

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7551087号  
(P7551087)

(45)発行日 令和6年9月17日(2024.9.17)

(24)登録日 令和6年9月6日(2024.9.6)

(51)国際特許分類

C 07 D 207/335 (2006.01)	F I	C 07 D 207/335
A 61 P 3/00 (2006.01)		A 61 P 3/00
A 61 P 25/00 (2006.01)		A 61 P 25/00
A 61 P 29/00 (2006.01)		A 61 P 29/00
A 61 P 35/00 (2006.01)		A 61 P 35/00

請求項の数 10 (全180頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-573467(P2020-573467)  
 (86)(22)出願日 令和1年6月27日(2019.6.27)  
 (65)公表番号 特表2021-530465(P2021-530465  
 A)  
 (43)公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/039562  
 (87)国際公開番号 WO2020/006269  
 (87)国際公開日 令和2年1月2日(2020.1.2)  
 審査請求日 令和4年6月23日(2022.6.23)  
 (31)優先権主張番号 62/690,554  
 (32)優先日 平成30年6月27日(2018.6.27)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)  
 前置審査

(73)特許権者 520513004  
 キネタ、インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 135, ボストン, ゲスト ストリート  
 80, スイート 500  
 (74)代理人 110002077  
 園田・小林弁理士法人  
 (72)発明者 カレン, マシュー  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 184, ブレインツリー, ピックフォード ロード 11  
 ハウク, シーラ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01  
 773, リンカーン, インディアン  
 キャンプ レーン 42ビー

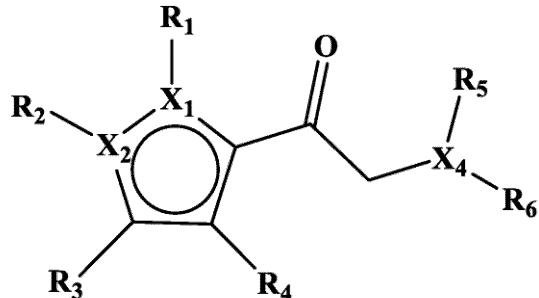
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プロテアソーム活性増強化合物

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(VI)の構造を有する化合物：



(VI)

又はその薬学的に許容される塩であって、式中：

X<sub>1</sub>は、炭素であり；各X<sub>2</sub>及びX<sub>4</sub>は、窒素であり；R<sub>1</sub>は、水素又はC<sub>1</sub>~4アルキルであり；R<sub>2</sub>は、任意に置換されたシクロブチル及び置換されたシクロヘキシルからなる群から選択され；

各 R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、及び C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、X<sub>4</sub> と結合して、任意に置換された 5 員ヘテロ環、任意に置換された 6 員ヘテロ環、任意に置換された 5 員ヘテロアリール、又は任意に置換された 6 員ヘテロアリールを形成し；

ここで、任意に置換された R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、及び R<sub>6</sub> の置換基は、OR<sub>c</sub> 又は NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub> で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル；CN；ハロ；C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル；C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル；C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルで任意に置換された 5 員ヘテロ環；OR<sub>c</sub>；COR<sub>c</sub>；COOR<sub>c</sub>；NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；OCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>；及び、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub> からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各 R<sub>c</sub> は、水素、フェニル又は CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub> で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル；フェニル；及び -CH<sub>3</sub> 又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；並びに、

各 R<sub>d</sub> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、COOC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、及び -OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つの R<sub>d</sub> は、それらが結合している窒素原子と共に、3 ~ 6 員ヘテロ環を形成し；

各 n は、独立して、0、1、又は2である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 2】

R<sub>1</sub> が、メチルである、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 3】

R<sub>3</sub> が、メチルである、請求項 1 又は請求項 2 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】

R<sub>2</sub> が、任意に置換されたシクロブチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 5】

R<sub>2</sub> が、置換されたシクロヘキシルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 6】

R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> が、X<sub>4</sub> と結合して、任意に置換された 5 員ヘテロ環又は任意に置換された 6 員ヘテロ環を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 7】

前記化合物が、式 (VII) の構造：

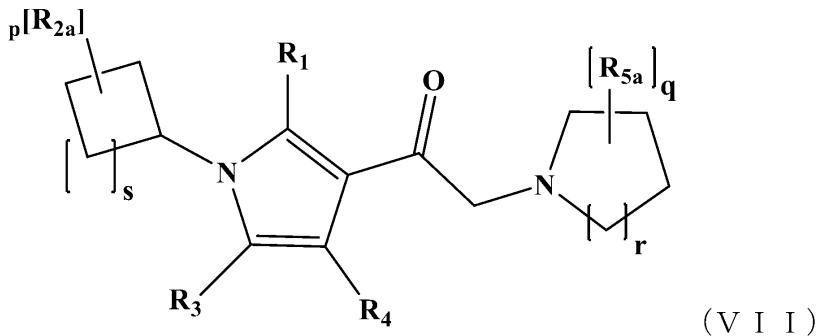
10

20

30

40

50



を有し、式中：

各 R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、及び R<sub>4</sub> が、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、及び C<sub>3～8</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R<sub>2a</sub>のそれぞれが、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、ハロ、CN、CONH<sub>2</sub>、COOH、及び COO-ベンジルからなる群から独立して選択され；

R<sub>5a</sub>のそれぞれが、水素及び OH からなる群から独立して選択され；

各 p が、独立して、0、1、又は 2 であり；

q が、0、1、又は 2 であり；

r が、1 又は 2 であり；並びに、

s が、1 又は 3 であり、

ここで、s が 3 である場合、p は 1 又は 2 であり、R<sub>2a</sub>のそれぞれが、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、ハロ、CN、CONH<sub>2</sub>、COOH、及び COO-ベンジルからなる群から独立して選択される、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。

#### 【請求項 8】

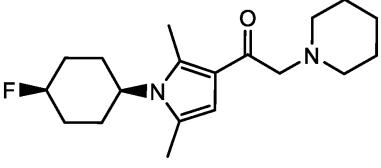
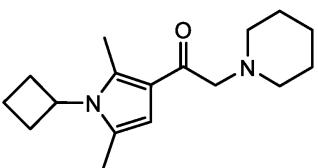
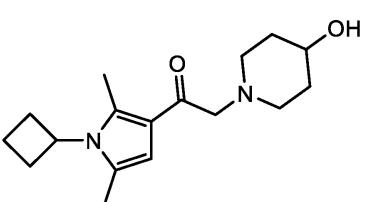
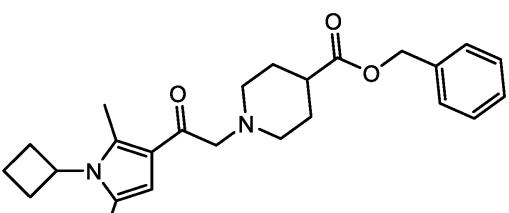
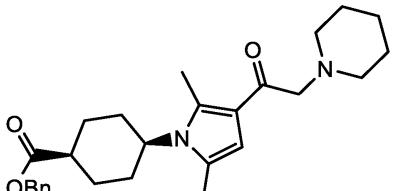
以下：

20

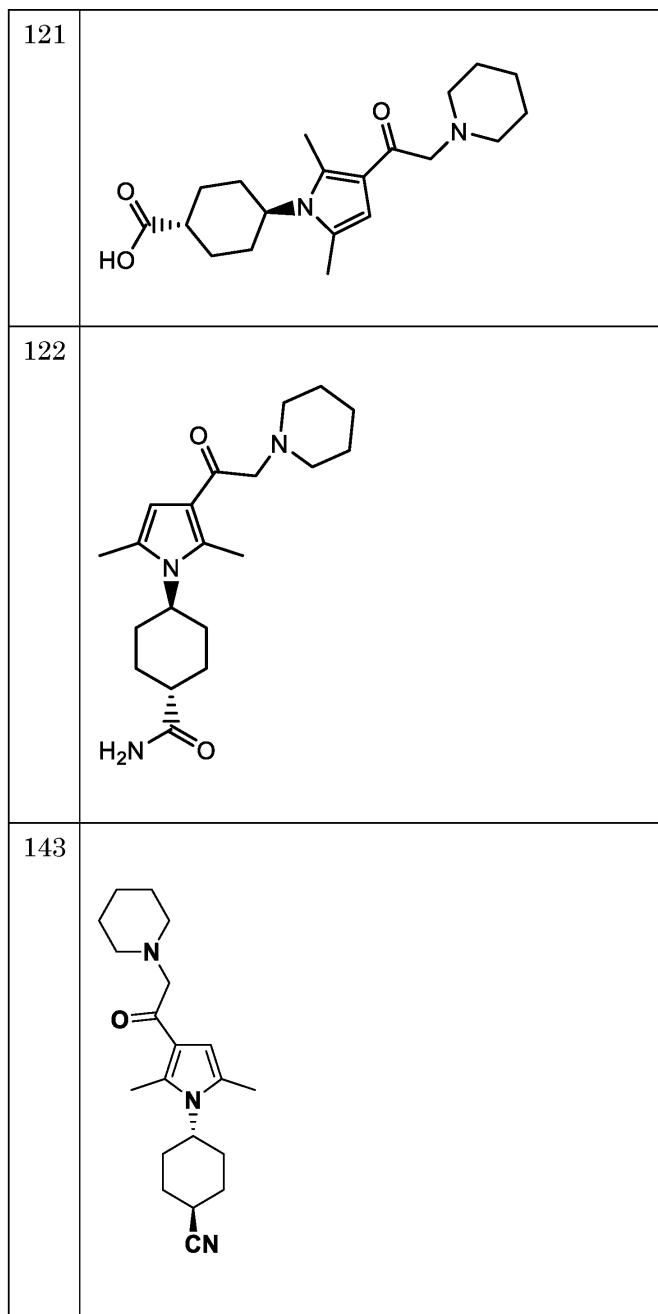
30

40

50

32		
35		10
36		20
37		30
45		40

46		
76		10
97		20
103		30
105		40



からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む、医薬組成物。

**【請求項 10】**

有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、タンパク質恒常性の機能不全に関連した状態を治療するための医薬。

**【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6月27日に出願された米国仮特許出願第62/690,554号に対する優先権の利益を主張するものであり、その開示はその全体が記載されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。

## 【背景技術】

### 【0002】

細胞は、通常、センサと経路のネットワークとを利用して、タンパク質の合成、折り畳み、輸送、凝集、及び分解の間のバランスを維持し、これはタンパク質ホメオスタシスと称される [Siti et al., *Nature* 426: 891 - 894, 2003; Ron et al., *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 519 - 529, 2007]。タンパク質ホメオスタシス又はタンパク質恒常性の細胞維持とは、プロテオームを構成する個々のタンパク質の立体構造、結合相互作用、位置、及び濃度を制御することを指す。インビボでのタンパク質の折畳みは、凝集を最小限に抑える複数のクラスのシャペロン及び折り畳み酵素を含む、折畳みポリペプチド鎖と高分子細胞成分との間の相互作用によって達成される (Wise et al., 「Cell」第131巻第809~821頁(2007年)]。特定のタンパク質が特定の細胞型で折り畳まれるかどうかは、シャペロン、折り畳み酵素、及び代謝産物などの分布、濃度、及び細胞内局在に依存する (Wise et al.)。ヒトの機能喪失疾患は、通常のタンパク質ホメオスタシスの崩壊の結果であり、典型的には、細胞の折り畳みを損なって効率的に分解させる所与のタンパク質の突然変異によって引き起こされることが多い [Cohen et al., *Nature* 426: 905 - 909, 2003]。同様に、ヒトの機能獲得疾患は、ミスフォールドされたタンパク質の蓄積といったタンパク質のホメオスタシスの崩壊の結果であり、タンパク質の凝集を引き起こすことが多い (Balch et al. (2008年)「Science」第319巻第916~919頁)。

10

20

### 【0003】

プロテアソームは、複数のサブユニットからなる巨大タンパク質複合体であり、ミスフォールドされたタンパク質を分解するプロテアーゼとして機能する。ほとんどのプロテアソーム基質は、プロテアソームによって認識されるユビキチン部分の共有結合による分解の標的となる [Lee et al. (2010年)「Nature」第467巻第7312号第179~184頁]。ユビキチン鎖が長いタンパク質は、鎖が小さいタンパク質よりもプロテアソームとの関連が強い傾向がある (Lee et al. (2010年); Proctor et al. (2007年)「BMC Systems Biology」第1巻第17頁)。ユビキチン鎖の長さはプロテアソーム関連の脱ユビキチン化酵素によって部分的に調節される。そのような哺乳動物の脱ユビキチン化酵素の1つはUsp14であり、これはプロテアソームの阻害剤として作用することが示されている (Lee et al. (2010年))。

30

### 【0004】

プロテアソーム機能不全及びタンパク質恒常性の機能不全の両方が、例えば、神経変性疾患、代謝性疾患、炎症性疾患、及びがんを含む多様な範囲の疾患に関係している。多くのそのような疾患及び状態において、プロテアソームは、ミスフォールドされた又は異常なタンパク質を分解する能力を低下させて毒性タンパク質凝集体を発生させる。その上、プロテアソーム活性の増強は、プロテアソーム活性の欠損、又はフォン・ヒッペル・リンドウ病、脊髄小脳変性症1型、アンジェルマン症候群、巨大軸索性ニューロパチ、骨パジエット病及び前頭側頭型痴呆を伴う封入体ミオパチ (inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD)、及びその他を含むがこれらに限定されない、ユビキチン-プロテアソーム経路の他の成分の活性欠損を特徴とする任意の疾患を治療可能であり得る (Lehman, N. L. (2009年)「Acta Neuropathologica」第118巻第3号第329~347頁; Weihl et al. (2007年)「Neuromuscular Disorders」第17巻第87~87頁)。プロテアソーム活性の増強はまた、プロテアソーム基質が関与し病態に寄与するが、タンパク質症の厳密な定義を満たさない疾患の治療にもなる。例えば、数多くの腫瘍性タンパク質はプロテアソーム基質であって、がんを促進するそれらの能力は、プロテアソーム活性を増強することによって潜在的に弱毒化され得る。

40

### 【0005】

50

したがって、タンパク質恒常性機能不全に関連する状態を治療するための、及び／又はプロテアソーム活性の増強に基づく治療を提供するための化合物及び医薬組成物が必要である。

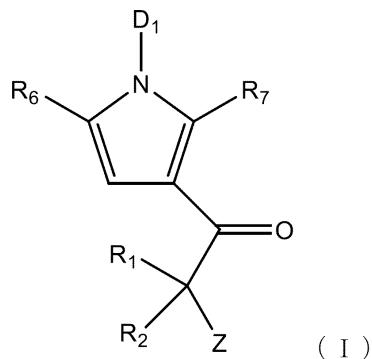
### 【発明の概要】

#### 【0006】

本発明は、本発明の化合物がUsp14を阻害するという発見に部分的に基づいている。本発明は、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)、若しくは(X)、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、それらの組成物、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態を治療する方法、プロテアソーム活性を増強する方法、及びがん又は腫瘍を治療する方法に包含される化合物に関する。  
10

#### 【0007】

一実施形態では、本発明は、式(I)を有する化合物：



10

20

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに關し、式中：

D<sub>1</sub>は、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、及び任意に置換されたナフチルからなる群から選択され；  
30

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたアリール、ハロ、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；  
40

R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからなる群から独立して選択され；

Zは、NR<sub>b</sub>R<sub>b</sub>、任意に置換されたN-ヘテロ環、及び任意に置換されたN-ヘテロアリールからなる群から選択され；

各R<sub>b</sub>は、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；  
50

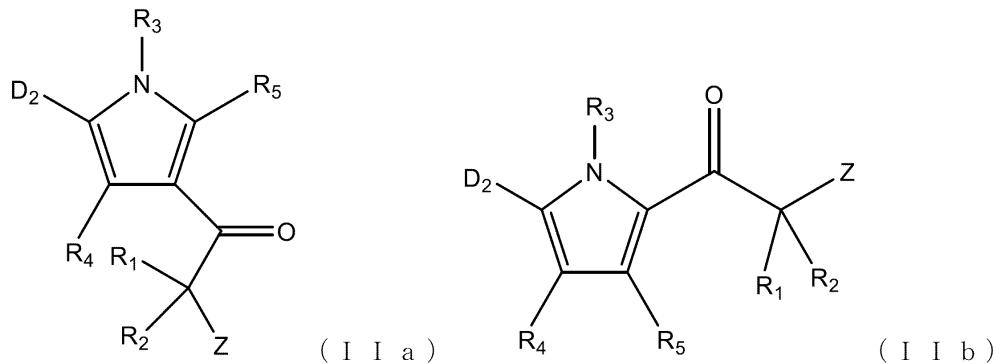
各 R<sub>c</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>d</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル R<sub>d</sub> 基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；

各 n は、独立して、0、1、又は2である。

### 【0008】

追加の実施形態では、本発明は、式(I I a)又は式(I I b)を有する化合物：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

D<sub>2</sub> は、任意に置換されたアリール及び任意選択に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> のそれぞれは、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、N<sub>3</sub>、ハロ、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>d</sub>R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub> のそれぞれは、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからなる群から独立して選択され；

Z は、NR<sub>b</sub>R<sub>b</sub>、任意に置換された N - ヘテロ環、及び任意に置換された N - ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R<sub>b</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>c</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>

10

20

30

40

50

$\alpha$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_1$   $\alpha$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{11}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル  $R_d$  基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

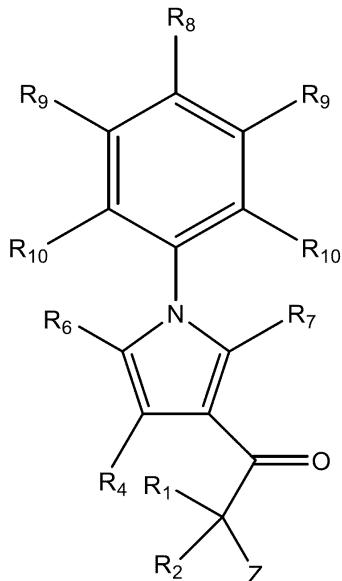
各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0009】

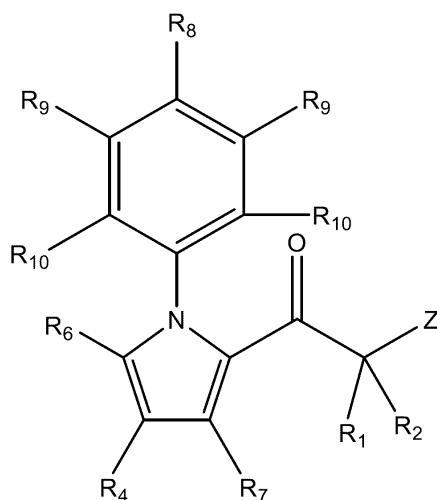
更に追加の実施形態では、本発明は、以下の表1に示される化合物に関する。

#### 【0010】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(IIIa)又は(IIIb)を有する化合物：



(IIIa)



(IIIb)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

$R_1$  及び  $R_2$  のそれぞれは、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=N)R_dR_c$ 、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

$R_4$  は、水素及び任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルからなる群から独立して選択され；

$R_6$  及び  $R_7$  のそれぞれは、任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立して選択され；

$R_8$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$

10

20

30

40

50

アルケニル、ハロ、 $\text{O R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、及び $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d$ からなる群から選択され；

各 $\text{R}_9$ は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；

各 $\text{R}_{10}$ は、水素及び任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルからなる群から選択され；

$\text{Z}$ は、 $\text{NR}_b\text{R}_b$ 、任意に置換された6員N-ヘテロアリール及び任意に置換されたN-ヘテロ環からなる群から選択され；

各 $\text{R}_b$ は、水素、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルキル、任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

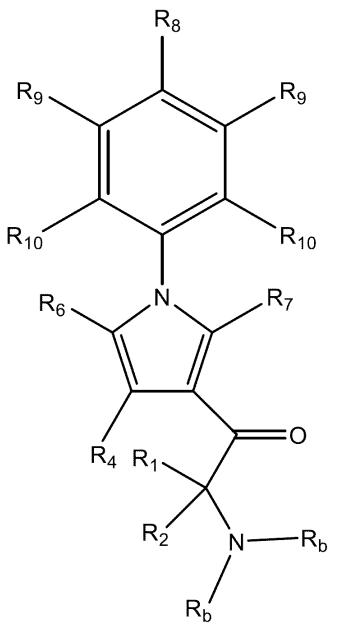
各 $\text{R}_c$ は、水素、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルキル、任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 $\text{R}_d$ は、水素、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルキル、任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル $\text{R}_d$ 基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各 $n$ は、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0011】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IV)を有する：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中：

$\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ のそれぞれは、水素、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルキル、任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、 $\text{N}_3$ 、 $\text{OR}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$

10

20

30

40

50

、  $C(O)R_c$ 、  $C(O)C(O)R_c$ 、  $C(O)NR_dR_d$ 、  $NR_dC(O)R_c$ 、  $NR_dS(O)_nR_c$ 、  $N(R_d)(COOR_c)$ 、  $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、  $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、  $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、  $NR_dS(O)_nR_c$ 、  $S(O)_nNR_dR_d$ 、  $OC(O)R_c$ 、  $OC(O)OR_c$ 、  $(C=NR_d)R_c$ 、 任意に置換されたヘテロ環、 及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

$R_4$  は、 水素及び任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルからなる群から独立して選択され；

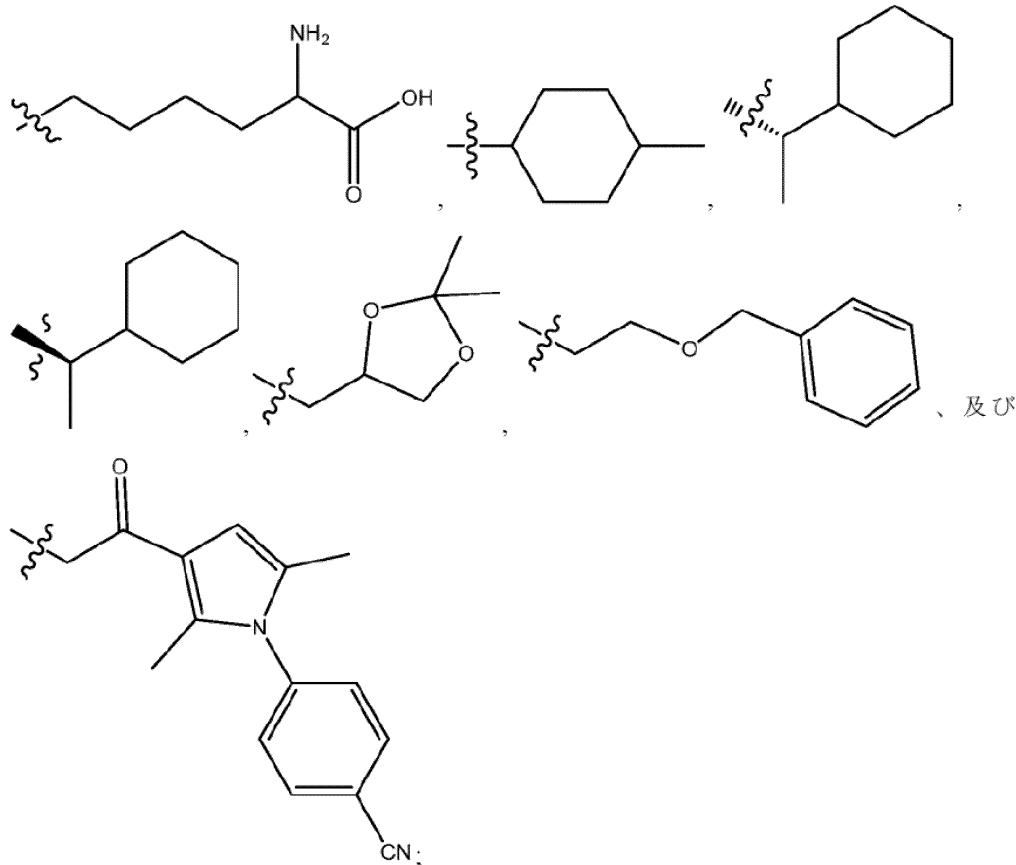
$R_6$  及び  $R_7$  のそれぞれは、 任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立して選択され；

$R_8$  は、 水素、 任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルケニル、 ハロ、  $OR_c$ 、  $C(O)OR_c$ 、  $CN$ 、  $S(O)_nR_c$ 、 及び  $S(O)_nNR_dR_d$  からなる群から選択され；

各  $R_9$  は、 水素及びハロからなる群から独立して選択され；

各  $R_{10}$  は、 水素及び任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルからなる群から選択され；

各  $R_b$  は、 水素、  $-CH_3$ 、  $-CH_2CH_2OH$ 、  $-CH_2CHOHCH_2OH$ 、 シクロプロピル、 シクロヘプチル、



からなる群から独立して選択され；

各  $R_c$  は、 水素、 任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、 任意に置換されたヘテロ環、 任意に置換されたアリール、 及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各  $R_d$  は、 水素、 任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$

10

20

30

40

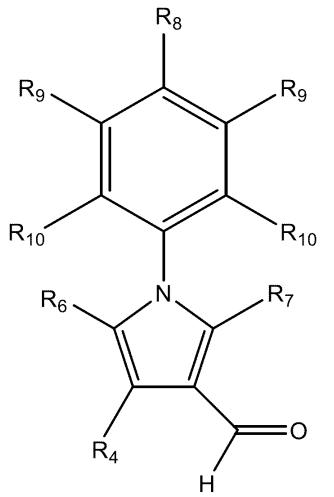
50

アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル R<sub>d</sub> 基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各 n は、独立して、0、1、又は2である。

### 【0012】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(V)を有する：



(V) ;

10

20

30

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、ここで、

R<sub>4</sub> は、水素又は任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は、水素、メチル、エチル、メトキシ、及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

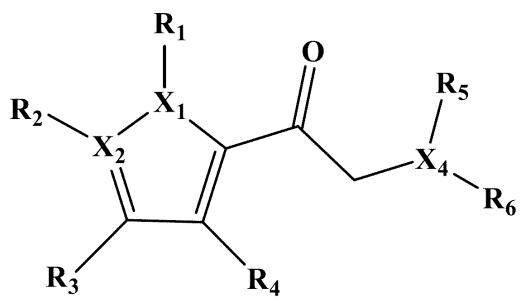
R<sub>8</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、ハロ、OR<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、及びS(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub> からなる群から選択され；

各 R<sub>9</sub> は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；そして、

各 R<sub>10</sub> は、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからなる群から選択される。

### 【0013】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(VI)を有する化合物：



(VI)

40

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに關し、式中：

X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は、独立して炭素又は窒素であり、ここで、X<sub>1</sub> 又は X<sub>2</sub> のうち1つは窒素であり；

50

$X_4$  は、N 又は C ( $R_7$ ) であり；

$R_1$  は、水素又は  $C_{1~4}$  アルキルであり；

$R_2$  は、水素、任意に置換された  $C_{1~4}$  アルキル、及び任意に置換された  $C_{3~8}$  シクロアルキルからなる群から選択され；

各  $R_3$  及び  $R_4$  は、水素、 $C_{1~4}$  アルキル、及び  $C_{3~8}$  シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

各  $R_5$  及び  $R_6$  は、水素、任意に置換された  $C_{1~C_{10}}$  アルキル、任意に置換された  $C_{2~C_{10}}$  アルケニル、任意に置換された  $C_{2~C_{10}}$  アルキニル、任意に置換された  $C_{1~C_{10}}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_{3~C_{12}}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_{3~C_{12}}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、 $R_5$  及び  $R_6$  は、 $X_4$  と結合して、任意に置換された 5 員ヘテロ環、任意に置換された 6 員ヘテロ環、任意に置換された 5 員ヘテロアリール、又は任意に置換された 6 員ヘテロアリールを形成し、そして、

$R_7$  は、水素又は  $C_{1~4}$  アルキルであり；

ここで、任意に置換された  $R_2$ 、 $R_5$ 、及び  $R_6$  の置換基は、 $OR_c$  又は  $NR_dR_d$  で任意に置換された  $C_{1~4}$  アルキル； $CN$ ；ハロ； $C_{1~4}$  ハロアルキル； $C_{2~4}$  アルキニル； $C_{4~6}$  シクロアルキル； $C_{1~4}$  アルキルで任意に置換された 5 員ヘテロシクリル； $OR_c$ ； $COR_c$ ； $COOR_c$ ； $NR_dR_d$ ； $CONR_dR_d$ ； $OCONR_dR_d$ ； $S(O)nR_c$ ；及び、 $S(O)_nNR_dR_d$  からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各  $R_c$  は、水素、フェニル又は  $CONR_dR_d$  で任意に置換された  $C_{1~4}$  アルキル； $C_{1~4}$  ハロアルキル；フェニル；及び  $-CH_3$  又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

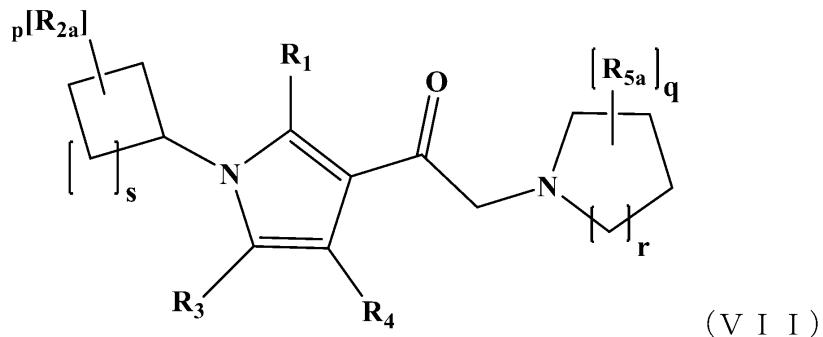
各  $R_d$  は、水素、 $C_{1~4}$  アルキル、 $COOC_{1~4}$  アルキル、 $C_{3~C_{12}}$  シクロアルキル、及び  $-OCC_{1~4}$  アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つの  $R_d$  は、窒素と共に、3~6 員ヘテロシクリルを形成し；

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0014】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(VII)を有する化合物：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

各  $R_1$ 、 $R_3$ 、及び  $R_4$  は、水素、 $C_{1~4}$  アルキル、及び  $C_{3~8}$  シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

$R_{2a}$  のそれぞれは、水素、 $C_{1~4}$  アルキル、 $C_{1~4}$  ハロアルキル、ハロ、 $CN$ 、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、及び  $COO-$ ベンジルからなる群から選択され；

$R_{5a}$  のそれぞれは、水素及び  $OH$  からなる群から選択され；

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2であり；

$q$  は、0、1、又は2であり；

10

20

30

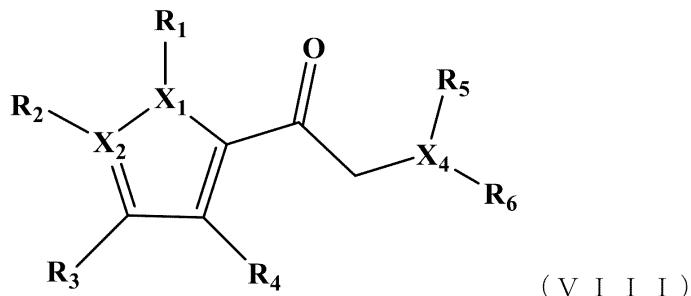
40

50

r は、1 又は 2 であり；並びに、  
s は、1、2、又は 3 である。

【0015】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(VIII)を有する化合物：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

$X_1$  及び  $X_2$  は、独立して炭素又は窒素であり、ここで、 $X_1$  又は  $X_2$  のうち 1 つは窒素であり；

$X_4$  は、N 又は C( $R_7$ ) であり；

$R_1$  は、任意に置換された  $C_{1~4}$  アルキル、任意に置換された  $C_{3~8}$  シクロアルキル、及び任意に置換された  $C_{5~6}$  アリールからなる群から選択され；

$R_2$  は、水素又は  $C_{1~4}$  アルキルであり；

各  $R_3$  及び  $R_4$  は、水素、 $C_{1~4}$  アルキル、及び  $C_{3~8}$  シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

各  $R_5$  及び  $R_6$  は、水素、任意に置換された  $C_{1~C_{10}}$  アルキル、任意に置換された  $C_{2~C_{10}}$  アルケニル、任意に置換された  $C_{2~C_{10}}$  アルキニル、任意に置換された  $C_{1~C_{10}}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_{3~C_{12}}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_{3~C_{12}}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、 $R_5$  及び  $R_6$  は、 $X_4$  と結合して、任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロ環、又は任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールを形成し；そして、

$R_7$  は、水素又は  $C_{1~4}$  アルキルであり；

ここで、任意に置換された  $R_1$ 、 $R_5$ 、及び  $R_6$  の置換基は、 $OR_c$  又は  $NR_dR_d$  で任意に置換された  $C_{1~4}$  アルキル； $CN$ ；ハロ； $C_{1~4}$  ハロアルキル； $C_{2~4}$  アルキニル； $C_{4~6}$  シクロアルキル； $C_{1~4}$  アルキルで任意に置換された 5 員ヘテロシクリル； $OR_c$ ； $COR_c$ ； $COOR_c$ ； $NR_dR_d$ ； $CONR_dR_d$ ； $OCONR_dR_d$ ； $S(O)_nR_c$ ；及び、 $S(O)_nNR_dR_d$  からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各  $R_c$  は、水素、フェニル又は  $CONR_dR_d$  で任意に置換された  $C_{1~4}$  アルキル； $C_{1~4}$  ハロアルキル；フェニル、及び  $-CH_3$  又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

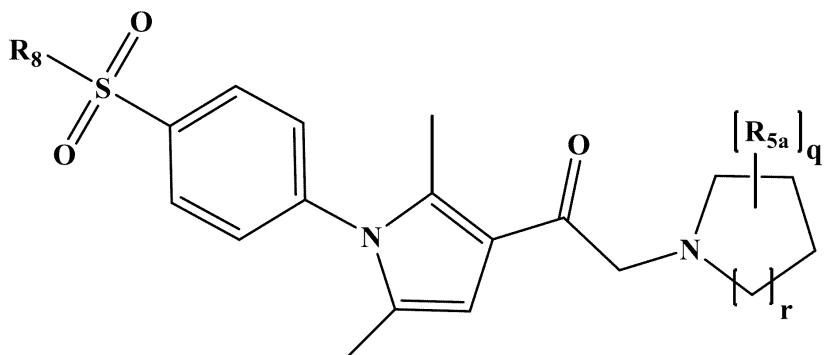
各  $R_d$  は、水素、 $C_{1~4}$  アルキル、 $COOC_{1~4}$  アルキル、 $C_{3~C_{12}}$  シクロアルキル、及び  $-OC_{1~4}$  アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2 つの  $R_d$  は、窒素と共に、3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各  $n$  は、独立して、0、1、又は 2 である。

【0016】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(IIX)を有する化合物：



( IX )

10

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>～4アルキル又はN R<sub>8a</sub> R<sub>8b</sub>であり、ここで、R<sub>8a</sub>は、-OC<sub>1</sub>～4アルキルで任意に置換された、水素、C<sub>5</sub>～6アリール、及び5～6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sub>5a</sub>のそれぞれは、水素、OR<sub>c</sub>又はNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル、ハロ、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、OR<sub>c</sub>、COOR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC ONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、及びS(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>からなる群から選択され；

各R<sub>c</sub>は、水素、フェニル又はCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、フェニル、及び-CH<sub>3</sub>又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各R<sub>d</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～4アルキル、COOC<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、及び-OCH<sub>3</sub>で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つのR<sub>d</sub>は共にヘテロシクリルを形成し；

各nは、独立して、0、1、又は2であり；

qは、0、1、又は2であり；そして、

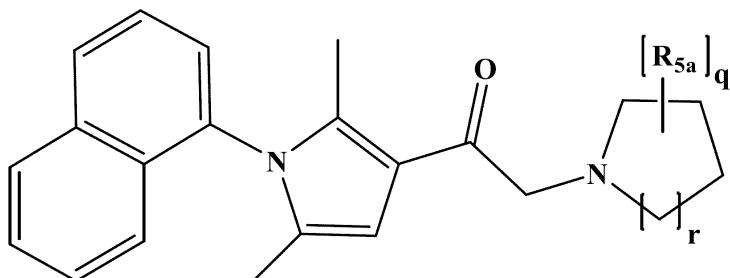
rは、1又は2である。

20

30

### 【0017】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(X)を有する化合物：



( X )

40

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

R<sub>5a</sub>のそれぞれは、水素、OR<sub>c</sub>又はNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル、ハロ、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、OR<sub>c</sub>、COOR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC ONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、及びS(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>からなる群から選択され；

各R<sub>c</sub>は、水素、フェニル又はCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、フェニル、及び-CH<sub>3</sub>又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

50

各 R<sub>d</sub> は、水素、C<sub>1</sub>~4アルキル、COOC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>シクロアルキル、及び-OCH<sub>3</sub>で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つのR<sub>d</sub>は共にヘテロシクリルを形成し；

各nは、独立して、0、1、又は2であり；

qは、0、1、又は2であり；そして、

rは、1又は2である。

#### 【0018】

追加の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体又は賦形剤と、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらのいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと、を含む医薬組成物に関する。 10

#### 【0019】

追加の態様では、本発明は、Usp14タンパク質を、有効量の式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらの任意の式の任意の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと、Usp14タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害するのに充分な量で接触させることを含む、Usp14タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害する方法に関する。 20

#### 【0020】

更に別の実施形態では、本発明は、細胞を、有効量の式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらのいずれかの式の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと、プロテアソームによるタンパク質分解を増強するのに充分な量で接触させることを含む、細胞中のプロテアソームによるタンパク質分解を増強する方法に関する。 20

#### 【0021】

追加の実施形態では、本発明は、有効量の式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれら任意の式の任意の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該患者に投与することを含む、タンパク質恒常性の機能不全に関する状態に罹患している患者を治療する方法を包含する。 30

#### 【0022】

別の態様では、本発明は、有効量の式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらの任意の式の任意の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるプロテアソーム機能を増強する方法に関する。 40

#### 【0023】

更なる実施形態では、本発明は、対象におけるプロテアソーム活性の欠損又はユビキチン-プロテアソーム経路の他の成分の欠損を特徴とする状態を治療するための方法であって、有効量の式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらの任意の式の任意の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該対象に投与することを含む、方法に関する。 40

#### 【0024】

更に別の実施形態では、本発明は、それを必要とする対象におけるがん又は腫瘍を治療する方法であって、有効量の式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらの任意の式の任意の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該対象に投与することを含む、方法に関する。 50

I b)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらの任意の式の任意の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該対象に投与することを含む、方法を包含する。

#### 【0025】

更なる態様では、本発明は、以下：

薬学的に許容される担体又は賦形剤；と、

タンパク質恒常性制御因子及び薬理学的シャペロンからなる群から選択される薬剤；と、  
式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIId)、(IV)、(V)  
、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物X)、又は  
それらの任意の式の任意の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと、を含む医薬組成物である。  
10

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0026】

本発明の好ましい実施形態の説明は以下の通りである。

#### 【0027】

本明細書で使用される場合、単語「a」及び「an」とは、特に明記しない限り、1つ又は複数を含むことを意味する。例えば、用語「細胞(a cell)」とは、単一の細胞と2つ以上の細胞の組合せとの両方を包含する。

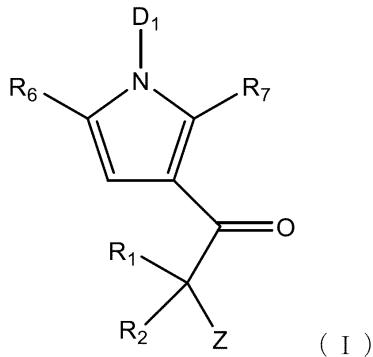
#### 【0028】

式(I)の化合物

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、それらの医薬組成物、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態の治療におけるそれらの使用方法、プロテアソーム活性を増強する方法、及びがん又は腫瘍を治療するための方法に関する。  
20

#### 【0029】

一実施形態では、本発明は、式(I)を有する化合物：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

D<sub>1</sub>は、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、及び任意に置換されたナフチルからなる群から選択され；  
40

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、N<sub>3</sub>、八口、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(50

$O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、( $C = NR_d$ ) $R_c$ 、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

$R_6$  及び  $R_7$  のそれぞれは、任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立して選択され；

$Z$  は、 $NR_bR_b$ 、任意に置換された  $N$ -ヘテロ環、及び任意に置換された  $N$ -ヘテロアリールからなる群から選択され；

各  $R_b$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各  $R_c$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル  $R_d$  基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

