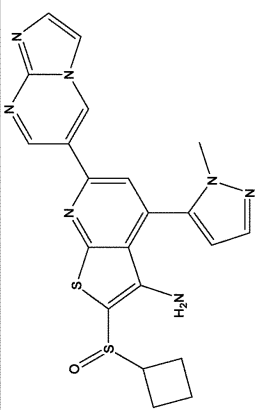
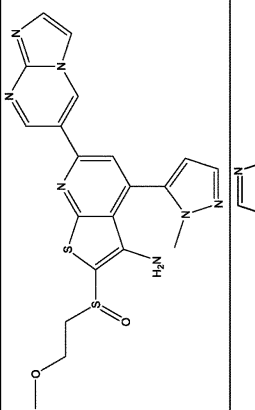
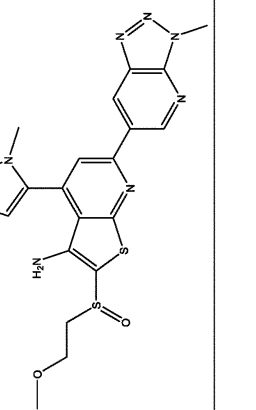
20

30

40

50

【表 1 3 9】

227		DMSO-d6 9.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H)	450.1	R-異性体: 98% ee: [α] = +64.999 °; S-異性体: 99% ee: [α] = -223.632°
228		DMSO-d6 9.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 4H)	454.2	
229		DMSO-d6 9.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H)	469.3	

【0 6 9 6】

10

20

30

40

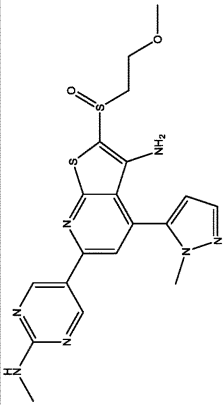
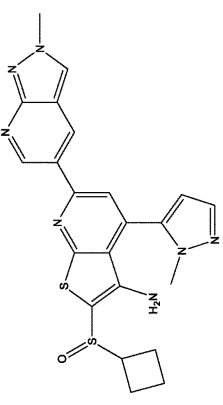
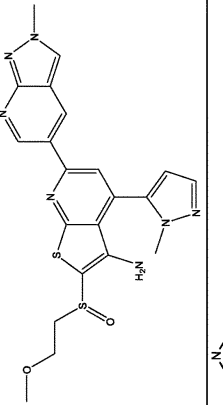
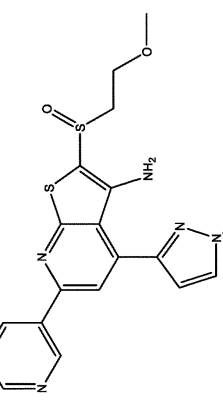
50

【表 1 4 0】

230		DMSO-d6 9.62 (s, 1H), 9.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H).	465.2	R-異性体: 97% ee; [α] = + 146.313°; S-異性体: 100% ee; [α] = - 145.920°;
231		DMSO-d6 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 9.02 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H).	424.2	
232		9.09 (s, 2H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.46 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.40-5.38 (m, 1H), 3.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.11-3.09 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H).	438.2	

【 0 6 9 7 】

【表 1 4 1】

233		9.03 (s, 2H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.49-6.48 (m, 1H), 5.43 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.11-3.10 (m, 3H).	444.2	R-異性体: 98% ee: $[\alpha] = +95.687$. S-異性体: 98% ee: $[\alpha] = -111.509$.
234		DMSO-d6 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.67-2.60(m, 1H), 2.24-2.15 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H).	464.3	
235		DMSO-d6 9.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H).	468.3	R-異性体: 100% ee: $[\alpha] = +42.112^\circ$. S-異性体: 96% ee: $[\alpha] = -39.840^\circ$.
236		DMSO-d6 9.60 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H).	415.0	

【0 6 9 8】

10

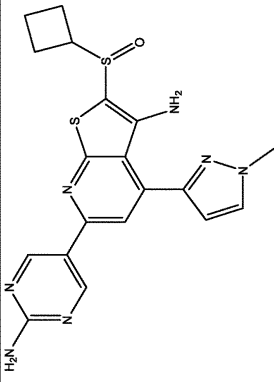
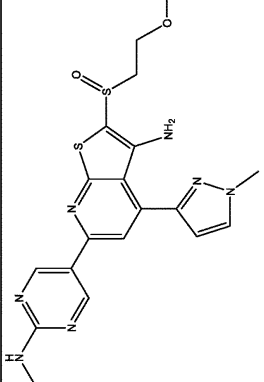
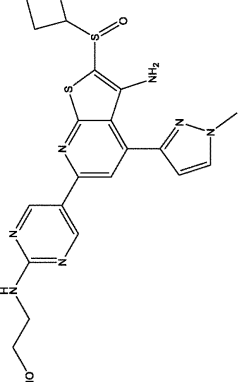
20

30

40

50

【表 1 4 2】

237		DMSO-d ₆ 9.08 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.14 (s, 3H), 6.92 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93-3.82 (s, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H).	426.1	
238		DMSO-d ₆ 9.12 (s, 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	444.1	
239		DMSO-d ₆ 9.10 (s, 2H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 3H), 2.06-1.88 (m, 2H).	470.1	

【0 6 9 9】

10

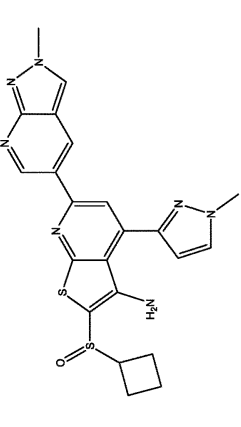
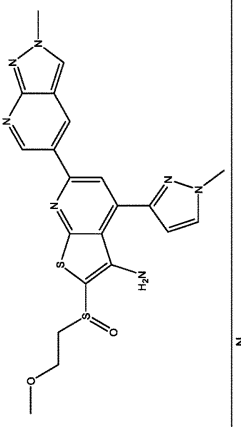
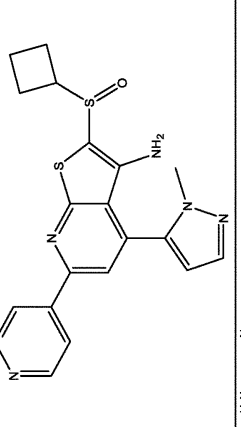
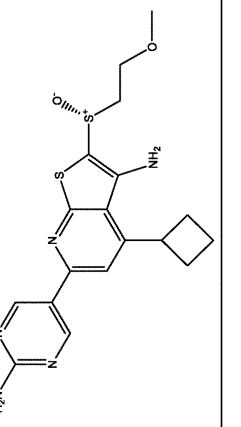
20

30

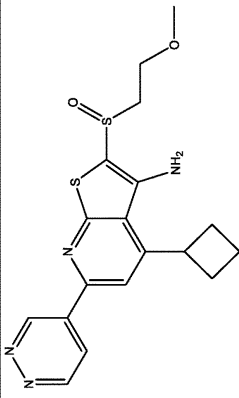
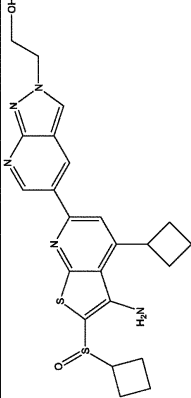
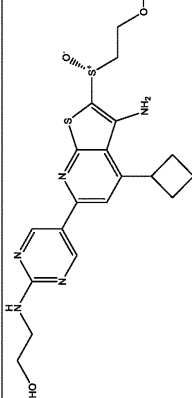
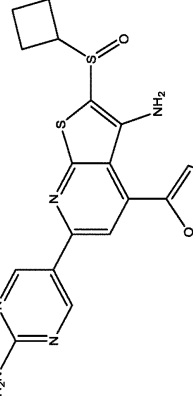
40

50

【表 1 4 3】

240		DMSO-d6 9.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.93-3.84 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H).	464.2	
241		DMSO-d6 9.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H).	468.1	R-異性体: 100% ee; [α] = +79.150. S-異性体: 100% ee; [α] = -82.080.
242		DMSO-d6 10.03 (m, 1H), 9.41 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 3H), 2.15-1.93 (m, 2H).	411.0	
243		9.02 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H).	404.2	

【表 1 4 4】

244		9.90 (dd, J1 = 2.4 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 9.36 (dd, J1 = 5.2 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J1 = 5.6 Hz, J2 = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H).	389.0	
245		DMSO-d6 9.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.93 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H).	468.1	
246		8.97 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.73-3.66 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.05-1.95 (s, 1H).	448.1	R-異性体: 98.2% ee; [α] = +35.337; S-異性体: 94.8% ee; [α] = -36.966.
247		9.04 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H).	413.1	

10

20

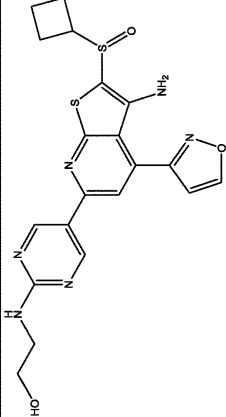
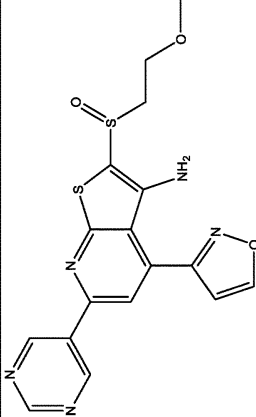
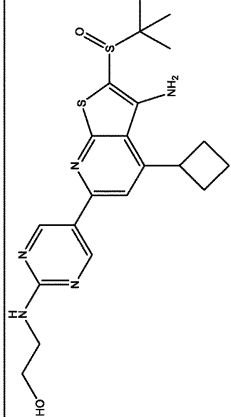
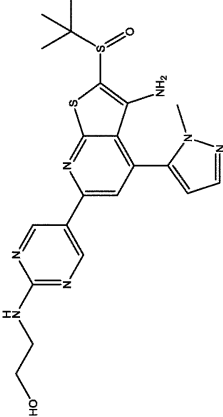
30

