

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5766614号
(P5766614)

(45) 発行日 平成27年8月19日(2015.8.19)

(24) 登録日 平成27年6月26日(2015.6.26)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 209/88	(2006.01)	C07D 209/88
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/06
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/12

請求項の数 18 (全 147 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-545499 (P2011-545499)
(86) (22) 出願日	平成22年1月11日(2010.1.11)
(65) 公表番号	特表2012-515166 (P2012-515166A)
(43) 公表日	平成24年7月5日(2012.7.5)
(86) 國際出願番号	PCT/US2010/020681
(87) 國際公開番号	W02010/081115
(87) 國際公開日	平成22年7月15日(2010.7.15)
審査請求日	平成25年1月8日(2013.1.8)
(31) 優先権主張番号	61/143,755
(32) 優先日	平成21年1月9日(2009.1.9)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	501449540 ザ・ボード・オブ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・テキサス・システム THE BOARD OF REGENT S OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM アメリカ合衆国78701テキサス州オースティン、ウエスト・7ストリート201番、オフィス・オブ・ジェネラル・カウンセル
(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 順二
	最終頁に続く

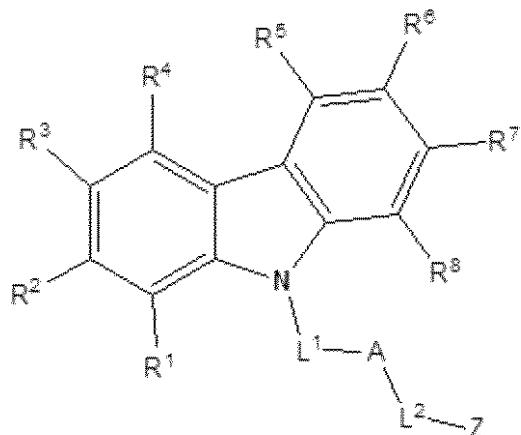
(54) 【発明の名称】神經新生促進化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(III) :

【化1】



10

(III)

で示される化合物又は薬学上許容可能なその塩：

式中、

20

R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁷およびR⁸のそれぞれは、独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、C₂～C₆のアルキニル、シクロプロピル、-N₃、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHCO(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され；

R³およびR⁶はそれぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、C₂～C₆のアルキニル、シクロプロピル、-N₃、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHCO(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され；

L¹は、1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃の直鎖アルキレンであり；

L²は、1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃の直鎖アルキレンであり；

Aは、

(i) R^{A 1}が水素、ハロ、C₁～C₃のアルキル及びOR⁹から選択され、R^{A 2}がハロ、C₁～C₃のアルキル及びOR⁹から選択される、CR^{A 1}R^{A 2}、又は

(ii) C=Oであり；

Zは、

(i) -NR^{1 0}R^{1 1}、又は

(ii) -C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、又は

(iii) -OR^{1 2}、又は

(iv) nが0、1、若しくは2である-S(O)_nR^{1 3}、又は

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

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

R^{1 0}及びR^{1 1}のそれぞれは、

(a) 水素、

(b) 1～4のR^bで任意に置換されるC₆～C_{1 0}のアリール、

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

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

(e) -C(O)(C₁～C₆のアルキル)、-C(O)(C₁～C₆のハロアルキル)又は-C(O)O(C₁～C₆のアルキル)、または

(f) C₂～C₆のアルケニル又はC₂～C₆のアルキニル

から独立して選択され；

ここでR^{1 0}及びR^{1 1}の1つは(b)または(c)から独立して選択され；

R^{1 2}は、

(i) 1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C_{1 0}のアリール、又は

(ii) 5～14の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の1～6がN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから独立して選択され、前記ヘテロアリールが1～4のR^bによって任意で置換され；

R^{1 3}は、

(i) 1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C_{1 0}のアリール、又は

10

20

30

40

50

(i i) 5 ~ 14 の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の 1 ~ 6 が N、N H、N (C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記ヘテロアリールが 1 ~ 4 の R^b によって任意で置換され；

R^a は、各出現において、ハロ、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、オキソ、チオオキソ、=NH、=N (C₁ ~ C₆ のアルキル)、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O) (C₁ ~ C₆ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され；

R^b は、各出現において、以下の (a a) ~ (d d) に描かれる置換基から独立して選択され；

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

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

(c c) 5 ~ 6 の環原子を含有する C₃ ~ C₆ のシクロアルキル若しくはヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの環原子の 1 ~ 2 が N、NH、N (C₁ ~ C₆ のアルキル)、NC(O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルのそれぞれが 1 ~ 3 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される；並びに

(d d) 5 ~ 6 環原子を含有するフェニル若しくはヘテロアリールであって、ヘテロアリールの環原子の 1 ~ 2 が N、NH、N (C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記フェニル及びヘテロアリールのそれぞれがハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアルキル及び C₁ ~ C₆ のハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 の置換基によって任意で置換される；

R^c は、各出現において、ハロ、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O) (C₁ ~ C₆ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され；

R^d は、各出現において、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O) (C₁ ~ C₆ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され；並びに、

R^e は、各出現において、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O)

(C₁ ~ C₆ のアルキル)、シアノ、-C(O)H、-C(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-C(O)(C₁ ~ C₆ ハロアルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-SO₂(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-SO₂N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂ 及びL³- (C₁ ~ C₆ のアルキレン)-Cyから独立して選択され、その際、L³は、-O-、-NH-、-NCH₃-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NCH₃-、-NHC(O)-若しくは-NCH₃C(O)-であり、Cyは飽和、部分飽和、若しくは芳香族の炭素環式若しくは複素環式の環系であって；

AがCHOHであり、ZがNR¹OR¹であるとき、以下の1以上が適用される：

10

R³およびR⁶のそれぞれがCH₃である；

R³およびR⁶の一方がCH₃であり他方がプロモである；

R¹0およびR¹1のそれぞれが水素以外である；

R¹0およびR¹1の1つが上記(c)である；および/または

L¹および/またはL²が、1~2の独立して選択されたR^cによって任意で置換される

C₂ ~ C₃のアルキレンである、

化合物。

【請求項2】

R^A1及びR^A2の一方がハロであり、R^A1及びR^A2の他方が水素、ハロ又はC₁ ~ C₃のアルキルであり；

20

R^A1及びR^A2の一方がハロであり、R^A1及びR^A2の他方が水素又はハロであり；

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

R^A1及びR^A2の一方がOR⁹であり、R^A1及びR^A2の他方がC₁ ~ C₃のアルキルであり；または

R^A1及びR^A2の一方がOHであり、R^A1及びR^A2の他方がCH₃である、請求項1の化合物。

【請求項3】

R^A1及びR^A2に結合した炭素が4種の置換基で置換されており、

30

R^A1及びR^A2に結合した炭素が(R)配置を有し、

R^A1及びR^A2に結合した炭素が(S)配置を有し、

式(I)の化合物が(+) (右旋性)であり、または

式(I)の化合物が(-) (左旋性)である、請求項1又は2の化合物。

【請求項4】

R³が、ハロ、好ましくはプロモである、請求項1の化合物。

【請求項5】

R¹、R²及びR⁴のそれぞれが水素である請求項1の化合物。

【請求項6】

R⁶がハロ又はC₁ ~ C₆のアルキルである、請求項1の化合物。

40

【請求項7】

R⁵、R⁷及びR⁸のそれぞれが水素である請求項1の化合物。

【請求項8】

Zが、

(i) -NR¹OR¹、又は

(ii) -OR¹、又は

(iv) nが0、1、若しくは2である-S(O)_nR¹である、請求項1の化合物

。

【請求項9】

1-(3,6-ジプロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2-イミノピリジン

50

- 1 (2 H) - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - フェニルチオ) プロパン - 2 - オール ;
 N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - (3 - メトキシフェニル) アセトアミド ;
 5 - ((3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - メチル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - オキサゾリジン - 2 - オン ;
 N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - メトキシアニリン ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オン ;
 N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - メトキシプロピル) - 3 - メトキシアニリン ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 - ブロモ - 6 - メチル - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オール ;
1 , 3 - ビス (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール ;
4 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 1 - (フェニルアミノ) ブタン - 2 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) ブタン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - ((3 - メトキシフェニル) メチル) - アミノ) プロパン - 2 - オール ;
 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 1 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - 1 - (メチルチオ) プロパン - 2 - オン ;
 3 - アミノ - 1 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピリジニウム ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - メトキシ - N - メチルアニリン ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - メトキシプロパン - 2 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (1 H - インドール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 3 - (1 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) プロパン - 1 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェニルスルフィニル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン - 2 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - フェノキシプロパン - 50

2 - オール；

N - (2 - (3 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)エチル) - アセトアミド；

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

1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール；および

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

からなる群から選択される化合物又は薬学上許容可能なその塩である請求項1～8のいずれか一項の化合物。 10

【請求項10】

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

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

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

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

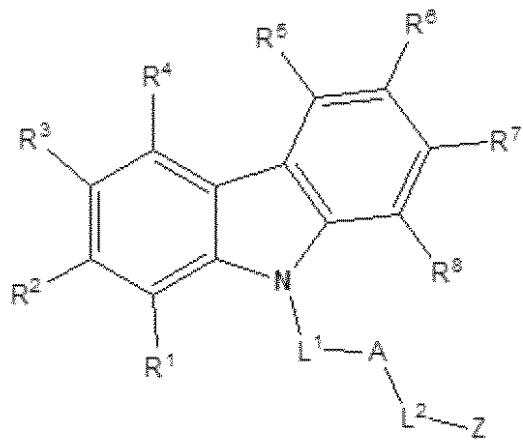
1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 4 - (フェニルアミノ)ブタン - 2 - オール

からなる群から選択される請求項1～9のいずれか一項の化合物。

【請求項11】

式(III)：

【化4】



(III)

で示される化合物又は薬学上許容可能なその塩：

式中、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸のそれぞれは、独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、C₂～C₆のアルキニル、シクロプロピル、-N₃、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され；

L¹は、1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換される-C₁H₂-であり；

10

20

30

40

50

L^2 は、 $1 \sim 2$ の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $-CH_2-$ あります；

A は、

(i) R^{A1} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル及び OR^9 から選択され、 R^{A2} が、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル及び OR^9 から選択される、 $CR^{A1}R^{A2}$ 、又は

(ii) $C=O$ であり；

Z は、

(i) $-NR^{10}R^{11}$ 、又は

(ii) $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、又は

(iii) $-OR^{12}$ 、又は

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

R^9 は、水素、又はヒドロキシル若しくは $C_1 \sim C_3$ のアルコキシによって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキルであり；

R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、以下の (a) ~ (f) から独立して選択され：

(a) 水素、

(b) $1 \sim 4$ の R^b で任意に置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール、

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

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

(e) $-C(O)(C_1 \sim C_6$ のアルキル)、 $-C(O)(C_1 \sim C_6$ のハロアルキル) 又は $-C(O)O(C_1 \sim C_6$ のアルキル)、または

(f) $C_2 \sim C_6$ のアルケニル又は $C_2 \sim C_6$ のアルキニル

ここで R^{10} 及び R^{11} の 1 つは (b) または (c) から独立して選択され；

R^{12} は、

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

(ii) $5 \sim 14$ の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の $1 \sim 6$ が N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記ヘテロアリールが $1 \sim 4$ の R^b によって任意で置換され；

R^{13} は、

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

(ii) $5 \sim 14$ の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の $1 \sim 6$ が N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記ヘテロアリールが $1 \sim 4$ の R^b によって任意で置換され；

R^a は、各出現において、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、オキソ、チオオキソ、=NH、=N ($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6$ のアルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$ のアルキル)₂、 $-NHCO(O)(C_1 \sim C_6$ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され；

R^b は、各出現において、以下の (aa) ~ (dd) の置換基から独立して選択され：

(aa) アルキル部分がそれぞれ $1 \sim 3$ の独立して選択された R^e によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $-O-(CH_2)_{1 \sim 3}-[O(CH_2)_{1 \sim 3}]_{1 \sim 3}-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、 $-NH(C_1 \sim C_6$ のアルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$ のアルキル)₂、 $-NHCO(O)(C_1 \sim C_6$ のアルキル)；

(bb) ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ 、アジド、スルフヒドリル、 $C_2 \sim C_6$ のアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ のアルキニル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6$

10

20

30

40

50

R_6^6 のアルキル)、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ のハロアルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)；

(c c) 5 ~ 6 の環原子を含有する $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル若しくはヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの環原子の 1 ~ 2 が N、NH、N(C₁ ~ C₆) のアルキル)、NC(O)(C₁ ~ C₆) のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルのそれぞれが 1 ~ 3 の独立して選択された R^a によって任意で置換される；並びに

(d d) 5 ~ 6 環原子を含有するフェニル若しくはヘテロアリールであって、ヘテロアリールの環原子の 1 ~ 2 が N、NH、N(C₁ ~ C₃) のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記フェニル及びヘテロアリールのそれぞれがハロ、ヒドロキシリル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル及び $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 の置換基によって任意で置換される；

R^c は、各出現において、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6)$ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され；

R^d は、各出現において、ヒドロキシリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6)$ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され；並びに、

R^e は、各出現において、ヒドロキシリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6)$ のアルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6)$ のアルキル) 及び $L^3 - (C_1 \sim C_6)$ のアルキレン) $-Cy$ から独立して選択され、その際、 L^3 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NCH_3-$ 、 $-NHC(O)-$ 若しくは $-NCH_3C(O)-$ であり、 Cy は飽和、部分飽和、若しくは芳香族の炭素環式若しくは複素環式の環系であって；

A が $CHOH$ であり、Z が $NR^{10}R^{11}$ であるとき、以下の要件：

R^3 および R^6 のそれぞれが CH_3 である；

R^3 および R^6 の一方が CH_3 であり他方がプロモである；

R^{10} および R^{11} のそれぞれが水素以外である；および / または

R^{10} および R^{11} の 1 つが (c) である；

の 1 またはそれ以上を適用する、化合物。

【請求項 12】

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

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

ン - 2 - オール ;
 N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - (3 - メトキシフェニル) アセトアミド ;
 5 - ((3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - メチル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - オキサゾリジン - 2 - オン ;
 N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - メトキシアニリン ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オン ;
 N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - メトキシプロピル) - 3 - メトキシアニリン ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 - ブロモ - 6 - メチル - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジクロロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オール ;
1 , 3 - ビス (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール ;
4 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 1 - (フェニルアミノ) プタン - 2 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) プタン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - ((3 - メトキシフェニル) メチル) - アミノ) プロパン - 2 - オール ;
 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 1 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - 1 - (メチルチオ) プロパン - 2 - オン ;
 3 - アミノ - 1 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピリジニウム ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - メトキシ - N - メチルアニリン ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - メトキシプロパン - 2 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (1 H - インドール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 3 - (1 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) プロパン - 1 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェニルスルフィニル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェニルスルホニル) プロパン - 2 - オール ;
1 - (3 - ブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミ 50

ノ) プロパン - 2 - オール ;
 N - (5 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒ
 ドロキシプロピルアミノ) フエノキシ) ペンチル) - 2 - (7 - ジメチルアミノ) - 2 -
 オキソ - 2 H - クロメン - 4 - イル) アセトアミド ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - フエノキシプロパン -
 2 - オール ;
 N - (2 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキ
 シプロポキシ) エチル) - アセトアミド ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル
 アミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル
 アミノ) プロパン - 2 - オール ;
N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロ
プロピル) - 3 - メトキシアニリン ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - フエノキシプロパン -
 2 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (o - トリルアミノ)
プロパン - 2 - オール ;
1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (m - トリルアミノ)
プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2 - メトキシフェニ
 ルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (ナフタレン - 1 - イ
 ルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (4 - ブロモフェニルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9
 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (4 - ブロモフェニルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9
 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - エトキシフェニ
 ルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9
 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェネチルアミノ)
 プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチ
 ルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシ
 フェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジメチルフ
 ェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (2 - クロロフェニルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9
 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (t e r t - ブチルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 -
 イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ
) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニ
 ルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニ
 ルアミノ) プロパン - 2 - オール ;

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

及び

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

からなる群から選択される、化合物又は薬学上許容可能なその塩である、請求項 1 1 の化
合物。

【請求項 1 3】

それを必要とする対象における、望ましくない神経細胞死が原因で生じる、又は不十分
な神経新生に関連する、疾患、障害若しくは症状の治療のための、請求項 1 ~ 1 2 のいづ
れか一項に記載の化合物又は塩、及び薬学上許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

対象が、統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常な加齢、癲癇、外傷性脳傷害、外傷
後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症、脊髄小脳失調、筋萎縮
性側索硬化、ハントントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、及び神経刺激性薬剤の
乱用から成る群から選択される神経精神疾患及び / 又は神経変性疾患有する、請求項 1
3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

式 (I I I) :

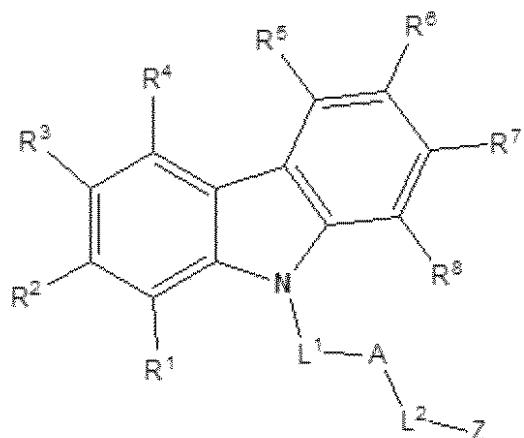
10

20

30

40

【化6】



(III)

で示される化合物又は薬学上許容可能なその塩：式中、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ のそれぞれは、独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキル、C₂ ~ C₆ のアルキニル、シクロプロピル、-N₃、シアノ、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-NHC(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル)、及びニトロから選択され；

L¹ は、1 ~ 2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される C₁ ~ C₃ の直鎖アルキレンであり；

L² は、1 ~ 2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される C₁ ~ C₃ の直鎖アルキレンであり；

A は、

(i) R^{A 1} が水素、ハロ、C₁ ~ C₃ のアルキル及び OR⁹ から選択され、R^{A 2} がハロである、CR^{A 1}R^{A 2}、又は

(ii) C=O であり；Z は、(i) -NR^{1 0}R^{1 1}、又は(ii) -C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、又は(iii) -OR^{1 2}、又は(iv) n が 0、1、若しくは 2 である -S(O)_nR^{1 3}、又は

(v) 5 ~ 14 の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の 1 ~ 6 が、N、NH、N(C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記ヘテロアリールが 1 ~ 4 の、独立して選択された R^b によって任意で置換され；

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

R^{1 0} 及び R^{1 1} のそれぞれは、以下の (a) ~ (e) :(a) 水素、(b) 1 ~ 4 の R^b で任意に置換される C₆ ~ C₁₀ のアリール、

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

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

(e) -C(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-C(O)(C₁ ~ C₆ のハロアルキル)

10

20

30

40

50

又は - C (O) O (C₁ ~ C₆ のアルキル)、
から独立して選択され、ここで R^{1~0} 及び R^{1~1} の 1 つは (b) または (c) から独立して選択され；

R^{1~2} は、

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

(i i) 5 ~ 14 の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の 1 ~ 6 が N、N H、N (C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記ヘテロアリールが 1 ~ 4 の R^b によって任意で置換される、または

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

R^{1~3} は、

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

(i i) 5 ~ 14 の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の 1 ~ 6 が N、N H、N (C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記ヘテロアリールが 1 ~ 4 の R^b によって任意で置換され；

R^a は、各出現において、ハロ、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、オキソ、チオオキソ、=NH、=N (C₁ ~ C₆ のアルキル)、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHCO (O) (C₁ ~ C₆ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され；

R^b は、各出現において、以下の (a a) ~ (d d) の置換基から独立して選択され：
(a a) アルキル部分がそれぞれ 1 ~ 3 の、独立して選択された R^e によって任意で置換される、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、-O- (CH₂)_{1~3} - [O (CH₂)_{1~3}]_{1~3} - H、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキル、-NH (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHCO (O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)；

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

(c c) 5 ~ 6 の環原子を含有する C₃ ~ C₆ のシクロアルキル若しくはヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの環原子の 1 ~ 2 が N、NH、N (C₁ ~ C₆ のアルキル)、NC (O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルのそれぞれが 1 ~ 3 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される；並びに

(d d) 5 ~ 6 環原子を含有するフェニル若しくはヘテロアリールであって、ヘテロアリールの環原子の 1 ~ 2 が N、NH、N (C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、前記フェニル及びヘテロアリールのそれぞれがハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-N (C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHCO (O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアルキル及び C₁ ~ C₆ のハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 の置換基によって任意で置換される；

R^c は、各出現において、ハロ、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアル

10

20

30

40

50

キル、C₁～C₆のハロアルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)及びシアノから独立して選択され；

R^dは、各出現において、ヒドロキシル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)及びシアノから独立して選択され；並びに、

R^eは、各出現において、ヒドロキシル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、シアノ、-C(O)H、-C(O)(C₁～C₆のアルキル)、-C(O)(C₁～C₆ハロアルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆のアルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆のアルキル)、-C(O)N(C₁～C₆のアルキル)₂、-SO₂(C₁～C₆のアルキル)、-SO₂NH(C₁～C₆のアルキル)、-SO₂N(C₁～C₆のアルキル)₂及びL³- (C₁～C₆のアルキレン)-Cyから独立して選択され、その際、L³は、-O-、-NH-、-NCH₃-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NCH₃-、-NHC(O)-若しくは-NCH₃C(O)-であり、Cyは飽和、部分飽和、若しくは芳香族の炭素環式若しくは複素環式の環系である、

化合物。

【請求項16】

以下からなる群から選択される、化合物又は薬学上許容可能なその塩：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【請求項17】

以下からなる群から選択される、化合物又は薬学上許容可能なその塩：

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

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

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

【請求項18】

10

20

30

40

50

統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常な加齢、癲癇、外傷性脳傷害、外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハントントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、及び神経刺激性薬剤の乱用から成る群から選択される神経精神疾患及び／又は神経変性疾患の治療のための、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物又は塩、及び薬学上許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

10

本出願は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる 2009 年 1 月 9 日に出願された米国特許仮出願第 61 / 143,755 号の利益を主張する。

【0002】

連邦委託研究に関する提示

本研究は、国立衛生研究所 (NIH 助成金番号 5DP1OD00027605、助成金番号 5R37MH05938809 及び助成金番号 1RO1MH087986) からの助成金によって支援された；従って政府は本発明に特定の権利を有する。

【0003】

発明の分野

本発明は、一般に、神経新生の促進及び／又は神経細胞死の軽減能を有する神経新生促進化合物の発見に関する。

20

【背景技術】

【0004】

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

30

【0005】

成熟マウスの脳における新しいニューロンの形成の過程は、環境的、化学的及び遺伝的な変数によって影響され得る。Gage と同僚によって立証されたように、成熟マウスの脳における神経新生は、動物が豊かな環境にさらされる (Kempermann et al., 1998) 又は自由に運動できる (van Praag et al., 1999) 場合に高められる。さらに最近になって、抗うつ剤がヒトを含む動物における成熟後の神経新生のレベルを高めることが明らかにされた (Schmidt and Duman, 2007; Boldrini et al., 2009)。成熟後の神経新生に影響を与えると報告されている多数の遺伝子の中で、統合失調症及び双極性障害に関連づけられている中枢神経系 (CNS) 特異的な転写因子である神経 P A S ドメインタンパク質 3 (NPAS3) をコードする遺伝子がある (Kamnsasaran et al., 2003; Pickard et al., 2005, 2006, 2009; Lavedan et al., 2008)。NPAS3 遺伝子のコピーを両方とも失った動物は、有意な行動の欠陥と一緒に、成熟後の海馬神経新生の広範な喪失を被ることになる (Pieper et al., 2005)。出生後の神経新生の損傷が不都合な表現型欠陥を誘発することを知って、神経新生促進化合物が好都合な治療上の利益を示すはずであること

40

50

が予測される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

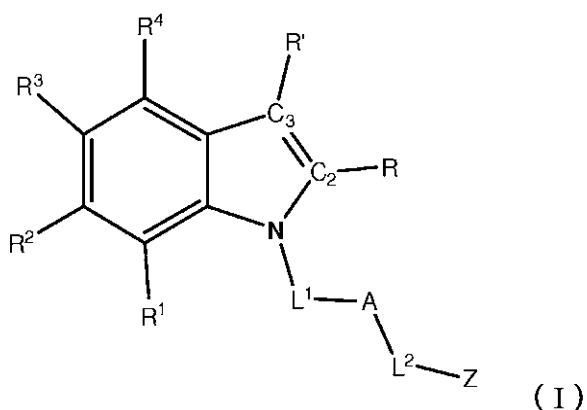
本発明は一般に、哺乳類の脳において存在しているニューロンの生成又は生存を促す化合物に関する。簡潔さのために、我々は、これらの化合物を神経新生促進性と呼ぶ、特定の実施形態では、化合物は出生後の哺乳類の脳にてニューロンの生成又は生存を促す。実施形態では、化合物は、ニューロン、特にCNS、脳、大脳、及び海馬のニューロンの生存、増殖、発生及び/又は機能を促進する。特定の実施態様では、化合物は出生後の海馬の神経新生を刺激するが、理論に束縛されることを望まないで、それは、統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常な加齢、癲癇、外傷性脳傷害、外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハントントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、並びに、たとえば、アルコール、アヘン剤、メタングフェタミン、フェンサイクリジン及びコカインのような神経刺激性薬剤の乱用を含む（が、これらに限定されない）種々の神経精神疾患及び神経変性疾患に対する治療目標を表すと考えられる。本発明はまた、そのような化合物を含む組成物（たとえば、医薬組成物）、並びにそのような化合物を作製する、特定する及び使用する方法も特徴とする。そのほかの特徴及び利点は本明細書及び添付の図面に記載されるか、又はそれから明らかであろう。

【課題を解決するための手段】

【0007】

従って、態様の1つでは、出生後哺乳類の神経新生を、それを必要とする対象において促進する方法が特徴とされる。方法は、有効量の式（I）

【化1】



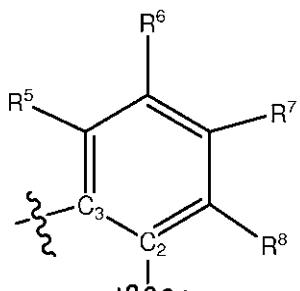
を有する化合物又は薬学上許容可能なその塩を対象に投与することを含む。

式中、

R¹、R²、R³、及びR⁴のそれぞれは、独立して水素、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHCO(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され；

R及びR'は、以下の(1)、(2)、(3)、(4)又は(5)に従って定義され；
(1) R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって式(I-I)：

【化2】



(II)

10

を有する縮合フェニル環を形成し、

式中、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸はそれぞれ独立して水素、ハロ、ヒドロキシリ、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のハロチオアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHCO(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され；又は

(2) R及びR'のそれぞれは独立して水素、C₁～C₆のアルキル、若しくはC₁～C₆のハロアルキルであり；又は

20

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

(4) R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって、1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される縮合C₅～C₆のシクロアルキル環を形成し；又は

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

30

L¹は、(i) 1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃の直鎖アルキレン、又は

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

L²は、(i) 1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃の直鎖アルキレン、又は

(ii) 式(I)のAを式(I)のZに直接接続する結合であり；

Aは、(i) R^{A1}とR^{A2}が独立して水素、ハロ、C₁～C₃のアルキル若しくはOR⁹から選択されるCR^{A1}R^{A2}、又は

(ii) C=O、又は

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

40

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

Zは、(i) -NR¹⁰R¹¹、又は

(ii) -C(O)NR¹⁰R¹¹、又は

(iii) -OR¹²、又は

(iv) nが0、1、若しくは2である-S(O)_nR¹³、又は

(v) 5～6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニルであって、環原子の1～3が、

50

N、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、NC(O)(C₁～C₆のアルキル)、O及びSから独立して選択され、上記ヘテロシクロアルケニルが1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される、又は

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

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

(v i i i) C₈～C₁₄のアリールシクロアルキルであって、

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

(2) シクロアルキル部分が1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される、又は

(i x) 8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリルであって、

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

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

(x) 8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリルであって、

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

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

(x i) 8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであって、

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

(2) シクロアルキル部分が1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換され；

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

R¹⁰及びR¹¹のそれぞれは、以下の(a)～(k)にまとめて描写された置換基から独立して選択され：

(a) 水素、

(b) 1～4のR^bで任意に置換されるC₆～C₁₀のアリール、

(c) 5～14の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の1～6が独立してN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから選択され、上記ヘテロアリールが1～4のR^bによって任意で置換される、
40

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

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

(f) C₂～C₆のアルケニル又はC₂～C₆のアルキニル、

(g) C₈～C₁₄のアリールシクロアルキルであって、

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

(2) シクロアルキル部分が1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換さ
50

れる、

(h) 8 ~ 1 4 の環原子を含有するアリールヘテロシクリルであって、

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

(2) ヘテロシクリル部分の環原子の 1 ~ 2 が N、N H、N (C₁ ~ C₆ のアルキル)、N C (O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロシクリル部分が 1 ~ 3 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、

(i) 8 ~ 1 4 の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリルであって、

(1) ヘテロアリール部分の環原子の 1 ~ 2 が N、N H、N (C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から選択され、上記ヘテロアリール部分が 1 ~ 3 の、独立して選択された R^b 10 によって任意で置換される、及び

(2) ヘテロシクリル部分の環原子の 1 ~ 2 が N、N H、N (C₁ ~ C₆ のアルキル)、N C (O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロシクリル部分が 1 ~ 3 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、

(j) 8 ~ 1 4 の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであって、

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

(2) シクロアルキル部分が 1 ~ 4 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、

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

(l) アリール部分が 1 ~ 4 の、独立して選択された R^b によって任意で置換される C₇ ~ C₁₂ のアラルキル；

R¹² は、

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

(i i) 5 ~ 1 4 の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の 1 ~ 6 が N、N H、N (C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロアリールが 1 ~ 4 の R^b によって任意で置換される、又は

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

(i v) C₈ ~ C₁₄ のアリールシクロアルキルであって、

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

(2) シクロアルキル部分が 1 ~ 4 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、又は

(v) 8 ~ 1 4 の環原子を含有するアリールヘテロシクリルであって、

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

(2) ヘテロシクリル部分の環原子の 1 ~ 2 が N、N H、N (C₁ ~ C₆ のアルキル)、N C (O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロシクリル部分が 1 ~ 3 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、又は

(v i) 8 ~ 1 4 の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリルであって、

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

(2) ヘテロシクリル部分の環原子の 1 ~ 2 が N、N H、N (C₁ ~ C₆ のアルキル)、N C (O) (C₁ ~ C₆ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロシクリル部分が 1 ~ 3 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される、又は

(v i i) 8 ~ 1 4 の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであって、

20

30

40

50

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

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

R^{1～3}は、

(i) 1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリール、又は

(ii) 5～14の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の1～6がN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから独立して選択され、上記ヘテロアリールが1～4のR^bによって任意で置換される、又は

(iii) C₈～C₁₄のアリールシクロアルキルであって、

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

(2) シクロアルキル部分が1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される、又は

(iv) 8～14の環原子を含有するアリールヘテロシクリルであって、

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

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

(v) 8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリルであって、

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

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

(vi) 8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであって、

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

(2) シクロアルキル部分が1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換され；

R^aは、各出現において、ハロ、ヒドロキシリ、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、オキソ、チオオキソ、=NH、=N(C₁～C₆のアルキル)、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)及びシアノから独立して選択され；

R^bは、各出現において、以下の(aa)～(dd)に描かれる置換基から独立して選択され、

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

(bb) ハロ、ヒドロキシリ、シアノ、ニトロ、-NH₂、アジド、スルフヒドリル、C₂～C₆のアルケニル、C₂～C₆のアルキニル、-C(O)H、-C(O)(C₁～C₆のアルキル)、-C(O)(C₁～C₆のハロアルキル)、C(O)OH、-C(O)

10

20

30

40

50

O (C₁ ~ C₆ のアルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、C(O)N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-SO₂(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-SO₂NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-SO₂N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂;

(c c) 5 ~ 6 の環原子を含有する C₃ ~ C₆ のシクロアルキル若しくはヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの環原子の 1 ~ 2 が N、NH、N(C₁ ~ C₆ のアルキル)、NC(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記フェニル及びヘテロシクリルのそれぞれが 1 ~ 3 の、独立して選択された R^a によって任意で置換される; 並びに

(d d) 5 ~ 6 環原子を含有するフェニル若しくはヘテロアリールであって、ヘテロアリールの環原子の 1 ~ 2 が N、NH、N(C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記フェニル及びヘテロアリールのそれぞれがハロ、ヒドロキシリル、シアノ、ニトロ、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル)、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアルキル及び C₁ ~ C₆ のハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 の置換基によって任意で置換される;

R^c は、各出現において、ハロ、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され;

R^d は、各出現において、ヒドロキシリル、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル) 及びシアノから独立して選択され; 並びに、

R^e は、各出現において、ヒドロキシリル、C₁ ~ C₆ のアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオアルコキシ、C₁ ~ C₆ のハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ のチオハロアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル)、シアノ、-C(O)H、-C(O)(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-C(O)(C₁ ~ C₆ ハロアルキル)、C(O)OH、-C(O)O(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、C(O)N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂、-SO₂(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁ ~ C₆ のアルキル)、-SO₂N(C₁ ~ C₆ のアルキル)₂ 及び L³ - (C₁ ~ C₆ のアルキレン) - Cy から独立して選択され、その際、L³ は、-O-、-NH-、-NCH₃-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NCH₃-、-NHC(O)- 若しくは -NCH₃C(O)- であり、Cy は飽和、部分飽和、若しくは芳香族の炭素環式若しくは複素環式の環系である。

【0008】

一部の実施形態では、(A)、(B)、又は(C)のうちの 1 以上のが適用される。
(A) R 及び R' が定義(3)に従って定義される場合という条件で、そのとき、

(i) L¹ 及び L² はそれぞれ、C₁ ~ C₃ のアルキレンでなければならず、それは A が CH₂ である場合、1 ~ 2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される、又は (ii) Z は 5 ~ 14 (たとえば、5 ~ 6 若しくは 6) の環原子を含有するヘテロアリール以外でなければならず、その際、環原子の 1 ~ 6 は N、NH、N(C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロアリールは 1 ~ 4 の、独立して選択された R^b によって任意で置換され、たとえば、置換ピリジル以外、たとえば、C₁ ~ C₃ のアルキル (たとえば、CH₃) で置換されたピリジル以外、たとえば、2 - 若しくは 6 - メチルピリジル以外でなければならない。

10

20

30

40

50

(B) $R^{1 \sim 0}$ 及び $R^{1 \sim 1}$ のそれぞれは、任意で置換されたナフチルであることはできない（たとえば、 $R^{1 \sim 0}$ 及び $R^{1 \sim 1}$ のそれぞれは、非置換ナフチルであることができない）。実施形態では、 $R^{1 \sim 0}$ 及び $R^{1 \sim 1}$ のそれぞれは、 R 及び R' が定義(1)、(2)及び(4)に従って定義される場合、任意で置換されたナフチル（たとえば、非置換のナフチル）以外であり； A は $CR^{A \sim 1}R^{A \sim 2}$ （たとえば、 $CHOR^9$ 、たとえば、 $CHOH$ ）であり、 $L^{1 \sim 2}$ のそれぞれは $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである（たとえば、 L^1 及び L^2 のそれぞれは CH_2 である）。

(C) $R^{1 \sim 2}$ 及び / 又は $R^{1 \sim 3}$ は置換されたフェニルであることができない。実施形態では、 R 及び R' が定義(1)に従って定義される場合、 $R^{1 \sim 2}$ 及び / 又は $R^{1 \sim 3}$ は置換されたフェニルであることができず； A は $CR^{A \sim 1}R^{A \sim 2}$ （たとえば、 $CHOR^9$ 、たとえば、 $CHOH$ ）であり、 $L^{1 \sim 2}$ のそれぞれは $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである（たとえば、 L^1 及び L^2 のそれぞれは CH_2 である）。

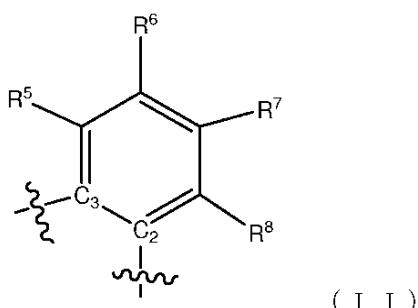
【0009】

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

【0010】

別の態様では、出生後の哺乳類の神経新生を、それを必要とする対象において促進する方法が特徴とされる。方法は、有効量の式(I)の化合物又は薬学上許容可能なその塩を対象に投与することが含むが、式中、 R 及び R' がそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒にになって式(I I)：

【化3】



10

20

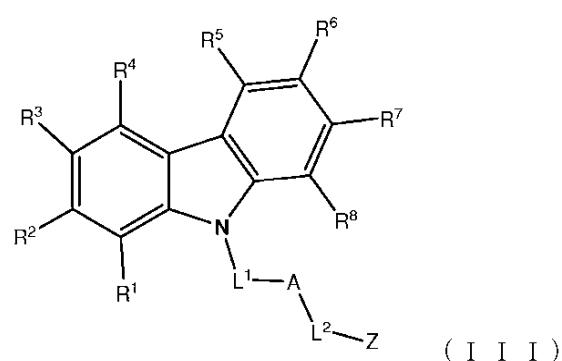
30

を有する縮合フェニル環を形成する。

【0011】

明瞭化の目的で、 R 及び R' がそれぞれ C_2 及び C_3 と一緒にになって式(I I)を有する縮合フェニル環を形成する化合物が以下の一般式：

【化4】



40

を有する化合物に対応することが理解されるが、式中、 $R^{1 \sim 4}$ 、 $L^{1 \sim 2}$ 、 A 及び Z は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0012】

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

50

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

【0013】

別の態様では、出生後の哺乳類の神経新生を、それを必要とする対象において促進する方法が特徴とされる。方法には、有効量の式(I)の化合物又は薬学上許容可能なその塩を対象に投与することが含まれるが、式中、

L^1 及び L^2 のそれぞれが CH_2 であり、

A が $CR^{A1}R^{A2}$ であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OR^9 であり、他方は水素であり、

Z が $NR^{10}R^{11}$ であり、

R^{10} 及び R^{11} のそれぞれが、

(a) 水素

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

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

(f) $C_2 \sim C_6$ のアルケニル又は $C_2 \sim C_6$ のアルキニルから独立して選択される。

【0014】

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

【0015】

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

【0016】

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

【0017】

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

【0018】

態様の1つでは、式(III)の化合物、又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)が特徴とされ、式中、

A が $CR^{A1}R^{A2}$ であって、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、若しくは $C_1 \sim C_3$ のアルキルである; 又は

10

20

30

40

50

A が $C R^{A_1} R^{A_2}$ であって、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方がハロ（たとえば、フルオロ）であり、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方が独立して水素、ハロ、若しくは $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、水素）である、又は

A が $C R^{A_1} R^{A_2}$ であって、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方がハロ（たとえば、フルオロ）であり、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方が水素であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 及び Z が本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0019】

実施形態では、(B) 及び / 又は (C) が適用される。

【0020】

態様の1つでは、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方が OR^9 であり得る式 (III) の化合物が特徴とされる。実施形態では、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方が本明細書のどこかで定義されるとおりであり得、たとえば、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方が水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルであることができる。たとえば、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方が OR^9 であることができ、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方が水素である。実施態様では、 R^9 は水素であることができ、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 及び Z が本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）。

【0021】

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

- R^3 及び R^6 のそれぞれが CH_3 であり、及び / 又は R^3 及び R^6 のそれぞれはプロモであり、及び / 又は R^3 及び R^6 のそれぞれはクロロであり、及び / 又は R^3 及び R^6 の一方（たとえば、 R^6 ）は CH_3 であり、他方（たとえば、 R^3 ）はプロモである；
- R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは水素以外である；
- R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは水素である；
- R^{10} 及び R^{11} の一方は本明細書のどこかで定義されるようなヘテロアリールである；
- L^1 及び / 又は L^2 は $C_2 \sim C_3$ のアルキレン（任意で置換される）である；
- (B) 及び / 又は (C) が適用される。

【0022】

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

【0023】

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

【0024】

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

【0025】

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

10

20

30

40

50

【0026】

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

【0027】

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

10

【0028】

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

【0029】

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

20

【0030】

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

30

【0031】

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

【0032】

40

実施形態では、1以上の疾患、障害又は病態は、神経障害、神経外傷及び神経変性疾患を含むことができる。実施形態では、1以上の疾患、障害又は病態は、神経精神疾患で生じると考えられているような不十分な神経新生(たとえば、異常な海馬の神経新生)又は神経変性疾患で生じると考えられているような異常な神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する疾患、障害又は症状であり得る。1以上の疾患、障害又は病態の例には、統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常な加齢、癲癇、外傷性脳傷害、外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハントントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、並びに、たとえば、アルコール、アヘン剤、メタンフェタミン、フェンサイクリジン及びコカインのような神経刺激性薬剤の乱用が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0033】

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

【0034】

別の態様では、本明細書で記載される化合物を作製する方法が特徴とされる。実施形態では、方法は、本明細書で記載される中間体化合物のいずれか1つを利用し、1以上の工程にて1以上の化学試薬とそれを反応させて、式(I)の化合物(及び/又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物)又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)を製造することを含む。10

【0035】

一部の実施形態では、AがCH₀Hであり、L¹とL²のそれぞれがC₁～C₃のアルキレン(たとえば、L¹とL²のそれがCH₂)である化合物が、AがC(O)であり、L¹とL²のそれがC₁～C₆のチオアルコキシ(たとえば、-SC₂H₅)によって置換されるC₁～C₃のアルキレン(たとえば、L¹とL²のそれがCH₂)である化合物に変換され得る。方法は、出発物質を酸化剤である、酸化イオウピリジン錯体に接触させることを含む(実施例7a及び7bを参照)。20

【0036】

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

【0037】

態様の1つでは、不十分な(たとえば、異常な)神経新生又は望ましくない神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する1以上の疾患、障害又は病態を治療する(たとえば、制御する、緩和する、改善する、軽減する、又はその進行を遅らせる)又は防ぐ(たとえば、その発症を遅らせる又は発生のリスクを軽減する)ためのキットが特徴とされる。キットは、(i)式(I)の化合物(及び/又は本明細書で記載されるそのほかの式のいずれかの化合物)又は本明細書のどこかで定義されるようなその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)及び(ii)上記化合物を対象(たとえば、患者)に投与するための指示を含む説明書が含まれる。30

【0038】

実施形態は、たとえば、以下の特徴のうちの1以上を含むことができる。

【0039】

R³は、水素、ハロ、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択することができる。たとえば、R³はハロ(たとえば、ブロモ)であることができる。実施形態では、R¹、R²及びR⁴は水素であり得る。40

【0040】

L¹はC₁～C₃の直鎖アルキレンであることができ、それは1～2の、独立して選択されるR^cによって任意で置換される。たとえば、L¹はCH₂であり得る。

【0041】

L²はC₁～C₃の直鎖アルキレンであることができ、それは1～2の、独立して選択されるR^cによって任意で置換される。たとえば、L²はCH₂であり得る。50

【0042】

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

【0043】

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

【0044】

A は $CR^{A1}R^{A2}$ であることができ、式中 R^{A1} と R^{A2} のそれぞれは独立して水素、ハロ、又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルである。 10