### 【0030】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物において、任意に置換された  $Z$ 、 $D_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$ 、及び  $R_7$  の置換基は、 $OR_c$  又は  $NR_dR_d$  で任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキル； $CN$ ；ハロ； $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル； $C_2 \sim C_4$  アルキニル； $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル； $C_1 \sim C_4$  アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル； $OR_c$ ； $COR_c$ ； $COO$   $R_c$ ； $NR_dR_d$ ； $C_1 \sim C_4$  アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル； $OR_c$ ； $COR_c$ ； $COO$   $R_c$ ； $NR_dR_d$  からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各  $R_c$  は、水素、フェニル又は  $C_1 \sim C_4$  アルキル； $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル；フェニル；及び  $-CH_3$  又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

各  $R_d$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、及び  $-OC_1 \sim C_4$  アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つの  $R_d$  は、窒素と共に、3～6員ヘテロシクリルを形成し；

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

### 【0031】

いくつかの実施形態では、本発明は、 $D_1$  が、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグである、式(I)の化合物に関する。いくつかの実施形態では、 $D_1$  は、任意に置換されたメチル又は任意に置換されたエチルである。いくつかの実施形態では、 $D_1$  は、 $-CH_2CF_3$  である。

### 【0032】

更に追加の実施形態では、本発明は、 $D_1$  が、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラ

10

20

30

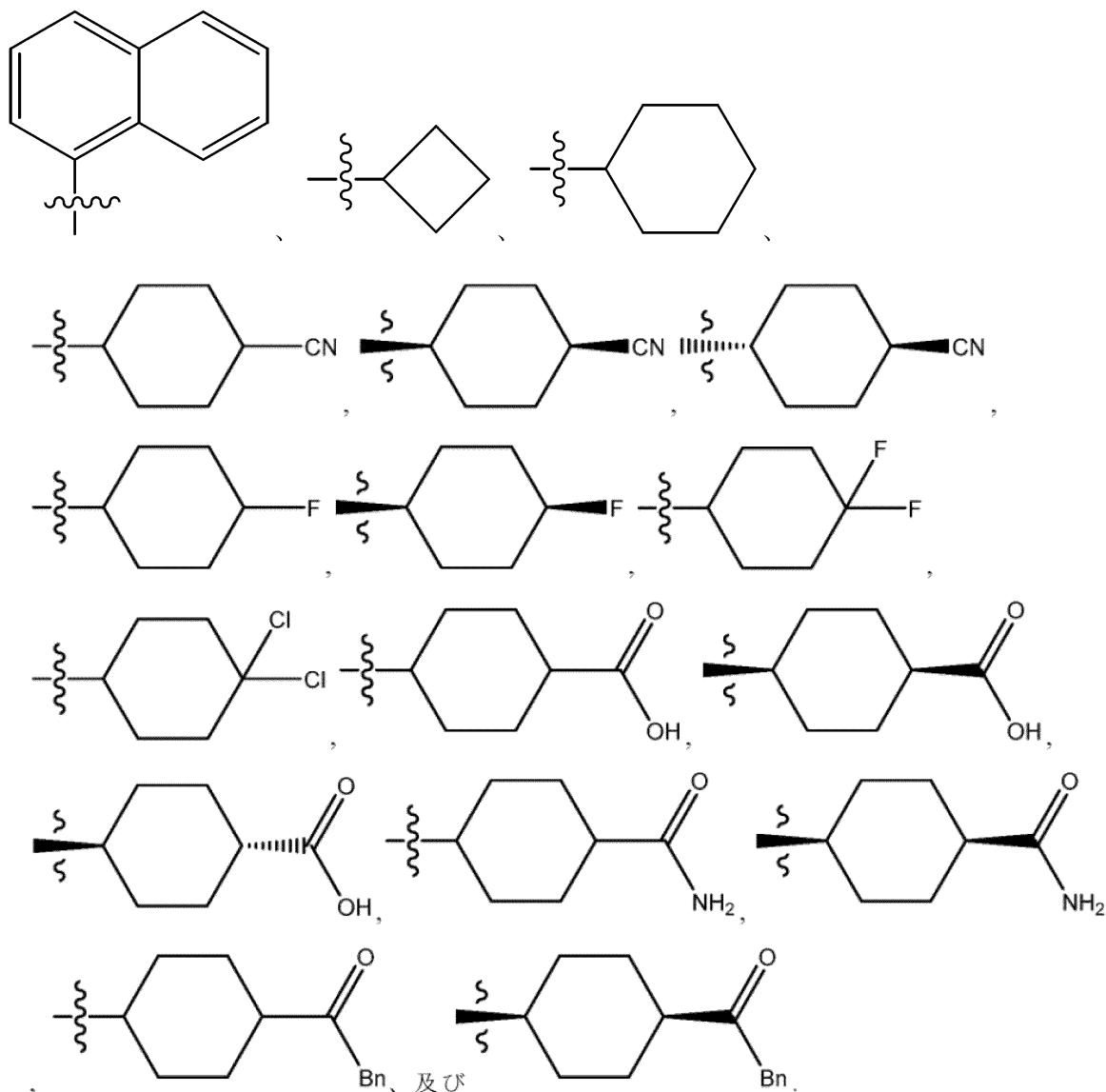
40

50

ツグである、式(I)の化合物に関する。いくつかの実施形態では、D<sub>1</sub>は、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルである。追加の実施形態では、D<sub>1</sub>は、任意に置換されたシクロブチル、任意に置換されたシクロペンチル、又は任意に置換されたシクロヘキシルである。ある特定の実施形態では、D<sub>1</sub>は、任意に置換されたシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、本発明は、D<sub>1</sub>が任意に置換されたナフチルである、式(I)の化合物に関する。

## 【0033】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、又はプロドラッグに関し、式中、D<sub>1</sub>は、以下：



からなる群から選択される。

## 【0034】

ある特定の態様では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、又はプロドラッグに関し、式中、D<sub>1</sub>は、任意に置換されたナフチルである。

## 【0035】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(Ia)又は式(Ib)の化合物：

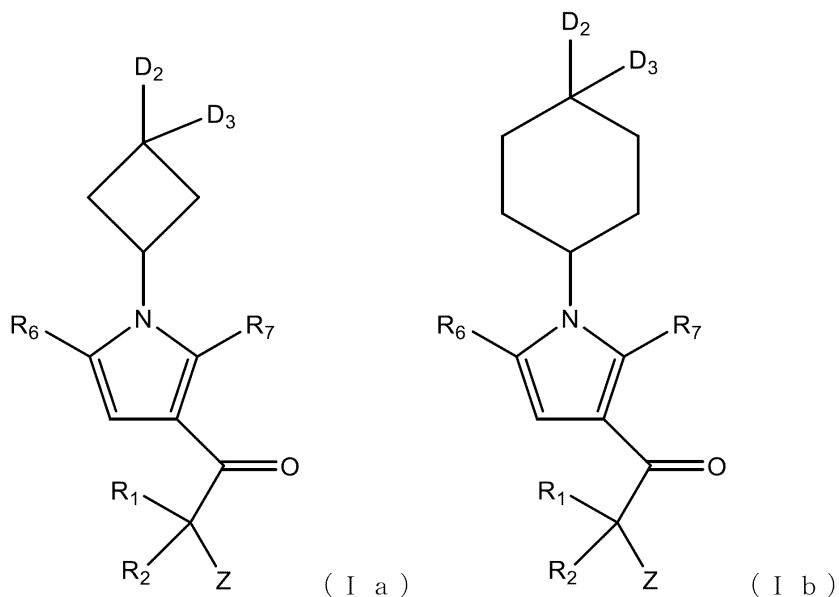
10

20

30

40

50



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに關し：

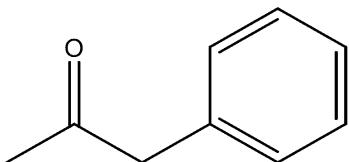
式中：

$R_1$  及び  $R_2$  のそれぞれは、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、 $N_3$ 、ハロ、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $(C=N R_d)R_c$ 、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され：

R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され  
;

Zは、N R<sub>b</sub> R<sub>b</sub>、任意に置換されたN-ヘテロ環、及び任意に置換されたN-ヘテロアリールからなる群から選択され；

$D_2$  及び  $D_3$  は、水素、CN、フルオロ、クロロ、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、及び



からなる群からそれぞれ独立して選択され；

各  $R_c$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され：

各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$

アルコキシ、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナルR<sub>d</sub>基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各nは、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0036】

いくつかの実施形態では、式(Ia)又は式(Ib)の化合物において、任意に置換されたZ、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>の置換基は、OR<sub>c</sub>又はNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル；CN；ハロ；C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル；C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル；C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル；C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル；OR<sub>c</sub>；COR<sub>c</sub>；COOR<sub>c</sub>；NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；OCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>；及び、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各R<sub>c</sub>は、水素、フェニル又はCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル；フェニル；及び-CH<sub>3</sub>又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

各R<sub>d</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、COOC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、及び-O-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つのR<sub>d</sub>は、窒素と共に、3～6員ヘテロシクリルを形成し；

各nは、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0037】

更に追加の実施形態では、本発明は、式(I)、(Ia)、若しくは(Ib)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>はメチル及びエチルからそれぞれ独立して選択される。追加の態様では、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それぞれメチルである。

#### 【0038】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(Ia)、若しくは(Ib)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを対象とし、式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)、R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択される。更に追加の実施形態では、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、水素及び任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルからそれぞれ独立して選択される。いくつかの態様では、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれ水素である。

#### 【0039】

更に追加の実施形態では、化合物は、式(I)、(Ia)、若しくは(Ib)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、ZはNR<sub>b</sub>R<sub>b</sub>である。ある特定の態様では、各R<sub>b</sub>は、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、及び任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択される。

#### 【0040】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I)、(Ia)、若しくは(Ib)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッ

10

20

30

40

50

グであり、式中、Zは任意に置換されたN-ヘテロ環である。いくつかの態様では、Zは、1-ピロリジニル又は1-ピペリジニルであり、それぞれが任意に置換されている。

**【0041】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I)、(Ia)、若しくは(Ib)、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを有し、式中、Zは、O、S、及びNからなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する任意に置換された5員N-ヘテロ環である。

**【0042】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I)、(Ia)、若しくは(Ib)、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを有し、式中、Zは、O、S、及びNからなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する任意に置換された6員N-ヘテロ環である。

10

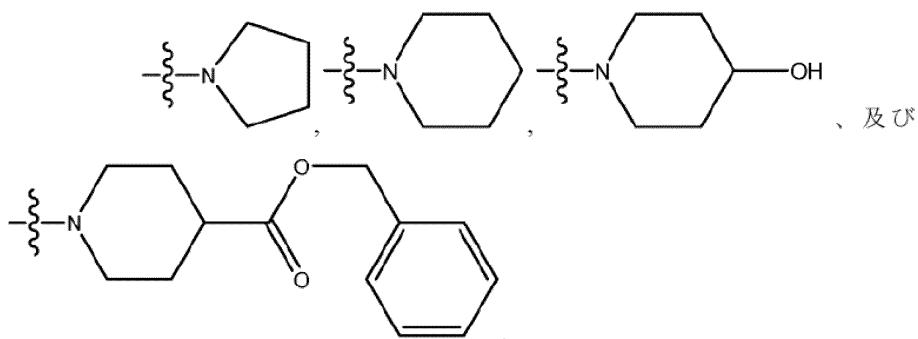
**【0043】**

追加の実施形態では、化合物は、式(I)、(Ia)、若しくは(Ib)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、Zは任意に置換された1-ピロリジニル又は任意に置換された1-ピペリジニルであり、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>はそれぞれメチルであり、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ水素である。

**【0044】**

いくつかの態様では、化合物は、式(I)、(Ia)、若しくは(Ib)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、Zは、

20



30

からなる群から選択される。

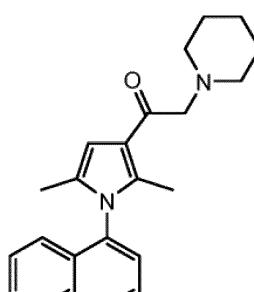
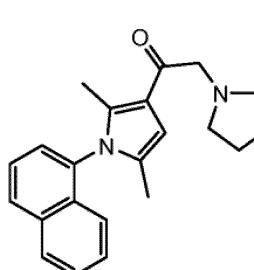
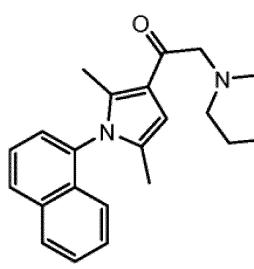
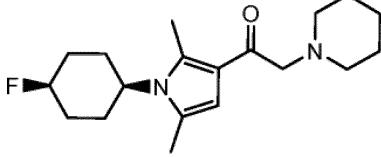
**【0045】**

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の表1に記載の化合物から選択される。

40

50

【表 1】

化合物番号	化学構造
5	
8	
9	
32	

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造
35	
36	
37	
45	
46	
65	

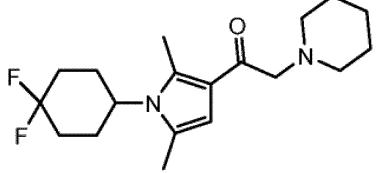
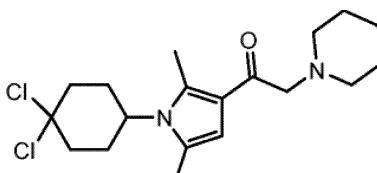
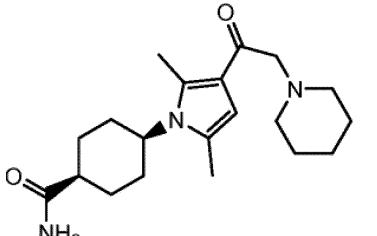
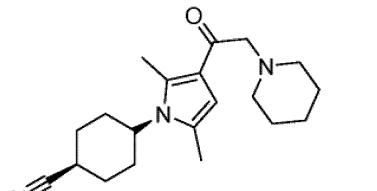
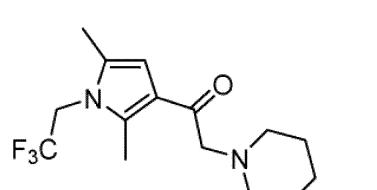
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造
76	
97	
103	
105	
107	

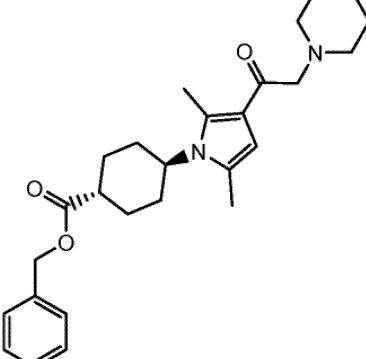
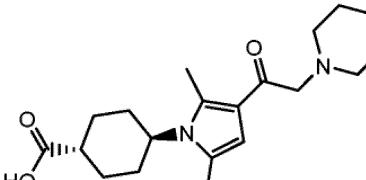
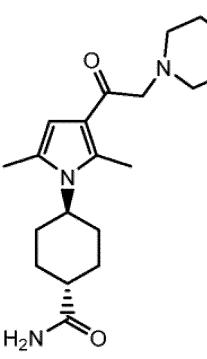
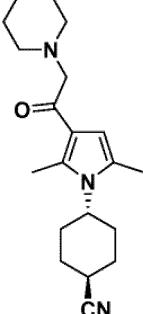
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造
120	
121	
122	
143	

## 【0046】

式(IIa)又は(IIb)の化合物

いくつかの実施形態では、本発明は、式(IIa)若しくは(IIb)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、それらの医薬組成物、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態の治療におけるそれらの使用方法、プロテアソーム活性を増強する方法、及びがん又は腫瘍を治療するための方法に関する。

## 【0047】

本発明は更に、式(IIa)若しくは(IIb)を有する化合物：

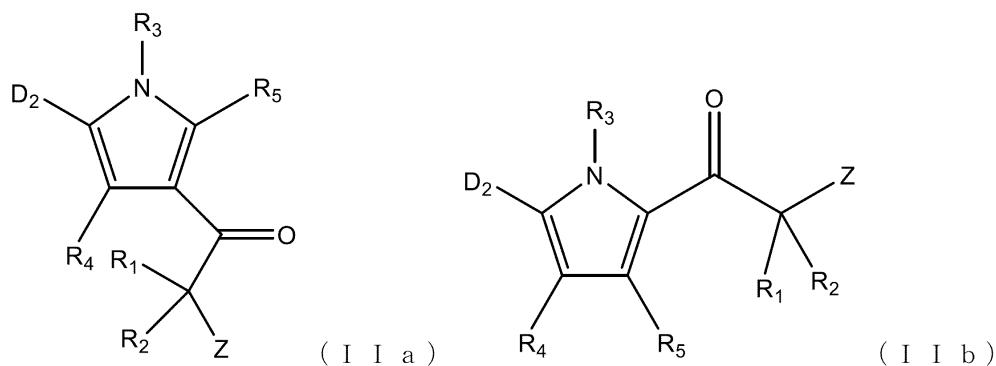
10

20

30

40

50



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

D<sub>2</sub>は、任意に置換されたアリール及び任意選択に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> のそれぞれは、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、N<sub>3</sub>、ハロ、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(OR<sub>c</sub>)、C(O)C(OR<sub>c</sub>)、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され：

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub>のそれぞれは、水素及び任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルからなる群から独立して選択され；

Zは、N R<sub>b</sub> R<sub>b</sub>、任意に置換されたN - ヘテロ環、及び任意に置換されたN - ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R<sub>b</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換された ヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換された ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>c</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換された ヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換された ヘテロアリールからなる群から独立して選択され：

各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル  $R_d$  基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

( 0 0 4 8 )

いくつかの実施形態では、式(I-1a)又は(I-1b)の化合物において、任意に置換基

されたZ、D<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub>の置換基は、OR<sub>c</sub>又はNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル；CN；ハロ；C<sub>1～4</sub>ハロアルキル；C<sub>2～4</sub>アルキニル；C<sub>4～6</sub>シクロアルキル；C<sub>1～4</sub>アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル；OR<sub>c</sub>；COR<sub>c</sub>；COOR<sub>c</sub>；NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；OCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>；及び、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各R<sub>c</sub>は、水素、フェニル又はCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル；C<sub>1～4</sub>ハロアルキル；フェニル；及び-CH<sub>3</sub>又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

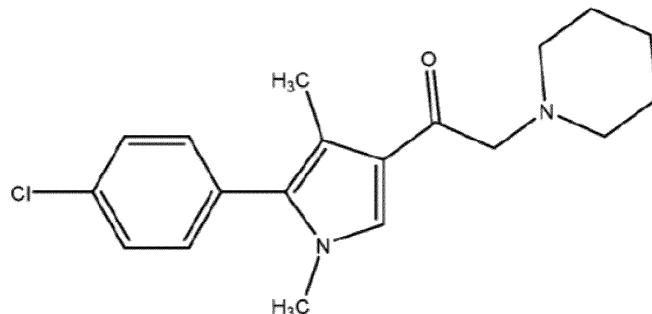
各R<sub>d</sub>は、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、COOC<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>3～C12</sub>シクロアルキル、及び-O-C<sub>1～4</sub>アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つのR<sub>d</sub>は、窒素と共に、3～6員ヘテロシクリルを形成し；

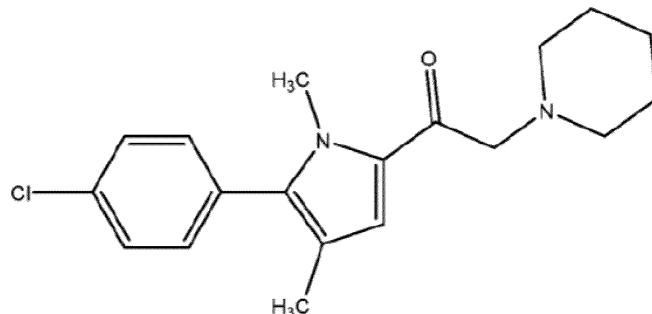
各nは、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(IId)若しくは(IIf)を有する化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関するが、但し、化合物は以下：



又は



ではない。

#### 【0050】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(IId)若しくは(IIf)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関する、式中、D<sub>2</sub>は任意に置換されたフェニルである。

#### 【0051】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(IId)若しくは(IIf)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関する、式中、D<sub>2</sub>は

10

20

30

40

50



である。

#### 【0052】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I a)若しくは式(I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを対象とし、式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)NR<sub>d</sub>R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択される。更に追加の実施形態では、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、水素及び任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルからそれぞれ独立して選択される。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれ水素である。  
10

#### 【0053】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I a)若しくは(I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中、R<sub>5</sub>は水素である。

#### 【0054】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I a)若しくは(I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからそれぞれ独立して選択される。更に追加の実施形態では、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それぞれメチルである。  
30

#### 【0055】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I a)若しくは(I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中、ZはNR<sub>b</sub>R<sub>b</sub>である。いくつかの態様では、各R<sub>b</sub>は、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、及び任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択される。

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I a)若しくは(I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中、Zは、任意に置換されたN-ヘテロ環である。ある特定の態様では、Zは、任意に置換された1-ピロリジニル又は任意に置換された1-ピペリジニルである。  
40

#### 【0057】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I a)若しくは(I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中、Zは、O、S、及びNからなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する任意に置換された5員N-ヘテロ環である。

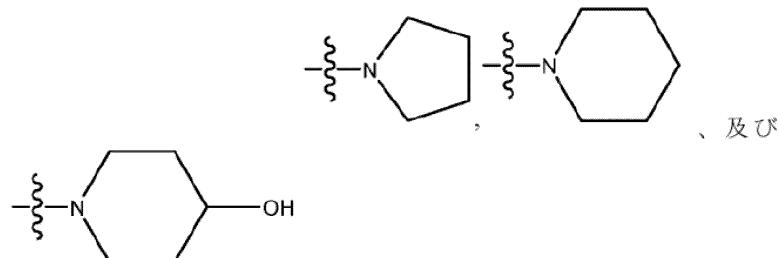
#### 【0058】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I a)若しくは(I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し  
50

、式中、Zは、O、S、及びNからなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する任意に置換された6員N-ヘテロ環である。

**【0059】**

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I a)若しくは(I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中、Zは、



からなる群から選択される。

**【0060】**

本発明は更に、以下の表2に示される化合物を包含する。

**【表2】**

20

化合物番号	化学構造
92	
94	
95	

30

**【0061】**

式(I I I a)又は(I I I b)の化合物

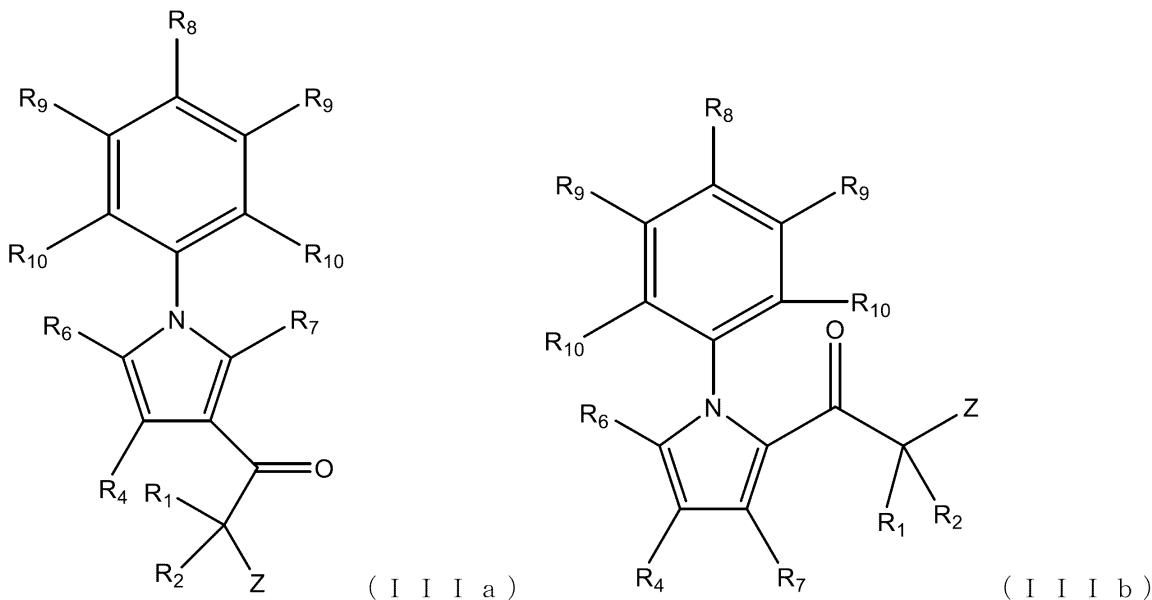
いくつかの実施形態では、本発明は、式(I I I a)若しくは(I I I b)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、それらの医薬組成物、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態の治療におけるそれらの使用方法、プロテアソーム活性を増強する方法、及びがん又は腫瘍を治療するための方法に関する。

40

**【0062】**

本発明は更に、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有する化合物：

50



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され：

R<sub>4</sub>は、水素及び任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルからなる群から独立して選択され；

R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され  
;

R<sub>8</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、ハロ、OR<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、及び S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub> からなる群から選択され；

各 R<sub>9</sub> は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；

各  $R_{1-10}$  は、水素及び任意に置換された  $C_{1-10}$  アルキルからなる群から選択され；

Zは、N R<sub>b</sub> R<sub>b</sub>、任意に置換された6員N-ヘテロアリール及び任意に置換されたN-ヘテロ環からなる群から選択され；

各 R<sub>b</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各  $R_c$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から

独立して選択され；

各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル  $R_d$  基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0063】

いくつかの実施形態では、式(IIIa)又は(IIIb)の化合物において、任意に置換された  $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、及び  $R_{10}$  の置換基は、 $OR_c$  又は  $NR_dR_d$  で任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキル； $CN$ ；ハロ； $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル； $C_2 \sim C_4$  アルキニル； $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル； $C_1 \sim C_4$  アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル； $OR_c$ ； $COR_c$ ； $COOR_c$ ； $NR_dR_d$ ； $CNR_dR_d$ ； $OCONR_dR_d$ ； $S(O)_nR_c$ ；及び、 $S(O)_nNR_dR_d$  からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各  $R_c$  は、水素、フェニル又は  $CNR_dR_d$  で任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキル； $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル；フェニル；及び  $-CH_3$  又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

各  $R_d$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $COOC_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、及び  $-OC_1 \sim C_4$  アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つの  $R_d$  は、窒素と共に、3～6員ヘテロシクリルを形成し；

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0064】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIIa)若しくは(IIIb)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、水素及び任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルからそれぞれ独立して選択される。

#### 【0065】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIIa)若しくは(IIIb)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ水素である。

#### 【0066】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIIa)若しくは(IIIb)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_4$  は、水素又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。

#### 【0067】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIIa)若しくは(IIIb)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_4$  は、水素又はメチルである。

#### 【0068】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIIa)若しくは(IIIb)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_6$  及び  $R_7$  は、水素、メチル、エチル、メトキシ、及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立して選択される。

#### 【0069】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIIa)若しくは(IIIb)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ

10

20

30

40

50

であり、式中、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それぞれメチルである。

**【0070】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I II a)若しくは(I II b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>は、それぞれ水素である。

**【0071】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I II a)若しくは(I II b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>は、それぞれメチルである。

**【0072】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I II a)若しくは(I II b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、Zは、任意に置換されたN-ヘテロ環である。

**【0073】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I II a)若しくは(I II b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、Zは、O、S、及びNからなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する任意に置換された5員N-ヘテロ環である。

**【0074】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I II a)若しくは(I II b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、Zは、O、S、及びNからなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する任意に置換された6員N-ヘテロ環である。

**【0075】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I II a)若しくは(I II b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、Zは、それぞれ任意に置換された1-ピロリジニル又は1-ペペリジニルである。

**【0076】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I II a)若しくは(I II b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、

Zは、

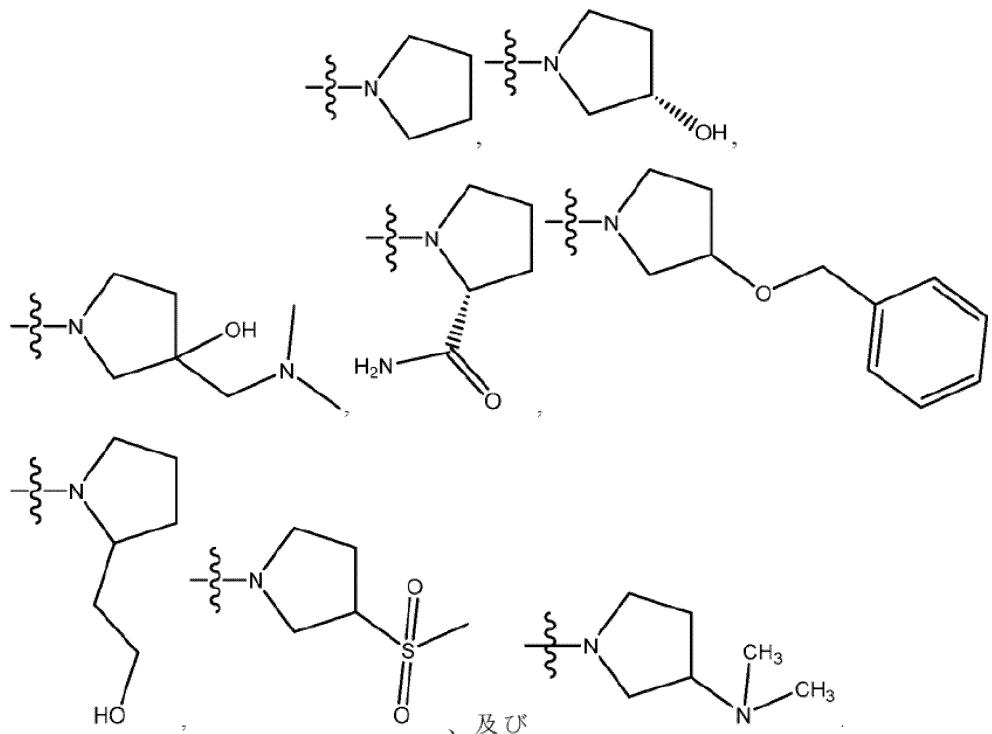
10

20

30

40

50

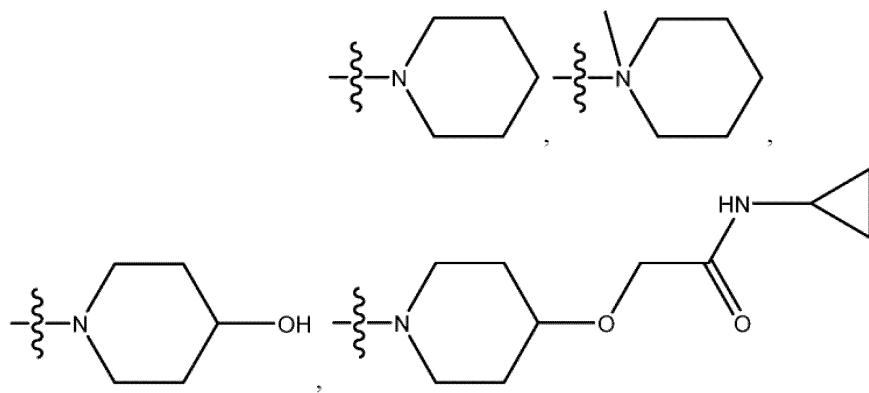


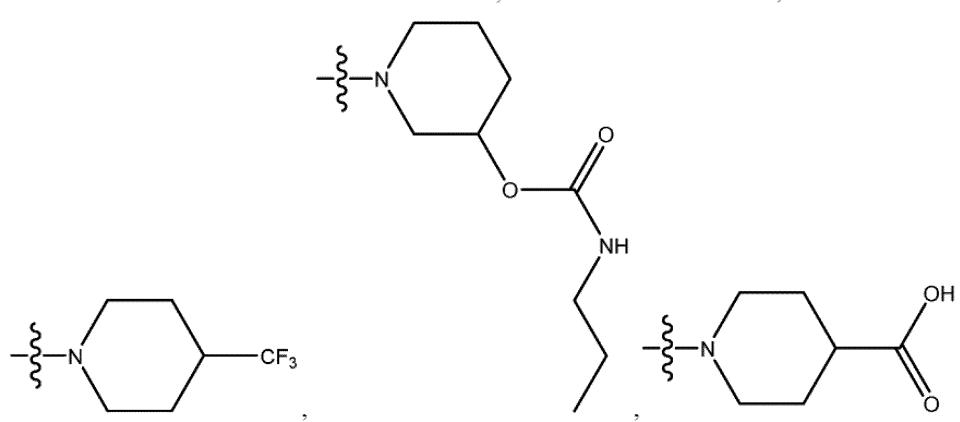
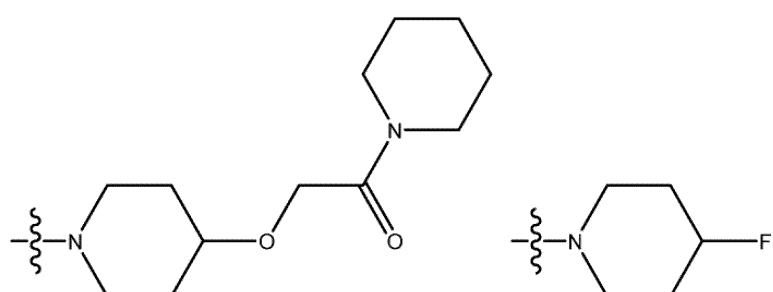
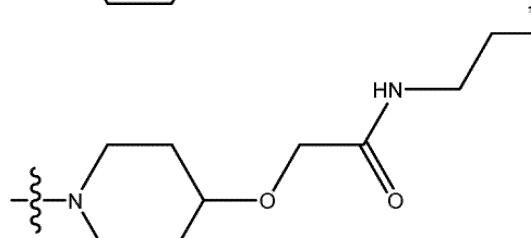
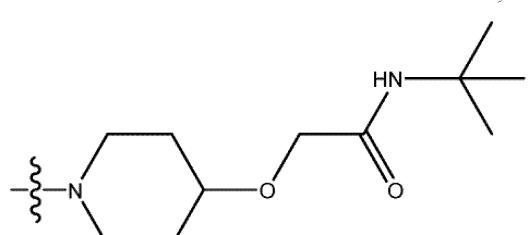
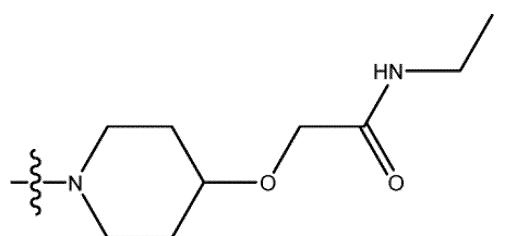
からなる群から選択される。

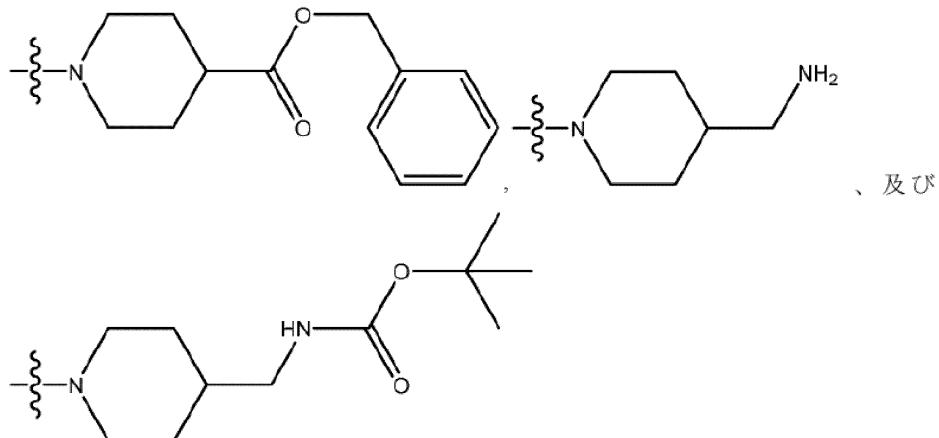
**【0077】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、

Zは、







からなる群から選択される。

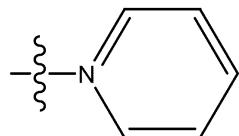
**【0078】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、Zは、任意に置換されたN-ヘテロアリールである。

**【0079】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、

Zは、



30

である。

**【0080】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、Zは、NR<sub>b</sub>R<sub>b</sub>である。

**【0081】**

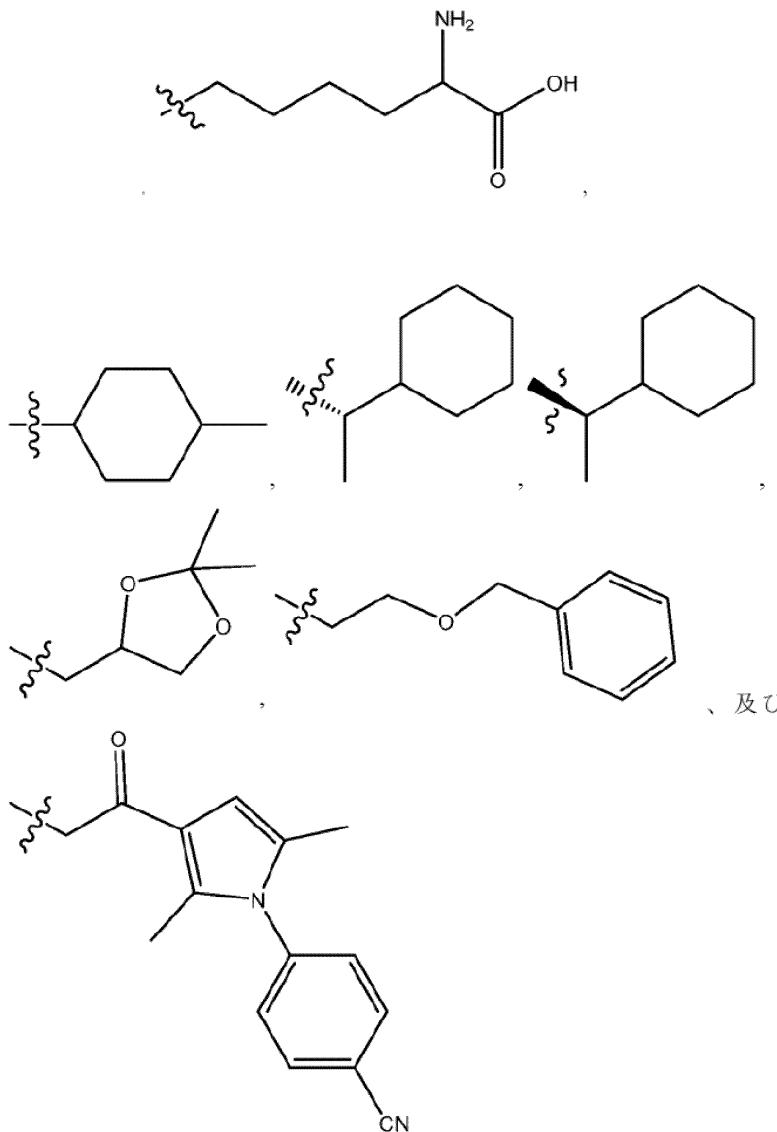
いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、各R<sub>b</sub>は、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、及び任意に置換されたC<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択される。

**【0082】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、各R<sub>b</sub>は、水素、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、シクロヘプチル、

40

50



からなる群から独立して選択される。

**【0083】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、各R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は、水素である。

**【0084】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、各R<sub>9</sub>は水素であり、各R<sub>10</sub>は、独立して、水素、クロロ、又はフルオロである。

**【0085】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、各R<sub>9</sub>はメチルであり、各R<sub>10</sub>は水素である。

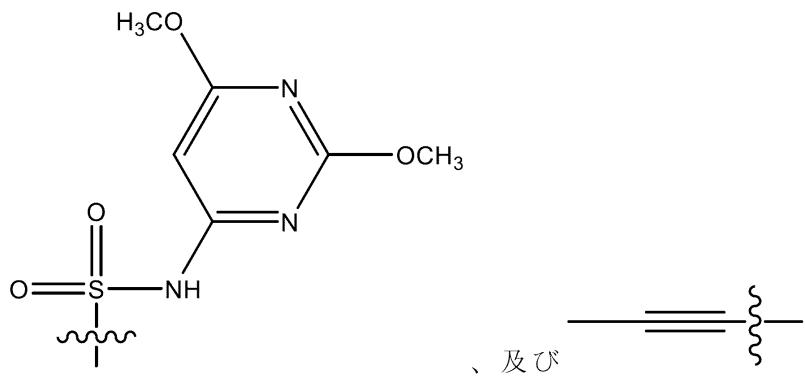
**【0086】**

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I a)若しくは(I I I b)を有するか、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、各R<sub>8</sub>は、水素、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、-CN、-OC