40

【0 7 0 1】

50

【表 1 4 5】

248		DMSO-d6 9.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H).	457.2	
249		DMSO-d6 9.62 (s, 2H), 9.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H).	402.0	
250		8.92 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.16-6.13 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).	446.1	
251		DMSO-d6 9.10 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).	472.1	

【0 7 0 2】

10

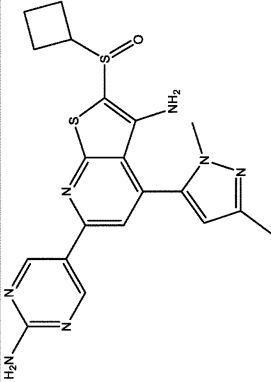
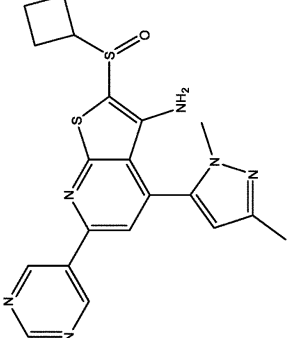
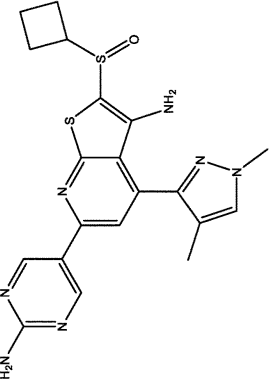
20

30

40

50

【表 1 4 6】

252		9.03 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.64-4.55 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 5H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H).	440.1	
253		9.43 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.66 (d, J = 26.4 Hz, 2H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 5H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H).	425.2	
254		DMSO-d6 9.03 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H)	440.0	

【0 7 0 3】

10

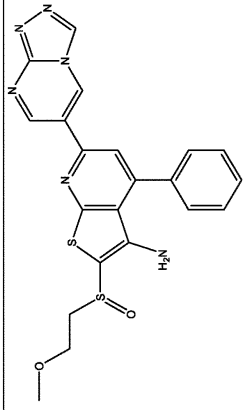
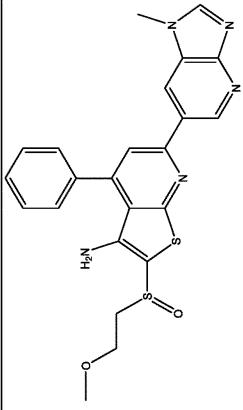
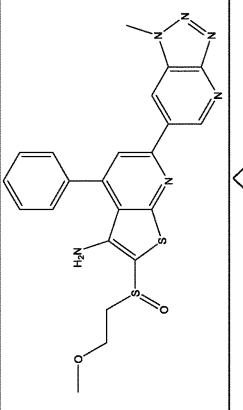
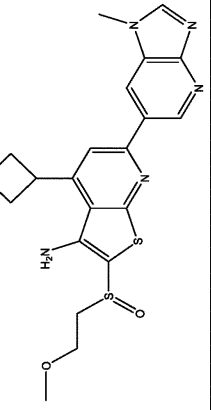
20

30

40

50

【表 1 4 7】

255		DMSO- <i>d</i> ₆ 10.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 9.72 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H).	451.1	R-異性体: 100% ee; [α] = +40.213°; S-異性体: 100% ee; [α] = -75.514°;
256		9.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.39-3.85 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H).	464.1	R-異性体: 100% ee; [α] = +28.687°; S-異性体: 98% ee; [α] = -31.782°;
257		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (s, 5H), 5.01 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.78- 3.72 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H).	465.0	
258		9.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H).	442.0	R-異性体: 100% ee; [α] = +95.240°; S-異性体: 98% ee; [α] = -91.873°;

【0 7 0 4】

10

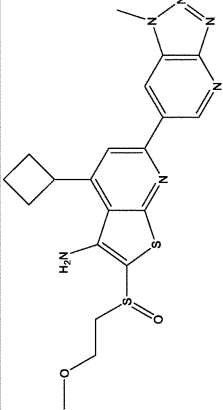
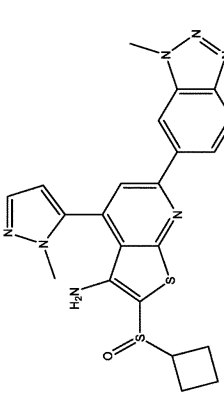
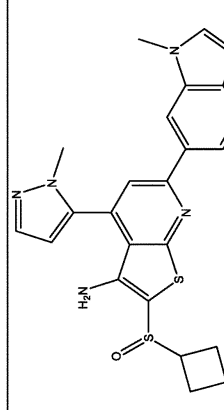
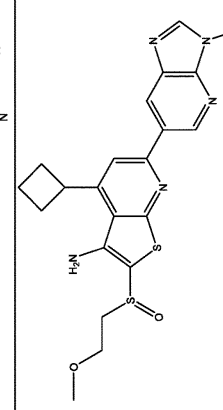
20

30

40

50

【表 1 4 8】

259		DMSO-d6 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.52-4.44 (m, 4H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H).	443.0	
260		DMSO-d6 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H).	465.2	
261		9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H).	464.1	R-異性体: 100% ee: [α] = +77.141°; S-異性体: 97% ee: [α] = -59.110°
262		9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H)	442.0	R-異性体: 100% ee: [α] = +106.108°; S-異性体: 99% ee: [α] = -96.478°;

【0 7 0 5】

10

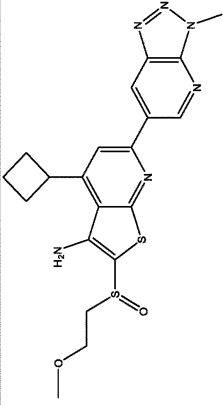
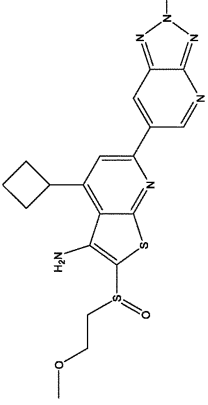
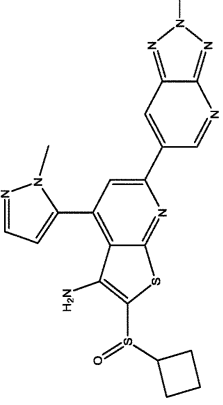
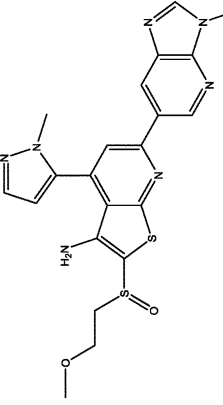
20

30

40

50

【表 1 4 9】

263		DMSO-d6 9.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 4H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H).	443.2	
264		DMSO-d6 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.60 (s, 3H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 4H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H).	443.2	
265		DMSO-d6 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H).	465.2	
266		DMSO-d6 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 4H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H).	468.0	

【0 7 0 6】

10

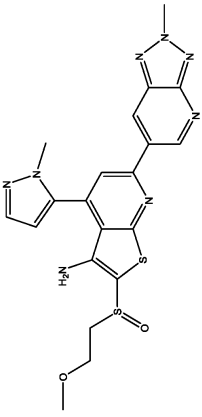
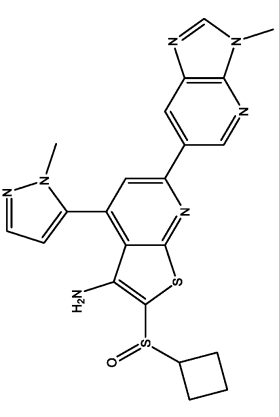
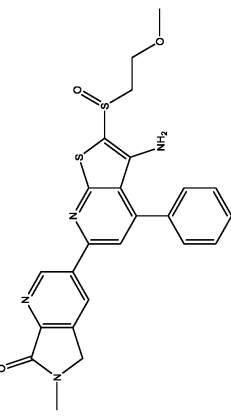
20

30

40

50

【表 1 5 0】

267		DMSO-d6 9.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H).	469.2	R-異性体: 98% ee; [α] = + 106.322°; S-異性体: 95% ee; [α] = - 98.728°.
268		9.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H).	464.0	
269		9.38 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H).	479.2	

【 0 7 0 7 】

10

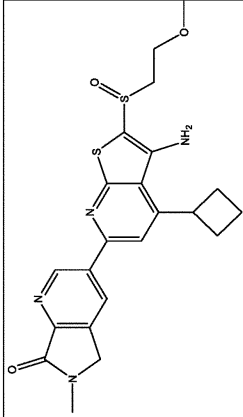
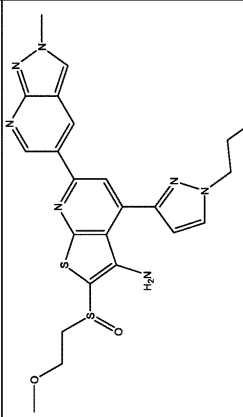
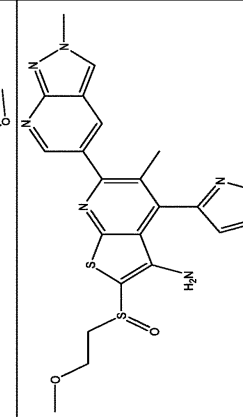
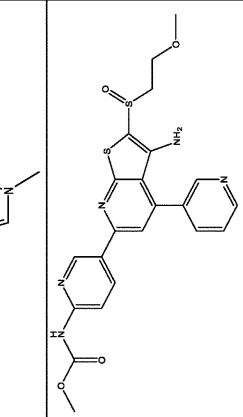
20

30

40

50

【表 1 5 1】

270		9.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H)	457.2	
271		9.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H)	512.2	R-異性体: 99% ee; $[\alpha]_D^{25} = +61.878^\circ$; S-異性体: 99% ee; $[\alpha]_D^{25} = -59.924^\circ$;
272		8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)	482.2	
273		DMSO-d6 10.51 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.77-8.76 (m, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H)	484.1	

【0 7 0 8】

10

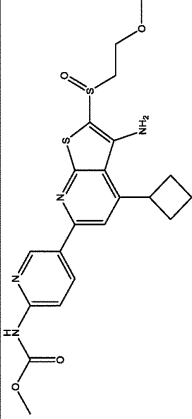
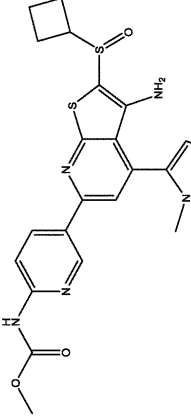
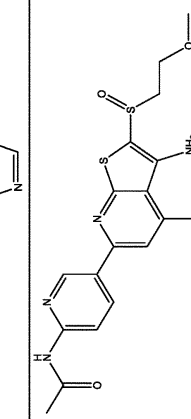
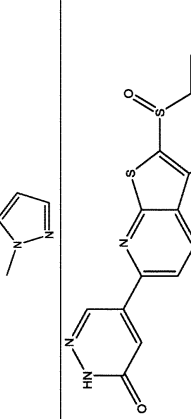
20

30

40

50

【表 1 5 2】

274		9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.57-2.35 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H).	461.1	
275		9.02 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.51-6.48 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H).	483.1	
276		9.05-9.01 (m, 1H), 8.488.42 (m, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).	471.1	
277		11.05-10.79 (m, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H).	405.0	

【 0 7 0 9 】

10

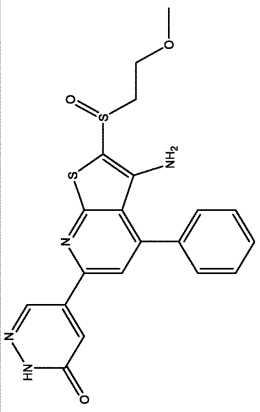
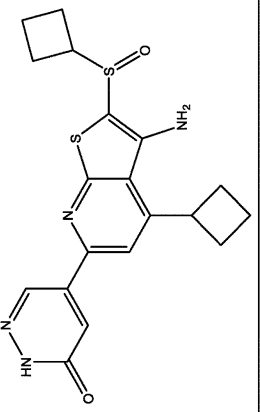
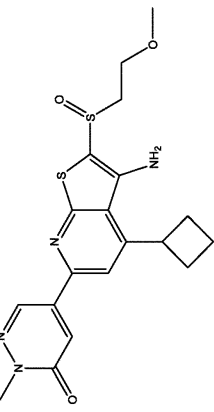
20

30

40

50

【表 1 5 3】

278		10.50-10.46 (m, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 4H), 7.49-7.47 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H)	427.0	
279		10.73-10.69 (m, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 3H).	401.0	
280		DMSO-d6 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H).	419.0	

【0 7 1 0】

10

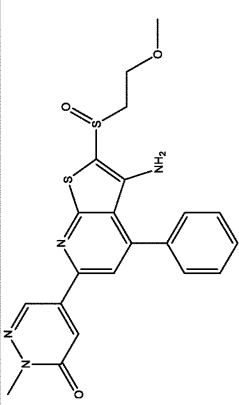
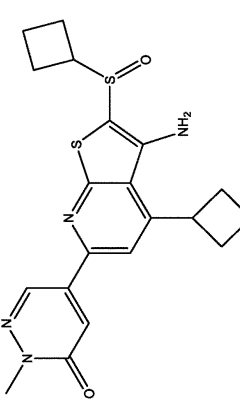
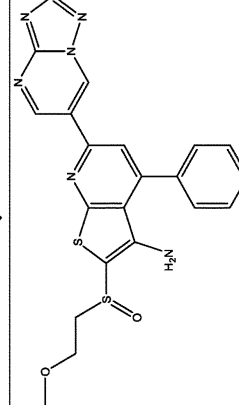
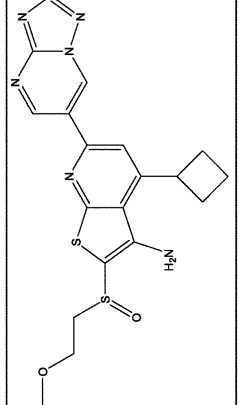
20

30

40

50

【表 1 5 4】

281		8.67-8.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H).	441.1	
282		8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H).	403.1	
283		9.69-9.63 (m, 1H), 9.58-9.52 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (m, 1H).	451.1	
284		9.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H).	429.2	

【0 7 1 1】

10

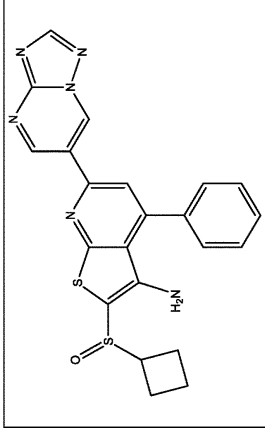
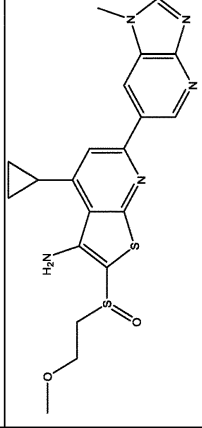
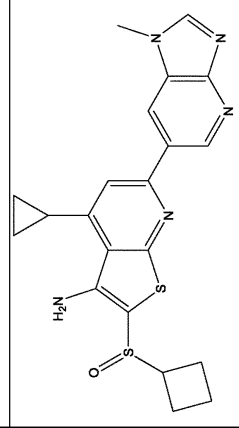
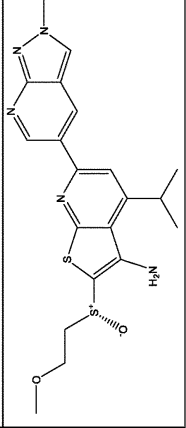
20

30

40

50

【表 1 5 5】

285		DMSO-d6 10.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (brs, 5H), 4.99 (s, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).	447.1	R-異性体: 99% ee; [α] = +114.673°; S-異性体: 98% ee; [α] = -131.825°
286		DMSO-d6 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 4H).	428.2	R-異性体: 100% ee; [α] = +37.928°; S-異性体: 98% ee; [α] = -47.481°;
287		DMSO-d6 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H).	424.0	R-異性体: 100% ee; [α] = +84.195°; S-異性体: 97% ee; [α] = -78.173°;
288		DMSO-d6 9.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.50 (m, 6H).	430.2	R-異性体: 100% ee; [α] = +30.365°; S-異性体: 98.9% ee; [α] = -45.960°

【 0 7 1 2 】

10

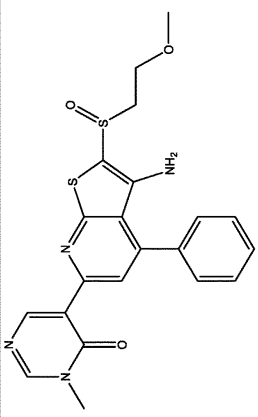
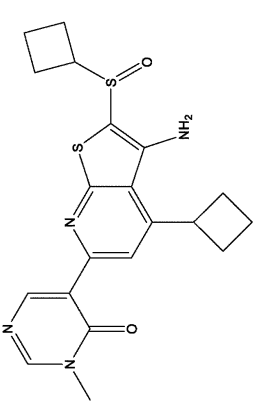
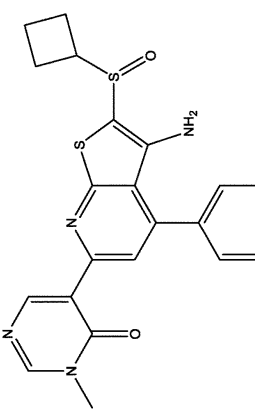
20

30

40

50

【表 1 5 6】

289		9.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53 (s, 5H), 4.63 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H).	441.0	
290		9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H).	415.0	
291		9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H).	437.2	

【0 7 1 3】

10

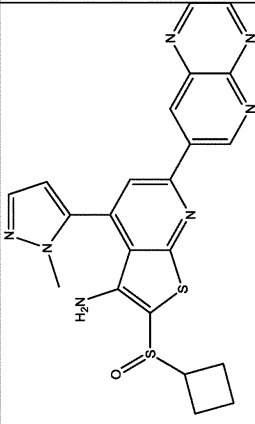
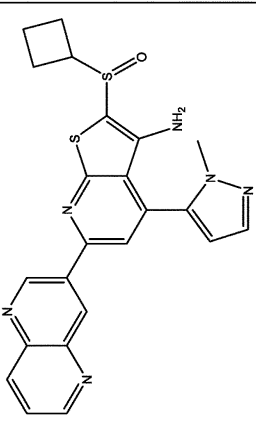
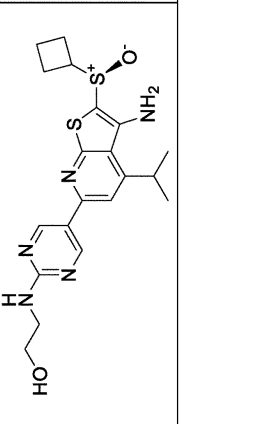
20

30

40

50

【表 1 5 7】

292		10.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.69-4.53 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 3H), 2.21-2.03 (m, 2H).	462.2	
293		9.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (dd, J1 = 4.4 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.71-4.51 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.50-2.23 (m, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H).	461.2	
294			432.1	R-異性体: 100% ee; [α] _D ²⁵ = +177.87°

【0 7 1 4】

以下の化合物を、例 2 5 で使用したのと同様の方法で、既知の出発物質から調製した。選択化合物について、キラル超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を用いてラセミ体からエナンチオマーを分割し、エナンチオマー過剰率（ee）及び／又は旋光度と共に報告する。一部の例では、より活性な R-（+）異性体のみを調製／単離した。

【0 7 1 5】

10

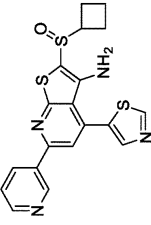
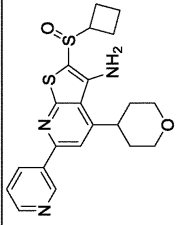
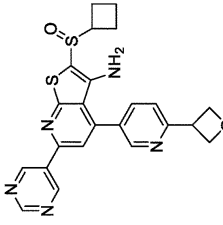
20

30

40

50

【表 1 5 8】

例番号	構造	400 MHz NMR (δ , CDCl ₃ , 別段の記載がない限り)	LCMS (ES ⁺ , MH ⁺)	キラル情報
295		DMSO-d6 9.36-9.38(m, 2 H), 8.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 3H), 1.90-2.03 (m, 2H).	413.0	
296		9.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.34(m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.82-3.90(m, 1H), 3.51-3.59 (m, 3H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.12-2.37 (m, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.86-1.93(m, 4H).	414.2	
297		9.44 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18-5.14 (m, 2H), 5.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.57-4.42 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H).	464.1	

【0 7 1 6】

10

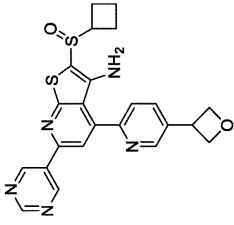
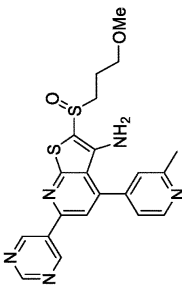
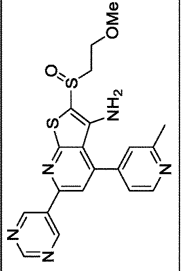
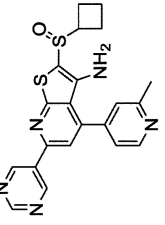
20

30

40

50

【表 1 5 9】

298		9.46 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.69 (m, 2H), 5.26-5.22 (m, 2H), 4.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H).	464.1	
299		DMSO- d_6 9.58 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H)	440.0	R-異性体 : 100% ee; $[\alpha] = +65.7^\circ$ S-異性体 : 100% ee; $[\alpha] = -49.5^\circ$
300		DMSO- d_6 9.58 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)	426.0	
301		9.41 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.08-2.07 (m, 2H).	422.0	

【0 7 1 7】

以下の化合物を、例 7 で使用したのと同様の方法で、既知の出発物質から調製した。一部の例では、より活性な R - (+) 異性体のみを調製／単離した。

【0 7 1 8】

10

20

30

40

50

【表 1 6 0】

例番号	構造	400 MHz NMR (δ, CDCl ₃ , 別段の記載がない限り)	LCMS (ES ⁺ , MH ⁺)	キラル情報
302		9.39 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.91 (s, 3H)	349.1	
303		9.41 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 4H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H)	363.2	
304		9.39 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H)	345.1	R-異性体: 100% ee; [α] _D = +175.431°; S-異性体: 100% ee; [α] _D = -195.207°;
305		9.47 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H)	403.0	R-異性体: 100% ee; [α] _D = +73.873°;

【 0 7 1 9 】

10

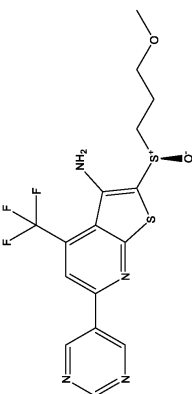
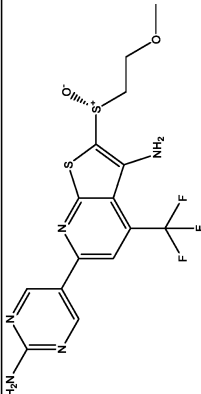
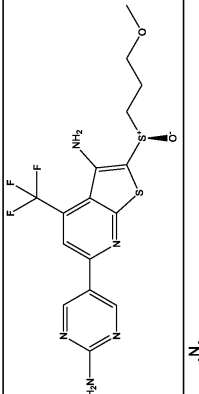
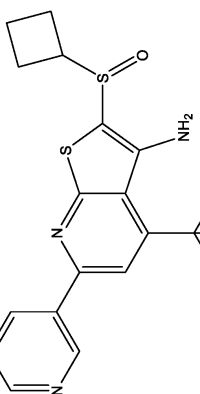
20

30

40

50

【表 1 6 1】

306		9.47 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 2H).	417.0	R-異性体: 100% ee; [α] = +75.521°
307		9.08 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H)	418.0	R-異性体: 100% ee; [α] = +44.975°, S-異性体: 100% ee; [α] = -44.803°
308		9.08 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H).	432.0	R-異性体: 100% ee; [α] = +124.298°, S-異性体: 100% ee; [α] = -122.651°
309		9.46 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.07 (s, 2H)	399.0	

【 0 7 2 0】

10

20

30

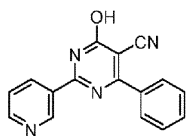
40

50

【表 1 6 2】

310		9.04 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.49-2.20 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H).	458.0	R-異性体: 100% ee; [α] _D = +80.486°;
311		9.07 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 5.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 3H), 3.76-3.65 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 1H)	462.0	R-異性体: 100% ee; [α] _D = + 39.407°; S-異性体: 100% ee; [α] _D = - 46.148°;
312		9.06 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.09 (m, 2H).	476.0	R-異性体: 100% ee; [α] _D = + 11.507°; S-異性体: 99% ee; [α] _D = - 11.463°;
313		9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).	498.0	

【 0 7 2 1】
【化 1 5 5】



例 3 1 4 A：4－ヒドロキシ－6－フェニル－2－（ピリジン－3－イル）ピリミジン－5－カルボニトリル。エチル（Z）－2－シアノ－3－フェニル－プロパ－2－エノエ

10

20

30

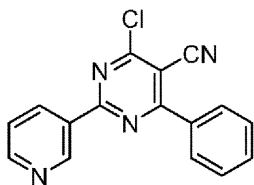
40

50

ート (5.00 g、24.8 mmol)、ピリジン-3-カルボキサミジン (5.87 g、37.20 mmol、HCl)、炭酸カリウム (10.30 g、74.50 mmol) のエタノール (50 mL) 中混合物を、80℃で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを集め、水で溶解し、次いで、濃塩酸を加え、白色の個体が生成され、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、生成物 (5.30 g、収率78%) を白色固体として得た。

【0722】

【化156】

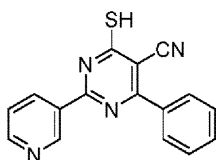


10

例314B：4-クロロ-6-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル。4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-(3-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル (5.00 g) のオキシ塩化リン (50 mL) 溶液を100℃で0.5時間攪拌して、生成物 (3.00 g、純度98%) を白色固体として得た。

【0723】

【化157】

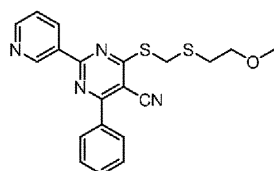


20

例314C：4-メルカプト-6-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル。例150B (3.00 g) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に硫化ナトリウム (1.15 g) を添加した。この混合物を80℃で2時間攪拌して、生成物 (3.50 g、粗) を黄色固体として得た。

【0724】

【化158】



30

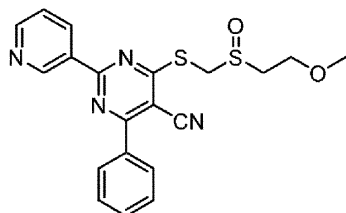
例314D：4-(((2-メトキシエチル)チオ)メチル)チオ-6-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル。一般的手順、工程4を用い、例314C (3.00 g) 及び1-(クロロメチルスルファニル)-2-メトキシエタン (3.63 g) から出発して調製し、生成物 (1.70 g、収率33%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70-9.68 (m, 1H), 8.72-8.71 (m, 2H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 2H)。

【0725】

40

50

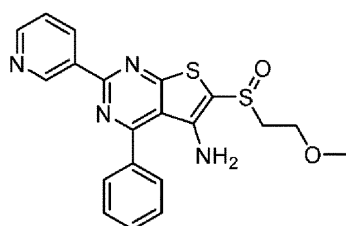
【化 1 5 9】



例 3 1 4 E : 4 - (((2 - メ ト キ シ エ チ ル ス ル フ ィ ニ ル) メ チ ル) チ オ) - 6 - フェニル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル。一般の手順、工程 5 を用い、例 3 1 4 D (1 . 7 0 g 、 3 . 0 2 m m o l) 及び過酸化水素 (7 6 9 m g) から出発して調製し、生成物 (1 . 6 0 g 、 収率 9 1 %) を黄色固体として得た。

【 0 7 2 6 】

【化 1 6 0】



例 3 1 4 : 6 - ((2 - メ ト キ シ エ チ ル) ス ル フ ィ ニ ル) - 4 - フェニル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - アミン。一般の手順、工程 6 を用い、例 3 1 4 E (1 . 5 0 g) から出発して調製し、生成物 (6 0 0 m g 、 収率 5 6 %) を黄色固体として得た。

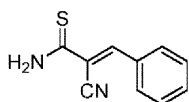
^1H NMR : (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 9 . 7 6 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 8 4 - 8 . 8 1 (m , 1 H) , 8 . 7 3 - 8 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 7 4 - 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 6 3 - 7 . 6 1 (m , 3 H) , 7 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 8 5 (s , 2 H) , 3 . 8 8 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 7 3 - 3 . 7 1 (m , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 6 0 (m , 1 H) , 3 . 4 0 (s , 3 H) , 3 . 2 9 - 3 . 2 8 (m , 1 H) . LCMS : (ES^+) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 4 1 1 . 0$.

【 0 7 2 7 】

エナンチオマーを SFC により分割して、R 異性体 (9 9 % e e 、 $[\alpha] = + 9 8 . 7 3 9 ^\circ$) 及び S 異性体 (9 9 % e e 、 $[\alpha] = - 9 4 . 7 7 7 ^\circ$) を得た。

【 0 7 2 8 】

【化 1 6 1】



例 3 1 5 A : (E) - 2 - シ ア ノ - 3 - フェニルプロパー 2 - エンチオアミド。ベンズアルデヒド (5 g 、 4 7 . 1 2 m m o l) 及び 2 - シアノチオアセトアミド (4 . 7 2 g 、 4 7 . 1 2 m m o l) の EtOH (5 0 m L) 溶液に TEA (4 7 6 . 7 6 m g 、 4 . 7 1 m m o l) を添加した。混合物溶液を 3 0 $^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌した。混合物を逆相カラム (TFA 条件) により精製して、目的化合物 (2 . 5 g 、 収率 2 8 %) を白色固体として得た。

【 0 7 2 9 】

10

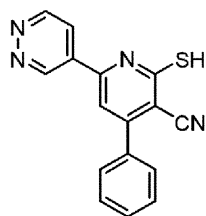
20

30

40

50

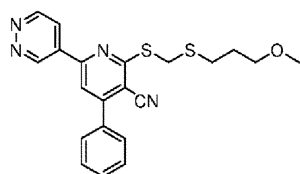
【化 1 6 2】



例 3 1 5 B：2-メルカプト-4-フェニル-6-(ピリダジン-4-イル)ニコチノニトリル。例 3 1 5 A (2.2 g、11.69 mmol) 及び 1-ピリダジン-4-イルエタノン (1.43 g、11.69 mmol) の EtOH (45 mL) 溶液に、TEA (118.26 mg、1.17 mmol、162.66 μ L) を加えた。混合物溶液を 80 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相カラム (塩基性条件) により精製して、目的化合物 (0.5 g、収率 13%) を黄色固体として得た。

【0 7 3 0】

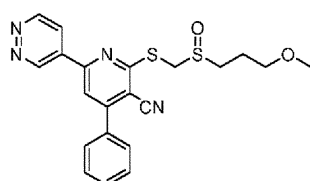
【化 1 6 3】



例 3 1 5 C：2-(((3-メトキシプロピル)チオ)メチル)チオ-4-フェニル-6-(ピリダジン-4-イル)ニコチノニトリル。例 3 1 5 B (0.50 g、1.72 mmol) 及び (クロロメチル) (3-メトキシプロピル) スルファン (320 mg、2.07 mmol) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、目的化合物 (0.30 g、収率 43%) を褐色固体として得た。

【0 7 3 1】

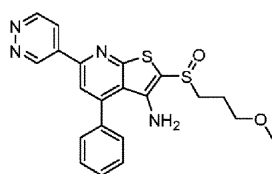
【化 1 6 4】



例 3 1 5 D：2-(((3-メトキシプロピル)スルフィニル)メチル)チオ-4-フェニル-6-(ピリダジン-4-イル)ニコチノニトリル。例 3 1 5 C (300 mg、0.73 mmol) 及び H_2O_2 (167 mg、1.47 mmol、純度 30%) から出発し、一般の手順により表題化合物を調製して、目的化合物 (300 mg、収率 96%) を黄色固体として得た。

【0 7 3 2】

【化 1 6 5】



例 3 1 5：2-((3-メトキシプロピル)スルフィニル)-4-フェニル-6-(ピリダジン-4-イル)チエノ [2,3-b] ピリジン-3-アミン。例 3 1 5 D (300

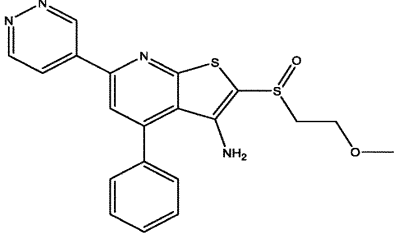
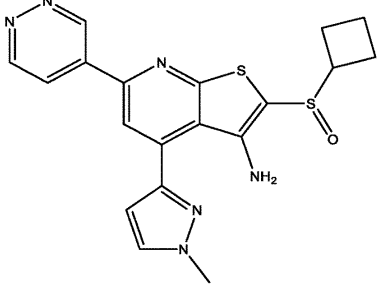
mg、0.71 mmol) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、目的化合物 (70 mg、収率 23%) を黄色固体として得た。LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 425.0 HPLC: t_R = 1.912 min ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.40–9.39 (m, 1H), 8.47–8.45 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65–7.61 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 3.44–3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.08–3.05 (m, 1H), 1.88–1.81 (m, 2H)。

【0733】

以下の化合物を、例 315 で使用したのと同様の方法で、既知の出発物質から調製した。選択化合物について、キラル超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) を用いてラセミ体からエナンチオマーを分割し、エナンチオマー過剰率 (ee) 及び／又は旋光度と共に報告する。一部の例では、より活性な R- (+) 異性体のみを調製／単離した。

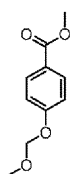
【0734】

【表 163】

例番号	構造	400 MHz NMR (δ; CDCl ₃ (別段の記載がない限り))	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	キラル情報
316		9.92 (s, 1H), 9.38-9.36 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.54-7.52 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H).	411.0	R-異性体: 99.5% ee; [α] = +98.048°; S-異性体: 99.7% ee; [α] = -90.514°
317		DMSO-d ₆ 10.06 (dd, J ₁ = 2.4, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 9.42 (dd, J ₁ = 5.6, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H).	429.3	

【0735】

【化 166】

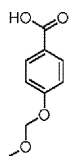


例 318A: 4-(メトキシメトキシ)安息香酸メチル。メチル 4-ヒドロキシ安息香酸メチル (20 g、131.45 mmol) 及び炭酸カリウム (54.50 g、394.36 mmol) のアセトン (200 mL) 溶液を 25℃で 1 時間攪拌した。次いで、クロ

口（メトキシ）メタン（21.17 g、262.90 mmol）を0℃で滴下した。この混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で反応停止させ、水層を酢酸エチル30 mL（10 mL×3）で抽出した。有機抽出物を合わせて塩水60 mL（30 mL×2）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、目的化合物（30 g、粗）を黄色油状物として得た。

【0736】

【化167】

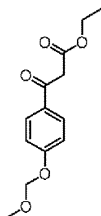


10

例318B：4-（メトキシメトキシ）安息香酸。例318A（25 g、127.42 mmol）の水（200 mL）溶液に、水酸化ナトリウム（6.63 g、165.65 mmol）を添加した。この混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、0℃で酢酸に注いだ、白色粗生成物を沈澱させ、濾過し、水で洗浄した。濾過ケーキを高真空下で濃縮して、目的化合物を（22 g、収率95%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.01（s, 2H）, 7.03（br s, 2H）, 5.18（s, 2H）, 3.42（s, 3H）。

【0737】

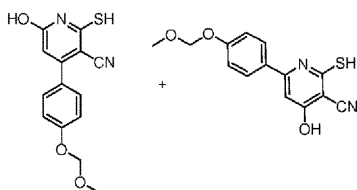
【化168】



例318C：エチル-3-（4-（メトキシメトキシ）フェニル）-3-オキソプロパン酸エチル。ジ（イミダゾール-1-イル）メタノン（20.56 g、126.80 mmol）及び例318B（22 g、120.76 mmol）のTHF（200 mL）溶液を60℃で1時間攪拌した。20℃に冷却後、混合物に3-エトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム（20.55 g、120.76 mmol）及び塩化マグネシウム（13.80 g、144.92 mmol）を添加した。この混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を水（30 mL）及びジクロロメタン（60 mL）で分配した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン90 mL（3×30 mL）でさらに抽出した。有機層を合わせて水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュ（TFA条件）により精製して、目的化合物（16 g、収率52%）を黄色油状物として得た。

【0738】

【化169】



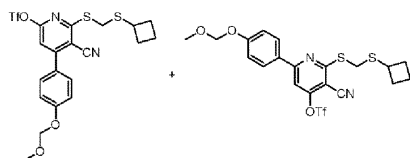
例318D及び例319A：3-（4-（メトキシメトキシ）フェニル）-3-オキソプロパン酸エチル及び4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-（4-（メトキシメトキシ

50

）フェニル）ニコチノニトリル。例 3 1 8 C（1 5 g、5 9 . 4 6 m m o l）及び 2 - シアノチオアセトアミド（1 1 . 9 1 g、1 1 8 . 9 2 m m o l）の N，N - ジメチルホルムアミド（3 0 m L）溶液に水酸化カリウム（4 . 3 4 g、7 7 . 3 0 m m o l）を添加した。混合物を 6 0 °C で 6 時間攪拌した。混合物を分取 H P L C（塩基性条件）により精製して例 3 1 8 D 及び例 3 1 9 A の混合物（1 6 g、収率 5 2 %）を黒色油状物として得た。

【0 7 3 9】

【化 1 7 0】



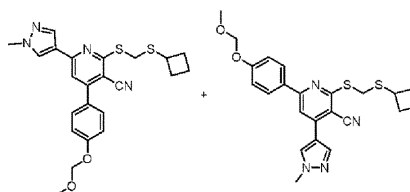
10

例 3 1 8 E 及び例 3 1 9 B：5 - シアノ - 6 - （（（シクロブチルチオ）メチル）チオ） - 4 - （4 - （メトキシメトキシ）フェニル）ピリジン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホナート及び 3 - シアノ - 2 - （（（シクロブチルチオ）メチル）チオ） - 6 - （4 - （メトキシメトキシ）フェニル）ピリジン - 4 - イルメタンスルホナート。例 3 1 8 D、例 3 1 9 A（1 . 7 g、4 . 3 8 m m o l）及び 1，1，1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - （トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（2 . 3 4 g、6 . 5 6 m m o l）の T H F（5 0 m L）溶液にカリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オラート（7 3 7 m g、6 . 5 6 m m o l）を添加した。この混合物を 2 5 °C で 6 時間攪拌して、例 3 1 8 E 及び例 3 1 9 B の混合物（2 . 5 g、粗）を黄色固体として得た。

20

【0 7 4 0】

【化 1 7 1】



30

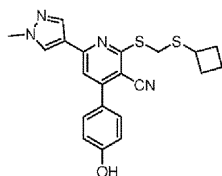
例 3 1 8 F 及び例 3 1 9 C：2 - （（（シクロブチルチオ）メチル）チオ） - 4 - （4 - （メトキシメトキシ）フェニル） - 6 - （1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）ニコチノニトリル及び 2 - （（（シクロブチルチオ）メチル）チオ） - 6 - （4 - （メトキシメトキシ）フェニル） - 4 - （1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）ニコチノニトリル。例 3 1 8 E、例 3 1 9 B（2 . 5 g、4 . 8 0 m m o l）及び（1 - メチルピラゾール - 4 - イル）ボロン酸（9 0 7 m g、7 . 2 0 m m o l）のテトラヒドロフラン（4 0 m L）及び水（2 0 m L）の溶液に、P d（d p p f）C l₂・C H₂C l₂（1 9 6 m g、2 4 0 μ m o l）及び炭酸ナトリウム（1 . 0 2 g、9 . 6 0 m m o l）を加えた。混合物を 8 0 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（S i O₂、石油エーテル：酢酸エチル = 4：1 ~ 2：1）により精製し、次いで、粗生成物を分取 H P L C（カラム：W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 × 2 5 5 u；移動相：[水（1 0 m m N H₄H C O₃） - A C N]；B %：6 0 % ~ 9 0 %、1 4 m i n）により精製して、例 3 1 8 F（4 0 0 m g、収率 3 7 %）を黄色固体として、また例 3 1 4 C（2 6 0 m g、収率 2 4 %）を黄色固体として得た。

40

【0 7 4 1】

50

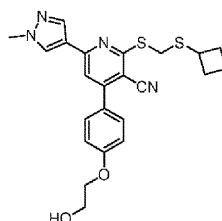
【化 172】



例 318 G：2-((cyclobutylthio)methyl)-4-(4-(4-methoxymethyl)phenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinonitrile。例 313 F (260 mg、574 μmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に CF_3COOH (2.0 g、17.23 mmol) を添加した。混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムにより混合物の pH を 7 に調整し、DCM 60 mL (20 mL $\times$ 3) で注出し、有機相を濃縮して化合物、例 318 G (300 mg、粗) を、白色固体として得た。

【0742】

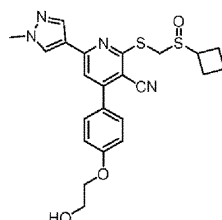
【化 173】



例 318 H：2-((cyclobutylthio)methyl)-4-(4-(2-hydroxyethyl)oxy)phenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinonitrile。例 318 G (300 mg、734 μmol) 及び 2-ブロモエタノール (459 mg、3.67 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に K_2CO_3 (203 mg、1.47 mmol) を添加した。混合物を 50℃で 6 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、粗残渣を分取 HPLC (カラム：Waters Xbridge 150 $\times$ 255 μm ；移動相：[水 (10 mm NH_4HCO_3) - ACN]；B%：44%~74%、10 min) により精製して、例 318 H (150 mg、331 μmol 、収率 45%) を白色固体として得た。

【0743】

【化 174】



例 318 I：2-((cyclobutylsulfonyl)methyl)-4-(4-(2-hydroxyethyl)oxy)phenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinonitrile。例 318 H (150 mg、331 μmol) 及び過酸化水素 (537 mg、8.95 mmol、512 μL) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、目的化合物 (155 mg、収率 99%) を白色固体として得た。

【0744】

10

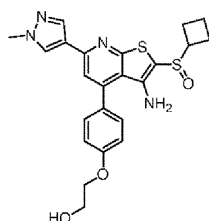
20

30

40

50

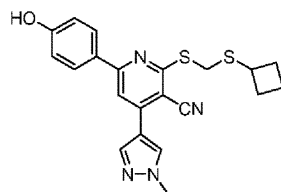
【化 175】



例 318: 2-(4-(3-アミノ-2-(シクロブチルスルフィニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)エタノール。例 318 I (150 mg、320.11 μmol) から出発し、一般的手順により目的化合物を調製して、例 318 (96 mg、収率 63%) を黄色固体として得た。LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 469.2. HPLC; t_R = 1.903 min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02–7.98 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.19–4.16 (m, 2H), 4.04–4.02 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94–3.90 (m, 1H), 2.83–2.73 (m, 1H), 2.39–2.30 (m, 3H), 2.27–2.18 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 2H).

【0745】

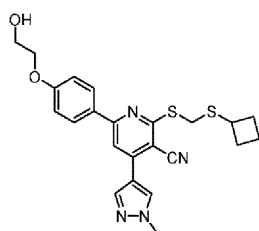
【化 176】



例 319 D: 2-(4-(2-(シクロブチルチオ)メチル)チオ)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチノニトリル。例 314 C (2-(シクロブチルスルファニルメチルスルファニル)-6-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピリジン-3-カルボニトリル) (400 mg、884 μmol) から出発し、例 318 G で使用した手順により目的化合物を調製した。飽和重炭酸ナトリウムにより混合物の pH を 7 に調整し、DCM 60 mL (20 mL $\times$ 3) で注出し、有機相を濃縮して目的化合物 (300 mg、収率 83%) を、白色固体として得た。

【0746】

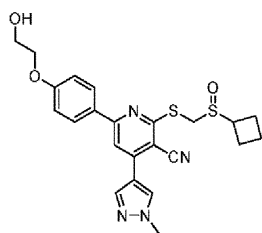
【化 177】



例 319 E: 2-(4-(2-(シクロブチルチオ)メチル)チオ)-6-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチノニトリル。例 319 D (300 mg、734 μmol) 及び 2-ブロモエタノール (275 mg、2.20 mmol、156 μL) から出発し、例 318 H で使用した手順により表題化合物を調製して、目的化合物 (150 mg、331 μmol 、収率 45%) を白色固体として得た。

【0747】

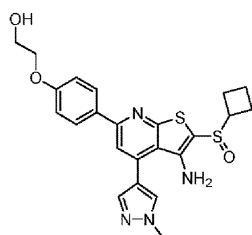
【化178】



例319F：2-((シクロブチルスルフィニル)メチル)チオ-6-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチノニトリル。例319E(150mg、331 μ mol)及び過酸化水素(75mg、663 μ mol、64 μ L、純度30%)から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、例319F(155mg、収率99%)を白色固体として得た。

【0748】

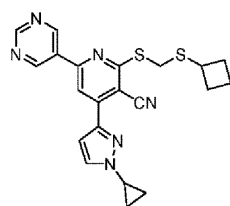
【化179】



例319：2-(4-(3-アミノ-2-(シクロブチルスルフィニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)エタノール。例314F(150mg、320 μ mol)から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、化合物、例319(96mg、収率63%)を黄色固体として得た。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺=469.2. HPLC：tR=1.894min. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.01(d, J=8.8Hz, 2H), 7.73(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.00(d, J=8.8Hz, 2H), 4.88(s, 2H), 4.16-4.14(m, 2H), 4.04(s, 3H), 4.02-3.99(m, 2H), 3.97-3.93(m, 1H), 2.86-2.76(m, 1H), 2.43-2.33(m, 2H), 2.28-2.19(m, 2H), 2.13-2.04(m, 2H).

【0749】

【化180】

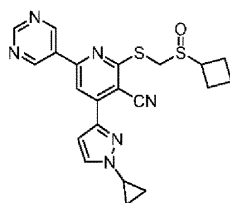


例320A：2-((シクロブチルチオ)メチル)チオ-4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-5-イル)ニコチノニトリル。2-(シクロブチルスルファニルメチルスルファニル)-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-ピリミジン-5-イル-ピリジン-3-カルボニトリル(500mg、1.31mmol)及びシクロプロピル(トリフルオロ)ホウ酸カリウム(389mg、2.63mmol)のDCE(5mL)溶液に、2-(2-ピリジル)ピリジン(205mg

、1.31mmol)、 Na_2CO_3 (279mg、2.63mmol) 及び $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (238.68mg、1.31mmol、1当量) を加えた。混合物を70℃で20時間攪拌した。混合物を高真空下で濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 250×50mm×10 μm ; 移動相: [水 (0.075% TFA) – ACN] ; B%: 58%~88%、9min) により精製して、目的化合物 (280mg、収率51%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CHCl_3) δ 9.46 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79–3.70 (m, 2H), 2.44–2.37 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 2H), 2.04–1.92 (m, 2H), 1.28–1.24 (m, 2H), 1.16–1.11 (m, 2H) .

【0750】

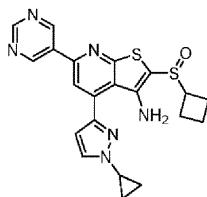
【化181】



例320B: 2-((cyclopropylthio)methyl)-4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)nicotinonitrile. 例320A (270mg、642 μmol) 及び過酸化水素 (1.04g、17.33mmol、991 μL) から出発し、一般の手順により表題化合物を調製して、表題化合物 (270mg、619 μmol 、収率96%) を白色固体として得た。

【0751】

【化182】



例320: 2-(cyclopropylthio)-4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)thieno[2,3-b]pyridine-3-amine. 例320B (270mg、619 μmol) から出発し、一般の手順により表題化合物を調製して、化合物、例320 (236mg、収率86%) を黄色固体として得た。LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 437.2. HPLC: t_R = 2.165min. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.96–3.86 (m, 2H), 2.69–2.60 (m, 1H), 2.24–2.12 (m, 3H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.97–1.90 (m, 1H), 1.15–1.13 (m, 2H), 1.11–1.08 (m, 2H) .

【0752】

10

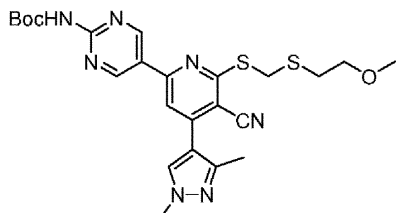
20

30

40

50

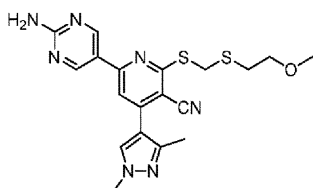
【化 1 8 3】



例 3 2 1 A : tert-ブチル (5-(5-シアノ-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((2-メトキシエチル)チオ)メチル)チオ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)カルバメート。tert-ブチル (5-(5-シアノ-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メルカプトピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)カルバメート (0.5 g、1.18 mmol) 及び (ブロモメチル) (2-メトキシエチル) スルファン (435 mg、2.36 mmol) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、目的化合物 (410 mg、778 μ mol、収率 50%) を黄色固体として得た。

【0 7 5 3】

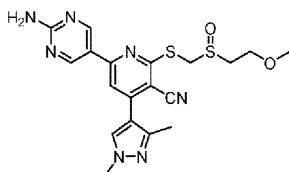
【化 1 8 4】



例 3 2 1 B : 6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((2-メトキシエチル)チオ)メチル)チオ)ニコチノニトリル。例 3 2 1 A (360 mg、682 μ mol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (462 mg、4.05 mmol、0.3 mL) を添加した。この混合物を 25℃で1時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム (50 mL) の添加によって反応混合物の反応を停止させ、次いで、水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (150 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物 (0.3 g、粗) を褐色固体として得た。

【0 7 5 4】

【化 1 8 5】

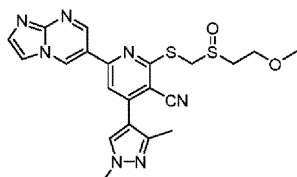


例 3 2 1 C : 6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((2-メトキシエチル)スルフィニル)メチル)チオ)ニコチノニトリル。例 3 2 1 B (280 mg、粗) のクロロホルム (10 mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (113 mg、655 μ mol) を添加した。この混合物を 25℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム 50 mL を 0℃で添加することによって反応混合物の反応を停止させ、次いで、重炭酸ナトリウム 50 mL で希釈し、酢酸エチル 200 mL で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム 20 mL で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) により精製して、目的化合物 (150 mg、338 μ mol、収率 52

%)を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.77–4.63 (m, 2H), 4.01–3.95 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87–3.80 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.23–3.13 (m, 1H), 3.09–3.01 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【0755】

【化186】

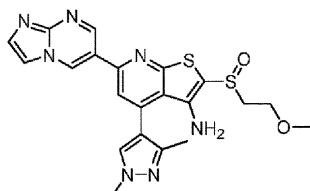


10

例321D：例321C (140 mg、316 μmol)のエチルアルコール溶液に2-クロロアセトアルデヒド (310 mg、1.58 mmol、254 μL)を加えた。この混合物を80℃で3時間攪拌した。溶液を濃縮し、分取HPLCにより精製して、表題化合物 (110 mg、235 μmol 、収率75%)を黄色固体として得た。

【0756】

【化187】



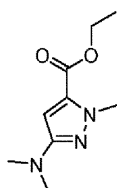
20

例321：4- (1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6- (イミダゾ [1,2-a]ピリミジン-6-イル)-2- ((2-メトキシエチル)スルフィニル)チエノ [2,3-b]ピリジン-3-アミン。例321D (50 mg、107 μmol)及び水酸化カリウム溶液 (40 mg、214 μmol 、純度10%)から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、例321 (4 mg、8 μmol 、収率7%、純度98.08%)及び例321の第2の低純度試料 (6 mg、11 μmol 、収率10%、純度94.16%)をいずれも黄色固体として得た。LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 468.1. HPLC: t_R = 1.487 min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93–3.86 (m, 1H), 3.75–3.70 (m, 1H), 3.65–3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)。

30

【0757】

【化188】



40

例322A：3- (ジメチルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル。3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル ([89088-57-3]、10.6 g、62.7 mmol)のMeOH (200 mL)及びT

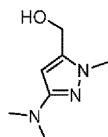
50

H F (2 0 0 m L) の溶液に、 NaBH_3CN (1 5 . 8 g 、 2 5 1 m m o l) 及び HCHO (9 . 4 1 g 、 3 1 3 m m o l) を 2 5 ° C で添加した。次いで、酢酸を添加してこの混合物を $\text{pH} = 5$ に調整し、2 5 ° C で 1 2 時間攪拌した。 Na_2CO_3 の添加によって反応混合物の反応を停止させ、 $\text{pH} = 1 0$ に調整した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を H_2O 2 0 0 m L で希釈し、 DCM 9 0 0 m L (3 0 0 m L $\times$ 3) で注出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 5 0 : 1 ~ 2 0 : 1) 及び逆相 H P L C (0 . 1 % F A 条件) により精製した。表題化合物 (1 . 9 0 g 、 1 5 %) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 6 . 1 6 (s , 1 H) , 4 . 3 3 (q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 0 4 (s , 3 H) , 2 . 8 6 (s , 6 H) , 1 . 3 8 (t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 3 H) .

10

【 0 7 5 8 】

【 化 1 8 9 】

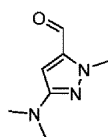


例 3 2 2 B : (3 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール。例 3 2 2 A (1 . 4 0 g 、 7 . 1 0 m m o l) の DCM (3 0 m L) 溶液に DIBAL-H (1 M 、 1 1 . 4 m L) を - 7 0 ° C で添加した。次いで、この混合物を - 7 0 ° C で 1 時間攪拌した。 H_2O 3 0 m L を - 6 0 ° C で添加することによって反応混合物の反応を停止させた。この溶液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 3) により精製した。表題化合物 (1 . 0 0 g 、 9 1 %) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 5 . 5 3 (s , 1 H) , 4 . 5 4 (b r s , 2 H) , 3 . 7 0 (s , 3 H) , 2 . 8 2 (s , 6 H) .

20

【 0 7 5 9 】

【 化 1 9 0 】



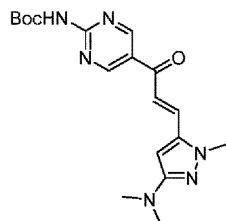
30

例 3 2 2 C : 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルバルデヒド。例 3 2 2 B (1 . 6 0 g 、 1 0 . 3 m m o l) の DCM (2 0 m L) 溶液に MnO_2 (9 . 7 7 g 、 1 1 2 m m o l) を添加した。この混合物を 2 5 ° C で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 1 0 : 1 ~ 1 : 1) により精製して、表題化合物 (8 0 0 m g 、 5 1 %) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 9 . 6 7 (s , 1 H) , 6 . 0 8 (b r s , 1 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 2 . 8 0 (s , 6 H) .

40

【 0 7 6 0 】

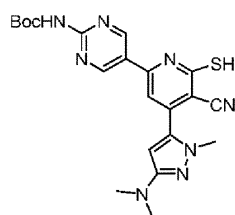
【化 1 9 1】



例 3 2 2 D : (E) - tert - ブチル (5 - (3 - (3 - (ジメチルアミノ) - 1 -
メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アクリロイル) ピリミジン - 2 - イル) カルバメ
ート。例 3 2 2 C (7 0 0 m g 、 4 . 5 7 m m o l) 及び tert - ブチル N - (5 - ア
セチルピリミジン - 2 - イル) - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (1
． 8 5 g 、 5 . 4 8 m m o l) から出発し、一般の手順により表題化合物を調製して、表
題化合物 (1 . 2 0 g 、 粗) を赤色固体として得た。

【 0 7 6 1】

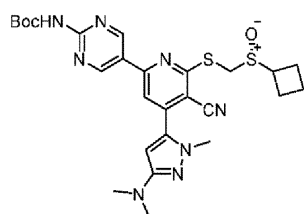
【化 1 9 2】



例 3 2 2 E : tert - ブチル (5 - (5 - シアノ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) -
1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - メルカプトピリジン - 2 - イル) ピリ
ミジン - 2 - イル) カルバメート。例 3 2 2 D (6 0 0 m g 、 1 . 6 1 m m o l) 及び 2
- シアノエタンチオアミド (2 4 2 m g 、 2 . 4 2 m m o l) から出発し、一般の手順に
より表題化合物を調製して、表題化合物 (7 0 0 m g 、 粗) を黄色固体として得た。

【 0 7 6 2】

【化 1 9 3】



例 3 2 2 F : (R) - tert - ブチル (5 - (5 - シアノ - 6 - ((シクロブチル
スルフィニル) メチル) チオ) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピ
ラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) カルバメート。例 3
2 2 E (7 0 0 m g 、 1 . 5 5 m m o l) 及び (R) - ((プロモメチル) スルフィニル
) シクロブタン (2 1 3 m g 、 1 . 0 8 m m o l) から出発し、一般の手順により表題化
合物を調製して、表題化合物 (3 0 0 m g 、 3 4 %) を黄色固体として得た

【 0 7 6 3】

10

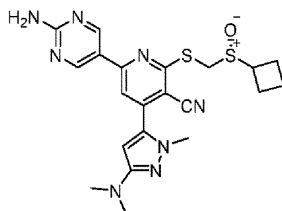
20

30

40

50

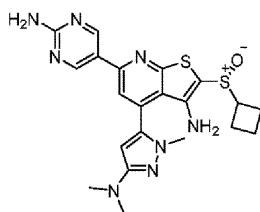
【化 1 9 4】



例 3 2 2 G : (R) - 6 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((シクロブチルスルフィニル) メチル) チオ) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ニコチノニトリル。例 3 2 2 F (3 0 0 m g 、 5 2 8 μ m o l) の D C M (3 m L) 溶液に T F A (3 0 1 m g 、 2 . 6 4 m m o l 、 1 9 5 μ L) を加えた。この混合物を 2 5 ° C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相 H P L C (0 . 1 % T F A 条件) により精製した。表題化合物 (2 2 0 m g 、 7 2 % 、 T F A) を黄色固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9 . 0 1 (s , 2 H) , 7 . 3 3 (s , 1 H) , 6 . 4 0 (s , 2 H) , 5 . 8 7 (s , 1 H) , 4 . 5 0 (d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 0 6 (d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) , 3 . 6 8 (s , 3 H) , 2 . 8 4 (s , 6 H) , 2 . 7 7 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 2 3 - 2 . 0 2 (m , 3 H) , 2 . 0 0 - 1 . 8 9 (m , 2 H) .

【 0 7 6 4】

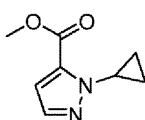
【化 1 9 5】



実施例 3 2 2 : (R) - 6 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (シクロブチルスルフィニル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミン。例 3 2 2 G (2 0 0 m g 、 3 4 3 μ m o l) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、例 3 2 2 (1 1 4 . 4 m g 、 収率 7 1 % 、 純度 9 9 . 2 %) を黄色固体として得た。旋光度を測定したところ、比旋光度が + 1 0 5 . 4 5 4 ° であることを示した ; L C M S : (E S ⁺) m / z (M + H) ⁺ = 4 6 9 . 1 . H P L C : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 4 7 (s , 1 H) , 5 . 8 5 - 5 . 8 1 (m , 2 H) , 5 . 3 4 - 7 . 5 5 (m , 1 H) , 4 . 8 4 - 4 . 6 7 (m , 2 H) , 4 . 0 2 - 3 . 9 0 (m , 2 H) , 3 . 5 9 - 3 . 5 5 (m , 1 H) , 2 . 9 3 - 4 . 5 3 (m , 2 H) , 2 . 9 0 - 2 . 7 8 (m , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 3 2 - 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 1 7 - 2 . 0 3 (m , 2 H) .

【 0 7 6 5】

【化 1 9 6】

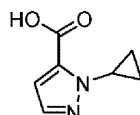


例 3 2 3 A : 1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル。1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル (2 4 g 、 1 9 0 m m o l) 、 シクロプロピルボロン

酸 (32.7 g、380 mmol) 及び Na_2CO_3 (40.3 g、380 mmol) の DCE (300 mL) 溶液に、2-(2-ピリジル)ピリジン (29.7 g、190 mmol) 及び $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (34.6 g、190 mmol) を添加した。この混合物を O_2 (15 psi) 下、70℃で48時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=10:1~2:1) により精製して、表題化合物 (10 g、収率32%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.33–4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.28–1.26 (m, 2H), 1.08–1.03 (m, 2H)。

【0766】

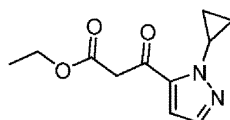
【化197】



例323B：1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸。例323A (7 g、42.1 mmol) の H_2O (10 mL) 溶液に NaOH (2.19 g、54.8 mmol、1.3 当量) を添加した。この混合物を100℃で2時間撹拌した。酢酸により混合物のpHを7に調整し、次いで、濃縮し、粗生成物を分取HPLC (TFA条件) により精製して表題化合物 (11 g、粗) を白色固体として得た。

【0767】

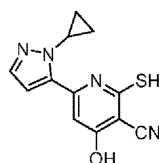
【化198】



例323C：3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-オキソプロパン酸エチル。例323B (10 g、65.7 mmol) 及び3-エトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム (13.4 g、78.9 mmol) から出発し、例318Cで使用した手順により表題化合物を調製して、例323C (10 g、収率69%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.32–4.29 (m, 1H), 4.24–4.18 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.23–1.21 (m, 2H), 1.06–1.03 (m, 2H)。

【0768】

【化199】



例323D：6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-2-メルカプトニコチノニトリル。例323C (5 g、22.5 mmol) 及び2-シアノエタンチオアミド (4.51 g、45 mmol) から出発し、一般の手順により表題化合物を調製して、表題化合物 (5 g、19.4 mmol、収率86%) を黄色固体として得た。

【0769】

10

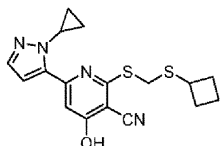
20

30

40

50

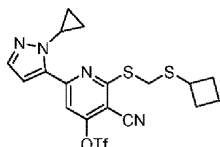
【化 200】



例 323E：2-((cyclopropylthio)methyl)-6-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-hydroxynicotinonitrile。例 323D (4.50 g、17.4 mmol) 及びクロロメチルスルファニルシクロブタン (2.38 g、17.4 mmol) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、粗表題化合物 (2.5 g、収率 40%) を褐色油状物として得た。

【0770】

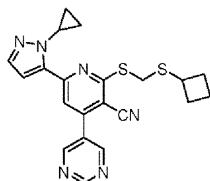
【化 201】



例 323F：3-cyano-2-((cyclopropylthio)methyl)-6-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridine-4-yl trifluoromethanesulfonate。例 323E (2.50 g、6.97 mmol) 及び 1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (4.98 g、13.9 mmol) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、表題化合物 (1.6 g、収率 47%) を黄色固体として得た。

【0771】

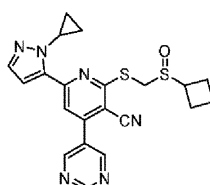
【化 202】



例 323G：2-((3-methoxycyclopropylthio)methyl)-4-(pyridazin-4-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)nicotinonitrile。例 323F (600 mg、1.22 mmol) 及びピリミジン-5-イルボロン酸 (181 mg、1.47 mmol) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、表題化合物 (320 mg、761 μmol) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 4H), 1.28-1.26 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H)。

【0772】

【化 203】



10

20

30

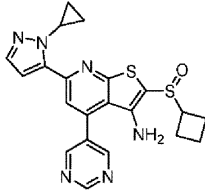
40

50

例 3 2 3 H : 2 - (((シクロブチルスルフィニル) メチル) チオ) - 6 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) ニコチノニトリル。例 3 2 3 G (300 mg、713 μ mol)、過酸化水素 (1.21 g、10.7 mmol、1.03 mL、純度 30%) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、粗表題 (310 mg、710 μ mol) を黄色固体として得た。

【0773】

【化204】



10

例 3 2 3 : 2 - (シクロブチルスルフィニル) - 6 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - アミン。例 3 2 3 H (300 mg、687 μ mol) から出発し、一般的手順により表題化合物を調製して、例 3 2 3 (125 mg、279 μ mol、収率 40%、純度 97%) を黄色固体として得た。LCMS : (ES⁺) m/z (M) = 437.1. HPLC : tR = 1.925 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 2.84 - 2.81 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.23 - 1.20 (m, 2H), 1.06 - 1.04 (m, 2H).

20

【0774】

本発明をその好ましい実施形態に関して具体的に示し、記載してきたが、形態及び詳細における種々の変形形態が、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱せずになされ得ることは、当業者に理解されるであろう。前述の本明細書に引用された全ての特許、刊行物及び参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/16	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 K	35/28	(2015.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 K	35/51	(2015.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	35/28	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 K	35/51	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
			A 6 1 P	9/10	1 0 1
			A 6 1 P	11/00	
			A 6 1 P	19/08	
			A 6 1 P	37/06	

ロデオ・セラピューティクス・コーポレイション

アメリカ合衆国、ワシントン・98102、シアトル、イーストレーク・アベニュー・イースト・2815、スイート・300

(74)代理人 110001173

弁理士法人川口国際特許事務所

(72)発明者 マーコウィッツ, サンフォード

アメリカ合衆国、オハイオ・44106、クリーブランド、ユークリッド・アベニュー・10900

(72)発明者 レディ, ジョーセフ

アメリカ合衆国、テキサス・78701、オースティン、ウェスト・セブンス・ストリート・210

(72)発明者 グワルトニー・ザ・セカンド, スティーブン・エル

アメリカ合衆国、ワシントン・98102、シアトル、イーストレーク・アベニュー・イースト・2815、スイート・300

(72)発明者 アントザク, モニカ

アメリカ合衆国、テキサス・78701、オースティン、ウェスト・セブンス・ストリート・210

審査官 宮田 透

(56)参考文献 米国特許出願公開第2018/0125829 (US, A1)

国際公開第2018/187810 (WO, A1)

国際公開第2018/102552 (WO, A1)

国際公開第2018/017582 (WO, A1)

米国特許出願公開第2013/0190297 (US, A1)

特表2009-507024 (JP, A)

国際公開第2018/218251 (WO, A1)

Antczak, Monika I. et al., Inhibitors of 15-Prostaglandin Dehydrogenase To Potentiate Tiss

ue Repair, Journal of Medicinal Chemistry, 2017年, 60(9), 3979-4001
(Int.Cl., D B名)
C 0 7 D、A 6 1 K、A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)