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

R^{A1} と R^{A2} の一方はハロであることができる。実施形態では、 R^{A1} と R^{A2} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；たとえば、 R^{A1} と R^{A2} の他方は水素、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又はハロであり得る。たとえば、 R^{A1} と R^{A2} の一方はハロ（たとえば、フルオロ）であり得、 R^{A1} と R^{A2} の他方は水素である。 30

【0050】

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

【0051】

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

【0052】

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

【0053】

Z は $-NR^{10}R^{11}$ であることができる。 40

【0054】

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

【0055】

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

【0056】

R^{10} と R^{11} の一方は、1 ~ 4 の R^b によって任意で置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールであることができ、他方は水素である。たとえば、 R^{10} と R^{11} の一方は非置換のフェニルでき、他方は水素である。別の例としては、 R^{10} と R^{11} の一方

10

20

30

40

50

は1つのR^bで置換されたフェニルであることができ、他方は水素である。実施形態では、R^bは、C₁～C₆のアルコキシ（たとえば、OCH₃）であり得る。たとえば、R¹⁰とR¹¹の一方は3-メトキシフェニルであることができ、他方は水素である。

【0057】

Zは-O-R¹²であることができる。実施形態では、R¹²はC₁～C₆のアルキル、又はC₁～C₆のハロアルキルであることができ、それぞれ、1～3のR^cによって任意で置換される。ほかの実施形態では、R¹²は1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリールであることができる。たとえば、R¹²は非置換のフェニルであり得る。

【0058】

Zは-S(O)_nR¹³であることができ、nは0、1、又は2であり得る。ほかの実施形態では、R¹³は1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリールであることができる。たとえば、R¹³は非置換のフェニルであり得る。

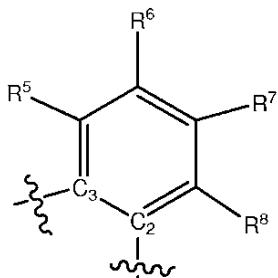
【0059】

Zは、5～6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニルであることができ、その際、環原子の1～3は独立してN、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、NC(O)(C₁～C₆のアルキル)、O及びSから選択され、上記ヘテロシクロアルケニルは1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される。

【0060】

R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって式(I I)：

【化5】



(I I)

10

20

30

を有する縮合フェニル環を形成する。

【0061】

R⁶は、水素、ハロ、ヒドロキシリ、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択することができる。たとえば、R⁶はハロ（たとえば、プロモ）であり得る。実施形態では、R⁵、R⁷及びR⁸のそれぞれは、水素であることができる。本明細書で記載されるR¹、R²、R³、R⁴、L¹、L²、A及びZの実施形態の1以上は、本明細書で記載されるR⁵、R⁶、R⁷及びR⁸の実施形態の1以上と組み合わせることができる。

40

【0062】

L¹とL²のそれぞれはCH₂であることができ；AはCR^A¹R^A²であることができ、その際、R^A¹とR^A²の一方はOR⁹であり、他方は水素であり；Zは-NR¹⁰R¹¹であり、R¹⁰とR¹¹のそれぞれは、(a)水素、(b)1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリール、(d)それぞれ、1～3のR^dによって任意で置換されるC₁～C₆のアルキル又はC₁～C₆のハロアルキル、及び(f)C₂～C₆のアルケニル又はC₂～C₆のアルキニルから独立して選択することができる。

【0063】

R³とR⁶のそれぞれはハロ（たとえば、プロモ）であることができ、R¹、R²、R

50

⁴、R⁵、R⁷及びR⁸のそれぞれは水素であることができる。R⁹は水素であることができる。R¹⁰とR¹¹の一方は、1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリールであることができ、他方は水素である。R¹⁰とR¹¹の一方は非置換のフェニルであることができ、他方は水素である。R¹⁰とR¹¹の一方は1つのR^bで置換されたフェニルであることができ、他方は水素である。R^bは、C₁～C₆のアルコキシ(たとえば、OCH₃)であり得る。R¹⁰とR¹¹の一方は3-メトキシフェニルであることができ、他方は水素である。

【0064】

L¹とL²のそれぞれはCH₂であり；AはCR^{A1}R^{A2}であり、その際、R^{A1}とR^{A2}の一方はOR⁹であり、他方は水素であり；Zは-NR¹⁰R¹¹であり、R¹⁰とR¹¹のそれぞれが、(a)水素、(b)1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリール、(d)それぞれ、1～3のR^dによって任意で置換されるC₁～C₆のアルキル又はC₁～C₆のハロアルキル、及び(f)C₂～C₆のアルケニル又はC₂～C₆のアルキニルから独立して選択される。実施形態は以下の特徴のうちの1以上を含むことができる。10

【0065】

R³とR⁶のそれぞれはハロ(たとえば、ブロモ)であり、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁷及びR⁸のそれぞれは水素である。R⁹は水素であることができる。R¹⁰とR¹¹の一方は、1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリールであることができ、他方は水素である。R¹⁰とR¹¹の一方は非置換のフェニルであることができ、他方は水素である。R¹⁰とR¹¹の一方は1つのR^bで置換されたフェニルであることができ、他方は水素である。R^bは、C₁～C₆のアルコキシ(たとえば、OCH₃)であり得る。R¹⁰とR¹¹の一方は3-メトキシフェニルであることができ、他方は水素である。20

【0066】

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

【0067】

RとR'のそれぞれは独立して水素、C₁～C₆のアルキル、又はC₁～C₆のハロアルキルであることができる。RとR'のそれぞれは独立してC₁～C₆のアルキルであることができる(たとえば、RとR'のそれぞれはCH₃であることができる)。RとR'のそれぞれは水素であることができる。30

【0068】

式(I)の化合物には：

R-1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オール；
 S-1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オール；
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2-イミノピリジン-1(2H)-イル)プロパン-2-オール；
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(フェニルチオ)プロパン-2-オール；
 N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド；
 5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-メチル)-3-(3-メトキシフェニル)-オキサゾリジン-2-オン；
 N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-フルオロプロピル)-3-メトキシアニリン；
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル；40
 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-2-フルオロプロピル；50

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

10

20

30

40

50

1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (2 - クロロフェニルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (t e r t - ブチルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (m - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 , 4 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 , 4 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (4 - ブロモフェニルアミノ) - 3 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - エトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (p - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オール シュウ酸塩 ;
 1 - (1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール 塩酸塩 ;
 1 - (1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オール シュウ酸塩 ;
 1 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - カルバゾール - 9 (2 H) - イル) - 3 - (m - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジクロロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (p - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジクロロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (p - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (p - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 N - (4 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) アセトアミド ;

10

20

30

40

50

1 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - フエノキシプロパン - 2 - オール ;
 1 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール ;
 1 - (ベンジルアミノ) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール ;
 メチル 4 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) 安息香酸塩 ;
 1 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロパン - 2 - オール ;
 及び

1 - アミノ - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール ; 又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) の 1 以上を挙げることができ、又はそれから選択することができる。

【 0 0 6 9 】

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

【 0 0 7 0 】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、R - 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) であることができる。実施形態では、R - 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) は、S - 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) を実質的に含まない (たとえば、その約 5 % 未満、約 2 % 未満、約 1 % 未満、約 0 . 5 % 未満を含有する)。

【 0 0 7 1 】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、S - 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) であることができる。実施形態では、S - 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) は、R - 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) を実質的に含まない (たとえば、その約 5 % 未満、約 2 % 未満、約 1 % 未満、約 0 . 5 % 未満を含有する)。

【 0 0 7 2 】

特定の実施形態では、式 (I) を有する化合物は、1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オールの (+) (右旋性) エナンチオマー、又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) であることができる。たとえば、実施例 1 a 及び 1 b を参照のこと。実施形態では、本明細書で記載される、1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オールの (+) (右旋性) エナンチオマー、又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) は、本明細書で記載される、1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オールの (-) (左旋性) エナンチオマー、又はその塩 (たとえば、薬学上許容可能な塩) を実質的に含まない (たとえば、その約 5 % 未満、約 2 % 未満、約 1 % 未満、約 0 . 5 % 未満を含有する)

【 0 0 7 3 】

10

20

30

40

50

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

【0074】

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

【0075】

方法はさらに結果として得られる神経向性を検出することを含むことができる。

【0076】

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

20

【0077】

方法はさらに、結果として得られる海馬の神経新生を検出することを含むことができる

。

【0078】

疾患、障害又は病態は、統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常な加齢、癲癇、外傷性脳傷害、外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハントントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、並びに、たとえば、アルコール、アヘン剤、メタンフェタミン、フェンサイクリジン及びコカインのような神経刺激性薬剤の乱用を含む(が、これらに限定されない)神経精神疾患及び神経変性疾患であり得る。

30

【0079】

一部の実施形態では、式(Ⅰ)を有する化合物又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)は、表1(すなわち、12週齢の成熟オスC57/B16マウス4匹にて10 μ M濃度での我々の標準的な生体内アッセイで神経新生促進有効性/神経保護について評価された)に関連して記載されたアッセイで評価すると、1mm³の歯状回当たり少なくとも約27($\times 10^6$)BrdU⁺細胞を与える。

【0080】

一部の実施形態では、式(Ⅰ)を有する化合物又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)は、表1に関連して記載されたアッセイで評価すると、1mm³の歯状回当たり少なくとも約19($\times 10^6$)BrdU⁺細胞を与える。

40

【0081】

一部の実施形態では、式(Ⅰ)を有する化合物又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)は、表1に関連して記載されたアッセイで評価すると、1mm³の歯状回当たり約18~約30(たとえば、18~27、19~26、20~25、27~30、27~29)($\times 10^6$)BrdU⁺細胞を与える。

【0082】

一部の実施形態では、式(Ⅰ)を有する化合物又はその塩(たとえば、薬学上許容可能な塩)は、表1に関連して記載されたアッセイで評価すると、1mm³の歯状回当たり約

50

18～約26（たとえば、19～26、20～25）（×10E-06）Brdu⁺細胞を与える。

【0083】

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

【0084】

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

10

定義

【0085】

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

【0086】

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

20

【0087】

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

【0088】

一般に、及び特に指示されない限り、置換基（ラジカル）の接頭名は、(i)親の水素化物における「ane」を接尾辞、「yl」、「diyl」、「triyl」、「tetrayl」などによって置き換える、又は(ii)親の水素化物における「e」を接尾辞、「yl」、「diyl」、「triyl」、「tetrayl」などによって置き換えることのいづれかによって親の水素化物名から得られる（ここでは、自由原子価を持つ原子が、特定される場合には、親の水素化物の確立された番号付けに一致する小さい番号が与えられる）。認められた縮約名、たとえば、アダマンチル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル、フリル、ピリジル、イソキノリル、キノリル及びピペリジル、並びに慣用名、たとえば、ビニル、アリル、フェニル、及びチエニルも本明細書全体にわたって使用される。従来の番号付け／文字システムは、縮合環、二環式環、三環式環、多環式環の置換基の番号付け及び命名にも順守される。

30

【0089】

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

40

【0090】

用語「アルキル」は、示された数の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖であってもよい飽和炭化水素鎖を指す。たとえば、C₁～C₆のアルキルは、その基が1～6（を含めて）の炭素原子をその中に有してもよいことを示す。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。アルキル基の例には限定しないが、メチル、エ

50

チル、n - プロピル、イソプロピル及びtert - ブチルが挙げられる。

【0091】

本明細書で使用されるとき、単独で使用される又はそのほかの用語と組み合わせて使用される「直鎖C_{n~m}のアルキレン」という用語は、n ~ mの炭素原子を有する非分枝鎖の二価のアルキル連結基を指す。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。例にはメチレン(すなわち、-CH₂-)が挙げられる。

【0092】

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

【0093】

本明細書で使用されるとき、「アルコキシ」という用語は式-O(アルキル)の基を指す。アルコキシは、たとえば、メトキシ(-OCH₃)、エトキシ、プロポキシ、イソブロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ又はヘキシリオキシであることができる。同様に、用語「チオアルコキシ」は式-S(アルキル)の基を指す。最終的に、「ハロアルコキシ」及び「チオアルコキシ」という用語はそれぞれ-O(ハロアルキル)及び-S(ハロアルキル)を指す。「スルフヒドリル」という用語は-SHを指す。本明細書で使用されるとき、単独で使用される又はそのほかの用語と組み合わせて使用される「ヒドロキシル」という用語は、式-OHの基を指す。

【0094】

「アラルキル」という用語はアルキルの水素原子がアリール基で置き換えられるアルキル部分を指す。アルキル部分の炭素の1つがアラルキル基の別の部分への連結の点として役立つ。たとえば、1以上の置換基によって任意の環原子又は鎖原子を任意で置換することができる。「アラルキル」の非限定例には、ベンジル基、2-フェニルエチル基、及び3-フェニルプロピル基が挙げられる。

【0095】

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

【0096】

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

【0097】

「ヘテロシクリル」という用語は、O、N(1又は2の追加の基が存在して窒素価を達成する及び/又は塩を形成してもよいことが理解される)又はSから独立して選択される1以上の構成ヘテロ原子環原子を有する完全に飽和された単環式、二環式、三環式又はそのほかの多環式の環系を指す。ヘテロ原子又は環炭素はヘテロシクリル置換基の別の部分への連結の点であり得る。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換す

10

20

30

40

50

ることができる。ヘテロシクリル基には、たとえば、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル(ピペリジノ)、ピペラジニル、モルフォリニル(モルフォリノ)、ピロリニル、及びピロリジニルを挙げることができる。例として、「5～6の環原子を含有し、環原子の1～2がN、NH、N(C₁～C₆)のアルキル)、NC(O)(C₁～C₆)のアルキル)、O及びSから独立して選択され、複素環の環が1～3の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される複素環の環」という語句には、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル(ピペリジノ)、ピペラジニル、モルフォリニル(モルフォリノ)、ピロリニル、及びピロリジニルが挙げられる(が、これらに限定されない)。

【0098】

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

【0099】

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

【0100】

「シクロアルケニル」という用語は、部分不飽和の単環式、二環式、三環式又はそのほかの多環式の炭化水素基を指す。環炭素(たとえば、飽和又は不飽和)はシクロアルケニル置換基の連結の点である。たとえば、1以上の置換基によって任意の原子を任意で置換することができる。シクロアルケニル部分には、たとえば、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、又はノルボルネニルを挙げることができる。

【0101】

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

【0102】

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

【0103】

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

【0104】

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

10

20

30

40

50

【0105】

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

【0106】

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

【0107】

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

【0108】

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

【0109】

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

【0110】

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

【0111】

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

【0112】

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

【0113】

「1~4の独立して選択されるR^bによって任意で置換される、C₆~C₁₀のアリー

10

20

30

40

50

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

【0114】

一部の実施形態では、R^b は、(a a) ~ (d d) のいずれか 1 つ、2 つ又はすべてにて定義されるとおりであり得る。

10

【0115】

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

【0116】

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

【図面の簡単な説明】

【0117】

20

【図 1】歯状回における新しいニューロンの新生後の、BrdU 標識によって特定される細胞死の程度とタイミングのパルス追跡解析を示す図である。12 週齢の野生型オス C57/B6 マウスを回し車にアクセスさせずに個別に飼育し、0 日目に BrdU (50 mg / kg, i.p.) を注射した。注射後、1、5、10、15、20 及び 25 日目に BrdU に関する免疫組織化学を介して、歯状回 (DG) の顆粒下帯 (SGZ) と顆粒層 (GL) における神経前駆細胞集団を続けてモニターした。各時点で 4 匹のマウスを評価し、各マウスからの海馬の隣接放射状切片 25 ~ 30 枚 (頂上領域で上錐体葉と下錐体葉が接合し、歯状回が脳梁の下で水平に向く点から前に進む) を調べた。1 ~ 5 日目では DG 内の BrdU 陽性細胞のほぼ 100% が SGZ に局在した。SGZ におけるアポトーシス細胞体の出現に従って 1 ~ 5 日目の間に総細胞数はおよそ 40% 減った。10 日目までに、BrdU 陽性細胞の一部は GL に移動したが、DG における BrdU 陽性細胞の総数は有意には変化しなかった。15 日目までに GL における BrdU 陽性細胞の数は一定にとどまったが、SGZ における BrdU 陽性細胞が減ったということは、10 ~ 15 日目の間に SGZ を出て GL に移動した細胞の一部がアポトーシスを受けたことを示唆している。この傾向は 20 ~ 25 日目の間続いた。これらの結果は、SGZ における新生細胞の 40% が通常死ぬ期間である、1 週間にわたる連続的な分子移入である BrdU の毎日の注射によって歯状回における新生細胞の増殖又は生存を高める化合物の検出が可能であろうことを示した。

30

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

40

【図 3】BrdU の異所性の取り込みがさらなる考慮から分子を排除するのに役立ったことを示す。海馬野における BrdU の免疫組織化学染色は通常、左に示されるように歯状回の SGZ の限定されるはずである。採用した生体内での神経新生のスクリーニングは、

50

複製している細胞の S G Z への B r d U の取り込みを選択的に刺激する小分子を検出するように設計された。稀に右に示されるように、一部の化合物は、 C A 3、 C A 1、皮質及び線条体のような異所性の領域での B r d U の非特異的な取り込みを示した。 B r d U の異所性の取り込みを示す分子は本試験から排除した。

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

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

【図 6】神経新生促進プールを细分して個々の神経新生促進化合物を特定したことを示す。(a) プール # 7 を構成する 10 の個々の化合物の生体内評価によって、化合物 # 3 が神経前駆細胞の増殖又は生存のいずれかを刺激する一方で、プール # 7 の残りの個々の化合物はそうではないことが明らかになった。この文書では、この分子を「実施例 4 5 の化合物」と呼ぶ。各化合物を 2 つの異なる濃度 (100 μM (A と B) 及び 10 μM (C と D)) にて各 2 匹のマウスに注入した。実施例 4 5 の化合物は、双方の濃度で神経新生促進活性又は神経保護活性のいずれかを示した。グラフの下には、 S G Z における B r d U の取り込みの典型的な結果を示し、それは、プール # 7 又は実施例 4 5 の化合物のいずれかを注入した動物で顕著に大きかった。(b) 生体内のスクリーニングで特定された個々の神経新生促進化合物の分子式及び分子量を示す。(c) 再供給された化合物を 10 μM の濃度にて化合物当たり 3 匹のマウスで評価し、神経幹細胞に対する神経新生効果又は神経保護効果が U T S W M C 化学化合物ライブラリにおける貯蔵条件の作為ではなかったこと検証した。再供給された化合物は、質量分光法によって 99 % 純度であることが立証され、生体内にて神経幹細胞において増殖促進又は神経保護の特性を保持することが示された。化合物はすべて、ビヒクル対照に比べて、海馬歯状回 S G Z における神経前駆細胞の増殖を有意に (* p < 0.001、スチュードントの t 検定) 刺激した。

【図 7】経口投与した実施例 4 5 の化合物の神経新生効果は用量関連性であった。左のグラフは、連続 7 日間毎日強制経口投与によって化合物を投与されたマウスの脳組織における実施例 4 5 の化合物の濃度が、投与された実施例 4 5 の化合物の用量に相關したことを見た。右のグラフは、実施例 4 5 の化合物の神経新生効果又は神経保護効果が、 5 ~ 40 mg / kg の用量範囲でビヒクルに対して大まかに 2 倍であったことを示す。実施例 4 5 の化合物の低下する投与量では、 1.0 mg 未満の化合物用量でビヒクル対照を超えないレベルに達するまで、それに応じて神経新生の量が低下した。示す結果は、各用量で 5 匹の成熟野生型オスマウスの解析から得られた平均値である。

【図 8】実施例 4 5 の化合物に構造的に関連する分子の解析によって、生体内での活性を失うことなく化学的に修飾され得る化合物の領域が示されたことを示す。実施例 4 5 の化合物の 37 の化学的類似体 (P 7 C 3 A 1 ~ 41 としてグラフにて標識した) を用いて生体内 S A R 試験を行ったが、 4 又は 5 匹の成熟 C 57 / 6 B オスマウスにて各評価を行った。一部の類似体は親化合物に匹敵する活性を示したが、そのほかは、有意に低下した活性、又はビヒクル対照と FGF 対照の間の中間的な神経新生促進効果の証拠を示した。この実行によって活性を失うことなく化学的修飾を受けやすい親化合物の領域を特定するこ

10

20

30

40

50

とが可能になった。一例として、実施例 6 2 の化合物は、アニシジンによって置換された実施例 4 5 の化合物のアニリン環を伴って強い活性を保持した。この誘導体を活用して N - フェニル環にクマリン部分を連結することによって蛍光誘導体を得た。

【図 9】実施例 6 2 の化合物の活性はエナンチオマー特異的である。(a) 実施例 6 2 の化合物の(+)及び(-)エナンチオマーを調製した。(b) 実施例 6 2 の化合物のエナンチオマーの評価は、生体内の神経新生促進効果又は神経保護効果が、(+)エナンチオマーによって用量依存性に完全に保持されるが、(-)エナンチオマーは活性の低下を示すことを示した。各エナンチオマーは、3 匹及び 5 匹の 3 カ月齢の成熟野生型オス C 5 7 / B 6 マウスにて各用量で評価した。

【図 10】実施例 4 5 の化合物は、歯状回における新生ニューロンの生存を高めることを示す。(a) ニューロンへの分化に不可逆的に向かったとき増殖する海馬神経前駆細胞に特異的に且つ一時的に発現される抗原であるダブルコルチン (DCX) の免疫組織化学的染色は、ビヒクルのみを受け取ったマウスに比べて、経口強制投与により 30 日間実施例 4 5 の化合物 (20 mg / kg) を毎日投与されたマウスにおける新生ニューロンにおいて大幅に増加した。これらの結果は、各群 5 匹のマウスの各 10 切片を典型的に表しているものであり、実施例 4 5 の化合物が特異的に海馬の神経新生を促進することを実証している。(b) 実施例 4 5 の化合物は、新生ニューロンの生存を助長することによって海馬の神経新生を促進することを示す。3 カ月齢の野生型オス C 5 7 / B 6 マウスを、経口送達された実施例 4 5 の化合物又はビヒクルに 30 日間暴露し (5 匹の動物 / 群)、IP 注射を介して BrdU (150 mg / kg) を単回パルスで投与し、次いで 1 時間、1 日、5 日又は 30 日後に屠殺し、その後、歯状回の顆粒下層に局在する細胞への BrdU の取り込みを免疫組織化学的に検出した。実施例 4 5 の化合物で処理した群で 1 日目に BrdU⁺ 細胞が増加する傾向があったが、1 時間時点と 1 日目時点では群間に有意差はなかった。5 日目の時点では、その時点までの新生ニューロンの 40 % は通常死ぬが、ビヒクルのみの対照群に比べて、実施例 4 5 の化合物を服用した動物は、BrdU⁺ 細胞で統計的に有意な (* p < 0.001、スチューデントの t 検定) 25 % の増加を示した。この群間の差異は、BrdU のパルス投与後 24 時間に始まって、30 日間、実施例 4 5 の化合物を経口投与されたマウスが、ビヒクルのみの対照に比べて、歯状回での BrdU⁺ 細胞の量で 5 倍の増加を示すように進行した。この長期の試行で、BrdU⁺ 細胞は歯状回の SGZ と顆粒層の双方で認められた。

【図 11】歯状回における短期 (1 時間パルス) の BrdU の取り込みと切断カスパーゼ 3 (CCSP3) の形成の定量は、NPAS3 欠損マウスが野生型の同胞と同様の、歯状回における新生細胞の増殖率を有するが (BrdU)、約 2 倍のレベルのプログラム細胞死 (CCSP3) を有する (* p < 0.001、スチューデントの t 検定) ことを示した。各群で 3 匹の 6 週齢オスマウス (NPAS3 欠損又は野生型同胞) を評価した。

【図 12】NPAS3 欠損マウスの歯状回における顆粒ニューロンは樹状分枝と棘密度に形態学的な欠陥を示した。(a) 歯状回の Golgi - Cox 染色は、npas3^{-/-} マウスにおける歯状回顆粒細胞ニューロンの樹状分岐が、野生型の同胞よりも実質的にその発達が低いことを説明している。示す結果は、各遺伝子型の 5 匹の 12 ~ 14 週齢の成熟オスマウスから得た 15 切片を典型的に表しているものである。(b) 明らかに低下した樹状の長さと分岐に加えて、npas3^{-/-} マウスの歯状回における顆粒ニューロンはまた、野生型の同胞に比べて有意に低下した棘密度を示した (* p < 0.00001、スチューデントの t 検定)。これらの遺伝子型特異的な差異は、海馬の CA1 領域におけるニューロンによっては示されなかった。

【図 13】npas3^{-/-} マウスの海馬切片標本では、野生型マウスの海馬切片に比べて、歯状回の外部分子層 (a) 及び海馬の CA1 領域 (b) の双方にてシナプス伝達が増加した。実施例 4 5 の化合物の長期処理によって npas3^{-/-} マウスの歯状回におけるシナプス応答は正常化されたが、CA1 領域では正常化されなかった。実施例 4 5 の化合物の長期処理は野生型の応答に影響を及ぼさなかった。データは平均値 ± 標準誤差として表す。各群は 5 匹のマウスそれぞれからの 1 ~ 2 の切片標本から成了た。

10

20

30

40

50

【図14】実施例45の化合物は、N P A S 3欠損マウスの歯状回にて神経新生促進効果又は神経保護効果を有することを示す。6匹の12週齢のn p a s 3 - / - マウスにビヒクル又は実施例45の化合物(20mg/kg/日)を12日間経口投与し、毎日B r d U(50mg/kg)を注射した。12日目の終了時にマウスを屠殺し、B r d Uとダブルコルチン(D C X)について組織を染色した。B r d U染色は、グラフで示すように、実施例45の化合物がn p a s 3 - / - マウスにおいておよそ4倍、神経新生の程度を高めた(*p < 0.001、スチュードントのt検定)ことを示した。D C X染色は、実施例45の化合物がn p a s 3 - / - マウスにおいて成熟歯状回の分化しているニューロンにてさらに広範な突起形成も促進することを示している。

【図15】歯状回におけるニューロンのG o l g i - C o x 染色は、実施例45の化合物(20mg/kg/日)によるn p a s 3 - / - マウスの長期の日々の処置が樹状分岐を高めたことを示している。高倍率の顕微鏡写真を上に示し、歯状回全体を説明する低倍率の顕微鏡写真を下に示す。

【図16】胎齢14日から3ヶ月齢まで毎日、実施例45の化合物(20mg/kg/日)又はビヒクルで処置したn p a s 3 - / - マウス及び野生型同胞マウスにおける海馬部分体の測定された厚さは、実施例45の化合物が、C A 1又はC A 3領域の錐体細胞層の厚さに影響を及ぼすことなく、選択的に歯状回の顆粒細胞層の厚さを野生型の厚さに近づくレベルまで高めることを実証した。

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

【図18】一次培養の皮質ニューロンをA_(25~35)に48時間暴露した後の細胞生存率アッセイは、実施例45の化合物が、ビヒクル処理(対照)試料と比べて細胞死からニューロンを保護したことを見ている。観察された保護は実施例62の化合物の(+)エナンチオマーによって得られたが、(-)エナンチオマーではそれほどでもなかった。データは平均値±標準誤差として表す。

【図19】F A S D Pの化学構造を示す。

【図20】F A S D Pと呼ばれる蛍光標識した実施例62の化合物を培養U20S骨芽細胞に暴露し、M i t o t r a c k e r 色素と重なり合う分布について局在を観察した。この観察によって実施例45の化合物の作用部位がミトコンドリアに局在することが示された。

【図21】実施例45の化合物は、機械的にミトコンドリアで作用する。(a)未処理のミトコンドリアによって容易に隔離される、細胞透過性の、カチオン性赤橙色蛍光色素であるT M R M色素の蛍光画像化によって判断されるように、実施例45の化合物はカルシウムイオノフォアA23187に暴露された後のミトコンドリアの膜電位を用量依存的に維持した。(b)実施例62の化合物の保護効果はエナンチオマー特異的であり、(+)エナンチオマーは(-)エナンチオマーよりももっと活性を保持する。

【図22】既知の薬剤と比べたときの実施例45の化合物(a)、実施例45の化合物及び抗ヒスタミン剤であるジメボンは双方共、海馬の神経新生を高め(b)、A_(25~35)が介在する細胞死から培養皮質ニューロンを保護し(c)、カルシウムイオノフォアA23187への毒性暴露に続く分解からミトコンドリアを保護した(d)。神経新生の生体内アッセイでは、実施例45の化合物は、抗ヒスタミン剤であるジメボンよりも高い有効性の上限を示した。3回のアッセイすべてにおいて、実施例45の化合物は、抗ヒスタミン剤であるジメボンよりも高い相対的な能力で作用した。

【発明を実施するための形態】

【0118】

10

20

30

40

50

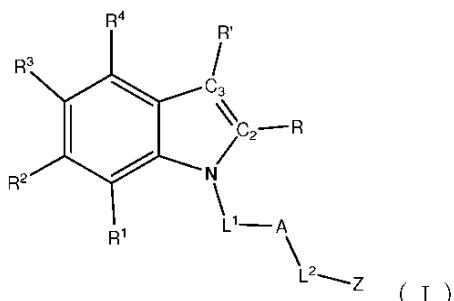
本発明は一般に神経新生（たとえば、出生後の神経新生、たとえば、出生後の海馬の神経新生）を刺激すること及び／又は神経細胞死を減らすことによって既存のニューロンの生存を促進することに関する。

【0119】

化合物

態様の1つでは、本発明は一般式（I）

【化6】



10

を有する化合物を特徴とする。

【0120】

本明細書のここ及びその全体を通して、R¹、R²、R³、R⁴、R、R'、L¹、L²、A及びZは、本明細書のどこかで定義されたとおりである。

【0121】

20

明瞭性のために別々の実施形態の背景で記載される本発明の特定の特徴が单一の実施形態と組み合わせて提供され得ることが十分に理解される。逆に、簡潔性のために、单一の実施形態の背景で記載される本発明の種々の特徴が別々に又は好適な下位組み合わせても提供され得る。

【0122】

従って、説明の容易さのために、本明細書では、「本明細書のどこかで定義されるように」（など）によって可変基（たとえば、R¹）が定義される場合、その特定の可変基に関する定義には、最初の存在及び最も広い一般的定義、並びに本明細書のどこかで描かれる下位の一般的定義及び特定の定義が含まれることも理解される。

可変基 R¹、R²、R³、R⁴

30

【0123】

一部の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴の1又は2（たとえば、R³の、たとえば、1）は、ハロ、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され、そのほかは水素である。

【0124】

特定の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴の1又は2（たとえば、R³の、たとえば、1）は、ハロ、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、そのほかは水素である。

40

【0125】

特定の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴の1又は2（たとえば、R³の、たとえば、1）は、ハロ、C₁～C₆のアルキル、及びC₁～C₆のハロアルキルから選択され、そのほかは水素である。

【0126】

特定の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴の1又は2（たとえば、R³の、たとえば、1）は、ハロ、及びC₁～C₆のアルキルから選択され、そのほかは水素である。

50

【0127】

特定の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴の1又は2（たとえば、R³の、たとえば、1）は、ハロ（たとえば、プロモ又はクロロ）、及びC₁～C₆のアルキルであり、そのほかは水素である。

【0128】

特定の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴の1又は2（たとえば、R³の、たとえば、1）はプロモであり、そのほかは水素である。

【0129】

一部の実施形態では、R³は、ハロ、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。10

【0130】

特定の実施形態では、R³は、ハロ、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは水素である。20

【0131】

一部の実施形態では、R³は、ハロ、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0132】

特定の実施形態では、R³は、ハロ、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは水素である。30

【0133】

一部の実施形態では、R³は、ハロ、C₁～C₆のアルキル、及びC₁～C₆のハロアルキルから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0134】

特定の実施形態では、R³は、ハロ、C₁～C₆のアルキル、及びC₁～C₆のハロアルキルから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは水素である。

【0135】

一部の実施形態では、R³は、ハロ、及びC₁～C₆のアルキルから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。40

【0136】

特定の実施形態では、R³は、ハロ、及びC₁～C₆のアルキルから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは水素である。

【0137】

一部の実施形態では、R³は、ハロ（たとえば、プロモ又はクロロ）であり、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0138】

特定の実施形態では、R³は、ハロ（たとえば、プロモ又はクロロ）であり、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは水素である。

【0139】

一部の実施形態では、R³はプロモであり、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0140】

特定の実施形態では、R³はプロモであり、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは水素である。

【0141】

一部の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のそれぞれは独立して水素、ハロ及びC₁～C₆のアルキルから選択される。

【0142】

特定の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のそれぞれは独立して水素及びハロ(たとえば、プロモ又はクロロ)から選択される。 10

【0143】

一部の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のそれぞれは水素である。

【0144】

一部の実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のうちの1以上のいずれも、水素以外の置換基であることができ、上記置換基、又は上記置換基のそれぞれは、C₁～C₆のアルキル以外(たとえば、C₁～C₃のアルキル以外、たとえば、CH₃以外)である。

可変基L¹

【0145】

一部の実施形態では、L¹は1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃(たとえば、C₁～C₂)の直鎖アルキレンである。 20

【0146】

特定の実施形態では、L¹はメチレン(すなわち、-CH₂-)である。ほかの実施形態では、L¹は1～2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^cによって置換されるメチレンである。実施形態では、R^cはC₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)である。

【0147】

特定の実施形態では、L¹はエチレン(すなわち、-CH₂CH₂-)である。ほかの実施形態では、L¹は1～2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^cによって置換されるエチレンである。実施形態では、R^cはC₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)である。 30

可変基L²

【0148】

一部の実施形態では、L²は1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃(たとえば、C₁～C₂)の直鎖アルキレンである。

【0149】

特定の実施形態では、L²はメチレン(すなわち、-CH₂-)である。ほかの実施形態では、L²は1～2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^cによって置換されるメチレンである。実施形態では、R^cはC₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)である。実施形態では、R^cはC₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、又はC₁～C₆のチオハロアルコキシである。たとえば、R^cはC₁～C₆(たとえば、C₁～C₃)のチオアルコキシ、たとえば、-SCH₃であることができる。 40

【0150】

特定の実施形態では、L²はエチレン(すなわち、-CH₂CH₂-)である。ほかの実施形態では、L²は1～2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^cによって置換されるエチレンである。たとえば、式(I)におけるZにさらに近傍のエチレン炭素は、先行する段落で記載されたように置換することができる。

【0151】

特定の実施形態では、L²は式(I)のAを式(I)のZに直接接続する結合である。

50

可変基 L¹ と L² の非限定の組み合わせ

【0152】

一部の実施形態では、L¹ 及び L² のそれぞれは独立して、1～2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される C₁～C₃ のアルキレンである。

【0153】

特定の実施形態では、L¹ 及び L² のそれぞれは CH₂ である。

【0154】

特定の実施形態では、L¹ 及び L² の一方（たとえば、L¹）は CH₂ であり、他方（たとえば、L²）は 1～2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、R^c は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。 10

【0155】

特定の実施形態では、L¹ 及び L² のそれぞれは、1～2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、R^c は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0156】

一部の実施形態では、L¹ は、1～2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される C₁～C₃（たとえば、C₁～C₂）の直鎖アルキレンであり、L² は、式（I）の A を式（I）の Z に直接接続する結合である。実施形態では、L¹ は、たとえば、メチレン（すなわち、-CH₂-）、又は 1～2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c（たとえば、C₁～C₆ のアルキル、たとえば、C₁～C₃ のアルキル、たとえば、CH₃）によって置換されるメチレンである。 20

可変基 A

【0157】

[I]

一部の実施形態では、A は、

(i) R^{A 1} 及び R^{A 2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、C₁～C₃ のアルキル若しくは OR⁹ から選択される CR^{A 1}R^{A 2}；又は

(ii) C=O；又は

(iv) 3～5 の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであって、環原子の 1～2 が N、NH、N（C₁～C₃ のアルキル）、O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロシクロアルキレンが (a) オキソ 1 つで置換される及び (b) 1～4 の、独立して選択された R^a によってさらに任意で置換される。 30

【0158】

一部の実施形態では、A は、R^{A 1} 及び R^{A 2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、C₁～C₃ のアルキル又は OR⁹（たとえば、水素、ハロ又は OR⁹）である、CR^{A 1}R^{A 2} である。

【0159】

特定の実施形態では、A は、R^{A 1} 及び R^{A 2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、又は C₁～C₃ のアルキルである CR^{A 1}R^{A 2} であることができる。

【0160】

特定の実施形態では、A は、R^{A 1} 及び R^{A 2} の一方がハロ（たとえば、フルオロ）であり、R^{A 1} 及び R^{A 2} の他方が独立して水素、ハロ、C₁～C₃ のアルキル（たとえば、水素）である CR^{A 1}R^{A 2} であることができる。 40

【0161】

特定の実施形態では、R^{A 1} 及び R^{A 2} の一方は水素である。実施形態では、R^{A 1} 及び R^{A 2} の一方はハロ又は OR⁹ であり、他方は水素である。

【0162】

特定の実施形態では、R^{A 1} 及び R^{A 2} の一方は OR⁹ であることができる。実施形態では、R^{A 1} 及び R^{A 2} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；たとえば、R^{A 1} 及び R^{A 2} の他方は水素又は C₁～C₃ のアルキルであり得る。たとえば、 50

R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方は OR^9 であることができ、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方は水素である。実施形態では、 R^9 は水素であることができ、又は R^9 は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、 CH_3 ）であることができる。

【0163】

特定の実施形態では、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方はハロであることができる。実施形態では、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；たとえば、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方は水素、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又はハロであり得る。たとえば、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方はハロ（たとえば、 フルオロ）であることができ、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方は水素である。

【0164】

実施形態では、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方はハロ又は R^9 であり、他方は水素である。

10

【0165】

たとえば、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方は OR^9 であることができ、他方は水素である。実施形態では、 R^9 は水素であることができ。 R^9 は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、 CH_3 ）であることができる。

【0166】

別の例として、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方はハロ（たとえば、 フルオロ）であることができ、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の他方は水素である。

【0167】

ほか実施形態では、 R^{A_1} 及び R^{A_2} のそれぞれは水素以外の置換基である。

20

【0168】

たとえば、 R^{A_1} 及び R^{A_2} のそれぞれはハロ（たとえば、 フルオロ）であることができ。

【0169】

別の例として、 R^{A_1} 及び R^{A_2} の一方は OR^9 （たとえば、 OR^9 は水素である）であることができ、他方は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、 CH_3 ）である。

【0170】

さらなる例として、 R^{A_1} 及び R^{A_2} のそれぞれは $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、 CH_3 ）であることができ。

【0171】

さらにほかの実施形態では、 R^{A_1} 及び R^{A_2} のそれぞれは水素である。

30

【0172】

実施形態はさらに以下の特徴の 1 以上を包含することができる。

【0173】

R^{A_1} 及び R^{A_2} に結合した炭素が 4 つの異なった置換基で置換される場合、 R^{A_1} 及び R^{A_2} に結合した炭素は R 立体配置を有することができる。

【0174】

R^{A_1} 及び R^{A_2} に結合した炭素が 4 つの異なった置換基で置換される場合、 R^{A_1} 及び R^{A_2} に結合した炭素は S 立体配置を有することができる。

【0175】

40

[I I]

一部の実施形態では、 A は $C = O$ である。

【0176】

[I I I]

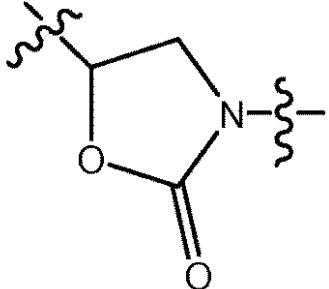
一部の実施形態では、 A は、 3 ~ 5 の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであって、環原子の 1 ~ 2 が N、 NH、 N ($C_1 \sim C_3$ のアルキル)、 O 及び S から独立して選択され、上記ヘテロシクロアルキレンが (a) オキソ 1 つ（たとえば、 環炭素上のオキソ 1 つ）で置換される及び (b) 1 ~ 4 の、 独立して選択された R^a によってさらに任意で置換される。

【0177】

50

特定の実施形態では、Aは、5の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであって、環原子の1～2がN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから独立して選択され、ヘテロシクロアルキレンが(a)オキソ1つで置換される及び(b)1～4の、独立して選択されたR^aによってさらに任意で置換される。たとえば、Aは、

【化7】



10

であることができる。

可変基L¹、L²及びAの非限定的組み合わせ

【0178】

一部の実施形態では、

Aは、(i)R^{A1}及びR^{A2}のそれぞれが独立して水素、ハロ、C₁～C₃のアルキル若しくはOR⁹から選択されるCR^{A1}R^{A2}；又は(ii)C=Oであり、

20

L¹及びL²のそれぞれは独立して、1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃のアルキレンである。

【0179】

一部の実施形態では、

Aは、R^{A1}及びR^{A2}のそれぞれが独立して水素、ハロ、C₁～C₃のアルキル又はOR⁹から選択されるCR^{A1}R^{A2}であり；

L¹及びL²のそれぞれは独立して、1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃のアルキレンである。

【0180】

実施形態は以下の特徴の1以上を含むことができる。

30

R^{A1}及びR^{A2}のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

L¹及びL²のそれぞれはCH₂である。

L¹及びL²の一方(たとえば、L¹)はCH₂であり、他方(たとえば、L²)は1～2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^cによって置換されるメチレンであり、R^cは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。たとえば、

- L¹がCH₂であることができ；
- R^{A1}及びR^{A2}の一方が水素であり；
- L²が1又は2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^c(C₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)、又はC₁～C₆(たとえば、C₁～C₃)のチオアルコキシ、たとえば、-SCH₃)によって置換されるメチレンであることができる。

40

【0181】

L¹及びL²のそれが1又は2(たとえば、1)の、独立して選択されたR^cによって置換されるメチレンであり、R^cは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。たとえば、

- R^{A1}及びR^{A2}のそれが水素以外の置換基(たとえば、その1つがCH₃である)であることができ、
- L¹及びL²のそれがC₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃によって置換されるメチレンである。

【0182】

50

一部の実施形態では、

Aは、3～5（たとえば、5）の環原子を含有するヘテロシクロアルキレンであって、環原子の1～2がN、NH、N（C₁～C₃のアルキル）、O及びSから独立して選択され、ヘテロシクロアルキレンが（a）オキソ1つで置換される及び（b）1～4の、独立して選択されたR^aによってさらに任意で置換され；

L¹は、1～2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁～C₃（たとえば、C₁～C₂）の直鎖アルキレンであり；

L²は、式（I）のAを式（I）のZに直接接続する結合である。

可変基Z

【0183】

10

[I]