40

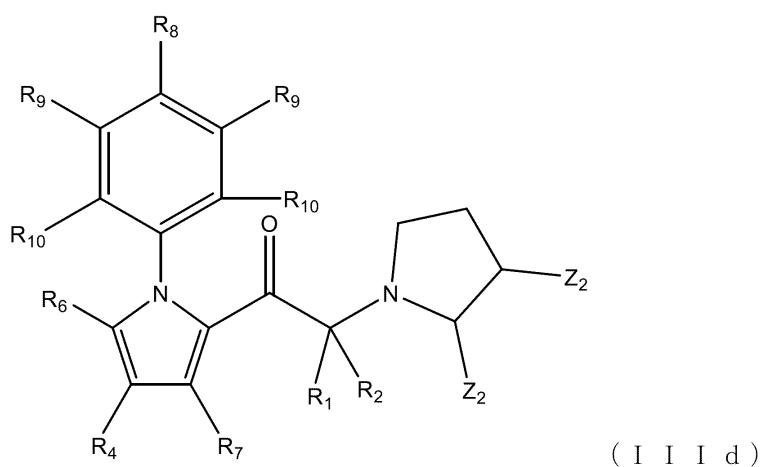
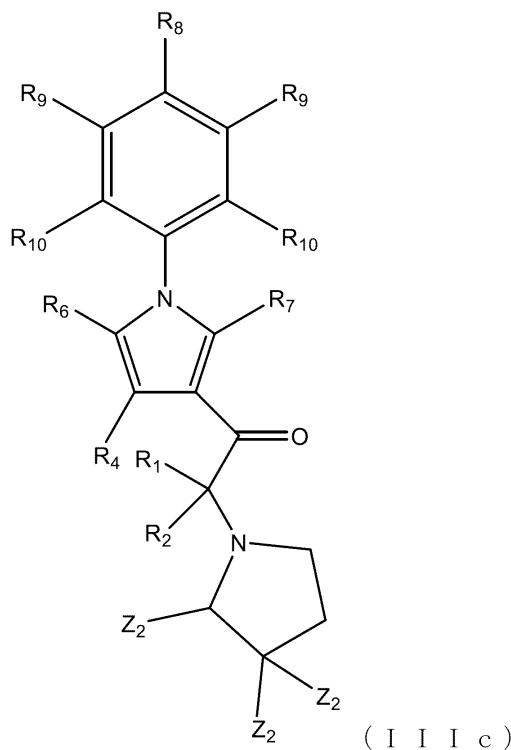
50

H<sub>3</sub>、 - C F<sub>3</sub>、 - O C F<sub>3</sub>、 - C O O H、 - S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、



からなる群から選択される。

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I c)、式(I I I d)、式(I I I e)、又は式(I I I f)：



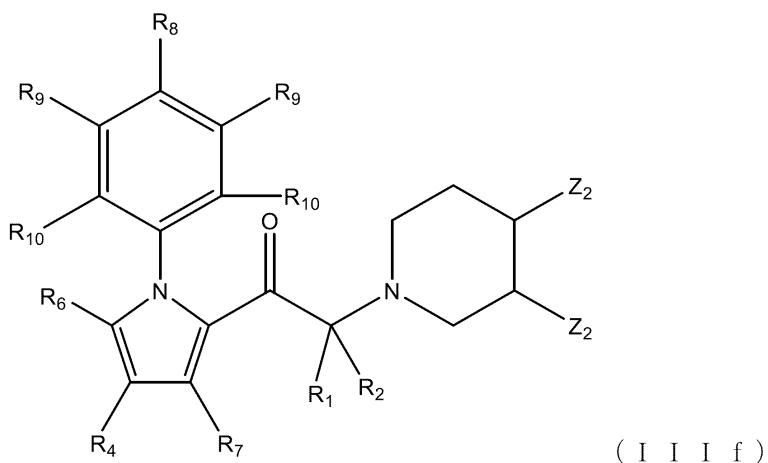
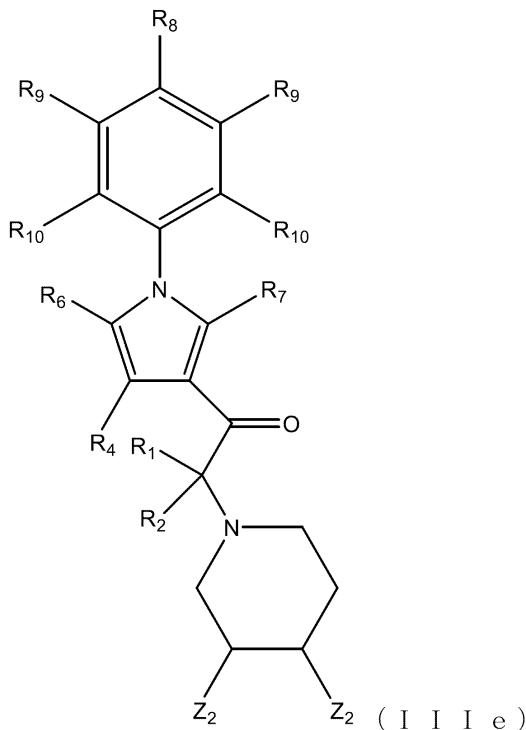
10

20

30

40

50



を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり；

式中：

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> のそれぞれは、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R<sub>4</sub> は、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからなる群から独立して選択され；

40

50

R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され；

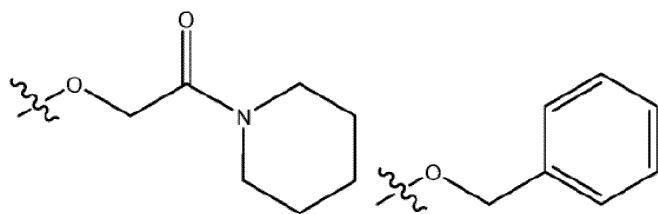
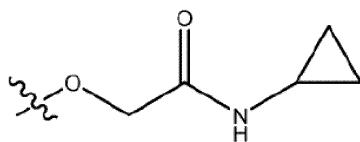
R<sub>8</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、ハロ、OR<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、及び S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub> からなる群から選択され；

各 R<sub>9</sub> は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>10</sub> は、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからなる群から選択され；

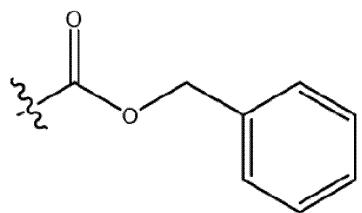
各 Z<sub>2</sub> は、水素、ヒドロキシ、-F、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10

、



20

、及び



30

からなる群から独立して選択され；

各 R<sub>b</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>c</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>d</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル R<sub>d</sub> 基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各 n は、独立して、0、1、又は2である。

40

50

## 【0087】

いくつかの実施形態では、式(I I I c)、式(I I I d)、式(I I I e)、又は式(I I I f)の化合物において、任意に置換されたZ<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、及びR<sub>10</sub>の置換基は、OR<sub>c</sub>又はNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>~4アルキル；CN；ハロ；C<sub>1</sub>~4ハロアルキル；C<sub>2</sub>~4アルキニル；C<sub>4</sub>~6シクロアルキル；C<sub>1</sub>~4アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル；OR<sub>c</sub>；COR<sub>c</sub>；COOR<sub>c</sub>；NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；OCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>；及び、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各R<sub>c</sub>は、水素、フェニル又はCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>~4アルキル；C<sub>1</sub>~4ハロアルキル；フェニル；及び-CH<sub>3</sub>又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

各R<sub>d</sub>は、水素、C<sub>1</sub>~4アルキル、COOC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>シクロアルキル、及び-O-C<sub>1</sub>~4アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つのR<sub>d</sub>は、窒素と共に、3~6員ヘテロシクリルを形成し；

各nは、独立して、0、1、又は2である。

## 【0088】

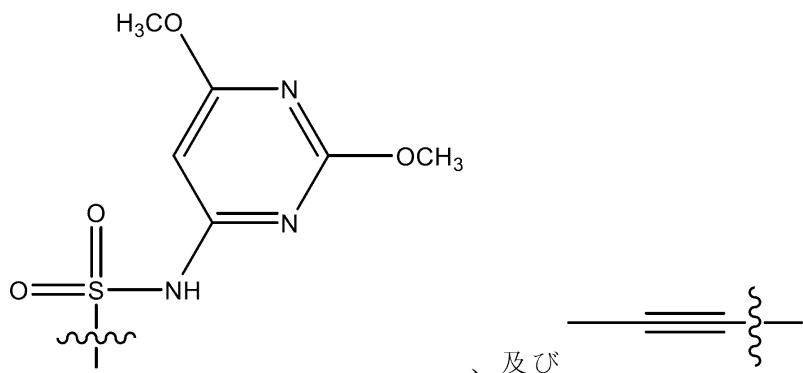
いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I c)、式(I I I d)、式(I I I e)、若しくは式(I I I f)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、各Z<sub>2</sub>は、独立して水素又はヒドロキシルであり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、及びR<sub>9</sub>の各々は、水素であり；各R<sub>10</sub>は、メチルであり；R<sub>8</sub>は、-COOH、クロロ、又はCNである。

## 【0089】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I c)、式(I I I d)、式(I I I e)、若しくは式(I I I f)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、各Z<sub>2</sub>は、独立して水素又はヒドロキシルであり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、及びR<sub>10</sub>の各々は水素であり；R<sub>6</sub>は、メチル又はエチルであり；並びに、R<sub>8</sub>-COOH、クロロ、又はCNである。

## 【0090】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I c)、式(I I I d)、式(I I I e)、若しくは式(I I I f)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、各Z<sub>2</sub>は、独立して水素又はヒドロキシルであり；R<sub>4</sub>は水素であり；R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は、水素又はハロであり、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>の各々は、メチルであり、並びにR<sub>8</sub>は、水素、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、-CN、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-COOH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、



からなる群から選択される。

## 【0091】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I I g)若しくは式(I I I h)：

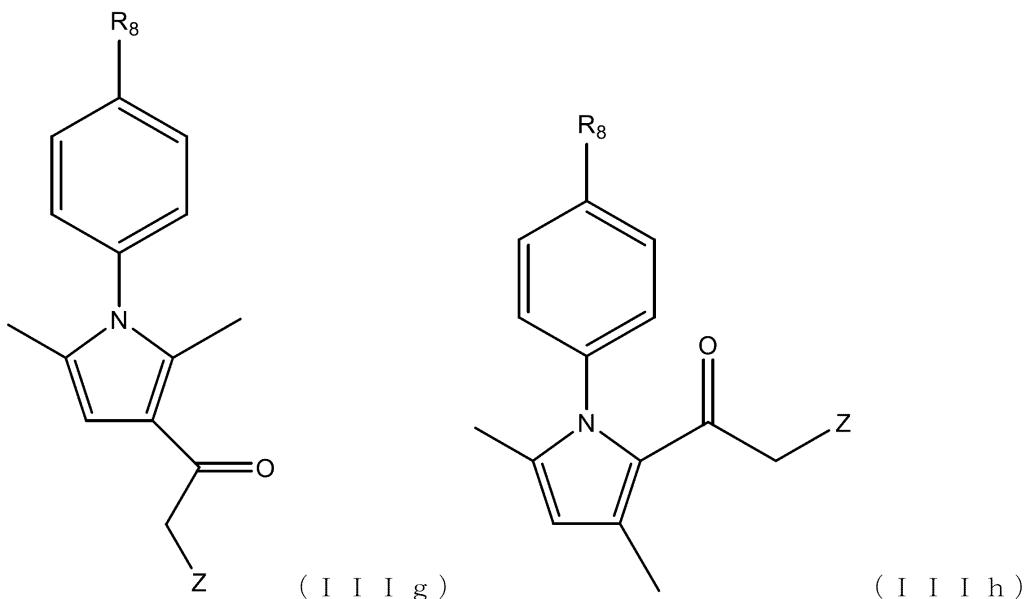
10

20

30

40

50

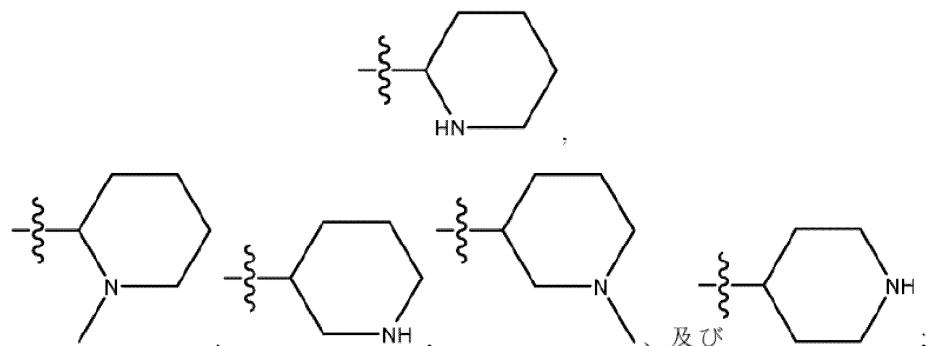


又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに關し：

式中：

$R_8$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルケニル、ハロ、 $OR_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $S(O)_nR_c$  及び  $S(O)_nNR_dR_d$  からなる群から選択され；

ここで、 $Z$  は、



からなる群から選択され；

各  $R_c$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され：

各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル  $R_d$  基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2であり：

但し、化合物は以下：



ではない。

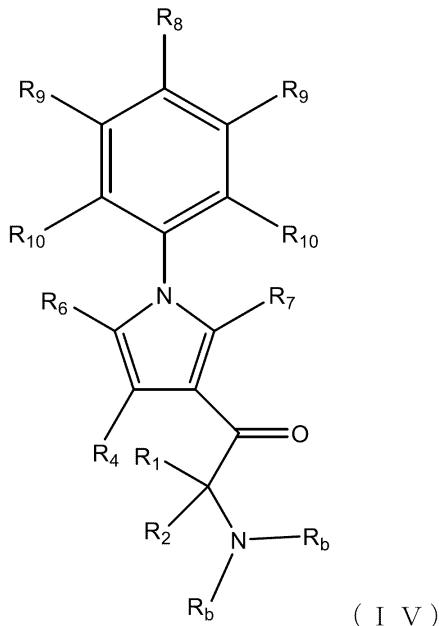
**【0092】**

式(I I I g)若しくは(I I I h)、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを有する化合物のいくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>は、クロロである。

**【0093】**

式(IV)の化合物

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IV)を有する：



を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり；

式中：

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R<sub>4</sub>は、水素及び任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルからなる群から独立して選択され；

10

20

30

40

50

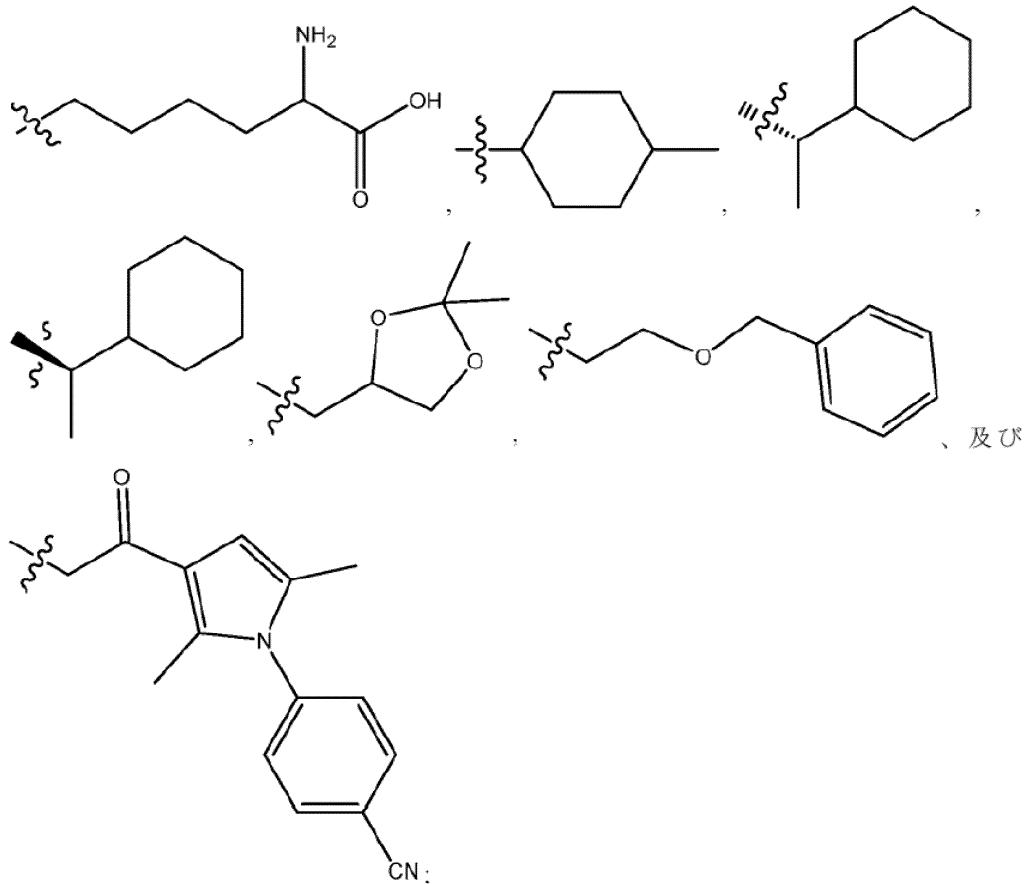
R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され；

R<sub>8</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、ハロ、OR<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、及び S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub> からなる群から選択され；

各 R<sub>9</sub> は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>10</sub> は、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからなる群から選択され；

各 R<sub>b</sub> は、水素、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、シクロヘプチル、



からなる群から独立して選択され；

各 R<sub>c</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>d</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル R<sub>d</sub> 基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各 n は、独立して、0、1、又は2である。

【0094】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物において、任意に置換された R<sub>b</sub>、R<sub>1</sub>

50

、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、及び $R_{10}$ の置換基は、 $OR_c$ 又は $NR_dR_d$ で任意に置換された $C_{1~4}$ アルキル； $CN$ ；ハロ； $C_{1~4}$ ハロアルキル； $C_{2~4}$ アルキニル； $C_{4~6}$ シクロアルキル； $C_{1~4}$ アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル； $OR_c$ ； $COR_c$ ； $COOR_c$ ； $NR_dR_d$ ； $CONR_dR_d$ ； $OCONR_dR_d$ ； $S(O)_nR_c$ ；及び、 $S(O)_nNR_dR_d$ からなる群からそれぞれ独立して選択され；ここで、各 $R_c$ は、水素、フェニル又は $CONR_dR_d$ で任意に置換された $C_{1~4}$ アルキル； $C_{1~4}$ ハロアルキル；フェニル；及び- $CH_3$ 又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

各 $R_d$ は、水素、 $C_{1~4}$ アルキル、 $COOC_{1~4}$ アルキル、 $C_{3~C_{12}}$ シクロアルキル、及び- $OC_{1~4}$ アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つの $R_d$ は、窒素と共に、3~6員ヘテロシクリルを形成し；

各 $n$ は、独立して、0、1、又は2である。

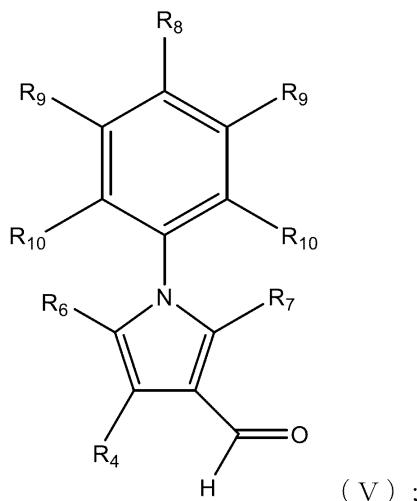
#### 【0095】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IV)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_4$ は水素であり；各 $R_6$ 及び $R_7$ はメチルであり；各 $R_9$ 及び $R_{10}$ はそれぞれ水素であり； $R_8$ は $CN$ である。

#### 【0096】

式(V)の化合物

いくつかの実施形態では、化合物は、式(V)を有する：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、ここで、

$R_4$ は、水素又は任意に置換された $C_{1~C_4}$ アルキルであり；

$R_6$ 及び $R_7$ は、水素、メチル、エチル、メトキシ、及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R_8$ は、水素、任意に置換された $C_{1~C_{10}}$ アルキル、任意に置換された $C_{1~C_{10}}$ アルケニル、ハロ、 $OR_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $S(O)_nR_c$ 、及び $S(O)_nNR_dR_d$ からなる群から選択され；

各 $R_9$ は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；そして、

各 $R_{10}$ は、水素及び任意に置換された $C_{1~C_{10}}$ アルキルからなる群から選択される。

#### 【0097】

いくつかの実施形態では、式(V)の化合物において、任意に置換された $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、及び $R_{10}$ の置換基は、 $OR_c$ 又は $NR_dR_d$ で任意に置換された $C_{1~4}$

10

20

30

40

50

アルキル；C N；ハロ；C<sub>1</sub>～4ハロアルキル；C<sub>2</sub>～4アルキニル；C<sub>4</sub>～6シクロアルキル；C<sub>1</sub>～4アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル；O R<sub>c</sub>；C O R<sub>c</sub>；C O O R<sub>c</sub>；N R<sub>d</sub> R<sub>d</sub>；C O N R<sub>d</sub> R<sub>d</sub>；O C O N R<sub>d</sub> R<sub>d</sub>；S(O)<sub>n</sub> R<sub>c</sub>；及び、S(O)<sub>n</sub> N R<sub>d</sub> R<sub>d</sub>からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各R<sub>c</sub>は、水素、フェニル又はC O N R<sub>d</sub> R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル；C<sub>1</sub>～4ハロアルキル；フェニル；及び-C H<sub>3</sub>又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

各R<sub>d</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～4アルキル、C O O C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、及び-O C<sub>1</sub>～4アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つのR<sub>d</sub>は、窒素と共に、3～6員ヘテロシクリルを形成し；

各nは、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0098】

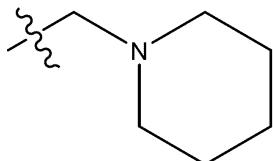
いくつかの実施形態では、化合物は、式(V)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、R<sub>4</sub>、R<sub>9</sub>、及びR<sub>10</sub>の各々は、水素であり；R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、メチルであり；R<sub>8</sub>は、クロロ又はシアノである。

#### 【0099】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(V)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、R<sub>4</sub>は、任意に置換されたメチルであり；R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>の各々は、それぞれ水素であり；R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、メチルであり；R<sub>8</sub>は、クロロ又はシアノである。

#### 【0100】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(V)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、R<sub>4</sub>は、

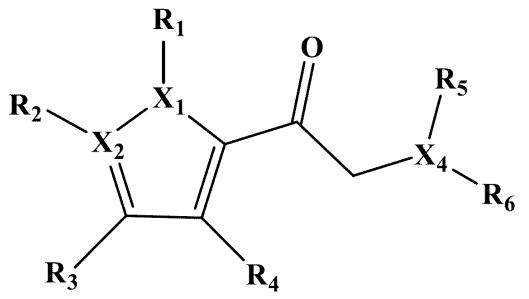


あり；R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>の各々は、水素であり；R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、メチルであり；R<sub>8</sub>は、クロロ又はシアノである。

#### 【0101】

式(VI)及び式(VII)の化合物

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)の構造：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、独立して炭素又は窒素であり、ここで、X<sub>1</sub>又はX<sub>2</sub>のうち1つは窒素であり；

10

20

30

40

50

X<sub>4</sub>は、N又はC(R<sub>7</sub>)であり；

R<sub>1</sub>は、水素又はC<sub>1～4</sub>アルキルであり；

R<sub>2</sub>は、水素、任意に置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル、及び任意に置換されたC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからなる群から選択され；

各R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、及びC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

各R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、水素、任意に置換されたC<sub>1～C<sub>10</sub></sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2～C<sub>10</sub></sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2～C<sub>10</sub></sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>1～C<sub>10</sub></sub>アルコキシ、任意に置換されたC<sub>3～C<sub>12</sub></sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3～C<sub>12</sub></sub>シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、X<sub>4</sub>と結合して、任意に置換された5員ヘテロ環、任意に置換された6員ヘテロ環、任意に置換された5員ヘテロアリール、又は任意に置換された6員ヘテロアリールを形成し、そして、

R<sub>7</sub>は、水素又はC<sub>1～4</sub>アルキルであり；

ここで、任意に置換されたR<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、及びR<sub>6</sub>の置換基は、OR<sub>c</sub>又はNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル；CN；ハロ；C<sub>1～4</sub>ハロアルキル；C<sub>2～4</sub>アルキニル；C<sub>4～6</sub>シクロアルキル；C<sub>1～4</sub>アルキルで任意に置換された5員ヘテロシクリル；OR<sub>c</sub>；COR<sub>c</sub>；COOR<sub>c</sub>；NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；OCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；S(O)nR<sub>c</sub>；及び、S(O)nNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各R<sub>c</sub>は、水素、フェニル又はCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル；C<sub>1～4</sub>ハロアルキル；フェニル；及び-CH<sub>3</sub>又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

各R<sub>d</sub>は、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、COOC<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>3～C<sub>12</sub></sub>シクロアルキル、及び-OCH<sub>1～4</sub>アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つのR<sub>d</sub>は、窒素と共に、3～6員ヘテロシクリルを形成し；

各nは、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0102】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、X<sub>1</sub>は、炭素であり、X<sub>2</sub>及びX<sub>4</sub>は、それぞれ窒素である。

#### 【0103】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、R<sub>1</sub>は、メチルである。

#### 【0104】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、R<sub>2</sub>は、任意に置換されたシクロブチルである。

#### 【0105】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、任意に置換されたシクロヘキシルである。

#### 【0106】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、X<sub>4</sub>と結合して、任意に置換された5員ヘテロ環又は任意に置換された6員ヘテロ環を形成する。

#### 【0107】

10

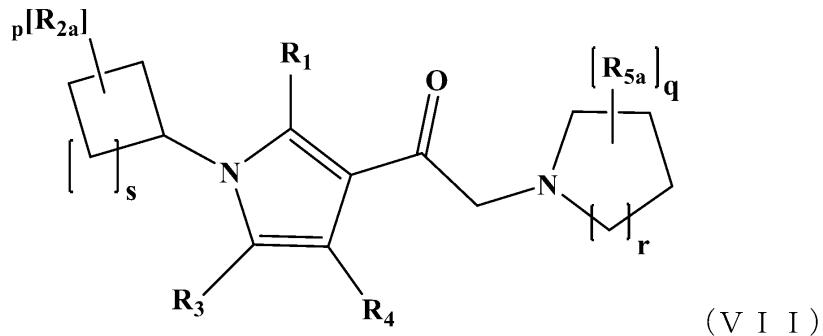
20

30

40

50

いくつかの実施形態では、化合物は、式（VII）の構造：



10

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに關し、式中：

各R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、及びC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R<sub>2a</sub>のそれぞれは、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、ハロ、CN、CONH<sub>2</sub>、COOH、及びCOO-ベンジルからなる群から選択され；

R<sub>5a</sub>のそれぞれは、水素及びOHからなる群から選択され；

各nは、独立して、0、1、又は2であり；

qは、0、1、又は2であり；

rは、1又は2であり；並びに、

sは、1、2、又は3である。

#### 【0108】

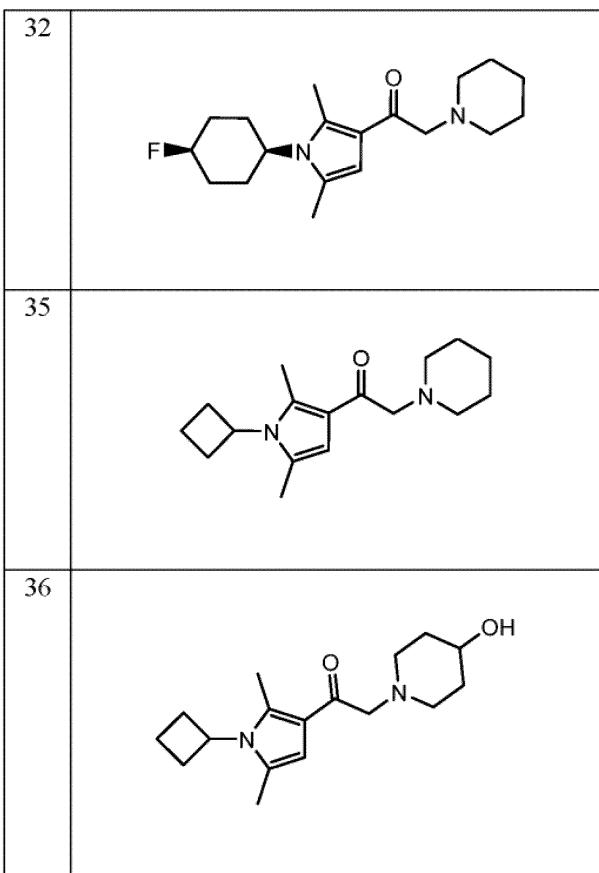
いくつかの実施形態では、化合物は、式（VII）若しくは（VIII）を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、化合物は、以下からなる群から選択される：

20

30

40

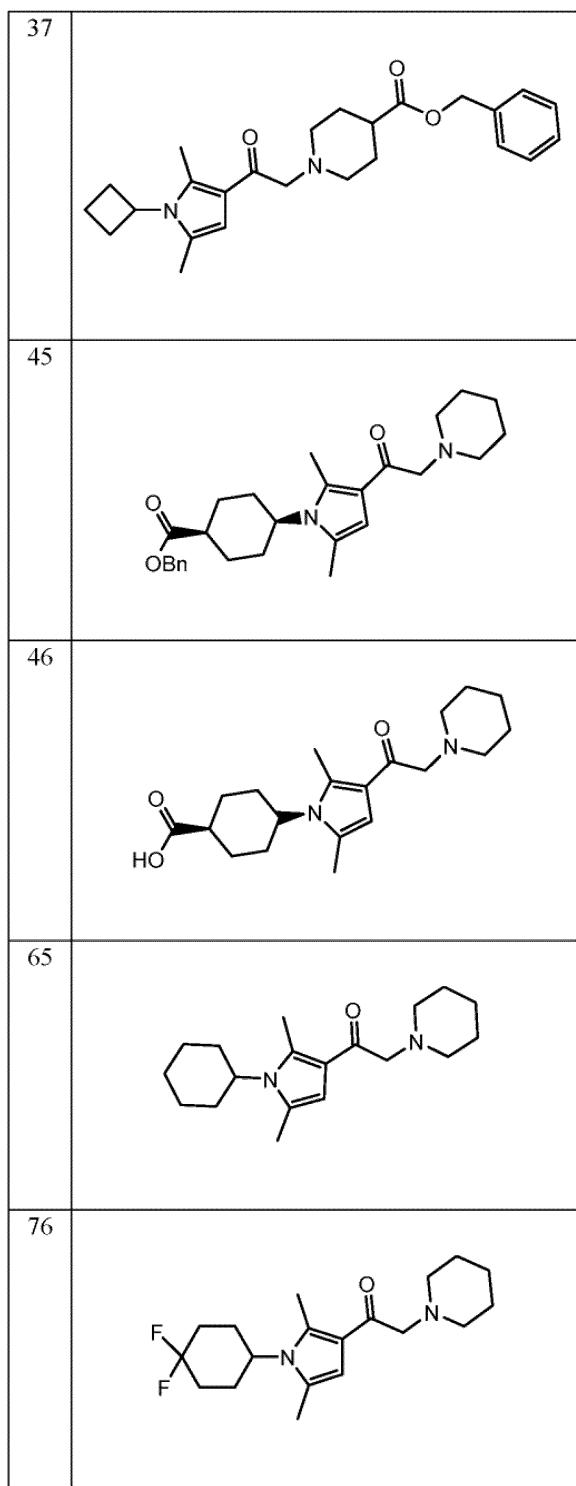
50

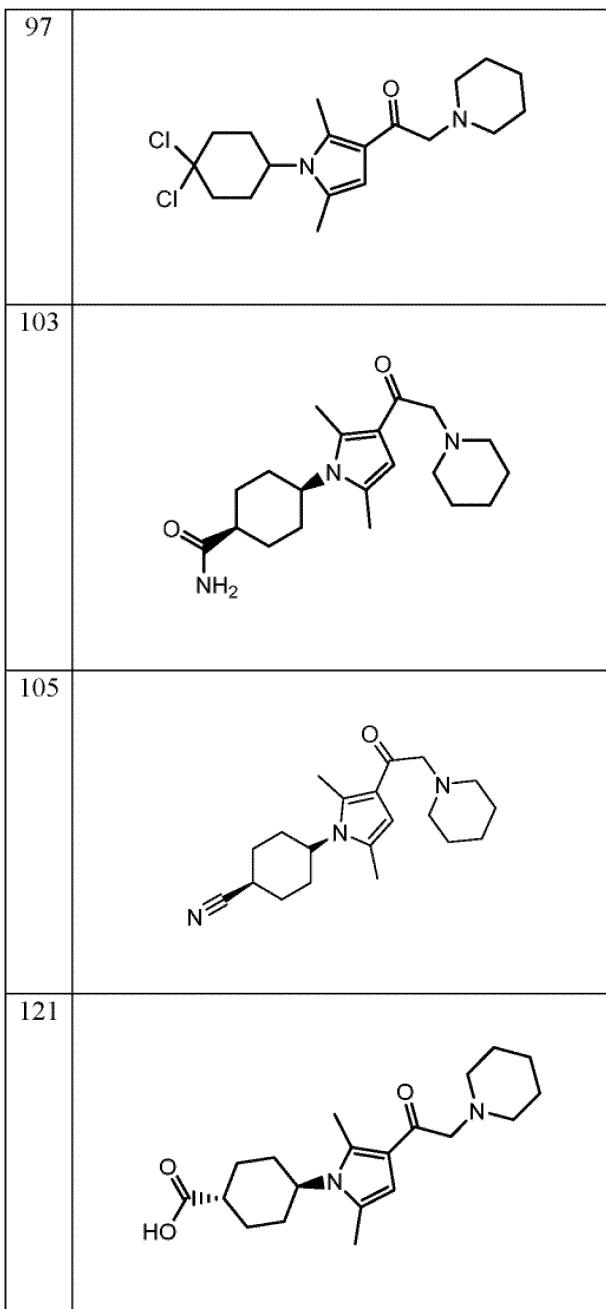


30

40

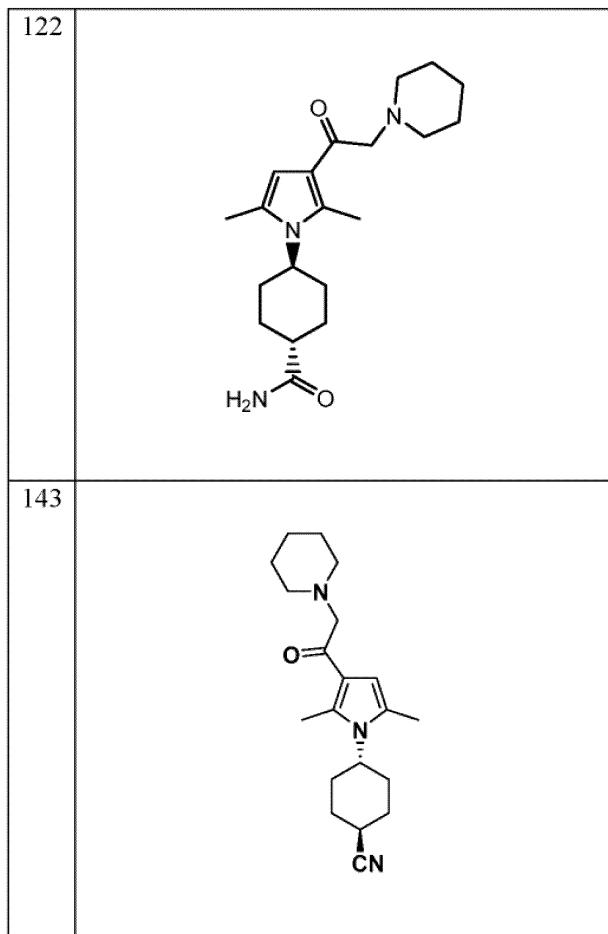
50





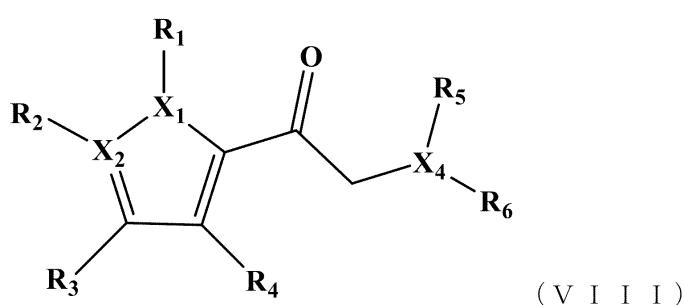
40

50



## 【0109】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（VIII）の構造：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は、独立して炭素又は窒素であり、ここで、X<sub>1</sub> 又は X<sub>2</sub> のうち 1 つは窒素であり；

X<sub>4</sub> は、N 又は C (R<sub>7</sub>) であり；

R<sub>1</sub> は、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、及び任意に置換された C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub> アリールからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> は、水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；

各 R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、及び C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C

40

50

$C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、 $R_5$  及び  $R_6$  は、 $X_4$  と結合して、任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロ環、又は任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールを形成し；そして、

$R_7$  は、水素又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

ここで、任意に置換された  $R_1$ 、 $R_5$ 、及び  $R_6$  の置換基は、 $OR_c$  又は  $NR_dR_d$  で任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキル； $CN$ ；ハロ； $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル； $C_2 \sim C_4$  アルキニル； $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル； $C_1 \sim C_4$  アルキルで任意に置換された 5 員ヘテロシクリル； $OR_c$ ； $COR_c$ ； $COOR_c$ ； $NR_dR_d$ ； $CNR_dR_d$ ； $OCONR_dR_d$ ； $S(O)nR_c$ ；及び、 $S(O)nNR_dR_d$  からなる群からそれぞれ独立して選択され；

ここで、各  $R_c$  は、水素、フェニル又は  $CNR_dR_d$  で任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキル； $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル；フェニル、及び  $-CH_3$  又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；そして、

各  $R_d$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $COOC_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、及び  $-OC_1 \sim C_4$  アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つの  $R_d$  は、窒素と共に、3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0110】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIII)の構造を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $X_1$  及び  $X_4$  は、それぞれ窒素であり、 $X_2$  は炭素である。

#### 【0111】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIII)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_1$  は、任意に置換されたフェニルである。

#### 【0112】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIII)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、該フェニルは、少なくとも1つの  $C_1 \sim C_4$  アルキル及び少なくとも1つのハロゲンで置換されている。

#### 【0113】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIII)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び  $R_4$  は、それぞれ水素である。

#### 【0114】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIII)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_5$  及び  $R_6$  は、 $X_4$  と結合して、任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロ環又は任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールを形成する。

#### 【0115】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIII)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、化合物は、以下：

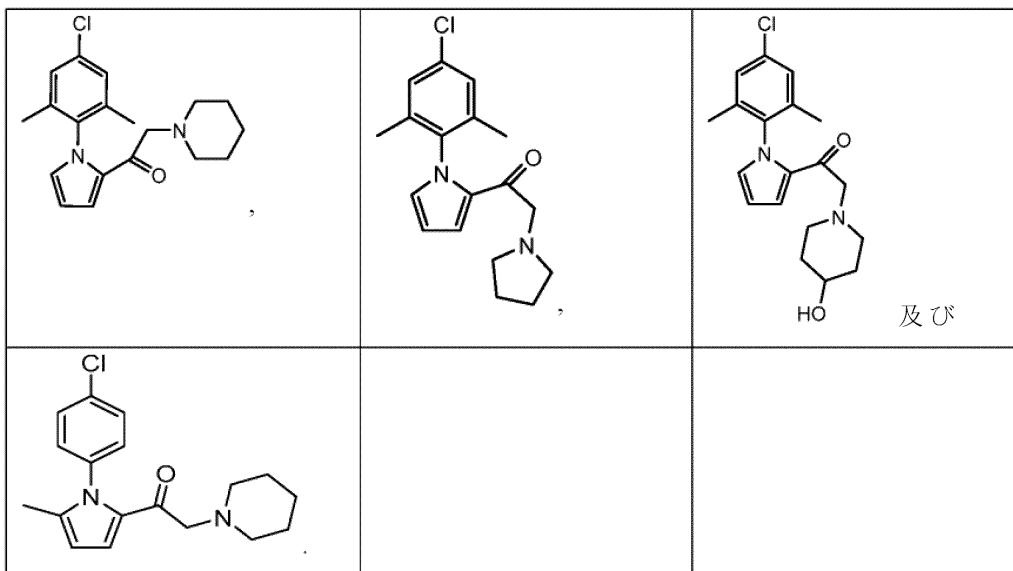
10

20

30

40

50



10

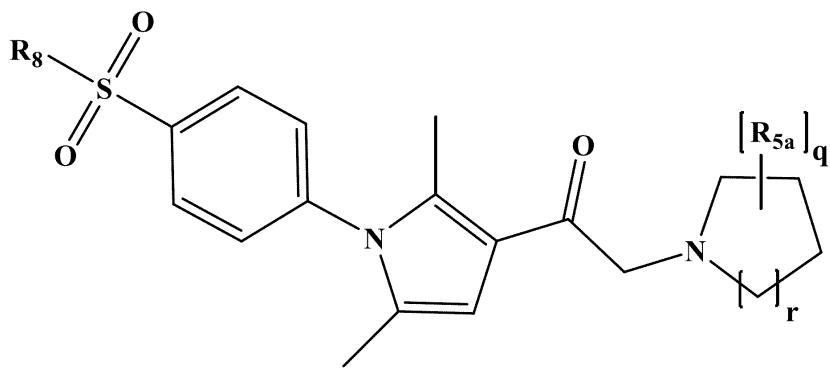
からなる群から選択される。

【0116】

式(I X)の化合物

20

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I X)の構造：



(I X)

30

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

R<sub>8</sub>は、C<sub>1～4</sub>アルキル又はN R<sub>8a</sub> R<sub>8b</sub>であり、ここで、R<sub>8a</sub>は、-OC<sub>1～4</sub>アルキルで任意に置換された、水素、C<sub>5～6</sub>アリール、及び5～6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sub>5a</sub>のそれぞれは、水素、OR<sub>c</sub>又はNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル、ハロ、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、OR<sub>c</sub>、COOR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、CONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、及びS(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>からなる群から選択され；

各R<sub>c</sub>は、水素、フェニル又はCONR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>で任意に置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、フェニル、及び-CH<sub>3</sub>又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各R<sub>d</sub>は、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、COOC<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>3～C12</sub>シクロアルキル、及び-OCH<sub>3</sub>で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つのR<sub>d</sub>は共にヘテロシクリルを形成し；

各nは、独立して、0、1、又は2であり；

qは、0、1、又は2であり；そして、

40

50

$r$  は、1又は2である。

【0117】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IX)の構造を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、 $R_8$ は、 $C_{1~4}$ アルキルである。

【0118】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IX)の構造、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート又はプロドラッグを有し、式中、 $R_8$ は、メチルである。

【0119】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IX)の構造、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート又はプロドラッグを有し、式中、 $R_8$ は、 $NR_8aR_8b$ である。

【0120】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IX)の構造、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート又はプロドラッグを有し、式中、 $R_{8a}$ は、ピリミジニルである。

【0121】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IX)の構造、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート又はプロドラッグを有し、式中、 $R_{8a}$ は、メトキシで置換されている。

【0122】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IX)の構造、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート又はプロドラッグを有し、式中、 $r$ は、2である。

【0123】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IX)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり、式中、化合物は、以下からなる群から選択される：

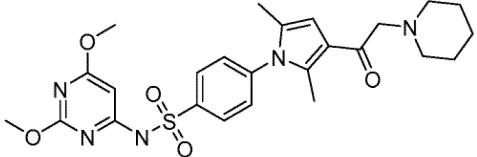
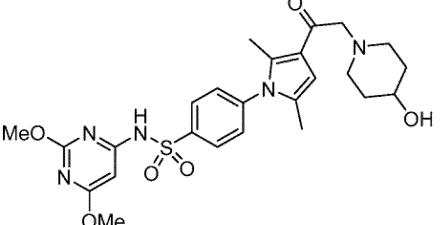
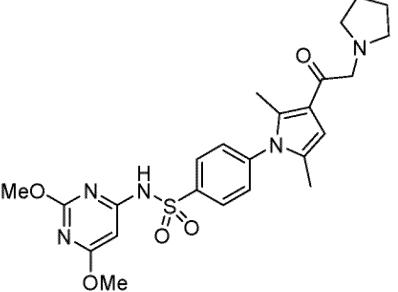
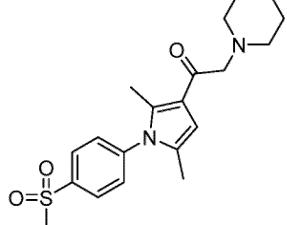
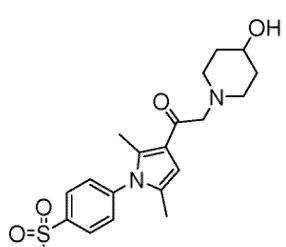
10

20

30

40

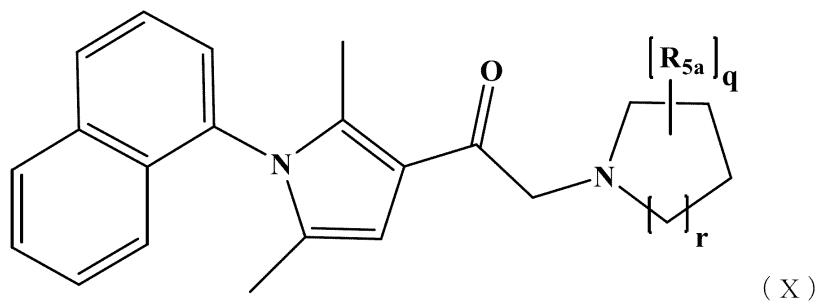
50

1		
2		10
4		20
12		30
13		40

【 0 1 2 4 】

式 ( X ) の化合物

いくつかの実施形態では、化合物は、式 ( X ) の構造：



10

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラストレート、若しくはプロドラッグに關し、式中：

$R_{5a}$ のそれぞれは、水素、 $OR_c$ 又は $NR_dR_d$ で任意に置換された $C_{1~4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1~4}$ ハロアルキル、 $OR_c$ 、 $COOR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $CONR_dR_d$ 、 $OC$   $ONR_dR_d$ 、及び $S(O)_nR_c$ からなる群から選択され；

各 $R_c$ は、水素、フェニル又は $CONR_dR_d$ で任意に置換された $C_{1~4}$ アルキル、 $C_{1~4}$ ハロアルキル、フェニル、及び $-CH_3$ 又はフェニルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 $R_d$ は、水素、 $C_{1~4}$ アルキル、 $COOC_{1~4}$ アルキル、 $C_{3~C_{12}}$ シクロアルキル、及び $-OCH_3$ で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

又は、2つの $R_d$ は共にヘテロシクリルを形成し；

各 $n$ は、独立して、0、1、又は2であり；

$q$ は、0、1、又は2であり；そして、

$r$ は、1又は2である。

#### 【0125】

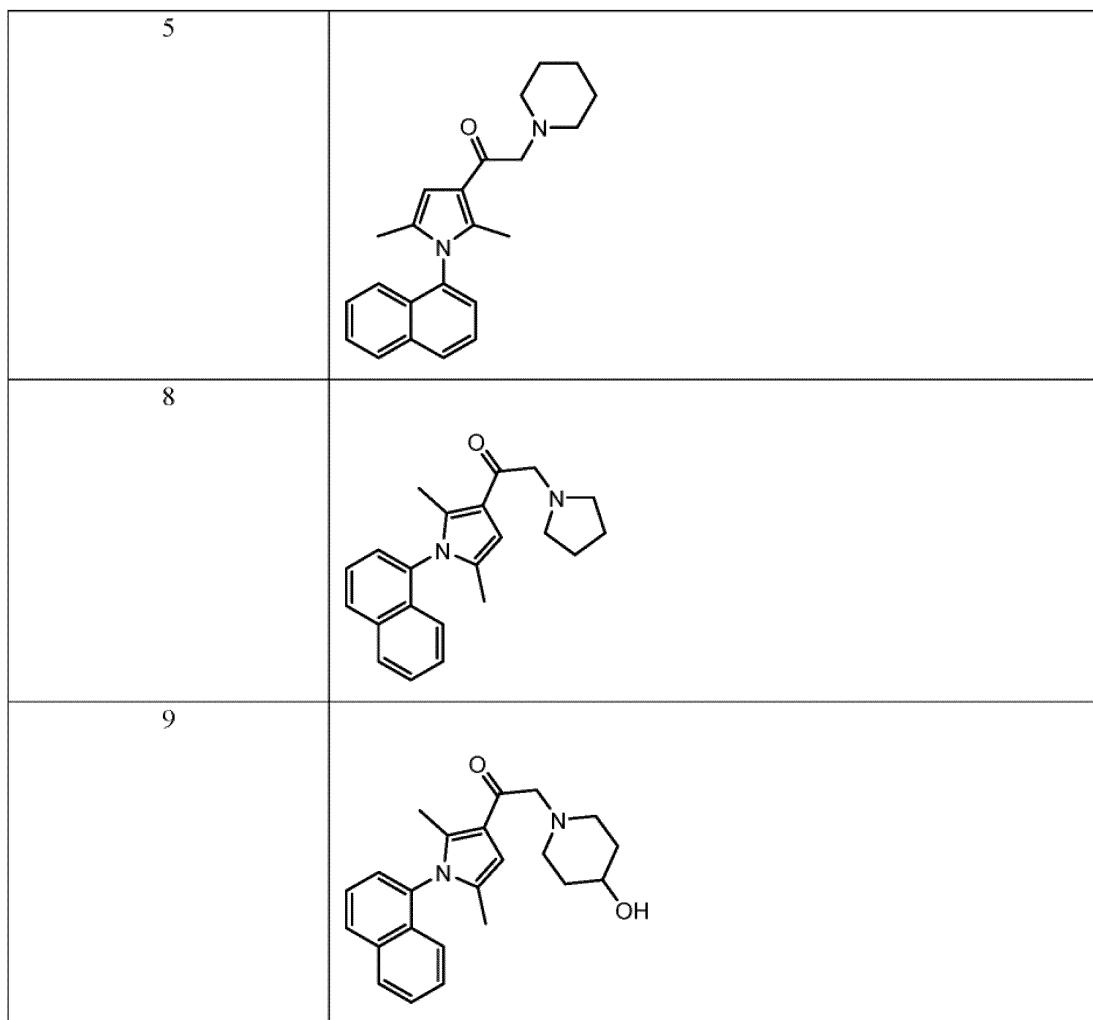
いくつかの実施形態では、化合物は、式(X)を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラストレート、若しくはプロドラッグであり、式中、化合物は、以下からなる群から選択される：

20

30

40

50



【 0 1 2 6 】

本発明は更に、以下の表3に示される化合物を包含する。

30

40

50

【表 3】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	

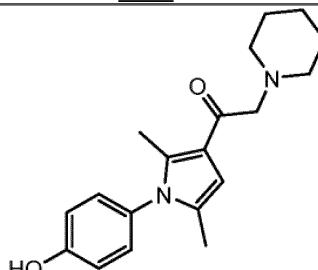
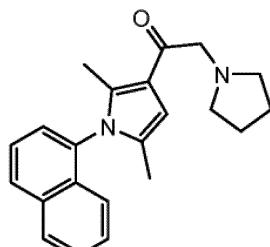
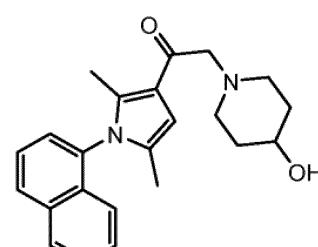
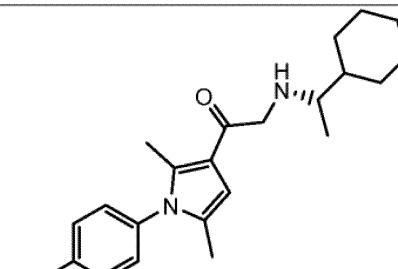
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
7	
8	
9	
10	

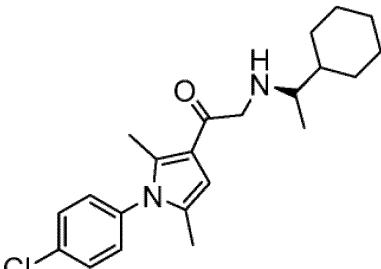
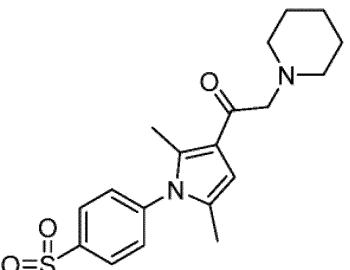
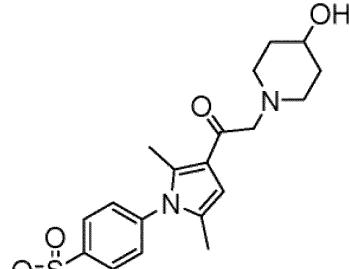
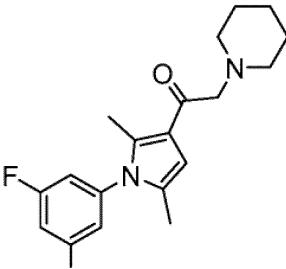
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
11	
12	
13	
14	

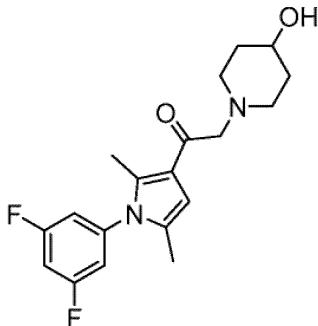
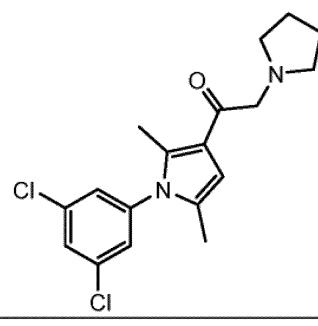
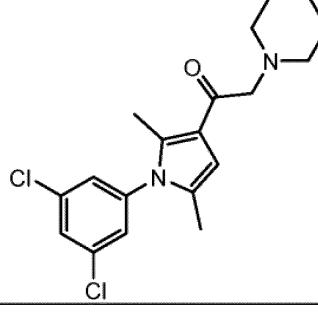
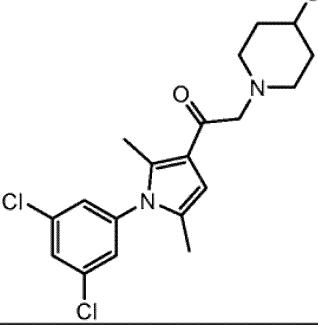
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
15	
16	
17	
18	

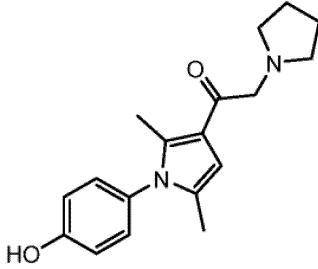
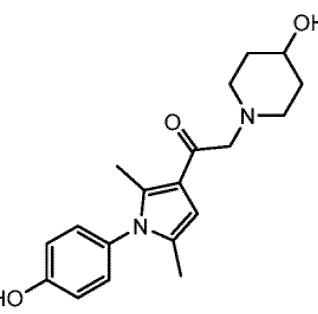
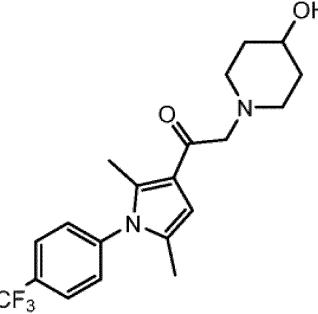
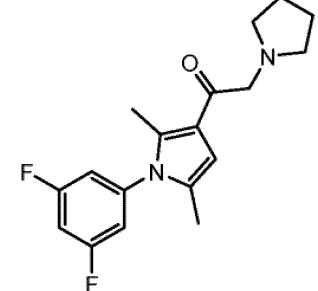
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
19	
20	
21	
22	

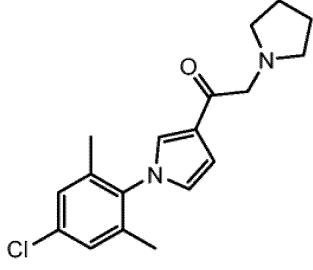
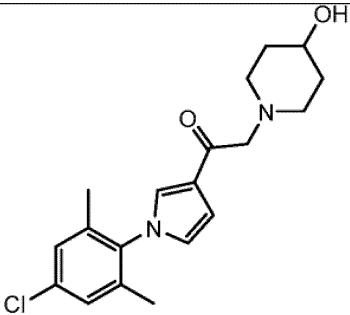
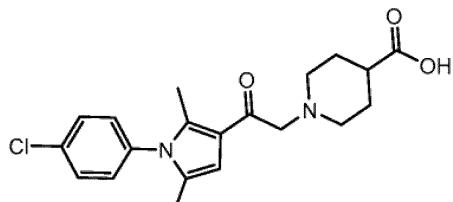
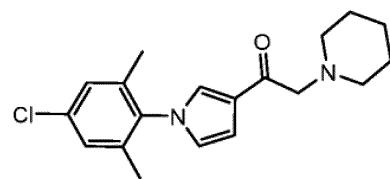
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
23	
24	
25	
26	

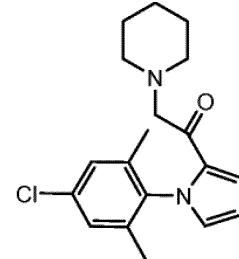
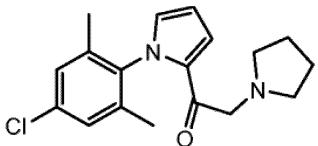
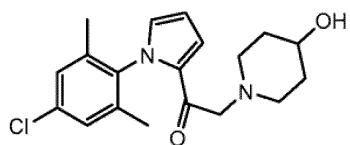
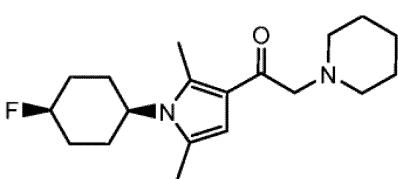
10

20

30

40

50

<u>化合物番号</u>	<u>構造</u>
27	 <p>Chemical structure of compound 27: 2-(2-chloro-4-methylphenyl)-4-(pyridin-2-yl)methylpiperazine-1-carboxamide.</p>
28	 <p>Chemical structure of compound 28: 2-(2-chloro-4-methylphenyl)-4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methylpiperazine-1-carboxamide.</p>
29	 <p>Chemical structure of compound 29: 2-(2-chloro-4-methylphenyl)-4-(1-hydroxymethylpiperidin-4-yl)methylpiperazine-1-carboxamide.</p>
32	 <p>Chemical structure of compound 32: 2-(2-fluorocyclohexyl)-4-(2-methyl-4-(methyl(2-piperidinyl)methyl)phenyl)piperazine-1-carboxamide.</p>

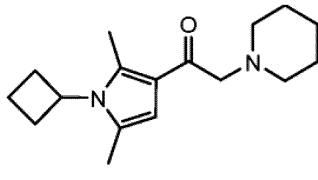
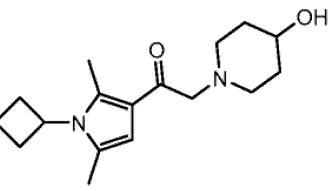
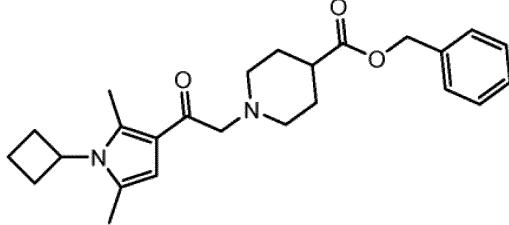
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
33	
35	
36	
37	

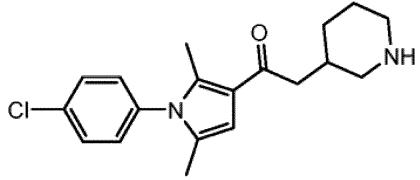
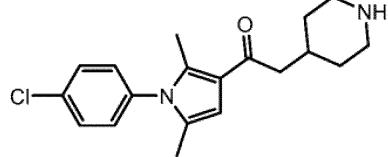
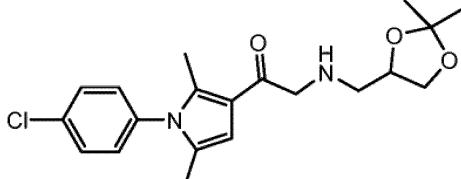
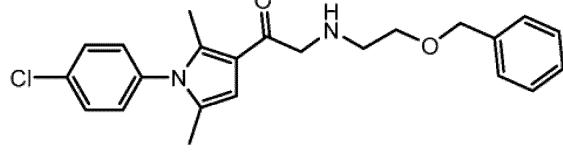
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
38	
39	
40	
41	

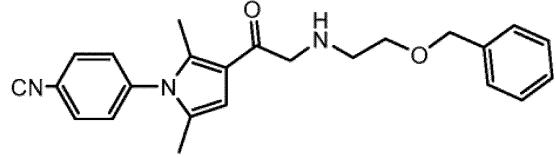
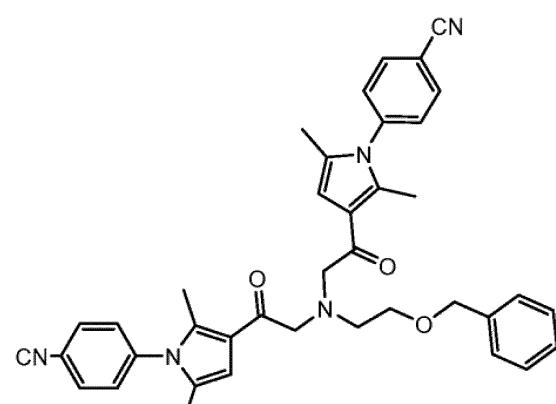
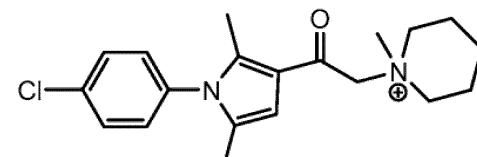
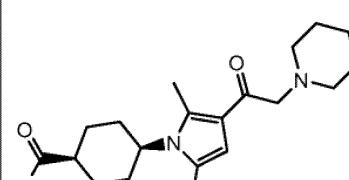
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	
42		10
43		20
44		30
45		40

化合物番号	構造
46	
48	
49	
50	

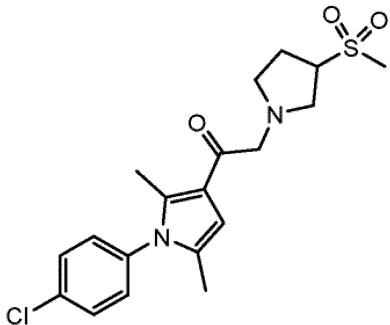
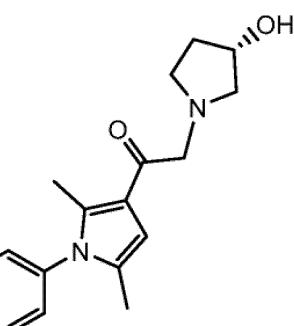
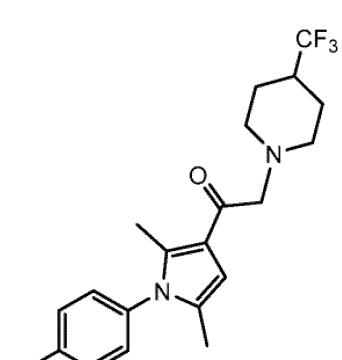
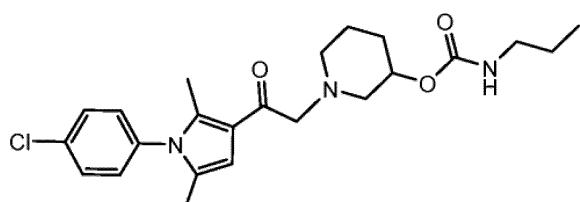
10

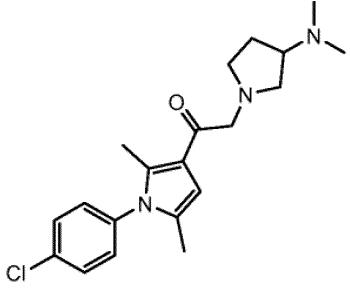
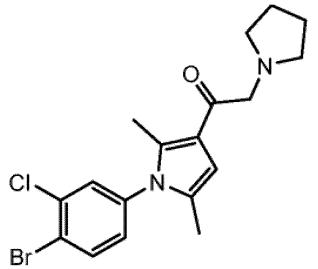
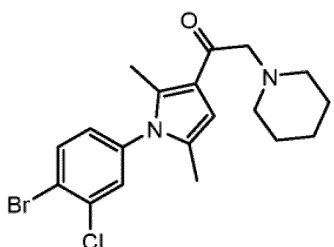
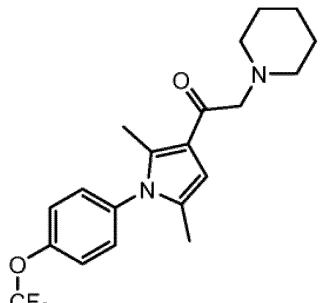
20

30

40

50

化合物番号	構造	
51		10
52		20
53		30
54		40

<u>化合物番号</u>	<u>構造</u>
55	
56	
57	
58	

10

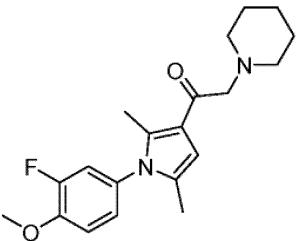
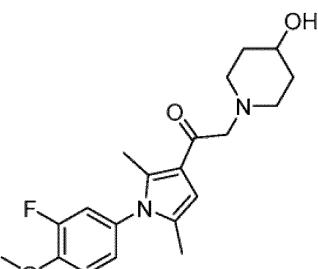
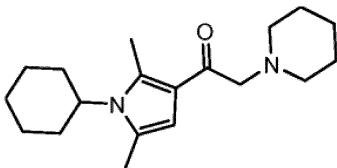
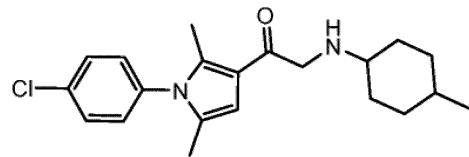
20

30

40

50

化合物番号	構造	
59		10
60		20
61		30
62		40

化合物番号	構造
63	
64	
65	
66	

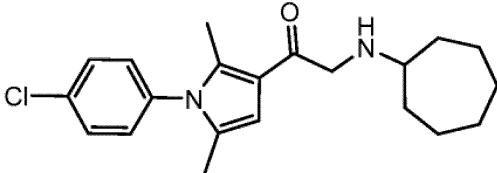
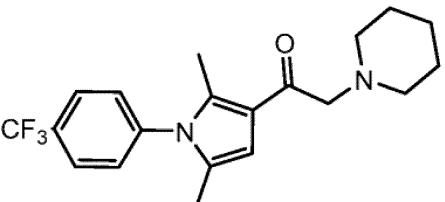
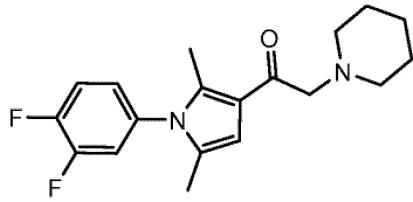
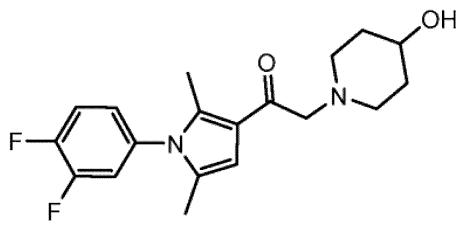
10

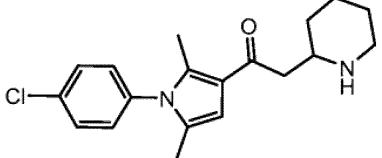
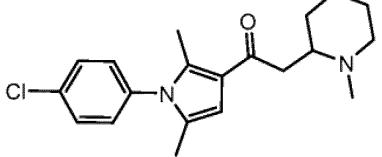
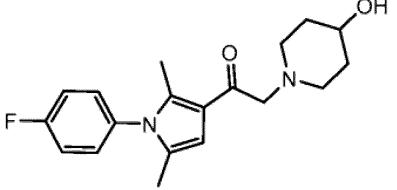
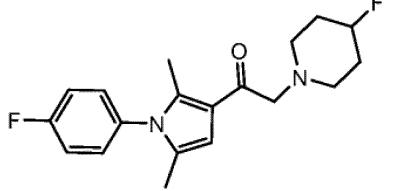
20

30

40

50

化合物番号	構造	
67		10
68		
69		20
70		30

<u>化合物番号</u>	<u>構造</u>
71	
72	
73	
74	

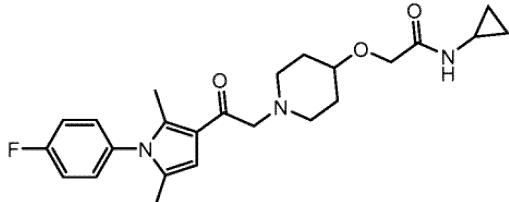
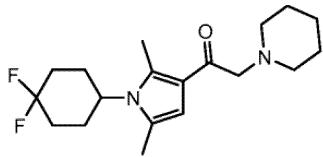
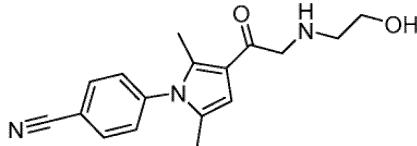
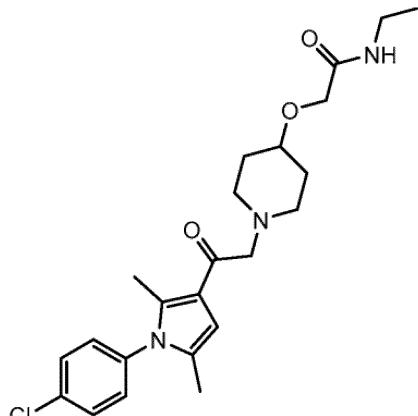
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
75	
76	
77	
79	

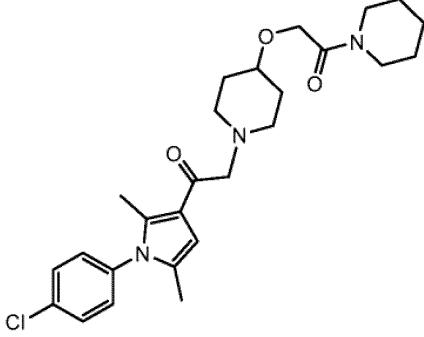
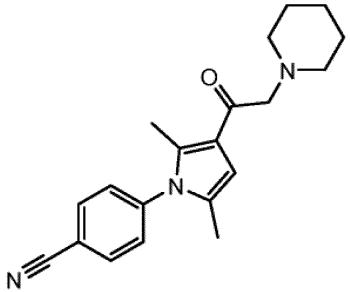
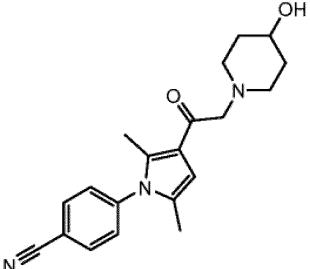
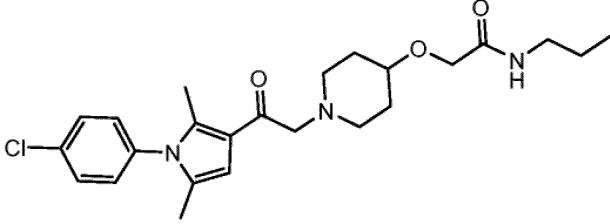
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
80	 <p>Chemical structure 80: 2-(2-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-(3-methyl-1-piperidinyl)-3-pyrroline-1-carboxylic acid cyclopentylmethyl ester.</p>
81	 <p>Chemical structure 81: 2-(2-cyanophenyl)-5,5-dimethyl-1-(3-methyl-1-piperidinyl)-3-pyrroline-1-carboxylic acid cyclopentylmethyl ester.</p>
82	 <p>Chemical structure 82: 2-(2-cyanophenyl)-5,5-dimethyl-1-(3-methyl-1-piperidinyl)-3-pyrroline-1-carboxylic acid cyclopentylmethyl ester with a hydroxymethyl group.</p>
83	 <p>Chemical structure 83: 2-(2-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-(3-methyl-1-piperidinyl)-3-pyrroline-1-carboxylic acid cyclohexylmethyl ester.</p>

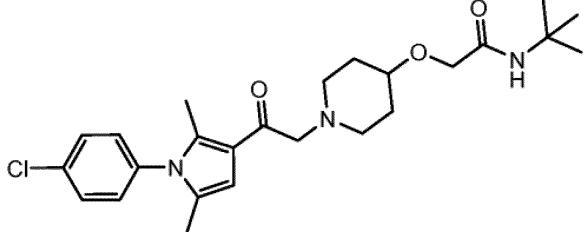
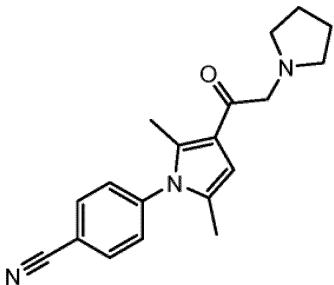
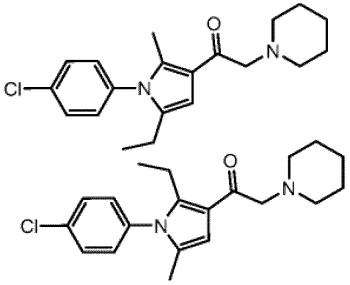
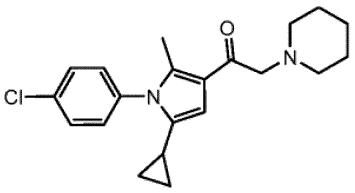
10

20

30

40

50

<u>化合物番号</u>	<u>構造</u>
84	
85	
89 A 及び 89 B	
90	

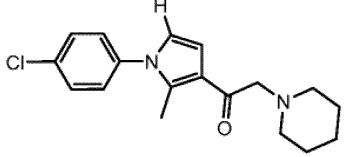
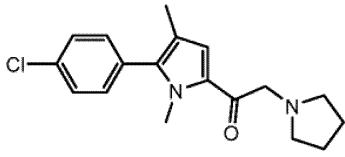
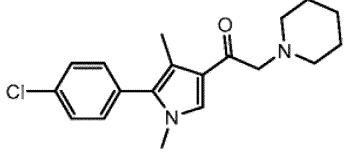
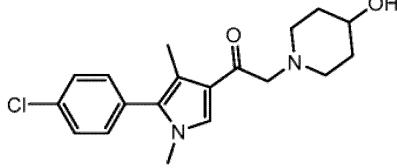
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
91	
92	
93	
94	

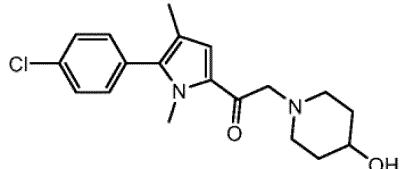
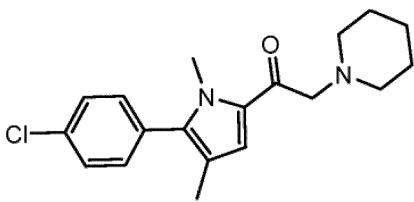
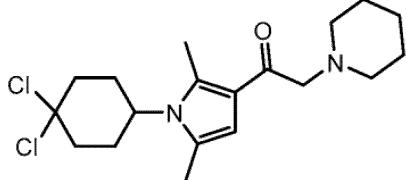
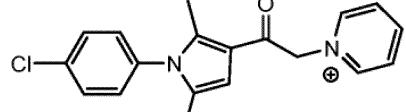
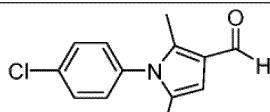
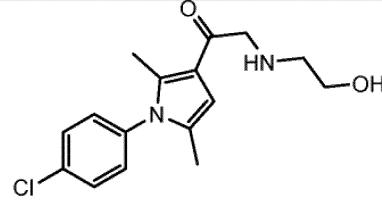
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	
95		10
96		
97		20
99		30
100		
101		40

化合物番号	構造
102	
103	
105	
107	
110	

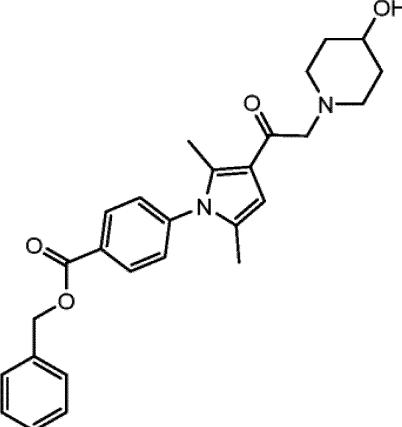
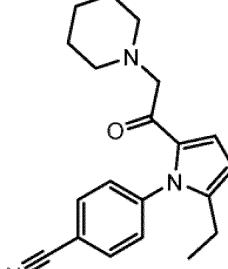
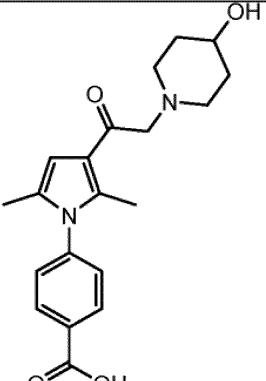
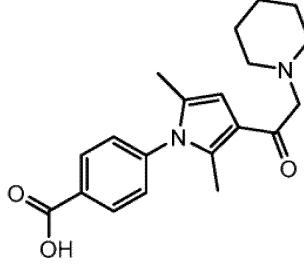
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
111	
112	
113	
114	

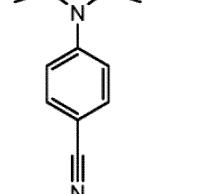
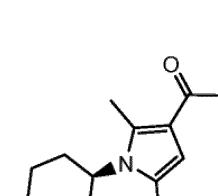
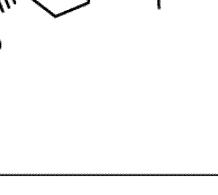
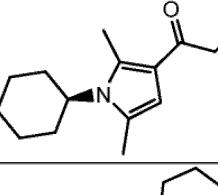
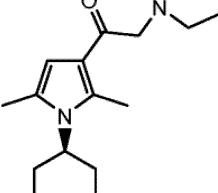
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
117	
120	
121	
122	
134	

化合物番号	構造
135	
136	
137	
138	
139	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	
140		10
143		20
157		
158		30
159		40

## 【0127】

いくつかの実施形態では、本発明は、上記の表1に示される化合物に関する。ここで、該化合物は、化合物93又は化合物96ではない。いくつかの実施形態では、本発明は、上記の表1に示される化合物に関する。ここで、該化合物は化合物71ではない。

## 【0128】

## 定義

用語「アルキル」とは、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、特定の数の炭素原子を有する分岐及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を指す。例えば、「C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル」は、1～10個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキルの例

として、メチル、エチル、n - プロピル、i - 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、n - ヘキシル、2 - メチルブチル、2 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、3 - メチルペンチル、及び4 - メチルペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0129】

用語「アルケニル」とは、本明細書で使用される場合、特定の数の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖及び分岐鎖部分の両方を指す。

#### 【0130】

用語「アルキニル」とは、本明細書で使用される場合、特定の数又は複数の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖及び分岐鎖部分の両方を指す。

10

#### 【0131】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書で使用される場合、3個以上の炭素原子を有する環状アルキル部分を指す。シクロアルキルの例として、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、及びアダマンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0132】