一部の実施形態では、Zは、

(i) -NR^{1 0}R^{1 1}又は

(ii) -C(O)NR^{1 0}R^{1 1}又は

(iii) -OR^{1 2}又は

(iv) nが0、1若しくは2である場合の-S(O)_nR^{1 3}又は

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

20

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

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

【0184】

特定の実施形態では、Zは先行する段落における（i），（ii），（iv），（v），（vi），（vii）又は（viii）で定義されたとおりである。

【0185】

特定の実施形態では、Zは先行する段落における（i），（ii），（iv），（v），又は（vii）で定義されたとおりである。

30

【0186】

特定の実施形態では、Zは先行する段落における（i），（ii），（v），又は（vii）で定義されたとおりである。

【0187】

特定の実施形態では、Zは先行する段落における（i），（ii）又は（iv）で定義されたとおりである。

【0188】

特定の実施形態では、Zは

(i) -NR^{1 0}R^{1 1}又は

(ii) -OR^{1 2}又は

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

40

【0189】

特定の実施形態では、Zは（i）-NR^{1 0}R^{1 1}又は（ii）-OR^{1 2}である。

【0190】

特定の実施形態では、Zは（i）-NR^{1 0}R^{1 1}又は（iv）nが0、1若しくは2である場合の-S(O)_nR^{1 3}である。

50

【0191】

特定の実施形態では、Zは(i i i) - OR^{1~2}又は(i v)nが0、1若しくは2である場合の-S(O)_nR^{1~3}である。

【0192】

特定の実施形態では、Zはその構造の一部(たとえば、融合環又は結合によって別の環に連結された)としてヘテロシクリル(たとえば、窒素様のヘテロシクリル、たとえば、ピペラジニル又はピペリジニル)を包含しない。

【0193】

特定の実施形態では、Zは、環原子の1~3が独立してN、NH、N(C_{1~C₆}のアルキル)、NC(O)(C_{1~C₆}のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルケニルが1~4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される、5~6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニル以外である。10

【0194】

特定の実施形態では、Zは、環原子の1~6が独立してN、NH、N(C_{1~C₃}のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1~4の、独立して選択されたR^bによって任意で置換される、5~14の環原子を含有するヘテロアリール以外(たとえば、ピリジル以外)である。

【0195】

[I I]

一部の実施形態では、Zは-NR^{1~0}R^{1~1}である。20

【0196】

[A]

一部の実施形態では、R^{1~0}及びR^{1~1}の一方は水素であり、R^{1~0}及びR^{1~1}の他方は水素以外の置換基である。

【0197】

一部の実施形態では、R^{1~0}及びR^{1~1}の一方は水素又は水素以外の置換基であり、R^{1~0}及びR^{1~1}の他方は水素以外の置換基である。

【0198】

一部の実施形態では、R^{1~0}及びR^{1~1}のそれぞれは水素以外の置換基である。

【0199】

一部の実施形態では、R^{1~0}及びR^{1~1}のそれぞれは水素である。30

【0200】

[B]

一部の実施形態では、R^{1~0}及びR^{1~1}の一方は、以下の(b)、(c)、(g)~(k)及び(l)にまとめて描かれる置換基から独立して選択され、R^{1~0}及びR^{1~1}は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る:

(b) 1~4のR^bで任意に置換されるC_{6~C_{1~0}}のアリール;

(c) 5~14の環原子を含有する上記ヘテロアリールであって、環原子の1~6が独立してN、NH、N(C_{1~C₃}のアルキル)、O及びSから選択され、上記ヘテロアリールが1~4のR^bによって任意で置換される;40

(g) C_{8~C_{1~4}}のアリールシクロアルキルであって、

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

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

(h) 8~14の環原子を含有するアリールヘテロシクリルであって、

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

(2) ヘテロシクリル部分の環原子の1~2がN、NH、N(C_{1~C₆}のアルキル)、NC(O)(C_{1~C₆}のアルキル)、O及びSから独立して選択され、上記ヘテロシ50

クリル部分が1～3の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される；

(i) 8～14の環原子を含有するヘテロアリールヘテロシクリルであって、

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

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

(j) 8～14の環原子を含有するヘテロアリールシクロアルキルであって、

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

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

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

(l) アリール部分が1～4の、独立して選択されたR^bによって任意で置換されるC₇～C₁₂のアラルキル。

【0201】

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれが1～4の、独立して選択されるR^aによって任意で置換されるC₃～C₈のシクロアルキル又はC₃～C₈のシクロアルケニルであることはできない。

【0202】

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は、上記(b)、(c)、(g)～(j)及び(l)にまとめて描かれた置換基から独立して選択され、R¹⁰及びR¹¹の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0203】

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は、上記(b)、(c)、及び(g)～(j)にまとめて描かれた置換基から独立して選択され、R¹⁰及びR¹¹の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0204】

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は、以下から独立して選択され、R¹⁰及びR¹¹の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る：

(b) 1～4のR^bで任意に置換されるC₆～C₁₀のアリール；

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

【0205】

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は、1～4(たとえば、1～3、1～2又は1)のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリール(たとえば、C₆)であり、R¹⁰及びR¹¹の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0206】

特定の実施形態では、R^bは各出現において、ハロ；又はC₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、及び-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)から独立して選択され、そのそれは、1～3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。

【0207】

特定の実施形態では、R^bは各出現において、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆の

10

20

30

40

50

ハロアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、及びC₁～C₆のチオハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。実施形態では、R^bはさらにハロを含むことができる。

【0208】

特定の実施形態では、R^bは各出現において、C₁～C₆のアルコキシ、及びC₁～C₆のハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。実施形態では、R^bはさらにハロを含むことができる。

【0209】

特定の実施形態では、R^bは各出現において、C₁～C₆のアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。実施形態では、R^bはC₁～C₆のアルコキシ（たとえば、OCH₃）である。実施形態では、R^bはさらにハロを含むことができる。

【0210】

特定の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は、非置換のフェニルであり、R¹⁰及びR¹¹の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0211】

特定の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方は、1つのR^bで置換されるフェニルであり、R¹⁰及びR¹¹の他方は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。R^bは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、R^bはC₁～C₆のアルコキシ（たとえば、OCH₃）であり得る）。たとえば、R¹⁰及びR¹¹の一方は3-メトキシフェニルである。実施形態では、R^bはさらにハロを含む。

【0212】

[C]

一部の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の一方が、上記(b)、(c)、(g)～(k)及び(l)でまとめて描かれる置換基から独立して選択され、R¹⁰及びR¹¹の他方は、

(a) 水素；又は

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

(e) -C(O)(C₁～C₆のアルキル)、-C(O)(C₁～C₆のハロアルキル)若しくは-C(O)O(C₁～C₆のアルキル)；又は

(f) C₂～C₆のアルケニル若しくはC₂～C₆のアルキニルであることができる。

【0213】

特定の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の他方は、

(a) 水素；又は

(d) それぞれ1～3のR^dによって任意で置換されるC₁～C₆のアルキル若しくはC₁～C₆のハロアルキル（たとえば、C₁～C₆のアルキル）；又は

(e) -C(O)(C₁～C₆のアルキル)、-C(O)(C₁～C₆のハロアルキル)若しくは-C(O)O(C₁～C₆のアルキル)である。

【0214】

特定の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の他方は、

(a) 水素；又は

(d) それぞれ1～3のR^dによって任意で置換されるC₁～C₆のアルキル若しくはC₁～C₆のハロアルキル（たとえば、C₁～C₆のアルキル）；又は

(e) -C(O)(C₁～C₆のアルキル)、若しくは-C(O)(C₁～C₆のハロアルキル)である。

【0215】

特定の実施形態では、R¹⁰及びR¹¹の他方は、

(a) 水素；又は

10

20

30

40

50

(d) それぞれ1～3のR^dによって任意で置換されるC₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)；又は

(e)-C(O)(C₁～C₆のアルキル)、たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃であることができる。

【0216】

特定の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の他方は、

(a) 水素；又は

(d) それぞれ1～3のR^dによって任意で置換されるC₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)であることができる。

【0217】

特定の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の他方は水素であることができる。

【0218】

特定の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の他方は(d)又は(e)又はその任意のサブセットであることができる。

【0219】

[E]

一部の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の一方は1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリール(たとえば、C₆)であり、他方は、水素又はC₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)である。

【0220】

一部の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の一方は1～4のR^bによって任意で置換されるC₆～C₁₀のアリール(たとえば、C₆)であり、他方は水素である。

【0221】

特定の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の一方は非置換のフェニルであり、他方は水素である。

【0222】

特定の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の一方は1つのR^bで置換されるフェニルであり、他方は水素である。実施形態では、R^bはC₁～C₆のアルコキシ(たとえば、C₁～C₃のアルコキシ、たとえば、OCH₃)である。たとえば、R^{1 0}及びR^{1 1}の一方は3-メトキシフェニルであり、他方は水素である。

【0223】

[F]

一部の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}のそれぞれは、任意で置換されたナフチルであることができない(たとえば、R^{1 0}及びR^{1 1}のそれぞれは非置換のナフチルであることができない)。実施形態では、R及びR'が(1)、(2)及び(4)に従って定義される場合、R^{1 0}及びR^{1 1}のそれぞれは任意で置換されたナフチル(たとえば、非置換のナフチル)以外であり；Aは、CR^{A 1}R^{A 2}(たとえば、CHOR⁹、たとえば、CHOH)であり、L¹及びL²のそれぞれはC₁～C₃のアルキレン(たとえば、L¹及びL²のそれぞれはCH₂)である。

【0224】

[G]

一部の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の一方は水素であり、他方は、5～14の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の1～6が独立してN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～4のR^bによって任意で置換される。

【0225】

特定の実施形態では、R^{1 0}及びR^{1 1}の一方は水素であり、他方は、5～6の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の1～2が独立してN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～2のR^bによって任意で置換される。

10

20

30

40

50

【0226】

【I I I】

一部の実施形態では、Zは-OR^{1~2}である。

【0227】

一部の実施形態では、R^{1~2}は、それぞれ1~3のR^cによって任意で置換されるC₁~C₆のアルキル又はC₁~C₆のハロアルキルである。

【0228】

一部の実施形態では、R^{1~2}は、1~3のR^cによって任意で置換されるC₁~C₆のアルキルである。

【0229】

特定の実施形態では、R^{1~2}は、C₁~C₆のアルキル(たとえば、C₁~C₃のアルキル、たとえば、CH₃)である。

【0230】

特定の実施形態では、R^{1~2}は、C₁~C₆のアルキル(たとえば、C₁~C₃のアルキル、たとえば、CH₃)であり、それは、1~3(たとえば、1又は2、たとえば、1)のR^cによって任意で置換される。実施形態では、R^cの各出現は、-NH₂、-NH(C₁~C₆のアルキル)、-N(C₁~C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁~C₆のアルキル)から独立して選択することができる。

【0231】

一部の実施形態では、R^{1~2}は、1~4(たとえば、1~3、1~2、又は1)のR^bによって任意で置換されるC₆~C₁₀のアリールである。

【0232】

特定の実施形態では、R^bは、各出現において、ハロ;又はC₁~C₆のアルコキシ、C₁~C₆のハロアルコキシ、C₁~C₆のチオアルコキシ、C₁~C₆のチオハロアルコキシ、C₁~C₆のアルキル、C₁~C₆のハロアルキル、-NH(C₁~C₆のアルキル)、-N(C₁~C₆のアルキル)₂及び-NHC(O)(C₁~C₆のアルキル)から独立して選択され、そのそれぞれは、1~3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。

【0233】

特定の実施形態では、R^bは、各出現において、C₁~C₆のアルコキシ、C₁~C₆のハロアルコキシ、C₁~C₆のチオアルコキシ、及びC₁~C₆のチオハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1~3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。

【0234】

特定の実施形態では、R^bは、各出現において、C₁~C₆のアルコキシ、及びC₁~C₆のハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1~3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。

【0235】

特定の実施形態では、R^bは、各出現において、C₁~C₆のアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1~3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。実施形態では、R^bは、C₁~C₆のアルコキシ(たとえば、OCH₃)である。

【0236】

実施形態では、R^bはさらにハロを含むことができる。

【0237】

特定の実施形態では、R^{1~2}は非置換のフェニルである。

【0238】

特定の実施形態では、R^{1~2}はR^b1つで置換されるフェニルである。R^bは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る(たとえば、R^bはC₁~C₆のアルコキシ(たとえば、OCH₃)であり得る)。たとえば、R^{1~2}は3-メトキシフェニルであることができる。

【0239】

[IV]

一部の実施形態では、Zは、nが0、1、又は2であり得る-S(O)_nR^{1~3}である。

【0240】

一部の実施形態では、R^{1~3}は、1~4(たとえば、1~3、1~2、又は1)のR^bによって任意で置換されるC₆~C₁₀のアリールである。

【0241】

特定の実施形態では、R^bは、各出現において、ハロ；又はC₁~C₆のアルコキシ、C₁~C₆のハロアルコキシ、C₁~C₆のチオアルコキシ、C₁~C₆のチオハロアルコキシ、C₁~C₆のアルキル、C₁~C₆のハロアルキル、-NH(C₁~C₆のアルキル)、-N(C₁~C₆のアルキル)₂、及び-NHC(O)(C₁~C₆のアルキル)から独立して選択され、そのそれぞれは、1~3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。
10

【0242】

特定の実施形態では、R^bは、各出現において、C₁~C₆のアルコキシ、C₁~C₆のハロアルコキシ、C₁~C₆のチオアルコキシ、及びC₁~C₆のチオハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1~3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。

【0243】

特定の実施形態では、R^bは、各出現において、各出現において、C₁~C₆のアルコキシ、及びC₁~C₆のハロアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1~3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。
20

【0244】

特定の実施形態では、R^bは、各出現において、C₁~C₆のアルコキシから独立して選択され、そのそれぞれは、1~3の、独立して選択されたR^eによって任意で置換される。実施形態では、R^bは、C₁~C₆のアルコキシ(たとえば、OCH₃)である。

【0245】

実施形態では、R^bはさらにハロを含むことができる。

【0246】

特定の実施形態では、R^{1~3}は非置換のフェニルである。
30

【0247】

特定の実施形態では、R^{1~3}はR^b1つで置換されるフェニルである。R^bは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る(たとえば、R^bはC₁~C₆のアルコキシ(たとえば、OCH₃)であり得る)。たとえば、R^{1~3}は3-メトキシフェニルであることができる。

【0248】

実施形態では、R^{1~2}及び/又はR^{1~3}は、置換されたフェニルであることができない。実施形態では、R^{1~2}及び/又はR^{1~3}は、定義(1)に従ってR及びR'が定義される場合、置換されたフェニルであることができず、Aは、CR^{A~1}R^{A~2}(たとえば、CHOR⁹、たとえば、CHOH)であり、L¹及びL²のそれぞれはC₁~C₃のアルキレン(たとえば、L¹及びL²のそれぞれはCH₂)である。
40

【0249】

[V]

一部の実施形態では、Zは、5~6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニルであって、環原子の1~3が独立してN、NH、N(C₁~C₆のアルキル)、NC(O)(C₁~C₆のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルケニルが1~4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される。

【0250】

特定の実施形態では、Zは、6の環原子を含有するヘテロシクロアルケニルであって、

50

環原子の1～3が独立してN、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、NC(O)(C₁～C₆のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロシクロアルケニルが1～4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される。

【0251】

特定の実施形態では、環原子の1～3が独立してN、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、及びNC(O)(C₁～C₆のアルキル)から選択される。

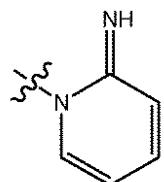
【0252】

特定の実施形態では、R^aは各出現において、オキソ、チオキソ、=NH及びN(C₁～C₆のアルキル)、たとえば、=NHから独立して選択される。

【0253】

たとえば、Zは、

【化8】



であることができる。

【0254】

[V]

一部の実施形態では、Zは、5～14の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の1～6が独立してN、NH、N(C₁～C₃のアルキル)、O及びSから選択され、ヘテロアリールが1～4のR^bによって任意で置換される。

【0255】

特定の実施形態では、Zは、5～10の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の1～4が独立してN、NH、及びN(C₁～C₃のアルキル)から選択され、ヘテロアリールが1～2のR^bによって任意で置換される。

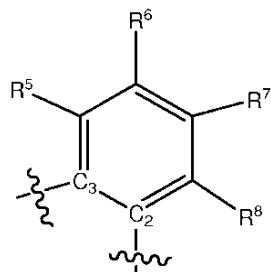
可変基R及びR'

【0256】

[I]

一部の実施形態では、R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって式(I I)

【化9】



(I I)

を有する縮合フェニル環を形成するが、

式中、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のそれぞれは独立して水素、ハロ、ヒドロキシリ、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のハロチオアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHCO(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択される。

【0257】

明瞭化の目的で、R及びR'がそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって式(I I)を有す

10

20

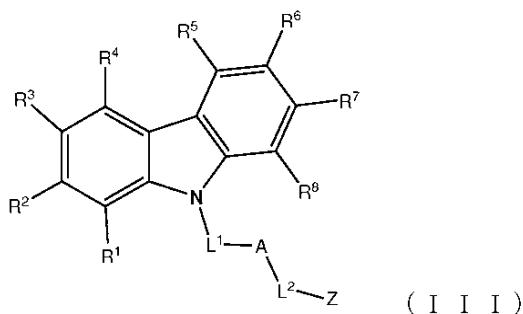
30

40

50

るフェニル環を形成する化合物は、以下の一般式：

【化10】



10

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

【0258】

一部の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ハロ、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され、そのほかは水素である。 20

【0259】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ハロ、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル及びC₁～C₆のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、そのほかは水素である。

【0260】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、ハロ、C₁～C₆のアルキル及びC₁～C₆のハロアルキルから選択され、そのほかは水素である。

【0261】

30

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1、）は、ハロ、及びC₁～C₆のアルキルから選択され、そのほかは水素である。

【0262】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1、）は、ハロ（たとえば、プロモ又はクロロ）、及びC₁～C₆のアルキルであり、そのほかは水素である。

【0263】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの1又は2（たとえば、R⁶のうちの、たとえば、1）は、プロモであり、そのほかは水素である。 40

【0264】

一部の実施形態では、R⁶は、ハロ、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチオハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0265】

特定の実施形態では、R⁶は、ハロ、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のチオアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のチ 50

オハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル、C₁～C₆のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～C₆のアルキル)、-N(C₁～C₆のアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～C₆のアルキル)、及びニトロから選択され、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは水素である。

【0266】

一部の実施形態では、R⁶は、ハロ、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル及びC₁～C₆のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、R¹、R²、及びR⁴のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0267】

特定の実施形態では、R⁶は、ハロ、C₁～C₆のアルコキシ、C₁～C₆のハロアルコキシ、C₁～C₆のアルキル及びC₁～C₆のハロアルキル、シアノ及びニトロから選択され、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは水素である。

【0268】

一部の実施形態では、R⁶は、ハロ、C₁～C₆のアルキル及びC₁～C₆のハロアルキルから選択され、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0269】

特定の実施形態では、R⁶は、ハロ、C₁～C₆のアルキル及びC₁～C₆のハロアルキルから選択され、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは水素である。

【0270】

一部の実施形態では、R⁶は、ハロ、及びC₁～C₆のアルキルから選択され、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0271】

特定の実施形態では、R⁶は、ハロ、及びC₁～C₆のアルキルから選択され、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは水素である。

【0272】

一部の実施形態では、R⁶は、ハロ(たとえば、プロモ又はクロロ)であり、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0273】

特定の実施形態では、R⁶は、ハロ(たとえば、プロモ又はクロロ)であり、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは水素である。

【0274】

一部の実施形態では、R⁶はプロモであり、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0275】

特定の実施形態では、R⁶はプロモであり、R⁵、R⁷、及びR⁸のそれぞれは水素である。

【0276】

一部の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のそれぞれは、独立して水素、ハロ、及びC₁～C₆のアルキルから選択される。

【0277】

特定の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のそれぞれは、独立して水素及びハロ(たとえば、プロモ又はクロロ)から選択される。

【0278】

一部の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のそれぞれは水素である。

【0279】

一部の実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸のうちの、いずれか1以上が水素以外の置換基である場合、上記置換基又は上記置換基のそれぞれはC₁～C₆のアルキル(たとえば、C₁～C₃のアルキル、たとえば、CH₃)以外である。

10

20

30

40

50

【0280】

実施形態は、以下で記載されるものを含む（が、これらには限定されない）本明細書のどこかで記載される特徴のいずれか1以上を包含することができる。

【0281】

{ A }

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のチオハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル、シアノ、-NH₂、-NH($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、-N($C_1 \sim C_6$ のアルキル)₂、-NHCO(O)($C_1 \sim C_6$ のアルキル)、及びニトロから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）。

R^3 は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ のアルキルから選択され、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）。

R^3 は、ハロ（たとえば、プロモ又はクロロ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）。

R^3 は、プロモであり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）。

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは独立して水素及びハロ（たとえば、プロモ又はクロロ）から選択される。

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは水素である。

【0282】

{ B }

L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、1～2の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである。

L^1 及び L^2 のそれぞれはCH₂である。

L^1 及び L^2 の一方（たとえば、 L^1 ）はCH₂であり、他方（たとえば、 L^2 ）は1又は2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、 R^c は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

L^1 及び L^2 のそれぞれは、1又は2（たとえば、1）の、独立して選択された R^c によって置換されるメチレンであり、 R^c は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

L^1 は、1～2の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ （たとえば、 $C_1 \sim C_2$ ）の直鎖アルキレンであり、 L^2 は、式(I)のAを式(I)のZに直接接続する結合である。

【0283】

{ C }

R^{A1} 及び R^{A2} の一方はOR⁹であり、他方は水素である。実施形態では、R⁹は水素であることができる。R⁹は $C_1 \sim C_3$ のアルキル、（たとえば、CH₃）であることができる。

R^{A1} 及び R^{A2} の一方はハロ（たとえば、フルオロ）であることができ、他方は水素である。

R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれは水素以外の置換基であることができる。たとえば、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれはハロ（たとえば、フルオロ）であることができる。別の例として、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方はOR⁹（たとえば、OR⁹は水素である。）であり、他方は $C_1 \sim C_3$ のアルキル、（たとえば、CH₃）である。

R^A_1 及び R^A_2 のそれぞれは水素である。

A は、 R^A_1 及び R^A_2 のそれぞれが独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又は OR^9 から選択される $CR^A_1 R^A_2$ であり； L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、 1 ~ 2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである。

【0284】

{ D }

Z は、 $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} 及び R^{11} は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

R^{10} 及び R^{11} の一方は、 1 ~ 4 の R^b で任意に置換される $C_6 \sim C_{10}$ のアリールである。実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は水素又は $C_1 \sim C_3$ のアルキル、（たとえば、 CH_3 ）である。実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の他方は水素である。

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は非置換のフェニルであり、他方は水素である。

特定の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} の一方は 1 つの R^b で置換されるフェニルであり、他方は水素である。実施形態では、 R^b は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ（たとえば、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ、たとえば、 OCH_3 ）である。たとえば、 R^{10} 及び R^{11} の一方は 3 - メトキシフェニルであり、他方は水素である。

Z は OR^{12} 又は $-S(O)_nR^{13}$ であり、 R^{12} 及び R^{13} は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

【0285】

実施形態は、 { A }、 { B }、 { C }、及び { D } のうちのいずれか 1、 2、 3、若しくは 4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0286】

一部の実施形態では、

R^3 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、プロモ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）；及び

R^6 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、プロモ）であり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である）

【0287】

一部の実施形態では、

R^3 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、プロモ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）；及び

R^6 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、プロモ）であり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である）；及び

A は、 R^A_1 及び R^A_2 のそれぞれが独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又は OR^9 から選択される $CR^A_1 R^A_2$ であり； L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、 1 ~ 2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである。

実施形態は、本明細書で記載される特徴（たとえば、上記 { B } 及び { C } のもとで記載されたような）のいずれか 1 以上を包含することができる。

【0288】

一部の実施形態では、

10

20

30

40

50

R^3 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、プロモ）であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のそれぞれは水素である）；及び

R^6 は水素以外の置換基（たとえば、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ のアルキル、たとえば、ハロ、たとえば、プロモ）であり、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る（たとえば、 R^5 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれは水素である）；及び

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル又は OR^9 から選択される $CR^{A1}R^{A2}$ であり； L^1 及び L^2 のそれぞれは独立して、1～2 の、独立して選択された R^c によって任意で置換される $C_1 \sim C_3$ のアルキレンである；及び

Z は、 $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} 及び R^{11} は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。

実施形態は、本明細書で記載される特徴（たとえば、上記 {B}、{C} 及び {D} のもとで記載されたような）のいずれか 1 以上を包含することができる。

【0289】

一部の実施形態では、

L^1 及び L^2 のそれぞれが CH_2 であり；

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方が OR^9 であり、他方が水素である $CR^{A1}R^{A2}$ であり；

Z は $-NR^{10}R^{11}$ であり；

R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、

(a) 水素、

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

(d) それぞれ 1～3 の R^d によって任意で置換される $C_1 \sim C_6$ のアルキル若しくは $C_1 \sim C_6$ のハロアルキル

(f) $C_2 \sim C_6$ のアルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ のアルキニルから独立して選択される。

実施形態は、本明細書で記載される特徴（たとえば、上記 {A}、{C} 及び {D} のもとで記載されたような）のいずれか 1 以上を包含することができる。

【0290】

一部の実施形態では、

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} のそれぞれが独立して水素、ハロ又は $C_1 \sim C_3$ のアルキルから選択される $CR^{A1}R^{A2}$ であり；又は

A は、 R^{A1} 及び R^{A2} の一方がハロ（たとえば、フルオロ）であり、 R^{A1} 及び R^{A2} の他方が独立して水素、ハロ又は $C_1 \sim C_3$ のアルキル（たとえば、水素）から選択される $CR^{A1}R^{A2}$ であり；又は

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

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 及び Z は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；又はその塩（薬学上許容可能な塩）。

実施形態は、{A}、{B}、{C}、及び {D} のいずれか 1、2、3、若しくは 4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0291】

一部の実施形態では、

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

、 R⁹ は水素であることができ；及び

R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L² 及び Z は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；又はその塩（薬学上許容可能な塩）。

実施形態では、たとえば、A が CHOH であり、Z が NR^{1~0}R^{1~1} である場合、以下の 1 以上が適用される：

- R³ 及び R⁶ のそれぞれが CH₃ であり；及び / 又は R³ 及び R⁶ のそれぞれがプロモであり；及び / 又は R³ 及び R⁶ のそれぞれがクロロであり；及び / 又は R³ 及び R⁶ の一方が CH₃ （たとえば、R⁶）であり、他方がプロモ（たとえば、R³）である；

- R^{1~0} 及び R^{1~1} のそれぞれが水素以外である；

- R^{1~0} 及び R^{1~1} のそれぞれが水素である；

- R^{1~0} 及び R^{1~1} の一方が本明細書のどこかで定義されるようなヘテロアリールである；

- L¹ 及び / 又は L² が C₂ ~ C₃ のアルキレン（任意で置換される）である；

- (B) 及び / 又は (C) が適用される。

実施形態は、{A}、{B}、{C}、及び {D} のいずれか 1、2、3、若しくは 4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0292】

一部の実施形態では、Z は NR^{1~0}R^{1~1} 以外であり、R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L²、Z 及び A は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）。実施形態では、(B) 及び / 又は (C) が適用される。実施形態は、{A}、{B}、{C}、及び {D} のいずれか 1、2、3、若しくは 4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0293】

一部の実施形態では、Z は -OR^{1~2} 及び / 又は -S(O)_nR^{1~3} であり、R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L²、Z 及び A は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）。実施形態では、(B) 及び / 又は (C) が適用される。実施形態は、{A}、{B}、{C}、及び {D} のいずれか 1、2、3、若しくは 4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0294】

一部の実施形態では、A は、(i i) C=O 及び / 又は (i v) 環原子の 1 ~ 2 が独立して N、NH、N(C₁ ~ C₃ のアルキル)、O 及び S から選択され、ヘテロシクロアルキレンが (a) オキソ 1 つで置換される及び (b) 1 ~ 4 の、独立して選択された R^a によってさらに任意で置換される、3 ~ 5 の環原子を含有する上記ヘテロシクロアルキレンであり；R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L²、Z 及び A は本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る；又はその塩（たとえば、薬学上許容可能な塩）。実施形態は、{A}、{B}、{C}、及び {D} のいずれか 1、2、3、若しくは 4、又はこれらのいかなる組み合わせからの特徴をも包含することができる。

【0295】

[I I]

一部の実施形態では、R 及び R' はそれぞれ独立して水素、C₁ ~ C₆ のアルキル、C₁ ~ C₆ のハロアルキルである。

実施形態では、R 及び R' はそれぞれ同一であることができ、又は異なっていることができる。

特定の実施形態では、R 及び R' はそれぞれ独立して C₁ ~ C₆ のアルキル、たとえば、R 及び R' のそれぞれは CH₃ である。

ほかの実施形態では、R 及び R' はそれぞれ水素である。

実施形態は、式 (I I I) と併せて記載されたものを含む（が、これらに限定されない）本明細書のどこかに記載される特徴のいずれか 1 以上を包含することができる。

【0296】

10

20

30

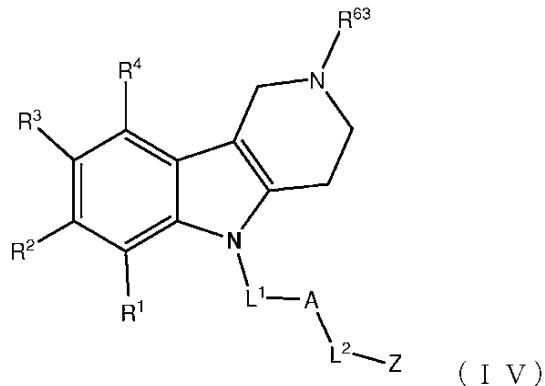
40

50

【 I I I]

一部の実施形態では、R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって5~6の環原子を含有する縮合複素環を形成し、その際、環原子の1~2はN、NH、N(C₁~C₆のアルキル)、NC(O)(C₁~C₆のアルキル)、O及びSから選択され、上記複素環は1~3の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される。明瞭化及び説明の目的で、これら化合物の非限定例が以下で提供され(式(I V))。

【化11】



式中、R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L²、Z及びAは本明細書のどこかで定義されるとおりであり得る。ここで、R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって5~6の環原子を含有する縮合複素環を形成する。

【0297】

実施形態は、式(I I I)と併せて記載されるものを含む(が、これらに限定されない)本明細書のどこかで記載される特徴のいずれか1以上を包含することができる。特定の実施形態では、R⁶³は水素又はC₁~C₃のアルキル、(たとえば、CH₃)であることができる。

【0298】

一部の実施形態では、以下が提供される:

(i) L¹及びL²はそれぞれ、AがCH₂である場合、1~2の、独立して選択されたR^cによって任意で置換されるC₁~C₃のアルキレンでなければならない、又は
 (ii) Zは5~14(たとえば、5~6若しくは6)の環原子を含有するヘテロアリールであって、環原子の1~6はN、NH、N(C₁~C₃のアルキル)、O及びSから独立して選択され、上記ヘテロアリールは1~4の、独立して選択されたR^bによって任意で置換されるもの以外でなければならず、たとえば、置換ピリジル以外、たとえば、C₁~C₃のアルキル(たとえば、CH₃)で置換されたピリジル以外、たとえば、2-若しくは6-メチルピリジル以外でなければならない。

【0299】

【I V】

一部の実施形態では、R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって、1~4の、独立して選択されたR^aによって任意で置換される縮合C₅~C₆のシクロアルキル環を形成する。明瞭化及び説明の目的で、これら化合物の非限定例が以下で提供され(式(V))、

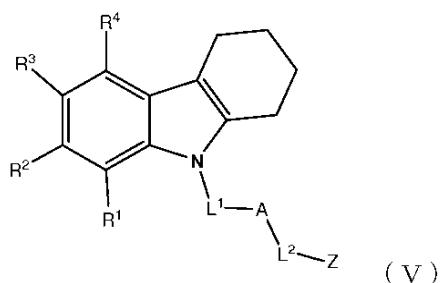
10

20

30

40

【化12】



式中、R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L²、Z及びAは本明細書のどこかで定義される
とおりであり得る。ここで、R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって縮合C₅
～C₆のシクロアルキル環を形成する。実施形態は、式(I II)と併せて記載されるもの
を含む(が、これらに限定されない)本明細書のどこかで記載される特徴のいずれの1
以上をも包含することができる。

10

【0300】

[V]

一部の実施形態では、R及びR'はそれぞれC₂及びC₃と一緒にになって5～6の環原子を含有する縮合ヘテロアリール環を形成し、その際、環原子の1～2はN、NH、N(C₁～C₆のアルキル)、NC(O)(C₁～C₆のアルキル)、O及びSから選択され、上記ヘテロアリール環は1～3の、独立して選択されたR^bによって任意で置換される。
たとえば、実施例13における表題の化合物を参照のこと。実施形態は、式(I II)
と併せて記載されるものを含む(が、これらに限定されない)本明細書のどこかで記載される特徴のいずれの1以上をも包含することができる。

20

化合物の形態及び塩

【0301】

本発明の化合物は1以上の不斉中心を含有してもよく、したがって、ラセミ体及びラセミ混合物、エナンチオマーを濃縮した混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマー及びジアステレオマー混合物として存在する。これら化合物のそのような異性体はすべて明らかに本発明に包含される。本発明の化合物はまた、結合(たとえば、炭素-炭素結合、アミド結合のような炭素-窒素結合)を含有してもよく、その際、結合回転は特定の結合の周辺に限定され、たとえば、限定は環又は二重結合から生じる。従って、cis/trans異性体及びE/Z異性体及び回転異性体はすべて明らかに本発明に包含される。本発明の化合物は複数の互変体形態で表されてもよく、そのような場合では、本発明は、たった1つの互変体形態が表されてもよいにもかかわらず、本明細書に記載される化合物の互変体形態すべてを明らかに包含する。そのような化合物のそのような異性体形態すべてが明らかに本発明に包含される。

30

【0302】

ジアステレオマー塩形成、速度論的分割及び不斉合成を含むが、これらに限定されない、当業者に知られている常法によって光学異性体を純粋な形態で得ることができる。たとえば、そのそれぞれの全体が参照によって本明細書に組み入れられるJacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.ら、Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochimistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions. p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。本発明は、あらゆる可能性のある位置異性体を包含することが理解され、それは、カラムクロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、及び高速液体クロマトグラフィを含むが、これらに限定されない、当業

40

50

者に既知の標準的な分離法によって得ることができる。

【0303】

本発明の化合物は、該当する場合、化合物自体と並んでその塩及びそのプロドラッグを包含する。塩は、たとえば、アニオンと、本明細書で記載される化合物上の正に荷電した置換基（たとえば、アミノ）との間で形成することができる。好適なアニオンには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩及び酢酸塩が挙げられる。同様に、塩は、カチオンと、本明細書で記載される化合物上の負に荷電した置換基（たとえば、カルボン酸塩）との間で形成することができる。好適なカチオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、たとえば、テトラメチルアンモニウムイオンのようなアンモニウムカチオンが挙げられる。プロドラッグの例には、カルボン酸基のC₁~₆アルキルエステルが挙げられ、それは対象への投与の際、活性化合物を提供することが可能である。
10

【0304】

本発明の化合物の薬学上許容可能な塩には、薬学上許容可能な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが挙げられる。本明細書で使用されるとき、「薬学上許容可能な塩」という用語は、本明細書で開示される化合物に薬学上許容可能な酸又は塩基を添加することによって形成される塩を指す。本明細書で使用されるとき、「薬学上許容可能な」という語句は、毒性学的な視点から医薬適用での使用に許容可能であり、有効成分と有害に相互作用しない物質を指す。
20

【0305】

好適な酸性塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオニン酸、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシリ酸塩及びウンデカン酸塩が挙げられる。たとえば、シュウ酸のようなそのほかの酸は、それ自体薬学上許容可能ではないが、本発明の化合物及びその薬学上許容可能な酸付加塩を得ることにおける中間体として有用な塩の調製に採用されてもよい。適当な塩基に由来する塩には、アルカリ金属（たとえば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（たとえば、マグネシウム）、アンモニウム及びN-(アルキル)₄⁺の塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書で開示される化合物の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。そのような四級化によって水又は油に溶解可能な又は分散可能な生成物を得てもよい。本明細書の式のいずれかの化合物の塩の形態が、カルボキシ基のアミノ酸塩（たとえば、L-アルギニン、-リジン、-ヒスチジンの塩）であることができる。
30

【0306】

好適な塩のリストは、そのそれぞれの全体が参照によって本明細書に組み入れられるRemingtonのPharmaceutical Sciences, 17th, Mack Publishing Company編、Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); 及びPharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G及びStahl, P. H. (編) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]に見い出される。
40

【0307】

化合物の中性形態は、塩を塩基又は酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離するこ
50

とによって再生してもよい。化合物の親形態は、たとえば、極性溶媒における溶解性のような特定の物性で種々の塩の形態とは異なるが、それ以外は、塩は本発明の目的で化合物の親形態と同等である。

【0308】

塩の形態に加えて、本発明はプロドラッグの形態である化合物を提供する。本明細書で記載される化合物のプロドラッグは、生理的条件下で化学変化を受け、本発明の化合物を提供する化合物である。さらに、生体外環境にて化学的方法又は生化学的方法によってプロドラッグを本発明の化合物に変換することができる。たとえば、好適な酵素又は化学剤と共に経皮貼付剤リザーバに置かれると、プロドラッグを本発明の化合物に緩やかに変換することができる。プロドラッグは場合によっては、親薬剤よりも投与するのが容易であり得るので、有用であることが多い。それらは、たとえば、親薬剤よりも経口投与によってさらに生体利用効率が良い場合がある。プロドラッグは医薬組成物にて親薬剤よりも改善された溶解度を有し得る。たとえば、プロドラッグの加水分解又は酸化的活性化を頼るもののような多種多様なプロドラッグ誘導体が当該技術で既知である。プロドラッグの例は、限定しないで、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで代謝的に活性実体であるカルボン酸に加水分解される本発明の化合物である。さらなる例には、本発明の化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

【0309】

本発明はまた、化合物の種々の水和物及び溶媒和物の形態も包含する。

【0310】

本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する1以上の原子にて不自然な比率の原子同位体も含有してもよい。たとえば、化合物は、たとえば、トリチウム(³H)、ヨウ素-125(¹²⁵I)又は炭素-14(¹⁴C)のような放射性同位体によって放射性標識されてもよい。本発明の化合物の同位体変異は、放射性であろうとなかろうと、すべて本発明の範囲内に包含されることが意図される。

合成

【0311】

本発明の化合物は、実施例の項で概説される手順に従って、市販の出発物質、文献で既知の化合物又は容易に調製される中間体から、当業者に既知の標準的な合成方法及び手順を用いて従来のように調製することができる。有機分子を調製するための標準的な合成方法及び手順並びに官能基の変換及び操作は、関連する科学文献から又は当該分野の標準的な教科書から容易に得ることができる。典型的な又は好ましい処理条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に言及されない限り、そのほかの処理条件も使用することができますが十分に理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒によって異なり得るが、そのような条件は日常的な最適化手順によって当業者により決定され得る。有機合成の当業者は、提示される合成工程の性質及び順序が、本明細書で記載される化合物の形成を最適化する目的で異なってもよいことを認識するであろう。

【0312】

本明細書で記載される化合物を合成するのに有用な合成化学変換（保護基の方法論を含む）は、当該技術で既知であり、たとえば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2d. ed., Wiley-VCH Publishers (1999); P. G. M. Wuts 及び T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley and Sons (2007); L. Fieser 及び M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 及び L. Paquette編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) 及びそのそれに続く版に記載されるよう

10

20

30

40

50

なものが挙げられる。

【0313】

本明細書で記載される処理工程は、当該技術で既知の好適な方法に従ってモニターすることができる。たとえば、分光分析手段、たとえば、核磁気共鳴分光分析（たとえば、¹H又は¹³C）、赤外線分光分析（FT-IR）、分光光度法（たとえば、UV-可視）、若しくは質量分光法（MS）、又はクロマトグラフィ、たとえば、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）若しくは薄層クロマトグラフィ（TLC）によって生成物の形成をモニターすることができる。

【0314】

化合物の調製には、種々の化学基の保護及び脱保護が関与し得る。保護及び脱保護の必要性、並びに適当な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学反応は、たとえば、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版、Wiley & Sons, 1991に見い出すことができる。

10

【0315】

本明細書に記載される処理の反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒にて実施することができる。好適な溶媒は、反応が行われる温度にて、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度にて、出発物質（反応物）、中間体、又は生成物と実質的に非反応性であり得る。1種の溶媒または1を超える溶媒の混合物にて所与の反応を実施することができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に好適な溶媒を選択することができる。

20

【0316】

当該分野で既知の多数の方法のいずれかによって化合物のラセミ混合物の分割を行うことができる。例となる方法には、それぞれ相当するアルコール又はアミンのMoshierのエステル又はアミドの調製が挙げられる。次いでプロトン及び/又は¹⁹FのNMR分光分析によってエステル又はアミドの絶対配置を決定する。例となる方法には、光学的に活性のある塩形成有機酸である「キラル分割酸」を用いた分画再結晶化が挙げられる。分画再結晶化法に好適な分割剤は、たとえば、光学的に活性のある酸、たとえば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又は種々の光学的に活性のあるカンファースルホン酸のD及びLの形態である。ラセミ混合物の分割はまた、光学的に活性のある分割剤（たとえば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を詰めたカラムでの溶出によっても実施することができる。好適な溶出溶媒組成は、当業者によって決定され得る。

30

【0317】

たとえば、以下に記載されるような反応経路及び技法を用いて本発明の化合物を調製することができる。

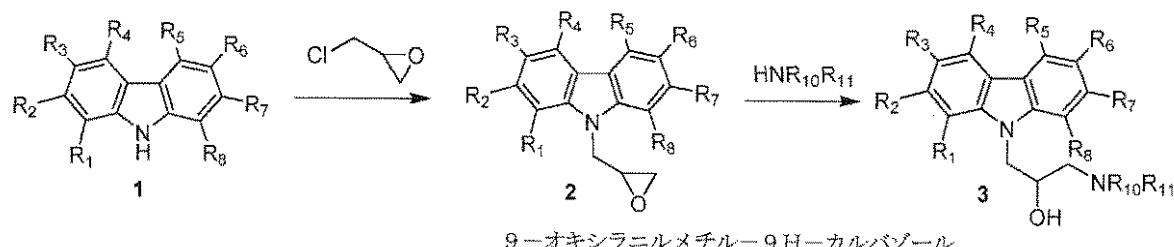
【0318】

式3の一連のカルバゾール1,2-アミノアルコール化合物は、スキーム1に概説される方法によって調製することができる。たとえば、水素化ナトリウムのような強塩基の存在下で、式1の適当に置換されたカルバゾールとエピクロロヒドリンから、式2の9-オキシラニルメチル-9H-カルバゾールが調製され得る。