用語「シクロアルケニル」とは、本明細書で使用される場合、3個以上の炭素原子を有する環状アルケニル部分を指す。

#### 【0133】

用語「シクロアルキニル」とは、本明細書で使用される場合、5個以上の炭素原子を有する環状アルキニル部分を指す。

20

#### 【0134】

用語「ヘテロ環」は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルケニル、ヘテロポリシクロアルキル、及びヘテロポリシクロアルケニルなどを包含する。ヘテロシクロアルキルとは、環内に1つ以上のヘテロ原子(O、S、又はN)を含むシクロアルキル基を指す。ヘテロシクロアルケニルとは、本明細書で使用される場合、環内に1つ以上のヘテロ原子(O、S、又はN)を含むシクロアルケニル基を指す。ヘテロビシクロアルキルとは、環内に1つ以上のヘテロ原子(O、S、又はN)を含むビシクロアルキル基を指す。ヘテロビシクロアルケニルとは、本明細書で使用される場合、環内に1つ以上のヘテロ原子(O、S、又はN)を含むビシクロアルケニル基を指す。前述のヘテロ環基は、C結合又はヘテロ原子結合であり得る(それらが可能である場合)。本明細書で使用される場合、N - ヘテロ環という用語は、ヘテロ環基がN結合していることを意味する。例えば、ZがN - ヘテロ環である場合、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>とが結合している炭素にN結合している。いくつかの実施形態では、ヘテロ環は、任意に置換された5員のN - ヘテロ環を包含し、O、S、及びNからなる群から選択される追加のヘテロ原子を任意に有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ環は、任意に置換された6員のN - ヘテロ環を包含し、O、S、及びNからなる群から選択される追加のヘテロ原子を任意に有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ環は、単一のヘテロ原子を含む。N - ヘテロ環の代表的な例として、ピロリンド - 1 - イル(pyrrolind - 1 - yl)(1 - ピロリジニル)、ピペリジン - 1 - イル(1 - ピペリジニル)、ピペラジン - 1 - イル(1 - ピペラジニル)、及びモルホリン - 1 - イル(1 - モルホリニル)が含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0135】

シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環基はまた、これらのそれぞれのカテゴリの各々について上に記載されたものと同様の基を含むが、それらは1つ以上のオキソ部分で置換されている。

#### 【0136】

用語「アリール」とは、本明細書で使用される場合、単環式又は多環式芳香族炭素環系を指す。多環式アリールは、少なくとも1個の芳香環を含む大環状系である。多環式アリ

40

50

ールは、縮合環、共有結合環、又はそれらの組合せを含み得る。用語「アリール」とは、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、及びインダニルなどの芳香族ラジカルを包含する。アリール基は、置換又は未置換であり得る。いくつかの実施形態では、アリールは、C<sub>4</sub>～C<sub>10</sub>アリールである。

### 【0137】

用語「ヘテロアリール」とは、本明細書で使用される場合、環内に1つ以上のヘテロ原子(O、S、又はN)を含む芳香族炭素環基を指す。ヘテロアリール基は、単環式又は多環式であり得る。ヘテロアリール基は更に、置換又は未置換であり得る。本発明のヘテロアリール基はまた、1つ以上のオキソ部分で置換された環系も含み得る。多環式ヘテロアリールは、縮合環、共有結合環、又はそれらの組合せを含み得る。多環式ヘテロアリールは、環内に1つ以上のヘテロ原子を含む少なくとも1つの芳香環を含む大環状系である。多環式アリールは、縮合環、共有結合環、又はそれらの組合せを含み得る。ヘテロアリール基の例としては、ピリジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、トリアジニル、イソインドリル、ブリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾフリル、フロピリジニル、ピロロピリミジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、及びアザインドリルが挙げられるが、これらに限定されない。前述のヘテロアリール基は、C結合又はヘテロ原子結合であり得る(それらが可能である場合)。例として、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル(N結合)又はピロール-3-イル(C結合)であり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、4～10員のヘテロアリールである。

### 【0138】

用語「置換された」とは、-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキニル、-ヘテロ環、-F、-C<sub>1</sub>、-Br、-I、-OH、-N<sub>O</sub><sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-CN、-NH<sub>2</sub>、オキソ、チオキソ、-NR<sub>x</sub>、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、ジアルキルアミノ、-ジアリールアミノ、-ジヘテロアリールアミノ、-OR<sub>x</sub>、-C(O)R<sub>y</sub>、-C(O)C(O)R<sub>y</sub>、-OCO<sub>2</sub>R<sub>y</sub>、-OC(O)R<sub>y</sub>、OC(O)C(O)R<sub>y</sub>、-NHC(O)R<sub>y</sub>、-NHCO<sub>2</sub>R<sub>y</sub>、-NHC(O)C(O)R<sub>y</sub>、NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NHR<sub>x</sub>、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NHR<sub>x</sub>、-NHC(NH)R<sub>x</sub>、-C(NH)NHR<sub>x</sub>、及び(C=N R<sub>x</sub>)R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>C(O)R<sub>x</sub>、-NR<sub>x</sub>C(O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>y</sub>、-NR<sub>x</sub>C(O)C(O)R<sub>y</sub>、-NR<sub>x</sub>C(S)NH<sub>2</sub>、-NR<sub>x</sub>C(S)NHR<sub>x</sub>、-NR<sub>x</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、-NR<sub>x</sub>C(NH)NHR<sub>x</sub>、-NR<sub>x</sub>C(NH)R<sub>x</sub>、-C(NR<sub>x</sub>)NHR<sub>x</sub>-S(O)R<sub>y</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-アリール、-アリールアルキル、-ヘテロアリール、-ヘテロアリールアルキル、-ヘテロシクロアルキル、-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>-シクロアルキル、-ポリアルコキシアルキル、-ポリアルコキシ、-メトキシメトキシ、-メトキシエトキシ、-SH、-S-R<sub>x</sub>、又は-メチルチオメチルを含むがこれらに限定されない置換基での、1個、2個、又は3個以上の水素原子の独立した置き換えによる置換基を指す。ここで、R<sub>x</sub>は、水素、-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-アリール、-ヘテロアリール、及び-ヘテロ環からなる群から選択され、-R<sub>y</sub>は、水素、-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-アリール、-ヘテロアリール、-ヘテロ環、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、-NH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル

10

20

30

40

50

、 - N H - C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、 - N H - アリール、 - N H - ヘテロアリール、及び - N H - ヘテロ環からなる群から選択される。アリール、ヘテロアリール、及びアルキルなどを更に置換することができる事が理解される。

#### 【 0 1 3 9 】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書で使用される場合、F、Cl、Br、又はIから独立して選択される1~(2n+1)個の置換基を有するアルキル基を指し、ここで、nは、アルキル基中の炭素原子の最大数である。

#### 【 0 1 4 0 】

当業者により理解されるように、「H」は水素の記号、「N」は窒素の記号、「S」は硫黄の記号、「O」は酸素の記号である。「Me」はメチルの略語である。

10

#### 【 0 1 4 1 】

任意に置換されたアリールの非限定的な例は、フェニル、置換フェニル、ナプチル(naphthyl)、及び置換ナフチルである。

#### 【 0 1 4 2 】

本明細書に記載の特定の化合物は、1つ以上の不斉中心を含み、したがって、絶対立体化学の観点から(R)-又は(S)-として定義され得る鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及び他の立体異性形態を生じさせ得る。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態、及び中間混合物を含む、そのような全ての可能な異性体を含むように意図される。光学活性(R)-及び(S)-異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を用いて調製することができるか、又は従来の技術を用いて分解することができる。「異性体」は、同一の分子式を持つ異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間に配置される方法のみが異なる異性体である。「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一対の立体異性体のペアである。一対の鏡像異性体の1:1混合物は「ラセミ」混合物である。用語「(±)」とは、必要に応じてラセミ混合物を示すように使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2つの不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学はカーン・インゴルド・プレローグR--Sシステムに従って特定される。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、各キラル炭素での立体化学は、R又はSのいずれかで特定することができる。絶対配置が不明な分解化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向(右旋性又は左旋性)に応じて、(+)又は(-)と称することができる。本明細書で記載される化合物が、オレフィン性二重結合、又は幾何学的アリンメトリの他の中心を含有する場合、特に明記しない限り、その化合物はE及びZ幾何学的異性体の両方を含有するものと意図される。同様に、全ての互変異性形態もまた含まれることが意図される。

20

#### 【 0 1 4 3 】

用語「鏡像異性的に純粋な」とは、化合物の立体異性体的に純粋な組成物を意味する。例えば、立体化学的に純粋な組成物は、その化合物の他の立体異性体を含まないか、又は実質的に含まない組成物である。別の例では、1つのキラル中心を有する化合物について、化合物の鏡像異性的に純粋な組成物は、他の鏡像異性体を含まないか、又は実質的に含まない。更に別の例では、2つのキラル中心を有する化合物について、鏡像異性的に純粋な組成物は、他のジアステレオ異性体を含まないか、又は実質的に含まない。

30

#### 【 0 1 4 4 】

特定の立体化学が記載又は描写されている場合、特定の鏡像異性体が他の鏡像異性体と比較して過剰に存在することを意味することが意図されている。化合物は、特定の位置にS立体配置を有する化合物と比較して、それが過剰に存在する場合、特定の位置にR配置を有する。化合物は、特定の位置にR立体配置を有する化合物と比較して、それが過剰に存在する場合、特定の位置にS配置を有する。

40

#### 【 0 1 4 5 】

同様に、全ての互変異性形態もまた含まれることが意図される。特定の化合物が記載又は描写されている場合、その化学構造及びその構造の互変異性体を包含することが意図されている。

50

## 【0146】

本発明の化合物を構成する原子は、そのような原子の同位体形態を含むことを意図していることが理解されるべきである。同位体は、本明細書で使用される場合、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子を含む。水素の同位体には例えばトリチウム及び重水素が含まれ、炭素の同位体には例えば<sup>13</sup>C及び<sup>14</sup>Cが含まれる。本発明は、したがって、式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又は本明細書に記載の化合物中の1つ以上の水素原子が、重水素に置き換える実施形態を包含する。本発明はまた、式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又は本明細書に記載の化合物中の1つ以上の炭素原子が、ケイ素原子に置き換える実施形態も包含する。

10

## 【0147】

本発明は、加えて、式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又は本明細書に記載の化合物中の1つ以上の窒素原子が、N酸化物へと酸化される実施形態も包含する。

20

## 【0148】

## 合成方法

式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又は本明細書に記載の化合物の合成方法は、例えば、以下の文献に記載されている：(1) Banik, B. ら、「Simple Synthesis of Substituted Pyrroles」、「J. Org. Chem.」(2004年)第69巻第213頁；(2) Sawada, Y. ら、「Eight-Membered Oxygen Heterocycles by Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation」、「Org. Lett.」(2004年)第6巻第2277頁；(3) Aube, J. ら、「Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-)-Allo-yohimbane」、「J. Am. Chem. Soc.」(1990年)第112巻第4879頁；(4) Ookawa, A. ら、「Asymmetric Synthesis of Optically Active threo- and erythro-Pyrrolidinylbenzyl Alcohol by the Highly Stereospecific Arylation of (S)-Proline and the Subsequent Highly Diastereoselective Reduction of the -Amineo Ketone」、「J. Chem. Soc. Perkin Trans. I」(1987年)第7巻第1465頁。

30

## 【0149】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、又は(X)の化合物を調製するための例示的な合成経路は、以下のスキームI～IIに示される。当業者が理解するように、ジアステレオ異性体は、カラムクロマトグラフィを用いて反応

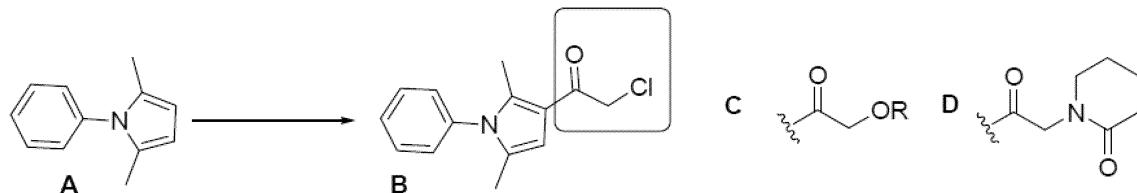
40

50

混合物から分離することができる。

**【0150】**

スキーム I



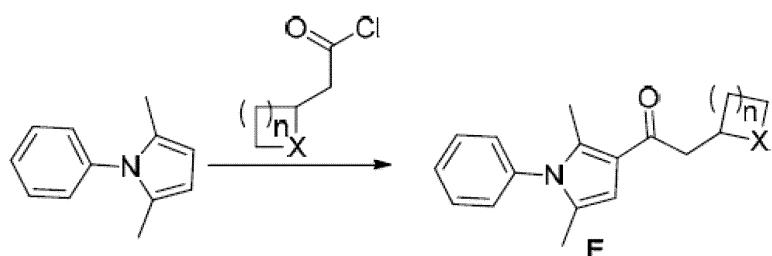
10

**【0151】**

アニリン及び適切なジケトンを用いるパール・クノールピロール合成により、ピロール A<sup>1</sup>を得る。クロロアセチルクロリド及び A<sub>1</sub>C<sub>1</sub><sub>3</sub>によるフリーデル・クラフツアシル化により、中間体 B を得る。塩化物は、種々の O<sup>2</sup>、N<sup>3</sup>、S、及び C ベースの求核試薬で容易に置き換えられて、所望の化合物を提供することができる。

**【0152】**

スキーム II



20

**【0153】**

適切に置換された塩化アセチル及びピロール A を用いるフリーデル・クラフツアシル化により、所望のアシリピロール E を得る。ここで、X は、N、S、C、O<sup>4</sup>で任意に置換され得る。

30

**【0154】**

製剤

本発明は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩を包含する。したがって、ある特定の態様では、本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩とその医薬組成物とに関する。「薬学的に許容される塩」は、対象に投与するのに好適な、開示された化合物と酸又は塩基のいずれかとの間の反応のイオン結合含有生成物を含む。薬学的に許容される塩は当該技術分野で周知であり、例えば、Bergeland (1977年) 「Pharmaceutical Salts. Journal of Pharmaceutical Sciences」第69巻第1号第1~19頁に記載されており、それらの内容は参照によって本明細書に組み込まれる。薬学的に許容される塩の非限定的な例は、アミン又は他の塩基性基を含む化合物の酸性塩であり、これは、化合物を好適な有機酸又は無機酸と反応させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩の例はまた、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、リチウム、及びアルミニウム塩を含むがこれらに限定されない金属塩であり得る。薬学的に許容される塩の更なる例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩(例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物)、コハク酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、及びグルタミン酸などのアミノ酸を有する塩が挙げられる。化合物が -C(O)OH 又は -SO<sub>3</sub>H などの酸性官能基を含む場合、塩はまた、好適な有機塩基でも形成することもできる。本発明の化合物による薬学的に許容される塩基付加塩の形成に適したそのような塩基には、無毒

40

50

であり、酸性官能基と反応するのに充分強い有機塩基が含まれる。そのような有機塩基は当該技術分野で公知であり、アルギニン及びリジンなどのアミノ酸、モノ-、ジ-、及びトリエタノールアミン、コリン、モノ-、ジ-、及びトリアルキルアミン、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、及びトリメチルアミン、グアニジン、N-ベンジルフェネチルアミン、N-メチルグルコサミン、N-メチルピペラジン、モルホリン、エチレンジアミン、並びにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどが挙げられる。

#### 【0155】

U S P 1 4 を阻害する本明細書に記載の化合物の活性は、以前に記載された方法論を用いて測定することができる(B. H. Leeら、「Nature」(2010年)第467巻第9号第179頁、その内容は参照により本明細書に明示的に組み込まれる)。

10

#### 【0156】

本発明はまた、例えば、本明細書に記載の化合物の溶媒和物、該溶媒和物を含む医薬組成物、及び該溶媒和物の使用方法を含む、本明細書に記載の化合物の水和物も含む。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又は本明細書に記載の任意の化合物、又はその医薬組成物の溶媒和物である。

#### 【0157】

本発明にはまた、本明細書に記載の化合物のプロドラッグ、例えば、式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又は本明細書に記載の任意の化合物、又はそれらのいずれかの医薬組成物のプロドラッグ、又は該プロドラッグの使用方法もまた含まれる。

20

#### 【0158】

本発明は、その上、本明細書に記載の化合物のクラスレート、該クラスレートを含む医薬組成物、及び該クラスレートの使用方法を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又は本明細書に記載の任意の化合物、又はその医薬組成物のクラスレートに関する。

30

#### 【0159】

##### 治療方法

本発明は、U s p 1 4 タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害するのに充分な量で、U s p 1 4 タンパク質を、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと接触させることを含む、U s p 1 4 タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害する方法を包含する。ある特定の実施形態では、細胞は、U s p 1 4 タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害するのに充分な量で、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと接触させられる。

40

#### 【0160】

本発明はまた、細胞を、プロテアソームによるタンパク質分解を増強するのに充分な量で、本明細書に記載された化合物の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと接触させることを含む、該細胞中のプロテアソームによるタンパク質分解を増強する方法も包含する。

#### 【0161】

いくつかの実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体又は賦形剤、及び本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物を含む。本明細書に記載される化合物、又はその薬学

50

的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグは、薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物で投与することができる。賦形剤は治療用途における組成物の予想される投与経路に基づいて選択され得る。組成物の投与経路は、治療される状態に依存する。例えば、全身性障害の治療には静脈内注射が好ましい場合があり、胃腸障害の治療には経口投与が好ましい場合がある。投与経路及び投与される組成物の投与量は、標準的な用量反応研究に関する過度な実験をすることなく、当業者によって決定することができる。これらの決定を行う際に考慮すべき関連状況には、治療される1つの状態又は複数の状態、投与される組成物の選択、個々の患者の年齢、体重、及び反応、並びに患者の症状の重症度が含まれる。

#### 【0162】

10

本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物、又は薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、又は本明細書に記載の化合物は、非経口、経口、肺、眼、鼻、直腸、膣、耳、局所、頬、経皮、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、眼内、脳内、リンパ内、関節内、髄腔内、及び腹腔内を含むがこれらに限定されない、様々な経路によつて投与することができる。

#### 【0163】

組成物はまた、所望の製剤に応じて、動物又はヒト投与用の医薬組成物を製剤化するために一般的に使用されるビヒクルとして定義される、薬学的に許容される非毒性の担体又は希釈剤を含み得る。希釈剤は、薬物(pharmacological agent)又は組成物の生物学的活性に影響を及ぼさないように選択される。そのような希釈剤の例は、蒸留水、生理的リン酸緩衝食塩水、リングル液、デキストロース溶液、及びハンクス液である。その上、医薬組成物又は製剤はまた、他の担体、アジュバント、又は非毒性、非治療的、及び非免疫原性の安定剤なども含み得る。医薬組成物はまた、タンパク質などの大きくてゆっくりと代謝される高分子、キトサンなどの多糖類、ポリ乳酸、ポリグリコール酸及びコポリマー(ラテックス官能化SEPHAROSE(商標)、アガロース、及びセルロースなど)、ポリマーアミノ酸、アミノ酸コポリマー、並びに脂質凝集体(油滴又はリポソームなど)も含み得る。

20

#### 【0164】

組成物は、例えば、静脈内、筋肉内、髄腔内、又は皮下注射などによって非経口的に投与することができる。非経口投与は、組成物を溶液又は懸濁液に組み込むことによって達成することができる。そのような溶液又は懸濁液はまた、注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒などの滅菌希釈剤も含み得る。非経口製剤はまた、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤、例えばアスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤、及びEDTAなどのキレート剤も含み得る。酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩などの緩衝液、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの浸透圧を調整するための薬剤もまた添加することができる。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、又はガラス若しくはプラスチック製の複数回投与バイアルに入れることができる。

30

#### 【0165】

更に、湿潤剤又は乳化剤、界面活性剤、及びpH緩衝物質などの補助物質が組成物中に存在してもよい。医薬組成物の他の成分は、石油、動物、野菜、又は、例えば落花生油、大豆油、及び鉱油などの合成油である。一般に、プロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコールは、特に注射可能な溶液として好ましい液体担体である。

40

#### 【0166】

注射可能な製剤は、液体溶液又は懸濁液のいずれかとして調製することができる。注射前の液体ビヒクルへ中の溶解又は懸濁液に好適な固体形態もまた、調製することができる。調製物はまた、アジュバント効果を増強するために、ポリラクチド、ポリグリコリド、又はコポリマーなどのリポソーム又は微粒子に乳化又はカプセル化することもできる(Langer、「Science」第249巻第1527頁(1990年)、及びHanes、「Advanced Drug Delivery Reviews」第28巻第97

50

~119頁(1997年)。本明細書に記載の組成物及び薬物は、有効成分の持続放出又はパルス放出を可能にするような方法などで処方することができる、蓄積注射又はインプラント製剤の形態で投与することができる。

#### 【0167】

他の投与様式に好適な追加の製剤としては、経口、鼻腔内、及び肺内製剤、坐剤、経皮適用、及び眼内送達が挙げられる。坐剤の場合、結合剤及び担体として、例えば、ポリアルキレングリコール又はトリグリセリドが挙げられる。そのような坐剤は、約0.5%~約10%、好ましくは約1%~約2%の範囲の有効成分を含む混合物から形成することができる。経口製剤としては、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、及び炭酸マグネシウムなどの賦形剤が挙げられる。局所適用は経皮又は皮内送達となり得る。経皮送達は皮膚パッチ又はトランスフェロソーム(transferrosome)を用いて達成することができる。(Paulら、「Eur. J. Immunol.」第25巻第3521~24頁(1995年); Cevcら、「Biochem. Biophys. Acta」第1368巻第201~15頁(1998年))。

#### 【0168】

経口治療投与の目的について、医薬組成物は、賦形剤と共に組み込まれ、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液、シロップ剤、ウエハ剤、及びチューインガム剤などの形態で使用され得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、及びトローチ剤などはまた、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤、甘味剤、及び香味剤を含み得る。結合剤のいくつかの例としては、結晶セルロース、トラガカントゴム、又はゼラチンが挙げられる。賦形剤の例にはデンプン又はラクトースが挙げられる。崩壊剤のいくつかの例としては、アルギン酸及びコーンスタークなどが含まれる。潤滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カリウムが挙げられる。滑剤の例にはコロイド状二酸化ケイ素がある。甘味剤のいくつかの例としては、スクロース及びサッカリンなどが挙げられる。香味剤の例として、ペパーミント、サリチル酸メチル、及びオレンジ香料などが挙げられる。これらの様々な組成物を調製する際に使用される材料は、使用される量において薬学的に純粋かつ無毒でなければならない。別の実施形態では、組成物は、錠剤又はカプセル剤として投与される。

#### 【0169】

他の様々な材料は、コーティングとして、又は投与単位の物理的形態を変更するために存在し得る。例として、錠剤は、シェラック、砂糖、又はそれら両方でコーティングすることができる。シロップ剤又はエリキシル剤、有効成分に加えて、甘味剤としてのスクロース、保存料としてメチル及びプロピルパラベン、染料、及びサクランボ又はオレンジ香料といった甘味剤などを含有していてもよい。腔内投与の場合、医薬組成物は、ペッサリ、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレーとして提供することができる。

#### 【0170】

医薬組成物はまた、経鼻投与によって投与することもできる。本明細書で使用される場合、経鼻投与すること又は経鼻投与には、組成物を患者の鼻孔又は鼻腔の粘膜に投与することが含まれる。本明細書で使用される場合、組成物の経鼻投与用医薬組成物は、例えば、点鼻スプレー、点鼻薬、懸濁液、ゲル、軟膏、クリーム、又は粉末として投与される既知の方法によって調製される、治療有効量の化合物を含む。組成物の投与はまた、鼻用タンポン又は鼻用スポンジを用いて行うこともできる。

#### 【0171】

局所投与の場合、好適な製剤には、生体適合性の油、ワックス、ゲル、粉末、ポリマー、又は他の液体若しくは固体の担体が含まれ得る。そのような製剤は、罹患組織に直接適用することで投与してもよく、例えば、結膜組織の感染を治療するための液体製剤を対象の眼に滴下投与するか、又はクリーム製剤を皮膚に投与することができる。

#### 【0172】

10

20

30

40

50

直腸投与は、医薬組成物を直腸又は大腸に投与することを含む。これは坐剤又は浣腸剤を用いて達成できる。坐剤製剤は、当該技術分野で知られている方法によって容易に作製することができる。例えば、坐剤製剤は、グリセリンを約120℃に加熱し、医薬組成物をグリセリン中に溶解し、加熱したグリセリンを混合した後、精製水を加え、熱い混合物を坐剤型へ注ぐことによって調製することができる。

#### 【0173】

経皮投与には、皮膚を介した組成物の経皮吸収が含まれる。経皮製剤には、パッチ、軟膏、クリーム、ゲル、及び油薬などが含まれる。

#### 【0174】

本発明の目的のために、主要な機能が外部環境とのガス交換である任意の部分、組織、又は器官へ本明細書に記載の製剤を投与するという通常の意味に加えて、「肺(pulmonary)」はまた、気道、特に洞に付随する組織又は空洞を含むことを意味する。肺内投与の場合、活性剤、手動ポンプスプレー、噴霧器、又は加圧式定量噴霧式吸入器を含むエアロゾル製剤と、乾燥粉末製剤とが企図される。この種の好適な製剤はまた、開示された化合物を効果的なエアロゾルとして維持するために、帯電防止剤などの他の薬剤を含むこともできる。

10

#### 【0175】

エアロゾルを送達するための薬物送達装置は、記載された医薬用エアロゾル製剤を含む絞り弁を備えた好適なエアロゾルキャニスターと、キャニスターを保持し薬物送達を可能にするように適合されたアクチュエータ・ハウジングと、を含む。薬物送達装置内のキャニスターは、キャニスターの全容積の約15%を超えるヘッドスペースを有する。多くの場合、肺内投与を目的とした化合物は、溶媒、界面活性剤、及び噴射剤の混合物中に溶解、懸濁、又は乳化される。混合物は、絞り弁で密閉されているキャニスター内にて圧力下に維持される。

20

#### 【0176】

本発明はまた、本明細書に記載される化合物の治療有効量を患者に投与することを含む、タンパク質ホメオスタシスの機能不全に関連した状態に苦しむ該患者を治療する方法も包含する。

#### 【0177】

「治療すること」又は「治療」には、疾患の症状、合併症、若しくは生化学的兆候の発症の予防若しくは遅延、症状の緩和若しくは改善、又は疾患、状態、若しくは障害の更なる発達の抑止又は阻害が含まれる。「対象」とは、治療される、又は治療を必要とする動物である。「患者」とは、治療を必要とするヒト対象である。

30

#### 【0178】

「有効量」とは、所望の効果及び/又は記載された効果を達成するのに充分な薬剤の量を指す。治療薬の文脈において、障害の1つ以上の症状を改善する、及び/又は障害の進行を防止するのに充分な「有効量」の治療薬は、障害の退行を引き起こすか、及び/又は所望の効果を達成する。

#### 【0179】

本明細書で使用される場合、用語「阻害すること」又は「低減すること」とは、直接的又は間接的な手段のいずれかによって純粋な低減を引き起こすことを包含する。用語「増大すること」又は「増強すること」とは、直接的又は間接的な手段のいずれかによって純粋な獲得を引き起こすことを意味する。

40

#### 【0180】

本発明は、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態の治療を包含する。タンパク質恒常性とは、タンパク質のホメオスタシスを指す。タンパク質ホメオスタシスの機能不全は、タンパク質のミスフォールド、タンパク質の凝集、タンパク質の輸送の欠陥、又はタンパク質の分解の結果である。タンパク質恒常性に機能不全があり得る、例えば、ミスフォールドの状態で存在し得る例示的なタンパク質としては、グルコセレブロシダーゼ、ヘキソサミンA、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子、アスパルチルグルクサミニダーゼ

50

ゼ (aspartylglucosaminidase)、 - ガラクトシダーゼ A、システィン輸送体、酸性セレミダーゼ、酸性 - L - フコシダーゼ、保護タンパク質、カテプシン A、酸性 - グルコシダーゼ、酸性 - ガラクトシダーゼ、イドロン酸 - 2 - スルファターゼ、 - L - イドロニダーゼ、ガラクトセレブロシダーゼ、酸性 - マンノシダーゼ、酸性 - マンノシダーゼ、アリールスルファターゼ B、アリールスルファターゼ A、N - アセチルガラクトサミン - 6 - 硫酸スルファターゼ、酸性 - ガラクトシダーゼ、N - アセチルグルコサミン - 1 - ホスホトランスフェラーゼ、酸性スフィングミエリナーゼ (acid sphingomyelinase)、NPC - 1、酸性 - グルコシダーゼ、 - ヘキソサミン B、ヘパリン N - スルファターゼ、 - N - アセチルグルコサミニダーゼ、脇島アミロイドポリペプチド (IAPP 又はアミリン)、 - グルコサミニド N - アセチルトランスフェラーゼ、N - アセチルグルコサミン - 6 - 硫酸スルファターゼ、 - N - アセチルガラクトサミニダーゼ、 - ノイラミダーゼ (-neuramidase)、 - グルクロニダーゼ、 - ヘキソサミン A 及び酸性リパーゼ、ポリグルタミン、 - シヌクレイン、A ペプチド、Tau タンパク質、トランスチレチン、インスリン、TAR DNA 結合タンパク質 43 (TDP - 43)、アタキシン - 3、スーパオキシドジスムターーゼ (SOD)、及びロドプシンが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0181】

ある特定の実施形態では、タンパク質は、ハンチントン、Tau、 - シヌクレイン、1 抗トリプシン、及びスーパオキシドジスムターーゼからなる群から選択される。

## 【0182】

タンパク質コンフォメーション病には、機能獲得障害及び機能喪失障害が包含される。一実施形態では、タンパク質コンフォメーション病は、機能獲得障害である。用語「機能獲得障害」、「機能獲得疾患」、「毒性機能獲得障害」、及び「毒性機能獲得疾患」は、本明細書では互換的に使用される。機能獲得障害は、凝集関連タンパク質毒性の増加を特徴とする疾患である。これらの疾患では、凝集は、細胞の内側及び / 又は外側のクリアランスを超える。機能獲得疾患には、ポリグルタミンの凝集に関連する神経変性疾患、レビー小体病、筋萎縮性側索硬化症、トランスチレチン関連凝集疾患、アルツハイマー病、マチャド・ジョセフ病、脳 B アミロイド血管症、網膜神経節細胞変性、タウトバチ (tauopathies) (進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration)、前頭側頭葉変性症)、アミロイドーシスを伴う脳溢血、アレキサンダー病、セルピン病 (serpinopathies)、家族性アミロイドポリニューロバチ、老人性全身性アミロイドーシス、ApoAI アミロイドーシス、ApoAII アミロイドーシス、ApoAIV アミロイドーシス、フィンランド型家族性アミロイドーシス (familial amyloidosis of the Finnish type)、リゾイジームアミロイドーシス (lysozyme amyloidosis)、フィブリノゲンアミロイドーシス、透析アミロイドーシス、封入体筋炎 / 筋障害、白内障、甲状腺腫瘍がん、心臓心房性アミロイドーシス (cardiac atrial amyloidosis)、脳下垂体プロラクチノーマ、遺伝性格子状角膜ジストロフィ、皮膚苔癬アミロイドーシス、角膜ラクトフェリンアミロイドーシス、肺胞タンパク症、歯原性腫瘍アミロイド、精巣アミロイド、鎌状赤血球症、重症ミオバチ、ファン・ヒッペル・リンドウ病、脊髄小脳変性症 1 型、アンジェルマン症候群、巨大軸索性ニューロバチ、骨パジェット病及び日前頭側頭型痴呆を伴う封入体ミオバチ (inclusion body myopathy with Paget disease of bone, frontotemporal dementia : IBMPFD)、及びプリオン病が挙げられるが、これらに限定されない。ポリグルタミンの凝集に関連する神経変性疾患には、ハンチントン病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、いくつかの形態の脊髄小脳失調症、及び球脊髄性筋萎縮症が含まれるが、これらに限定されない。アルツハイマー病は、A ペプチドの細胞外凝集体と、微小管関連タンパク質 Tau の細胞内凝集体との 2 種類の凝集体の形成を特徴とする。トランスサイレチン関連凝集疾患には、例えば、老人性全身性アミロイドーシス及び家族性アミロイドポリニューロバチが含まれる。レビー小体病は、 -

10

20

30

40

50

シヌクレインタンパク質の凝集を特徴とし、例えばパーキンソン病が含まれる。プリオン病（伝達性海綿状脳症又はTSE（transmissible spongiform encephalopathies）としても知られる）は、プリオンタンパク質の凝集を特徴とする。例示的なヒトプリオン病は、クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob Disease : CJD）、異型クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、致死性家族性不眠症、及びクールー病である。更なる神経変性疾患には、タウオパチ、前頭葉型認知症（Frontal Lobe Dementia : FLD），認知症（レビー小体型認知症（Dementia with Lewy bodies : DLB）、家族性認知症、セルビン病、ダウン症候群認知症、多発性硬化症、及び神経障害性疼痛が挙げられる。

10

#### 【0183】

更なる実施形態では、タンパク質コンフォメーション病は、機能喪失障害である。用語「機能喪失疾患」及び「機能喪失障害」とは、本明細書では互換的に使用される。機能喪失疾患は、タンパク質の過度な分解を引き起こす、タンパク質の非効率な折り畳みを特徴とする一群の疾患である。機能喪失疾患には、例えば、リソーム蓄積症が挙げられる。リソーム蓄積症は、特定のリソーム酵素欠損症を特徴とする一群の疾患であり、通常は欠損酵素によって分解される分子の蓄積を引き起こす種々の組織で発生し得る。リソーム酵素欠損症は、リソーム加水分解酵素、又はリソーム輸送に関するタンパク質中で起こり得る。リソーム蓄積症としては、アスパルチルグルコサミン尿症、ファブリー病、バッテン病、シスチン症、ファーバー病、フコシドーシス、ガラクトシドシリドーシス（Galactosidosis alfa ido sis）、ゴーシエ病（1型、2型、及び3型を含む）、Gm1 gangliosidosis、ハンター病、ハーラー・シャイエ病、クラッベ病、-マンノシドーシス、-マンノシドーシス、マロト-ラミー病、異染性白質ジストロフィ、モルキオA症候群、モルキオB症候群、ムコリピドーシスII、ムコリピドーシスIII、ニーマン・ピック病（A型、B型、及びC型を含む）、ポンペ病、サンドホフ病、サンフィリポ症候群（A型、B型、C型、及びD型を含む）、シンドラー病、シンドラー・神崎病、シアリドーシス、スライ症候群、ティ・サックス病、ウォルマング病が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0184】

更に追加の実施形態では、タンパク質恒常性の機能不全に関連する疾患は、ミオパチである。いくつかの実施形態では、ミオパチは、デュシェンヌ型筋ジストロフィ（Duchenne muscular dystrophy : DMD）、ベッカー型筋ジストロフィ（Becker's muscular dystrophy : BMD）、脊髄性筋萎縮症（Spinal muscular atrophy : SMA）、球脊髄性筋萎縮症（Spinal-Bulbar Muscular Atrophy : SBMA）、封入体筋炎、フライドライヒ運動失調症（Freidreich's Ataxia）、多系統萎縮症、脊髄小脳失調症、及びセイピノパチ（seipinopathy）からなる群から選択される。

30

#### 【0185】

別の実施形態では、タンパク質恒常性の機能不全に関連する疾患は、循環器疾患である。循環器疾患には、冠状動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、再狭窄、及び動脈硬化症が含まれるが、これらに限定されない。タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態にはまた、虚血／再灌流傷害、心筋虚血、安定狭心症、不安定狭心症、脳卒中、虚血性心疾患、及び脳虚血などの虚血状態も含まれる。

40

#### 【0186】

更に別の実施形態では、タンパク質恒常性の機能不全に関連する疾患は、糖尿病及び／又は糖尿病の合併症であり、糖尿病性網膜症、心筋症、神経障害、腎症、及び創傷治癒障害を含むが、これらに限定されない。

#### 【0187】

更なる実施形態では、タンパク質恒常性における機能不全に関連する疾患は、加齢黄斑

50

変性 (age-related macular degeneration: AMD)、糖尿病黄斑浮腫 (diabetic macular edema: DME)、糖尿病網膜症、緑内障、白内障、網膜色素変性症 (retinitis pigmentosa: RP)、及び乾燥黄斑変性を含むが、これらに限定されない眼疾患である。

#### 【0188】

いくつかの実施形態では、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態は、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病及びそれらの合併症、眼疾患、並びにがん又は腫瘍からなる群から選択される。

#### 【0189】

タンパク質恒常性の機能不全に関連する追加の状態には、異常ヘモグロビン症、炎症性疾患、中間径フィラメント疾患、薬物性肺損傷、及び難聴が含まれる。本発明はまた、異常ヘモグロビン症（鎌状赤血球貧血など）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、大腸炎、強直性脊椎炎など）、中間径フィラメント疾患（非アルコール性及びアルコール性脂肪肝疾患など）、及び薬物性肺損傷（メトトレキサート性肺損傷など）の治療方法も包含する。本発明は更に、騒音性難聴、アミノグリコシド性難聴、及びシスプラチン性難聴などの難聴を治療するための方法も包含する。

10

#### 【0190】

タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態に加えて、本発明の化合物を使用して、プロテアソーム活性の欠損、又はユビキチン・プロテアソーム経路の他の成分の活性の欠損を特徴とする疾患又は状態を治療することができる。このような状態には、例えば、ヒッペル・リンダウ病、脊髄小脳変性症1型、アンジェルマン症候群、巨大軸索性ニューロパチ、パジェット病及び日前頭側頭型痴呆を伴う封入体ミオパチが含まれる。

20

#### 【0191】

ある特定の実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar dementia: F T L D)、進行性核上性麻痺 (Progressive Supranuclear Palsy: P S P)、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: A L S)、脊髄小脳失調症 (spinocerebellar ataxia: S C A)、網膜色素変性症、プリオン病、及び自閉症からなる群から選択される状態の治療方法を包含する。

30

#### 【0192】

ある特定の実施形態では、本発明は、有効量の式 (I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)、(IIe)、(IIIf)、(IIG)、(II Ih)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、及び第2の薬剤（例えば、第2の治療薬）を、それを必要とする患者に投与することを含む、タンパク質恒常性における機能不全に関連する状態の治療方法を含む。同時投与される薬剤、化合物、又は治療薬は、正確に同時に投与される必要はない。しかしながら、ある特定の実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)、(IIe)、(IIIf)、(IIG)、(II Ih)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)、又は薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、又は本明細書に記載の化合物は、第2の薬剤として実質的に同時に投与される。「実質的に同時に」とは、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)、(IIe)、(IIIf)、(IIG)、(II Ih)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート又はプロドラッグは、第2の薬剤の投与の前、第2の薬剤の投与と同時に、及び／又は第2の薬剤の投与後に投与され、例えば、同じ治療セッション内

40

50

又は同じ治療レジメンの一部としての投与を包含する。例示的な第2の薬剤としては、薬理学的シャペロン及びタンパク質恒常性制御因子（例えば、以下に記載されるものなど）が挙げられる。

### 【0193】

更に追加の態様では、本発明は、対象におけるプロテアソーム活性の欠損又はユビキチン・プロテアソーム経路の他の成分の欠損を特徴とする状態を治療するための方法であつて、有効量の本発明の化合物、又はそれらの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該対象に投与することを含む、方法を包含する。

### 【0194】

追加の実施形態では、本発明は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIf)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容可能(acceptable)な塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、及び第2の薬剤を含む医薬組成物に関し、ここで、該第2の薬剤は、薬理学的シャペロン及びタンパク質恒常性制御因子からなる群から選択される。本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物及び第2の薬剤を投与することを含む、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態に苦しむ患者を治療する方法も包含し、ここで、第2の薬剤は、薬理学的シャペロンである。薬理学的シャペロン又は動力学的安定剤とは、折り畳まれた変異タンパク質の既存の定常状態レベルに結合し、折り畳みを安定化することによって折り畳み平衡を化学的に増強する化合物を指す[Bouvier、「Chem Biol」第14巻第241～242頁(2007年)；Fanら、「Nat Med」第5巻第112～115頁(1999年)；Sawkarら、「Proc Natl Acad Sci USA」第99巻第15428～15433頁(2002年)；Johnson及びKelly、「Accounts of Chemical Research」第38巻第911～921頁(2005年)]。薬理学的シャペロンは、本明細書に記載の化合物と組み合わせて、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態に苦しむ患者を治療するのに充分な量で投与される。例示的な薬理学的シャペロンは、米国特許出願公開第20080056994号、同第20080009516号、同第20070281975号、同第20050130972号、同第20050137223号、同第20050203019号、同第20060264467号、及び同第20060287358号に記載され、これら各自の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

### 【0195】

別の実施形態では、有効量の本明細書の化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ、及び第2の薬剤を、該患者に投与することを含む、タンパク質恒常性における機能不全に関連する状態に苦しむ患者を治療する方法であり、ここで、該第2の剤は、プロテオーシス制御因子である。用語「タンパク質恒常性制御因子」とは、細胞のタンパク質ホメオスタシスを増強する小分子、siRNA、及び生物学的製剤（例えば、タンパク質を含む）を指す。例えば、タンパク質恒常性制御因子は、タンパク質合成、折り畳み、輸送、及び分解経路に影響を与える薬剤であり得る。タンパク質恒常性制御因子は、熱ショック応答(heat shock response: HSR)シグナル伝達活性を刺激する薬物を包含する。タンパク質恒常性制御因子は、熱ショック応答若しくは折り畳まれていないタンパク質の応答、又はそれら両方を含むがこれらに限定されないシグナル伝達経路を操作することによって機能し、タンパク質恒常性ネットワーク成分の転写及び翻訳を引き起こす。タンパク質恒常性制御因子は、タンパク質（例えば、変異タンパク質）の折り畳み、輸送、及び機能を強化することができる。タンパク質恒常性制御因子はまた、タンパク質シャペロンの転写若しくは翻訳をアップレギュレートすることによって、又はタンパク質シャペロンの分解を阻害することによって、タンパク質シャペロンを調節することができる。タンパク質恒常性制御因子は折り畳みの生物学に影響を与えることができ、その多くはシャペロン

10

20

30

40

50

及び折り畳み酵素のレベル、並びに部分的に折り畳まれたコンホメーションアンサンブルに結合する高分子の協調的な増加によって、より自然な構造を有する中間体への進行を可能にし、最終的には排出のために折り畳まれた変異タンパク質の濃度を増加させる。一態様では、タンパク質恒常性制御因子は、タンパク質恒常性制御因子が変異タンパク質のホメオスタシスを增强することができるが、変異タンパク質に結合しないという点でシャペロンとは異なる。その上、タンパク質恒常性制御因子は凝集経路又は脱凝集酵素 (dissaggregase) 活性をアップレギュレートすることができる。例示的なタンパク質恒常性制御因子は、セラストロール、MG-132、及びL型Ca<sup>2+</sup>チャネル遮断薬(例えば、ジルチアゼム及びベラパミル)である。用語「セラストロール」とはセラストロール及びその誘導体又は類似体を指し、これには、Westerheideら、「J Biol Chem」(2004年)第279巻第53号第56053~60頁(その内容は参照により本明細書に明示的に組み込まれる)に記載されているセラストロール誘導体が含まれるが、これらに限定されない。セラストロール誘導体としては、例えば、セラストロールメチルエステル、ジヒドロセラストロールジアセテート、セラストロールブチルエーテル、ジヒドロセラストロール、セラストロールベンジルエステル、プリメステロール(primesterol)、プリメステロールジアセテート、及びセラストロールのトリアセテートが挙げられる。ある特定の態様では、タンパク質恒常性制御因子は、熱ショック応答活性化剤である。熱ショック応答活性化剤は、例えば、熱ショック転写因子1(heat shock transcription factor 1:HSF1)を直接的若しくは間接的に活性化し、Hsp90を阻害し、及び/又はシャペロン発現を活性化することによって、熱ショック応答を間接的又は直接的に活性化する薬剤である。(Westerheideら、「J Biol Chem」(2004年)第279巻第53号第56053~60頁、その内容は参照により本明細書に明示的に組み込まれる)。用語「熱ショック応答活性化剤」、「熱ショック活性化剤」、「熱ショック応答誘導剤」、及び「熱ショック誘導剤」とは、本明細書では互換的に使用される。熱ショック応答活性化剤の非限定的な例は、セラストロール、非ステロイド性抗炎症薬、アンサマイシン、ゲルデナマイシン、ラジシオール、グルクロン酸、及びトリプチリンである。熱ショック応答活性化剤はまた、例えば、米国特許出願公開第20070259820号、同第20070207992号、同第20070179087号、及び同第20060148767号に記載されており、これら各々の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

いくつかの実施形態では、熱ショック応答活性化剤は、小分子熱ショック応答活性化剤である。

#### 【0196】

本発明はまた、有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIf)、(IIIf)、(IIIf)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを患者に投与することを含む、それを必要とする該患者におけるがん又は腫瘍を治療する方法も包含する。本発明は更に、有効量の本明細書に記載の化合物を患者に投与することを含む、それを必要とする該患者におけるがん又は腫瘍を治療する方法を包含する。本発明の方法に従って治療することができるがんとしては、乳がん、結腸がん、膵臓がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、多発性骨髄腫、基底細胞がん、神経芽細胞腫、血液がん、横紋筋肉腫、肝臓がん、皮膚がん、白血病、基底細胞がん、膀胱がん、子宮内膜がん、神経膠腫、リンパ腫、及び胃腸がんが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0197】

別の実施形態では、本発明は、化学療法薬の投与と組み合わせて、式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IIId)、(IIIf)、(IIIf)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又は

10

20

30

40

50

それらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラングを投与することを含む、がん又は腫瘍を治療する方法である。利用することができる化学療法薬としては、シクロスホスファミド (CYTOXAN (登録商標)) などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド (triethylene phosphoramide)、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチロロメラミン (trimethyloolamine) を含むエチレンイミン及びメチラメラミン (methylameline)；クロラムブシリ、クロルナファジン、クロホスファミド (cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、ブレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスターなどの中トロジエンマスター；カルマスティン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロスレア (nitrosurea)；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサート及び5-フルオロウラシル (5-FU) などの代謝拮抗薬；デノブテリン、メトトレキサート、ブテロブテリン、トリメトレキセートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカブトプリン、チアミブリン、チオグアニンなどのブリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジネン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクシウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオニ酸ドロモスターロン、エピチオスターール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、マイトテイン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシリル；ビサントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォルニチン (elfornithine)；エリプチニウムアセテート；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；マイトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK (商標登録)；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド ('Ara-C')；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン（例えばパクリタキセル (TAXOL (登録商標)、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 及びドセタキセル (TAXOTERE (登録商標)；Aventis Antony、フランス)；クロラムブシリ；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカブトプリン；メトトレキサート；シスプラチニン及びカルボプラチニンなどの白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド (VP-16)；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノブテリン；ゼローダ；イバンドロン酸；CPT-11；トボイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン (DMFO)；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；並びに、上記のいずれかの製薬上許容できる塩、酸、又は誘導体が挙げられる。この定義にはまた、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4(5)-イミ

10

20

30

40

50

ダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY-117018、オナプリストン、及びトレミフェン(Fareston)を含む抗エストロゲン；並びに、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリド、及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン；並びに、上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体といった、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤も含まれる。

#### 【0198】

更なる実施形態では、本発明は、放射線療法と組み合わせて、有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、それを必要とする患者へ投与することを含む、がん又は腫瘍を治療する方法である。10

#### 【0199】

更に追加の実施形態では、本発明は、有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIE)、(IIIF)、(IIIG)、(IIIH)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、若しくは(X)の化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、それを必要とする対象へ投与することを含む、ウイルス感染症を治療する方法である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、フラビウイルスファミリのウイルスからの感染である。フラビウイルスファミリのウイルスの例としては、例えば、デングウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、及びダニ媒介性脳炎ウイルスが挙げられる。追加の実施形態では、ウイルスは、ラクロスウイルスである。別の実施形態では、ウイルスは、デングウイルス又は西ナイルウイルスである。20

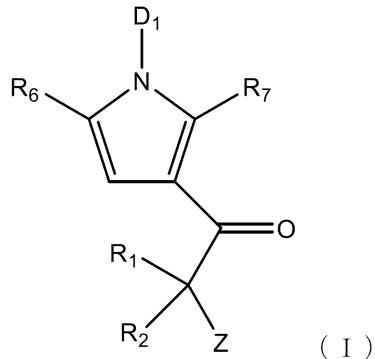
#### 【0200】

##### 本発明の実施形態

更なる実施形態が本明細書に提供される。

#### 【0201】

実施形態1：式(I)を有する化合物：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

D<sub>1</sub>は、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル、及び任意に置換されたナフチルからなる群から選択され；40

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、任意に置換さ50

れた C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、N<sub>3</sub>、ハロ、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)nR<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)nNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)nR<sub>c</sub>、S(O)nR<sub>c</sub>、S(O)nNR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、(C=N R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され；

Z は、NR<sub>b</sub>R<sub>b</sub>、任意に置換された N - ヘテロ環、及び任意に置換された N - ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R<sub>b</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>c</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>d</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル R<sub>d</sub> 基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各 n は、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0202】

実施形態 2 : D<sub>1</sub> が、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルである、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0203】

実施形態 3 : D<sub>1</sub> が、任意に置換されメチル又は任意に置換されたエチルである、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0204】

実施形態 4 : D<sub>1</sub> が、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> である、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0205】

実施形態 5 : D<sub>1</sub> が、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキルである、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0206】

実施形態 6 : D<sub>1</sub> が、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルである、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0207】

10

20

30

40

50

実施形態 7 : D<sub>1</sub>が、任意に置換されたシクロブチル、任意に置換されたシクロペンチル、及び任意に置換されたシクロヘキシリからなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

【0208】

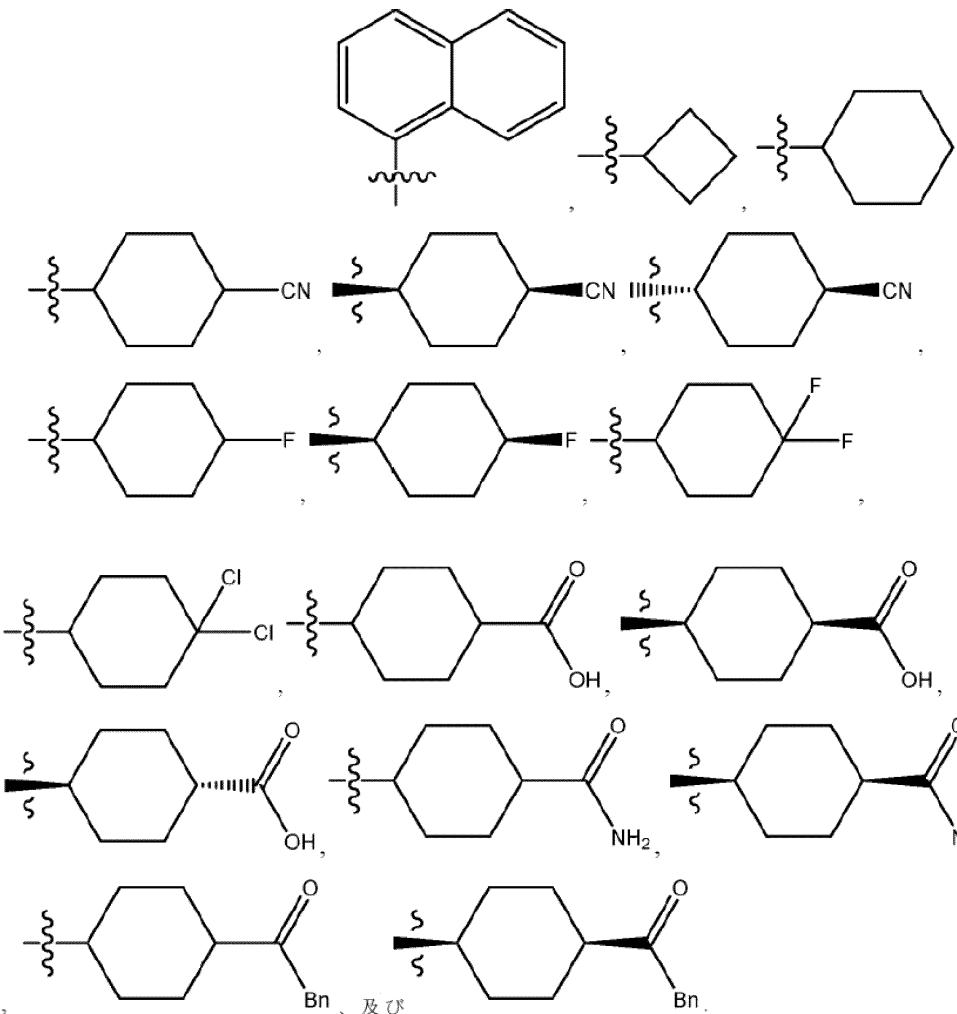
実施形態 8 : D<sub>1</sub>が、任意に置換されたナフチルである、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

【0209】

実施形態 9 : D<sub>1</sub>が、任意に置換されたシクロヘキシリである、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。 10

【0210】

実施形態 10 : D<sub>1</sub>が、



10

20

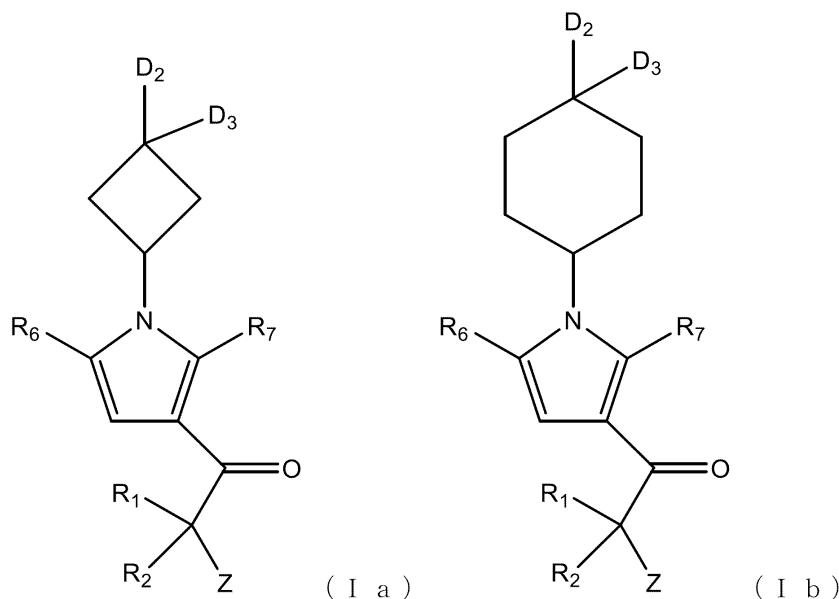
30

40

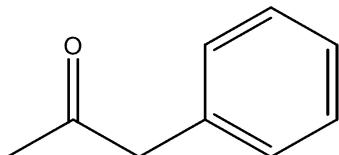
からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

実施形態 11 : 式 (Ia) 又は式 (Ib) を有し：

50



式中、D<sub>2</sub> 及び D<sub>3</sub> は、水素、CN、フルオロ、クロロ、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、及  
び



からなる群からそれぞれ独立して選択される、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0211】**

実施形態 12：R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> が、メチル及びエチルからそれぞれ独立して選択される、実施形態 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0212】**

実施形態 13：R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> が、それぞれメチルである、実施形態 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0213】**

実施形態 14：R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub> アルキルからそれぞれ独立して選択される、実施形態 1～13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0214】**

実施形態 15：R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、それぞれ水素である、実施形態 1～13 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0215】**

実施形態 16：Z が、NR<sub>b</sub>R<sub>b</sub> である、実施形態 1～15 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0216】**

実施形態 17：各 R<sub>b</sub> が、水素、任意に置換された C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub> アルキル、及び任意に置

10

20

30

40

50

換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキルからなる群から独立して選択される、実施形態 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0217】**

実施形態 18 : Z が、任意に置換された N - ヘテロ環である、実施形態 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0218】**

実施形態 19 : Z が、O、S、及びN からなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する、任意に置換された 5 員 N - ヘテロ環である、実施形態 18 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。10

**【0219】**

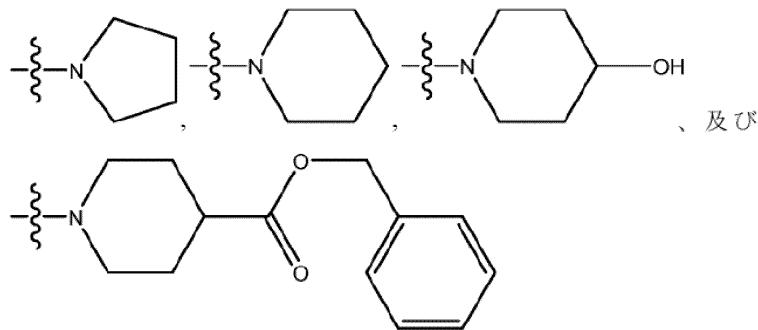
実施形態 20 : Z が、O、S、及びN からなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する、任意に置換された 6 員 N - ヘテロ環である、実施形態 18 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0220】**

実施形態 21 : Z が、それぞれ任意に置換された 1 - ピロリジニル又は 1 - ピペリジニルである、実施形態 18 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0221】**

実施形態 22 : Z が、



からなる群から選択される、実施形態 18 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。30

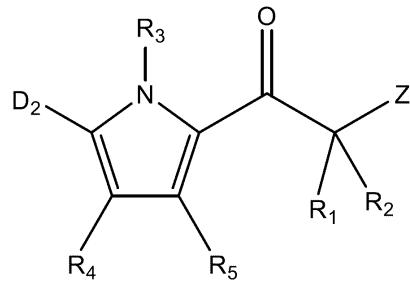
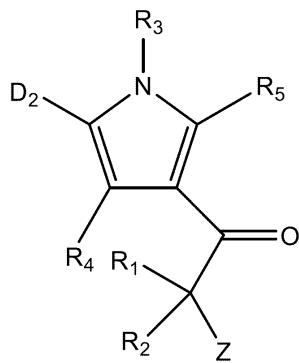
**【0222】**

実施形態 23 : R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> がそれぞれメチルであり、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が水素である、実施形態 21 又は 22 に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0223】**

実施形態 24 : 以下 : 化合物番号 5、8、9、32、35、36、37、45、46、65、76、97、103、105、107、120、121、122、及び 143 からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。40

実施形態 25 : 式 (IIa) 又は (IIb) を有する化合物 :



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

D<sub>2</sub>は、任意に置換されたアリール及び任意選択に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

$R_1$  及び  $R_2$  のそれぞれは、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=N R_d)R_c$ 、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され：

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub>のそれぞれは、水素及び任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルからなる群から独立して選択され；

Zは、NR<sub>b</sub>R<sub>b</sub>、任意に置換されたN-ヘテロ環、及び任意に置換されたN-ヘテロアリールからなる群から選択され；

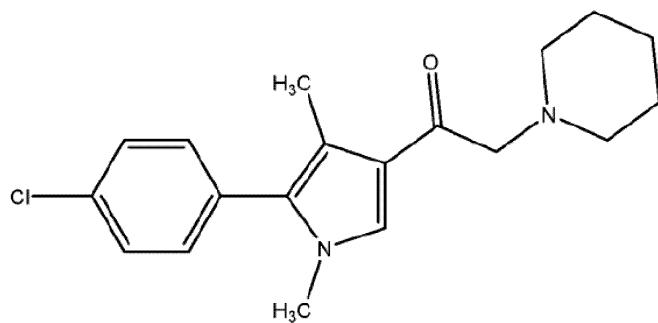
各 R<sub>b</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各  $R_c$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

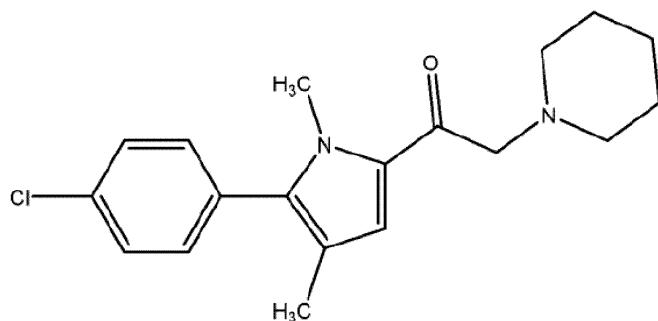
各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル  $R_d$  基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2であり；

但し、化合物は以下：



又は



ではない、化合物。

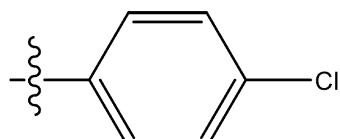
20

**【0224】**

実施形態26： $D_2$ が、任意に置換されたフェニルである、実施形態25に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0225】**

実施形態27： $D_2$ が、



30

である、実施形態25に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0226】**

実施形態28： $R_1$ 及び $R_2$ が、水素及び任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからそれぞれ独立して選択される、実施形態25～27のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0227】**

実施形態29： $R_1$ 及び $R_2$ が、それぞれ水素である、実施形態25～27のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

40

**【0228】**

実施形態30： $R_5$ が、水素である、実施形態25～29のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0229】**

実施形態31： $R_3$ 及び $R_4$ が、それぞれ独立して任意に置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、実施形態25～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0230】**

50

実施形態 3 2 : R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> が、それぞれメチルである、実施形態 2 5 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 1 】**

実施形態 3 3 : Z が、N R<sub>b</sub> R<sub>b</sub> である、実施形態 2 5 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 2 】**

実施形態 3 4 : 各 R<sub>b</sub> が、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、及び任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキルからなる群から独立して選択される、実施形態 3 3 に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 3 】**

実施形態 3 5 : Z が、任意に置換された N - ヘテロ環である、実施形態 2 5 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 4 】**

実施形態 3 6 : Z が、O、S、及びN からなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する、任意に置換された 5 員 N - ヘテロ環である、実施形態 3 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 5 】**

実施形態 3 7 : Z が、O、S、及びN からなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する、任意に置換された 6 員 N - ヘテロ環である、実施形態 3 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 6 】**

実施形態 3 8 : Z が、それぞれ任意に置換された 1 - ピロリジニル又は 1 - ピペリジニルである、実施形態 3 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 7 】**

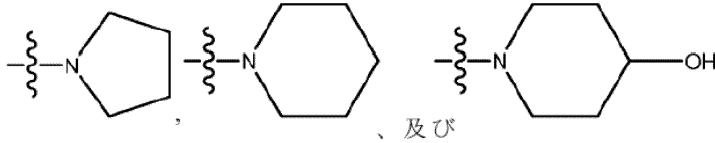
実施形態 3 9 : Z が、任意に置換された 1 - ピロリンジニル (1-pyrrrolindinyl) である、実施形態 3 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 8 】**

実施形態 4 0 : Z が、任意に置換された 1 - ピペリジニルである、実施形態 3 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 3 9 】**

実施形態 4 1 : Z が、



からなる群から選択される、実施形態 3 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 4 0 】**

実施形態 4 2 : 以下：化合物番号 9 2、9 4、及び 9 5 からなる群から選択される、実施形態 2 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

10

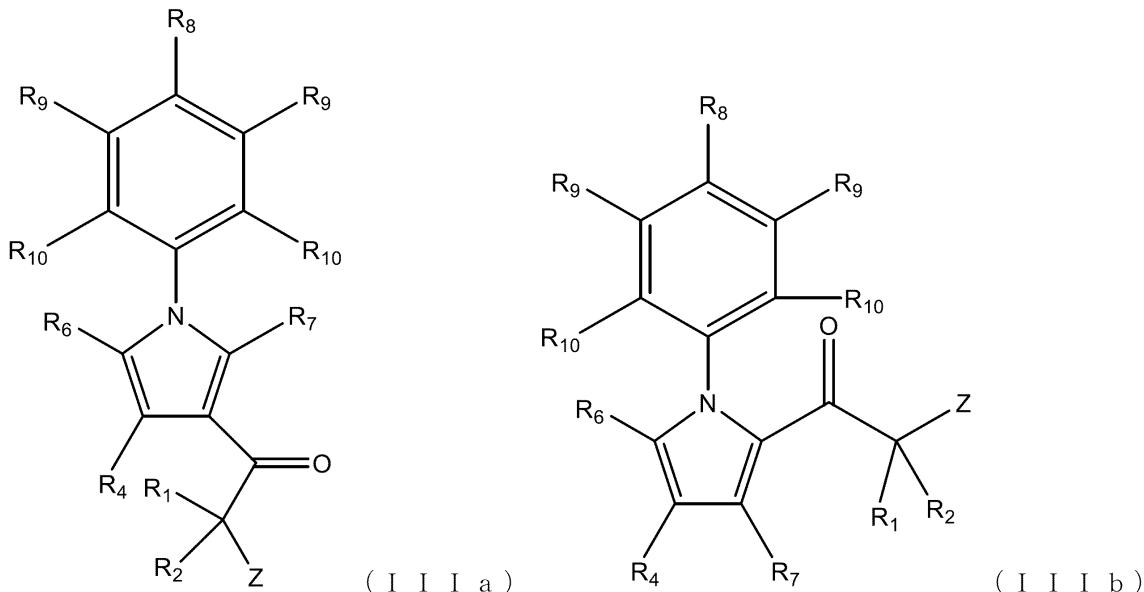
20

30

40

50

実施形態 4 3：式（IIIa）又は（IIIb）を有する化合物：



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに関し、式中：

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> のそれぞれは、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され：

$R_4$  は、水素及び任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルからなる群から独立して選択され：

R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され  
;

R<sub>8</sub>は、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、ハロ、OR<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、及びS(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>からなる群から選択され；

各 R<sub>9</sub> は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>1</sub>~R<sub>9</sub> は、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub> アルキルからなる群から選択され；

Zは、N R<sub>b</sub> R<sub>b</sub>、任意に置換された6員N-ヘテロアリール及び任意に置換されたN-ヘテロ環からなる群から選択され；

各  $R_b$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>c</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテ

口環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>d</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル R<sub>d</sub> 基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各 n は、独立して、0、1、又は2である。

10

#### 【0241】

実施形態 4 4 : R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからそれぞれ独立して選択される、実施形態 4 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0242】

実施形態 4 5 : R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、それぞれ水素である、実施形態 4 3 に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0243】

実施形態 4 6 : R<sub>4</sub> が、水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである、実施形態 4 3 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

20

#### 【0244】

実施形態 4 7 : R<sub>4</sub> が、水素又はメチルである、実施形態 4 3 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0245】

実施形態 4 8 : R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> が、水素、メチル、エチル、メトキシ、及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立して選択される、実施形態 4 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

30

#### 【0246】

実施形態 4 9 : R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> が、それぞれメチルである、実施形態 4 3 ~ 4 7 ののいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0247】

実施形態 5 0 : R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> が、それぞれ水素である、実施形態 4 3 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0248】

実施形態 5 1 : R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> が、それぞれメチルである、実施形態 4 3 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

40

#### 【0249】

実施形態 5 2 : Z が、任意に置換された N - ヘテロ環である、実施形態 4 3 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0250】

実施形態 5 3 : Z が、O、S、及びN からなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する、任意に置換された 5 員 N - ヘテロ環である、実施形態 5 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

50

## 【0251】

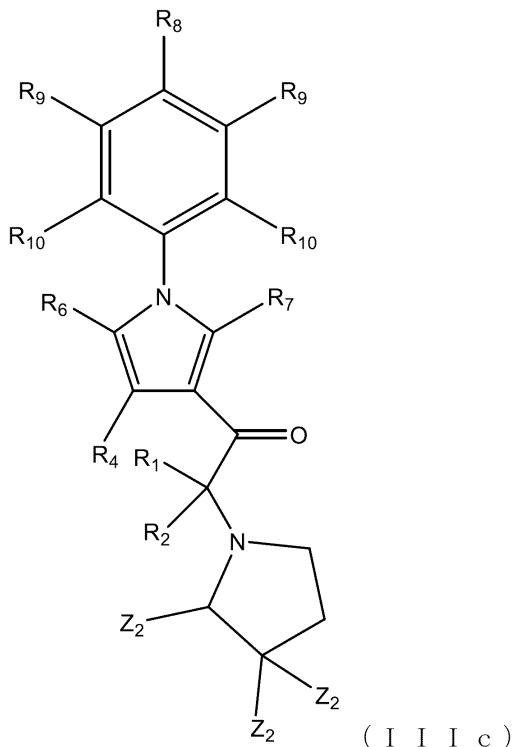
実施形態54：Zが、O、S、及びNからなる群から選択された追加のヘテロ原子を任意に有する、任意に置換された6員N-ヘテロ環である、実施形態52に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

## 【0252】

実施形態55：Zが、それぞれ任意に置換された1-ピロリジニル又は1-ピペリジニルである、実施形態52に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

## 【0253】

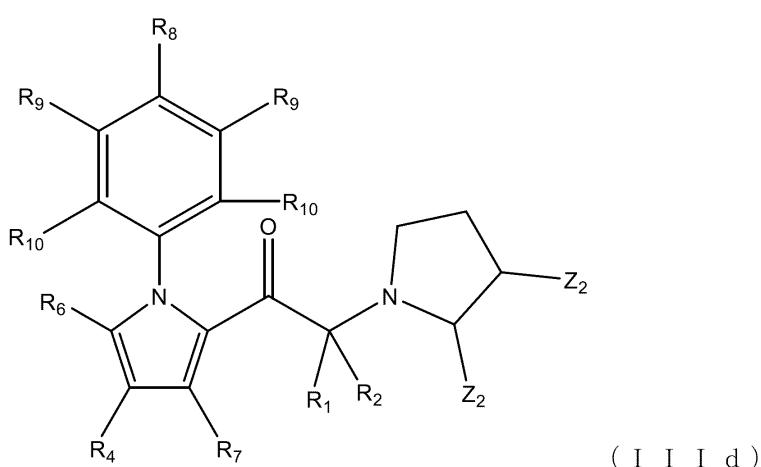
実施形態56：式(I I I c)、式(I I I d)、式(I I I e)、又は式(I I I f)を有し：



10

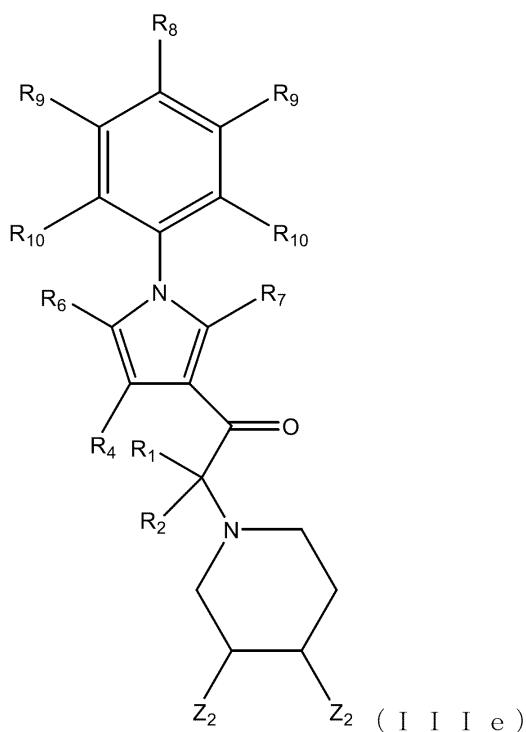
20

30

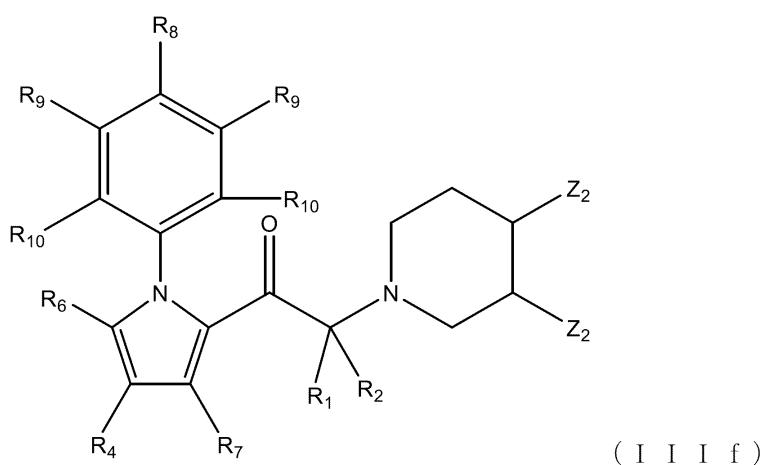


40

50



10

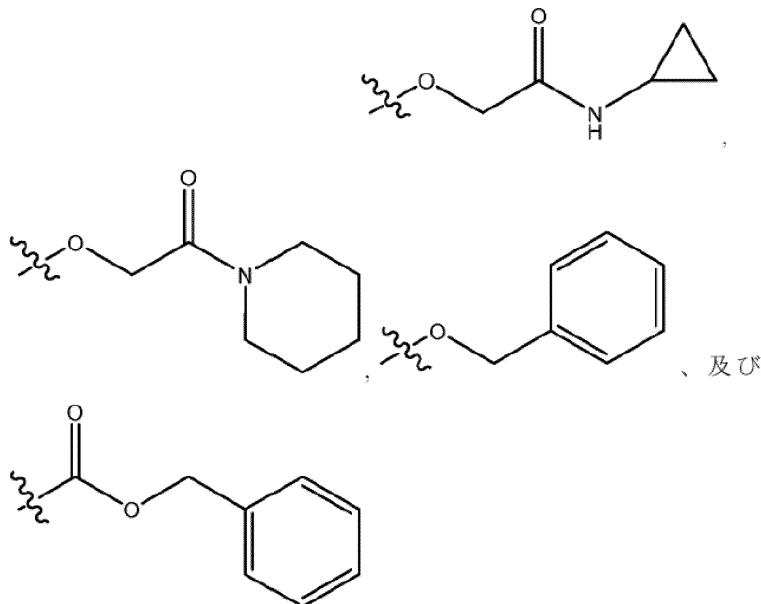


30

式中、各Z<sub>2</sub>が、水素、ヒドロキシ、-F、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

40

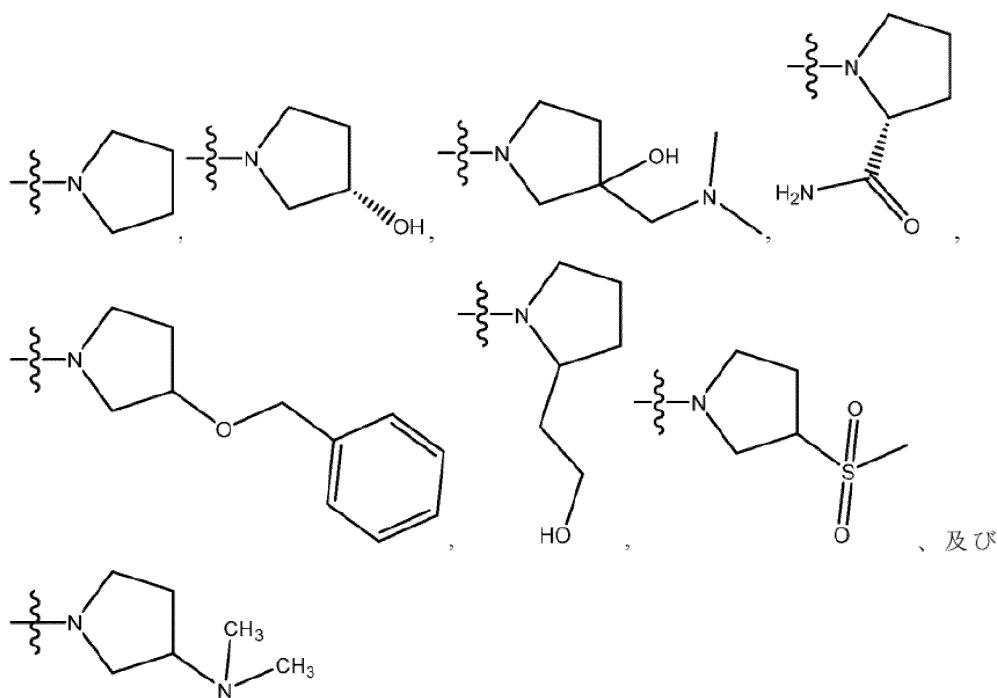
50



からなる群から独立して選択される、実施形態 5 5 の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート又はプロドラッグ。

**【 0 2 5 4 】**

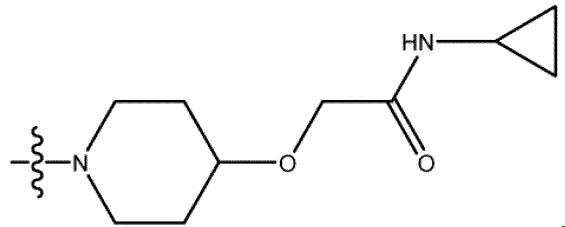
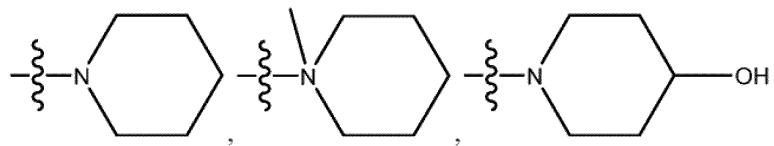
実施形態 5 7 : Z が、



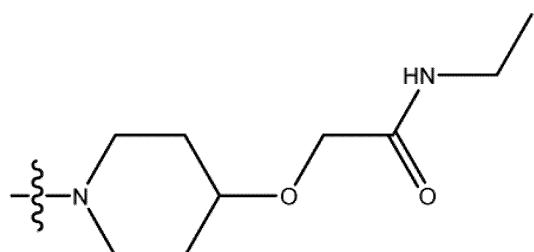
からなる群から選択される、実施形態 5 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【 0 2 5 5 】**

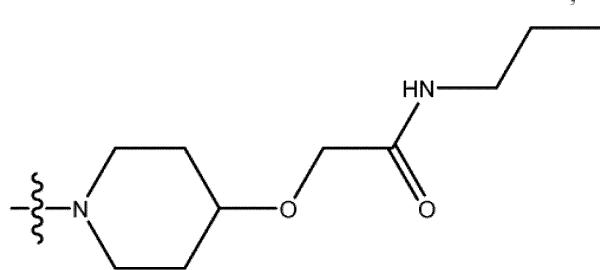
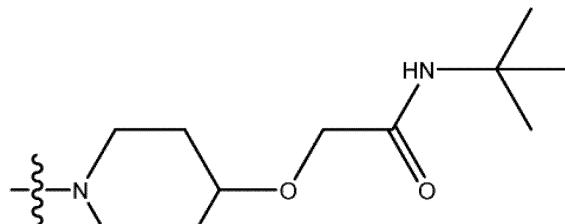
実施形態 5 8 : Z が、



10



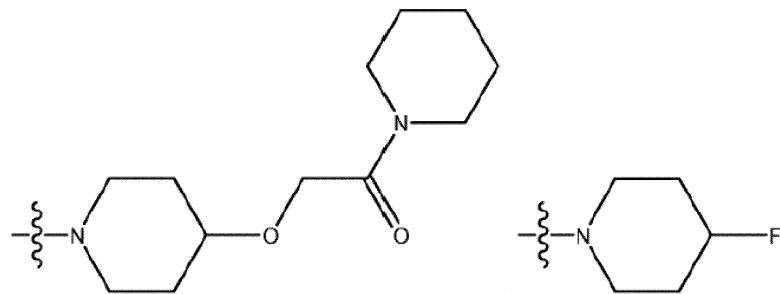
20



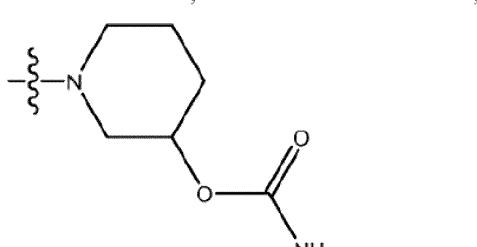
30

40

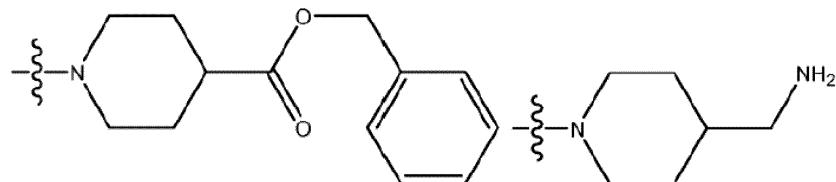
50



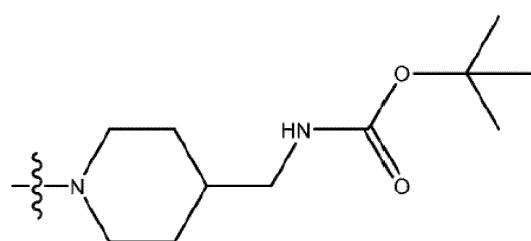
10



20



、及び



30

からなる群から選択される、実施形態 5 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

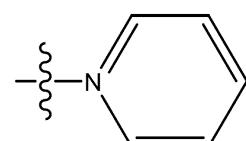
[ 0 2 5 6 ]

実施形態 5 9 : Z が、任意に置換された 6 員 N - ヘテロアリールである、実施形態 4 3 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

40

[ 0 2 5 7 ]