40

【化13】

スキーム1



10

【0319】

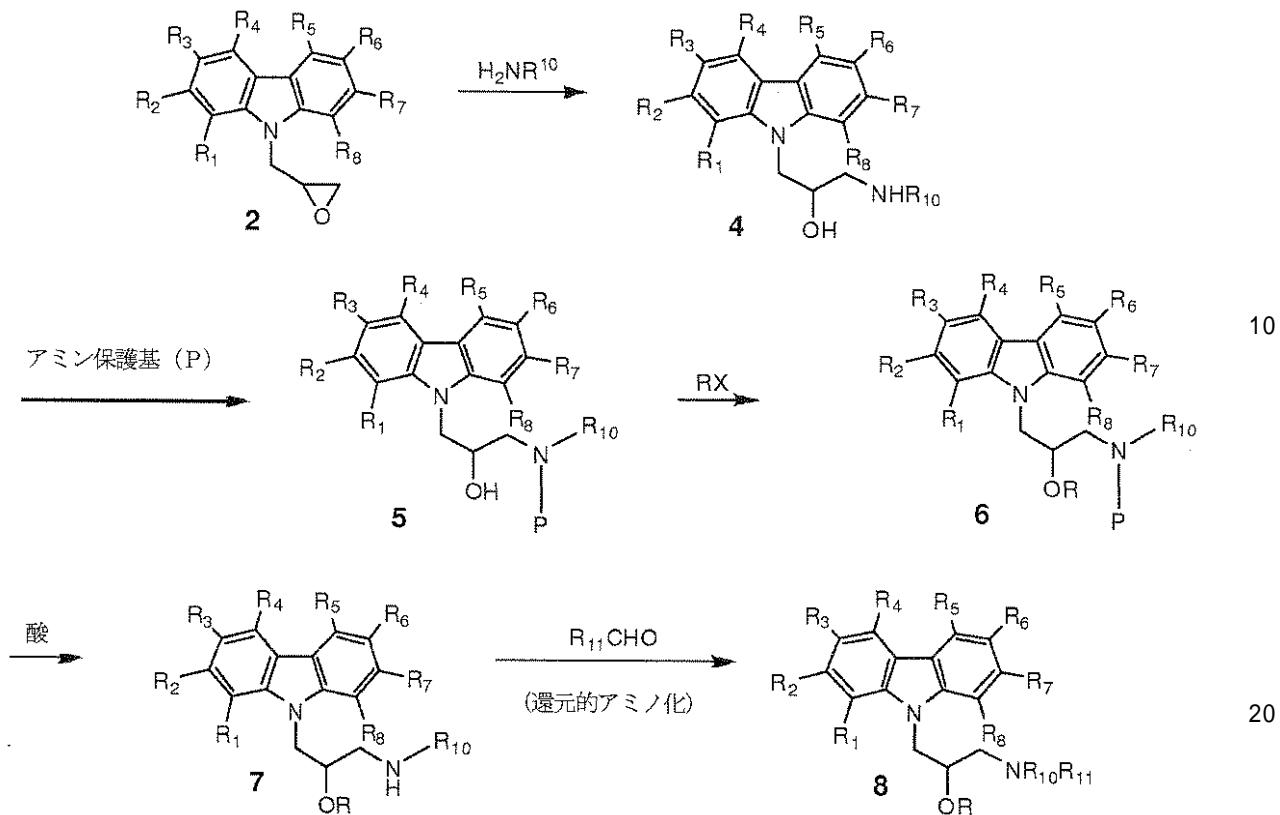
1級又は2級のアミンの存在下で式のオキシラニル環を開環して式3の1, 2-アミノアルコールを製造してもよい。そのような反応性の1級又は2級のアミンには、3-フェニルアリルアミン、及びN-置換のピペラジン類、などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0320】

或いは、スキーム2で概説される方法によって式8の種々のカルバゾール1, 2-アミノアルコール化合物を調製することができる。1級アミン、 H_2NR^{10} によって式2の9-オキシラニルメチル-9H-カルバゾールのエポキシドを開環して式4の2級アミノアルコールを製造し、次いで、たとえば、tert-ブトキシカルボニル(Boc)のようなアミン保護基(P)によって保護し、式5の保護されたアミノアルコールを得てもよい。次に、たとえば、水素化ナトリウムのような強塩基と、たとえば、アルキルハロゲン化合物、トリレート、トリフレート又はメシレートのようなアルキル化剤(RX)によって式5のヒドロキシル基をアルキル化し、式6のエーテルを製造してもよい。好適な酸の存在下でのアミン保護基の取り外しによって式7の所望のORエーテル化合物を提供することができる。最終的に、アルデヒドと、たとえば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaCNBH₃)のような還元剤の存在下で式7の2級アミンの還元的アルキル化を達成して式8の3級1, 2-アミノアルコールを提供してもよい。

20

【化14】



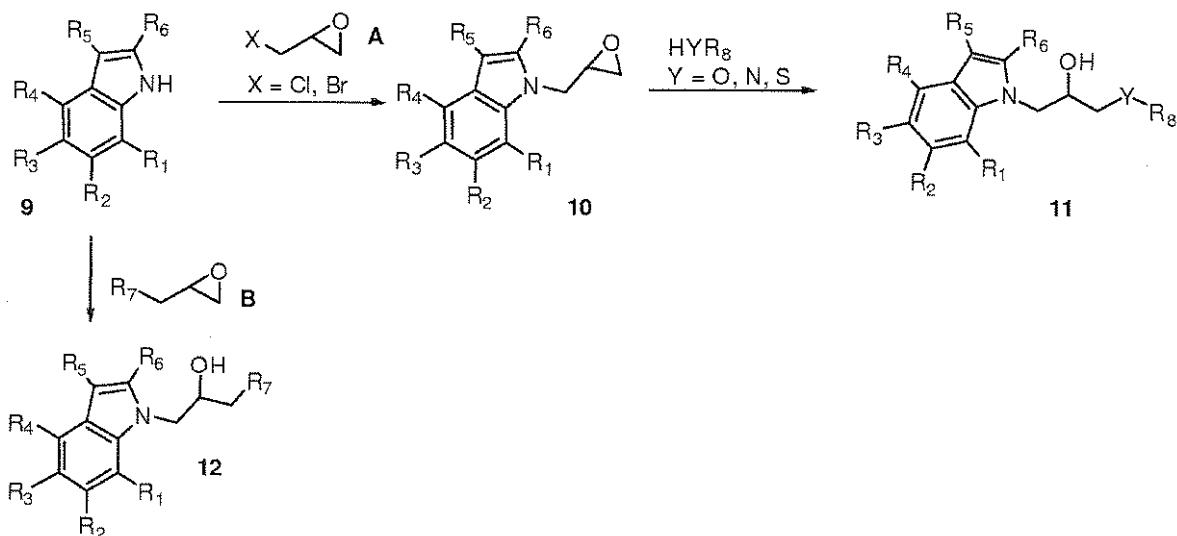
【0321】

スキーム3で以下に概説される方法によって式11及び12の一連の置換インドール化合物を調製することができる。たとえば、水酸化カリウム(KOH)又はn-ブチルリチウム(n-BuLi)のような強塩基の存在下で、たとえば、エピクロロヒドリン又はエピブロモヒドリンのようなエポキシドAによる式9のインドールのアルキル化によって式11の化合物を調製して式10のオキシラニルインドールを製造してもよい。次に、強塩基又は、たとえば、臭化リチウム(LiBr)のような穏やかなルイス酸の存在下での1級アミン、置換アルコール又はチオールによる式10の化合物のエポキシドの開環により、式11のアルコールを提供することができる。さらに、式9のインドール窒素による、あまり妨害されない位置でのエポキシドBの開環によって式12の化合物を調製してもよい。

30

【化15】

スキーム3



【0322】

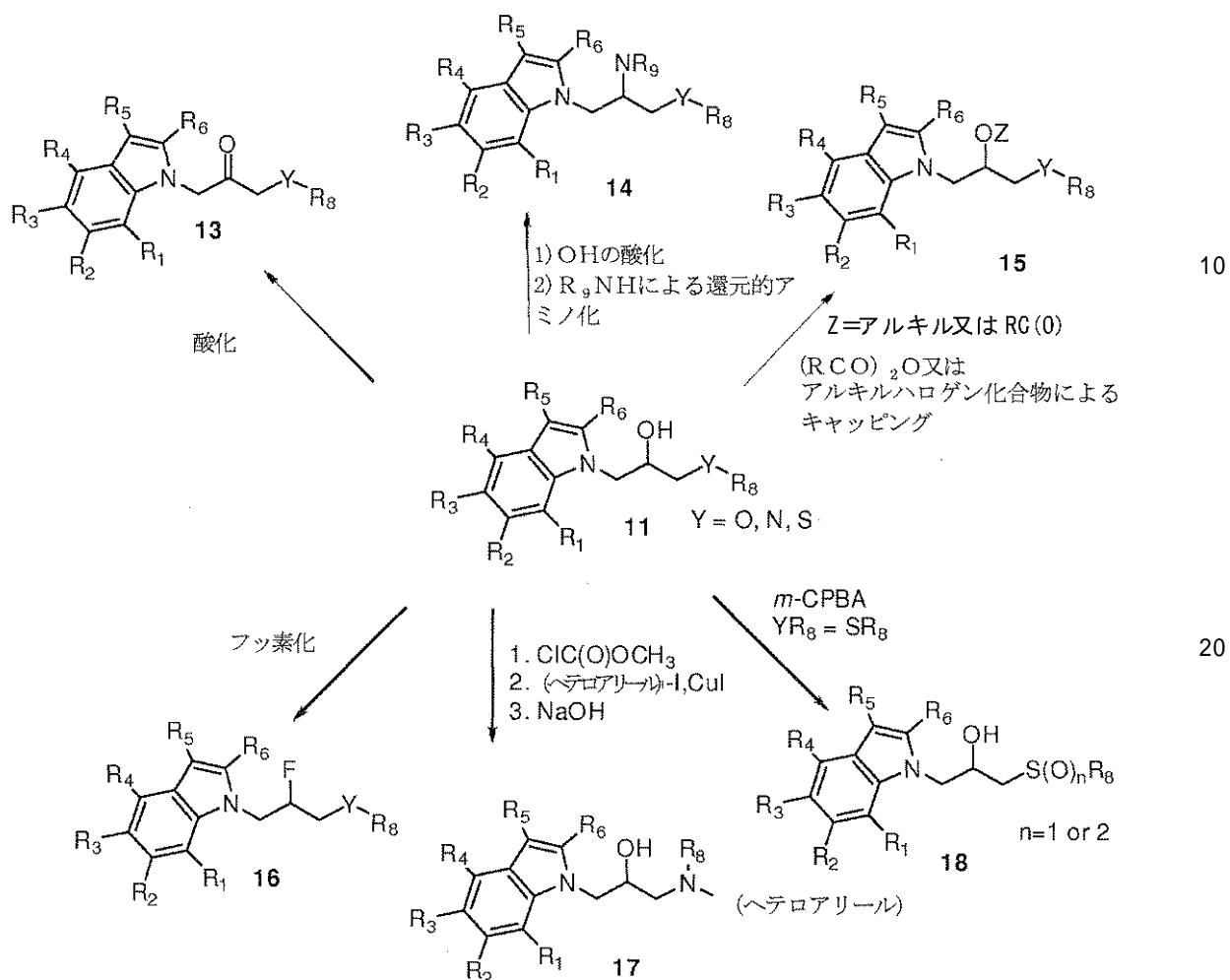
加えて、スキーム4にて概説される方法に従って種々のエポキシド誘導体を調製することができる。酸化剤を用いて、又は Swern 様酸化条件下にて式11の化合物の2級アルコールを酸化して式13のケトンを提供してもよく、それはさらに還元的アミノ化を受けて化合物14のアミンを提供することができる。或いは、無水カルボン酸 ($Z = R''C(O)$ の場合) 又はエーテル ($Z = \text{アルキル}$ の場合) を用いて、標準的なアルキル化を用いて2級アルコールをエステルに変換して式15の化合物を製造してもよい。式11のアルコールの、たとえば、三フッ化ジエチルアミノイオウ (DAST) のようなフッ素化剤との反応によって式16のフッ素化合物を調製してもよい。触媒量のヨウ化銅とヨウ化ヘテロアリールの存在下で、式11 ($Y = N$ の場合) の化合物から出発して、式17の窒素ヘテロアリール化化合物を調製してもよい。最終的に、酸化条件下、たとえば *m*-クロロペルオキシ安息香酸 (*m*-CPBA) の存在下で、式11 ($Y = S$ の場合) のスルフィドから出発して、式18のスルホキシド及びスルホンを調製してもよい。

20

30

【化16】

スキーム4

医薬組成物

30

【0323】

「薬学上許容可能な担体」という用語は、本発明の化合物と共に対象（たとえば、患者）に投与されてもよく、且つ、その薬理学的な活性を破壊せず、治療上の量の化合物を送達するのに十分な用量で投与された場合非毒性である担体又はアジュバントを指す。

【0324】

本発明の組成物で使用されてもよい薬学上許容可能な担体、アジュバント及びビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、たとえば、d-トコフェロルフェニルエチレングリコール1000スクシネートのような自己乳化剤送達システム（SEDDS）、たとえば、ツイーン又はそのほかの類似のポリマー送達マトリクスのような医薬投与形態で使用される界面活性剤、たとえば、ヒトの血清アルブミンのような血清タンパク質、たとえば、リン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムのような緩衝液物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、又はたとえば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩のような電解質、コロイド状シリカ、三珪酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。たとえば、-、-及び-シクロデキストリンのようなシクロデキストリン、又はたとえば、2-及び3-ヒドロキシプロピル-、-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンのような化学的に修飾された誘導体、又はそのほかの可溶性誘導

40

50

体も、本明細書で記載される式の化合物の送達を高めるのに有利に使用されてもよい。

【0325】

投与のための組成物は、バルク液体溶液若しくは懸濁液、又はバルク粉末の形態を取ることができる。しかしながら、さらに一般的には、組成物は正確な投与を円滑にするために単位投与形態で提示される。「単位投与形態」という用語は、ヒト対象及びそのほかの哺乳類についての単一の投与量として好適な物理的に分離した単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤と共に、所望の治療効果を生成するように算出された活性物質の所定の量を含有する。典型的な単位投与形態には、液体組成物の事前に満たされた、事前に測定されたアンプル若しくはシリンジ、又は固形組成物の場合、丸薬、錠剤、カプセル、トローチなどが挙げられる。そのような組成物では、化合物は通常、小さな成分（約0.1～約50重量%又は好ましくは1～約40重量%）であり、残りは種々のビヒクリル又は担体であり、所望の投与形態を形成するのに役立つ加工助剤である。10

【0326】

投与される量は、化合物の処方、投与経路などに左右され、一般に経験的に日常の試行で決定され、標的、宿主及び投与経路などによって変動は必然的に生じる。一般に、製剤の単位用量における活性化合物の量は、特定の適用に従って、約1、3、10、又は30～約30、100、300又は1000mgで変化してもよく、調整されてもよい。特定の実施形態では、単位投与形態は、たとえば、ブリスター・パックのような連続使用に適応した複数パックに詰められ、それは、少なくとも6、9又は12の単位投与形態のシートを含む。採用される実際の投与量は、患者の要件及び治療される症状の重症度によって変化し得る。特定の状況についての適切な投与量の決定は当該技術の技量の範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適な用量を下回る低い投与量で開始される。その後、状況下で最適な効果に達するまで投与量を少量ずつ増やす。便宜上、所望であれば、1日の全体投与量を分割し、1日の間で少しずつ投与してもよい。20

【0327】

以下は、カプセル処方の例（処方1～4）である。

【表1】

カプセル処方

カプセル処方	処方1:mg／カプセル	処方2:mg／カプセル	処方3:mg／カプセル	処方4:mg／カプセル
カルバゾール（固溶体）	100	400	400	200
二酸化珪素	0.625	2.5	3.75	1.875
ステアリン酸マグネシウムNF2	0.125	0.5	0.125	0.625
クロスカメロースナトリウムNF	11.000	44.0	40.0	20.0
プロロニックF68NF	6.250	25.0	50.0	25.0
二酸化珪素NF	0.625	2.5	3.75	1.875
ステアリン酸マグネシウムNF	0.125	0.5	1.25	0.625
合計	118.750	475.00	475.00	475.00
カプセルの大きさ	No.4	No.0	No.0	No.2

固溶体の調製

【0328】

結晶性カルバゾール（80g／バッチ）とポビドン（160g／バッチでのNFK29/32）を塩化メチレン（5000mL）に溶解する。好適な溶媒スプレー乾燥機を用いて溶液を乾燥させ、残留物を粉碎によって微粒子に小さくする。次いで30メッシュの篩4050

を通過させてX線分析によって非晶性であることを確認する。

【0329】

固溶体と、二酸化珪素と、ステアリン酸マグネシウムを好適なミキサーで10分間混合する。好適なローラー圧縮機で混合物を圧縮し、30メッシュの篩に適合させた好適なミルを用いて粉にする。クロスカメロースナトリウムと、ブルロニックF68と、二酸化珪素を、粉にした混合物に加え、さらに10分間混合する。ステアリン酸マグネシウムと同量の混合物によってプレミックスを作製する。プレミックスを混合物の残りに加え、5分間混合し、硬質の殻ゼラチンのカプセル殻に混合物を内包する。

使用

【0330】

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

【0331】

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

【0332】

実施形態では、1以上の疾患、障害又は病態は、神経障害、神経外傷及び神経変性疾患を含むことができる。実施形態では、1以上の疾患、障害又は症状は、神経精神疾患で生じると考えられているよう異常な（不十分な）神経新生（たとえば、異常な海馬の神経新生が神経精神疾患で生じると考えられる）又は加速された神経細胞死が原因となる、又はそれに関連する疾患、障害又は症状であり得る。1以上の神経精神疾患及び神経変性疾患の例には、統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常な加齢、癲癇、外傷性脳傷害、外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化、ハントントン病、卒中、放射線療法、慢性ストレス、並びに、たとえば、アルコール、アヘン剤、メタンフェタミン、フェンサイクリジン及びコカインのような神経刺激性薬剤の乱用が挙げられるが、これらに限定されない。既存のニューロンの神経新生又は生存の得られる促進（すなわち、ニューロンの生存、増殖、発達、機能及び／又は生成の得られる促進）は、既存のニューロンの異常な神経新生又は生存が原因となる又はそれに伴う疾患又は障害の1以上の症状における改善、又はその向上から直接的に、間接的に又は推理して検出されてもよい。神経の生存、増殖、発達、機能及び／又は生成を直接的に又は間接的に検出する好適なアッセイは、ラットのモデルにおける軸索再生（たとえば、Park et al., Science. 2008 Nov 7; 322:963-6）、ウサギの顔面神経損傷モデルにおける神経再生（たとえば、Zhang et al., J Transl Med. 2008 Nov 5;6(1):67）、ラットモデルにおける坐骨神経の再生（たとえば、Sun et al., Cell Mol Neurobiol. 2008 Nov 6）、マウスにおける運動ニューロン変性に対する保護（たとえば、Poesen et al. J N eurosci. 2008 Oct 15;28(42):10451-9）、アルツハイマー病のラットモデル（たとえば、Xuan et al., Neurosci Lett. 2008 Aug 8;440(3):331-5）、うつ病の動物モデル（たとえば、Schmidt et al., e.g. Behav Pharmacol. 2007 Sep;18(5-6):391-418; Krishnan et al. Nature 2008, 455, 894-902）を含めて当該技術で既知であり、及び／又は本明細書で例示される。

10

20

30

40

50

投与

【0333】

本明細書で記載される化合物及び組成物は、約0.01mg/kg～約1000mg/kg（たとえば、約0.01mg/kg～約100mg/kg、約0.1mg/kg～約100mg/kg、約1mg/kg～約100mg/kg、約1mg/kg～約10mg/kg）に及ぶ投与量にて4時間～120時間ごとに又は特定の薬剤の要件に従って、経口的に、非経口的に（たとえば、皮下に、皮内に、静脈内に、筋肉内に、関節内に、動脈内に、滑膜内に、胸骨内に、クモ膜下に、病変内に及び頭蓋内注入又は点滴法によって）、吸入スプレーによって、局所に、直腸内に、鼻内に、頬内に、膣内に、埋め込んだリザーバを介して、皮下に、腹腔内に、経粘膜で注射によって、又は眼科製剤にて投与することができる。動物とヒトへの投与量の相互関係（体表面の平方メートル当たりのミリグラムに基づく）は、Freireichら、Cancer Chemother. Rep. 50, 219 (1966) によって記載されている。体表面積は、患者の身長と体重から大まかに決定されてもよい。たとえば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970) を参照のこと。特定の実施形態では、組成物は、経口投与又は注射による投与によって投与される。本明細書の方法は、所望の又は言及された効果を達成する有効量の化合物又は化合物組成物の投与を企図する。通常、本発明の医薬組成物は、1日当たり約1～約6回投与され、又は代わりに連続点滴として投与される。そのような投与は慢性治療法又は急性治療法として使用することができる。

10

20

【0334】

上記で言及されたものより低い又は高い用量が必要とされ得る。特定の患者に関する特定の投与量及び治療計画は、採用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬剤の併用、疾患、病態若しくは症状の重症度及び経過、患者の疾患、病態若しくは症状への素質、及び主治医の判断を含む種々の因子に左右される。

【0335】

患者の症状が改善された際、本発明の化合物、組成物又は組み合わせの維持用量を必要に応じて投与してもよい。その後、症状が所望のレベルに改善されている場合、投与量又は投与回数、又は両方を症状の関数として改善された状態が保持されるレベルに減らしてもよい。しかしながら、患者は、疾患症状の再発の際、長期を基準に間欠的な治療を必要とする可能性がある。

30

【0336】

一部の実施形態では、1以上のそのほかの治療剤と共に本明細書に記載される化合物を同時投与することができる。特定の実施形態では、複合投与計画の一部として、本発明の化合物とは別に追加の剤を投与してもよい（たとえば、順次に、たとえば、式(I)の1以上の化合物（任意の亜属又はその特定の化合物を含む）の投与と重なり合った別のスケジュールで）。ほかの実施形態では、これらの剤は単一の組成物にて本発明の化合物と一緒に混合される单一投与形態の一部であってもよい。さらに別の実施形態では、これらの剤は、式(I)の1以上の化合物（任意の亜属又はその特定の化合物を含む）が投与されるのとほぼ同時に投与される（たとえば、式(I)の1以上の化合物（任意の亜属又はその特定の化合物を含む）の投与と同時に）別の用量として与えられ得る。本発明の組成物が、本明細書で記載される式の化合物と1以上の追加の治療剤又は予防剤との併用を含む場合、化合物と追加の剤の双方は、単一治療計画で通常投与される投与量の約1～100%、さらに好ましくは約5～95%の間の投与量レベルで存在し得る。

40

【0337】

本発明の組成物は、従来の非毒性の、薬学上許容可能な担体、アジュバント又はビヒクルを含有してもよい。場合によっては、製剤のpHを薬学上許容可能な酸、塩基又は緩衝液によって調整し、製剤化された化合物又はその送達系の安定性を高めてもよい。

【0338】

50

組成物は、たとえば、無菌の注射用の水性又は油性の懸濁液として、無菌の注射用製剤の形態であってもよい。この懸濁液は、好適な分散剤又は湿润剤（たとえば、ツイーン80）及び懸濁剤を用いて当該技術で既知の技法に従って製剤化されてもよい。無菌の注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒における、たとえば、1,3-ブタンジオールにおける溶液としての、無菌の注射用の溶液又は懸濁液であってもよい。採用されてもよい許容可能なビヒクルは、マンニトール、水、リンガー溶液、及び等張の塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の非揮発性油は、溶媒又は懸濁ビヒクルとして従来から採用されている。この目的で、合成のモノ-又はジ-グリセリドを含む任意の非刺激性の非揮発性油が採用されてもよい。オレイン酸のような脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は、注射用製剤で有用であり、たとえば、オリーブ油又はヒマシ油のような天然の薬学上許容可能な油、特にそれらのポリオキシエチル化型も同様である。これらの油の溶液又は懸濁液は、エマルション及び/又は懸濁液のような薬学上許容可能な投与形態の製剤化で一般に使用される長鎖アルコールの希釈剤若しくは分散剤、又はカルボキシメチルセルロース若しくは類似の分散剤も含有してもよい。薬学上許容可能な固体、液体又はそのほかの投与形態の製造に一般に使用される、たとえば、ツイーン若しくはスパンズのようなそのほかの一般に使用される界面活性剤、及び/又はそのほかの類似の乳化剤又は生体利用効率増強剤も製剤化の目的で使用されてもよい。
10

【0339】

本発明の組成物は、カプセル、錠剤、エマルション並びに水性の懸濁液、分散液及び溶液を含むが、これらに限定されない経口的に許容可能な投与形態で経口的に投与されてもよい。経口で使用するための錠剤の場合、一般に使用される担体にはラクトース及びコーンスタークが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤も通常添加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤にはラクトース及び乾燥したコーンスタークが挙げられる。水性の懸濁液及び/又はエマルションが経口投与される場合、有効成分は、乳化剤及び/又は懸濁剤を組み合わせた油相にて懸濁されてもよく又は溶解されてもよい。所望であれば、特定の甘味剤及び/又は風味剤及び/又は着色剤が添加されてもよい。

【0340】

本発明の組成物は、直腸投与のための座薬の形態でも投与されてもよい。室温では固体であるが直腸温では液体であるので直腸で溶解して有効成分を放出する好適な非刺激性の賦形剤と本発明の化合物を混合することによってこれらの組成物を調製することができる。そのような物質には、カカオバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。
30

【0341】

本発明の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易にアクセスできる領域又は臓器を含む場合に有用である。皮膚への局所的な塗布については、組成物は、担体に懸濁された又は溶解された有効成分を含有する好適な軟膏によって製剤化されるべきである。本発明の化合物の局所投与用の担体には、鉛物油、鉛油、ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が挙げられるが、これらに限定されない。或いは、好適な乳化剤と共に担体に懸濁された又は溶解された活性化合物を含有する好適なローション又はクリームによって組成物を製剤化することができる。好適な担体には、鉛物油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の組成物はまた、直腸座薬製剤によって、又は好適な浣腸製剤において下部腸管に局所的に適用することができる。
40

【0342】

一部の実施形態では、本明細書で記載される化合物及び組成物の局所投与は、エアゾール、半固体医薬組成物、粉末又は溶液の形態で提示されてもよい。「半固体組成物」という用語は、軟膏、クリーム、軟膏、ゼリー又は皮膚への塗布に好適な、実質的に同様の粘
50

度のそのほかの医薬組成物を意味する。半固体組成物の例は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる Chapter 17 of The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman及びKanig, published by Lea and Feiger (1970) 及びin RemingtonのPharmaceutical Sciences, 21st Edition (2005) published by Mack Publishing Companyに提供されている。

【0343】

局所の経皮貼付剤も本発明に包含される。本明細書の活性のある化学療法の併用を送達する貼付剤も本発明の範囲内である。貼付剤には、材料層（たとえば、ポリマー、布、ガーゼ、包帯）と、本明細書で描かれるような本明細書の式の化合物が含まれる。材料層の一方の面は化合物又は組成物の通過に抵抗するようにそれに付着させた保護層を有することができる。貼付剤はさらに、対象にて貼付剤をその場で保持するように接着剤を含むことができる。接着剤は、天然又は合成の起源の、皮膚に接触させた際、一時的に皮膚に接着させるものを含む組成物である。それは防水性であることができる。接着剤を貼付剤の上に載せて対象の皮膚に接触させてそれを長時間保持することができる。接着剤は、用具を位置対象にて付随する接触に保持するように、粘着性又は接着性の強度で構成されるが、積極的な行為（たとえば、もぎ取ること、剥がすこと、又はそのほかの意図的な除去）の際、接着剤は、用具又は接着剤それ自体にかかる外部圧力に取って代わられ、接着接触の取り去ることを可能にする。接着剤は圧力感受性であり得、すなわち、接着剤又は用具への圧力の適用（たとえば、押すこと、擦ること）によって皮膚に対して接着剤（及び皮膚に接着される用具）を配置することを可能にする。10

【0344】

本発明の組成物は鼻内エアゾール又は吸入によって投与されてもよい。そのような組成物は、医薬製剤化の技術で周知の技法に従って調製され、ベンジルアルコール又はそのほかの好適な保存剤、生体利用効率を高める吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は当該技術で既知の可溶化剤又は分散剤を用いて生理食塩水中の溶液として調製されてもよい。20

【0345】

本明細書の式の化合物と追加の剤（たとえば、治療剤）を有する組成物は、本明細書に記載される投与経路のいずれか用いても投与することができる。一部の実施形態では、本明細書の式の化合物と追加の剤（たとえば、治療剤）を有する組成物は、埋め込み可能な用具を用いて投与することができる。埋め込み可能な用具及び関連する技術は、当該技術で既知であり、本明細書で描かれる化合物又は組成物の連続的な送達又は持続放出送達が所望である場合、送達システムとして有用である。さらに、埋め込み可能な用具の送達システムは、化合物又は組成物の送達の特定の点を標的とする（たとえば、局在化された部位、臓器）のに有用である。Negrinら、Biomaterials, 22(6): 563 (2001)。相互送達法を含む持続放出技術も本発明で使用することができる。たとえば、ポリマー技術、徐放性技術及び内包技術（たとえば、ポリマーリポソーム）に基づいた持続放出製剤も本明細書で描かれる化合物又は組成物の送達に使用することができる。30

【0346】

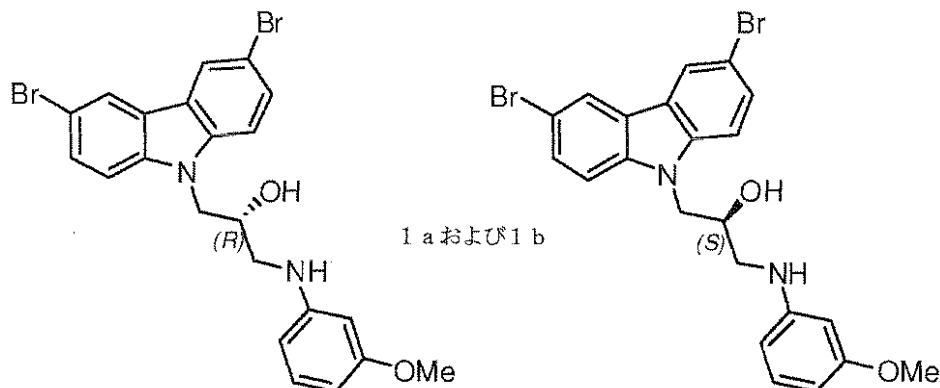
以下の実施例にて本発明をさらに説明する。これらの実施例は説明目的のみのためのものであり、如何様にも本発明を限定するとして解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

実施例

【0347】

実施例 1 a 及び 1 b . S - 及び R - 1 - (3 , 6 - ジプロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - プロパン - 2 - オール

【化17】

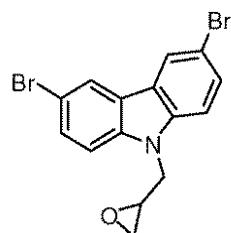


10

代表的手順1.

工程 1 . 3 , 6 - ジブロモ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9 H - カルバゾール
の合成

【化18】



20

文献による手順 (Asso, V.; Ghilardi, E.; Bertini, S.; D'Giacomo, M.; Granchi, C.; Minutolo, F.; Rapposelli, S.; Bortolato, A.; Moro, S. Macchia, M. ChemMedChem, 2008, 3, 1530-1534) に従って、室温にて粉末 KOH (0 . 1 0 3 g, 1 . 8 5 ミリモル) を 3 , 6 - ジブロモカルバゾール (0 . 5 0 0 g, 1 . 5 4 ミリモル) の DMF (1 . 5 mL) 溶液に加え、溶解するまで 30 分間攪拌した。シリングを介してエピブロモヒドリン (0 . 3 2 mL, 3 . 8 ミリモル) を加え、反応物を室温にて一晩攪拌した。終了時、溶液を EtOAc と H₂O の間で区分化した。水性層を EtOAc で 3 回洗浄し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物を EtOAc / ヘキサンから再結晶化し、所望の生成物を得た (3 . 8 9 mg, 6 6 %)。

¹H - NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8 . 1 0 (d, 2 H, J = 2 . 0 Hz), 7 . 5 4 (dd, 2 H, J = 2 . 0, 8 . 5 Hz), 7 . 3 1 (d, 2 H, J = 8 . 5 Hz), 4 . 6 2 (dd, 1 H, J = 2 . 5, 1 6 . 0 Hz), 4 . 2 5 (dd, 1 H, J = 5 . 5, 1 6 . 0 Hz), 3 . 2 9 (m, 1 H), 2 . 7 9 (dd, 1 H, J = 4 . 0, 4 . 5 Hz), 2 . 4 6 (dd, 1 H, J = 2 . 5, 5 . 0 Hz)

ESI m/z 381 . 0 ([M + H]⁺, C₁₅H₁₂Br₂NO は 379 . 9 を必要とする)

30

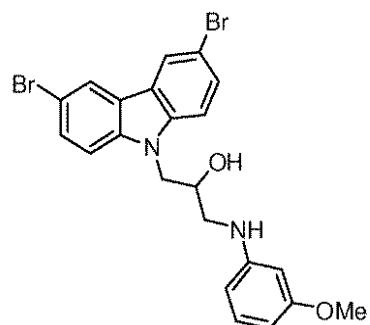
【0348】

代表的手順2

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

40

【化19】



10

文献による手順 (Asso, V.; Ghilardi, E.; Bertini, S.; Digiocomo, M.; Granchi, C.; Minutolo, F.; Rapposelli, S.; Bortolato, A.; Moro, S. Macchia, M. *ChemMedChem*, 2008, 3, 1530-1534) に従って、m - アニシジン (1.0 mL、8.95ミリモル) をエポキシド (3.02 g、7.92ミリモル) のシクロヘキサン (73 mL) 懸濁液に加えた。BiCl₃ (0.657 g、2.08ミリモル) を加え、混合物を一晩、加熱して還流した。終了時、溶液を EtOAc と H₂O の間で区分化した。水性層を EtOAc で 3 回洗浄し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO₂、0 ~ 50% の EtOAc / ヘキサン) によって精製し、所望のアルコールを不透明な黄色の固体物 (99.8 mg、25%) として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 1.6 Hz), 7.52 (dd, 2H, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 6.31 (dd, 1H, J = 2.4, 8.0 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.12 (dd, 1H, J = 2.0, 2.4 Hz), 4.34-4.39 (m, 3H), 4.00 (br s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, J = 3.6, 13.2 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 6.4, 13.2 Hz), 2.16 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 161.0, 149.2, 139.9 (2C), 130.4 (2C), 129.5 (2C), 123.8 (2C), 123.5 (2C), 112.8, 111.0 (2C), 106.7, 103.8, 99.8, 69.5, 55.3, 48.0, 47.4

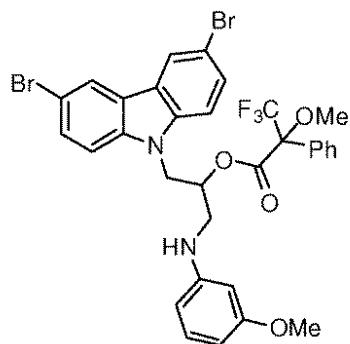
30

ESI m/z 502.9 ([M + H]⁺, C₂₂H₂₁Br₂N₂O₂ は 503.0 を必要とする)

【0349】

工程 3.1 - (3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-イル 3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニルプロパノエートの合成

【化20】



40

1 - (3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (3-メトキシフェニルアミノ) プロパン-2-オール (0.150 g、0.298ミリモル) を無水ジクロ

50

ロメタン (6 mL) に溶解し、0℃に冷却した。ピリジン (0.053 mL、0.655ミリモル) を加え、次いで、S-(+)-メトキシ-(-)-トリフルオロメチルフェニルアセチルクロリド (S-Mosherの酸塩化物、0.083 mL、0.446ミリモル) とジメチルアミノピリジン (0.004 g、0.0030ミリモル) を加えた。反応物を4時間かけて室温に温め、その後、飽和NaHCO₃水溶液を加えることによって反応を止めた。混合物をEtOAcで3回洗浄し、合わせた有機物を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO₂、0~50%のEtOAc/ヘキサン) によって精製し、可能性のあるエステル双方と可能性のあるアミド双方の混合物 (¹H-NMRによる約5:1のエステル:アミドの比、132 mg、64%)を得た。HPLC (Phenomenex、SiO₂ Luna, 21×250 mm, 15%のEtOAc/Hexane, 16 mL/min; HPLC保持時間: 25.6分(エステル1)及び41.2分(エステル2)を用いて混合物の分離を達成した。

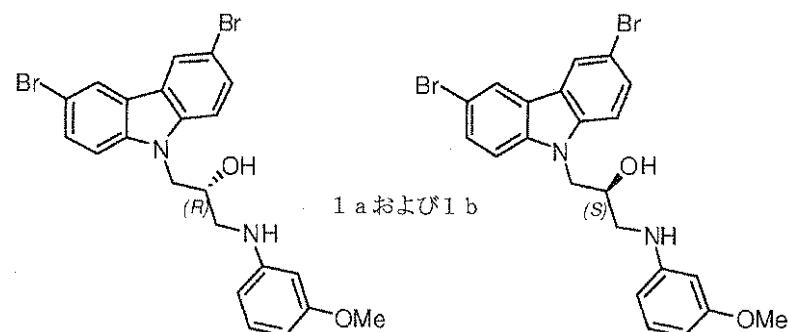
エステル1: ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.11 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 7.45 (dd, 2H, J = 8.5 Hz), 7.24 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.05 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.32 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.12 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.05 (dd, 1H, J = 2.0, 2.5 Hz), 5.59 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.71 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.29 (ddd, 1H, J = 5.5, 13.5 Hz), 3.19 (s, 3H).

エステル2: ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.08 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 7.42 (dd, 2H, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.04 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.31 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.01 (dd, 1H, J = 2.0, 2.5 Hz), 5.63 (m, 1H), 4.49 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.82 (dd, 1H, J = 5.5, 6.0 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, J = 5.0, 13.5 Hz).

【0350】

工程4.S-及びR-1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オールの合成

【化21】



文献による手順 (Abad, J-L.; Casas, J.; Sanchez-Baeza, F.; Messeguer, A. J. Org. Chem. 1995, 60, 3648-3656) に従って、実施例3からのエステル1 (0.011 g、0.015ミリモル) を脱気したEt₂O (0.150 mL) に溶解し、0℃に冷却した。シリングを介して水素化リチウムアルミニウム (THF中1M、0.018 L、0.018ミリモル) を加え、反応物を20分間攪拌した。TLCによる完了の際、MeOHの添加によって反応を止め、45分間攪拌した。混合物をEtOAcとH₂Oの間で区分化した。水性層をEtOAcで3回洗浄し、合わせた有機物を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物をクロマトグラフ

10

20

30

40

50

イ (SiO₂、0 ~ 30%のEtOAc / ヘキサン) によって精製し、所望のアルコール (4.7 mg、64%)を得た。

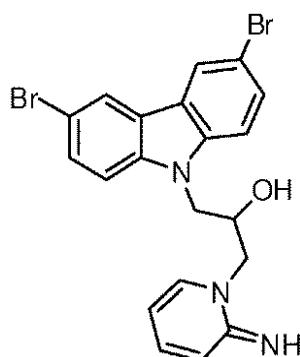
(エステル1から) []_D = +10° (c = 0.1, CH₂Cl₂)

(エステル2から) []_D = -14° (c = 0.1, CH₂Cl₂)

【0351】

実施例2.1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(2-イミノピリジン-1(2H)-イル)プロパン-2-オール

【化22】



80にて2日間の反応を除いて代表的手順2に従って実施例2を調製した。さらに精製することなく粗生成物を使用した。

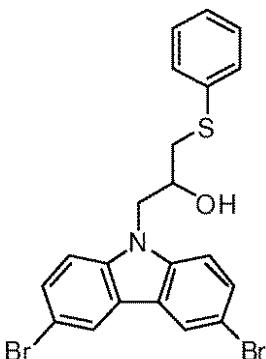
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.14 (2H, J = 1.9 Hz), 7.55 (dd, 2H, J = 1.9, 8.8 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.83 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 6.8), 6.32 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 5.65 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 4.39 (dm, 5H), 3.54 (d, 1H, J = 13.9 Hz)

MS (ESI), m/z : 観察値 473.9 (M+1)⁺ (C₂₀H₁₈Br₂N₃Oについての [M+1]⁺は 474.0 を必要とする)

【0352】

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

【化23】



室温にて3,6-ブロモ-9-(オキシラン-2-イルメチル-9H-カルバゾール (101.6 mg、0.27ミリモル) の5.0 mL MeOH溶液にベンゼンチオール (30 μL、0.29ミリモル) を加えた。反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で一晩攪拌した。出発物質の消費について1 c / ms によって反応物をモニターした。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水とブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.03 (d, 2H, J = 2.1 Hz), 7.48 (dd, 2H, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.33 - 7.20 (m, 7H), 4.33 (dd, 1H, J = 4.3, 14.9 Hz), 4.20 (dd, 1H, J = 6

10

20

30

40

50

. 9 , 1 4 . 9 H z) , 4 . 0 0 - 4 . 1 2 (m , 1 H) , 3 . 0 5 (d d , 1 H , J = 5 . 3 , 1 3 . 9 H z) , 2 . 9 3 (d d , 1 H , J = 7 . 2 , 1 3 . 9 H z) , 2 . 5 1 (b s , 1 H)

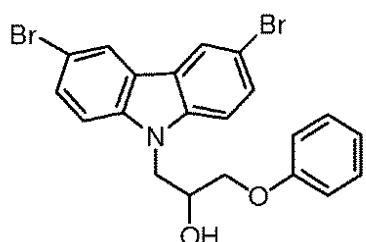
M S (E S I) , m / z : 観察値 : 5 0 5 . 9 [M + O - 1] ⁺ (C ₂₁ H ₁₇ Br ₂ N O S についての [M + O - 1] ⁻ は 5 0 4 . 9 を必要とする ; (M S 条件下で酸化は生じた ; N M R はスルホキシドと一致しなかった)

【 0 3 5 3 】

実施例 3 b . 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - フエノキシプロパン - 2 - オール

【 化 2 4 】

10



代表的手順 1 に従って、収率 6 1 % にてジブロモカルバゾールとフェノキシメチルオキシランから J N - 1 3 1 - 1 6 8 を調製した。

¹ H - N M R (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) 8 . 1 4 (d , 2 H , J = 1 . 9 H z) , 7 . 5 1 (d d , 2 H , J = 1 . 9 , 8 . 7 H z) , 7 . 3 6 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 1 2 7 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 0 0 (t , 1 H , J = 7 . 3 H z) , 6 . 8 7 (d d , 2 H , J = 0 . 8 , 8 . 9 H z) , 4 . 5 8 (d d , 1 H , J = 7 . 9 , 1 6 . 7 H z) , 4 . 4 1 - 4 . 4 9 (m , 2 H) , 4 . 0 0 (d d , 1 H , J = 4 . 4 , 9 . 6 H z) , 3 . 8 9 (d d , 1 H , J = 4 . 5 , 9 . 5 H z) , 2 . 3 8 (d = 1 H , J = 5 . 7 H z)

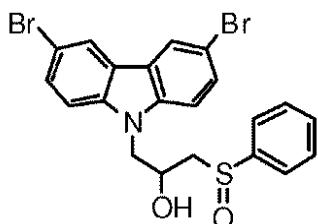
M S (E S I) , m / z : 5 1 7 . 9 [M + H C O O] ⁺ (C ₂₁ H ₁₇ Br ₂ N O ₂ についての [M + H C O O] ⁻ は 5 1 8 . 0 を必要とする) 。

【 0 3 5 4 】

実施例 3 c . 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フエニルスルフィニル) プロパン - 2 - オール

30

【 化 2 5 】



N a I O ₄ (5 . 1 4 g) の水溶液をシリカゲル (2 0 g) に加え、流動する固体物が得られるまで振盪した。チオエーテル (1 - 3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フエニルスルチオ) プロパン - 2 - オール (0 . 0 0 1 2 0 g , 0 . 0 2 4 4 ミリモル) と N a I O ₄ / シリカゲル (0 . 1 0 1 8 g N a I O ₄ , 0 . 1 2 2 ミリモル) を C H ₂ C l ₂ に懸濁した。T L C が出発物質の完全な消失を示すまで、密封したバイアル内で 4 時間、白色懸濁液を 5 0 ℃ にて加熱した。ヘキサン / E t O A c (1 : 9) を用いたシリカゲルクロマトグラフィに反応混合物を供し、ジアステレオマー 1 : 1 の混合物として収率 6 5 . 4 % にて生成物としての 0 . 0 0 8 1 g の白色固体を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) p p m = 2 . 3 9 (d d , J = 1 3 . 7 , 1 . 7 H z , 1 H ジアステレオマー - A) , 2 . 8 3 (d d , J = 1 3 . 2 , 2 . 9 H z , 1 H D i a s . B) , 2 . 9 7 (d d , J = 1 3 . 2 , 8 . 6 H z , 1 H D i a s t)

40

50

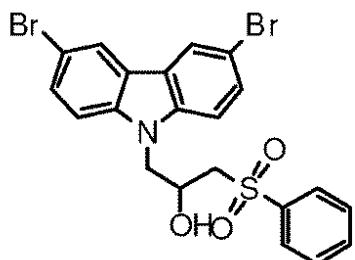
. B) 3 . 1 5 (d d , J = 1 3 . 7 , 9 . 3 H z , 1 H Diast . A) , 3 . 9 0 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H Diast . B) , 3 . 9 6 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H Diast . A) , 4 . 2 4 (d d , J = 1 5 . 0 , 6 . 3 H z , 1 H Diast . A) , 4 . 3 0 (d d , J = 1 5 . 2 , 6 . 7 , 1 H Diast . B) , 4 . 3 5 (d d , J = 1 5 . 2 , 6 . 0 H z , 1 H Diast . B) , 4 . 4 5 (d d , J = 1 5 . 1 , 6 . 4 H z , 1 H Diast . B) , 4 . 6 5 - 4 . 5 5 (m , 1 H Diast . A) 4 . 8 7 - 4 . 7 6 (m , 1 H Diast . B) 7 . 1 6 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H Diast . A) 7 . 3 4 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H Diast . B) 7 . 6 0 - 7 . 3 0 (m , 7 H Diast . A + 7 H Diast . B) 8 . 0 8 (d , J = 1 . 9 H z , 2 H Diast . A) 8 . 1 3 (d , J = 1 . 9 H z , 2 H Diast . B) 10)

MS (E S I) m / z : 5 4 9 . 9 [M + H C O O] ⁺ (C ₂ ₁ H ₁ ₇ Br ₂ N O ₂ S について [M + C H O O] ⁻ は 5 4 9 . 9 を必要とする) 。

【 0 3 5 5 】

実施例 3 d . 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フエニルスルホニル) プロパン - 2 - オール

【 化 2 6 】



20

チオエーテル (1 - 3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フエニルスルチオ) プロパン - 2 - オール (0 . 0 1 1 3 g 、 0 . 0 2 3 0 ミリモル) の 0 . 5 m L C H ₂ C l ₂ 溶液に、 m C P B A (c a . 7 7 % 純度、 0 . 0 1 2 9 g 、 0 . 0 5 7 5 ミリモル) の 0 . 5 m L C H ₂ C l ₂ 溶液を一滴ずつ加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。粗反応混合物を 9 m L の E t ₃ N で中和し、 3 0 分間攪拌し、次いで E t O A c 30 3 0 m L で希釈し、 3 0 m L の飽和 N a H C O ₃ で 3 回及び 3 0 m L のブラインで 1 回洗浄した。無水 N a ₂ S O ₄ 上で有機層を乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、それをヘキサン / E t O A c (3 : 7) を用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して生成物として白色の固体物 (0 . 0 1 2 0 g 、 収率 9 9 . 7 %) を得た。

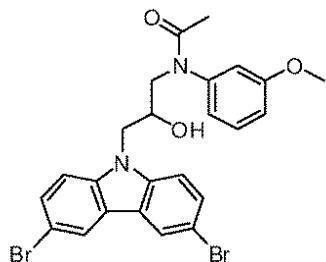
¹ H - N M R (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) p p m 3 . 1 5 (d d , J = 1 4 . 2 , 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 2 1 - 3 . 3 1 (m , 2 H) , 4 . 3 8 (d , J = 6 . 3 H z , 2 H) , 4 . 6 0 - 4 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 6 (m , 4 H) , 7 . 6 0 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 7 9 (d d , J = 8 . 4 , 1 . 2 H z , 2 H) , 8 . 1 1 (d , J = 1 . 9 H z , 2 H)

MS (E S I) m / z : 5 6 5 . 9 [M + H C O O] ; 5 4 3 . 7 [M + N a] ⁺ (C ₂ ₁ H ₁ ₇ Br ₂ N O ₃ S についての [M + H C O O] ⁻ は 5 9 5 . 9 を必要とする ; [M + N a] ⁺ は 5 4 3 . 9 を必要とする) 40

【 0 3 5 6 】

実施例 4 . N - (3 - ((3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) アセトアミド

【化27】



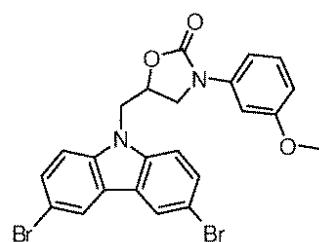
文献による手順 (Morcuende, A.; Ors, M.; Valverde, S.; Herradon, B. J. Org. Chem. 1996, 5264-5270) に従って、トリエチルアミン (14 μL、0.10ミリモル) と塩化アセチル (8 μL、0.11ミリモル) を、1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール (53mg、0.11ミリモル) と酸化ジブチリチン (2.2mg、0.022ミリモル) の無水トルエン (1.5mL) 中の非均質混合物に加えた。反応容器を窒素でパージし、密封し、マイクロ波照射のもとで 150 °C にて 9 分間加熱した。1c / ms によって反応をモニターし、出発物質はすべて消費された。非均質溶液を真空下で濾過し、白色の固体を得た。精製することなく粗生成物を使用した。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.09 (2H, J = 1.6 Hz), 7.52 (dd, 2H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.26 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 2.5, 8.4 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 1.3, 7.7 Hz), 6.62 (s, 1H,), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, 2H, J = 2.6, 6.0 Hz), 3.94 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J = 2.3, 14.0 Hz), 1.9 (s, 3H)
MS (ESI), m/z: 544.9 (M+1)⁺ (C₂₄H₂₂Br₂N₂O₃についての [M+1]⁺ は 545.0 を必要とする)。

【0357】

実施例 5.5 - ((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-オキサゾリジン-2-オン

【化28】



j n 128-186 (550mg、0.11ミリモル) とインジウム粉末 (3.5mg、0.030ミリモル) のアセトニトリル (3.0mL) 中の攪拌している溶液にメチルクロロホルムート (10 μL、0.13ミリモル) を加え、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。さらに 3.1mg (0.027ミリモル) のインジウムと 20 μL (2.6当量) のメチルクロロホルムートを加えた。数時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。20 ~ 40 % の酢酸エチル / ヘキサンにてフラッシュクロマトグラフィによって炭酸メチルを精製した。炭酸塩 (21.3mg、0.038ミリモル) とメタノール (1.0mL) の溶液にナトリウムメトキシド (3.0mL) を加えた。常温にて 1 時間後、溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水とブラインで洗浄し、濃縮した。

¹H-NMR (CD₃COCD₃, 500 MHz) δ 8.40 (s, 2H), 7.78 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.23-7.20 (m, 4H)

. 2 . 8 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (d , 1 H , J = 8 . 3 H z) , 6 . 7 0 (d , 1 H , J = 8 . 3 H z) , 5 . 2 4 - 5 . 3 1 (m , 1 H) , 5 . 0 0 (d d , 1 H , J = 7 . 9 , 1 5 . 7 H z) , 4 . 9 1 (d d , 1 H , J = 3 . 2 , 1 5 . 8 H z) , 4 . 3 8 (t , 1 H , J = 9 . 3 H z) , 4 . 0 5 (m , 1 H) , 3 . 7 8 (s , 3 H)

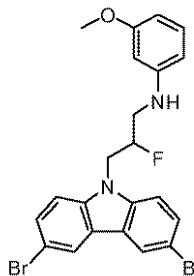
M S (E S I) , m / z : 5 2 8 . 9 (M + 1) ⁺ . (C ₂₃ H ₁₉ Br ₂ N ₂ O ₃ についての [M + 1] ⁺ : 計算値 5 2 9 . 0) 。

【 0 3 5 8 】

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

【 化 2 9 】

10



1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール (0 . 1 0 2 g , 0 . 2 0 3 ミリモル) の 6 . 0 mL 無水 D C M 溶液に - 7 8 にて D A S T [(E t ₂ N S F ₃) 0 . 1 2 m l , 0 . 9 1 6 ミリモル] を一滴ずつ加えた。反応物を - 7 8 にて 1 時間攪拌し、その後 5 時間かけて 0 までゆっくり温めた。リン酸緩衝液 (p H = 8) の添加によって反応を止め、 D C M で抽出した。水性相を 1 0 mL の D C M で 2 回抽出した。あわせた有機物を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。 S i O ₂ (2 0 % E T O A c / ヘキサン / 0 . 2 % T E A) でのフラッシュクロマトグラフィによって粗精製の反応物質を精製した。 4 0 % E t O A c / ヘキサン (+ 0 . 1 % T E A) によって、所望のフッ素化生成物を含有する分画をさらに精製した。 5 . 7 mg の所望の生成物を単離した。

20

¹ H - N M R (C D C l ₃ , 5 0 0 M H z) 8 . 1 6 (2 H , J = 2 . 0 H z) , 7 . 5 6 (d d , 2 H , J = 1 . 9 , 8 . 7 H z) , 7 . 3 1 (d , 2 H , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 1 (t , 1 H , J = 8 . 1 H z) , 6 . 3 6 (d d , 1 H , J = 2 . 2 , 8 . 1 H z) , 6 . 2 3 (d d , 1 H , J = 2 . 0 , 8 . 0 H z) , 6 . 1 5 (t , 1 H , J = 2 . 3 H z) , 5 . 1 1 (d d d d , 1 H , J = 4 . 6 , 5 . 8 , 1 0 . 4 , 4 7 . 7 H z) , 4 . 6 0 (m , 2 H) , 4 . 3 9 (d m , 2 H) , 3 . 9 5 (t , 1 H , J = 6 . 3 H z) , 3 . 7 5 (s , 3 H)

30

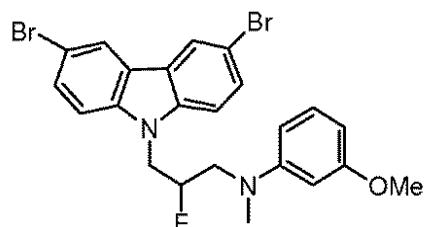
M S (E S I) , m / z : 5 0 4 . 9 (M + 1) ⁺ . (C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ F N ₂ O についての [M + 1] ⁺ : 計算値 5 0 5 . 0) 。

【 0 3 5 9 】

実施例 6 b . N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - メトキシ - N - メチルアニリン

40

【 化 3 0 】



実施例 6 a で使用したのと同様の手順を用いて、 7 1 % の収率にて実施例 6 b を合成した。

50

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.13 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.54 (dd, 2H, J = 1.9, 8.8 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.12 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 6.32 (dd, 1H, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.26 (dd, 1H, J = 2.3, 8.0 Hz), 6.17 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.10 (dddd, 1H, J = 4.6, 6.4, 10.7, 48.5 Hz), 4.37-4.48 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.53 (td, 1H, J = 6.9, 15.9 Hz), 2.99 (s, 3H).

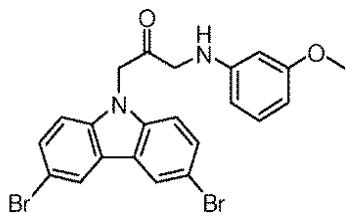
MS (ESI), m/z: 518.9 [M+1]⁺ (C₂₃H₂₁Br₂FN₂Oについての[M+H]⁺は519.0を必要とする)。

10

【0360】

実施例7a. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オン

【化31】



20

1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール (1.02 g、2.02ミリモル) のDMSO (21 mL) 中の攪拌している溶液にトリエチルアミン (1.65 mL、11.8ミリモル) を加えた。溶液を30分間攪拌し、次いでイオウトリオキシドピリジン錯体 (0.659 g、4.14ミリモル) を加えた。一晩攪拌した後、追加のトリエチルアミン (1.0 mL、7.17ミリモル) 加え、その1時間後、イオウトリオキシドピリジン錯体 (0.663 mg、4.17ミリモル) を加えた。1時間攪拌した後、橙色の溶液を約150 mLの酢酸エチルで希釈し、水、次いでブラインで数回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、茶色の泡状物を得た。SiO₂ 100% (CH₂Cl₂+0.2%TEA) でのフラッシュクロマトグラフィによって高いR_fのケトン (チオエーテル、18%) と低いR_fのケトン (収率4%)を得た。

30

主な生成物: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.18 (2H, J = 1.9 Hz), 7.56 (dd, 2H, J = 1.9, 8.7 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.30 (dd, 1H, J = 2.3, 8.2 Hz), 6.07 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 5.08 (s, 2H,), 4.41 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 3.90 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 3.72 (s, 3H)

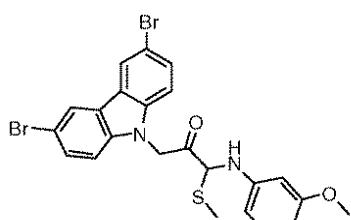
MS (ESI), m/z: 500.9 (M+1)⁺ (C₂₂H₁₈Br₂N₂O₂についての[M+1]⁺は501.0を必要とする)。

40

【0361】

実施例7b. 3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-1-(3-メトキシフェニルアミノ)-1-(メチルチオ)プロパン-2-オン

【化32】



実施例7aに記載された手順に従って、微量生成物として7bを単離した。

50

少ない生成物 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 8.16 (d, 2H , $J = 2.0\text{Hz}$), 7.55 (dd, 2H , $J = 1.7, 8.8\text{Hz}$), 7.25 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.12 (t, 1H , $J = 8.4\text{Hz}$), 6.39 (dd, 1H , $J = 2.2, 8.2\text{Hz}$), 6.33 (dd, 1H , $J = 2.2, 8.0\text{Hz}$), 6.29 (t, 1H , $J = 2.2\text{Hz}$), 5.50 (d, 1H , $J = 18.0\text{Hz}$), 5.22 (d, 1H , $J = 18.4\text{Hz}$), 5.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H , 交換可能), 3.76 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)

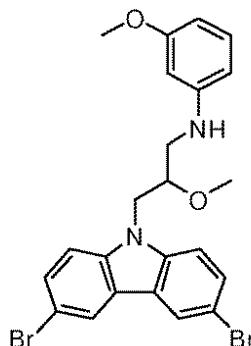
$\text{ESI m/z } 498.9 [\text{M-SMe} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての $[\text{M-SMe} + \text{H}]^+$ は 499.0 を必要とする)。 10

$\text{HRMS m/z : } 546.9675 [\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての $[\text{M} + \text{H}]^+$ は 545.9612 を必要とする)。

【0362】

実施例 8 . $\text{N} - (3 - (3,6 - \text{ジブロモ} - 9\text{H} - \text{カルバゾール} - 9 - \text{イル}) - 2 - \text{メトキシプロピル}) - 3 - \text{メトキシアニリン}$

【化33】



1 - (3,6 - デブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール (99.3mg 、 0.20ミリモル) の DMF (0.5mL 、 0.39M) 中の攪拌している溶液に、水素化ナトリウム (9.0mg 、 0.23ミリモル) を加えた。室温にて約 70 分間溶液を攪拌し、その後、ヨウ化メチレン (1.4mL 、 0.22モル) の DMF (1.0mL) 溶液を一滴ずつ加えた。出発物質の消費及び O と N - メチル生成物について $1\text{c}/\text{ms}$ によって反応をモニターした。室温で 2.5 時間攪拌した後、変換は約 30% であり、約 5% の N - メチル生成物が形成された。N - Me と O - Me の増加が認められ、変換が約 50% になった時点で反応を止めた。茶色の溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び最終的にはブラインで数回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。調製用 TLC $30\% \text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ によって混合物を精製した。 30

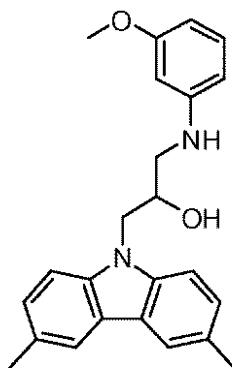
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 8.13 (s, 2H), 7.51 (dd, 2H , $J = 1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.31 (d, 2H , $J = 8.7\text{Hz}$), 7.09 (t, 1H , $J = 8.2\text{Hz}$), 6.33 (dd, 1H , $J = 2.3, 8.3\text{Hz}$), 6.21 (dd, 1H , $J = 2.1, 8.0\text{Hz}$), 6.12 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.09 (m, 2H) 40

$\text{MS} (\text{ESI})$, $m/z : 516.9 (\text{M} + 1)^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ についての $[\text{M} + 1]^+$ は 517.0 を必要とする)。

【0363】

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

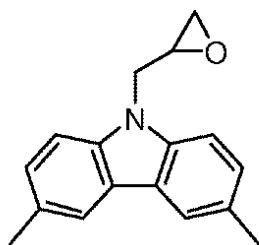
【化34】



10

工程1.3, 6-ジメチル-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールの合成

【化35】



20

代表的手順1に従って、3,6-ジメチルカルバゾール (Beyer, M.; Fritscher, J.; Feresin, E.; Schiemann, O. J. Org. Chem. 2003, 68, 2209-2215) を収率69%にてエピクロロヒドリンに加えた。

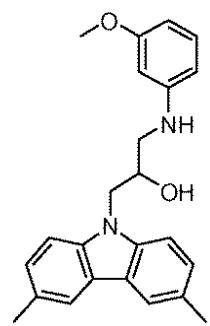
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.84 (d, 2H, J = 1.0 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.26 (dd, 2H, J = 1.0, 8.5 Hz), 4.54 (dd, 1H, J = 3.5, 16.0 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 4.5, 16.0 Hz), 3.30 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, J = 4.0, 5.0 Hz), 2.52 (s, 6H), 2.51 (m, 1H)

30

【0364】

工程2.1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールの合成

【化36】



40

代表的手順2に従って、調製用TLCによる精製に従って、22%にて、3,6-ジメチル-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールを調製した。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.84 (d, 2H, J = 0.5 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.28 (dd, 1H, J = 2.5, 8.0 Hz)

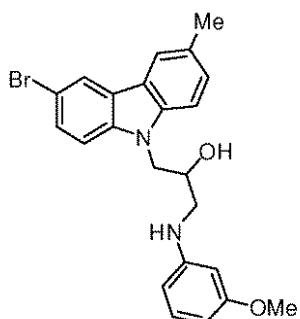
50

) , 6.21 (dd, 1H, J = 2.5, 8.0 Hz), 6.12 (dd, 1H, J = 2.0, 2.5 Hz), 4.39 (m, 3H), 4.01 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H, J = 3.0, 11.5 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 6.5, 13.0 Hz), 2.51 (s, 6H), 2.13 (br s, 1H)
ESI m/z 375.2 ([M + H]⁺, C₂₄H₂₇N₂O₂ は 375.2 を必要とする)

【0365】

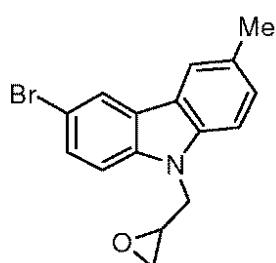
実施例 10.1 - (3 - ブロモ - 6 - メチル - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化37】



工程 1.3 - ブロモ - 6 - メチル - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9H - カルバゾールの合成

【化38】



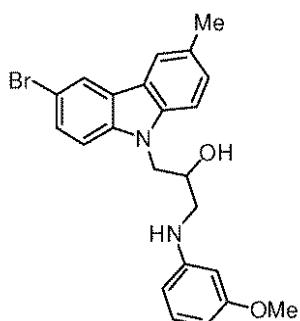
代表的手順 2 に従って、収率 74 % にて実施例 14 を調製した。

¹H - NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.13 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 4.57 (dd, 1H, J = 3.0, 15.5 Hz), 4.29 (dd, 1H, J = 5.0, 15.5 Hz), 3.29 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, J = 4.0, 4.5 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.48 (dd, 1H, J = 2.5, 4.5 Hz)

【0366】

工程 2.1 - (3 - ブロモ - 6 - メチル - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オールの合成

【化39】



10

30

40

50

代表的手順 2 に従って、収率 41 %にて、3 - プロモ - 6 - メチル - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9H - カルバゾールから実施例 15 を調製した。

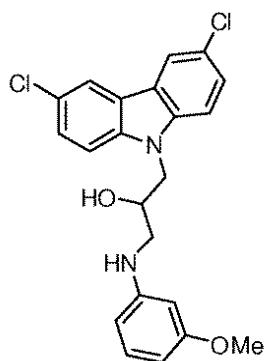
¹H - NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.29 (br s, 1H), 7.06 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 6.29 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 4.37 (m, 3H), 3.99 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, J = 3.5, 13.5 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 6.5, 13.5 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H)

ESI m/z 439.1 ([M + H]⁺, C₂₃H₂₄BrN₂O₂) は 439.1 を必要とする)

【0367】

実施例 11.1 - (3,6 -ジクロロ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化40】

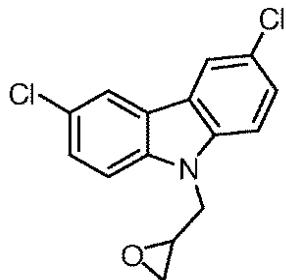


10

20

工程 1.3, 6 -ジクロロ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9H - カルバゾールの合成

【化41】



30

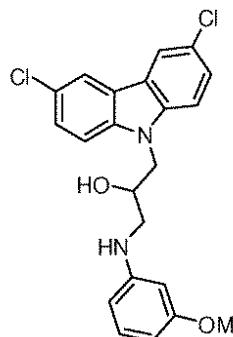
代表的手順 1 に従って、収率 23 %にて 3,6 -ジクロロ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9H - カルバゾールを調製した。

¹H - NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.92 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 7.40 (dd, 2H, J = 1.8, 9.0 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.59 (dd, 1H, J = 3.0, 16.2 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 5.4, 16.2 Hz), 3.27 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H, J = 4.2, 4.8 Hz), 2.46 (dd, 1H, J = 2.4, 4.8 Hz)

【0368】

工程 2.1 - (3,6 -ジクロロ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オールの合成

【化42】



10

代表的手順2に従って、37%の収率にて3,6-ジクロロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾールから1-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オールを調製した。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.95 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 7.38 (dd, 2H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.30 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.20 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.11 (dd, 1H, J = 2.0, 2.5 Hz), 4.30-4.35 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H, J = 3.5, 13.0 Hz), 3.13 (dd, 1H, J = 6.5, 13.0 Hz)

20

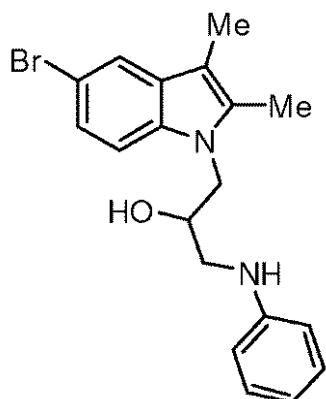
¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 161.0, 149.3, 139.7, 130.4 (2C), 126.9 (2C), 125.5 (2C), 123.4 (2C), 120.4 (2C), 110.5 (2C), 106.7, 103.8, 99.8, 69.6, 55.3, 48.0, 47.5.

ESI m/z 415.0 ([M+H]⁺, C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ は 415.1 を必要とする)

【0369】

実施例 12.1-(5-ブロモ-2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

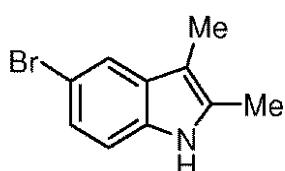
【化43】



30

工程 1.5-ブロモ-2,3-ジメチル-1H-インドールの合成

【化44】



40

文献による手順 (Gundersen, E. G. U.S. Patent App. Publ. US 2005/070592) に従つて塩酸4-ブロモフェニルヒドラジン (0.300 g, 1.342ミリモル) のEtOH

50

(3.8 mL) 溶液に 2 - プタノン (0.11 mL、1.278 ミリモル) を加えた。混合物を 22 時間加熱して還流し、真空で濃縮し、EtOAc と 1N の HCl の間で区分化した。有機層を H₂O と飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO₂、0~20% の EtOAc / ヘキサン) によって精製してピンク色の粉末として所望のインドールを得た (200 mg、67%)。

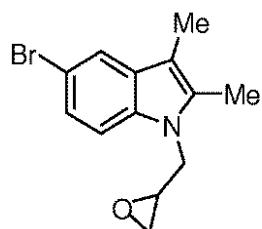
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.69 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.09 (dd, 1H, J = 0.5, 8.5 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.15 (d, 3H, J = 0.5 Hz)

ESIm/z 224.0 ([M + H]⁺, C₁₀H₁₁BrN は 224.0 を必要とする)

【0370】

工程 2.5 - ブロモ - 2,3 - ジメチル - 1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 1H - インドールの合成

【化45】



10

20

代表的手順 1 に従って、収率 48% にて、5 - ブロモ - 2,3 - ジメチル - 1H - インドールから 5 - ブロモ - 2,3 - ジメチル - 1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 1H - インドールを調製した。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.58 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 3.0, 16.0 Hz), 4.09 (dd, 1H, J = 4.5, 16.0 Hz), 3.17 (m, 1H), 2.72 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.35 (dd, 1H, J = 3.0, 5.0 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

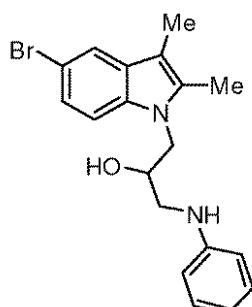
30

ESIm/z 280.0 ([M + H]⁺, C₁₃H₁₅BrNO は 280.0 必要とする)

【0371】

工程 3.1 - (5 - ブロモ - 2,3 - ジメチル - 1H - インドール - 1 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オールの合成

【化46】



40

代表的手順 2 に従って、収率 39% にて 5 - ブロモ - 2,3 - ジメチル - 1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 1H - インドールから 1 - (5 - ブロモ - 2,3 - ジメチル - 1H - インドール - 1 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オールを調製し

50

た。

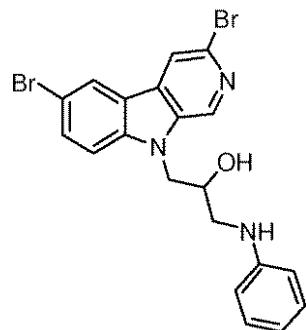
¹H - NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.58 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.17 (dd, 2H, J = 7.0, 8.5 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.75 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 6.60 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.17 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H, J = 3.0, 8.5 Hz), 3.12 (dd, 1H, J = 7.0, 13.0 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
¹³C - NMR (CDCl₃, 125 MHz) 147.9, 135.1, 134.3, 130.6, 129.6 (2C), 123.6, 120.9, 118.6, 113.7 (2C), 112.5, 110.5, 107.1, 69.9, 47.7, 47.4, 10.7, 9.0

ESI m/z 373.0 ([M + H]⁺, C₁₉H₂₂BrN₂O は 373.1 を必要とする)

【0372】

実施例 13.1 - (3,6-ジブロモ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-9-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

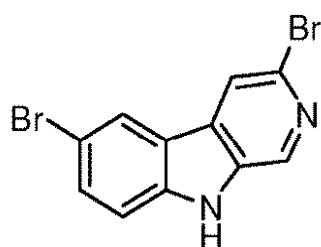
【化47】



20

工程 1.3.6 - ジブロモ - - カルボリンの合成

【化48】



30

文献による手順 (Ponce, M. A.; Erra-Balsells, R. J. *Heterocyclic Chem.* 2001, 38, 1087) に従って、 - カルボリン (0.100 g, 0.959 ミリモル) と SiO₂ (1.00 g) を CH₂Cl₂ (15 mL) に懸濁した。N-ブロモスクシンイミド (0.212 g, 1.189 ミリモル) を CH₂Cl₂ (15 mL) に溶解し、光の非存在下でシリングを介して溶液をカルボリン混合物にゆっくり加えた。常温にて反応物を 2.5 時間攪拌し、その後、シリカゲルを濾別し、CH₂Cl₂ で 3 回洗浄した。合わせた有機層を 0.1 M の NaOH と飽和 NaCl 水溶液で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。クロマトグラフィ (SiO₂、0 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) によって粗生成物を精製して、所望の 3,6-ジブロモ化カルボリン (25 mg, 13%)、ならびに 6,8-ジブロモ化カルボリン (15 mg, 8%) とトリブロモ化カルボリン (36 mg, 19%) を得た。

40

¹H - NMR (d₆-DMSO, 500 MHz) 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 1.5, 9.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

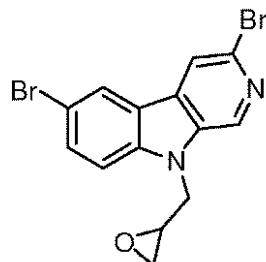
50

E S I m / z 3 2 6 . 9 ([M + H] ⁺ , C ₁₁H ₇Br ₂N ₂ は 3 2 6 . 9 を必要とする)

【 0 3 7 3 】

工程 2 . 3 , 6 - ジブロモ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドールの合成

【 化 4 9 】



10

代表的手順 1 に従って、収率 7 3 % にて、3 , 6 - ジブロモ - 9 - カルボリンから 3 , 6 - ジブロモ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドールを調製した。

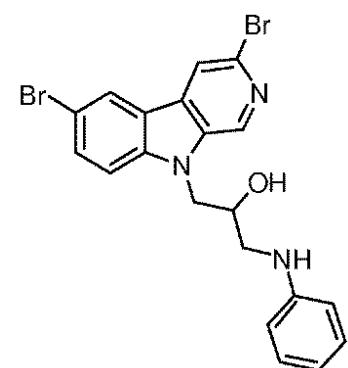
¹ H - N M R (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) 8 . 6 2 (d , 1 H , J = 0 . 8 H z) , 8 . 1 7 (d , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 8 . 0 2 (d , 1 H , J = 1 . 2 H z) , 7 . 6 9 (d d , 1 H , J = 2 . 0 , 8 . 8 H z) , 7 . 4 1 (d , 1 H , J = 8 . 8 H z) , 5 . 3 4 (b r s , 1 H) , 4 . 7 3 (d d , 1 H , J = 2 . 4 , 1 6 . 0 H z) , 4 . 2 7 (d d , 1 H , J = 5 . 2 , 1 6 . 0 H z) , 3 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 8 3 (d d , 1 H , J = 4 . 0 , 4 . 4 H z) , 2 . 4 9 (d d , 1 H , J = 2 . 4 , 4 . 4 H z) .

E S I m / z 3 8 2 . 9 ([M + H] ⁺ , C ₁₄H ₁₁Br ₂N ₂O は 3 8 2 . 9 を必要とする)

【 0 3 7 4 】

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

【 化 5 0 】



30

代表的手順 2 に従って、調製用 T L C による精製の後、1 4 % の収率にて、3 , 6 - ジブロモ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドールから 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 9 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オールを調製した。

¹ H - N M R (C D C l ₃ , 5 0 0 M H z) 8 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (d , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (d d , 1 H , J = 1 . 5 , 9 . 0 H z) , 7 . 4 0 (d , 1 H , J = 9 . 0 H z) , 7 . 1 8 (d d , 2 H , J = 7 . 5 H z) , 6 . 7 6 (t , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 6 . 6 3 (d , 2 H , J = 8 . 5 H z) , 5 . 3 3 (b r s , 1 H) , 4 . 3 8 - 4 . 4 9 (m , 3 H) , 3 . 3 7 (d d , 1 H , J = 4 . 0 , 1 3 . 0 H z) , 3 . 2 1 (d d , 1 H , J = 7 . 0 , 1 3 . 0 H z) .

40

50

H z)

¹³C - NMR (CDCl₃, 125 MHz) 147.7, 141.2, 137.0, 132.6, 132.5, 130.9, 130.1, 129.7 (2C), 125.0, 122.0, 119.0, 118.6, 113.8 (2C), 113.4, 111.9, 69.6, 48.1, 47.9

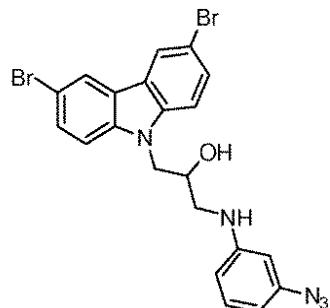
ESIm / z 475.9 ([M + H]⁺, C₂₀H₁₈Br₂N₃O は 476.0 を必要とする)

【0375】

実施例 14.1 - (3 - アジドフェニルアミノ) - 3 - (3,6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

10

【化51】



20

代表的手順 2 に従って、収率 14 % にて実施例 14 を調製した。

¹H - NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.13 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 7.53 (dd, 2H, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.12 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.44 (dd, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 6.36 (dd, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 6.20 (dd, 1H, J = 2.0 Hz), 4.35 - 4.41 (m, 3H), 4.10 (br s, 1H), 3.31 (dd, 1H, J = 3.0, 13.0 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 6.5, 13.0 Hz), 2.11 (br s, 1H)

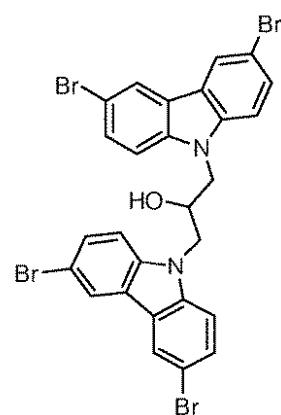
ESIm / z 513.9 ([M + H]⁺, C₂₁H₁₈Br₂N₅O は 514.0 を必要とする)

30

【0376】

実施例 15.1, 3 - ピス (3,6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

【化52】



40

3,6 - ジブロモカルバゾール (0.050 g, 0.154 ミリモル) を DMF (1.5 mL) に溶解し、0 に冷却した。NaH (鉛物油に 60 % で分散、0.007 g, 0.169 ミリモル) を加え、0 にて反応物を 45 分間攪拌した。3,6 - ジブロモ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9H - カルバゾール (0.059 g, 0.154 ミリモル) を加え、常温にて 24 時間、反応物を攪拌した。TLC による出発物質の消費の

50

際、反応物を EtOAc と H₂O の間で区分化した。水性層を EtOAc で 3 回洗浄し、合わせた有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。クロマトグラフィ (SiO₂、0 ~ 50 % の EtOAc / ヘキサン) によって粗生成物を精製して、所望の生成物 (37 mg、34 %) を得た。

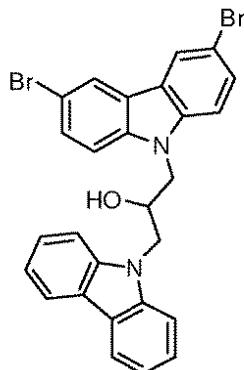
¹H-NMR (アセトン-d₆, 400 MHz) δ 8.36 (d, 4H, J = 2.0 Hz), 7.64 (d, 4H, J = 8.8 Hz), 7.56 (dd, 4H, J = 2.0, 8.8 Hz), 4.72 (m, 5H), 2.78 (br s, 1H)

ESI m/z 747.0 ([M + CO₂H]⁺, C₂₈H₁₉Br₄N₂O₃ は 746.8 を必要とする)

【0377】

実施例 16. 1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

【化 53】



実施例 15 を調製するのに用いたものと類似の手順に従って、収率 48 % にて実施例 16 を調製した。

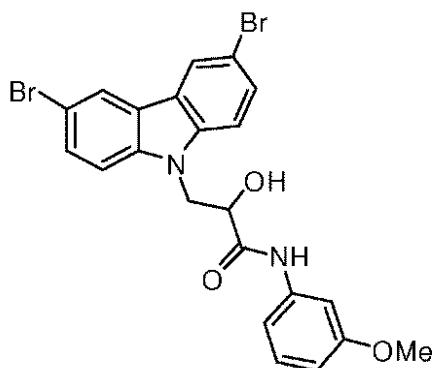
¹H-NMR (アセトン-d₆, 400 MHz) δ 8.36 (m, 2H), 8.14 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.55 (s, 2H), 7.42 (dt, 2H, J = 1.2, 7.2 Hz), 7.20 (dt, 2H, J = 0.8, 7.2 Hz), 4.76 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 4H), 2.77 (br s, 1H).

ESI m/z 591.0 ([M + CO₂H]⁺, C₂₈H₂₁Br₂N₂O₃ は 591.0 を必要とする)。

【0378】

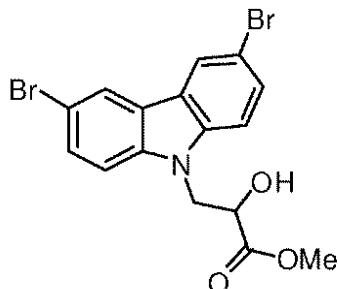
実施例 17. 3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)プロパンアミド

【化 54】



工程 1. メチル 3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートの合成

【化55】



3,6-ジブロモカルバゾール(0.300 g、0.923ミリモル)をD M F (1.2 mL)に溶解し、0に冷却した。Na H (鉱物油に60%で分散、0.074 g、1.846ミリモル)を加え、0にて反応物を1時間攪拌した。メチルグリシデート(0.471 g、4.615ミリモル)を加え、反応物を攪拌し、3.5時間かけて常温に温めた。TLCによる完了の際、反応混合物をE t O A cとH₂Oの間で区分化した。水性層をE t O A cで3回抽出し、合わせた有機物を飽和Na C 1水溶液で洗浄し、N a₂S O₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。クロマトグラフィ(SiO₂、0~30%のE t O A c / ヘキサン)によって粗生成物を精製して、所望の生成物(125 mg、32%)を得た。

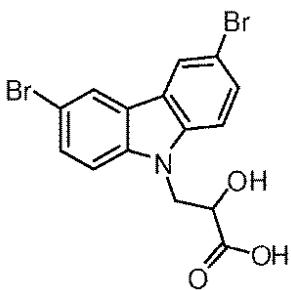
¹H - NMR (C D C l₃, 500 MHz) 8.10 (d, 2 H, J = 2.0 Hz), 7.53 (dd, 2 H, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.36 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 4.63-4.55 (m, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 2.94 (d, 1 H, J = 5.5 Hz).

E S I m/z 425.8 ([M + H]⁺, C₁₆H₁₄Br₂NO₃は425.9を必要とする)

【0379】

工程2.3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸の合成

【化56】



E t O H (2.6 mL)中のメチル3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート(0.055 g、0.129ミリモル)の懸濁液にN a O H (0.64 mL、H₂Oにおける1M溶液)を加え、反応物を常温にて2.5時間攪拌した。反応物を真空で濃縮し、残留物を1NのH C 1水溶液で酸性化した。混合物をE t O A cで抽出し(3回)、合わせた有機物を飽和Na C 1水溶液で洗浄し、N a₂S O₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮して、白色固体物(53 mg、99%)としての所望の生成物を得た。

¹H - NMR (C D C l₃, 500 MHz) 8.10 (d, 2 H, J = 1.5 Hz), 7.52 (dd, 2 H, J = 1.5, 8.5 Hz), 7.40 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 4.68 (m, 2 H), 4.60 (dd, 1 H, J = 6.5, 15.5 Hz).

E S I m/z 411.9 ([M + H]⁺, C₁₅H₁₂Br₂NO₃は411.9を必要とする)

【0380】

工程3.3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-

10

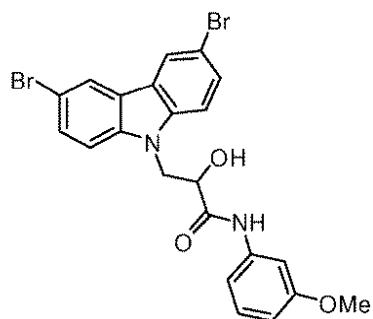
20

30

40

50

N - (3 - メトキシフェニル) プロパンアミドの合成
【化 5 7】



10

3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン酸 (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 6 1 ミリモル) を無水 C H ₂ C l ₂ に懸濁し、 0 °C に冷却した。塩化チオニル (0 . 0 0 5 mL 、 0 . 0 7 3 ミリモル) を一滴ずつ加え、 反応物を 0 °C にて 1 時間攪拌した。 m - アニシン (0 . 0 0 8 mL 、 0 . 0 7 3 ミリモル) と E t ₃ N (0 . 0 1 0 mL 、 0 . 0 7 3 ミリモル) を加え、 2 . 5 時間かけて反応物を常温に温めた。完了の際、 溶液を E t O A c と H ₂ O の間で区分化した。水性層を E t O A c で 3 回洗浄し、 合わせた有機物を飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、 濾過し、 真空にて濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (S i O ₂ 、 0 ~ 3 0 % の E t O A c / ヘキサン) によって精製し、 所望の生成物 (1 5 mg 、 4 8 %) を得た。

20

¹ H - N M R (アセトン - d ₆ , 5 0 0 M H z) : 9 . 2 2 (b r s , 1 H) , 8 . 3 4 (d , 2 H , J = 1 . 5 H z) , 7 . 6 5 (d , 2 H , J = 8 . 5 H z) , 7 . 5 9 (d d , 2 H , J = 4 . 0 , 8 . 5 H z) , 7 . 4 2 (d d , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 7 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 2 0 (d d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 6 . 6 7 (d d , 1 H , J = 2 . 0 , 8 . 0 H z) , 5 . 5 6 (b r s , 1 H) , 4 . 8 2 (m , 1 H) , 4 . 7 3 (m , 2 H) , 3 . 7 7 (s , 3 H)

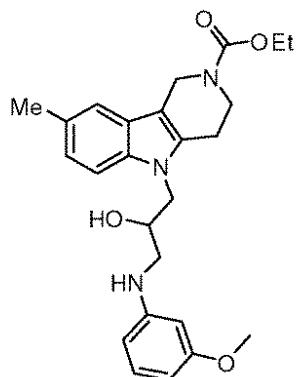
E S I m / z 5 1 4 . 9 ([M - H] ⁻ , C ₂ ₂ H ₁ ₇ Br ₂ N ₂ O ₃ は 5 1 5 . 0 を必要とする)

【 0 3 8 1 】

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

30

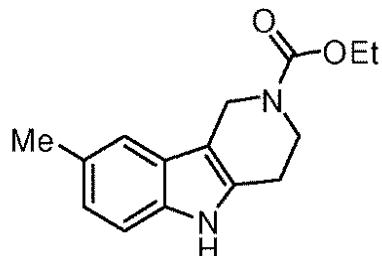
【化 5 8】



40

工程 1 . エチル - 8 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボキシレートの合成

【化 5 9】



文献による手順 (Harbert, C. A.; Plattner, J. J.; Welch, W. M.; Weissman, A.; Koe, B. K. J. Med. Chem. 1980, 23, 635-643) に従って、塩酸 p - トリルヒドラジン (10 0 . 5 0 0 g、3 . 1 5 ミリモル) と 1 - カルベトキシ - 4 - ピペリドン (0 . 1 8 mL 、1 . 1 7 ミリモル) を EtOH (0 . 8 8 0 mL) に懸濁し、2 時間加熱して還流した。反応混合物を加熱から外し、常温で一晩静置した。得られた混合物を濾過し、5 0 % EtOH 水溶液で洗浄してベージュの粉末 (2 5 9 mg、8 6 %) として所望の生成物を得た。

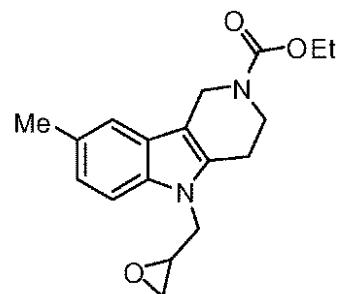
¹ H - NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7 . 7 3 (br s , 1 H) , 7 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 1 8 (d , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 6 . 9 6 (d , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 4 . 6 4 (br s , 2 H) , 4 . 1 8 (q , 2 H , J = 7 . 0 Hz) , 3 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 8 1 (br s , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 1 . 2 8 (t , 3 H , J = 7 . 0 Hz)

10

【0 3 8 2】

工程 2 . エチル - 8 - メチル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボキシレートの合成

【化 6 0】



20

30

エチル - 8 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボキシレート (0 . 0 2 5 g、0 . 0 9 7 ミリモル) を脱気した無水 THF に溶解し、- 7 8 ℃ に冷却した。n - BuLi (0 . 0 8 2 mL 、ヘキサン中 1 . 7 8 M) の溶液を一滴ずつ加え、反応物を - 7 8 ℃ にて 3 0 分間攪拌した。エピプロモヒドリン (0 . 0 1 6 mL 、0 . 1 9 4 ミリモル) を加え、反応物をゆっくり常温に温めた。3 . 5 時間後、エピプロモヒドリン (0 . 0 0 8 mL 、0 . 0 9 7 ミリモル) を加え、常温にて反応物を一晩攪拌した。完了の際、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて反応を止め、混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO₂ 、0 ~ 5 0 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製し、所望の生成物 (1 5 mg、4 9 %) を得た。

40

¹ H - NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 0 0 (d , 1 H , J = 8 . 5 Hz) , 4 . 6 5 (br s , 2 H) , 4 . 3 2 (dd , 1 H , J = 3 . 0 , 1 5 . 5 Hz) , 4 . 1 8 (q , 2 H , J = 7 . 0 Hz) , 4 . 0 8 (dd , 1 H , J = 5 . 0 , 1 5 . 5 Hz) , 3 . 8 5 (m , 2 H) , 3 . 1 8 (m , 1 H) , 2 . 8 1 (br s , 2 H) , 2 . 7 3 (dd , 1 H , J = 4 . 0 , 4 . 5 Hz) , 2 . 4 4 (s , 3 H) , 2 . 3 8 (br s , 1 H) , 1 . 2 9 (t , 3 H , J = 7 . 0 Hz)

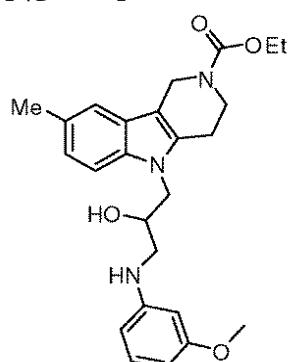
【0 3 8 3】

工程 3 . エチル 5 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニルアミノ) プロピル)

50

- 8 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (5 H)
- カルボキシレートの合成

【化 6 1】



10

文献による手順 (Chakraborti, A. K.; Rudrawar, S.; Kondaskar, A. Eur. J. Org. Chem. 2004, 3597-3600) に従って、LiBr (0.001 g, 0.010 ミリモル) と m - アニシジン (0.011 mL, 0.102 ミリモル) をエチル - 8 - メチル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボキシレート (0.032 g, 0.102 ミリモル) に加え、常温にて一晩激しく攪拌した。完了の際、反応物を EtOAc と H₂O の間で区分化し、有機層を橙色の油に濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィ (SiO₂、0 ~ 50 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製し、所望の生成物 (30 mg, 67 %) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.23 (br s, 1 H), 7.17 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.05 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.97 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 6.28 (dd, 1 H, J = 1.5, 8.0 Hz), 6.19 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.11 (br s, 1 H), 4.64 (br s, 2 H), 4.18 (m, 1 H), 4.16 (q, 2 H, J = 7.5 Hz), 4.12 (m, 1 H), 3.80 (br s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.23 (dd, 1 H, J = 3.5, 13.0 Hz), 3.07 (dd, 1 H, J = 7.5, 13.0 Hz), 2.83 (m, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.27 (t, 3 H, J = 7.0 Hz).

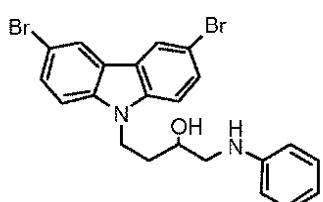
20

ESI m/z 438.2 ([M + H]⁺, C₂₅H₃₂N₃O₄ は 438.2 を必要とする)

【0384】

実施例 19 . 4 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 1 - (フェニルアミノ) ブタン - 2 - オール

【化 6 2】

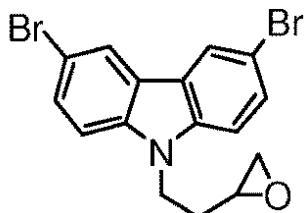


30

工程 1 . 3 , 6 - ジブロモ - 9 - (2 - オキシラン - 2 - イル) エチル) - 9 H - カルバゾールの合成

40

【化63】



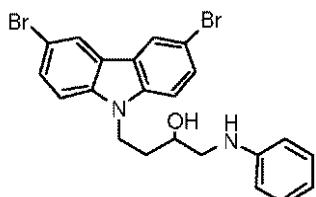
0.5 mL の D M F 溶液中の 3,6 - ジブロモカルバゾール (0.258 g、0.0795 ミリモル、1 当量) に粉碎した K O H (0.0054 g、0.0954 ミリモル、1.2 当量) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。0.5 mL の D M F 溶液中の 1 - ブロモ - 3,4 - エポキシブタン (0.0600 g、0.199 ミリモル) を混合物に一滴ずつ加え、室温にてそれを一晩攪拌した。粗反応物を 20 mL の E t O A c で希釈し、10 mL の水で 5 回洗浄した。有機層を無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、蒸発させて生成物として収率 97.9 % にて 31.2 mg の白色の固体を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃, 4 0 0 M H z) p p m 1 . 6 5 - 1 . 8 1 (m , 1 H), 2 . 1 3 - 2 . 2 7 (m , 1 H), 2 . 3 4 (d d , J = 4 . 8 8 , 2 . 6 4 H z , 1 H), 2 . 6 4 (d d , J = 4 . 7 8 , 4 . 0 5 H z , 1 H), 2 . 6 9 - 2 . 8 0 (m , 1 H), 4 . 2 6 - 4 . 5 4 (m , 2 H), 7 . 2 7 (d , J = 8 . 6 9 H z , 2 H), 7 . 5 0 (d d , J = 8 . 6 9 , 1 . 9 0 H z , 2 H), 8 . 0 8 (d , J = 1 . 9 0 H z , 2 H)

【0385】

工程 2.4 - (3,6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 1 - (フェニルアミノ)ブタン - 2 - オールの合成

【化64】



代表的手順 2 に従って、31 % の収率にて白色固体として実施例 19 を単離した。

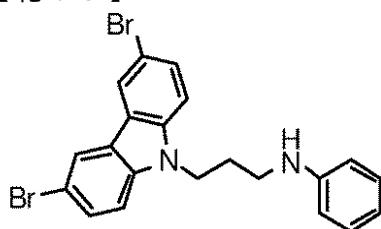
¹ H - N M R (C D C l ₃, 4 0 0 M H z) p p m 1 . 8 7 - 1 . 9 8 (m , 1 H), 2 . 0 5 - 2 . 1 4 (m , 1 H), 2 . 9 9 - 3 . 0 7 (d d , J = 1 3 . 2 4 , 3 . 4 3 H z , 1 H), 3 . 0 9 - 3 . 1 7 (d d , J = 1 3 . 2 4 , 8 . 2 7 H z , 1 H), 3 . 6 0 - 3 . 7 4 (m , 1 H), 4 . 3 9 - 4 . 4 8 (m , 1 H), 4 . 5 1 - 4 . 6 0 (m , 1 H), 6 . 5 7 (d , J = 7 . 7 1 H z , 2 H), 6 . 7 4 (t , J = 7 . 3 4 H z , 1 H), 7 . 1 5 (d d , J = 8 . 2 7 , 7 . 5 9 H z , 2 H), 7 . 3 8 (d , J = 8 . 6 9 H z , 2 H), 7 . 5 6 (d d , J = 8 . 6 9 , 1 . 9 0 H z , 2 H), 8 . 1 4 (d , J = 1 . 8 5 H z , 2 H)

m/z (E S I) : 486.9 (M + H ⁺) (C 22H20Br2N2O についての [M + 1] は 467.0 を必要とする)

【0386】

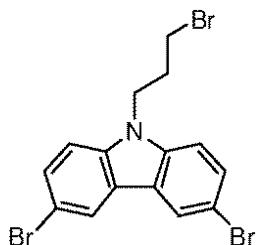
実施例 20 . N - (3 - (3,6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - プロピル) アニリン

【化65】



工程1.3, 6-ジブロモ-9-(3-ブロモプロピル)-9H-カルバゾールの合成

【化66】



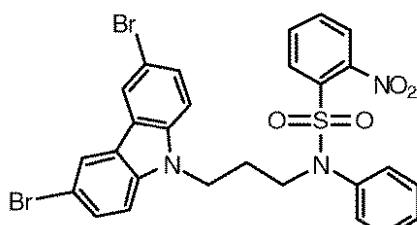
2 mL の D M F 溶液中の 3 , 6 - ジブロモカルバゾール (0 . 3 2 5 0 g 、 1 . 0 0 ミリモル) に粉碎した K O H (0 . 0 6 7 3 g 、 1 . 2 0 ミリモル、 1 . 2 当量) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。 3 mL の D M F 溶液中の 1 , 3 - ジブロモプロパン (0 . 5 0 4 7 g 、 2 . 5 0 ミリモル、 2 . 5 当量) を一滴ずつ混合物に加え、室温にてそれを一晩攪拌した。粗反応混合物を 3 0 mL の E t O A c で希釈し、 1 0 mL の 1 M の H C l で 2 回、 1 0 mL の水で 3 回洗浄した。有機層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン / E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して収率 2 8 . 6 % にて生成物として 0 . 1 2 7 5 g の無色の油を得た。

¹ H - N M R (C D C l 3 , 4 0 0 M H z) p p m 2 . 2 4 - 2 . 4 4 (m , 2 H) , 3 . 2 9 (t , J = 6 . 0 5 H z , 2 H) , 4 . 3 3 (t , J = 6 . 5 9 H z , 2 H) , 7 . 2 6 (d , J = 8 . 8 3 H z , 2 H) , 7 . 5 1 (d d , J = 8 . 6 9 , 1 . 9 5 H z , 2 H) , 8 . 0 2 (d , J = 1 . 7 1 H z , 2 H)

【0387】

工程2. N - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - プロピル) - 2 - ニトロ - N - フェニルベンゼンスルホンアミドの合成

【化67】



0 . 2 mL の D M F 溶液中の 2 - ニトロ - N - フェニルベンゼンスルホンアミド (0 . 0 1 0 0 g 、 0 . 0 3 5 9 ミリモル) に粉碎した K O H (0 . 0 0 2 4 g 、 0 . 0 4 3 1 ミリモル) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。 0 . 3 mL の D M F 溶液中の 3 , 6 - ジブロモ - 9 - (3 - ブロモプロピル) - 9 H - カルバゾール (実施例 3 5 、 0 . 0 2 4 0 g 、 0 . 0 5 3 8 ミリモル) を一滴ずつ混合物に加え、室温にてそれを一晩攪拌した。粗反応混合物を 2 0 mL の E t O A c で希釈し、 1 0 mL の水で 5 回洗浄した。有機層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン / E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して収率 3 5 . 5 % にて、純度 6 6 . 9 % の純粋ではない生成物として 0 . 0 0 8 2 g の白色固体を得た (不純物は出発物質の N s - アニリンであり、さらに精製することなく用いた) 。

10

20

30

40

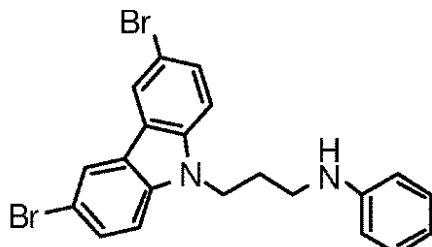
50

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm 1.89-2.01 (m, 2H), 3.95 (t, J=6.61Hz, 2H) 4.32-4.38 (m, 2H) 7.15 (s, 1H) 7.17 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.32 (d, J=3.66Hz, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.69, 1.95Hz, 2H), 7.59-7.71 (m, 2H, 8.09 (d, J=1.90Hz, 2H)

【0388】

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

【化68】



N-(3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-プロピル)-2-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(0.0378g、0.0588ミリモル、1当量)と、炭酸セシウム(0.0574g、0.176ミリモル、3当量)と、ベンゼンチオール(0.0194g、0.176ミリモル)を1mLの無水THFにて混合した。混合物を室温で3時間攪拌した。真空中でTHFを除き、ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィによって残留物を精製して、収率60.9%にて生成物として0.0164gの無色の油を得た。

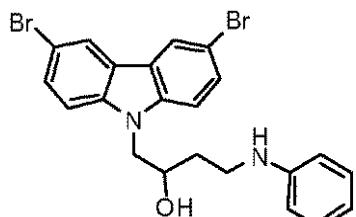
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm 2.08-2.29 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.56Hz, 2H), 3.55 (br.s, 1H), 4.37 (t, J=6.69Hz, 2H), 6.53 (dd, J=8.56, 0.95Hz, 2H), 6.73 (t, J=7.32Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.49, 7.37Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.69Hz, 2H), 7.51 (dd, J=8.69, 1.95Hz, 2H), 8.12 (d, J=1.85Hz, 2H)

MS (ESI), m/z: 456.9 [M+H]⁺ (C₂₁H₁₈Br₂N₂についての[M+H]⁺は457.0を必要とする)

【0389】

実施例21. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-4-(フェニルアミノ)ブタン-2-オール

【化69】



工程1. N-(ブタ-3-エニル)-2-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミドの合成

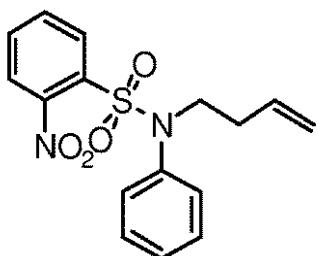
10

20

30

40

【化70】



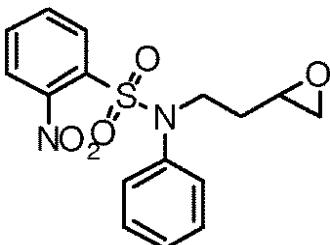
1 mL の D M F 中の 2 - ニトロ - N - フェニルベンゼンスルホンアミド (0 . 2 0 0 g 10 、 0 . 7 1 9 ミリモル) に粉碎した K O H (0 . 0 4 8 4 g 、 0 . 8 6 2 ミリモル、 1 . 2 当量) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。 2 mL の D M F 溶液中の 4 - ブロモ - 1 - プテン (0 . 2 4 2 6 g 、 1 . 8 0 ミリモル) を一滴ずつ混合物に加え、室温にてそれを一晩攪拌した。反応混合物を 3 0 mL の E t O A c によって希釈し、 1 0 mL の 1 M の H C l で 2 回、 1 0 mL の水で 3 回洗浄した。有機層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン / E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して、収率 6 3 . 5 % にて 0 . 1 5 4 6 g の白色固体を得た。

¹ H - N M R (C D C l 3 , 4 0 0 M H z) p p m 2 . 2 0 (q , J = 6 . 9 0 H z , 2 H) , 3 . 8 3 (t , J = 7 . 1 5 H z , 2 H) , 5 . 0 0 (d , J = 4 . 3 9 H z , 1 H) , 5 . 0 3 (s , 1 H) , 5 . 6 4 - 5 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 2 1 (m , 3 H) , 7 . 3 0 (d , J = 1 . 8 5 H z , 2 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 6 (m , 2 H) , 7 . 5 2 - 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 6 (m , 1 H) 20

【0390】

工程 2 . 2 - ニトロ - N - (2 - (オキシラン - 2 - イル) エチル) - N - フェニルベンゼンスルホンアミドの合成

【化71】



30

0 にて、 1 mL の C H C l 3 中の N - (ブタ - 3 - エニル) - 2 - ニトロ - N - フェニルベンゼンスルホンアミド (0 . 0 6 5 3 g 、 0 . 1 9 6 ミリモル) に m C P B A (7 7 % 、 0 . 0 5 5 0 g 、 0 . 2 4 6 ミリモル) を加えた。混合物を 0 にて 3 0 分間攪拌し、次いで徐々に室温に温め、 1 8 時間攪拌を継続した。 T L C によって出発物質の消失が示された後、水と飽和 N a H C O 3 の 1 : 1 混合物 (1 0 mL で 2 回) 及び水 (1 0 mL) で希釈した。有機層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン / E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して、収率 9 6 . 9 % にて生成物として 0 . 0 6 6 2 g の無色の油を得た。 40

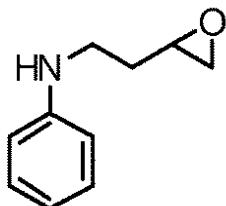
¹ H - N M R (C D C l 3 , 4 0 0 M H z) p p m 1 . 6 6 - 1 . 7 9 (m , 2 H) , 2 . 4 6 (d d , J = 4 . 9 5 , 2 . 6 6 H z , 1 H) , 2 . 7 0 - 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 9 3 - 3 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 8 7 - 4 . 0 7 (m , 2 H) , 7 . 1 9 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (m , 3 H) , 7 . 4 3 - 7 . 4 7 (m , 2 H) , 7 . 5 7 - 7 . 6 6 (m , 2 H) .

M S (E S I) m / z : 3 7 1 . 0 (M + N a +) (C 1 6 H 1 6 N 2 O 5 S についての [M + N a] + は 3 7 1 . 1 を必要とする)

【0391】

工程 3 . N - (2 - オキシラン - 2 - イル) エチル) アニリンの合成

【化72】



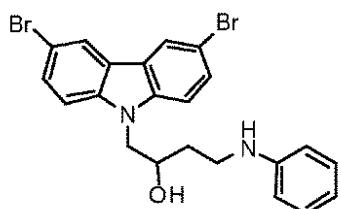
実施例20の化合物を調製するのに使用したのと類似の手順を用いて2-ニトロ-N-(2-(オキシラン-2-イル)エチル)-N-フェニルベンゼンスルホンアミドから調製される。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm 1.64-1.79 (m, 1H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.55 (dd, J=4.90, 2.71Hz, 1H), 2.79 (t, J=4.44Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.31 (t, J=6.64Hz, 2H), 3.87 (br.s, 1H), 6.62 (d, J=7.71Hz, 2H), 6.71 (t, J=7.32Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.49, 7.37Hz, 2H), MS (ESI) m/z: 164.1 [M+H]⁺ (C₁₀H₁₃NOについての[M+1]⁺は164.1を必要とする)

【0392】

工程4.1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-4-(フェニルアミノ)ブタン-2-オールの合成

【化73】



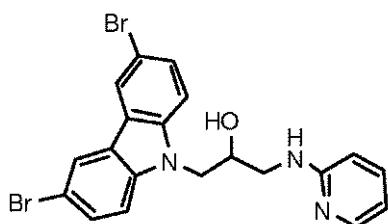
0.5mLの無水THF中の3,6-ジブロモカルバゾール(0.0147g、0.0452ミリモル)の溶液にNaH(鉱物油に60%で分散、0.0018g、0.0452ミリモル)を加え、混合物を15分間攪拌した。1.5mLの無水THF溶液中のN-(2-オキシラン-2-イル)アニリン(0.0067g、0.0410ミリモル)を一滴ずつ加え、得られた混合物を60にて一晩攪拌した。真空下でTHFを除き、残留物を10mLのEtOAcに溶解し、5mLの水で2回洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供して、0.0115gの無色の油を得た；収率57.5%。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm 1.76-1.95 (m, 2H), 3.22-3.41 (m, 2H), 4.20-4.38 (m, 3H), 6.63 (d, J=8.49Hz, 2H), 6.76 (t, J=7.32Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.95Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.74Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.69, 1.95Hz, 2H), 8.12 (d, J=1.95Hz, 2H), MS (ESI) m/z: 531.0 [M+HCOO]⁻ 486.9 [M+H]⁺ (C₂₂H₂₀Br₂N₂Oについての[M+H]⁺は487.0を必要とする)

【0393】

実施例22.1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール

【化74】



工程1.1 - アミノ - 3 - (3,6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オールの合成

10

【化75】



NH₃ (MeOH 中で 7M を 9.4 mL、65.6 ミリモル) の溶液を 3,6 - ジブロモ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9H - カルバゾール (0.500 g、1.31 ミリモル) に加えた。バイアルをきつく密封し、反応混合物を 100 に加熱し、1 時間攪拌した。真空下で揮発性成分を除いた。残留物を CH₂Cl₂ に懸濁し、白色の沈殿物を濾過した。濾液を残しておき、真空下で CH₂Cl₂ を除き、粗生成物として 0.3413 g の白色の固体を得たが、それは約 50% の不特定の副産物を含有していた。さらに精製することなくこの粗生成物を次の工程に用いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによる精製によって純粋な物質が提供された。

20

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) ppm 2.61 (dd, J = 12.66, 7.78 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 12.52, 4.03 Hz, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.74 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.69, 1.95 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 1.90 Hz, 2H)

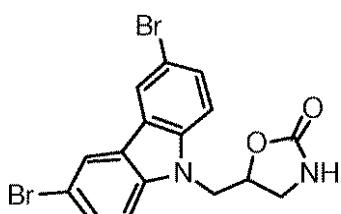
30

MS (ESI) m/z : 396.9 (M + H⁺) (C₁₅H₁₄Br₂N₂Oについての [M + H]⁺ は 397.0 を必要とする)

【0394】

工程2.5 - ((3,6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) メチル) オキサソリジン - 2 - オンの合成

【化76】



40

4 にて N₂ 雰囲気下で、1 mL の CH₂Cl₂ 中の 1 - アミノ - 3 - (3,6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール (0.3413 g、0.857 ミリモル) と Et₃N (0.1919 g、1.886 ミリモル) の溶液に、2 mL の無水 CH₂Cl₂ 中のトリホスゲン (0.0890 g、0.300 ミリモル、0.35 当量) の溶液を一滴ずつ加えた。反応混合物を 4 にて 15 分間攪拌し、次いで室温に温め、1 時間攪拌した。真空下で CH₂Cl₂ を除いた。飽和 NH₄Cl (5 mL) と 10 mL の EtOAc を残留物に加え、20 分間攪拌した。次いで水性層を分離し、有機層を 10 mL の水で 2 回洗浄した。合わせた水性層を EtOAc で抽出し、無水 Na₂SO₄ 上

50

で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供し、2工程にわたる収率20.0%にて0.1173gの白色の固体を得た。

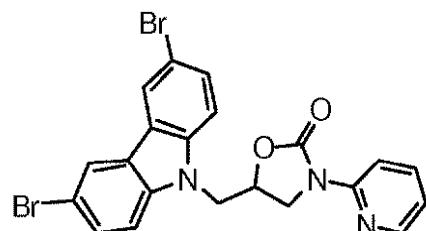
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) ppm 3.37 (dd, $J = 8.98, 6.34\text{Hz}$, 1H), 3.67 (t, $J = 8.49\text{Hz}$, 1H), 4.54 (dd, $J = 5.22, 1.81\text{Hz}$, 2H), 5.02 (br.s, 1H), 5.05-5.14 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.69\text{Hz}$, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.69, 1.85\text{Hz}$, 2H), 8.14 (d, $J = 1.85\text{Hz}$, 2H), MS (ESI) m/z: 466.9 [$M + \text{HCOO}$]⁻ ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ についての [$M + \text{HCOO}$]⁻ は466.9を必要とする)

10

【0395】

工程3.5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オンの合成

【化77】



20

0.5mLのDMSO中の5-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン(0.0195g、0.0460ミリモル)と、2-ヨードピリジン(0.0209g、0.102ミリモル)と、CuI(0.0009g、0.0460ミリモル)と、 K_2CO_3 (0.0058g、0.0418ミリモル)の混合物をバイアルにてきつく密封し、130にて12時間加熱した。反応混合物を冷却し、20mLのEtOAcで希釈し、10mLの水で5回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得たが、溶離液として $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ を用いたシリカゲルクロマトグラフィにそれを供し、収率79.4%にて生成物としての0.0183gの白色の固体を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) ppm 4.04 (dd, $J = 10.79, 7.08\text{Hz}$, 1H), 4.36 (dd, $J = 10.69, 8.74\text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J = 5.03\text{Hz}$, 2H), 5.02-5.16 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 6.08\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 8.69\text{Hz}$, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.66, 1.73\text{Hz}$, 2H), 7.68 (t, $J = 7.88\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.32\text{Hz}$, 2H), 8.25 (d, $J = 4.93\text{Hz}$, 1H)

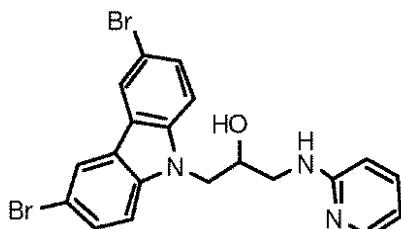
MS (ESI) m/z: 543.9 [$M + \text{HCOO}$]⁻ ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$ についての [$M + \text{HCOO}$]⁻ は544.0を必要とする)

40

【0396】

工程4.1-((3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オールの合成

【化78】



50

208 μL の THF と 23 μL の H₂O (v/v = 9 : 1) の混合物中の 5 - ((3, 6 -ジブロモ - 9H -カルバゾール - 9 -イル)メチル) - 3 - (ピリジン - 2 -イル)オキサゾリジン - 2 - オン (0.0091 g, 0.0182 ミリモル) に LiOH · H₂O (0.0076 g, 0.182 ミリモル、10 当量) を加えた。混合物を室温にて7日間攪拌した。溶離液として CH₂Cl₂ / EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィによって反応混合物を精製し、収率 41.0 % にて生成物として 0.0071 g の白色の固体を得た。

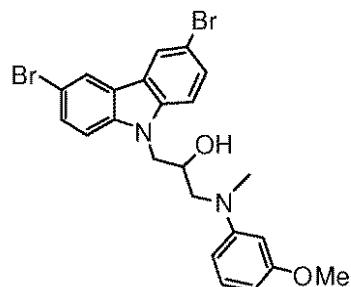
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) ppm 2.27 - 2.44 (m, 1H), 3.15 - 3.32 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 15.23, 5.03 Hz, 1H), 4.26 - 4.41 (m, 3H), 4.52 (t, J = 5.00 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 6.20 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.74 Hz, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.69, 1.90 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 4.49 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.85 Hz, 2H)

MS (ESI) m/z: 518.0 [M + HCOO]⁺ (C₂₀H₁₇Br₂N₃Oについての [M + HCOO]⁻ は 518.0 を必要とする)。

【0397】

実施例 23.1 - (3, 6 -ジブロモ - 9H -カルバゾール - 9 -イル) - 3 - (3 -メトキシフェニル) (メチル) - アミノ) プロパン - 2 - オール

【化79】

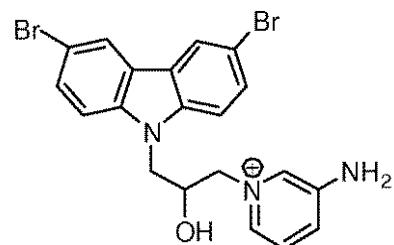


代表的手順 2 と類似する類似合成手順を用いて合成された。

【0398】

実施例 25.3 - アミノ - 1 - (3, 6 -ジブロモ - 9H -カルバゾール - 9 -イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピリジニウム

【化80】

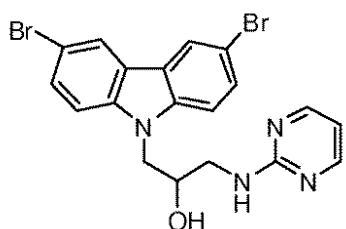


代表的手順 2 と類似する類似合成手順を用いて実施例 25 を合成した。

【0399】

実施例 26.1 - (3, 6 -ジブロモ - 9H -カルバゾール - 9 -イル) - 3 - (ピリミジン - 2 -イルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化 8 1】



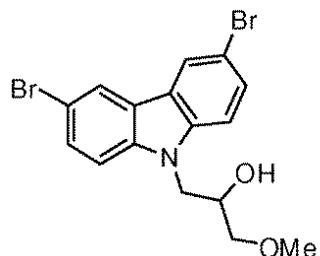
代表的手順 2 と類似する類似合成手順を用いて合成された。

【0400】

10

実施例 28. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - メトキシプロパン - 2 - オール

【化 8 2】



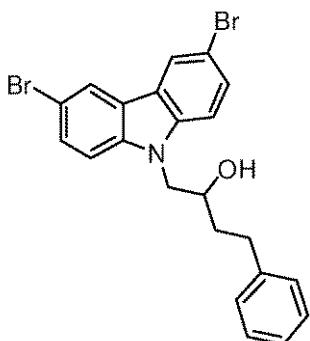
20

代表的手順 1 に従って、ジブロモカルバゾールとメトキシメチルオキシランから実施例 28 を調製した。

【0401】

実施例 29. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 4 - フェニルブタン - 2 - オール

【化 8 3】



30

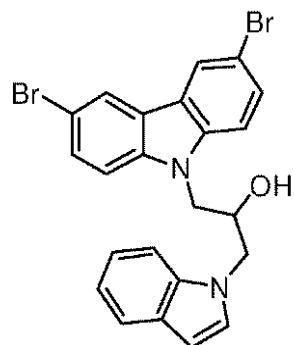
代表的手順 1 に従って、ジブロモカルバゾールと 2 - フェネチルオキシランから実施例 29 を調製した。

【0402】

実施例 30. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (1H - インドール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

40

【化 8 4】



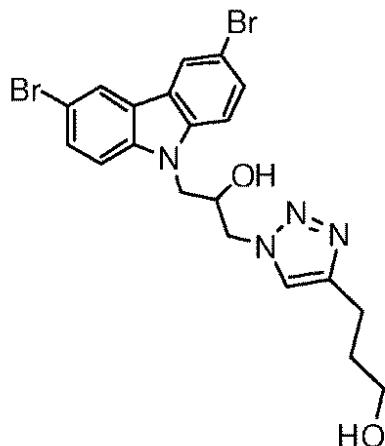
10

代表的手順 1 に従って、ジブロモカルバゾールと 1 - (オキシラン - 2 - いるメチル) - 1 H - インドールから実施例 3 0 を調製した。

【0 4 0 3】

実施例 3 1 . 3 - (1 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) プロパン - 1 - オール

【化 8 5】



20

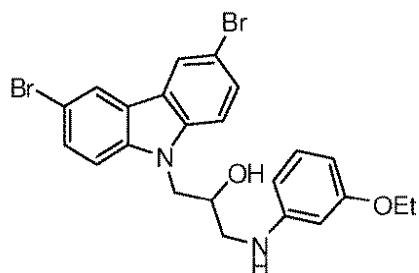
30

代表的手順 2 と類似する類似合成手順を用いて実施例 3 1 を合成した。

【0 4 0 4】

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

【化 8 6】



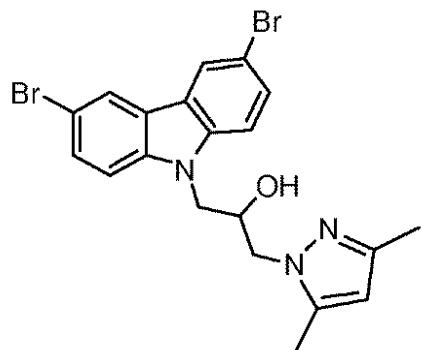
40

代表的手順 2 と類似する類似合成手順を用いて実施例 3 2 を合成した。

【0 4 0 5】

実施例 3 3 . 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

【化 8 7】



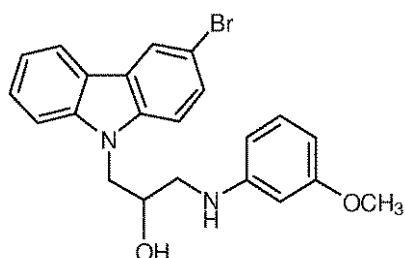
10

代表的手順 2 と類似する類似合成手順を用いて実施例 3 3 を合成した。

【0406】

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

【化 8 8】



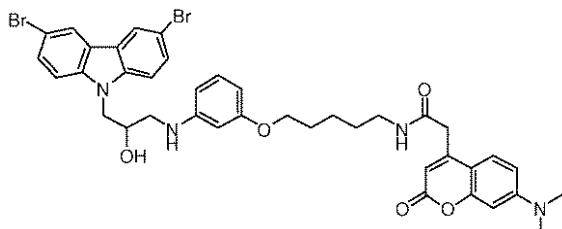
20

代表的手順 2 と類似する類似合成手順を用いて実施例 3 6 を合成した。

【0407】

実施例 3 7 . N - (5 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピルアミノ) フエノキシ) ペンチル) - 2 - (7 - ジメチルアミノ) - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 4 - イル) アセトアミド

【化 8 9】



30

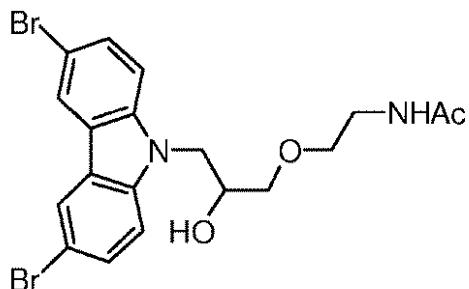
既知の手順 (Alexander, M.D., Burkart, M.D., Leonard, M.S., Portonovo, P., Liang, B., Ding, X., Joullie, M.M., Gulleedge, B.M., Aggen, J.B., Chamberlin, A.R., Sandler, J., Fenical, W., Cui, J., Gharpure, S.J., Polosukhin, A., Zhang, H-R., Evans, P.A., Richardson, A.D., Harper, M.K., Ireland, C.M., Vong, B.G., Brady, T.P., Theodorakis, E.A., and La Clair, J.J. ChemBioChem, 2006, 7, 409-416) を用いて実施例 6 2 の化合物にクマリンを結合させた。

40

【0408】

実施例 3 9 . N - (2 - (3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) エチル) - アセトアミド

【化90】



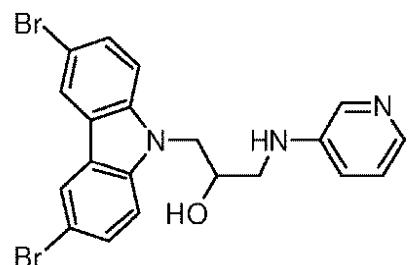
代表的手順1と実施例3bに従って実施例39を合成した。

10

【0409】

実施例40. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリジン-3-イルアミノ)プロパン-2-オール

【化91】



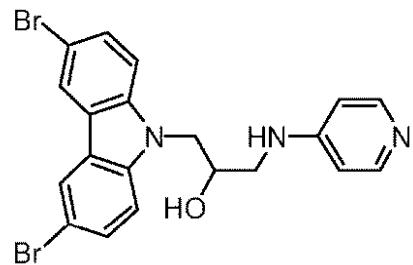
20

代表的手順2と類似する類似合成手順を用いて実施例40を合成した。

【0410】

実施例41. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(ピリジン-4-イルアミノ)プロパン-2-オール

【化92】



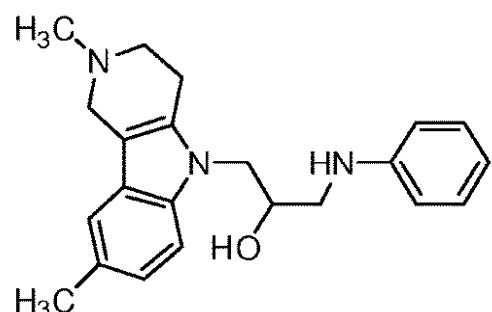
30

代表的手順2と類似する類似合成手順を用いて実施例41を合成した。

【0411】

実施例42. 1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-5(2H)-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化93】



40

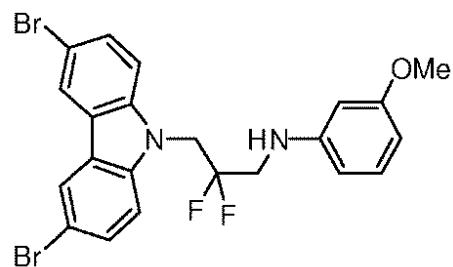
代表的手順2と類似する類似合成手順を用いて実施例42を合成した。

50

【0412】

実施例 43. N - (3 - (3,6 -ジブロモ - 9H -カルバゾール - 9 -イル) - 2,2 -ジフルオロプロピル) - 3 - メトキシアニリン

【化94】



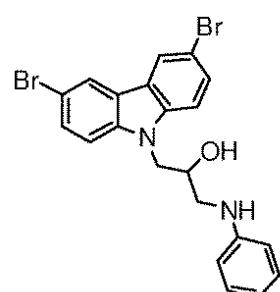
10

代表的手順 2 及び実施例 6 a と類似する類似合成手順を用いて実施例 43 を合成した。

【0413】

実施例 45. 1 - (3,6 -ジブロモ - 9H -カルバゾール - 9 -イル) - 3 - (フェニルアミノ)プロパン - 2 - オール

【化95】



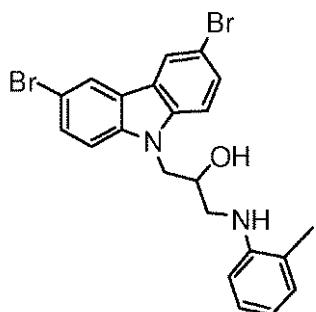
20

Chembridge 社から購入した。

【0414】

実施例 46. 1 - (3,6 -ジブロモ - 9H -カルバゾール - 9 -イル) - 3 - (o -トリルアミノ)プロパン - 2 - オール

【化96】



30

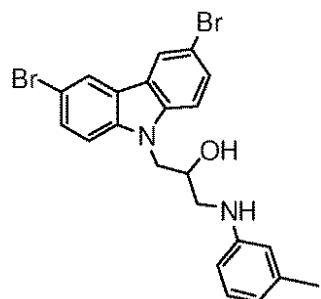
Chembridge 社から購入した。

40

【0415】

実施例 47. 1 - (3,6 -ジブロモ - 9H -カルバゾール - 9 -イル) - 3 - (m -トリルアミノ)プロパン - 2 - オール

【化97】



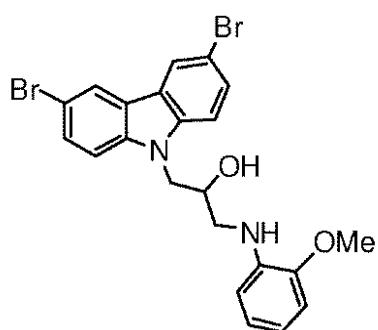
Chembridge社から購入した。

10

【0416】

実施例 48 . 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化98】



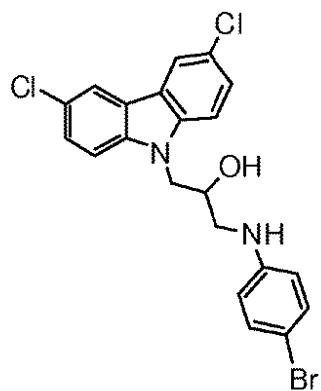
20

Chembridge社から購入した。

【0417】

実施例 50 . 1 - (4 - ブロモフェニルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジクロロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

【化99】



30

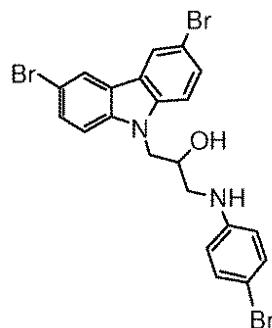
Chembridge社から購入した。

40

【0418】

実施例 51 . 1 - (4 - ブロモフェニルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

【化100】



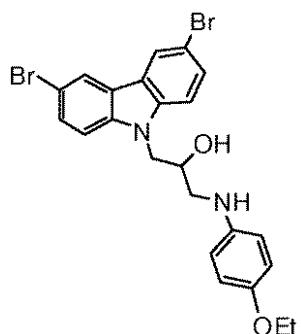
10

ChemBridge社から購入した。

【0419】

実施例 52.1 - (3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (4-エトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化101】



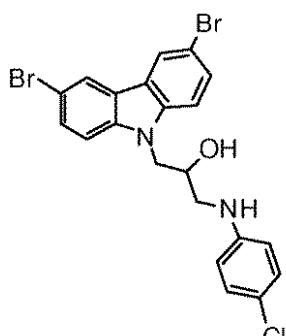
20

ChemBridge社から購入した。

【0420】

実施例 53.1 - (4-クロロフェニルアミノ) - 3 - (3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール

【化102】



30

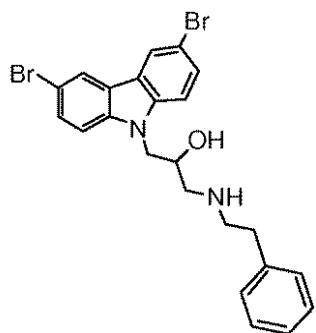
ChemBridge社から購入した。

【0421】

実施例 54.1 - (3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル) - 3 - (フェニルアミノ)プロパン-2-オール

40

【化103】



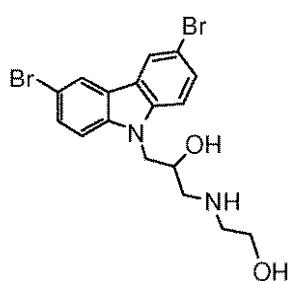
10

ChemBridge社から購入した。

【0422】

実施例 55. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化104】



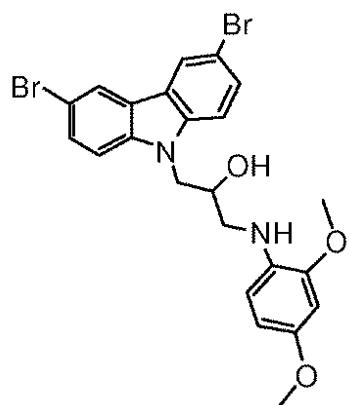
20

ChemBridge社から購入した。

【0423】

実施例 56. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2, 4 - ジメトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化105】



30

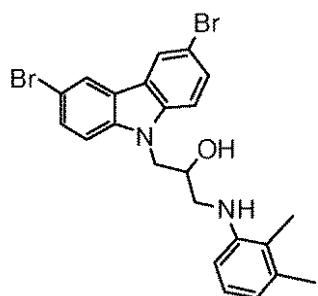
ChemBridge社から購入した。

【0424】

実施例 57. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2, 3 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

40

【化106】



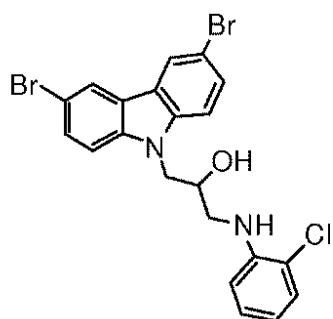
ChemDiv社から購入した。

10

【0425】

実施例 58. 1 - (2 - クロロフェニルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

【化107】



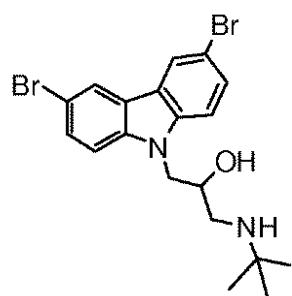
20

ChemDiv社から購入した。

【0426】

実施例 59. 1 - (tert - ブチルアミノ) - 3 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

【化108】



30

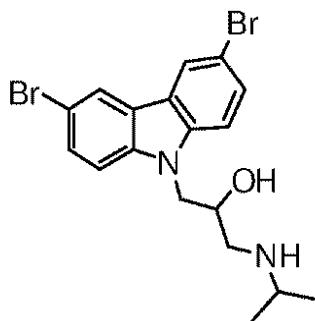
ChemDiv社から購入した。

【0427】

実施例 60. 1 - (3 , 6 - ジブロモ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (イソブロピルアミノ) プロパン - 2 - オール

40

【化109】



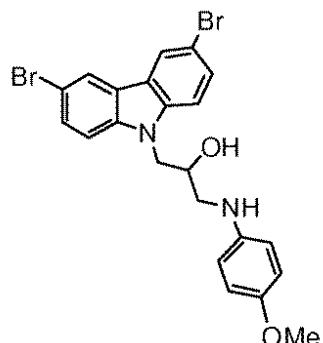
50

ChemDiv 社から購入した。

【0428】

実施例 61. 1 - (3, 6 -ジブロモ -9H -カルバゾール -9 -イル) -3 - (4 -メトキシフェニルアミノ) プロパン -2 -オール

【化110】



10

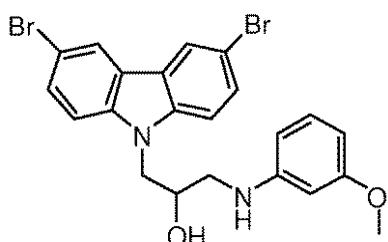
ChemDiv 社から購入した。

【0429】

実施例 62. 1 - (3, 6 -ジブロモ -9H -カルバゾール -9 -イル) -3 - (3 -メトキシフェニルアミノ) プロパン -2 -オール

【化111】

20



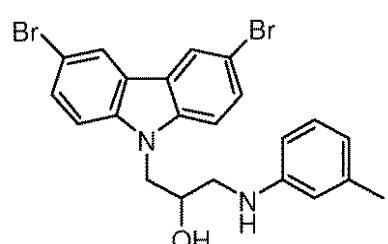
ChemDiv 社から購入した。

【0430】

実施例 63. 1 - (3, 6 -ジブロモ -9H -カルバゾール -9 -イル) -3 - (m -ト リルアミノ) プロパン -2 -オール

30

【化112】



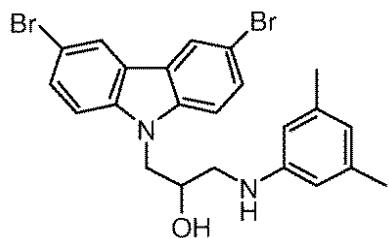
ChemDiv 社から購入した。

40

【0431】

実施例 64. 1 - (3, 6 -ジブロモ -9H -カルバゾール -9 -イル) -3 - (3, 5 -ジメチルフェニルアミノ) プロパン -2 -オール

【化113】

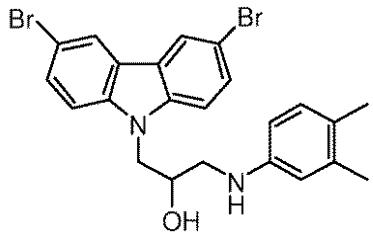


ChemDiv社から購入した。

【0432】

実施例 65. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3, 4 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化114】

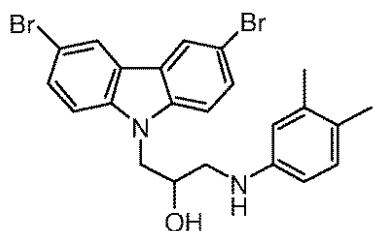


ChemDiv社から購入した。

【0433】

実施例 66. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (3, 4 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化115】

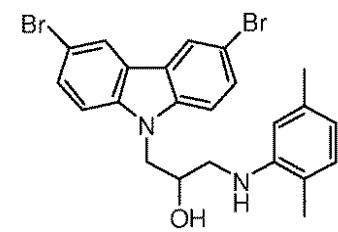


ChemDiv社から購入した。

【0434】

実施例 67. 1 - (3, 6 - ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (2, 5 - ジメチルフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化116】



ChemDiv社から購入した。

【0435】

実施例 68. 1 - (4 - ブロモフェニルアミノ) - 3 - (2, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

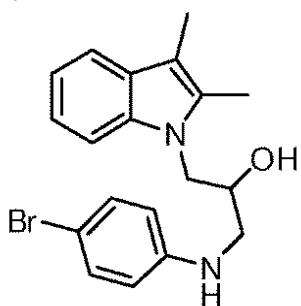
10

20

30

40

【化117】



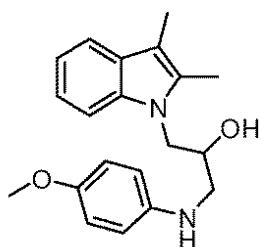
ChemBrIDGE社から購入した。

10

【0436】

実施例69. 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化118】



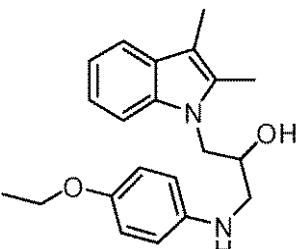
20

ChemBrIDGE社から購入した。

【0437】

実施例70. 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(4-エトキシフェニルアミノ)プロパン-2-オール

【化119】



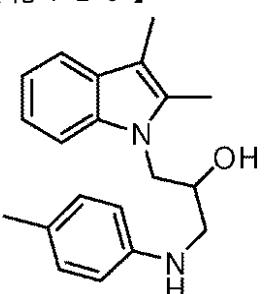
30

ChemBrIDGE社から購入した。

【0438】

実施例71. 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(p-トリルアミノ)プロパン-2-オール

【化120】



40

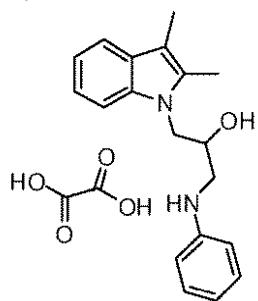
ChemBrIDGE社から購入した。

【0439】

実施例72. 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-3-(フェニルアミノ)プロパン-2-オールシュウ酸塩

50

【化121】



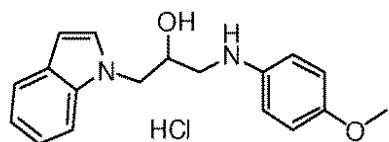
Chembridge社から購入した。

10

【0440】

実施例73. 1 - (1H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール塩酸塩

【化122】



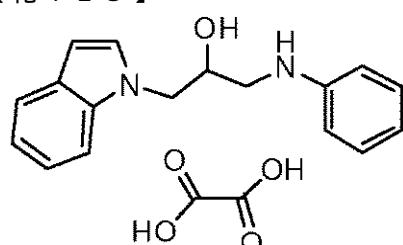
Chembridge社から購入した。

20

【0441】

実施例74. 1 - (1H - インドール - 1 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オールシュウ酸塩

【化123】



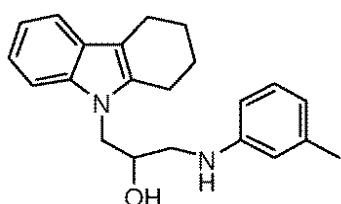
30

Chembridge社から購入した。

【0442】

実施例75. 1 - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - カルバゾール - 9 (2H) - イル) - 3 - (m - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化124】



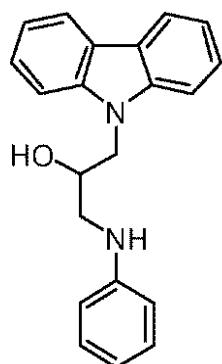
40

Chembridge社から購入した。

【0443】

実施例76. 1 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化125】



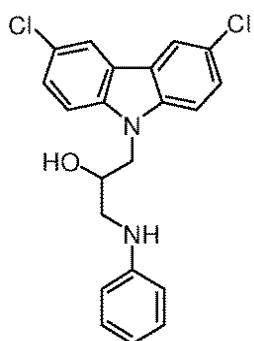
10

ChemBridge社から購入した。

【0444】

実施例 77. 1 - (3, 6 - ジクロロ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化126】



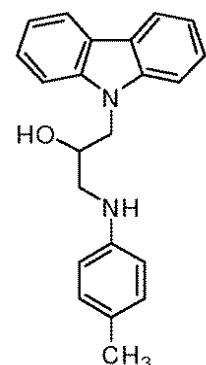
20

ChemBridge社から購入した。

【0445】

実施例 78. 1 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (p - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化127】



30

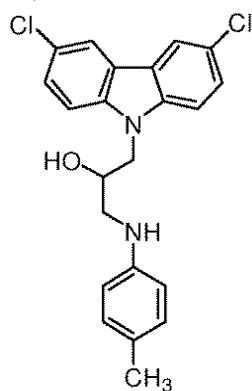
ChemBridge社から購入した。

【0446】

実施例 79. 1 - (3, 6 - ジクロロ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (p - トリルアミノ) プロパン - 2 - オール

40

【化128】



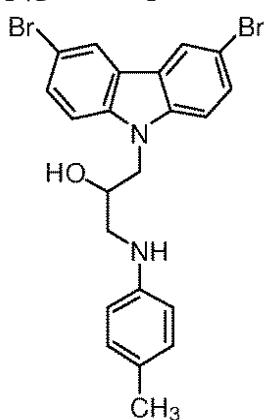
10

ChemBridge社から購入した。

【0447】

実施例80. 1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(p-トリルアミノ)プロパン-2-オール

【化129】



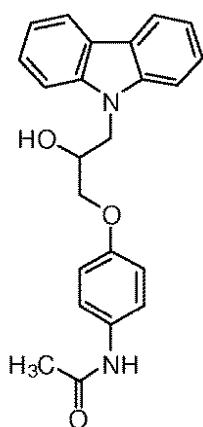
20

ChemBridge社から購入した。

【0448】

実施例81. N-(4-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシブロポキシ)フェニル)アセトアミド

【化130】



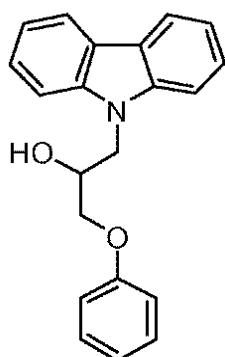
40

ChemBridge社から購入した。

【0449】

実施例82. 1-(9H-カルバゾール-9-イル)-3-フェノキシプロパン-2-オール

【化131】



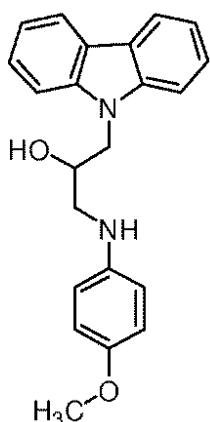
10

ChemBridge社から購入した。

【0450】

実施例 83. 1 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニルアミノ) プロパン - 2 - オール

【化132】



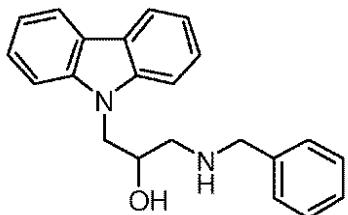
20

ChemBridge社から購入した。

【0451】

実施例 84. 1 - (ベンジルアミノ) - 3 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

【化133】



30

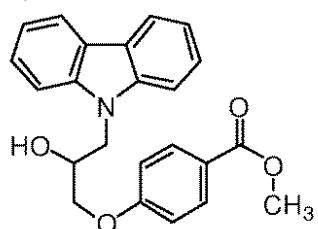
ChemBridge社から購入した。

【0452】

実施例 85. メチル 4 - (3 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) 安息香酸塩

40

【化134】



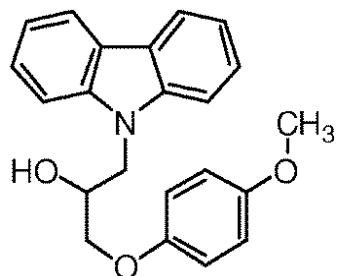
ChemBridge社から購入した。

【0453】

10

実施例 86. 1 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェノキシ)
プロパン - 2 - オール

【化135】



20

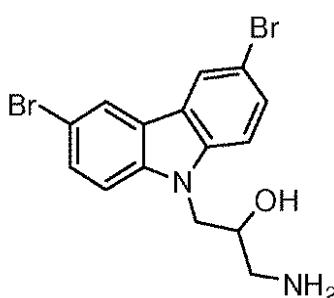
ChemBridge社から購入した。

【0454】

実施例 87. 1 - アミノ - 3 - (3, 6 -ジブロモ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) プ
ロパン - 2 - オール

【化136】

30



ChemBridge社から購入した。

【0455】

用量応答性の神経向性効果について生体内で化合物を調べた。結果を表1に示す。

【表2】

表1. 生体内の活性

実施例 生体内の活性

2 3	中間	
9	低い	
7 b	中間	
2	中間	
2 5	低い	
3 a	高い	
2 6	低い	10
4	中間	
6 a	高い	
5	中間	
8	中間	
1 0	高い	
1 1	低い	
1 a	高い	
1 b	低い	
1 2	中間	
2 8	中間	20
2 9	低い	
3 0	低い	
3 1	低い	
3 2	低い	
3 3	低い	
1 9	低い	
3 d	高い	
1 3	高い	
1 7	中間	
2 1	高い	30
2 0	中間	
1 5	低い	
1 6	低い	
1 4	低い	

「高い活性」は 1 mm^3 の歯状回当たり 27 ($\times 10 \text{ E} - 0 6$) 以上の BrdU⁺ 細胞である。

「中間の活性」は、 1 mm^3 の歯状回当たり 26 ~ 19 ($\times 10 \text{ E} - 0 6$) の BrdU⁺ 細胞である。

「低い活性」は、 1 mm^3 の歯状回当たり 18 (SEM) ($\times 10 \text{ E} - 0 6$) 以下の BrdU⁺ 細胞である。

4匹の12週齢成熟オスC57/B16マウスにて $10 \mu\text{M}$ 濃度での我々の標準的な生体内アッセイにおいて神経新生促進効果 / 神経保護について化合物を評価した。

【0456】

本明細書で記載される、1-(3,6-ジプロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オールの(+)右旋性エナンチオマーは高い活性を示した。

【0457】

本明細書で記載される、1-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-(3-メトキシフェニルアミノ)-プロパン-2-オールの(-)左旋性エナンチオマーは低い活性を示した。

神経新生促進性又は神経保護性の化合物の特定

【0458】

新しいニューロンの新生を刺激する又は新生ニューロンを細胞死から保護する化合物を特定する努力において、生体内アッセイを用いて1,000の化合物のライブラリをスクリーニングした。最初のスクリーニングでは、化合物を無作為に10の群にプールし、A 1 z e t 浸透圧ミニポンプを介して生きているマウスの左側脳室に7日間、一定の速度で脳室内に投与した。化合物は、各分子の濃度10μMで投与し、溶質の総濃度を100μMとした。0.5μL/時の定速にて7日間の注入後、合計84μLの容積がポンプを離れ(0.00087μM)脳脊髄液に入った。我々の試験では、12週齢のオスC57/B6マウスの脳の平均容積は500mm³である。脳に存在する可能性があり、薬剤の脳組織への100%の吸収と7日間の注入期間を通して0%のクリアランスという極端な及びありそうにないシナリオを利用して薬剤の最大量を推定した。これらの条件下で、注入1週間後で、各化合物は1.7μMの濃度で存在した。化合物の実際の量はこの予想レベルの何分の一に過ぎないとと思われる所以、化合物が中程度から低いナノモル濃度で投与されたと推定するのは理に適っている。10

【0459】

化合物の注入の間、海馬における増殖している神経前駆細胞の新生と生存をスコア化する手段として、チミジン類縁体であるブロモデオキシリジン(BrdU)を毎日、動物に腹腔内(IP)注射した。社会的相互作用と任意の運動の双方が海馬の神経新生を刺激することが分かっているので、スクリーニング期間を通してマウスは、回し車にアクセスさせずに個々に飼育した。1週間にわたる化合物の投与の期間の後、動物を灌流し、屠殺した。解剖した脳組織を固定し、包埋し、切片にし、BrdUに対する抗体で染色し、ミニポンプのカニューレの側とは対側性の脳半球における歯状回の顆粒下層に局在する神経新生と新生神経前駆細胞の生存を定量する手段として、光学顕微鏡で評価した。海馬の吻側-尾側の全体の程度を通して5切片ごとに解析し、BrdU⁺細胞の総数を歯状回の測定値に対して正規化した。新生ニューロンの高い増殖と生存の双方が重要なスクリーニングのパラメータなので、いずれかの過程を増強する分子を検出するように幅広くスクリーニングするために、スクリーニングを7日間にわたって実施した。スクリーニング用のパラメータの選択は、我々のスクリーニングで使用されるものと同一の条件下で、BrdUの単回注射によるパルス追跡実験に基づき、それは、歯状回における新生細胞の40%が新生の最初の5日以内に死ぬことを明らかにした(図1)。同一の1週間のプロトコールを介した線維芽細胞増殖因子2(FGF-2)又は人工脳脊髄液(aCSF)のいずれかの頭蓋内注入を、陽性対照及び陰性対照として採用した。外科的にポンプを埋め込み、ビヒクルを注入したマウスと外科処置を行わなかったマウスの間で歯状回におけるBrdU標識細胞の数に差異はなかった(図2)。このことは、対側性の脳半球における海馬の神経新生を高める脳室内に注入された化合物の能力を評価する生体内アプローチの妥当性を裏付けた。30

【0460】

我々は、化合物によって誘発された神経新生の刺激が、たとえば、回し車、豊富な環境へのアクセス又は社会的相互作用へのアクセスのような健康的な活動に反応して高められるレベルで新しいニューロンを産生することが分かっている脳の正確な領域に局在することが重要であると考えた。この理由で、歯状回の顆粒下帯においてのみBrdUの取り込みを刺激する化合物のプールにのみ注意を集中した。たとえば、CA3、CA1、皮質又は線状体のような異所性領域におけるBrdUの際立った非特異的取り込みは、増殖している細胞はDNA合成にてBrdUを取り込むので病的感染を反映しているか、又は細胞はDNA修復の間にBrdUを取り込むので毒性のそのほかの形態を示していると推測さ40

れた。異所性の BrdU取り込みを示すいかなる化合物のプールもスクリーニングから排除した。たとえば、図3を参照のこと。

【0461】

2匹の個々のマウスにて100プールのそれぞれを調べた。図4に示されるように、100の調べたプールのうち10は、大まかにFGF-2と同程度に歯状回特異的な神経新生を高めることが認められた。最初の2匹の試験動物で陽性とスコア化された各プールをさらに2匹のマウスで再評価し、10のプールはすべて統計的な有意性を持って神経新生促進効果を発揮することが分かった(図5)。単一の神経新生促進性の化合物を特定するために、陽性のプールを10の化合物分子に分け、そのそれぞれを濃度当たり2匹のマウスに2種の濃度(10μMと100μM)にて個々に注入した。図6Aは、プール#7の分解アッセイの結果を示すが、その際、神経新生はプールの構成化合物の1つ(化合物#3)によって選択的に刺激されることが見つけられ、プールにおけるほかの化合物は効果を示さなかった。我々はこの化合物を実施例45の化合物と命名した。10の陽性プールの分別において、8つのプールから単一の神経新生促進性化合物が得られた(図6B)。神経幹細胞に対する増殖促進性効果又は神経保護効果がUTSWMC化合物ライブラリの保存条件による人為的なものではないことを確実にするために、再供給された化合物を純度99%まで検証し、各10μM濃度にて4匹のマウスで評価し、神経幹細胞において増殖促進性特性又は神経保護特性のいずれかを保持していることを示した(図6C)。

【0462】

単回のIV、IP及び経口強制の投与の後、血漿及び全脳組織における実施例45の化合物の薬物動態解析を行った。実施例45の化合物は、経口で生体利用可能であり、脳血管閥門を容易に交差することができ、IP送達の後6.7時間の血漿最終半減期を持つことが認められた。これらの好都合な薬理学的特性によって、化合物の脳のレベルと神経新生促進効果の双方について、実施例45の化合物の成熟マウスへの毎日の経口投与をモニターする用量反応実験(図7)が円滑になった。最大の神経新生促進効果は5mg/kg以上の経口用量で認められ、有効性の段階的な低下は2.5及び1mg/kgの用量で認められた。1、2.5及び5mg/kgの用量範囲での実施例45の化合物の脳レベルの液体クロマトグラフィー-質量分光分析によって、投与後5時間で相当する化合物の濃度が、213nM(101ng/脳組織)、1.13μM(534ng/脳組織)及び1.35μM(640ng/脳組織)であることが示された。

実施例45の化合物の誘導体62のエナンチオマー選択性の活性

【0463】

実施例45の化合物をさらに検討するために、Alzetミニポンプを介した成熟マウスへの直接投与による神経新生促進活性について、化合物の27の化学的誘導体を用いて生体内の構造活性関係(SAR)試験を実施した。BrdUの毎日のIP注射と共に、化合物当たり4匹のマウスに10μMで1週間化合物を投与した。化合物の投与後、動物を灌流し、屠殺し、歯状回の顆粒下層に局在する海馬の神経新生をモニターするために、切片化、染色及び光学顕微鏡観察に供した。変異化合物のほぼ10%は、親化合物と区別できない神経新生促進活性を保持していた。およそ同数の化合物がやや低下した活性を示したが、変異体の大半は有意に低下した活性のものだった(図8)。アニリン環にメトキシ置換を有する実施例45の化合物の変異体(実施例62の化合物)を、Alzetミニポンプを介した成熟マウスの脳への直接投与による神経新生促進活性について再び調べた。毎日BrdUを注射している4匹のマウスに10μMにて1週間、化合物を投与した。化合物の投与後、動物を灌流し、屠殺し、歯状回の顆粒下層に局在する海馬の神経新生をモニターするために、切片化、染色及び光学顕微鏡観察に供した。メトキシ誘導体は実施例45の化合物に匹敵する活性を示した。その後、実施例62の化合物の(+)と(-)のエナンチオマーを調製した(図9A)。生体内の神経新生アッセイにて2つのエナンチオマーを評価した。実施例62の化合物の(+)エナンチオマーは強力な神経新生促進活性を保持していたが、(-)エナンチオマーは低下した活性を示した(図9B)。

実施例45の化合物は新生ニューロンの生存を高める

10

20

30

40

50

【0464】

実施例45の化合物を以下のように投与した場合の、歯状回の顆粒下帯で生成される細胞の性質を検討した。動物を実施例45の化合物の経口投与に30日間さらした。次いで、新生のタイミングと最終的な成熟の間で、グリア細胞ではなく新しく形成されたニューロンにおける一時的な発現によって歯状回における神経新生のマーカーとして役立つ微小管関連のタンパク質であるダブルコルチン(DCX)(Brown et al., 2003)に対する抗体による免疫組織化学染色のために脳組織を調製した。図10Aに示されるように、実施例45の化合物の長期投与への暴露の関数としてダブルコルチン陽性ニューロンの相対的な存在度は劇的に増大した。この観察は化合物がグリア細胞の形成を高めた可能性を除外しないが、実施例45の化合物がニューロンになるように運命付けられた細胞の形成を高めたことを明らかに示している。

【0465】

実施例45の化合物が介在する神経新生を次に検討して、それが、細胞増殖の増大に起因するのか、又は新生から歯状回の顆粒層に最終的に取り込まれるまでの間の時間で細胞死からの新生細胞の保護に起因するのかを調べた。歯状回におけるBrdUの取り込みの短期増加又は長期増加のいずれかを高める実施例45の化合物の能力を比較することによってこのことを達成した(図10B)。経口送達された実施例45の化合物又はビヒクルに30日間暴露された動物にIP注射を介した単回パルスのBrdUを投与した。BrdU注射後1時間に動物を屠殺し、その後組織を固定し、切片化し、歯状回の顆粒下層に局在する細胞へのBrdUの取り込みを免疫組織化学的に検出することによってニューロン新生に対する短期的効果をモニターした。この短期アッセイにおいて実施例45の化合物の投与は、ビヒクルに比べてBrdU陽性細胞のレベルの上昇をもたらさなかった。BrdU投与の1日後、歯状回におけるBrdU⁺細胞の数に双方の群は統計的な有意差を依然として示さなかった。それに対して、5日目時点では、その時点までに40%の新生細胞が通常死ぬが(図1)、実施例45の化合物を服用した動物はビヒクルのみの群に比べてBrdU⁺細胞にて統計的に有意な25%の増加を示した。この差異は経時に進行し、BrdUのパルス処理後24時間で開始し、実施例45の化合物の毎日の経口用量を30日間服用したマウスがビヒクルのみ対照に比べてBrdU陽性細胞の存在度で5倍の増大を示した。とりわけ、このさらに長い試行では、BrdU陽性細胞は、新しいニューロンが新生することが分かっている歯状回の顆粒下層に沿ってのみではなく、顆粒層自体の中でも認められた。我々は、これらの細胞が、顆粒層に移動し、分化過程を完了し、正しく配線されたニューロンとして歯状回にそれ自体取り込んでいる成熟ニューロンを表すと仮説を立てた。この解釈を支持する所見は本文書の次の項で提示される。要約すれば、これらの実験は、実施例45の化合物が、成熟海馬におけるニューロンの形成を高め、その作用様式は新生に続く幾つかの時点で生じると思われるという証拠を与えている。

実施例45の化合物は、NAPS3欠損マウスにおいてアポトーシスを正常化し、歯状回での形態的及び電気生理的欠陥を改善する

【0466】

ニューロンPASドメインタンパク質(NPAS)をコードする遺伝子の両方のコピーを欠くマウスは成熟神経新生の顕著な損傷を受ける(Pieper et al., 2005)。BrdUのパルスの1時間後に動物を屠殺することにより神経新生の短期アッセイにおけるBrdUの取り込みを評価することによって、NAPS3欠損動物は歯状回の顆粒下層におけるニューロンの新生に検出可能な欠陥を有さないことが認められた(図11)。このことは、BrdUをさらに長い時間(12日間)投与した場合、NAPS3欠損動物の歯状回におけるBrdU標識が顕著に低下したという我々の所見とは対照的である(Pieper et al., 2005)。NPAS3転写因子が海馬における線維芽細胞増殖因子受容体1(FGFR1)の適切な発現に必要とされること(Pieper et al., 2005)を知れば、増殖因子のシグナル伝達における障害が歯状回における新生ニューロンの生存に決定的である向性環境を損なう可能性がある。この仮説の最初の試験として、歯状回の顆粒下層における切断力スパーゼ3(CCSP3)陽性細胞の存在についてNAPS3欠損動物の脳組織を野生型

同胞のそれと比較した。N P A S 3 欠損動物の歯状回では、C C S P 3 陽性（アポトーシス）細胞の統計的に有意な2倍の増加が認められた（図11）。プログラム細胞死のこの高い比率は、少なくとも部分的に、N P A S 3 転写因子を欠くマウスにおける成熟神経新生のほぼ完全な排除を説明すると思われる（Pieper et al., 2005）。

【0467】

成熟神経新生におけるこの定量的欠損に加えて、我々は、N P A S 3 欠損動物の歯状回の顆粒ニューロンに形態学と電気生理学の双方で異常を認めた。野生型動物に比べて、G o l g i - C o x 染色は、N P A S 3 欠損動物の歯状回の顆粒ニューロン樹状分岐と棘密度の重篤な減衰を示した（図12a及び12b）。それに対して、海馬のC A 1領域の錐体細胞には、この測定では遺伝子型による差異は認められなかった。野生型同胞と比較したN P A S 3 欠損動物の電気生理的な記録によって同等に特異的な欠損が認められた（図13a及び13b）。興奮性シナプス後電位の全視野記録（f E P S P）は、野生型同胞に比べてN P A S 3 欠損動物での有意な欠損を示した。歯状回では、刺激電極及び記録電極は、分子層表層部に配置されたが、それは、内嗅皮質を起源とする有孔質路の軸索によって神経を刺激する。海馬のC A 1領域では、刺激電極及び記録電極は、放射状層に配置されたが、それは、C A 3錐体細胞のS c h a f f e r傍系軸索によって刺激される。刺激強度は5 μAの増分で増やし、視野電位の低下部分の傾きを測定し、線維斎射の振幅に対してf E P S Pを測定し、線維斎射はシナプス前軸索における作用電位の発火を表す。この解析によって、歯状回の分子層表層部とC A 1領域の双方におけるn p a s 3 - / -マウスでのシナプス変換の異常で過剰な興奮性が示された（図13a及び13b）。

10

【0468】

ニューロンの形態的及び電気生理的な活性双方における遺伝子型及び領域に特異的な欠損を得たので、我々は、実施例45の化合物の長期投与がN P A S 3 欠損動物における欠陥を好都合に修復するかどうかを調べるように設定した。この努力に着手する前に、我々は先ず、B r d Uの取り込みと、n p a s 3 - / -マウスの歯状回における新生ニューロンにおけるダブルコルチニンの発現の双方を実施例45の化合物が高めることを実証することによって実施例45の化合物がN P A S 3 欠損マウスにおいて海馬の神経新生を高めることが可能であることを確認した（図14）。歯状回の形成は、胎齢14日頃の出世前、後期胎児にて開始すること（Stanfield and Cowan, 1988）を知ることで、我々は、化合物に好ましい効果を示すのに最良の可能な機会を与えるために、動物ができるだけ長い間、実施例45の化合物に暴露することを求めた。妊娠メスマウスへの経口強制投与に続いて、14日齢の胎児を回収し、解剖し、実施例45の化合物が胎児の脳で測定できるようにアセトニトリル：水の抽出によって処理した。妊娠メスマウスへの毎日の20 mg / k g の実施例45の化合物の投与によって、発生中の胎児の脳組織において感知できるレベルの化合物が得られた。授乳中のメスマウスへの化合物の経口投与は、離乳前の児の脳組織への実施例45の化合物の送達をもたらすことが同様に認められた。双方の場合、実施例45の化合物のL C · M Sに基づいた定量は、成熟神経新生を支えるのに必要とされる限界1.35 μM以上のレベルの化合物の蓄積を示した（図7）。最終的に、20 mg / k g での離乳した児に対する毎日の実施例45の化合物のI P投与は、成熟神経新生を高めるのに必要とされるレベル以上での実施例45の化合物の脳レベルを得るのに十分だった。

20

30

【0469】

N P A S 3 遺伝子座についてヘテロ接合体のメスをヘテロ接合体のオスと交配した。交配の2週間後、20 mg / k g の実施例45の化合物又はビヒクルのみの製剤のいずれかをメスに経口強制投与した。妊娠の第3期ならびに出生後2週間の授乳期間にわたって投与を継続した。離乳に続いて、20 mg / k g の実施例45の化合物又はビヒクル対照のいずれかの毎日I P投与を児に与えた。約7週齢で、同一用量の実施例45の化合物の経口強制送達に変更した。マウスが3カ月齢になった際、マウスを屠殺し、脳組織を取り出し、G o l g i - C o x 染色又は電気生理学的記録のいずれかに供した。図15に示されるように、実施例45の化合物の長期の暴露は、N P A S 3 欠損マウスにおける樹状分岐と顆粒ニューロンの形態的欠陥を確実に修復した。さらに、図13Aに示されるように、

40

50

N P A S 3 欠損マウスにおける歯状回での電気生理学的欠陥も、実施例 4 5 の化合物へのマウスの長期の暴露の後、修正された。しかしながら、海馬の C A 1 領域における相当する電気生理学的な欠陥が影響を受けなかった（図 13 B）ということは、この動物モデルにおける歯状回の機能を改善する実施例 4 5 の化合物の特異性を強調している。

【 0 4 7 0 】

ビヒクル対照に比べて、実施例 4 5 の化合物の投与は、母親、胎児、離乳児又は若年のマウスの健康の態様に影響を及ぼさなかったことも注目すべきである。脳組織の肉眼的組織学的検討は、化合物及びビヒクルで処理した動物の双方で正常であり、神経細胞の喪失や変性変化（細胞質好酸球增多、空胞変性、核濃縮）の証拠はなかった。歯状回の顆粒ニューロンの樹状分岐の正常化以外の唯一の形態的变化は、歯状回自体の顆粒層の厚さの化合物依存性の増大だった（図 16）。歯状回の顆粒層の厚さは、野生型同胞よりも N P A S 3 欠損動物においてほぼ 40 % 小さい。後期胎児発生、出生後初期の発達及び離乳後 2 カ月間にわたる長期の実施例 4 5 の化合物の投与は、N P A S 3 欠損マウスにおける海馬のほかの層の厚さに影響を及ぼすことなくこの欠陥を大幅に修正した（図 16）。

【 0 4 7 1 】

N P A S 3 欠損動物における歯状回の顆粒層の厚さの低下が海馬の新生神経前駆細胞のアポトーシスのレベルが上昇していることに起因し得ることを認識して、我々は、切断力スパーゼ 3 (C C S P 3) 免疫組織化学染色を介して、N P A S 3 欠損動物の海馬におけるアポトーシスに対する実施例 4 5 の化合物での処理の効果を調べた。図 17 に示されるように、成熟 N P A S 3 欠損動物に毎日経口で送達された実施例 4 5 の化合物 (2 0 m g / k g) による 12 日間の処理は、歯状回における C C S P 3 の染色を有意に減らしたが、ビヒクル処理は効果がなかった。それによって我々は、プログラム細胞死の遺伝子型特異的な悪化を改善することによって、実施例 4 5 の化合物は N P A S 3 欠損マウスにおける歯状回の顆粒層の修復を促進することを提案する。

実施例 4 5 の化合物は培養された皮質ニューロンを - アミロイドの毒性から保護する

【 0 4 7 2 】

アポトーシスは多数の神経変性障害に関係しているとみなされており、我々は、実施例 4 5 の化合物が成熟ニューロンをプログラム細胞死から保護するかどうかと考えた。培養した一次皮質ニューロンは、 - アミロイドペプチドに暴露した後アポトーシスを受けることが示されている (Loo et al., 1993) 。従って、我々は、実施例 4 5 の化合物が細胞死のこのプログラムから培養されたニューロンを保護するかどうかを検討した。胎齢 18 日目のラットからの皮質ニューロンを 1 週間成熟させ、 2 5 μ M の A (2 5 ~ 3 5) ペプチド断片に 48 時間暴露し、次いで光学顕微鏡による視覚化によって、並びに培養細胞の代謝活性を測定する指標色素、レサズリンを利用する細胞タイマー青色生存率アッセイによって細胞の生存率をアッセイした。図 18 に示されるように、実施例 4 5 の化合物は、 A (2 5 ~ 3 5) が介在する毒性から培養した一次皮質ニューロンを保護した。用量反応試験は、実施例 4 5 の化合物が低ナノモルのレベルに希釈しても最大の神経保護活性を失わないことを示した。重要なことに、実施例 4 5 の化合物のメトキシ誘導体（実施例 6 2 の化合物）の (+) と (-) のエナンチオマーを調べると、生きているマウスで神経新生促進効果も保持した実施例 6 2 の化合物の同じ (+) エナンチオマーで神経保護活性も認められたが、 (-) エナンチオマーは再び低下した活性を示した。

実施例 4 5 の化合物はミトコンドリアで作用してミトコンドリアの完全性を保護する

【 0 4 7 3 】

その作用の細胞での部位を検討するために、確立された方法 (Alexander et al., 2006) に従って N - フェニル環にクマリン部分を結合することによって実施例 6 2 の化合物を修飾し、 F A S D P (実施例 4 5 の化合物の蛍光性、アニシジン置換の誘導体) と名付けた蛍光誘導体を得た（図 19）。F A S D P は我々の標準アッセイにて成熟マウスで神経新生促進活性を保持することが確認され、培養された骨芽細胞を F A S D P に暴露し、光学顕微鏡における蛍光光学によって視覚化した。図 20 に示されるように、 F A S D P 標識された細胞は、 M i t o t r a c k e r 色素によって視覚化されたミトコンドリアと重

10

20

30

40

50

なり合った断続的パターンであった。これらの所見は、実施例45の化合物の活性と分子標的は、ミトコンドリア内に存在するという仮説と一致する。

【0474】

Xiaodong Wangの研究室によって先駆けて開発された広範な証拠は、プログラム細胞死に向かう固有の経路はミトコンドリアから生じることを明らかにしている (Liu et al., 1996; Yang et al., 1997)。Wangの研究室の助けを借りてアッセイを確立し、実施例45の化合物がカルシウム誘導の溶解からミトコンドリアを保護するかどうか調べた (Distelmaier et al., 2008)。テトラメチルローダミンメチルエステル (TMRM) は、活性のあるミトコンドリアによって容易に隔離される細胞透過性のカチオン性赤橙色の蛍光色素である。TMRMによって負荷した場合、ビヒクルのみで処理した細胞は、カルシウムイオノフォア A₂₃₁₈₇への暴露の15分以内に色素を放出した。それに対して、10ngほどの少量の実施例45の化合物に暴露した細胞では色素の放出が妨止された。(図21A)。生体内の神経新生アッセイならびに培養皮質ニューロンのA_(25~35)が介在する毒性からの保護と同様に、このアッセイでのミトコンドリアの膜電位の維持は、実施例62の化合物の(+)エナンチオマーでしか認められなかった(図21B)。

実施例45の化合物とジメボンの比較

【0475】

実施例45の化合物と構造的類似性を共有している化合物は、2,3,4,5-テトラヒドロ-2,8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-1H-ピリド(4,3-b)インドール(図22A)である。商品名ジメボンの抗ヒスタミン剤は、数十年にわたって裏付けがなく、認知症の症状を改善することが認められた (O'Brien, 2008; Burns and Jacoby 2008)。さらに最近、Medivationという名のアメリカのバイオテクノロジーの会社が、アルツハイマー病の患者の症状をジメボンが改善するかどうかを正式に調べる臨床試験を開始した。アルツハイマー病におけるFDAが資金援助したフェーズ2の臨床試験の成績が最近公表され、好ましい応答率が報告されている (Doody et al., 2008)。3つの機能的アッセイにて実施例45の化合物とジメボンを比較した。海馬の神経新生に対する効果の生体内試験は双方の化合物について活性を示したが、実施例45の化合物は、抗ヒスタミン剤よりも10~30倍の間で高いレベルの能力とほぼ40%高い効力の上限を示した(図22b)。ジメボンは以前、A_(25~35)が介在する毒性から皮質ニューロンを保護することが報告されている (Bachurin et al., 2001)。図22Cに示されるように、ジメボンは3μMの用量で保護を与えるにすぎなかつた。実施例45の化合物は、低いナノモルのレベルに希釈しても神経保護活性を失うようなことはなかつた。ジメボンはまた、ミトコンドリアを保護することに関係するとみなされてえいる (Bachurin et al., 2003)。従つて、我々は、カルシウムが誘導するミトコンドリアの溶解アッセイにてジメボンと実施例45の化合物を比較した。双方の化合物は、活性が有ると認められたが、再び、実施例45の化合物の相対的能力の方がジメボンより優れていることが認められた(図22D)。ミトコンドリアの膜透過性の保護は、10~1nMの間での用量では実施例45の化合物については失われなかつたが、ジメボンの活性は10~1μMの間で失われた。

【0476】

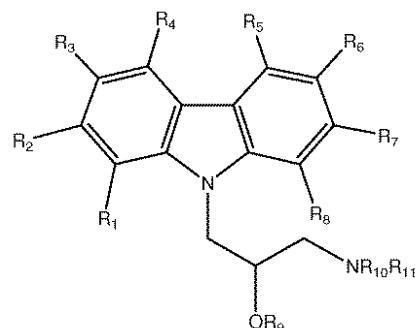
H1ヒスタミン受容体への結合について実施例45の化合物とジメボンを比較した。ジメボンがこの受容体に対して高い親和性 (IC₅₀<100nM) を示す一方で、実施例45の化合物の双方のエナンチオマーは低い親和性 (IC₅₀>10μM) を示す。

そのほかの実施形態

【0477】

出願は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる米国特許仮出願第61/143,755号の恩典を主張する。米国特許仮出願第61/143,755号の開示は：有効量の式I：

【化137】



10

の神経向性カルバゾール化合物を患者に投与することを含む、それを必要とすると判定された患者にて出生後の哺乳類の神経向性を促進する方法を含むが、これらに限定されず、式中、

R₁ ~ R₈ はそれぞれ独立して水素、ヘテロ原子、ヘテロ原子官能基、及び任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級 (C₁ ~ C₆) のアルキルから選択され；

R₉ は、水素、任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級 (C₁ ~ C₆) のアルキルから選択され；

R₁₀ 及び R₁₁ はそれぞれ独立して、水素、任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級 (C₁ ~ C₆) のアルキル、任意で置換された、任意でヘテロ原子の C₂ ~ C₆ のアルケニル、任意で置換された、任意でヘテロ原子の C₂ ~ C₆ のアルキニル、及び任意で置換された、任意でヘテロ原子の C₆ ~ C₁₄ のアリールから選択され、その化合物の互変体、立体異性体及び薬学上許容可能な塩を含む。

20

特に言及されない限り、本明細書で描かれる構造はすべて、それぞれが別々に描かれるかのように相互変換可能な互変体を包含する。

【0478】

本発明は、以下の特定の実施形態のあらゆる代替の組み合わせを包含する：

式中、R₁ ~ R₈ はそれぞれ独立して水素及びハロゲン化合物から選択される；

式中、R₁、R₂、R₄、R₅、R₇ 及び R₈ は水素であり、R₃ 及び R₆ は、たとえば、C₁、Br 及び F のようなハロゲン化合物である；

式中、R₉ は水素である；

30

式中、R₁₀ は水素であり、R₁₁ は任意で置換された、任意でヘテロ原子の C₆ ~ C₁₄ のアリールである；

式中、R₁₀ 及び R₁₁ は連結されて 5 ~ 7 員環の任意で置換された複素環の環を形成する；

式中、R₁₀ 及び R₁₁ は連結されて任意で置換されたピロリジン又はピペリジンを形成する；

式中、R₁₀ は水素であり、R₁₁ は置換されたフェニル、たとえば、パラ、メタ又はオルトの位置を含むハロゲン化フェニル又は C₁ ~ C₆ のアルコキシフェニルである；

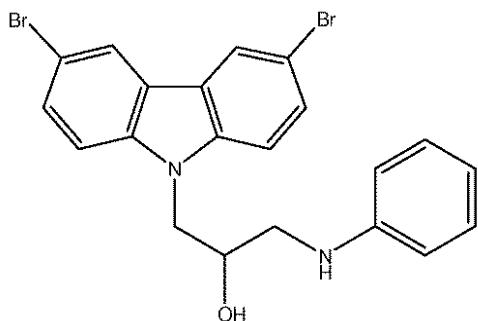
式中、R₁₀ は水素であり、R₁₁ はナフチルである；

その際、化合物は、表 1 (本明細書) 又は表 2 (本明細書) の式を有する；

40

その際、化合物は、式 2 :

【化138】



10

を有し、

式中、(a) R₁ ~ R₈ の少なくとも 1 つは、ヘテロ原子、任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級(C1 ~ C6)のアルキルであり、R₁ ~ R₄ の少なくとも 1 つ若しくは R₅ ~ R₈ の少なくとも 1 つは、異なっており；又は(b) R₉ は任意で置換された、任意でヘテロ原子の低級(C1 ~ C6)のアルキルである；

結果として得られる神経向性、特に神経新生を検出する工程をさらに含み；及び／又は患者が、異常な神経向性、特に異常な神経新生、特に異常な海馬神経新生、又は特にそれを検出すること及び／又は診断することによる、それと関連する疾患若しくは障害を有することを判定する先行工程をさらに含む。

【0479】

20

本発明はまた、薬理学的活性、特に神経新生活性を提供することが以前知られていなかった又は示唆されていなかった開示された神経新生カルバゾール、又は薬学上許容可能なその塩、及び薬学上許容可能な賦形剤を含む、単位投与量での新規の医薬組成物、特に新規の神経新生組成物も提供する。

【0480】

本発明はまた、開示された新規の神経向性カルバゾール及び薬学上許容可能なその塩も提供する。

【0481】

米国特許仮出願第 61 / 143,755 号はさらに以下を開示する：

【0482】

30

「ヘテロ原子」という用語は本明細書で使用されるとき、炭素、水素又は酸素以外の任意の原子を一般に意味する。好ましいヘテロ原子には、酸素(O)、リン(P)、イオウ(S)、窒素(N)、珪素(S)、ヒ素(As)、セレン(Se)、及びハロゲンが挙げられ、好ましいヘテロ原子宫能基は、ハロホルミル、ヒドロキシル、アルデヒド、アミン、アゾ、カルボキシル、シアニル、トシアニル、カルボニル、ハロ、ヒドロペルオキシル、イミン、アルジミン、イソシアニド、イスシアンテ、ニトレート、ニトリル、ニトリト、ニトロ、ニトロソ、ホスフェート、ホスホノ、スルフィド、スルホニル、スルホ及びスルフヒドリルである。

【0483】

40

「アルキル」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、特に言及されない限り、完全に飽和され、指定された炭素数(すなわち、C1 ~ C8 は 1 ~ 8 の炭素を意味する)を有する、直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素ラジカル又はその組み合わせを意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル、その相同体及び異性体、たとえば、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられる。

【0484】

50

「アルケニル」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、单一不飽和又は多重不飽和であってもよく、指定された炭素数(すなわち、C1 ~ C8 は 1 ~ 8 の炭素を意味する)を有し、1 以上の二重結合を有する直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素ラジカル又

はその組み合わせを意味する。アルケニル基の例には、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソプロペニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、及びその高級相同体及び異性体が挙げられる。

【0485】

「アルキニル」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、单一不飽和又は多重不飽和であってもよく、指定された炭素数(すなわち、C1~C8は1~8の炭素を意味する)を有し、1以上の三重結合を有する直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素ラジカル又はその組み合わせを意味する。アルケニル基の例には、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、及びその高級相同体及び異性体が挙げられる。

【0486】

「アルキレン」用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-によって例示されるような、アルキルに由来する二価のラジカルを意味する。通常、アルキル(又はアルキレン)基は1~24の炭素原子を有するが、本発明では、10以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、一般に8以下の炭素原子を有する短鎖のアルキル基又はアルキレン基である。

【0487】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」及び「アルキルチオ」(又はチオアルコキシ)という用語は、従来の意味で使用され、それぞれ、酸素原子、アミノ基、又はイオウ原子を介して残り部分に連結されるアルキル基を指す。

【0488】

「ヘテロアルキル」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、特に言及されない限り、言及される数の炭素原子とO、N、Si及びSから成る群から選択される1~3のヘテロ原子から成る、安定な直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素ラジカル又はその組み合わせを意味し、その際、窒素原子及びイオウ原子は任意で酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されてもよい。ヘテロ原子、O、N及びSは、ヘテロアリール基の内部のいかなる位置に置かれてもよい。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残り部分に結合する位置を含めてヘテロアルキル基の任意の位置に置かれてもよい。例には、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃及び-CH=CH-N(CH₃)₂が挙げられる。2までのヘテロ原子が、たとえば、-CH₂-NH-OCH₃及び-CH₂-O-Si(CH₃)₃のように連続してもよい。

【0489】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-及び-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-によって例示されるように、ヘテロアルキルに由来する二価のラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子は鎖の末端のいずれか一方又は双方を占有することもできる(たとえば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど)。その上さらに、アルキレン及びヘテロアルキレンを連結する基については、連結基の配向は示されない。

【0490】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語はそれ自体又はほかの用語との組み合わせにて、特に言及されない限り、それぞれ、「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環状版を表す。従って、シクロアルキル基は、指定された数の炭素原子(すなわち、C3~C8は3~8の炭素を意味する)を有し、1又は2の二重結合を有してもよい。ヘテロシクロアルキル基は、指定された数の炭素原子とO、N、Si及びSから成る群から選択される1~3のヘテロ原子から成り、その際、窒素原子及びイオウ原子は任意で酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されてもよい。さらに、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残り部分と結合する位置を占有す

10

20

30

40

50

ることができる。シクロアルキルの例には、シクロペンチル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、シクロヘプチル、などが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例には、1 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリド - イル)、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - モルフォリニル、3 - モルフォリニル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、などが挙げられる。

【0491】

「ハロ」という用語はそれ自体又は別の置換基の一部として、特に言及されない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」のような用語は、同一であっても異なっていてもよい、 m' がアルキル基における炭素原子の総数である $1 \sim (2m' + 1)$ の範囲の数でのハロゲン原子によって置換されたアルキルを含むことを意味する。たとえば、「ハロ(C1 ~ C4)アルキル」は、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、4 - クロロブチル、3 - ブロモプロピルなどを含むように意図される。従って、「ハロアルキル」という用語は、モノハロアルキル(1つのハロゲン原子で置換されたアルキル)及びポリハロアルキル(m' がアルキル基における炭素原子の総数である $2 \sim (2m' + 1)$ の範囲の数でのハロゲン原子で置換されたアルキル)を含む。「ペルハロアルキル」という用語は、特に言及されない限り、 m' がアルキル基における炭素原子の総数である $(2m' + 1)$ のハロゲン原子で置換されたアルキルを意味する。たとえば、「ペルハロ(C1 ~ C4)アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ブロモ - 2 - クロロエチルなどを含むように意図される。10

【0492】

「アシル」という用語は、酸のヒドロキシ部分の除去による有機酸に由来する基を指す。従って、アシルは、たとえば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、デカノイル、ビバロイル、ベンゾイルなどを含むように意図される。20

【0493】

「アリール」という用語は、特に言及されない限り、単環又は一緒に縮合する若しくは共有結合する多環(3つの環まで)であることができる、多重不飽和の、通常芳香族の炭化水素置換基を意味する。アリール基の非限定例には、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - ビフェニル、及び1, 2, 3, 4 - テトラヒドronafタレンが挙げられる。30

【0494】

「ヘテロアリール」という用語はN、O及びSから選択される0 ~ 4のヘテロ原子を含有するアリール基(又は環)を指し、窒素原子及びイオウ原子は任意で酸化され、窒素ヘテロ原子は任意で四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残り部分に連結することができる。ヘテロアリール基の非限定例には、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - イミダゾリル、3 - イミダゾリル、ピラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、5 - ベンゾチアゾリル、ブリニル、2 - ベンズイミダゾリル、5 - インドリル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、3 - キノリル及び6 - キノリルが挙げられる。40

【0495】

簡潔さのために、「アリール」という用語は、別の用語(たとえば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル)と組み合わせて使用される場合、上記で定義されたようなアリール環及びヘテロアリール環の双方を含む。従って、「アリールアルキル」という用語は、炭素原子が、たとえば、酸素原子で置き換えられた(たとえば、メチレン基)アルキル基(たとえば、フェノキシメチル、2 - ピリジルオキシメチル、3 - (1 -

ナフチルオキシ)プロピルなど)を含む、アリール基がアルキル基に連結されるラジカル(たとえば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど)を含むように意図される。

【0496】

上記の用語(たとえば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」及び「ヘテロアリール」)のそれぞれは示されたラジカルの置換された形態及び非置換の形態の双方を含むように意図される。ラジカルの各種の好ましい置換基は以下に提供される。

【0497】

アルキル及びヘテロアルキルのラジカル(並びにアルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルと呼ばれるそれらの基)のための置換基は、1 10 ~3に及ぶ数での-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R"、-SR'、ハロゲン、-SiR'R"R'、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR'-C(O)NR"R'、-NR'-SO₂NR'、-NR"CO₂R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R"、-NR"SO₂R、-CN及び-NO₂から選択される種々の基であることができ、ゼロ、1又は2の置換基を有する基が特に好ましい。R'、R"及びR'"はそれぞれ独立して水素、非置換の(C1~C8)アルキル及びヘテロアルキル、非置換のアリール、1~3のハロゲンで置換されたアリール、非置換のアルキル、アルコキシ、又はチオアルコキシ基、又はアリール-(C1~C4)アルキル基を指す。R'、R"が同一の窒素に連結する場合、それらは窒素原子と結合して5-、6-又は7-員環を形成することができる。たとえば、-NR'R"は1-ピロリジニル及び4-モルフォリニルを含むように意図される。通常、アルキル基又はヘテロアルキル基は、0~3の置換基を有し、本発明では、2以下の置換基を有する基が好ましい。さらに好ましくは、アルキル又はヘテロアルキルのラジカルは、非置換又は一置換である。最も好ましくは、アルキル又はヘテロアルキルのラジカルは、非置換である。置換基の上記の考察から、当業者は、「アルキル」という用語がトリハロアルキル(たとえば、-CF₃及び-CH₂CF₃)のような基を含むように意図されることを理解するであろう。

【0498】

アルキル又はヘテロアルキルのラジカルのため的好ましい置換基は、R'及びR"が上記で定義されたようなOR'、=O、-NR'R"、-SR'、ハロゲン、-SiR'R"R'、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR"CO₂R'、-NR'-SO₂NR"R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R"、-NR"SO₂R、-CN及び-NO₂から選択される。さらに好ましい置換基は、-OR'、=O、-NR'R"、ハロゲン、-OC(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR"CO₂R'、-NR'-SO₂NR"R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R"、-NR"SO₂R、-CN及び-NO₂から選択される。

【0499】

同様に、アリール基及びヘテロアリール基のための置換基は、多様であり、ゼロから、芳香族環系の限定されない価数の総数に及ぶ数で、ハロゲン、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R"、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R"、-C(O)R'、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR"CO₂R'、-NR'-C(O)NR"R'、-NR'-SO₂NR"R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R"、-NR"SO₂R、-N₃、-CH(Ph)₂、パーカルオロ(C1~C4)アルコキシ及びパーカルオロ(C1~C4)アルキルから選択され、式中、R'、R"及びR'"は独立してハロゲン、(C1~C8)アルキル及びヘテロアルキル、非置換のアリール及びヘテロアリール、(非置換のア

リール) - (C1～C4)アルキル及び(非置換のアリール)オキシ-(C1～C4)アルキルから選択される。アリール基が1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンである場合、それは、置換された又は非置換の(C3～C7)スピロシクロアルキル基によって置換されてもよい。(C3～C7)スピロシクロアルキル基は、「シクロアルキル」について本明細書で定義されるのと同様の方法で置換されてもよい。通常、アリール基又はヘテロアリール基はゼロ～3の置換基を有するが、本発明では、2以下の置換基を有する基が好ましい。本発明の一実施形態では、アリール基又はヘテロアリール基は非置換又は一置換である。別の実施形態では、アリール基又はヘテロアリール基は非置換である。

【0500】

アリール基及びヘテロアリール基についての好ましい置換基は、ハロゲン、OR'、-OC(O)R'、-NR'R"、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R"、-C(O)R'、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R"、-NR"SO₂R、-N₃、-CH(PH)₂、パーフルオロ(C1～C4)アルコキシ及びパーフルオロ(C1～C4)アルキルから選択され、式中、R'及びR"は上で定義されたとおりである。さらに好ましい置換基は、ハロゲン、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R"、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R"、-NR"C(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R"、-NR"SO₂R、パーフルオロ(C1～C4)アルコキシ及びパーフルオロ(C1～C4)アルキルから選択される。

【0501】

置換基-CO₂Hは、本明細書で使用されるとき、そのための生物学的等価性の置換を含む。たとえば、The Practice of Medicinal Chemistry; Wermuth, C. G. 編; Academic Press: New York, 1996; p. 203を参照のこと。

【0502】

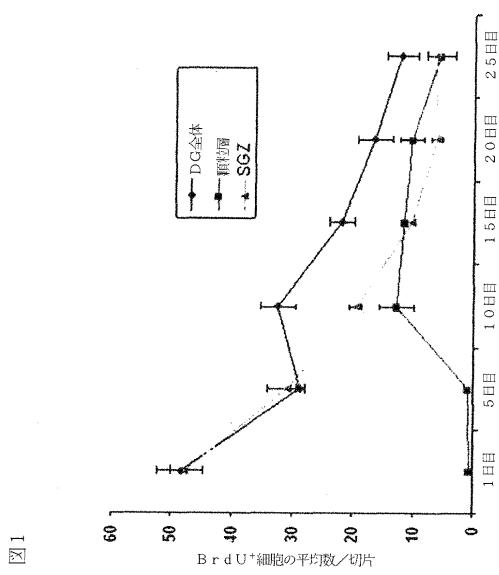
アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上での置換基の2つは、式-T-C(O)-(CH₂)q-U-の置換基で任意に置き換えられてもよく、式中、T及びUは独立して-NH-、-O-、-CH₂-又は単結合であり、qは0～2の整数である。或いは、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上での置換基の2つは、式-A-(CH₂)r-B-の置換基で任意に置き換えられてもよく、式中、A及びBは独立して-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-又は単結合であり、rは1～3の整数である。そのように形成された新しい環の単結合の1つは、任意で二重結合によって置き換えられてもよい。或いは、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上での置換基の2つは、式-(CH₂)s-X-(CH₂)t-の置換基で任意に置き換えられてもよく、式中、s及びtは独立して0～3の整数であり、Xは、-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-又は-S(O)₂NR'-である。-NR'-及び-S(O)₂NR'-における置換基R'は水素又は非置換の(C1～C6)アルキルから選択される。

10

20

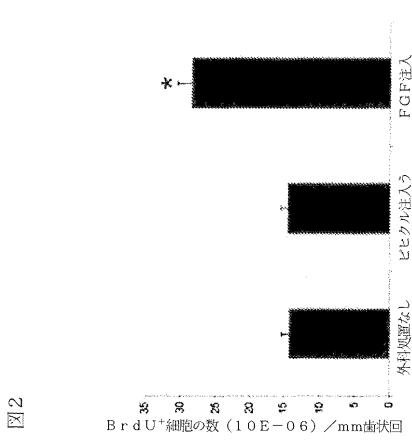
30

【図1】



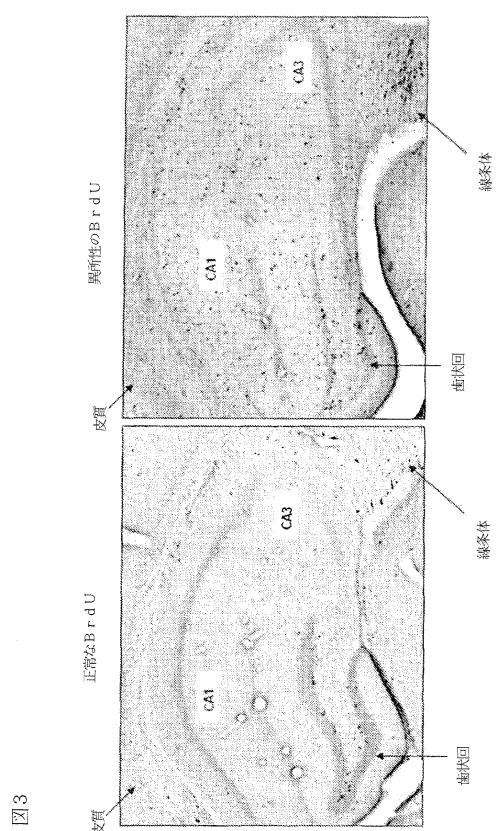
[図1]

【図2】



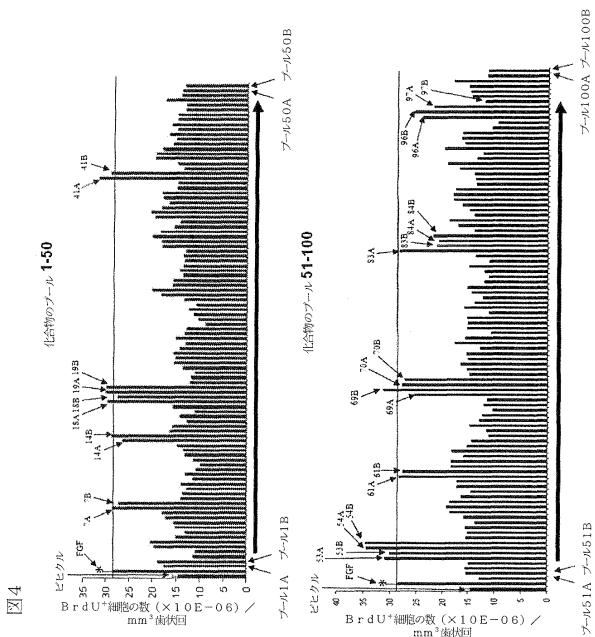
[図2]

【図3】



[図3]

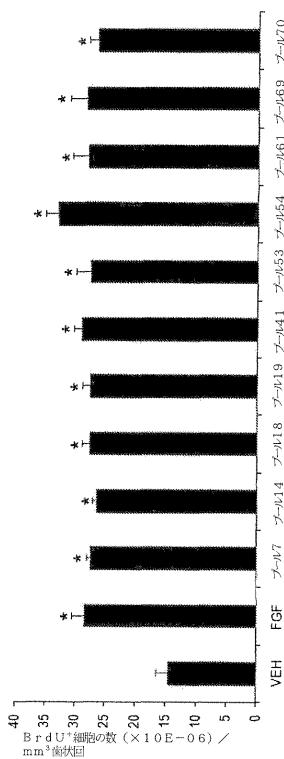
【図4】



[図4]

【図5】

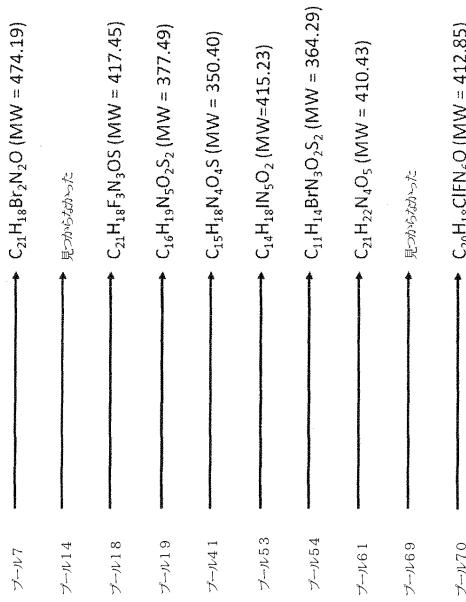
図5



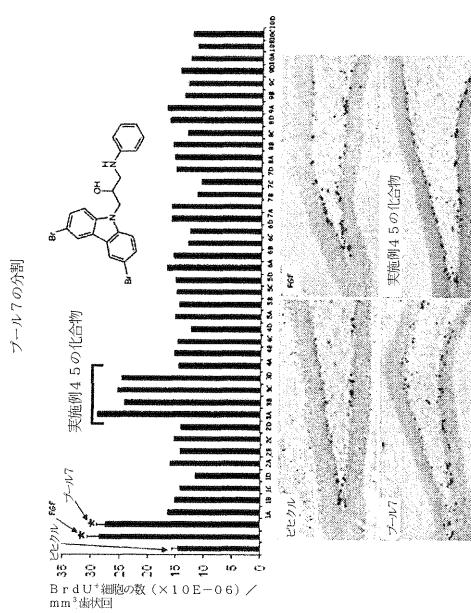
【図6 B】

図6 b

神経新生促進性又は神経保護性の分子



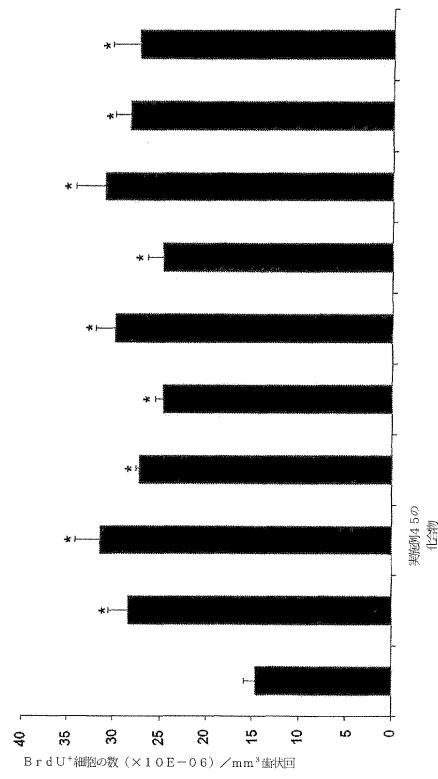
【図6 A】



【図6 C】

図6 a

図6 C



【図7】

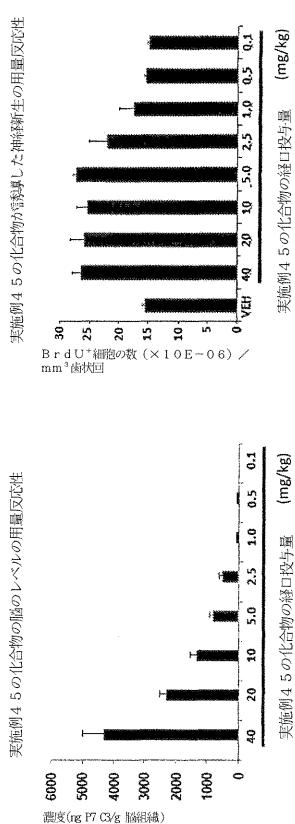


図7

【図8】

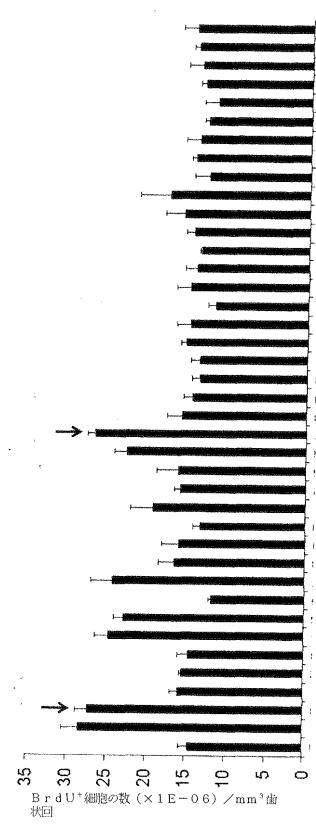


図8

【図9A】

実施例6・2の化合物のエナンチオマー

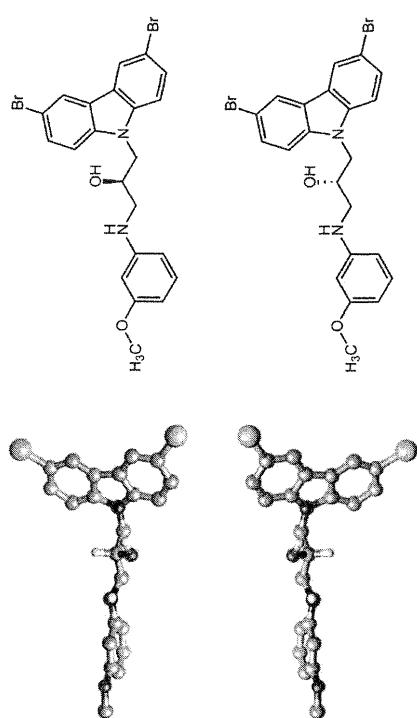


図9A

【図9B】

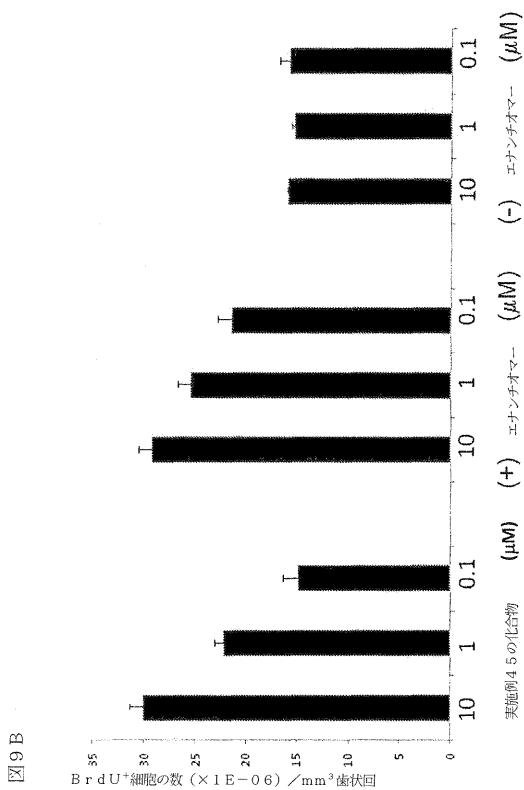
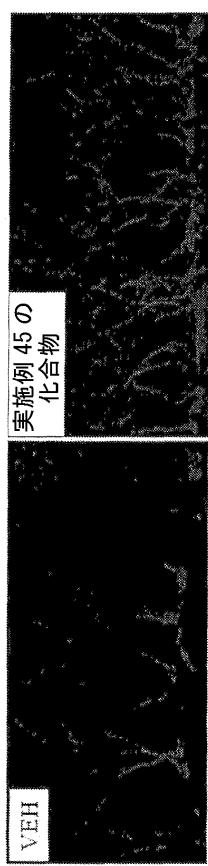


図9B

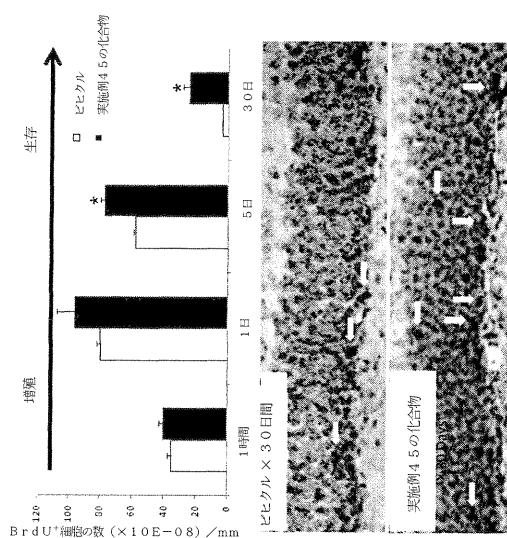
【図 10 A】

図 10A



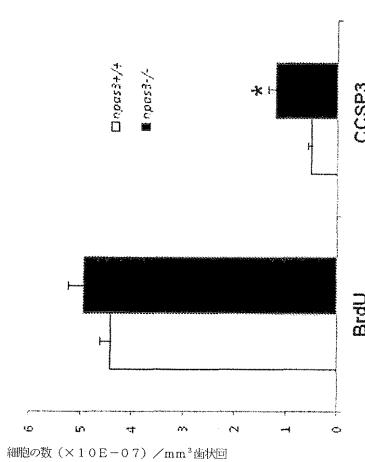
【図 10 B】

図 10B



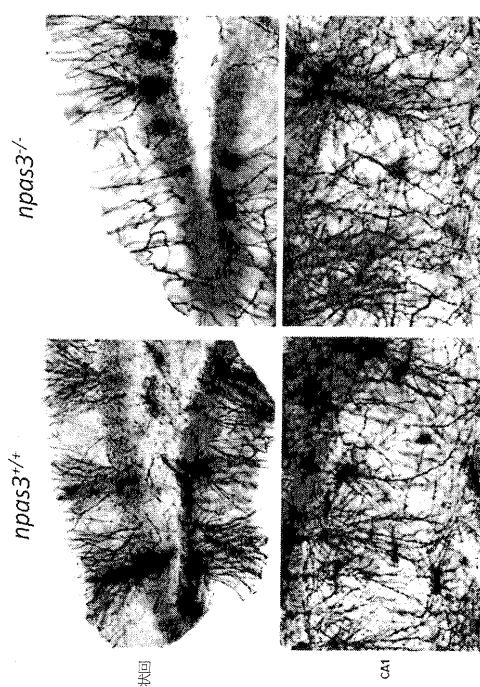
【図 11】

図 11



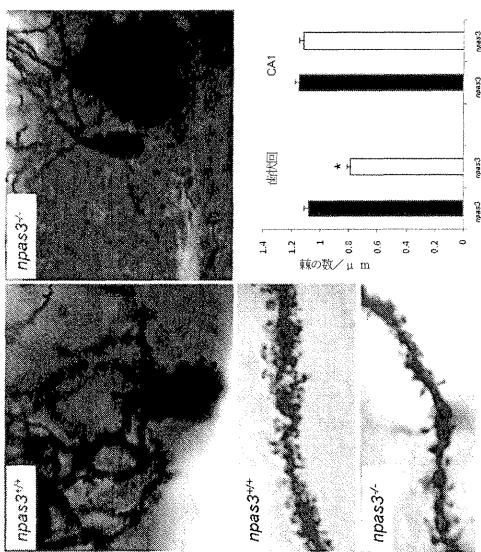
【図 12 A】

図 12A



【図 1 2 B】

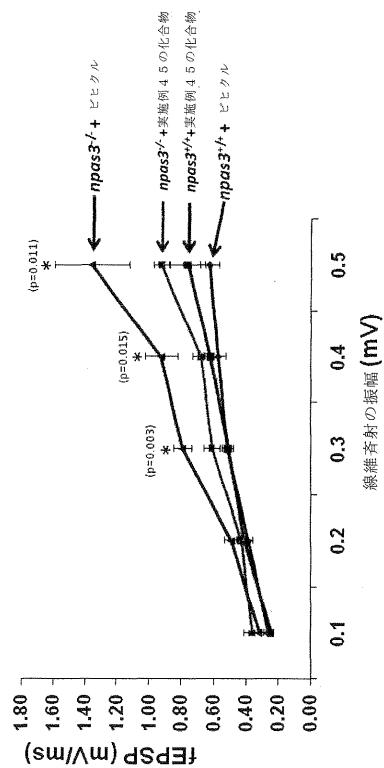
図 1 2 B



【図 1 3 A】

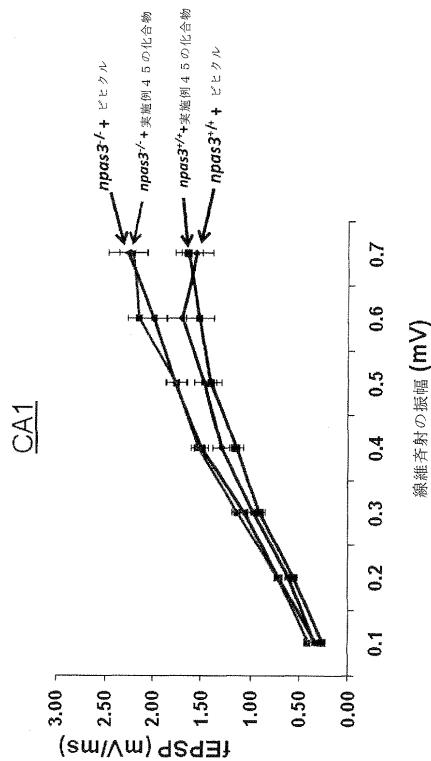
図 1 3 A

図 1 3 A



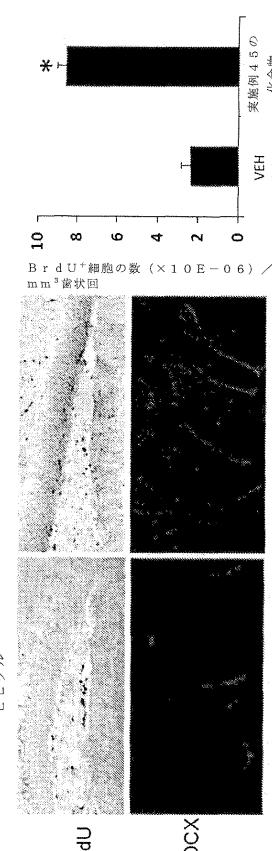
【図 1 3 B】

図 1 3 B



【図 1 4】

図 1 4



【図15】

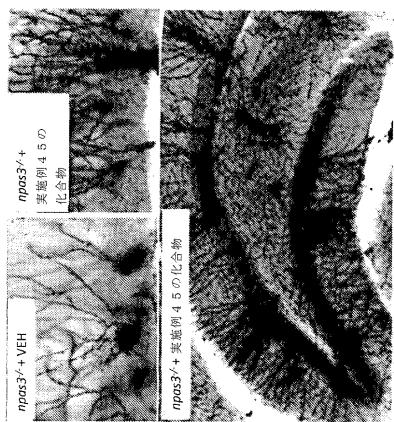
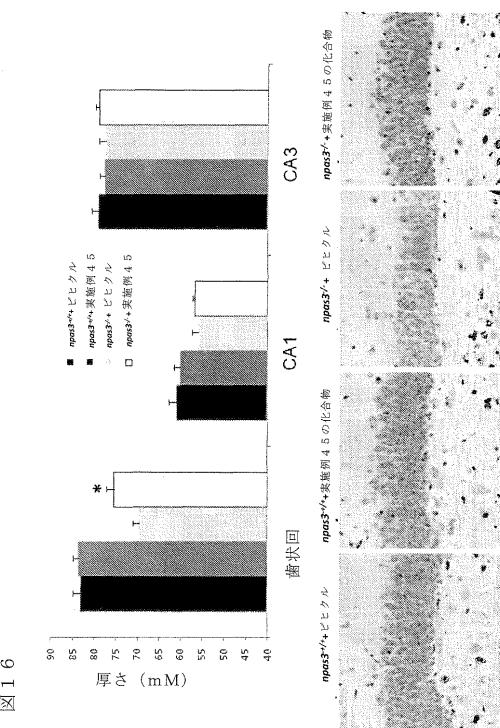


図 15

【図16】



16

【図17】

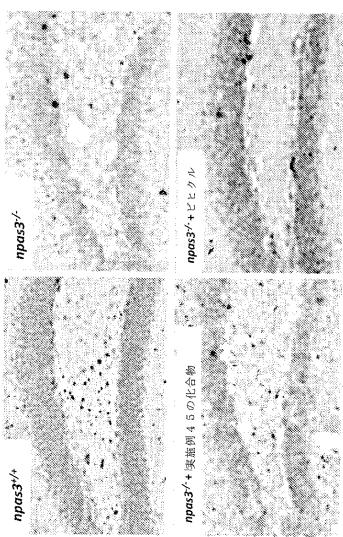
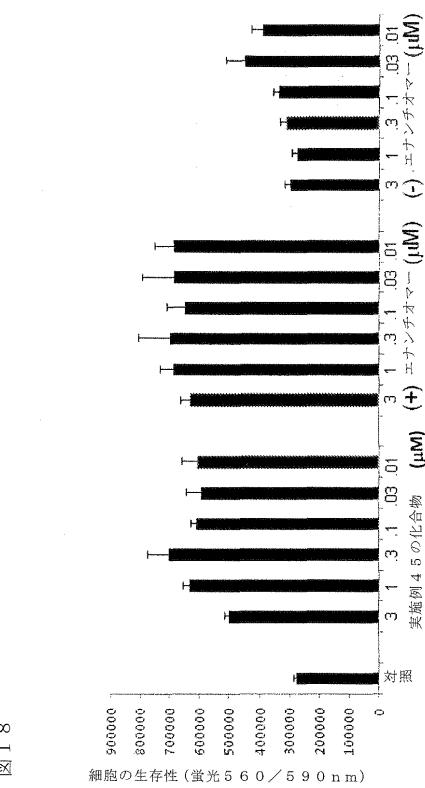


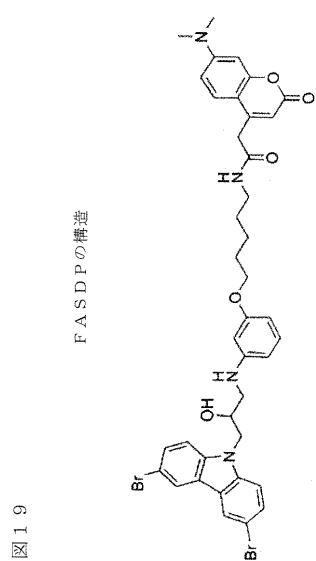
図17

【図18】

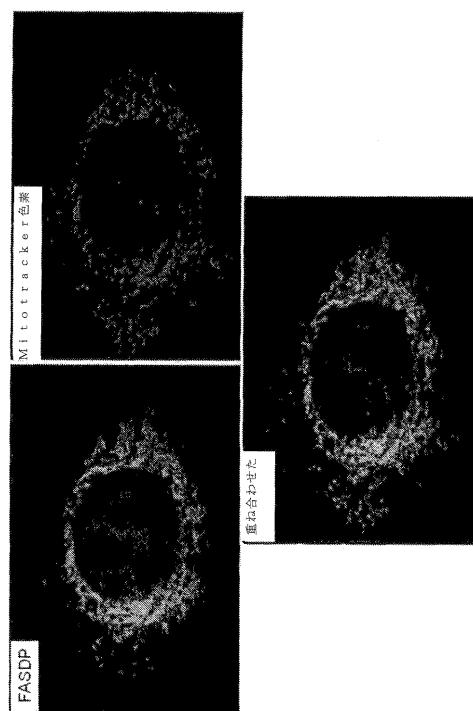


一八

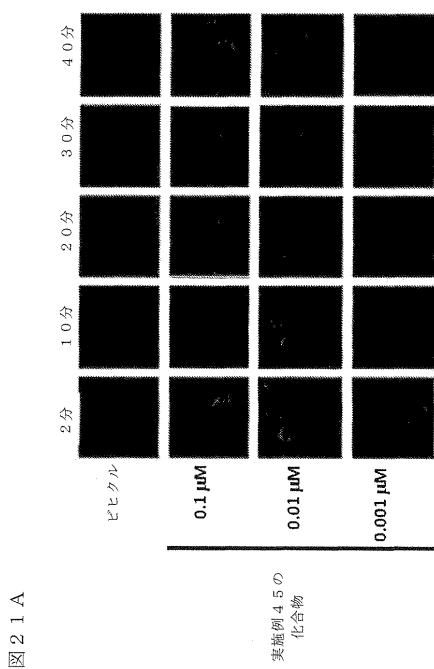
【図 19】



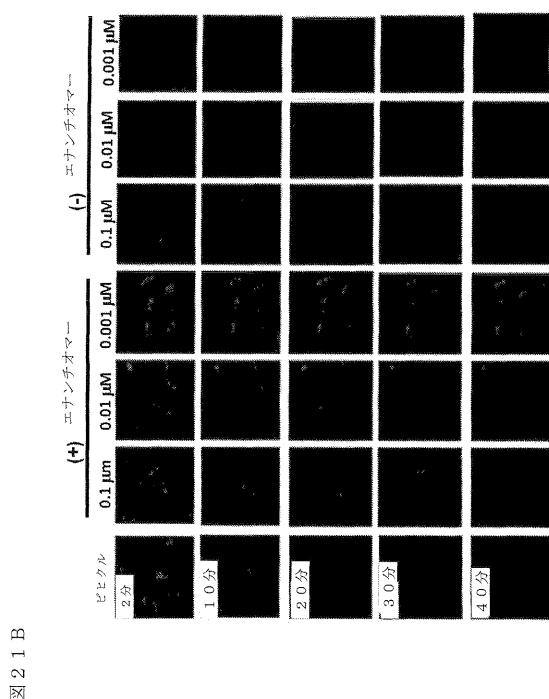
【図 20】



【図 21 A】



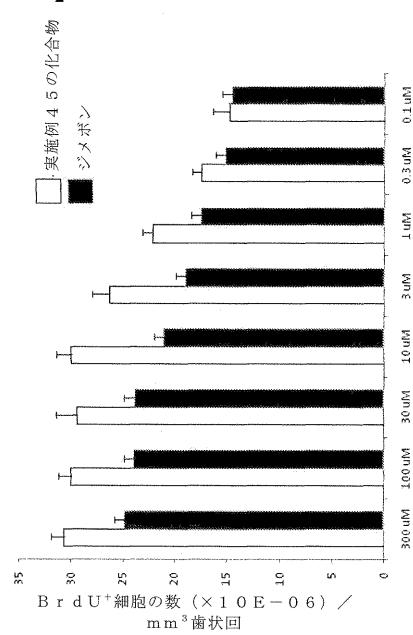
【図 21 B】



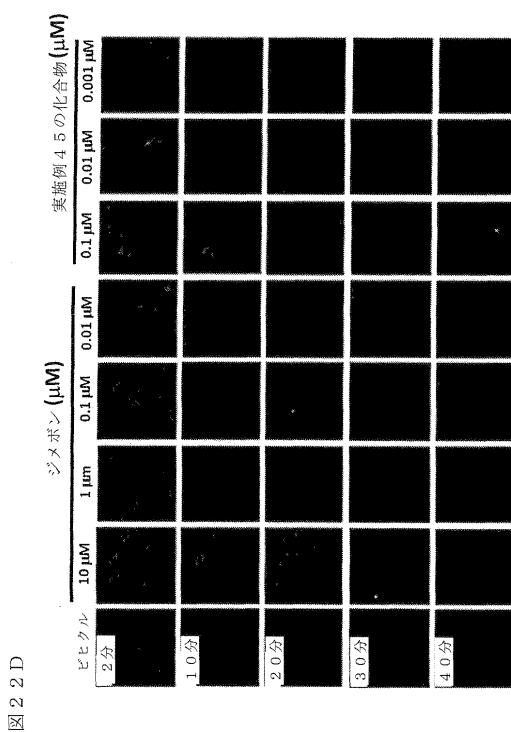
【図 2 2 A】



【図 2 2 B】



【図 2 2 D】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K	31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(72)発明者 スティーブン・エル・マクナイト

アメリカ合衆国 7 5 2 1 9 テキサス州ダラス、フェアーウェイ 4 5 1 8 番

(72)発明者 アンドリュー・エイ・ピーパー

アメリカ合衆国 7 5 3 9 0 テキサス州ダラス、ハリー・ハインズ・ブルバード 5 3 2 3 番

(72)発明者 ジョゼフ・エム・レディ

アメリカ合衆国 7 5 0 0 7 テキサス州キャロルトン、リバーサイド・ドライブ 3 1 5 7 番

(72)発明者 ジェフ・デ・ブラバンダー

アメリカ合衆国 7 5 3 9 0 テキサス州ダラス、ハリー・ハインズ・ブルバード 5 3 2 3 番

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開2 0 0 7 - 2 2 3 9 1 6 (J P , A)

特表2 0 0 3 - 5 1 2 3 7 1 (J P , A)

米国特許出願公開第2 0 0 7 / 0 2 0 3 2 3 6 (U S , A 1)

国際公開第2 0 1 2 / 5 0 6 4 5 2 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 8 / 0 3 0 6 5 1 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 7 / 1 3 4 1 3 6 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 7 / 0 9 2 5 3 5 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 6 / 0 7 7 9 5 4 (W O , A 1)

ChemMedChem , 2 0 0 8 年 , 3(10) , p.1530-1534

Journal of Medicinal Chemistry , 2 0 0 3 年 , 46(21) , p.4365-4368

Revista de Microbiologia , 1 9 9 4 年 , 25(3) , p.201-205

Farmaco , 1 9 8 9 年 , 44(5) , p.483-493

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 4 0 3 / 0 0

C 0 7 D 4 0 5 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

(147)

JP 5766614 B2 2015.8.19

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