### 実施形態 6.0 : Z が、



である、実施形態 5 9 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

50

## 【0258】

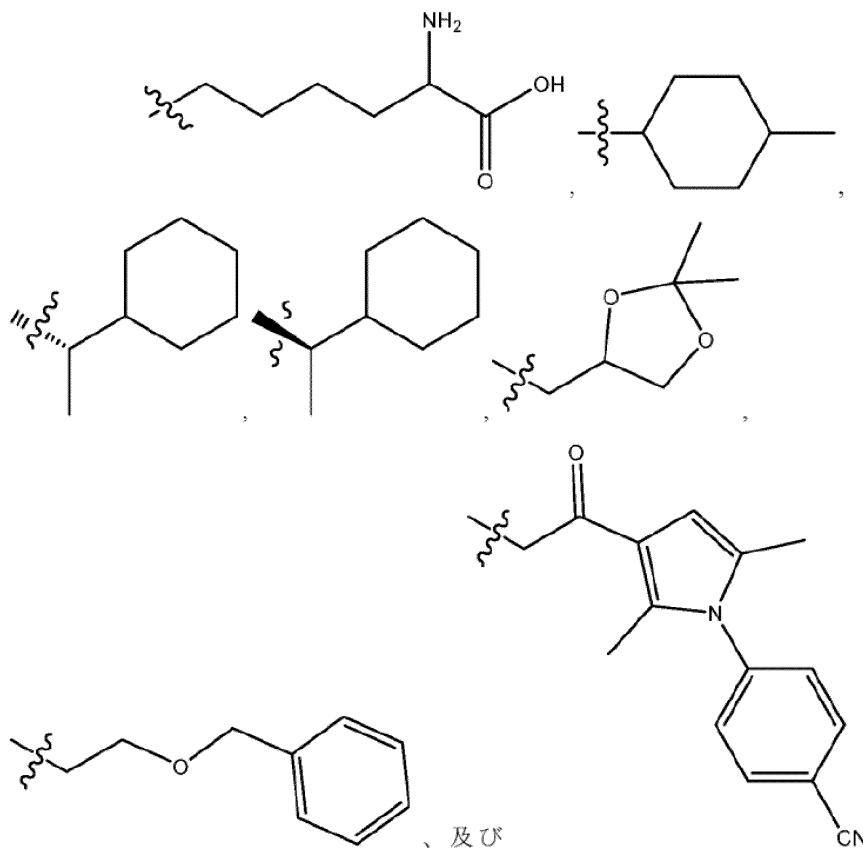
実施形態61：Zが、N R<sub>b</sub> R<sub>b</sub>である、実施形態43～51のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

## 【0259】

実施形態62：各R<sub>b</sub>が、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、及び任意に置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択される、実施形態61に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

## 【0260】

実施形態63：各R<sub>b</sub>が、水素、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、シクロヘプチル、



からなる群から独立して選択される、実施形態61に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

## 【0261】

実施形態64：各R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>が、それぞれ水素である、実施形態43～63のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

## 【0262】

実施形態65：各R<sub>9</sub>が水素であり、各R<sub>10</sub>が、独立して、水素、クロロ、又はフルオロである、実施形態43～63のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

## 【0263】

実施形態66：各R<sub>9</sub>がメチルであり、各R<sub>10</sub>が水素である、実施形態43～63のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

10

20

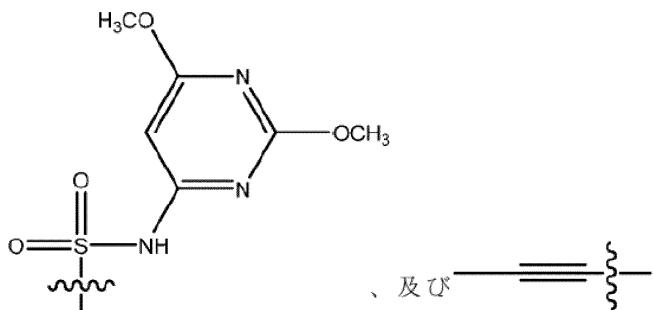
30

40

50

【 0 2 6 4 】

実施形態 6 7 : 各 R<sub>8</sub> が、水素、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、-C≡N、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-COOH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

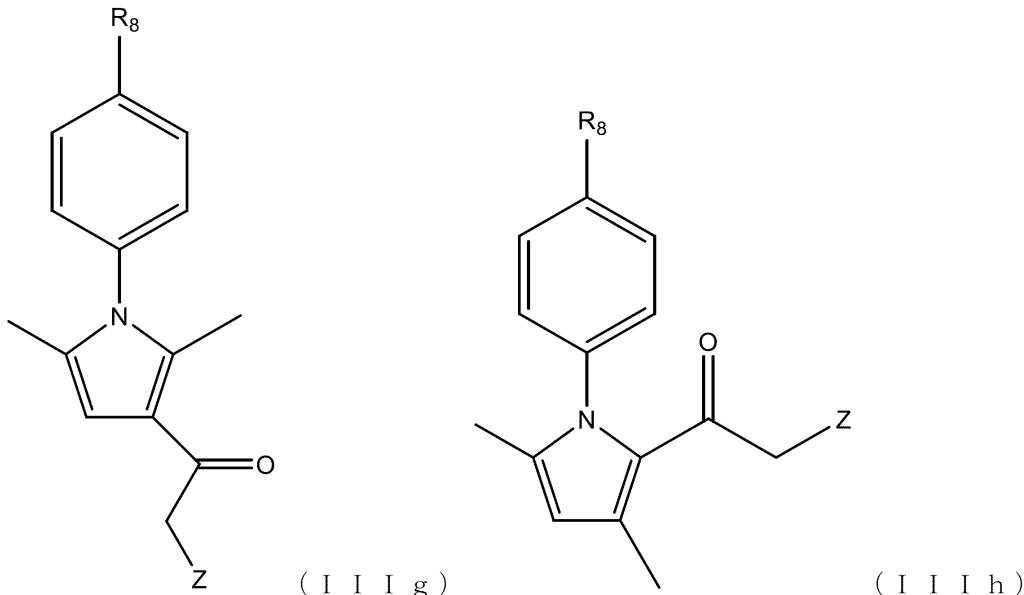


10

からなる群から選択される、実施形態 4 2 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

〔 0 2 6 5 〕

実施形態 6 8 : 式 ( I I I g ) 又は ( I I I h ) を有する化合物 :



20

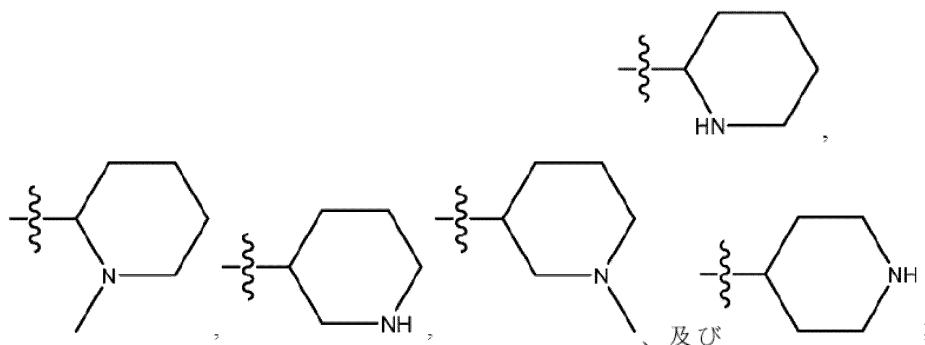
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグに關し；

式中：

R<sub>8</sub> は、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、ハロ、OR<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、及びS(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>からなる群から選択され；

ここで、 $Z$  は、

40



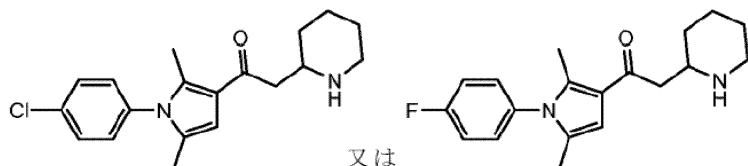
10

からなる群から選択され；

各  $R_c$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル  $R_d$  基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

各  $n$  は、独立して、0、1、又は2であり；



20

30

但し、化合物は以下：

ではない、化合物。

**【0266】**

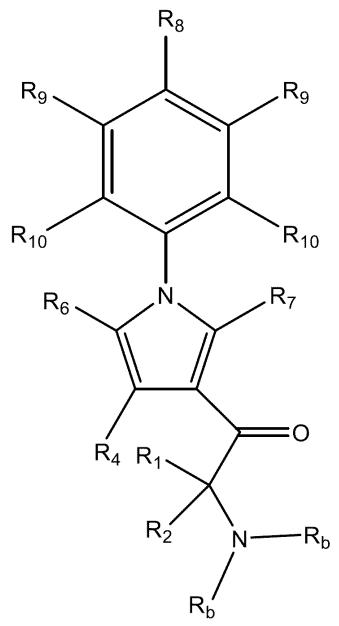
実施形態69： $R_8$  が、クロロである、請求項68に記載の実施形態、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0267】**

実施形態70：式(IV)を有する化合物：

40

50



を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくは  
20 プロドラッグであり；

式中：

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> のそれぞれは、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、任意に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、ハロ、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=N)R<sub>d</sub>R<sub>c</sub>、任意に置換されたヘテロ環、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R<sub>4</sub> は、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからなる群から独立して選択され；

R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され；

R<sub>8</sub> は、水素、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、ハロ、OR<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、及び S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub> からなる群から選択され；

各 R<sub>9</sub> は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；

各 R<sub>10</sub> は、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからなる群から選択され；

各 R<sub>b</sub> は、水素、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、シクロヘプチル、

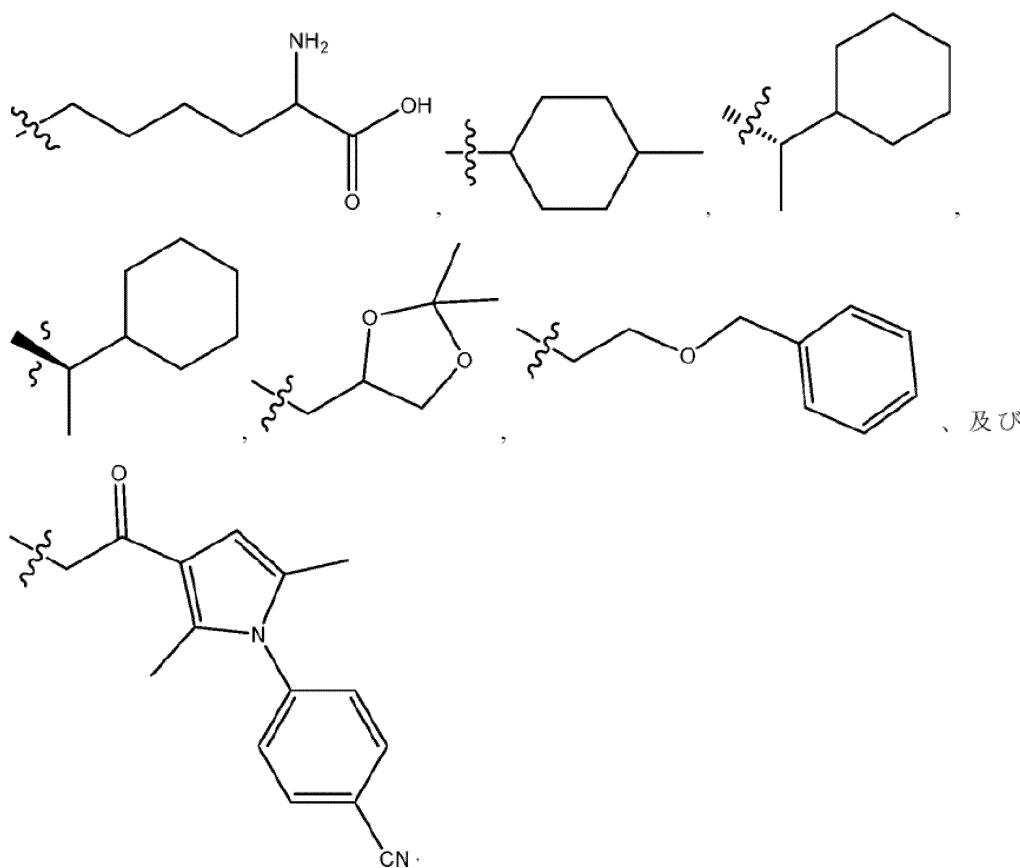
10

20

30

40

50



からなる群から独立して選択され；

各  $R_c$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各  $R_d$  は、水素、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、任意に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、任意に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；又は、2つのジェミナル  $R_d$  基は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されたヘテロ環又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；そして、

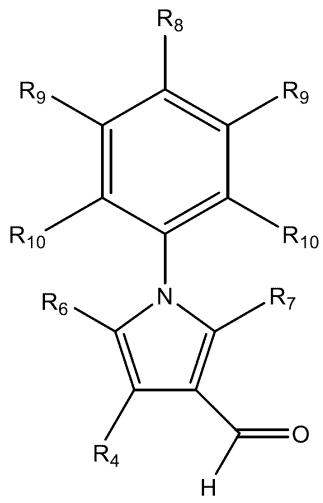
各  $n$  は、独立して、0、1、又は2である。

#### 【0268】

実施形態71： $R_4$  が水素であり；各  $R_6$  及び  $R_7$  がメチルであり；各  $R_9$  及び  $R_{10}$  がそれぞれ水素であり； $R_8$  が  $CN$  である、実施形態70の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0269】

実施形態72：式(V)を有する化合物：



を有するか、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグであり；

式中、R<sub>4</sub>は、水素又は任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、水素、メチル、エチル、メトキシ、及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R<sub>8</sub>は、水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、ハロ、OR<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、及びS(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>からなる群から選択され；

各R<sub>9</sub>は、水素及びハロからなる群から独立して選択され；そして、

各R<sub>10</sub>は、水素及び任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択される化合物。

#### 【0270】

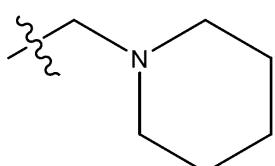
実施形態73：R<sub>4</sub>、R<sub>9</sub>、及びR<sub>10</sub>の各々が、水素であり；R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>が、メチルであり；R<sub>8</sub>が、クロロ又はシアノである、実施形態72の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0271】

実施形態74：R<sub>4</sub>が、任意に置換されたメチルであり；R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>の各々が、それぞれ水素であり；R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>が、メチルであり；R<sub>8</sub>が、クロロ又はシアノである、実施形態72の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0272】

実施形態75：R<sub>4</sub>が



であり；R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>の各々が水素であり；R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>がメチルであり；R<sub>8</sub>がクロロ又はシアノである、実施形態72の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

#### 【0273】

実施形態76：以下：化合物番号1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、32、33、35、36、37、38、39、40、41、42

10

20

30

40

50

2、43、44、45、46、48、49、50、51、52、53、54、55、56  
 、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、  
 70、71、72、73、74、75、76、77、79、80、81、82、83、8  
 4、85、89A、89B、90、91、92、93、94、95、96、97、99、  
 100、101、102、103、105、107、110、111、112、113、  
 114、117、120、121、122、134、135、136、137、138、  
 139、140、143、157、158、及び159からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。

**【0274】**

実施形態77：薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物、及び実施形態1～76のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグ。 10

**【0275】**

実施形態78：Usp14タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害する方法であって、Usp14タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害するのに充分な量で、該Usp14タンパク質を、有効量の実施形態1～76のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと接触させることを含む、方法。

**【0276】**

実施形態79：細胞中のプロテアソームによるタンパク質分解を増強する方法であって、該細胞を、該プロテアソームによるタンパク質分解を増強するのに充分な量で、有効量の実施形態1～76のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと接触させることを含む、方法。 20

**【0277】**

実施形態80：タンパク質恒常性の機能不全に関連した状態に苦しむ患者を治療する方法であって、該患者に、有効量の実施形態1～76のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【0278】**

実施形態81：タンパク質恒常性の機能不全に関連する該状態が、機能獲得状態である、実施形態78に記載の方法。 30

**【0279】**

実施形態82：タンパク質ホメオスタシスの機能不全に関連する該状態が、機能喪失状態である、実施形態78に記載の方法。

**【0280】**

実施形態83：該状態が、ヘキソサミンA、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子、アスパルチルグルクサミニダーゼ(aspartylglucosaminidase)、-ガラクトシダーゼA、システイン輸送体、酸性セレミダーゼ、酸性-L-フコシダーゼ、保護タンパク質、カテプシンA、酸性-L-グルコシダーゼ、酸性-L-ガラクトシダーゼ、イドロン酸-L-スルファターゼ、-L-イドロニダーゼ、ガラクトセレブロシダーゼ、酸性-L-マンノシダーゼ、酸性-L-マンノシダーゼ、アリールスルファターゼB、アリールスルファターゼA、N-アセチルガラクトサミン-6-硫酸スルファターゼ、酸性-L-ガラクトシダーゼ、N-アセチルグルコサミン-1-ホスホトランスフェラーゼ、酸性スフィングミエリナーゼ(acid sphingomyelinase)、NPC-1、酸性-L-グルコシダーゼ、-ヘキソサミンB、ヘパリンN-スルファターゼ、-N-アセチルグルコサミニダーゼ、脇島アミロイドポリペプチド(IAPP又はアミリン)、-グルコサミニドN-アセチルトランスフェラーゼ、N-アセチルグルコサミン-6-硫酸スルファターゼ、1抗トリプシン、-N-アセチルガラクトサミニダーゼ、-ノイラミダーゼ(-neuramidase)、-グルクロニダーゼ、-ヘキソサミンA及び酸性リバーゼ、ポリグルタミン、-シヌクレイン、Aペプチド、Tauタンパク質、トランスチレチン、インスリン、TAR DNA結合タンパク質43( 40

TDP - 43)、アタキシン - 3、スーパオキシドジスムターぜ(SOD)、及びロドプシンからなる群から選択されたタンパク質のタンパク質恒常性の機能不全に関連する、実施形態78に記載の方法。

**【0281】**

実施形態84：該タンパク質が、ハンチンチン、Tau、-シヌクレイン、1抗トリプシン、及びスーパオキシドジスムターぜからなる群から選択される、実施形態83に記載の方法。

**【0282】**

実施形態85：該状態が、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、及びそれらの合併症からなる群から選択される、実施形態78に記載の方法。10

**【0283】**

実施形態86：該状態が、パーキンソン病、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症(FTLD)、進行性核上性麻痺(PSP)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄小脳失調症(SCA)、網膜色素変性症、プリオン病、及び自閉症からなる群から選択される、実施形態78に記載の方法。

**【0284】**

実施形態87：タンパク質恒常性制御因子及び薬理学的シャペロンからなる群から選択される第2の薬剤を投与することを更に含む、実施形態78に記載の方法。

**【0285】**

実施形態88：対象におけるプロテアソーム機能を増強する方法であって、有効量の実施形態1～76のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該対象に投与することを含む、方法。20

**【0286】**

実施形態89：対象におけるプロテアソーム活性の欠損又はユビキチン-プロテアソーム経路の他の成分の欠損を特徴とする状態を治療するための方法であって、有効量の実施形態1～76のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該対象に投与することを含む、方法。

**【0287】**

実施形態90：有効量の実施形態1～76のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを、該対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるがん又は腫瘍を治療する方法。30

**【0288】**

実施形態91：医薬組成物であって、以下：

薬学的に許容される担体又は賦形剤；と、

タンパク質恒常性制御因子及び薬理学的シャペロンからなる群から選択される薬剤；と、

実施形態1～76のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと、を含む、医薬組成物。

**【0289】**

例示的な実施形態

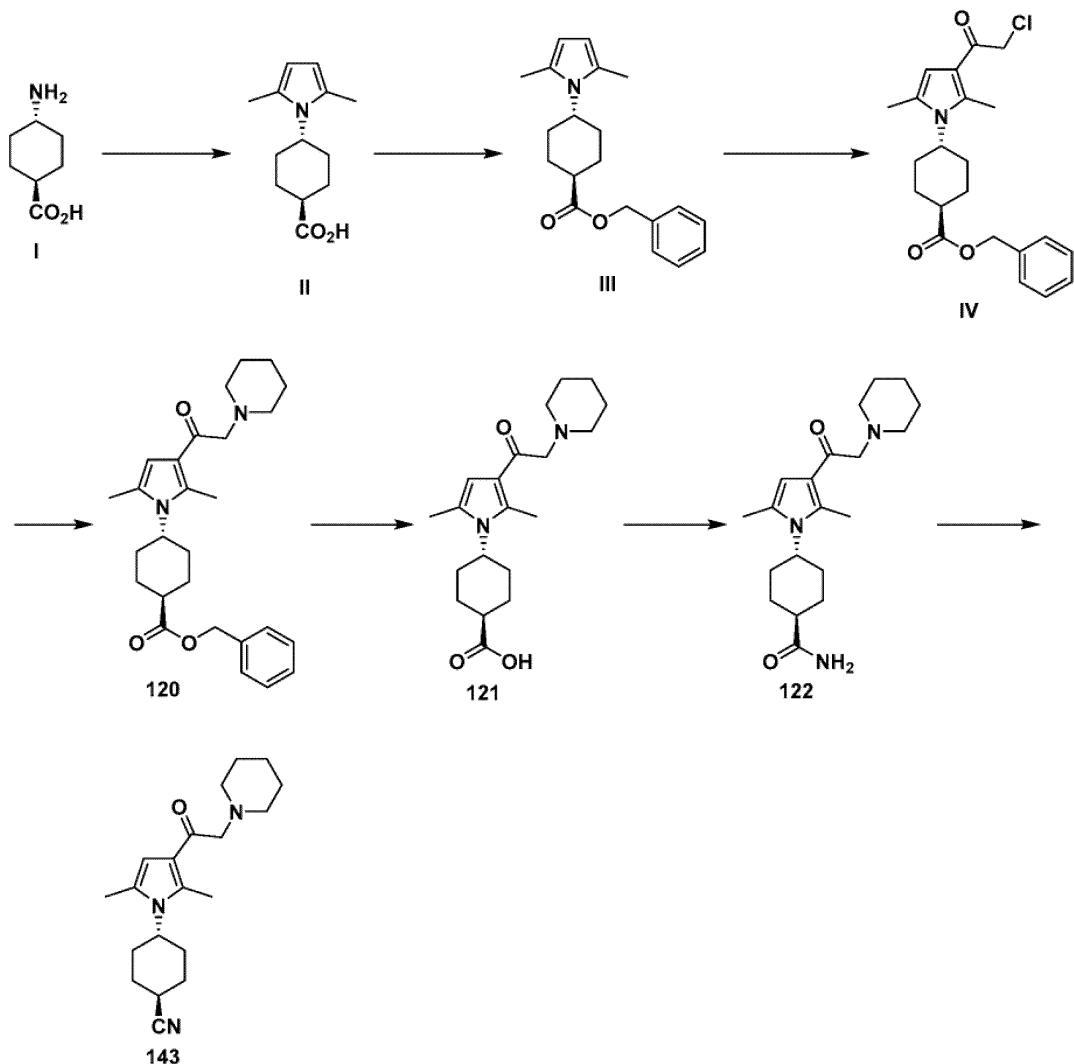
本発明は以下の実施例によって説明されるが、これらの実施例は、いずれにしても限定することを意図するものではない。

**【0290】**

例示

実施例1～4 ベンジルトランス-4-[2,5-ジメチル-3-(2-ピペリジン-1-イル-アセチル)-1H-ピロール-1-イル]-シクロヘキサンカルボキシレート(化合物120)、トランス-4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ピペリジン-1-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物121)、トランス-4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ピペリジン-1-イル)ア

セチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド (化合物 1  
22)、トランス - 4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル (化合物 14  
3)



### 【0291】

トランス - 4 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - シクロヘキサンカルボン酸 (II) の合成 : トランス - 4 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 (5.00 g, 0.035 mol) のメタノール (50 mL) 中混合物に、2, 5 - ヘキサンジオン (4.90 mL, 0.042 mol) を加えた。反応混合物を還流下で 3 時間加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を水 (50 mL) で希釈した。混合物をジクロロメタン (2 × 25 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物混合物を、溶離液としてヘキサン中 25 % 酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュ) によって精製して、化合物 II (5.10 g, 65 %) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1 - 2.2 (bs, 1 H), 5.73 (s, 2 H), 3.97 - 3.89 (m, 1 H), 2.42 - 2.35 (m, 1 H), 2.27 (bs, 6 H), 2.23 - 2.20 (m, 1 H), 2.20 - 2.17 (m, 1 H), 2.07 - 1.90 (m, 4 H), 1.66 - 1.56 (m, 2 H); MS (ESI、ネガティブモード) m/z 220 (M<sup>-</sup> - H).

## 【0292】

ベンジルトランス-4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-シクロヘキサンカルボキシレート(III)の合成：化合物II(4.40g、0.020mol)の乾燥テトラヒドロフラン(50mL)中の攪拌溶液に、窒素雰囲気下において室温で維持しながら、炭酸セシウム(12.94g、0.0398mol)を加え、次いでブロモメチルベンゼン(7.20mL、0.060mol)を加えた。次いで、得られた混合物を還流下で3時間加熱し、その後室温まで冷却させた。反応混合物を水(100mL)で希釈し、次いでジクロロメタンで抽出した(2×20mL)。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、その後有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗生成物混合物を、溶離液としてヘキサン中3%酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュ)によって精製して、化合物III(2.80g、46%)を褐色の粘着性ガムとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.31(m, 5H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.17-7.13(m, 1H), 5.13(s, 2H), 3.95-3.88(m, 1H), 2.42-2.36(m, 1H), 2.27(br s, 6H), 2.19-2.14(m, 2H), 2.02-1.94(m, 4H), 1.67-1.53(m, 2H); MS(ESI、ポジティブモード) m/z 312(MH<sup>+</sup>).

10

## 【0293】

ベンジルトランス-4-[3-(2-クロロ-アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル]-シクロヘキサンカルボキシレート(IV)の合成：ジクロロメタン(20mL)中の塩化アルミニウム(1.44g、0.011mol)の冷たい(0)溶液に、クロロアセチルクロリド(0.85mL、0.011mol)を滴下によって加えた。得られた混合物を低温で0.5時間攪拌した。次いで、ジクロロメタン(5mL)中の化合物II(2.80g、0.009モル)の溶液を、反応混合物へ一度に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、碎いた氷(200mL)に注いだ。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100mL)で塩基性化し、その後ジクロロメタン(2×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後真空下で濃縮した。粗生成物混合物を、溶離液としてヘキサン中8%酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュ)によって精製して、化合物IV(0.950g、28%)を褐色の油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.30(m, 5H), 6.15(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40(s, 2H), 4.04-3.99(m, 1H), 2.62(s, 3H), 2.38-2.41(m, 1H), 2.26-2.18(m, 5H), 2.06-1.99(q, 2H), 1.62(dq, J=12.9, 3.4Hz, 2H), 1.64-1.60(m, 2H); MS(ESI, ポジティブモード) m/z 388(MH<sup>+</sup>).

20

## 【0294】

ベンジルトランス-4-[2,5-ジメチル-3-(2-ピペリジン-1-イル-アセチル)-1H-ピロール-1-イル]-シクロヘキサンカルボキシレート(化合物120)の合成：N,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)中の化合物IV(0.070g、0.180mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.062g、0.452mmol)及びピペルジン(piperidine)(0.023g、0.452mmol)を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、碎いた氷に注いだ。混合物をジクロロメタン(2×10mL)で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を水(2×10mL)で洗浄し、その後飽和ブライン溶液(1×10mL)で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下にて濃縮した。粗生成物混合物を、溶離液としてジクロロメタン中5%メタノールを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュ)によって精製して、化合物120(0.030g、38%)を褐色で粘着性の塊として得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.30(m, 5H), 6.20(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.03-3.97(m, 1H);

30

40

50

) , 3 . 6 1 ( b r s , 2 H ) , 2 . 6 4 ( b r s , 3 H ) , 2 . 6 0 ( b r s , 3 H ) , 2 . 4 4 - 2 . 3 6 ( m , 1 H ) , 2 . 2 5 ( b r s , 2 H ) , 2 . 1 8 ( d , J = 1 2 . 2 H z , 2 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 9 ( m , 2 H ) , 1 . 9 2 - 1 . 9 0 ( m , 2 H ) , 1 . 6 8 - 1 . 6 2 ( m , 4 H ) , 1 . 6 0 - 1 . 5 6 ( m , 2 H ) , 1 . 4 6 ( b r s , 2 H ) , 1 . 2 4 ( s , 2 H ) ; M S ( E S I 、 ポジティブモード) m / z 4 3 7 ( M H <sup>+</sup> ) .

## 【 0 2 9 5 】

トランス - 4 - [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル ) - ピロール - 1 - イル ] - シクロヘキサンカルボン酸 ( 化合物 1 2 1 ) の合成。化合物 1 2 0 ( 0 . 9 0 0 g 、 2 . 0 6 m m o l ) の酢酸エチル ( 5 0 m L ) 中溶液に、 1 0 % 炭素上パラジウム ( トランス - 4 - [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル ) - 1 H - ピロール - 1 - イル ] - シクロヘキサンカルボン酸ベンジル、 2 0 0 m g 、 2 0 % 重量 ) を加えた。得られた混合物を 1 気圧の水素ガス下に置き、 室温で 1 6 時間攪拌した。次いで、 反応混合物をセライトのパッド ( 5 . 0 0 g ) を通してフィルタにかけ、 フィルタパッドをメタノール ( 約 5 0 m L ) で洗浄した。その後、 濾液を真空下で濃縮し、 残りの固体をジエチルエーテル ( 約 1 0 m L ) で洗浄して、 化合物 1 2 1 ( 0 . 3 0 0 g 、 4 2 % ) をオフホワイトの固体として得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 2 . 1 1 ( b r s , 1 H ) , 6 . 2 6 ( s , 1 H ) , 4 . 0 4 ( b r t , J = 1 2 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 3 5 ( s , 2 H ) , 2 . 5 3 ( s , 3 H ) , 2 . 5 0 - 2 . 4 8 ( m , 2 H ) , 2 . 3 9 ( b s , 3 H ) , 2 . 3 3 - 2 . 2 9 ( m , 1 H ) , 2 . 2 4 ( b r s , 3 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 6 ( m , 4 H ) , 1 . 7 8 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 1 . 5 3 - 1 . 4 6 ( m , 5 H ) , 1 . 3 7 - 1 . 3 3 ( m , 2 H ) ; M S ( E S I 、 ポジティブモード) m / z 3 4 7 ( M H <sup>+</sup> ) .

## 【 0 2 9 6 】

トランス - 4 - [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル ) - ピロール - 1 - イル ] - シクロヘキサンカルボキサミド ( 化合物 1 2 2 ) の合成： 化合物 1 2 1 ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 8 9 m m o l ) のアセトニトリル ( 2 m L ) 中の冷たい ( 0 ) 溶液に、 トリエチルアミン ( 0 . 1 2 0 m L 、 0 . 8 6 7 m m o l ) 及び O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート ( 0 . 1 2 0 g 、 0 . 3 1 7 m m o l ) を加えた。得られた混合物を固体塩化アンモニウム ( 0 . 0 1 7 g 、 0 . 3 1 7 m m o l ) で処理し、 次いで室温まで温め、 2 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、 フィルタにかけた固体を n - ペンタン ( 2 × 1 0 m L ) で洗浄して、 化合物 1 2 2 ( 0 . 0 1 5 g 、 1 9 % ) をオフホワイトの固体として得た。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 7 . 7 1 - 7 6 7 ( d , 1 H ) , 7 . 2 2 ( s , 1 H ) , 6 . 7 5 ( s , 1 H ) , 6 . 2 6 ( s , 1 H ) , 4 . 1 4 - 4 . 1 2 ( m , 1 H ) , 4 . 0 3 ( b s , 2 H ) , 3 . 0 1 - 2 . 9 9 ( m , 1 H ) , 2 . 5 8 - 2 . 5 1 ( m , 3 H ) , 2 . 2 5 ( b r s , 3 H ) , 2 . 1 9 - 2 . 1 3 ( m , 1 H ) , 2 . 0 1 - 1 . 7 7 ( m , 6 H ) , 1 . 6 3 - 1 . 5 2 ( m , 5 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 3 1 ( m , 2 H ) , 1 . 2 8 - 1 . 2 3 ( m , 2 H ) , 0 . 8 9 - 0 . 8 7 ( m , 1 H ) ; M S ( E S I 、 ネガティブモード) m / z 3 4 6 ( M <sup>-</sup> - H ) .

## 【 0 2 9 7 】

トランス - 4 - [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル ) - ピロール - 1 - イル ] - シクロヘキサンカルボニトリル ( 化合物 1 4 3 ) の合成： 化合物 1 2 2 ( 0 . 2 0 0 g 、 0 . 5 7 9 m m o l ) の乾燥二塩化ビリジン ( 1 0 m L ) 中溶液に、 1 - プロピルホスホン酸環状無水物 ( 0 . 8 5 m L 、 1 . 4 4 m m o l ) を加えた。次いで、 反応混合物を還流下で 4 時間加熱し、 その後室温まで冷却させた。反応混合物を真空下で濃縮し、 粗生成物混合物を、 溶離液としてヘキサン中 7 0 % 酢酸エチルを用いる中性アルミナでカラムクロマトグラフィにより精製して、 化合物 1 4 3 ( 0 . 0 4 0 g 、 2 1 % ) を褐色の固体として得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 2 4 ( s , 1 H ) , 4 . 0 0 ( b r t , J = 1 1 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 4 7 ( s , 2 H )

10

20

30

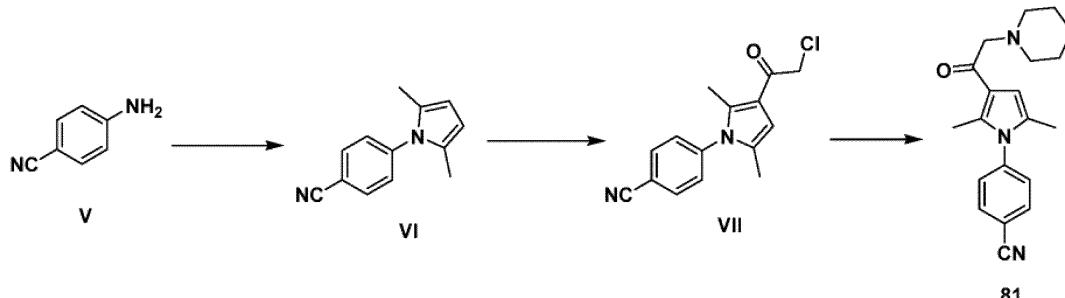
40

50

) , 2.60 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 4H), 2.33 (br s, 1H)  
) 2.30 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 4H)  
, 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.62 (m, 6H), 1.43 - 1.  
42 (m, 2H); MS (ESI、ポジティブモード) m/z 328 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0298】

実施例5：4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ピペリジン-1-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(化合物81)



## 【0299】

4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(VI)の合成：  
p-アミノベンゾニトリル(V, 2.00 g, 0.010 mol)及びヘキサン-2,  
5-ジオン(5.70 g, 0.050 mol)の酢酸(30 mL)中混合物を2時間加熱  
還流した。室温まで冷却した後、過剰な酢酸を真空中で除去し、次いで残りの材料を水で  
希釈した。混合物を酢酸エチル(3 × 100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水及  
\*\*びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後真空中で  
濃縮して、粗生成物混合物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中2%酢酸エチル  
を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュ)によって精製  
して、化合物VI(3.00 g, 97%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 2.03 (s, 6H).

## 【0300】

4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(VII)の合成：乾燥ジクロロメタン(50 mL)中の無水塩化アルミニウム(2.60 g, 0.019 mol)の冷たい(0)懸濁液に、クロロアセチルクロリド(2.20 g, 0.019 mol)を加えた。得られた混合物を低温で0.5時間  
攪拌し、次いで、ジクロロメタン(30 mL)中の化合物VI(3.30 g, 0.018  
モル)の溶液を一度に加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌し、その後氷水に  
注いだ。混合物をジクロロメタン(3 × 100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を凝縮した後、残りの粗生成物混合物を、ヘキサン中  
30%酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュ)  
によって精製して、化合物VII(1.40 g, 31%)を黒色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H),  
7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1  
H), 6.30 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.00  
(s, 3H).

## 【0301】

4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ピペリジン-1-イル)アセチル)-1H-ピ  
ロール-1-イル)ベンゾニトリル(化合物81)の合成：アセトニトリル(25 mL)  
中の化合物VII(0.300 g, 1.00 mmol)の冷たい(0)懸濁液に、ピペ  
リジン(0.180 g, 2.00 mmol)及びトリエチルアミン(0.330 g, 3.  
00 mmol)を加えた。混合物を室温まで2時間温めた。反応混合物を氷(10 g)上

10

20

30

40

50

に注ぎ、その後酢酸エチル（ $3 \times 20\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（ $40\text{ mL}$ ）及びブラインで洗浄し、その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物混合物をn-ペンタンで粉碎して、化合物81（0.035g、10%）を淡褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( $400\text{ MHz}$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 4H), 1.45 (br s, 2H); MS (ESI、ポジティブモード) m/z 322 (MH<sup>+</sup>).

## 【0302】

以下の表4に示される化合物は、上記の実施例1～5に記載された手順と同様の手順を用いて調製した。

【表4】

化合物番号	化学名	構造	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> m/z
1	N-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ビペリジン-1-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゼンスルホニアミド		514.3
2	N-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-4-(3-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゼンスルホニアミド		530.0
3	(R)-1-(2-(1-(4-クロロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-2-カルボキサミド		360.0
4	N-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゼンスルホニアミド		500.1

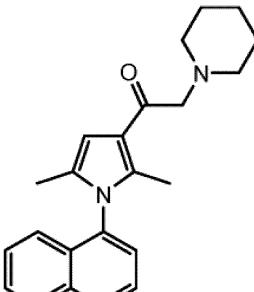
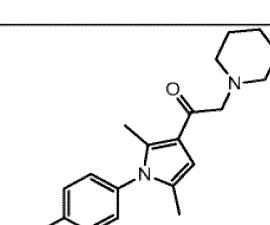
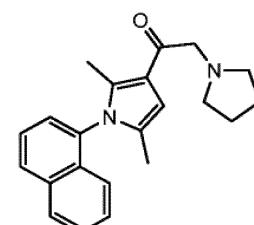
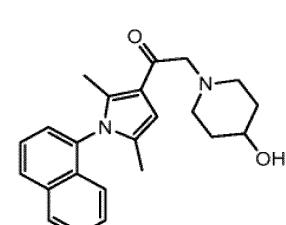
10

20

30

40

50

5	1 - (2, 5 -ジメチル -1 - (ナフタレン-1 -イル) -1 H -ピロー ル-3 -イル) -2 - (ビペリジン-1 -イ ル) エタノン		347.2	10
7	1 - (1 - (4 -ヒドロキ シフェニル) -2 , 5 -ジ メチル-1 H -ピロール- 3 -イル) -2 - (ビペリ ジン-1 -イル) エタノン		313.1	
8	1 - (2 , 5 -ジメチル -1 - (ナフタレン-1 -イル) -1 H -ピロー ル-3 -イル) -2 - (ビロリジン-1 -イ ル) エタノン		333.2	20
9	1 - (2 , 5 -ジメチル -1 - (ナフタレン-1 -イル) -1 H -ピロー ル-3 -イル) -2 - (4 -ヒドロキシピペリ ジン-1 -イル) エタノ ン		363.3	30

10	(S) - 1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ((1 - シクロヘキシルエチル) アミノ) エタノン		372.8
11	(R) - 1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ((1 - シクロヘキシルエチル) アミノ) エタン - オン		372.8
12	1 - (2, 5 -ジメチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン		375.1
13	1 - (2, 5 -ジメチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタノン		391.1

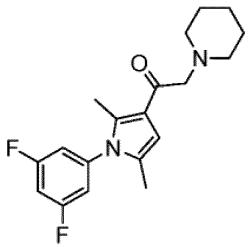
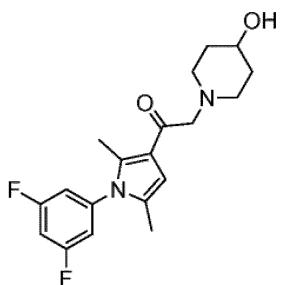
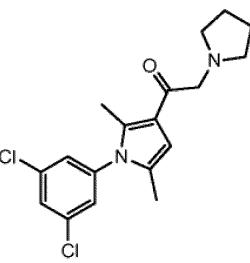
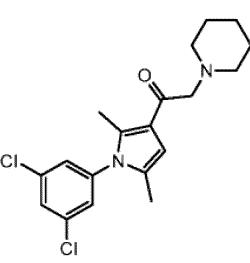
10

20

30

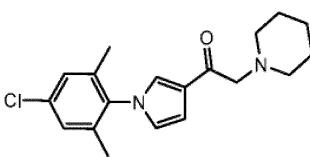
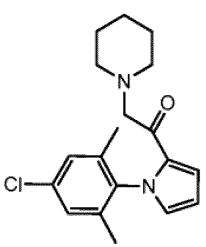
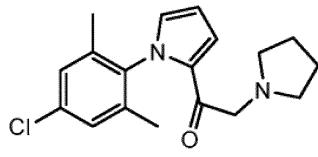
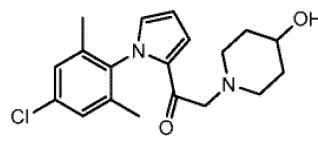
40

50

14	1 - (1 - (3, 5 -ジフルオロフェニル) - 2, 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		333.2	10
15	1 - (1 - (3, 5 -ジフルオロフェニル) - 2, 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) エタノン		349.3	
16	1 - (1 - (3, 5 -ジクロロフェニル) - 2, 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		351.0	20
17	1 - (1 - (3, 5 -ジクロロフェニル) - 2, 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		365.1	30

18	1 - (1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) エタノン		381.1	10
19	1 - (1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン		299.0	
20	1 - (1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) エタノン		329.3	20
21	1 - (2, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) エタノン		381.0	30

22	1 - (1 - (3, 5 -ジフルオロフェニル) - 2, 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン		319.1	10
23	1 - (1 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン		316.8	
24	1 - (1 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタノン		347.1	20
25	1 - (2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸		375.1	30

26	1 - (1 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン		330.8	
27	1 - (1 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン		330.8 及び 333.0	10
28	1 - (1 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン		317.0 及び 319.1	20
29	1 - (1 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタノン		346.9 及び 349.0	30

32	1 - (シス-4-フルオロシクロヘキシル)-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)エタノン		[M-F] <sup>+</sup> = 301.2
33	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン		317.3
35	1 - (1 - シクロブチル - 2, 5 - ディメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン		275.2
36	1 - (1 - シクロブチル - 2, 5 - ディメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタノン		291.2

10

20

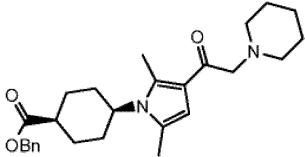
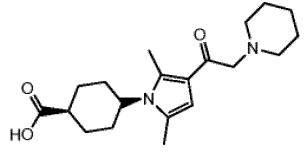
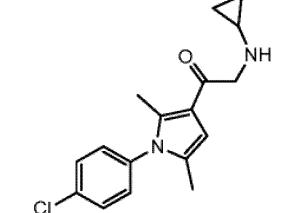
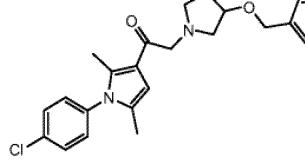
30

40

50

37	ベンジル 1 - ( 2 - ( 1 - シクロブチル - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート		409.2	10
38	1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 3 - イル ) エタノン		331.2	
39	1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) エタノン		331.2	20
40	1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル ) - 2 - (( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) エタノン		377.2	30

41	2 - ((2 - (ベンジルオキシ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (4 -クロロフェニル) - 2 , 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル)エタノン		397.1	10
42	4 - (3 - (2 - ((2 - (ベンジルオキシ)エチル)アミノ)アセチル) - 2 , 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル)ベンゾニトリル		387.9	
43	4 , 4' - (3 , 3' - (2 , 2' - ((2 - (ベンジルオキシ)エチル)アザンジイル)ビス(アセチル))ビス(2 , 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 , 1 - ジイル)ジベンゾニトリル		623.9	20
44	1 - (2 - (1 - (4 -クロロフェニル) - 2 , 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 - メチルピペリジン - 1 - イウムヨージド		345.1	30

45	シス-ベンジル 4 - (2 , 5 -ジメチル - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 -イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 -イル) シクロヘキサンカルボキシレート		437.3	10
46	シス - 4 - (2 , 5 -ジメチル - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 -イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 -イル) シクロヘキサンカルボン酸		347.2	
48	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 -イル) - 2 - (シクロプロピルアミノ) エタノン		303.0	20
49	2 - (3 - (ベンジルオキシ) ピロリジン - 1 -イル) - 1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 3 -イル) エタノン		423.0	30

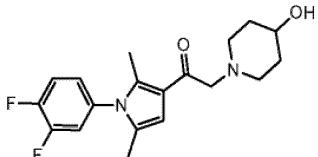
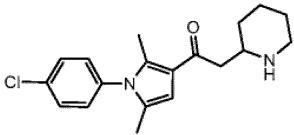
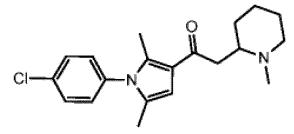
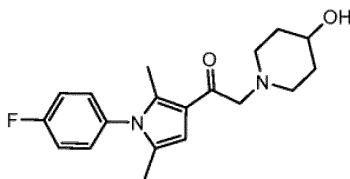
50	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - イル) エタノン		361.1	10
51	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (3 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 1 - イル) エタノン		395.1	
52	(S) - 1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エタノン		333 . 0 2及び33 5 . 00	20
53	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン		399 . 0 及び 401 . 0	30

54	1 - (2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 3 - イルプロピルカルバメート		446.1 448.0	10
55	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) エタノン		360.0	
56	1 - (1 - (4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン		394.8	20
57	1 - (1 - (4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン		411.2	30

58	1 - (2, 5 -ジメチル -1 - (4 - (トリフル オロメトキシ) フェニ ル) - 1 H - ピロール- 3 -イル) - 2 - (ビペ リジン-1 -イル) エタ ノン		381.1	10
59	1 - (1 - (4 -ブロモ -3 -クロロフェニル) -2, 5 -ジメチル-1 H - ピロール-3 -イル) -2 - (4 -ヒドロ キシビペリジン-1 -イル) エタノン		425.2	
60	1 - (1 - (4 -クロロ フェニル) - 2, 5 -ジ メチル-1 H - ピロール -3 -イル) - 2 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 -ヒドロキ シビロリジン-1 -イル) エタノン		390.1	20
61	1 - (2, 5 -ジメチル -1 - (4 - (トリフル オロメトキシ) フェニ ル) - 1 H - ピロール- 3 -イル) - 2 - (ビロ リジン-1 -イル) エタ ノン		366.8	30

62	1 - (2, 5 -ジメチル -1 - (4 - (トリフル オロメトキシ) フェニ ル) - 1 H - ピロール- 3 -イル) - 2 - (4 - ヒドロキシビペリジン- 1 -イル) エタノン		396.9	10
63	1 - (1 - (3 -フルオ ロ-4 -メトキシフェニ ル) - 2 , 5 -ジメチル - 1 H - ピロール- 3 - イル) - 2 - (ビペリジ ン- 1 -イル) エタノン		345.5	
64	1 - (1 - (3 -フルオ ロ-4 -メトキシフェニ ル) - 2 , 5 -ジメチル - 1 H - ピロール- 3 - イル) - 2 - (4 -ヒド ロキシビペリジン- 1 - イル) エタノン		361.3	20
65	1 - (1 - シクロヘキシ ル- 2 , 5 -ジメチル- 1 H - ピロール- 3 -イ ル) - 2 - (ビペリジ ン- 1 -イル) エタノン		303.19	30

66	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ((4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) エタノン		359.0	10
67	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (シクロヘプチルアミノ) エタノン		359.3	
68	1 - (2 , 5 - ジメチル - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		365.1	20
69	1 - (1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		333.0	30

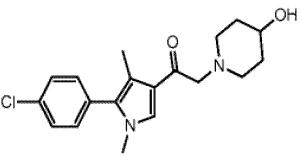
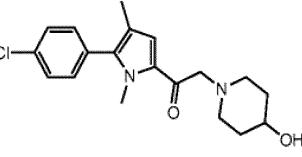
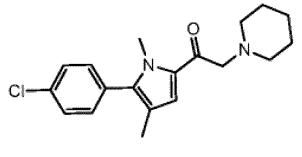
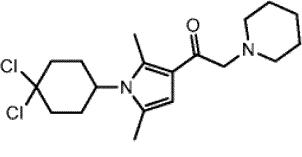
70	1 - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシペペリジン - 1 - イル) エタノン		349.1	10
71	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピペリジン - 2 - イル) エタノン		331.2	
72	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (1 - メチルピペリジン - 2 - イル) エタノン		345.1	20
73	1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシペペリジン - 1 - イル) エタノン		331.0	30

74	1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) エタノン		333.1	10
75	N - シクロプロピル - 2 - (( 1 - ( 2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) オキシ ) アセトアミド		427.8	
76	1 - ( 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エタノン		339.2	20
77	4 - ( 3 - ( 2 - (( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) アセチル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル ) ベンゼニトリル		298.3	30

79	2 - ((1 - (2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - エチルアセトアミド		432.05	10
80	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) ピペリジン - 1 - イル) エタノン		472.1 474.1	20
81	4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル		321.9	30
82	4 - (3 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセチル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル		337.8	40

83	2 - ((1 - (2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - プロピルアセトアミド		4 4 6 . 1 4 4 8 . 1	10
84	N - (tert - ブチル) - 2 - ((1 - (2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) アセトアミド		4 6 0 . 1 4 6 2 . 1	20
85	4 - (2 , 5 - ジメチル - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル		307.8	20
89 A 及び 89 B	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン化合物、1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノンを伴う (1 : 1 )		345.3	30

90	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		357.1	10
91	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		317.2	
92	1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		316.8	20
93	1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		330.8	30

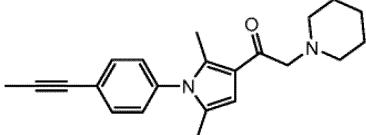
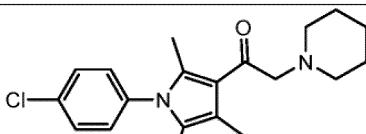
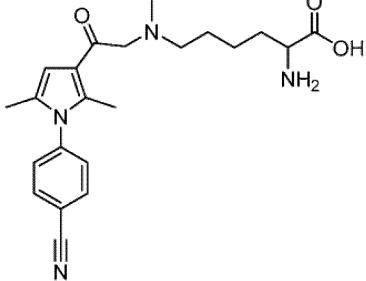
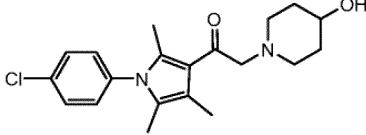
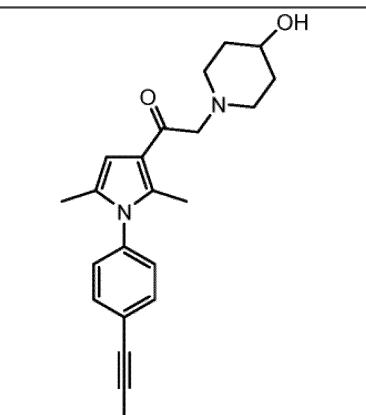
94	1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) エタノン		346.8	
95	1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) エタノン		346.8	10
96	1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		330.9	20
97	1 - (1 - (4 , 4 - ジクロロシクロヘキシル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (ビペリジン - 1 - イル) エタノン		371 . 1 373 . 1	30

99	1 - (2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) ピリジン - 1 - イウムクロリド		3 2 5 . 1 及び 3 2 7 . 1	
100	1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド		2 3 4 . 0 及び 2 3 6 . 0	10
101	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エタン - オン		306.9	20
102	4 - (3 - (2 - (((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) アミノ) アセチル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル		368.1	
103	シス - 4 - (2 , 5 - ジメチル - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド		346.2	30
105	シス - (2 , 5 - ジメチル - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) シクロヘキサンカルボニトリル		328.3	40

107	1 - (2, 5 -ジメチル -1 - (2, 2, 2 -ト リフルオロエチル) -1 H -ピロール -3 -イ ル) -2 - (ピペリジン -1 -イル) エタノン		303.05	10
110	トランス-ベンジル 4 - (2, 5 -ジメチル -3 - (2 - (ピペリジン -1 -イル) アセチル) - 1 H -ピロール -1 -イ ル) ベンゾエート		431.1	20
111	トランス-ベンジル 4 - (3 - (2 - (4 -ヒド ロキシピペリジン -1 - イル) アセチル) -2 , 5 -ジメチル -1 H -ピ ロール -1 -イル) ベン ゾエート		446.8	30
112	4 - (2 -エチル -5 - (2 - (ピペリジン -1 - イル) アセチル) -1 H -ピロール -1 -イ ル) ベンゾニトリル		322.0	40

113	4 - (3 - (2 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) アセチル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) 安息香酸		357.2	10
114	4 - (2 , 5 - ジメチル - 3 - (2 - (ビペリジン - 1 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) 安息香酸		341.2	20
117	4 - (3 - アセチル - 2 , 5 - ジメチル - 4 - (ビペリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル		335.9	30
120	ベンジルトランス - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 3 - (2 - ビペリジン - 1 - イル - アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] - シクロヘキサンカルボキシレート			40

121	トランス-4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ビペリジン-1-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸		347.4	10
122	トランス-4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ビペリジン-1-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)シクロヘキサンカルボキサミド		346.1	20
134	4-(3-(2-(((2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル		328.3	
135	t e r t -ブチル((1-(2-(1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)ビペリジン-4-イル)メチル)カルバメート		451.1	30
				40

136	1 - (2, 5 -ジメチル -1 - (4 - (プロブー 1 -イン-1 -イル) フ エニル) -1 H -ピロー ル-3 -イル) -2 - (ビペリジン-1 -イ ル) エタノン		335.1	
137	1 - (1 - (4 -クロロ フェニル) -2 , 4 , 5 -トリメチル-1 H -ピ ロール-3 -イル) -2 - (ビペリジン-1 -イ ル) エタノン		345.0	10
138	2 -アミノ-6 - ((2 - (1 - (4 -シアノフ エニル) -2 , 5 -ジメ チル-1 H -ピロール- 3 -イル) -2 -オキソ エチル) (メチル) アミ ノ) ヘキサン酸		396.9	20
139	1 - (1 - (4 -クロロ フェニル) -2 , 4 , 5 -トリメチル-1 H -ピ ロール-3 -イル) -2 - (4 -ヒドロキシピペ リジン-1 -イル) エタ ノン		361.1	
140	1 - (2 , 5 -ジメチル -1 - (4 - (プロブー 1 -イン-1 -イル) フ エニル) -1 H -ピロー ル-3 -イル) -2 - (4 -ヒドロキシピペ リジン-1 -イル) エタ ノン		351.0	30
				40

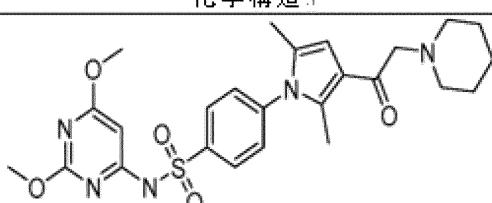
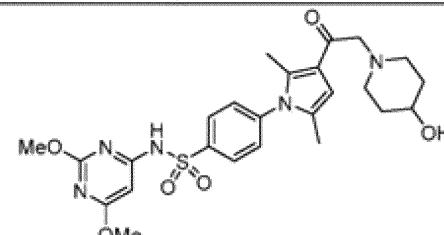
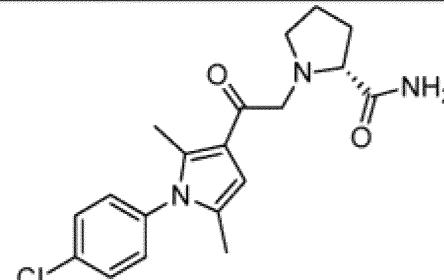
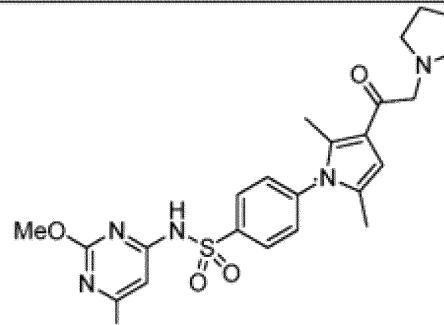
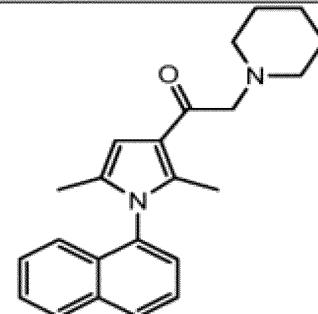
143	トランス-4-(2,5-ジメチル-3-(2-(ピペリジン-1-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)シクロヘキサンカルボニトリル		328.3	10
157	4-(3-(2-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル		351.0	
158	t e r t -ブチル((1-(2-(1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-イル)メチル)カルバメート		451.3	20
159	4-(3-(2-(3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル		351.0	30

## 【0303】

## 実施例6：U S P 1 4 阻害アッセイ

以前に記載された方法論 (B. H. Leeら、「Nature」(2010年)第467巻第9号第179頁、その内容は参照により本明細書に明示的に組み込まれる)を用いて、本明細書に記載された選択化合物は、表5に示されるようにU S P 1 4を阻害することが見出された。以下の表における「I」とは $5\text{ }\mu\text{M}$ を超える $\text{IC}_{50}$ を示し、以下の表における「II」は $0.5\sim 5\text{ }\mu\text{M}$ の $\text{IC}_{50}$ を示し、そして「III」は $0.5\text{ }\mu\text{M}$ を下回る $\text{IC}_{50}$ を示す。以下の表の $\text{IC}_{50}$ 値は最低2回の実験による定量の平均値を表す。

【表 5】

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
1		I
2		I
3		I
4		I
5		I

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
7		I
8		I
9		I
10		I
11		I

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
12		I
13		I
14		I
15		I
16		I
17		I

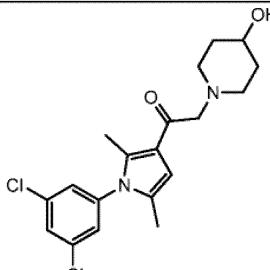
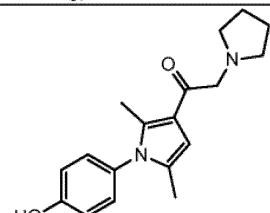
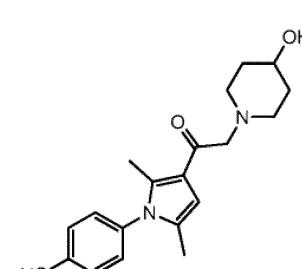
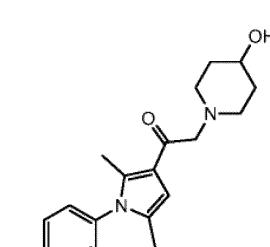
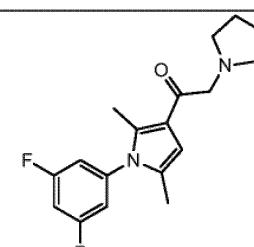
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
18		I
19		I
20		I
21		I
22		I

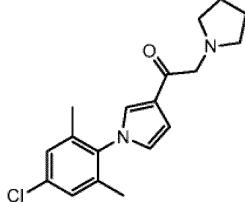
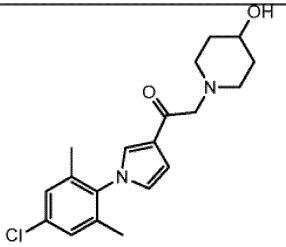
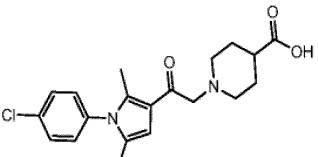
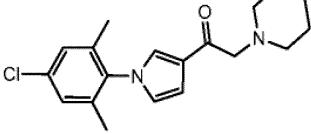
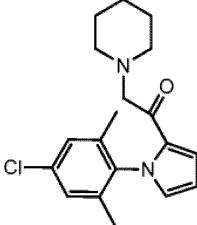
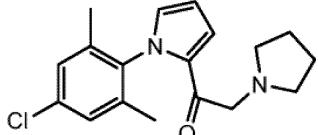
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
23		I
24		I
25		I
26		I
27		I
28		I

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
29		I
32		I
33		I
35		I
36		I
37		I

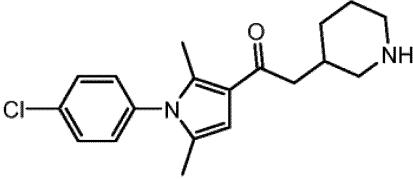
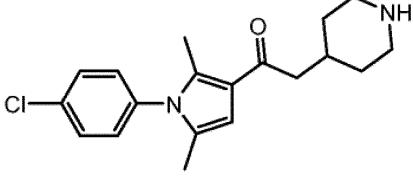
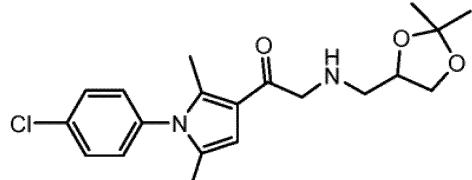
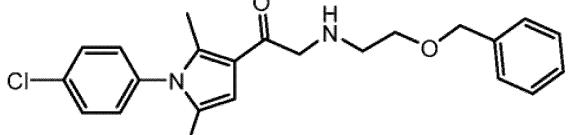
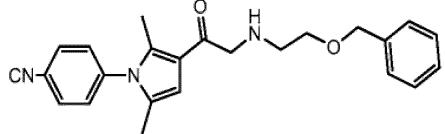
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
38		I
39		I
40		I
41		I
42		I

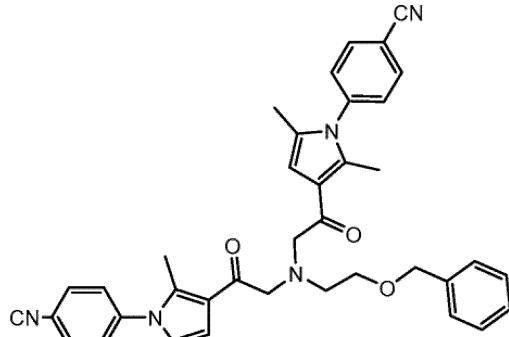
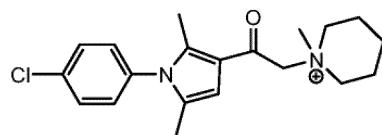
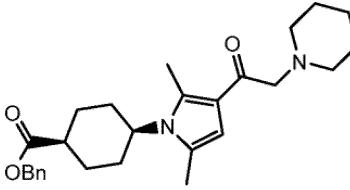
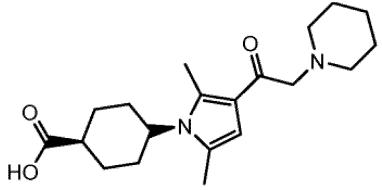
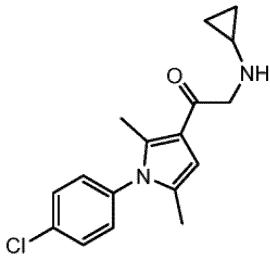
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
43		I
44		I
45		I
46		I
48		II

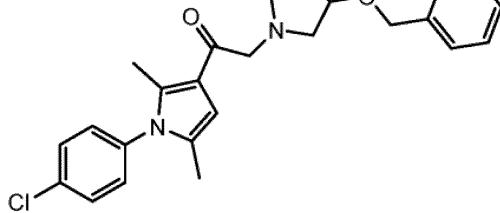
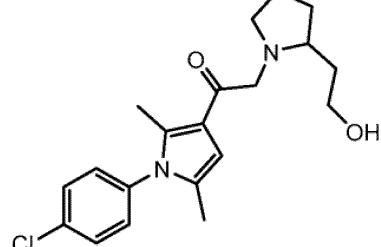
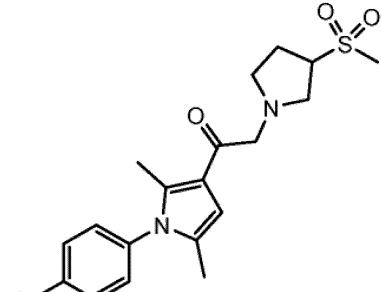
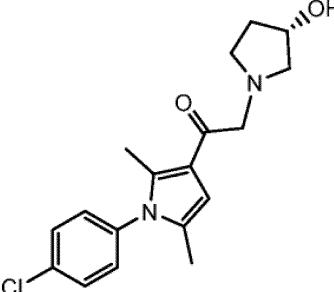
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	-FC <sub>5</sub> O カテゴリ
49		II
50		II
51		II
52		II

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ	
53		II	10
54		II	
55		II	20
56		II	30
			40
			50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
57		II
58		II
59		II
60		II

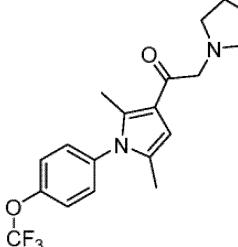
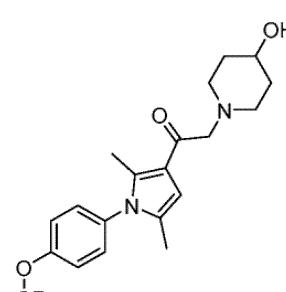
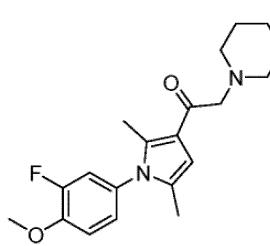
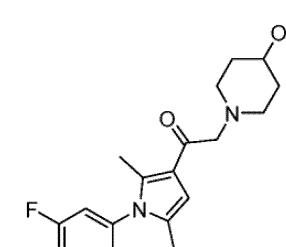
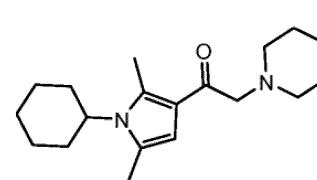
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
61		II
62		II
63		II
64		II
65		II

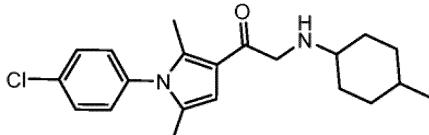
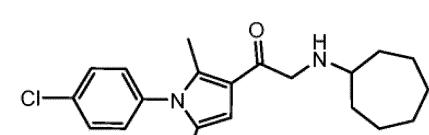
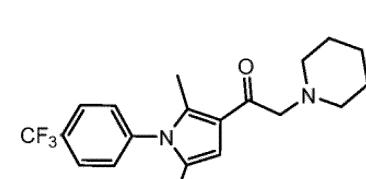
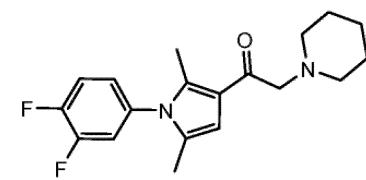
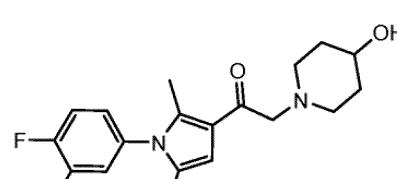
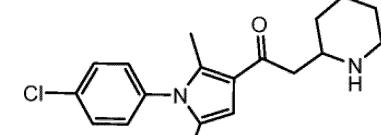
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C 50 カテゴリ
66		II
67		II
68		II
69		II
70		II
71		II

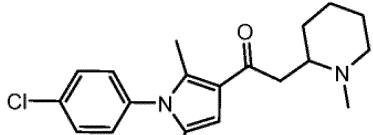
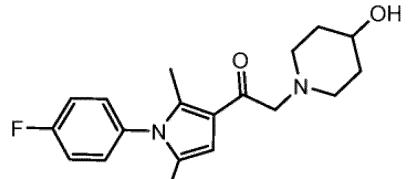
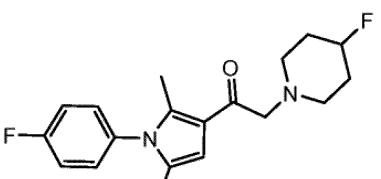
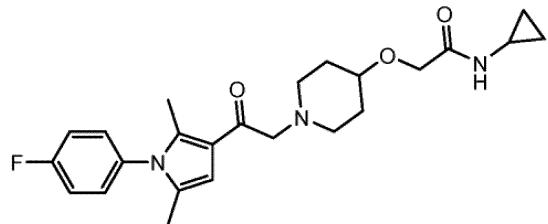
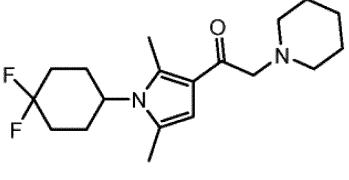
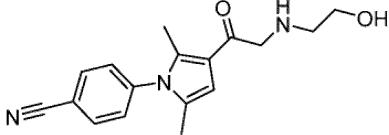
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
72		II
73		II
74		II
75		II
76		II
77		II

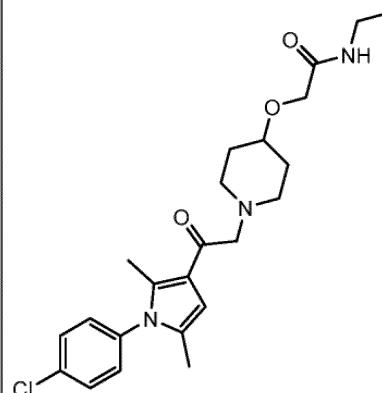
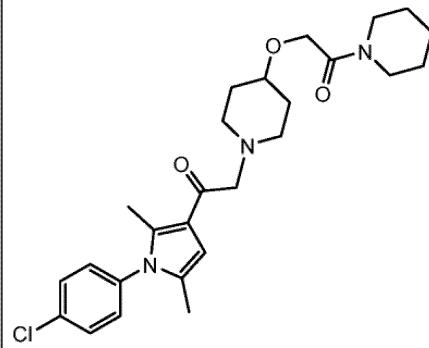
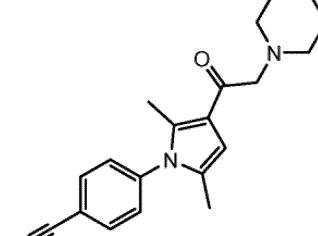
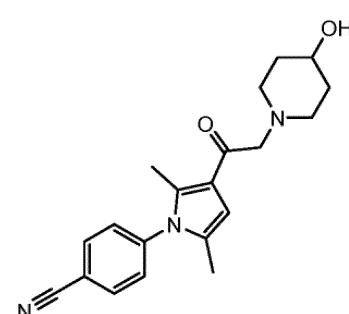
10

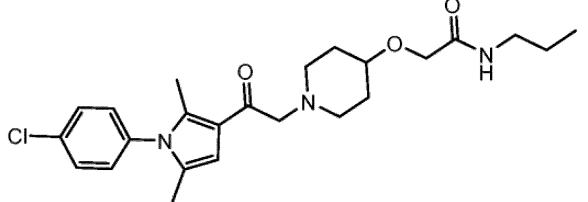
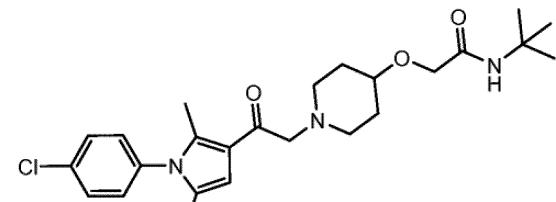
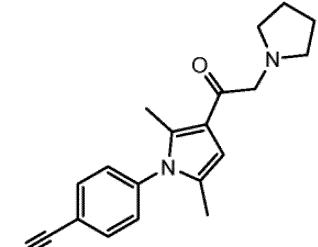
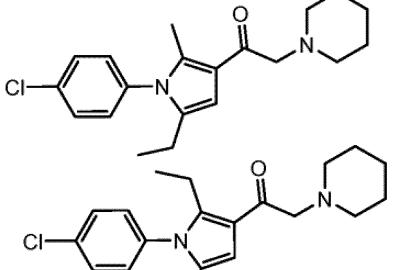
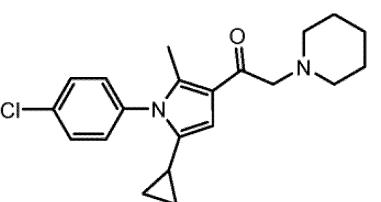
20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
79		III 10
80		III 20
81		III 30
82		III 40

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
83		III
84		III
85		III
89 A 及び 89 B		III, III
90		III

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
91		III
92		III
93		III
94		III
95		III

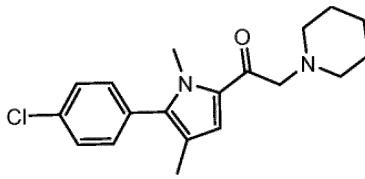
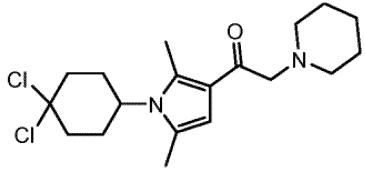
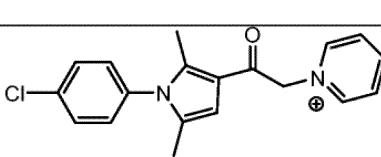
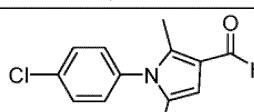
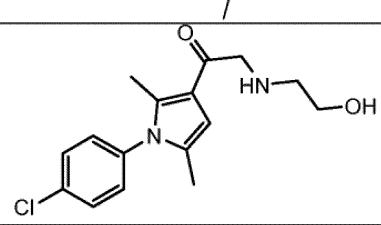
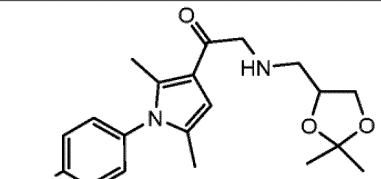
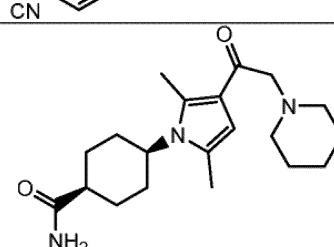
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
96		III
97		III
99		III
100		I
101		I
102		I
103		I

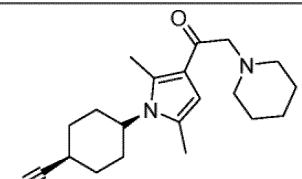
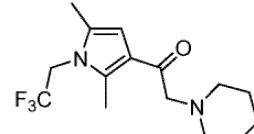
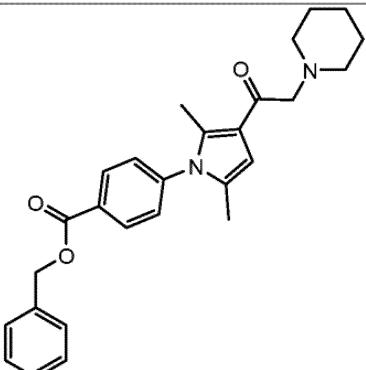
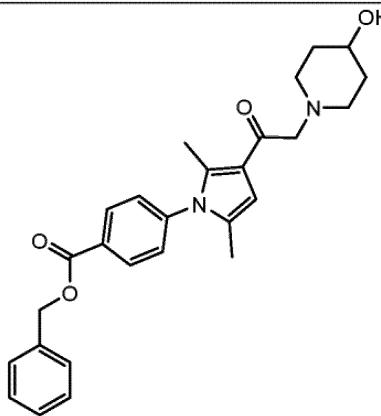
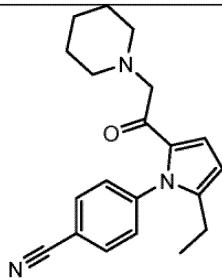
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
105		I
107		I
110		I
111		I
112		I

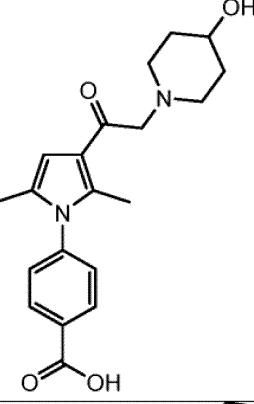
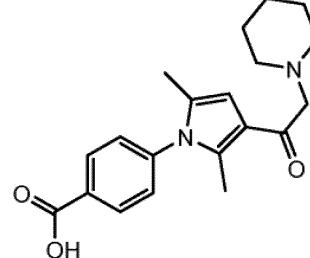
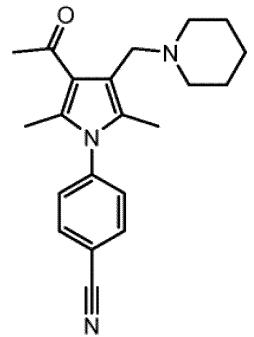
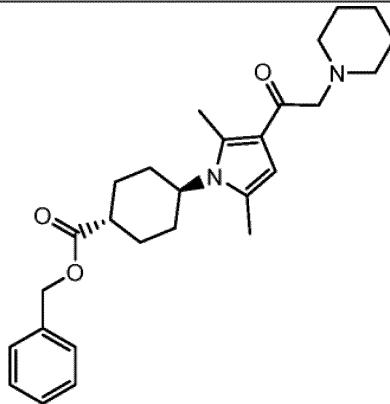
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
113		I
114		I
117		I
120		

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
121		I
122		I
134		II
135		II
136		II
137		II

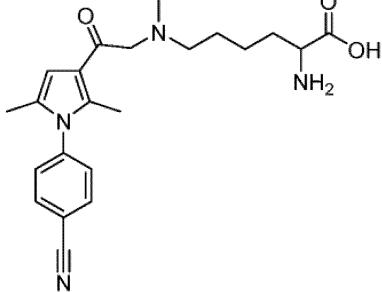
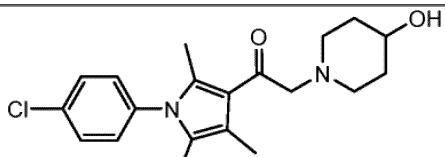
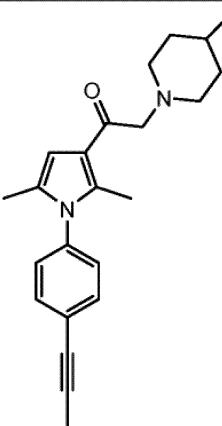
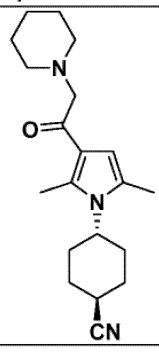
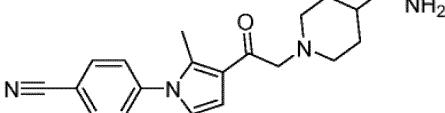
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
138		II
139		II
140		II
143		II
157		III

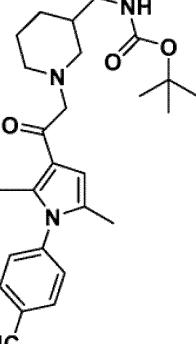
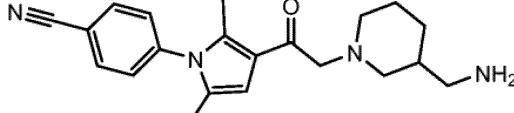
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	I C <sub>50</sub> カテゴリ
158		III
159		III

## 【0304】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して特に示され説明されてきたが、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細の様々な変更が可能であることが当業者には理解されよう。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I	C S P
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/454(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4425(2006.01)	A 6 1 K 31/4425

(72)発明者 フォーリー, メーガン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02144, サマービル, アルパイン ストリート 34

(72)発明者 テイト, ブラッドリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01845, ノース アンドーバー, クリストチャン ウェイ 80

(72)発明者 ヘーバーレイン, マルクス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02481, ウェルスレイ, ウッドラーン アヴェニュー  
102

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 特表2014-514362 (JP, A)

特表2013-518129 (JP, A)

CAS RN 1329448-11-4, REGISTRY (STN) [online], 2011年09月07日, [検索日: 2023年  
5月22日]CAS RN 1328692-07-4、外3種, REGISTRY (STN) [online], 2011年09月06日, (発行  
日は最も遅いものに基づく) [検索日 2023年05月22日]CAS RN 1329566-19-9、外4種, REGISTRY (STN) [online], 2011年09月07日, (発行  
日は最も遅いものに基づく) [検索日 2023年05月22日]CAS RN 2071391-64-3、外8種, REGISTRY (STN) [online], 2017年02月16日, (発行  
日は最も遅いものに基づく) [検索日 2023年05月22日]

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )