

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6987384号
(P6987384)

(45) 発行日 令和3年12月22日 (2021. 12. 22)

(24) 登録日 令和3年12月3日 (2021. 12. 3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/14 (2006. 01)
A 6 1 K 31/5517 (2006. 01)
A 6 1 P 25/18 (2006. 01)
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)
A 6 1 P 25/16 (2006. 01)

C O 7 D 487/14 C S P
 A 6 1 K 31/5517
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16

請求項の数 26 (全 348 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-565726 (P2017-565726)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月17日 (2016. 6. 17)
 (65) 公表番号 特表2018-521034 (P2018-521034A)
 (43) 公表日 平成30年8月2日 (2018. 8. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/038224
 (87) 国際公開番号 W02016/205739
 (87) 国際公開日 平成28年12月22日 (2016. 12. 22)
 審査請求日 令和1年5月13日 (2019. 5. 13)
 (31) 優先権主張番号 62/182, 336
 (32) 優先日 平成27年6月19日 (2015. 6. 19)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 515257807
 エージンバイオ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 メリーランド 2120
 9, ボルティモア, スミス アベニ
 ュー 1340, スイート 200
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

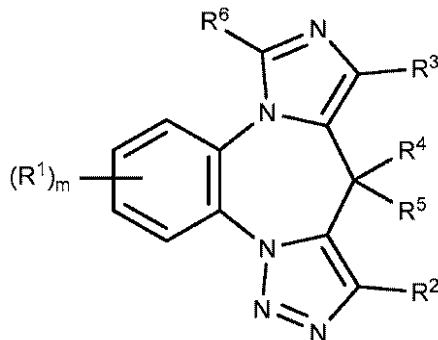
(54) 【発明の名称】 ベンゾジアゼピン誘導体、組成物、および認知障害を処置するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

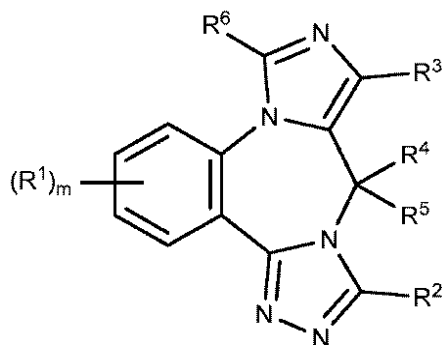
式 I I または I V :

【化 3 3 1 A】



II

【化 3 3 1 B】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z (zusammen) 異性体、E (entgegen) 異性体、もしくは互変異性体であって、ここで：

前記化合物が式 IV の構造を有する場合、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、および $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$ であり；ここで R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

m および n は独立して、0～4 から選択される整数であり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 の各存在は、各々独立して：

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ から選択され；

R^3 は、5 員～10 員のヘテロアリールであり、そして該ヘテロアリールは、N、NH、O、および S から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有し；ここで、 R^3 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^6 は、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^8 は独立して、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

各 R^{10} は独立して、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、3 員～10 員のヘテロシクリル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

各 R は独立して：

H 、

$(C1\sim C12)$ 脂肪族、

$(C3\sim C10)$ シクロアルキル、

$(C3\sim C10)$ シクロアルケニル、

10

20

30

40

50

[(C3~C10)-シクロアルキル]-(C1~C12)-脂肪族-、
 [(C3~C10)-シクロアルケニル]-(C1~C12)-脂肪族-、
 [(C3~C10)-シクロアルキル]-O-(C1~C12)-脂肪族-、
 [(C3~C10)-シクロアルケニル]-O-(C1~C12)-脂肪族-、
 (C6~C10)-アリール-、
 (C6~C10)-アリール-(C1~C12)脂肪族-、
 (C6~C10)-アリール-O-(C1~C12)脂肪族-、
 (C6~C10)-アリール-N(R')-(C1~C12)脂肪族-、
 3員~10員のヘテロシクリル-、
 (3員~10員のヘテロシクリル)-(C1~C12)脂肪族-、
 (3員~10員のヘテロシクリル)-O-(C1~C12)脂肪族-、
 (3員~10員のヘテロシクリル)-N(R')-(C1~C12)脂肪族-、
 5員~10員のヘテロアリール-、
 (5員~10員のヘテロアリール)-(C1~C12)-脂肪族-、
 (5員~10員のヘテロアリール)-O-(C1~C12)-脂肪族-；および
 (5員~10員のヘテロアリール)-N(R')-(C1~C12)-脂肪族-
 から選択され；

10

ここで該ヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し、そして該ヘテロアリールは、N、NH、O、およびSから独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し；

20

ここでRの各存在は独立して、0個~5個のR'で置換されているか；

あるいは2個のR基が同じ原子に結合している場合、該2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される0個~4個のヘテロ原子を有する3員~10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここで該環は、0個~5個のR'で必要に応じて置換されており、そして該環は、(C6~C10)アリール、5員~10員のヘテロアリール、(C3~C10)シクロアルキル、または3員~10員のヘテロシクリルに必要なに応じて縮合しており；

ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、-R'、-OR'、オキソ、-CH₂OR'、-CH₂NR'₂、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-NO₂、-NCs、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R')₂から選択され；

30

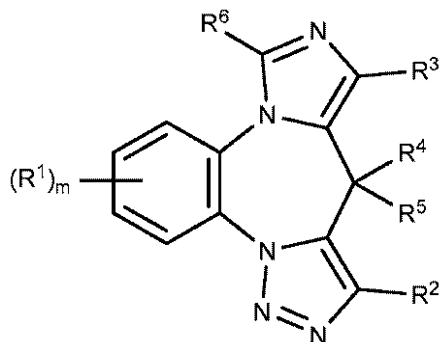
ここでR''の各存在は独立して、H、-(C1~C6)-アルキル、-(C1~C6)-脂肪族、(C3~C6)-シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、(C6~C10)-アリール、(5員~10員のヘテロアリール)-(C1~C6)-アルキル、(C6~C10)-アリール-(C1~C6)-アルキル、(5員~10員のヘテロアリール)-O-(C1~C6)-アルキル、および(C6~C10)-アリール-O-(C1~C6)-アルキルから選択され、ここでR''の各存在は、ハロゲン、-R^o、-OR^o、オキソ、-CH₂OR^o、-CH₂N(R^o)₂、-C(O)N(R^o)₂、-C(O)OR^o、-NO₂、-NCs、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R^o)₂から選択される0個~3個の置換基で独立して置換されており、ここでR^oの各存在は独立して、-(C1~C6)-脂肪族、(C3~C6)-シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、および(C6~C10)-アリールから選択される、
 化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z(zusammen)異性体、E(entgegen)異性体、もしくは互変異性体。

40

【請求項2】

式II：

【化 3 3 4】



II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z (z u s a m m e n) 異性体、E (e n t g e g e n) 異性体、もしくは互変異性体であって、式 I I において：

m は、0 ～ 3 であり；

各 R¹ は独立して、ハロゲン、-H、-(C 1 ～ C 6) アルキル、-OH、-O ((C 1 ～ C 6) アルキル)、-NO₂、-CN、-CF₃、および-OCF₃ から選択され、ここで R¹ は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R² は：

-H、ハロゲン、-(C 1 ～ C 6) アルキル、-OH、-O ((C 1 ～ C 6) アルキル)、-C(O)O((C 1 ～ C 6) アルキル)、-C(O)NR₂、

(C 6 ～ C 10) -アリール-

(C 6 ～ C 10) -アリール-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-

(C 6 ～ C 10) -アリール-O-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-

(C 6 ～ C 10) -アリール-N(R'')-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-

(5 員～10 員のヘテロアリール)-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-

(5 員～10 員のヘテロアリール)-O-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-

(5 員～10 員のヘテロアリール)-N(R'')-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-

(3 員～10 員のヘテロシクリル)-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-

(3 員～10 員のヘテロシクリル)-O-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-、および

(3 員～10 員のヘテロシクリル)-N(R'')-(C 1 ～ C 12) 脂肪族-

から選択され、

ここで R² は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R³ は、5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R³ は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R⁴ および R⁵ は各々独立して、-H、ハロゲンおよび-(C 1 ～ C 6) アルキルから選択され；

R⁶ は、-H および-(C 1 ～ C 6) アルキルから選択され；

各 R は独立して：

H-

(C 1 ～ C 12) -脂肪族-

(C 3 ～ C 10) -シクロアルキル-

(C 3 ～ C 10) -シクロアルケニル-

[(C 3 ～ C 10) -シクロアルキル]-(C 1 ～ C 12) -脂肪族-

[(C 3 ～ C 10) -シクロアルケニル]-(C 1 ～ C 12) -脂肪族-

[(C 3 ～ C 10) -シクロアルキル]-O-(C 1 ～ C 12) -脂肪族-

[(C 3 ～ C 10) -シクロアルケニル]-O-(C 1 ～ C 12) -脂肪族-

(C 6 ～ C 10) -アリール-

10

20

30

40

50

(C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (C 6 ~ C 1 0) - アリール - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル -、
 (3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール -、
 (5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -、
 (5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -；および
 (5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -
 から選択され；

10

ここで該ヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し、そして該ヘテロアリールは、N、NH、O、およびSから独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し；

ここでRの各存在は独立して、0個~5個のR'で置換されているか；

あるいは2個のR基が同じ原子に結合している場合、該2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される0個~4個のヘテロ原子を有する3員~10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここで該環は、0個~5個のR'で必要に応じて置換されており、そして該環は、(C 6 ~ C 1 0) アリール、5員~10員のヘテロアリール、(C 3 ~ C 1 0) シクロアルキル、または3員~10員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

20

ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、-R'、-OR'、オキソ、-CH₂OR'、-CH₂NR'₂、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-NO₂、-NCs、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R')₂から選択され；

ここでR'の各存在は独立して、H、(C 1 ~ C 6) - アルキル、(C 3 ~ C 6) - シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、(C 6 ~ C 1 0) - アリール、(5員~10員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 6) - アルキル、(C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 6) - アルキル、(5員~10員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 6) - アルキル、および(C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 6) - アルキルから選択される、

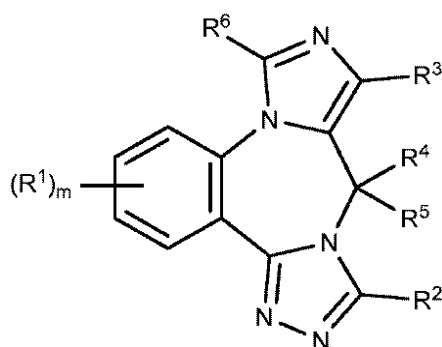
30

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z (zusammen) 異性体、E (entgegen) 異性体、もしくは互変異性体。

【請求項3】

式IV：

【化335】



40

IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z (zusammen) 異性体、E (entgegen) 異性体、もしくは互変異性体であって、

50

式 I V において：

m は、0 ～ 3 であり；

各 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-H$ 、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-C \equiv CH$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C1 \sim C6)$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ から選択され、ここで R^1 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_n OR^8$ 、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_n R^8$ 、および $-(CH_2)_n N(R'') R^{10}$ から選択され、ここで n は、0 ～ 4 から選択される整数であり；p は、2 ～ 4 から選択される整数であり；各 R^8 は独立して、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；各 R^{10} は独立して、 $-(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、3 員～10 員のヘテロシクリル、 $(C6 \sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；ここで R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^3 は、5 員または 6 員のヘテロアリールであり；ここで R^3 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^4 および R^5 は各々独立して、 $-H$ 、ハロゲンおよび $-(C1 \sim C6)$ アルキルから選択され；

R^6 は、 $-H$ および $-(C1 \sim C6)$ アルキルから選択され；

ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、 H 、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、 $(C6 \sim C10)$ アリール、 $(5 \text{ 員} \sim 10 \text{ 員のヘテロアリール})-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリール $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(5 \text{ 員} \sim 10 \text{ 員のヘテロアリール})-O-(C1 \sim C6)$ アルキル、および $(C6 \sim C10)$ アリール $-O-(C1 \sim C6)$ アルキルから選択される、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z (zusammen) 異性体、E (entgegen) 異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 4】

【化 336】

化合物番号	構造
180	

10

20

30

40

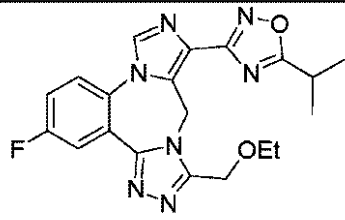
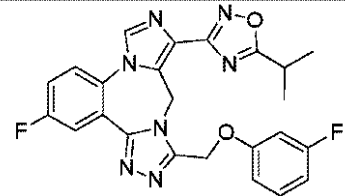
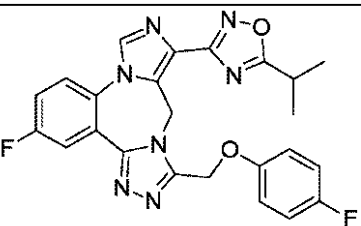
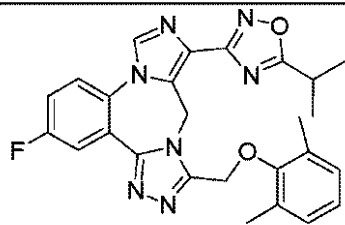
10

20

30

40

【化 3 3 8】

化合物番号	構造
187	
188	
189	
190	

10

20

30

【化 3 3 9】

化合物番号	構造
194	
195	
198	

10

20

【化 3 4 0】

化合物番号	構造
201	
203	

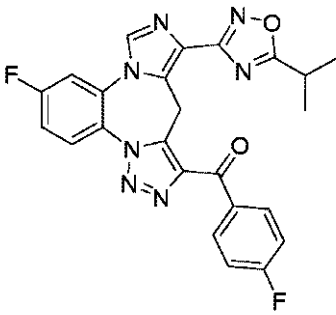
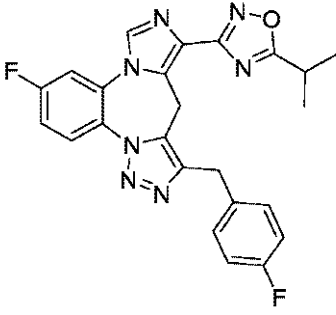
30

【化 3 4 1】

化合物番号	構造
206	

40

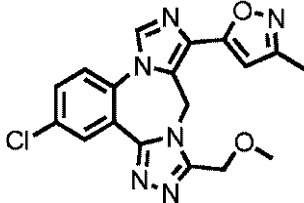
【化 3 4 5】

化合物番号	構造
230	
231	

10

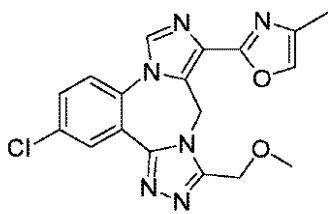
20

【化 3 4 6】

化合物番号	構造
233	

30

【化 3 4 7】

化合物番号	構造
244	

40

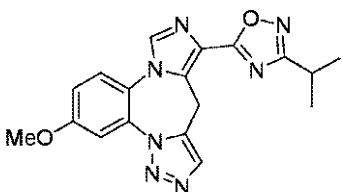
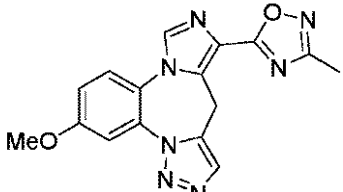
10

20

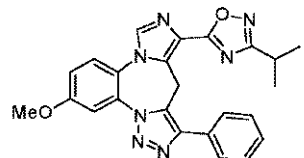
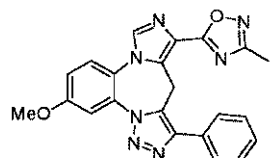
30

40

【化 3 5 0】

化合物番号	構造
257	
258	

【化 3 5 2】

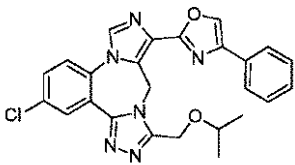
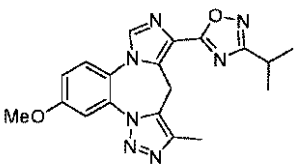
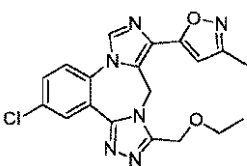
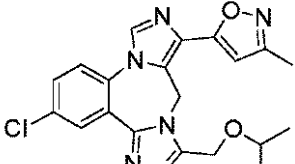
化合物番号	構造
272	
273	

10

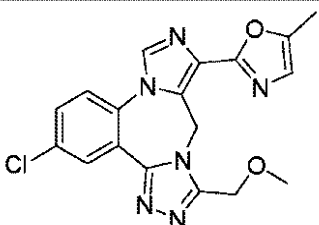
20

30

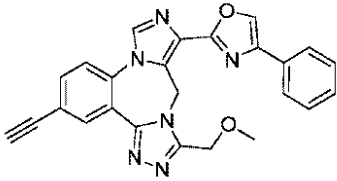
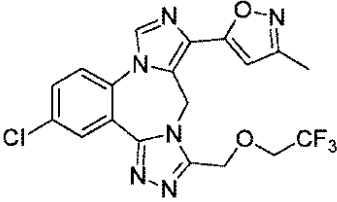
【化 3 5 3】

化合物番号	構造
276	
277	
278	
281	

【化 3 5 6】

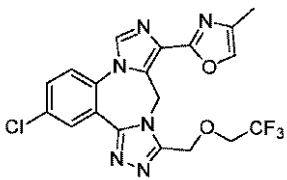
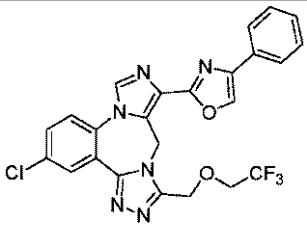
化合物番号	構造
296	

【化 3 5 7】

化合物番号	構造
302	
303	

10

【化 3 5 9】

化合物番号	構造
312	
313	

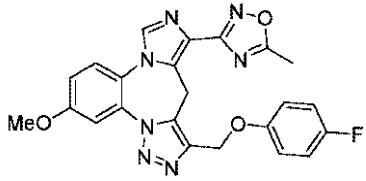
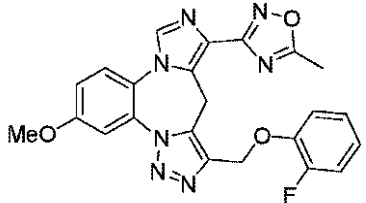
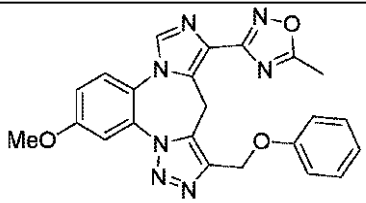
20

30

から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z (zusammen) 異性体、E (entgegen) 異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 5】

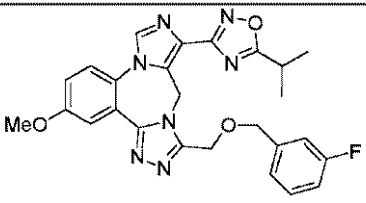
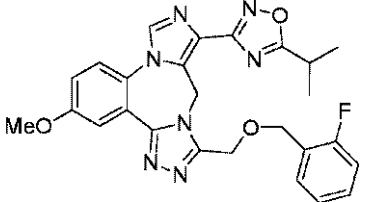
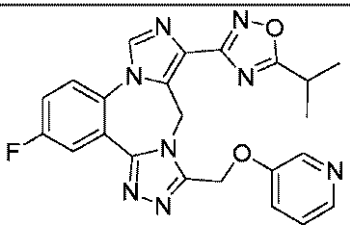
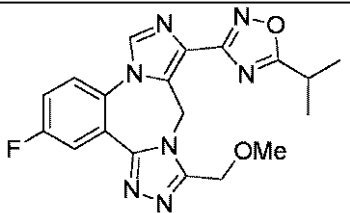
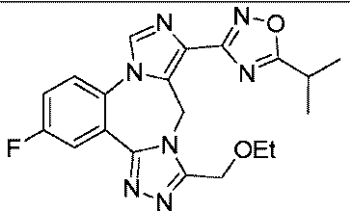
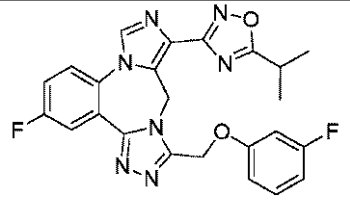
【化 3 6 0】

化合物	構造
180	
181	
182	

10

20

【化 3 6 1】

化合物	構造
183	
184	
185	
186	
187	
188	

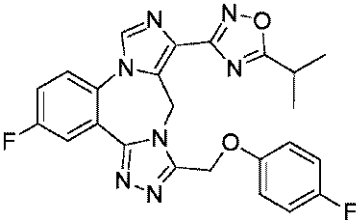
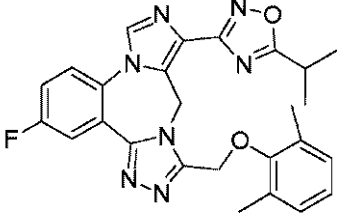
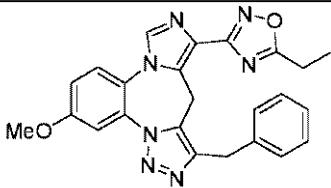
10

20

30

40

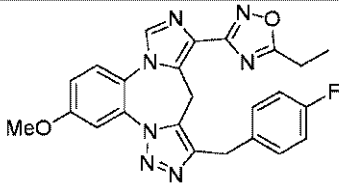
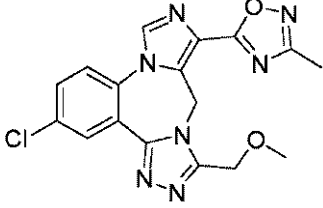
【化 3 6 2】

化合物	構造
189	
190	
194	

10

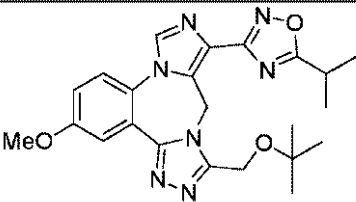
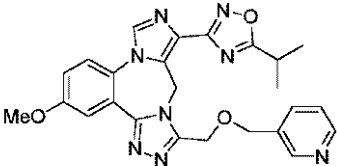
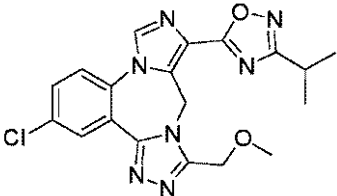
20

【化 3 6 3】

化合物	構造
195	
198	

30

【化 3 6 4】

化合物	構造
201	
203	
206	

から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z (z u s a m m e n) 異性体、E (e n t g e g e n) 異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 6】

治療有効量の請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、Z (zusammen) 異性体、E (entgegen) 異性体、もしくは互変異性体；および受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む薬学的組成物。

【請求項7】

前記組成物が、第2の治療剤をさらに含む、請求項6に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記第2の治療剤が、抗精神病薬、メマンチンおよびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（AChE-I）から選択される、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記第2の治療剤が、アリピプラゾール、オランザピンおよびジプラシドンならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形から選択される抗精神病薬である、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記第2の治療剤が、メマンチン、その薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物または多形である、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 1】

前記第2の治療剤が、ドネペジル、ガランタミンおよびリバスチグミンならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形から選択されるAChE-Iである、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 6 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物であって、中枢神経系（CNS）障害またはがん治療に関連する認知障害の処置を必要とする被験体における中枢神経系（CNS）障害またはがん治療に関連する認知障害を処置するための、組成物または薬学的組成物。

【請求項 1 3】

前記認知障害が、加齢性認知障害に関連する、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 1 4】

前記加齢性認知障害が、軽度認知障害（MCI）である、請求項 1 3 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 1 5】

前記軽度認知障害が、健忘性軽度認知障害（aMCI）である、請求項 1 4 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 1 6】

前記 CNS 障害が、認知症である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 1 7】

前記認知症が、アルツハイマー病である、請求項 1 6 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 1 8】

前記 CNS 障害が、統合失調症または双極性障害である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 1 9】

前記 CNS 障害が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 0】

前記 CNS 障害が、外傷後ストレス障害（PTSD）である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 1】

前記 CNS 障害が、精神遅滞である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 2】

前記 CNS 障害が、パーキンソン病（PD）である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記 CNS 障害が、自閉症である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 4】

前記 CNS 障害が、強迫行動である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記 CNS 障害が、物質嗜癖である、請求項 1 2 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 6】

医薬として使用するための、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、米国仮特許出願第 62/182,336 号（2015 年 6 月 19 日出願）の利益および優先権を主張する。上記出願は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

政府援助の陳述

本発明は、米国政府の機関である米国国立衛生研究所（NIH）、具体的には米国国立加齢研究所（NIA）部門によって授与された補助金番号第 U01 AG041140 のもとの政府援助により行われた。合衆国政府は、本発明において一定の権利を有する。

【0002】

発明の分野

本発明は、中枢神経系（CNS）障害に関連する認知障害の処置を必要とするかまたはそのリスクがある被験体における前記認知障害を処置するための化合物、組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

認知能力は、加齢の正常な結果または中枢神経障害の結果として低下することがある。

【0004】

例えば、かなりの高齢者集団が、正常な加齢における典型的な認知能力の低下を超えるものを経験する。そのような加齢性の認知機能の喪失は、記憶、認知、推論および判断の進行性の喪失によって臨床的に特徴付けられる。軽度認知障害（MCI）、加齢性記憶障害（AMCI）、加齢性認知低下（ARCD）または類似の臨床上の分類が、そのような加齢性の認知機能の喪失に関連するものである。いくつかの推定によると、米国だけで1600万人超がAMCIを有し（Barkerら、1995）、米国の65歳を超える550～700万人がMCIに罹患していると推定されている（Plasmanら、2008）。

10

【0005】

認知障害は、他の中枢神経系（CNS）障害、例えば、認知症、アルツハイマー病（AD）、前駆AD、外傷後ストレス障害（PTSD）、統合失調症、双極性障害（特に、躁病）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病（PD）、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖にも関連する。

20

【0006】

ゆえに、中枢神経系（CNS）障害に関連する認知障害の効果的な処置、および例えば、加齢性認知障害、MCI、健忘性MCI、AMCI、ARCD、認知症、AD、前駆AD、PTSD、統合失調症または双極性障害（特に、躁病）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病（PD）、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖ならびに認知障害を伴う類似の中枢神経系（CNS）障害と診断された患者またはそれらを発症するリスクのある患者における認知機能を改善する効果的な処置が必要とされている。

30

【0007】

GABA_A レセプター（GABA_A R）は、神経伝達物質γ-アミノ酪酸（GABA）作動性Cl⁻透過性チャネルを形成する、異なるサブユニット（α1～6、β1～3、γ1～3、δ、ε、π、θ）のプールからの五量体の集合体である。種々のGABA_A サブタイプが、不安障害、癲癇、不眠、麻酔前の鎮静および筋弛緩をはじめとした様々な薬理学的効果を媒介する。

【0008】

様々な研究から、GABAシグナル伝達の低下が、認知障害を伴う様々なCNS障害と関係があると実証された。特に、哺乳動物の脳において比較的低密度であるα5含有GABA_A Rが、学習および記憶の改変において役割を果たす。以前の研究から、加齢性認知低下を有するラットでは、GABA_A レセプターのα5サブユニットの発現が海馬において低下していることが実証された（国際特許公報WO2007/019312を参照のこと）。そのような結果は、α5含有GABA_A Rの機能のアップレギュレーションが、前記CNS障害に関連する認知障害の処置において有効であり得ることを示唆する。

40

したがって、前記CNS障害に関連する認知障害を処置するための治療用調製物において有用なα5含有GABA_A Rのポジティブアロステリックモジュレーターが必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

50

【特許文献1】国際公開第2007/019312号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

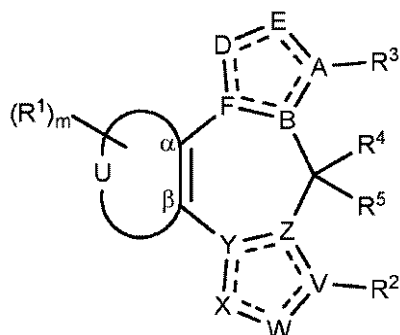
【0010】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式I：

【化331】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせであって、式Iにおいて：

Uと、 α および β によって表される2個の炭素原子とが一緒になって、0個～2個の窒素原子を有する5員または6員の芳香環を形成し；

Aは、C、 CR^6 、またはNであり；

BおよびFは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでBとFとの両方がNであることはできず；

Dは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Eは、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Wは、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Xは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

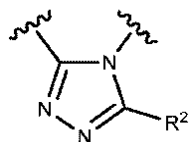
YおよびZは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでYとZとの両方がNであることはできず；

Vは、Cまたは CR^6 であるか、

あるいはZがCまたは CR^6 である場合、Vは、C、 CR^6 、またはNであり；

ここでX、Y、Z、VおよびWによって形成される環が

【化332】



である場合、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ および $-(CH_2)_nN(R')R^{10}$ であり；

ここで R^2 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

mおよびnは独立して、0～4から選択される整数であり；

pは、2～4から選択される整数であり；

結合

【化 3 3 3】

「---」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 の各存在は、各々独立して；

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ から選択され；

R^3 は、存在しないか、または；

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ から選択され；

各 R^6 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^7 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^8 は独立して、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

各 R^{10} は独立して、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、3員～10員のヘテロシクリル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

各 R は独立して；

$H-$ 、

$(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$(C3\sim C10)$ シクロアルキル-

$(C3\sim C10)$ シクロアルケニル-

$[(C3\sim C10)$ シクロアルキル] $-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$[(C3\sim C10)$ シクロアルケニル] $-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルキル] - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - 、
[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルケニル] - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - 、
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - 、
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル - 、
(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール - 、
(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - 、
(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - ; および
(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -
から選択され ;

10

ここで該ヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し、そして該ヘテロアリールは、N、NH、O、およびSから独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し ;

ここでRの各存在は独立して、0個~5個のR'で置換されているか ;

あるいは2個のR基が同じ原子に結合している場合、該2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される0個~4個のヘテロ原子を有する3員~10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここで該環は、0個~5個のR'で必要に応じて置換されており、そして該環は、(C 6 ~ C 1 0) アリール、5員~10員のヘテロアリール、(C 3 ~ C 1 0) シクロアルキル、または3員~10員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており ;

20

ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、-R'、-OR'、オキソ、-CH₂OR'、-CH₂NR'₂、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R')₂から選択され ;

ここでR'の各存在は独立して、H、-(C 1 ~ C 6) - アルキル、-(C 1 ~ C 6) - 脂肪族、(C 3 ~ C 6) - シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、(C 6 ~ C 1 0) - アリール、(5員~10員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 6) - アルキル、(C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 6) - アルキル、(5員~10員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 6) - アルキル、および(C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 6) - アルキルから選択され、ここでR'の各存在は、ハロゲン、-R^o、-OR^o、オキソ、-CH₂OR^o、-CH₂N(R^o)₂、-C(O)N(R^o)₂、-C(O)OR^o、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R^o)₂から選択される0個~3個の置換基で独立して置換されており、ここでR^oの各存在は独立して、-(C 1 ~ C 6) - 脂肪族、(C 3 ~ C 6) - シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、および(C 6 ~ C 1 0) - アリールから選択される、

30

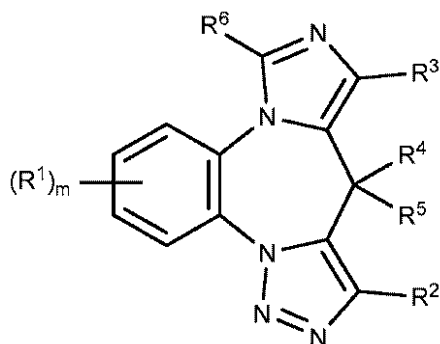
化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせ。

40

(項目2)

式 I I :

【化 3 3 4】



II

10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせであって、式 I I において：

mは、0～3であり；

各 R¹ は独立して、ハロゲン、－H、－（C 1～C 6）アルキル、－OH、－O（（C 1～C 6）アルキル）、－NO₂、－CN、－CF₃、および－OCF₃ から選択され、ここで R¹ は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

20

R² は：

－H、ハロゲン、－（C 1～C 6）アルキル、－OH、－O（（C 1～C 6）アルキル）、
－C（O）O（（C 1～C 6）アルキル）、－C（O）NR₂、

（C 6～C 10）－アリール－、

（C 6～C 10）－アリール－（C 1～C 12）脂肪族－、

（C 6～C 10）－アリール－O－（C 1～C 12）脂肪族－、

（C 6～C 10）－アリール－N（R'）－（C 1～C 12）脂肪族－、

（5員～10員のヘテロアリール）－（C 1～C 12）脂肪族－、

（5員～10員のヘテロアリール）－O－（C 1～C 12）脂肪族－、

（5員～10員のヘテロアリール）－N（R'）－（C 1～C 12）脂肪族－、

30

（3員～10員のヘテロシクリル）－（C 1～C 12）脂肪族－、

（3員～10員のヘテロシクリル）－O－（C 1～C 12）脂肪族－、および

（3員～10員のヘテロシクリル）－N（R'）－（C 1～C 12）脂肪族－
から選択され、

ここで R² は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R³ は：

－（C 1～C 6）アルキル、－（C 2～C 6）アルケニル、－C≡CH、－CN、ハロゲ
ン、－SO₂（（C 6～C 10）－アリール）、－SO₂（（C 1～C 6）アルキル）、
－C（O）N（（C 1～C 6）アルキル）₂、－C（O）NH₂、－C（O）O（（C 1
～C 6）アルキル）、－C（O）（（C 1～C 6）アルキル）、－（C 6～C 10）アリ
ール、5員～10員のヘテロアリール、5員～10員のヘテロシクリルから選択され、こ
こで R³ は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

40

R⁴ および R⁵ は各々独立して、－H、ハロゲンおよび－（C 1～C 6）アルキルから
選択され；

R⁶ は、－Hおよび－（C 1～C 6）アルキルから選択され；

各 R は独立して：

H－、

（C 1～C 12）－脂肪族－、

（C 3～C 10）－シクロアルキル－、

（C 3～C 10）－シクロアルケニル－、

50

[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルキル] - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - 、
[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルケニル] - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - 、
[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルキル] - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - 、
[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルケニル] - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - 、
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - 、
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル - 、
(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 - 、
5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール - 、
(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - 、
(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 - ; および
(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -
 から選択され ;

10

ここで該ヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し、そして該ヘテロアリールは、N、NH、O、およびSから独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し ;

20

ここでRの各存在は独立して、0個~5個のR'で置換されているか ;
 あるいは2個のR基が同じ原子に結合している場合、該2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される0個~4個のヘテロ原子を有する3員~10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここで該環は、0個~5個のR'で必要に応じて置換されており、そして該環は、(C 6 ~ C 1 0) アリール、5員~10員のヘテロアリール、(C 3 ~ C 1 0) シクロアルキル、または3員~10員のヘテロシクリルに必要なに応じて縮合しており ;

ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、-R'、-OR'、オキソ、-CH₂OR'、-CH₂NR'₂、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-NO₂、-NCs、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R')₂から選択され ;

30

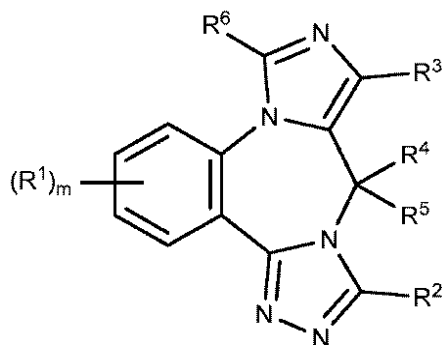
ここでR''の各存在は独立して、H、-(C 1 ~ C 6) - アルキル、(C 3 ~ C 6) - シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、(C 6 ~ C 1 0) - アリール、(5員~10員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 6) - アルキル、(C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 6) - アルキル、(5員~10員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 6) - アルキル、および(C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 6) - アルキルから選択される、
 化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせ。

(項目3)

式IV:

40

【化 3 3 5】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせであって、式 I Vにおいて：

m は、0～3であり；

各 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-H$ 、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-C\equiv CH$ 、 $-OH$ 、 $-O((C1\sim C6)$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ から選択され、ここで R^1 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_n OR^8$ 、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_n R^8$ 、 $-(CH_2)_p R^8$ および $-(CH_2)_n N(R'') R^{10}$ から選択され、ここで n は、0～4 から選択される整数であり； p は、2～4 から選択される整数であり；各 R^8 は独立して、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C3\sim C10)$ -シクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ -アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；各 R^{10} は独立して、 $-(C3\sim C10)$ -シクロアルキル、3員～10員のヘテロシクリル、 $(C6\sim C10)$ -アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R^3 は：

$-H$ 、 $-CN$ 、ハロゲン（例えば、 Br ）、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-C\equiv CH$ 、 $-SO_2((C1\sim C6)$ アルキル)、 $-C(O)N((C1\sim C6)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NH((C1\sim C6)$ 脂肪族) $_2$ 、 $(C6\sim C10)$ -アリール- $(C1\sim C12)$ 脂肪族-、 $-C(O)((C1\sim C6)$ アルキル)、 $-C(O)O((C1\sim C6)$ アルキル)、5員または6員のヘテロシクリル、および5員または6員のヘテロアリールから選択され；ここで R^3 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R^4 および R^5 は各々独立して、 $-H$ 、ハロゲンおよび $-(C1\sim C6)$ アルキルから選択され；

R^6 は、 $-H$ および $-(C1\sim C6)$ アルキルから選択され；

ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2 OR''$ 、 $-CH_2 NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCs$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、 H 、 $-(C1\sim C6)$ -アルキル、 $(C3\sim C6)$ -シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール-、 $(C6\sim C10)$ -アリール-、(5員～10員のヘテロアリール)- $(C1\sim C6)$ -アルキル-、 $(C6\sim C10)$ -アリール- $(C1\sim C6)$ -アルキル-、(5員～10員のヘテロアリール)- $O-(C1\sim C6)$ -アルキル-、および $(C6\sim C10)$ -アリール- $O-(C1\sim C6)$ -アルキル-から選択される、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは

10

20

30

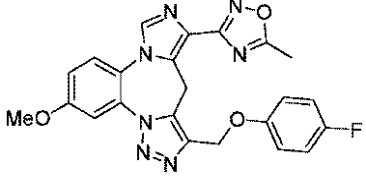
40

50

組み合わせ。

(項目 4)

【化 3 3 6】

化合物番号	構造
180	 The chemical structure of compound 180 is a complex heterocyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a methoxy group (MeO) at the 4-position and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The pyrazole ring is also connected to a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a methyl group and an oxadiazole ring.

10

20

30

40

【化 3 3 8】

化合物番号	構造
187	
188	
189	
190	
191	
192	

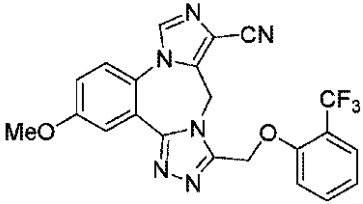
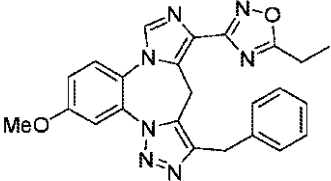
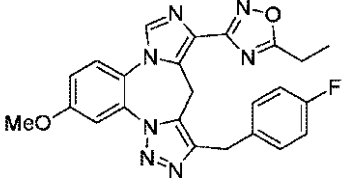
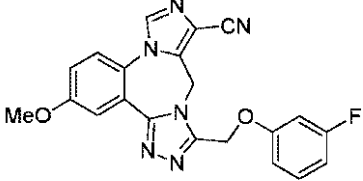
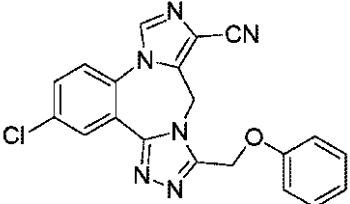
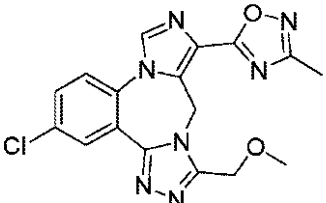
10

20

30

40

【化 3 3 9】

化合物番号	構造
193	
194	
195	
196	
197	
198	

10

20

30

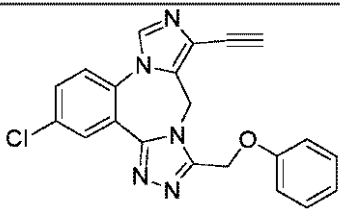
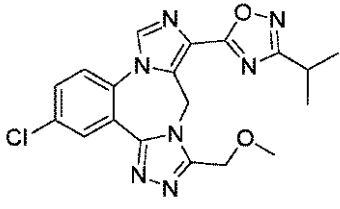
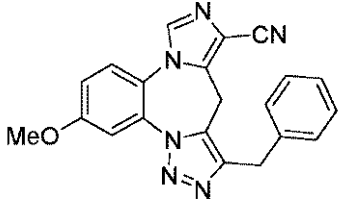
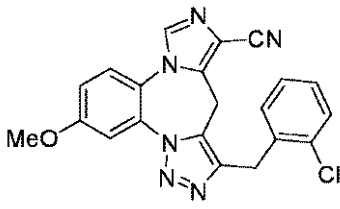
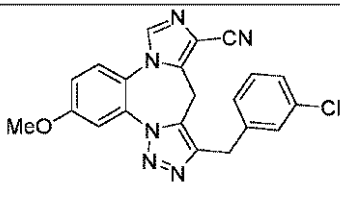
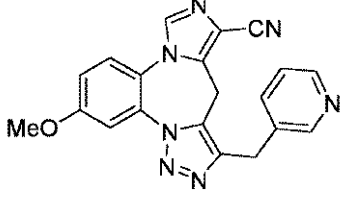
40

10

30

40

【化 3 4 1】

化合物番号	構造
205	
206	
207	
208	
209	
210	

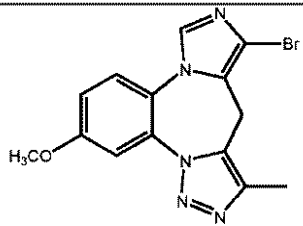
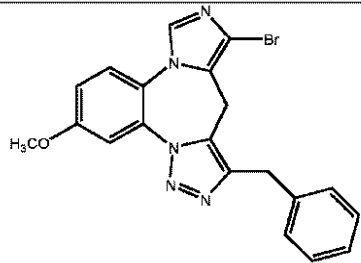
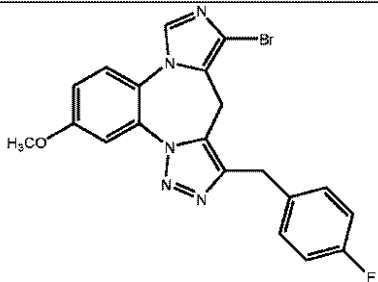
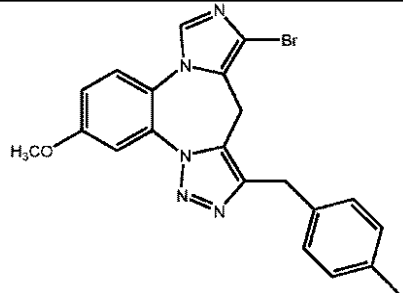
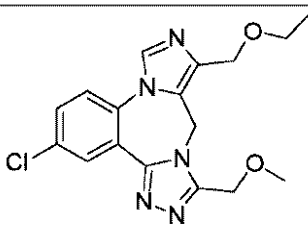
10

20

30

40

【化 3 4 2】

化合物番号	構造
211	
212	
213	
214	
215	

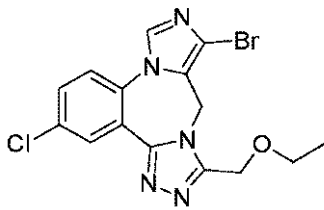
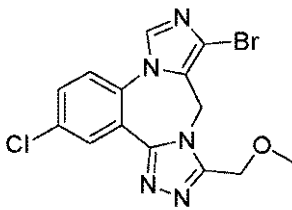
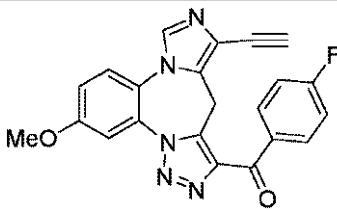
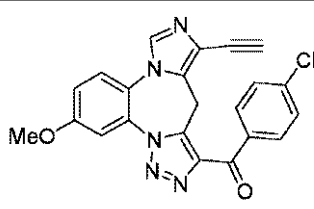
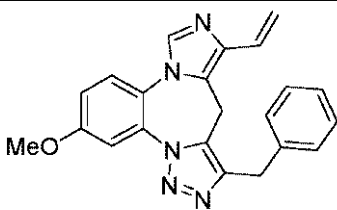
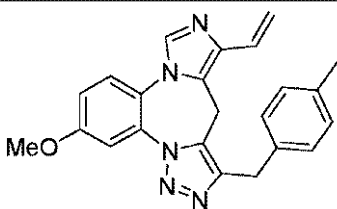
10

20

30

40

【化 3 4 3】

化合物番号	構造
216	
217	
218	
219	
220	
221	

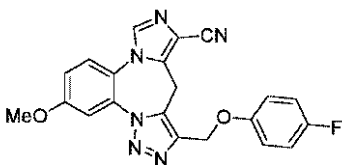
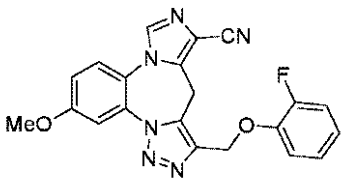
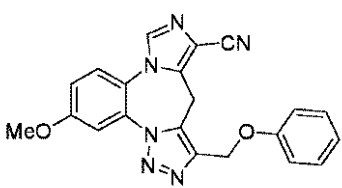
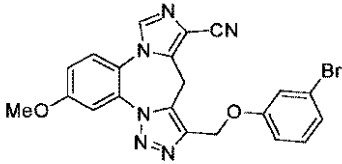
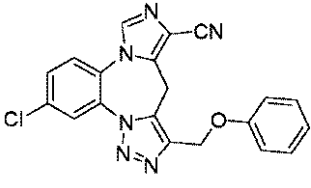
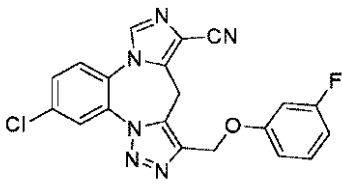
10

20

30

40

【化 3 4 4】

化合物番号	構造
222	
223	
224	
225	
226	
227	

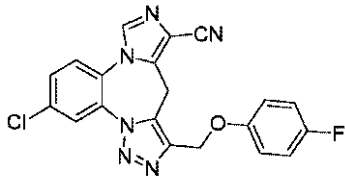
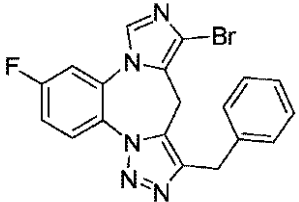
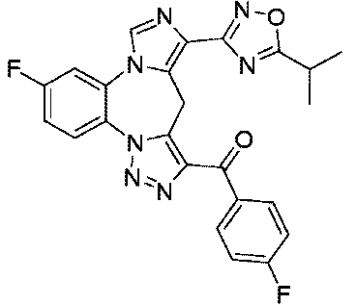
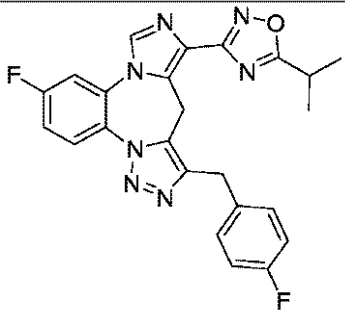
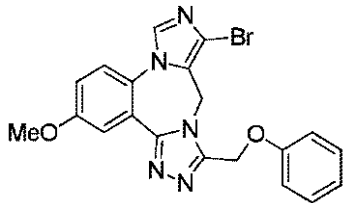
10

20

30

40

【化 3 4 5】

化合物番号	構造
228	
229	
230	
231	
232	

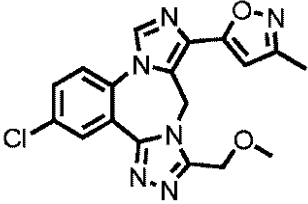
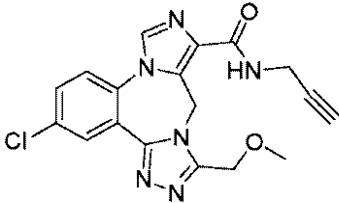
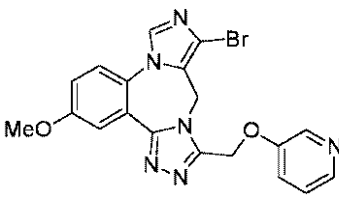
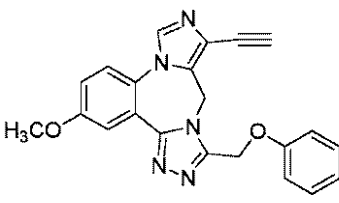
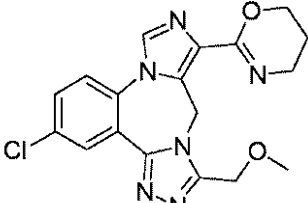
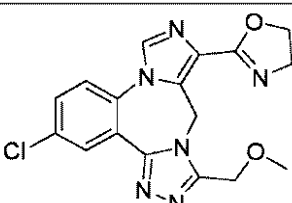
10

20

30

40

【化 3 4 6】

化合物番号	構造
233	
234	
235	
236	
237	
238	

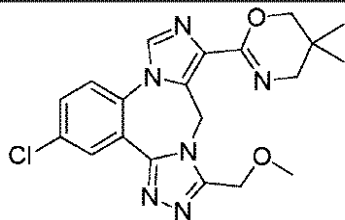
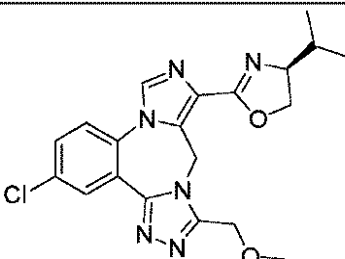
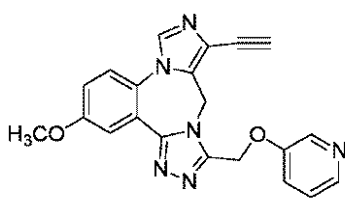
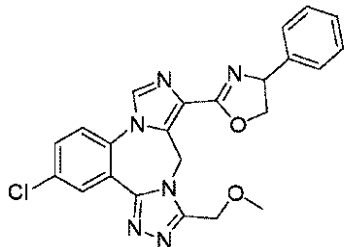
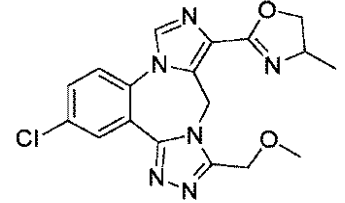
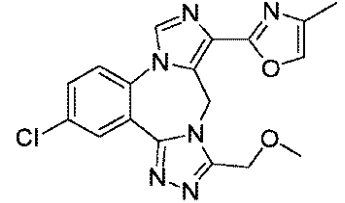
10

20

30

40

【化 3 4 7】

化合物番号	構造
239	
240	
241	
242	
243	
244	

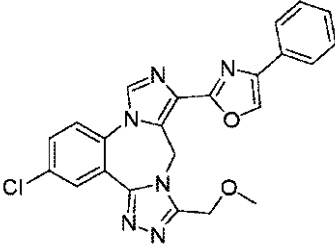
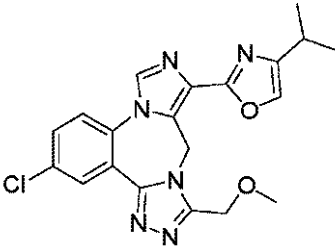
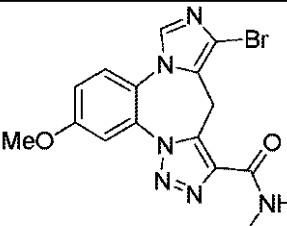
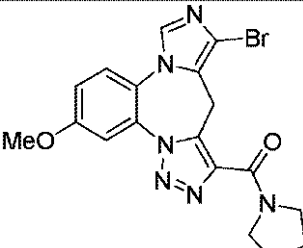
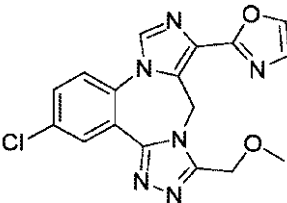
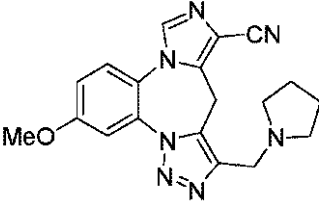
10

20

30

40

【化 3 4 8】

化合物番号	構造
245	
246	
247	
248	
249	
250	

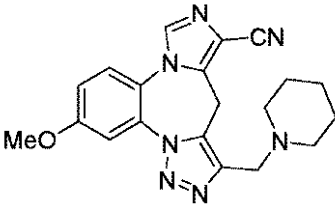
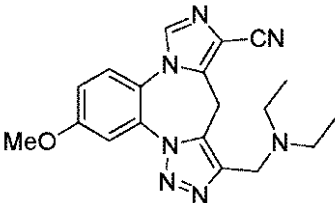
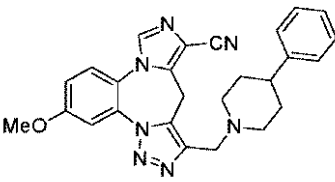
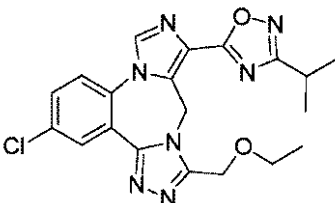
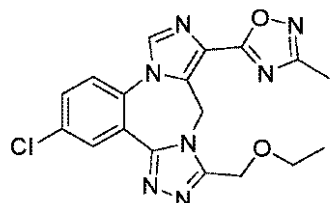
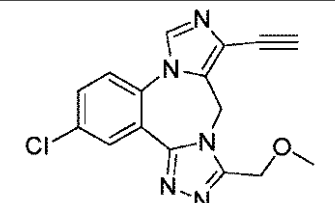
10

20

30

40

【化 3 4 9】

化合物番号	構造
251	
252	
253	
254	
255	
256	

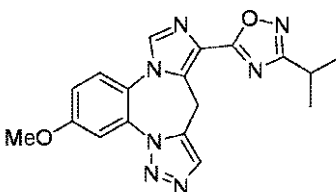
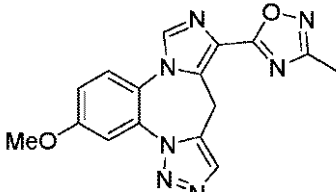
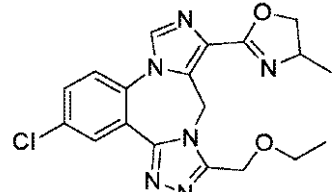
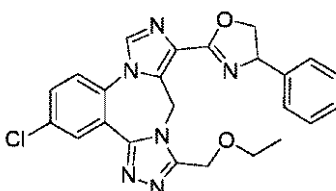
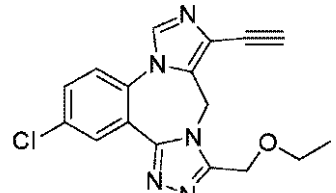
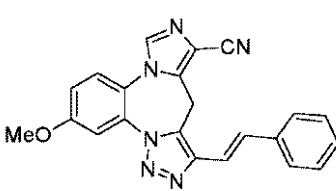
10

20

30

40

【化 3 5 0】

化合物番号	構造
257	
258	
259	
260	
261	
262	

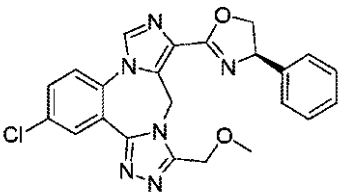
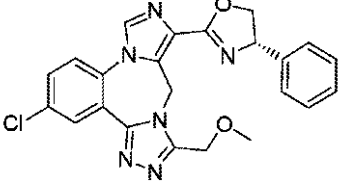
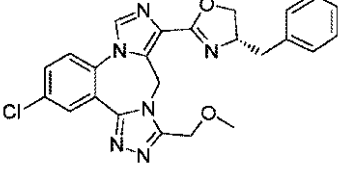
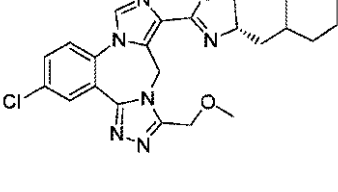
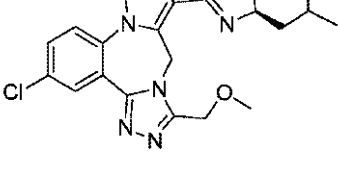
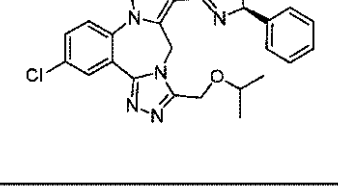
10

20

30

40

【化 3 5 1】

化合物番号	構造
263	
264	
265	
266	
267	
268	

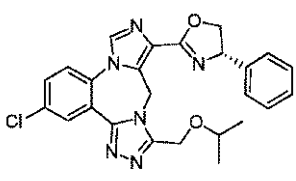
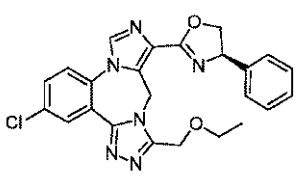
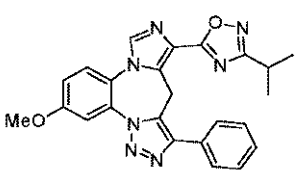
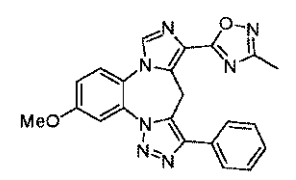
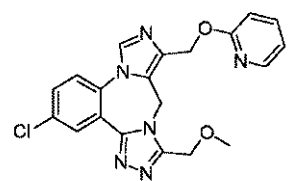
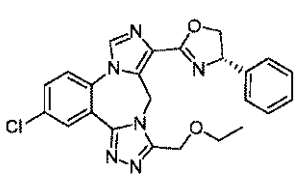
10

20

30

40

【化 3 5 2】

化合物番号	構造
270	
271	
272	
273	
274	
275	

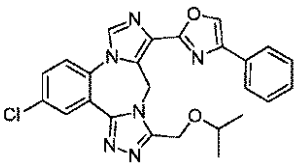
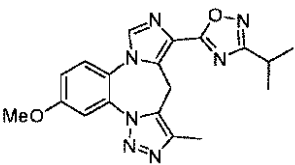
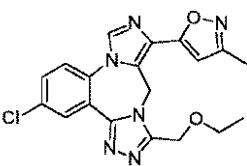
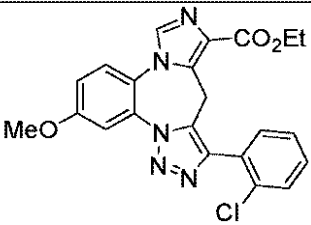
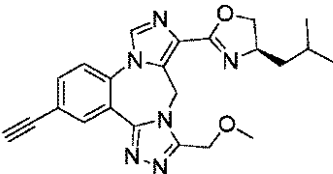
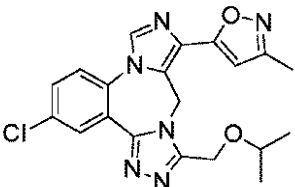
10

20

30

40

【化 3 5 3】

化合物番号	構造
276	
277	
278	
279	
280	
281	

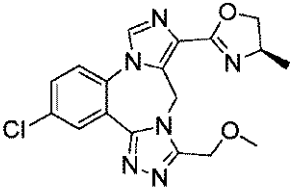
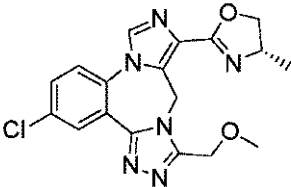
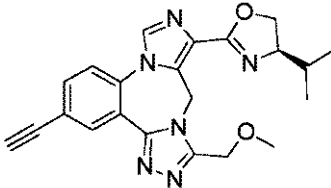
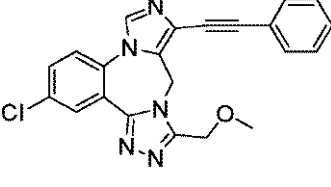
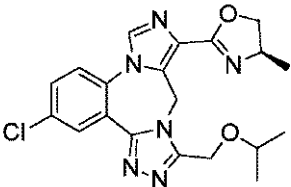
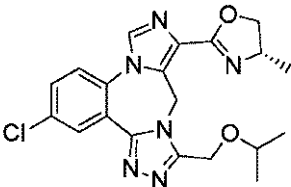
10

20

30

40

【化 3 5 4】

化合物番号	構造
282	
283	
284	
285	
286	
287	

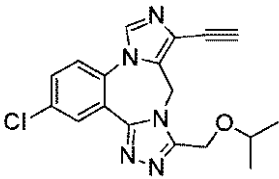
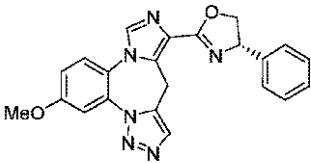
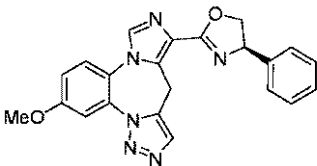
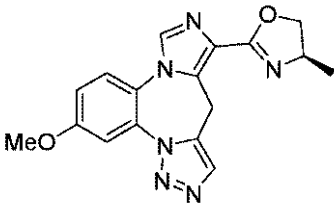
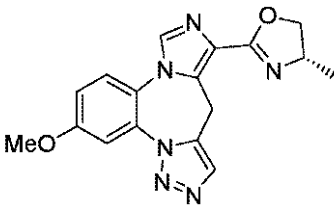
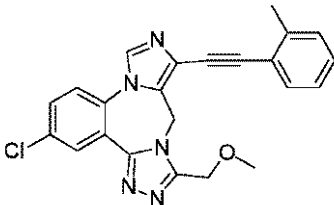
10

20

30

40

【化 3 5 5】

化合物番号	構造
288	
289	
290	
291	
292	
293	

10

20

30

40

10

20

30

40

【化 3 5 7】

化合物番号	構造
300	
301	
302	
303	
304	
305	

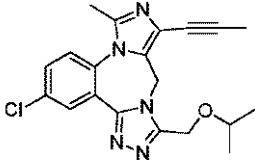
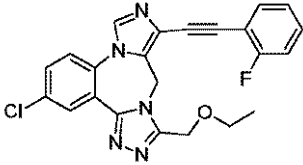
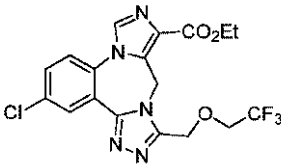
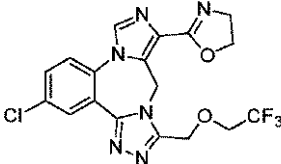
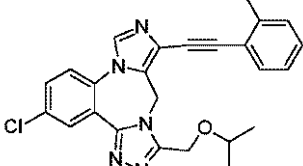
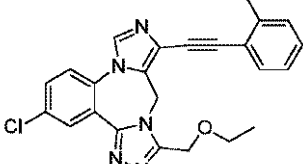
10

20

30

40

【化 3 5 8】

化合物番号	構造
306	
307	
308	
309	
310	
311	

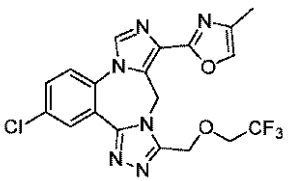
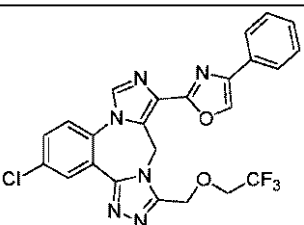
10

20

30

40

【化 3 5 9】

化合物番号	構造
312	
313	

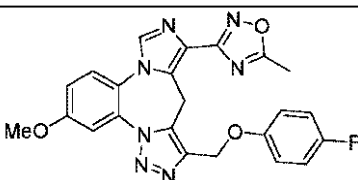
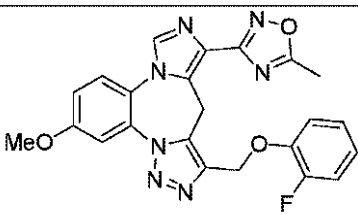
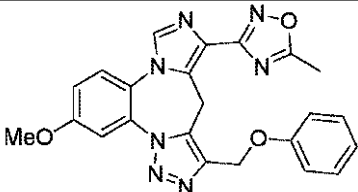
10

から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせ。

20

(項目 5)

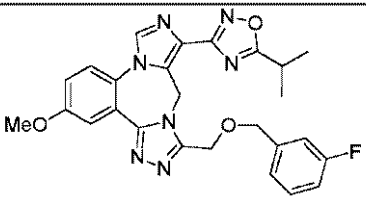
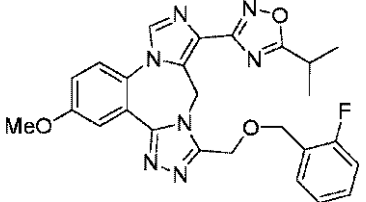
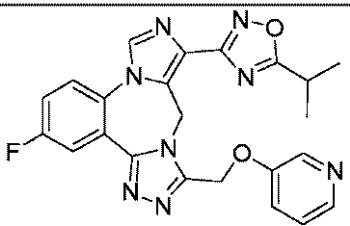
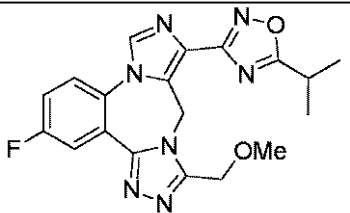
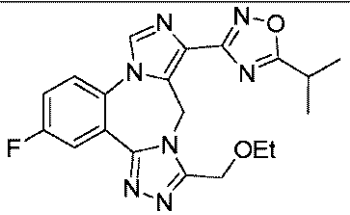
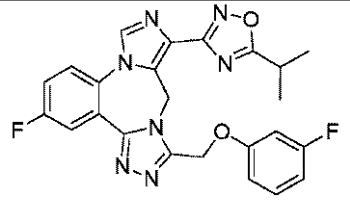
【化 3 6 0】

化合物	構造
180	
181	
182	

30

40

【化 3 6 1】

化合物	構造
183	
184	
185	
186	
187	
188	

10

20

30

40

【化 3 6 2】

化合物	構造
189	
190	
191	
192	
193	
194	

10

20

30

40

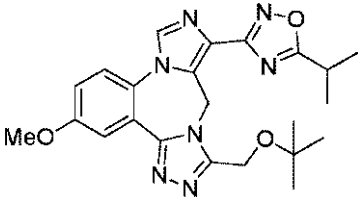
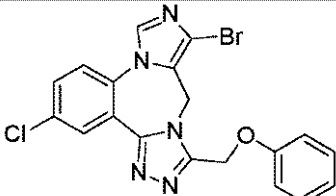
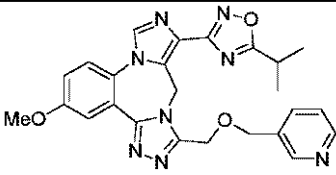
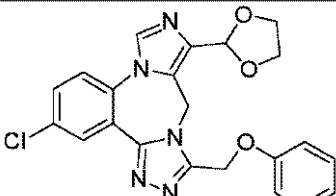
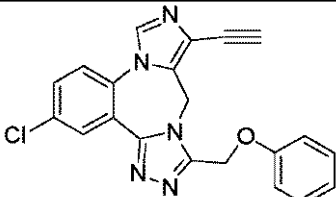
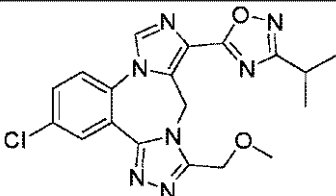
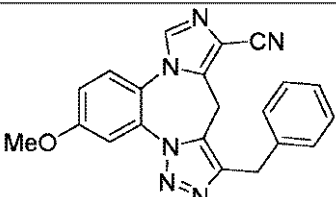
化合物	構造
195	
196	
197	
198	
199	
200	

20

30

40

【化 3 6 4】

化合物	構造
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

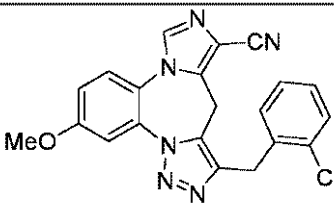
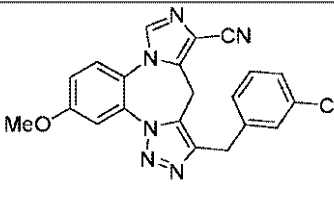
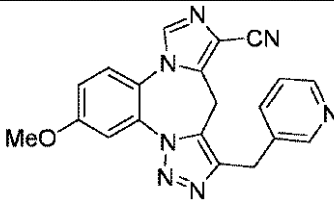
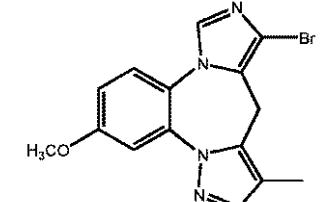
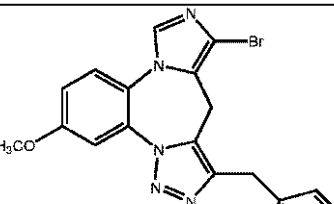
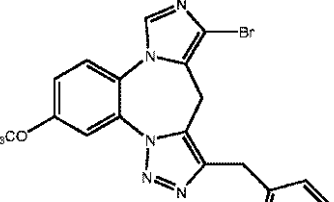
10

20

30

40

【化 3 6 5】

化合物	構造
208	
209	
210	
211	
212	
213	

10

20

30

40

【化 3 6 6】

化合物	構造
214	

10

から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせ。

(項目 6)

治療有効量の項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせ；および受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む薬学的組成物。

20

(項目 7)

前記組成物が、第 2 の治療剤をさらに含む、項目 6 に記載の薬学的組成物。

(項目 8)

前記第 2 の治療剤が、抗精神病薬、メマンチンおよびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChE-I) から選択される、項目 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 9)

前記第 2 の治療剤が、アリピプラゾール、オランザピンおよびジプラシドンならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形から選択される抗精神病薬である、項目 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 10)

前記第 2 の治療剤が、メマンチン、その薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物または多形である、項目 7 に記載の薬学的組成物。

30

(項目 11)

前記第 2 の治療剤が、ドネペジル、ガランタミンおよびリバスチグミンならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形から選択される AChE-I である、項目 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 12)

中枢神経系 (CNS) 障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体における CNS 障害に関連する認知障害を処置する方法であって、項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 6～11 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

40

(項目 13)

前記 CNS 障害が、加齢性認知障害である、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記加齢性認知障害が、軽度認知障害 (MCI) である、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記軽度認知障害が、健忘性軽度認知障害 (AMCI) である、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記 CNS 障害が、認知症である、項目 12 に記載の方法。

50

(項目 1 7)	
前記認知症が、アルツハイマー病である、項目 1 6 に記載の方法。	
(項目 1 8)	
前記 C N S 障害が、統合失調症または双極性障害である、項目 1 2 に記載の方法。	
(項目 1 9)	
前記 C N S 障害が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) である、項目 1 2 に記載の方法。	
(項目 2 0)	
前記 C N S 障害が、外傷後ストレス障害 (P T S D) である、項目 1 2 に記載の方法。	
(項目 2 1)	
前記 C N S 障害が、がん治療に関連する、項目 1 2 に記載の方法。	10
(項目 2 2)	
前記 C N S 障害が、精神遅滞である、項目 1 2 に記載の方法。	
(項目 2 3)	
前記 C N S 障害が、パーキンソン病 (P D) である、項目 1 2 に記載の方法。	
(項目 2 4)	
前記 C N S 障害が、自閉症である、項目 1 2 に記載の方法。	
(項目 2 5)	
前記 C N S 障害が、強迫行動である、項目 1 2 に記載の方法。	
(項目 2 6)	
前記 C N S 障害が、物質嗜癖である、項目 1 2 に記載の方法。	20
(項目 2 7)	
医薬として使用するための、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。	
(項目 2 8)	
中枢神経系 (C N S) 障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体における C N S 障害に関連する認知障害を処置するのに使用するための、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。	
(項目 2 9)	
前記 C N S 障害が、加齢性認知障害である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。	
(項目 3 0)	
前記加齢性認知障害が、軽度認知障害 (M C I) である、項目 2 9 に記載の使用するための化合物。	30
(項目 3 1)	
前記軽度認知障害が、健忘性軽度認知障害 (A M C I) である、項目 3 0 に記載の使用するための化合物。	
(項目 3 2)	
前記 C N S 障害が、認知症である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。	
(項目 3 3)	
前記認知症が、アルツハイマー病である、項目 3 2 に記載の化合物。	
(項目 3 4)	
前記 C N S 障害が、統合失調症または双極性障害である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。	40
(項目 3 5)	
前記 C N S 障害が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。	
(項目 3 6)	
前記 C N S 障害が、外傷後ストレス障害 (P T S D) である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。	
(項目 3 7)	
前記 C N S 障害が、がん治療に関連する、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。	
(項目 3 8)	50

前記 C N S 障害が、精神遅滞である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。

(項目 3 9)

前記 C N S 障害が、パーキンソン病 (P D) である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。

(項目 4 0)

前記 C N S 障害が、自閉症である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。

(項目 4 1)

前記 C N S 障害が、強迫行動である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。

(項目 4 2)

前記 C N S 障害が、物質嗜癖である、項目 2 8 に記載の使用するための化合物。

(項目 4 3)

中枢神経系 (C N S) 障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体における C N S 障害に関連する認知障害を処置するための医薬の調製における、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 6 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物の使用。

(項目 4 4)

前記 C N S 障害が、加齢性認知障害である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 4 5)

前記加齢性認知障害が、軽度認知障害 (M C I) である、項目 4 4 に記載の使用。

(項目 4 6)

前記軽度認知障害が、健忘性軽度認知障害 (A M C I) である、項目 4 5 に記載の使用。

(項目 4 7)

前記 C N S 障害が、認知症である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 4 8)

前記認知症が、アルツハイマー病である、項目 4 7 に記載の使用。

(項目 4 9)

前記 C N S 障害が、統合失調症または双極性障害である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 5 0)

前記 C N S 障害が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 5 1)

前記 C N S 障害が、外傷後ストレス障害 (P T S D) である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 5 2)

前記 C N S 障害が、がん治療に関連する、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 5 3)

前記 C N S 障害が、精神遅滞である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 5 4)

前記 C N S 障害が、パーキンソン病 (P D) である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 5 5)

前記 C N S 障害が、自閉症である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 5 6)

前記 C N S 障害が、強迫行動である、項目 4 3 に記載の使用。

(項目 5 7)

前記 C N S 障害が、物質嗜癖である、項目 4 3 に記載の使用。

発明の要旨

本発明は、式 I :

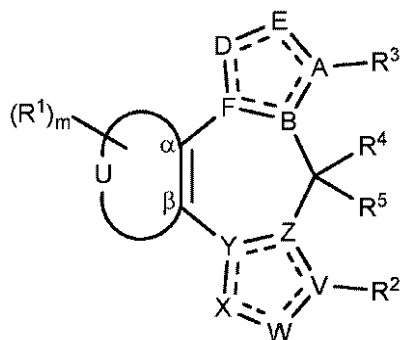
10

20

30

40

【化 1】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供することによって、上記必要性に取り組む。式 I において：

U と、 α および β によって表される 2 個の炭素原子とが一緒になって、0 個～2 個の窒素原子を有する 5 員または 6 員の芳香環を形成し；

A は、C、 CR^6 、または N であり；

B および F は各々独立して、C、 CR^6 、および N から選択され、ここで B と F との両方が N であることはできず；

D は、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

E は、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

W は、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

X は、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

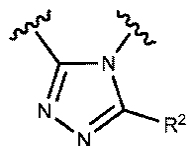
Y および Z は各々独立して、C、 CR^6 、および N から選択され、ここで Y と Z との両方が N であることはできず；

V は、C または CR^6 であるか、

あるいは Z が C または CR^6 である場合、V は、C、 CR^6 、または N であり；

ここで X、Y、Z、V および W によって形成される環が

【化 2】



である場合、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ および $-(CH_2)_nN(R')R^{10}$ であり；ここで R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

m および n は独立して、0～4 から選択される整数であり；

p は、2～4 から選択される整数であり；

結合

【化 3】

「 $\equiv$ 」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 の各存在は、各々独立して：

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)$

$\text{NR}(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} \text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} - \text{C}(\text{O}) \text{NR}(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{CH}_2 \text{C}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} \text{NHC}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{N}(\text{R}) \text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{N}(\text{R}) \text{CON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{SO}_2 \text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{SO}_2 \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{S}) \text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{S}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{COR}) \text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{OR}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{OR}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}) \text{R}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR})$

から選択され；

R^3 は、存在しないか、または：

H 、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SiR}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_3 \text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{1 \sim 3} \text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{1 \sim 3} - \text{OR}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} - \text{C}(\text{O}) \text{NR}(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} \text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} - \text{C}(\text{O}) \text{NR}(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{CH}_2 \text{C}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0 \sim 3} \text{NHC}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{N}(\text{R}) \text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{N}(\text{R}) \text{CON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{SO}_2 \text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{SO}_2 \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{S}) \text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}) \text{C}(\text{S}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{COR}) \text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{OR}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH}) \text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{OR}) \text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}) \text{R}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR})$

から選択され；

各 R^6 は独立して、 $-\text{H}$ または $-(\text{C}1 \sim \text{C}6)$ アルキルであり；

各 R^7 は独立して、 $-\text{H}$ または $-(\text{C}1 \sim \text{C}6)$ アルキルであり；

各 R^8 は独立して、 $-(\text{C}1 \sim \text{C}6)$ アルキル、 $-(\text{C}3 \sim \text{C}10)$ シクロアルキル、 $(\text{C}6 \sim \text{C}10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

各 R^{10} は独立して、 $-(\text{C}3 \sim \text{C}10)$ シクロアルキル、3員～10員のヘテロシクリル、 $(\text{C}6 \sim \text{C}10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

各 R は独立して：

H 、

$(\text{C}1 \sim \text{C}12)$ 脂肪族、

$(\text{C}3 \sim \text{C}10)$ シクロアルキル、

$(\text{C}3 \sim \text{C}10)$ シクロアルケニル、

$[(\text{C}3 \sim \text{C}10)$ シクロアルキル] $-(\text{C}1 \sim \text{C}12)$ 脂肪族、

$[(\text{C}3 \sim \text{C}10)$ シクロアルケニル] $-(\text{C}1 \sim \text{C}12)$ 脂肪族、

$[(\text{C}3 \sim \text{C}10)$ シクロアルキル] $-\text{O}-(\text{C}1 \sim \text{C}12)$ 脂肪族、

$[(\text{C}3 \sim \text{C}10)$ シクロアルケニル] $-\text{O}-(\text{C}1 \sim \text{C}12)$ 脂肪族、

$(\text{C}6 \sim \text{C}10)$ アリール、

$(\text{C}6 \sim \text{C}10)$ アリール $-(\text{C}1 \sim \text{C}12)$ 脂肪族、

$(\text{C}6 \sim \text{C}10)$ アリール $-\text{O}-(\text{C}1 \sim \text{C}12)$ 脂肪族、

$(\text{C}6 \sim \text{C}10)$ アリール $-\text{N}(\text{R}')-(\text{C}1 \sim \text{C}12)$ 脂肪族、

3員～10員のヘテロシクリル、

10

20

30

40

50

(3員～10員のヘテロシクリル)－(C1～C12)脂肪族－、
 (3員～10員のヘテロシクリル)－O－(C1～C12)脂肪族－、
 (3員～10員のヘテロシクリル)－N(R'')－(C1～C12)脂肪族－、
 5員～10員のヘテロアリール－、
 (5員～10員のヘテロアリール)－(C1～C12)脂肪族－、
 (5員～10員のヘテロアリール)－O－(C1～C12)脂肪族－；および
 (5員～10員のヘテロアリール)－N(R'')－(C1～C12)脂肪族－
 から選択され；

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、N、NH、O、およびSから独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し；

ここでRの各存在は独立して、0個～5個のR'で置換されているか；

あるいは2個のR基が同じ原子に結合している場合、これらの2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0個～5個のR'で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、(C6～C10)アリール、5員～10員のヘテロアリール、(C3～C10)シクロアルキル、または3員～10員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

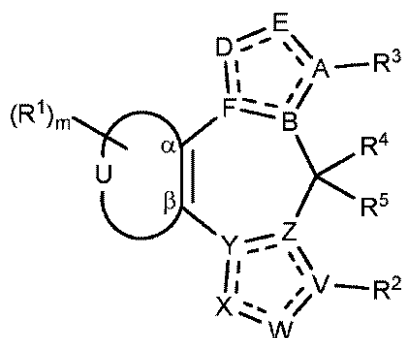
ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、－R'、－OR'、オキソ、－CH₂OR'、－CH₂NR'₂、－C(O)N(R')₂、－C(O)OR'、－NO₂、－NCs、－CN、－CF₃、－OCF₃および－N(R')₂から選択され；

ここでR'の各存在は独立して、H、－(C1～C6)アルキル、－(C1～C6)脂肪族、(C3～C6)シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、(C6～C10)アリール、(5員～10員のヘテロアリール)－(C1～C6)アルキル、(C6～C10)アリール、(C1～C6)アルキル、(5員～10員のヘテロアリール)－O－(C1～C6)アルキル、および(C6～C10)アリール－O－(C1～C6)アルキルから選択され、ここでR'の各存在は、ハロゲン、－R^o、－OR^o、オキソ、－CH₂OR^o、－CH₂NR^o₂、－C(O)N(R^o)₂、－C(O)OR^o、－NO₂、－NCs、－CN、－CF₃、－OCF₃および－N(R^o)₂から選択される0個～3個の置換基で独立して置換されており、ここでR^oの各存在は独立して、－(C1～C6)脂肪族、(C3～C6)シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、および(C6～C10)アリールから選択される。

【0011】

本願のいくつかの実施形態は、式I：

【化4】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式Iにおいて：

Uと、αおよびβによって表される2個の炭素原子とが一緒になって、0個～2個の窒

10

20

30

40

50

素原子を有する5員または6員の芳香環を形成し；

Aは、C、 CR^6 、またはNであり；

BおよびFは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでBとFとの両方がNであることはできず；

Dは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Eは、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Wは、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Xは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

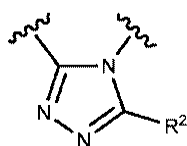
YおよびZは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでYとZとの両方がNであることはできず；

Vは、Cまたは CR^6 であるか、

あるいはZがCまたは CR^6 である場合、Vは、C、 CR^6 、またはNであり；

ここでX、Y、Z、VおよびWによって形成される環が

【化5】



である場合、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ および $-(CH_2)_nN(R')(R^1)$ であり；

ここで R^2 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

mおよびnは独立して、0～4から選択される整数であり；

pは、2～4から選択される整数であり；

結合

【化6】

「 」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 の各存在は、各々独立して：

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$

から選択され；

R^3 は、存在しないか、または：

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

(S)OR、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$

から選択され；

10

各 R^6 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^7 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^8 は独立して、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

各 R^{10} は独立して、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、3員～10員のヘテロシクリル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

各 R は独立して：

$H-$ 、

20

$(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(C3\sim C10)$ シクロアルキル $-$ 、

$(C3\sim C10)$ シクロアルケニル $-$ 、

$[(C3\sim C10)$ シクロアルキル] $-$ $(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3\sim C10)$ シクロアルケニル] $-$ $(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3\sim C10)$ シクロアルキル] $-O-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3\sim C10)$ シクロアルケニル] $-O-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(C6\sim C10)$ アリール $-$ 、

$(C6\sim C10)$ アリール $-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(C6\sim C10)$ アリール $-O-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

30

$(C6\sim C10)$ アリール $-N(R')-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

3員～10員のヘテロシクリル $-$ 、

$(3員\sim 10員のヘテロシクリル)-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(3員\sim 10員のヘテロシクリル)-O-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(3員\sim 10員のヘテロシクリル)-N(R')-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

5員～10員のヘテロアリール $-$ 、

$(5員\sim 10員のヘテロアリール)-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(5員\sim 10員のヘテロアリール)-O-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ ；および

$(5員\sim 10員のヘテロアリール)-N(R')-(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$

から選択され；

40

ここでこのヘテロシクリルは、 N 、 NH 、 O 、 S 、 SO 、および SO_2 から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、 N 、 NH 、 O 、および S から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し；

ここで R の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されているか；

あるいは2個の R 基が同じ原子に結合している場合、これらの2個の R 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、 N 、 NH 、 O 、 S 、 SO 、および SO_2 から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0個～5個の R' で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、 $(C6\sim C10)$ アリール、5員～10員のヘテロアリール、 $(C3\sim C10)$ シクロアルキル、または3員～10員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

50

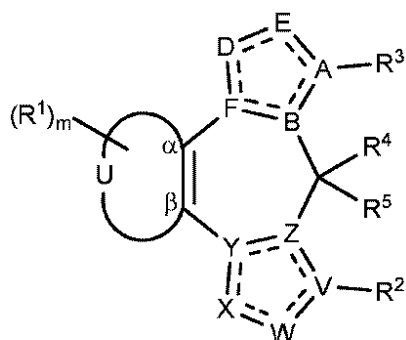
ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

ここで R' ' の各存在は独立して、H、－(C 1～C 6)－アルキル、(C 3～C 6)－シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、(C 6～C 10)－アリール、(5 員～10 員のヘテロアリール)－(C 1～C 6)－アルキル、(C 6～C 10)－アリール、(C 1～C 6)－アルキル、(5 員～10 員のヘテロアリール)－O－(C 1～C 6)－アルキル、および (C 6～C 10)－アリール－O－(C 1～C 6)－アルキルから選択される。

【 0 0 1 2 】

本願のいくつかの実施形態は、式 I :

【化 7】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I において：

Uと、 α および β によって表される2個の炭素原子とが一緒になって、0個～2個の窒素原子を有する5員または6員の芳香環を形成し；

Aは、C、CR⁶、またはNであり；

BおよびFは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでBとFとの両方がNであることはできず；

Dは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

E は、 N 、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)$ であり；

Wは、N、NR⁷、CR⁶またはC(R⁶)₂であり；

Xは、N、NR⁷、O、CR⁶またはC(R⁶)₂であり；

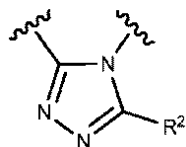
YおよびZは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでYとZとの両方がNであることはできず；

Vは、CまたはCR⁶であるか、

あるいは Z が C または CR^6 である場合、 V は、 C 、 CR^6 、または N であり；

ここで X、Y、Z、V および W によって形成される環が

【化 8】



である場合、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、または $-(CH_2)_nOR^8$ であり；

mおよびnは独立して、0～4から選択される整数であり；

結合

【化 9】

「 」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 の各存在は、各々独立して；

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ 10

から選択され；

20

R^3 は、存在しないか、または；

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ 30

から選択され；

各 R^6 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^7 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^8 は独立して、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $-(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており； 40

各 R は独立して；

$H-$ 、

$(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(C3\sim C10)$ シクロアルキル $-$ 、

$(C3\sim C10)$ シクロアルケニル $-$ 、

$[(C3\sim C10)$ シクロアルキル] $-$ $(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3\sim C10)$ シクロアルケニル] $-$ $(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3\sim C10)$ シクロアルキル] $-O-$ $(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3\sim C10)$ シクロアルケニル] $-O-$ $(C1\sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、 50

(C 6 ~ C 1 0) - アリール -、
 (C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル -、
 (3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール -、
 (5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -、および
 (5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -
 から選択され；

10

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂ から独立して選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、N、NH、O、およびS から独立して選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し；

ここでRの各存在は独立して、0 個 ~ 5 個のR' で置換されているか；

あるいは 2 個のR基が同じ原子に結合している場合、これらの 2 個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂ から独立して選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 員 ~ 1 0 員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0 個 ~ 5 個のR' で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、(C 6 ~ C 1 0) アリール、5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール、(C 3 ~ C 1 0) シクロアルキル、または 3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

20

ここでR' の各存在は独立して、ハロゲン、-R''、-OR''、オキソ、-CH₂OR''、-CH₂NR''₂、-C(O)N(R'')₂、-C(O)OR''、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃ および -N(R'')₂ から選択され；

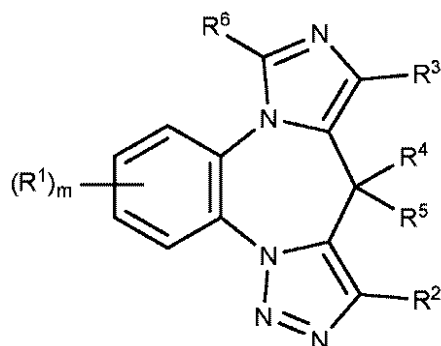
ここでR'' の各存在は独立して、H、-(C 1 ~ C 6) - アルキル、(C 3 ~ C 6) - シクロアルキル、3 員 ~ 6 員のヘテロシクリル、5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール、(C 6 ~ C 1 0) - アリール、(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 6) - アルキル、(C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 6) - アルキル、(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 6) - アルキル、および (C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 6) - アルキル から選択される。

30

【0013】

別の局面において、本発明は、式 I I：

【化 1 0】



40

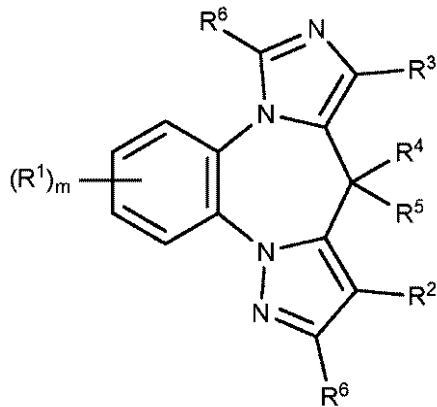
II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I において、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は、式 I において定義されるとおりである。

【0014】

別の局面において、本発明は、式 I I I：

【化 1 1】



10

III

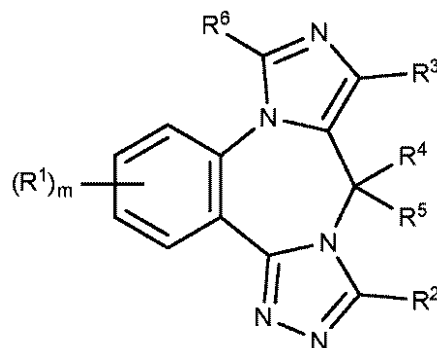
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I I において、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、式 I において定義されるとおりである。

【0015】

別の局面において、本発明は、式 I V :

【化 1 2】

20



30

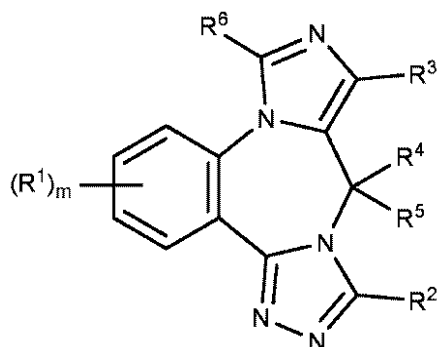
IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I V において、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、および $-(CH_2)_nOR^8$ であり、ここで R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており、そして m 、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^8 は、式 I において定義されるとおりである。

【0016】

別の局面において、本発明は、式 I V :

【化 1 3】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 IV において、 R^2 は、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ または $-(CH_2)_nN(R')R^{10}$ であり、ここで R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており、そして m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 、および R' は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0017】

本発明は、式 I、II、III もしくは IV の化合物、もしくはまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体またはもしくは組み合わせを含む薬学的組成物も提供する。

【0018】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、GABA_A α5 レセプターポジティブアロステリックモジュレーターである。いくつかの実施形態において、式 II の化合物は、GABA_A α5 レセプターポジティブアロステリックモジュレーターである。いくつかの実施形態において、式 III の化合物は、GABA_A α5 レセプターポジティブアロステリックモジュレーターである。いくつかの実施形態において、式 IV の化合物は、GABA_A α5 レセプターポジティブアロステリックモジュレーターである。式 I、II、III または IV の化合物は、本明細書中に記載される病状を、例えば、GABA_A α5 レセプターポジティブアロステリックモジュレーターとしての活性を通じて処置するために使用され得る。

【0019】

本発明の別の態様において、CNS 障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体またはそのリスクがある被験体における前記認知障害を処置するための方法が提供され、その方法は、治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを前記被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、認知障害を伴う CNS 障害としては、加齢性認知障害、軽度認知障害 (MCI)、健忘性 MCI (aMCI)、加齢性記憶障害 (AMI)、加齢性認知低下 (ARCD)、認知症、アルツハイマー病 (AD)、前駆 AD、外傷後ストレス障害 (PTSD)、統合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病 (PD)、自閉症スペクトラム障害、脆弱 X 障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の別の態様において、認知機能の予防または改善を必要とする被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを前記被験体に投与する工程を含む。本発明のある特定の実施形態において、本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせは、12 または 24 時間ごとに投与される。

【0020】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、医薬として使用するためのものである。いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、CNS障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体またはそのリスクがある被験体における前記認知障害を処置するのに使用するためのものである。いくつかの実施形態において、CNS障害に関連する認知障害としては、限定されないが、加齢性認知障害、軽度認知障害(MCI)、健忘性MCI(aMCI)、加齢性記憶障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD)、認知症、アルツハイマー病(AD)、前駆AD、外傷後ストレス障害(PTSD)、統合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病(PD)、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖が挙げられる。

10

【0021】

いくつかの実施形態において、本願は、CNS障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体またはそのリスクがある被験体における前記認知障害の処置のための医薬の調製における、本明細書中に記載される化合物または組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、CNS障害に関連する認知障害としては、限定されないが、加齢性認知障害、軽度認知障害(MCI)、健忘性MCI(aMCI)、加齢性記憶障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD)、認知症、アルツハイマー病(AD)、前駆AD、外傷後ストレス障害(PTSD)、統合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病(PD)、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖が挙げられる。

20

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、8方向放射状迷路(RAM)検査における、10匹の高齢障害(aged-impaired)(AI)ラットの空間記憶保持に対するメチル3,5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート(3,5-DPPA)の投与の効果を表しているグラフである。黒色バーは、ビヒクルのみで処置されたラットを指し；白色バーは、異なる用量のメチル3,5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートで処置されたラットを指し；斜線のバーは、TB21007とメチル3,5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートとの併用で処置されたラットを指す。

【0023】

30

【図2】図2は、海馬および小脳におけるRO154513の結合に対するメチル3,5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート(3,5-DPPA)の効果を示しているグラフである。メチル3,5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートは、海馬においてRO154513の結合を阻止したが、小脳におけるRO15413の結合に影響しなかった。

【0024】

【図3】図3は、静脈内投与されたメチル3,5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートによる用量依存的GABA_A α 5レセプター占有を示しているグラフであり、レセプター占有は、RO154513の海馬(GABA_A α 5レセプターの密度が高い領域)曝露とRO154513の小脳(GABA_A α 5レセプター密度の低い領域)曝露との比によって、または完全占有を定義するためにGABA_A α 5選択的化合物L-655,708(10mg/kg, i.v.)を使用することによって、測定された。

40

【0025】

【図4】図4は、海馬におけるメチル3,5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートに対する曝露と占有との関係性を示しているグラフである。メチル3,5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートは、高齢障害ラットにおける行動的に活性な曝露において、約32%のGABA_A α 5レセプターを占有する。

【0026】

【図5】図5は、8方向放射状迷路(RAM)検査における10匹の高齢障害(AI)ラットの空間記憶保持に対するエチル3-メトキシ-7-メチル-9H-ベンゾ[f]イミ

50

ダゾ [1, 5-a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ジアゼピン-10-カルボキシレートの効果を表しているグラフである。図5は、RAM検査における10匹の高齢障害(AI)ラットの空間記憶保持に対するエチル3-メトキシ-7-メチル-9H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ジアゼピン-10-カルボキシレートの効果を示しており、ここで、ビヒクルコントロールは、3回検査され、種々の用量のエチル3-メトキシ-7-メチル-9H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ジアゼピン-10-カルボキシレートは、2回検査された；図5において、黒色バーは、ビヒクルのみで処置されたラットを指し、白色バーは、種々の用量のエチル3-メトキシ-7-メチル-9H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ジアゼピン-10-カルボキシレートで処置されたラットを指す。

10

【0027】

【図6】図6は、海馬および小脳におけるRo154513の結合に対するエチル3-メトキシ-7-メチル-9H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ジアゼピン-10-カルボキシレート（静脈内投与）の効果を示しているグラフである。エチル3-メトキシ-7-メチル-9H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ジアゼピン-10-カルボキシレートは、海馬においてRo154513の結合を阻止したが、小脳におけるRo154513の結合に影響しなかった。

20

【0028】

【図7】図7は、完全占有を定義するために、Ro15-4513の海馬(GABA_A α5レセプターの密度が高い領域)曝露とRo15-4513の小脳(GABA_A α5レセプターの密度が低い領域)曝露との比によって計算されたときの、静脈内に投与されたエチル3-メトキシ-7-メチル-9H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ジアゼピン-10-カルボキシレートによる、用量依存的なGABA_A α5レセプター占有を示しているグラフである。

【0029】

【図8A】図8(A)～(C)は、高齢障害ラットにおいてモーリス水迷路行動タスクを用いて、ビヒクルであるジメチルスルホキシド(DMSO)と比べたときの6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオ-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンの効果を示しているグラフである。図8(A)は、6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオ-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンを投与されたラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットにおける訓練中の逃避潜時(すなわち、ラットが水プール内の隠されたプラットフォームを見つけるのに要した平均時間(単位は秒))を示しており；図8(B)は、6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオ-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンを投与されたラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットが標的環状形および反対側環状形において費やした時間の長さを示しており；図8(C)は、6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオ-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンを投与されたラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットが標的環状形および反対側環状形を横断した回数

30

40

【図8B】図8(A)～(C)は、高齢障害ラットにおいてモーリス水迷路行動タスクを用いて、ビヒクルであるジメチルスルホキシド(DMSO)と比べたときの6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオ-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンの効果を示しているグラフである。図8(A)は、6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオ-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンを投与され

50

たラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットにおける訓練中の逃避潜時（すなわち、ラットが水プール内の隠されたプラットフォームを見つけるのに要した平均時間（単位は秒））を示しており；図8（B）は、6，6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6，7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オンを投与されたラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットが標的環状形および反対側環状形において費やした時間の長さを示しており；図8（C）は、6，6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6，7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オンを投与されたラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットが標的環状形および反対側環状形を横断した回数

10

【図8C】図8（A）～（C）は、高齢障害ラットにおいてモーリス水迷路行動タスクを用いて、ビヒクルであるジメチルスルホキシド（DMSO）と比べたときの6，6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6，7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オンの効果を示しているグラフである。図8（A）は、6，6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6，7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オンを投与されたラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットにおける訓練中の逃避潜時（すなわち、ラットが水プール内の隠されたプラットフォームを見つけるのに要した平均時間（単位は秒））を示しており；図8（B）は、6，6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6，7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オンを投与されたラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットが標的環状形および反対側環状形において費やした時間の長さを示しており；図8（C）は、6，6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6，7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オンを投与されたラットおよびビヒクルDMSOを投与されたラットが標的環状形および反対側環状形を横断した回数

20

【発明を実施するための形態】

【0030】

発明の詳細な説明

定義

30

本明細書中で別段定義されない限り、本願において使用される科学用語および専門用語は、当業者が通常理解している意味を有するものとする。一般に、本明細書中に記載される化学、細胞培養および組織培養、分子生物学、細胞生物学およびがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学ならびにタンパク質化学および核酸化学に関連して使用される命名法およびそれらの手法は、当該分野において周知のものおよび通常使用されるものである。

【0031】

本発明の方法および手法は、通常、別段示されない限り、当該分野で周知の従来の方法、ならびに本明細書全体を通じて引用され、論じられる様々な全般的な参考文献およびより具体的な参考文献に記載されているような従来の方法に従って行われる。例えば、“P

rinciples of Neural Science,” McGraw-Hill Medical, New York, N. Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics,” Oxford University Press, Inc. (1995); Lodishら, “Molecular Cell Biology, 4th ed.,” W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffithsら, “Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.,” W. H. Freeman & Co., N. Y. (1999); および Gilbertら, “Developmental Biology, 6th ed.,” Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000) を参照のこと。

40

50

【0032】

本明細書中で使用される化学用語は、“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms,” Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C. A. (1985) に例証されているような、当該分野における従来の使用法に従って使用される。

【0033】

本願において言及される刊行物、特許および公開特許出願のすべてが、明確に本明細書中で参照により援用される。矛盾する場合、その具体的な定義を含む本明細書が支配することになる。

【0034】

10

本明細書全体を通じて、単語「含む (comprise)」または変化形、例えば、「含む (comprises)」もしくは「含む (comprising)」は、述べられている整数（または構成要素）または整数（または構成要素）の群の包含を意味するが、他の任意の整数（または構成要素）または整数（または構成要素）の群の排除を意味しないと理解される。

【0035】

単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、複数形を含む。

【0036】

用語「含む (including)」は、「含むがこれらに限定されない」を意味するために使用される。「含む (Including)」と「含むがこれらに限定されない」は、交換可能に使用される。

20

【0037】

用語「作用物質」は、化学的化合物（例えば、有機化合物または無機化合物（例えば、本発明の化合物を含む）、化学的化合物の混合物）、生物学的高分子（例えば、核酸、抗体（その一部ならびにヒト化抗体、キメラ抗体およびヒト抗体ならびにモノクローナル抗体を含む）、タンパク質またはその一部、例えば、ペプチド、脂質、炭水化物）、または生物学的材料（例えば、細菌、植物、真菌または動物（特に哺乳動物）の細胞もしくは組織）からの抽出物のことを表すために本明細書中で使用される。作用物質には、例えば、構造に関して公知である作用物質および構造に関して公知でない作用物質が含まれる。そのような作用物質の $\alpha 5$ 含有 GABA_A レセプターアゴニスト活性は、それらを、本発明の方法および組成物における「治療剤」として好適にする可能性がある。

30

【0038】

「患者」、「被験体」または「個体」は、交換可能に使用され、ヒトまたは非ヒト動物のいずれかのことを指す。これらの用語には、哺乳動物（例えば、ヒト、霊長類、家畜動物（ウシ、ブタなどを含む）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット））が含まれる。

【0039】

「認知機能」または「認知状態」とは、注意、情報取得、情報処理、作業記憶、短期記憶、長期記憶、前向き記憶、逆向性記憶、記憶検索、弁別学習、意志決定、抑制応答制御、注意セットシフト、遅延強化学習、逆転学習、自発的行動の時間積分、周囲環境およびセルフケアに関心を示すこと、処理速度、推論および問題解決ならびに社会的認知を含むがこれらに限定されない学習および／または記憶に関わるそれぞれ任意の高次の知的な脳のプロセスまたは脳の状態のことを指す。

40

【0040】

ヒトにおいて、認知機能は、例えば、限定されないが、臨床全般印象変化尺度 (CIBIC-plus 尺度)；ミニメンタルステート検査 (MMSE)；神経精神症状評価 (NPI)；臨床的認知症尺度 (CDR)；ケンブリッジ神経心理学的検査バッテリー (CANTAB)；サンド老年者臨床評価 (Sandoz Clinical Assessment-Geriatric) (SCAG)、ブシュケ選択式回想テスト (Buschke

50

e Selective Reminding Test) (Buschke and Fuld, 1974); 言語性対連合サブテスト; 論理的記憶サブテスト; ウェクスラー記憶検査改訂版 (WMS-R) の視覚的再現サブテスト (Visual Reproduction subtest) (Wechsler, 1997); ベントン視覚保持テストまたは明示的な3肢強制選択法 (explicit 3-alternative forced choice task) またはMATRICSコンセンサス神経心理学的検査バッテリーによって計測され得る。Folsteinら、J Psychiatric Res 12:189-98, (1975); Robbinsら、Dementia 5:266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Klugerら、J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999); Marquisら、2002およびMasurら、1994を参照のこと。Buchanan, R. W., Keefe, R. S. E., Umbricht, D., Green, M. F., Loughren, T., and Marder, S. R. (2011), The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bull. 37, 1209-1217も参照のこと。

10

【0041】

動物モデル系において、認知機能は、モーリス水迷路 (MWM)、バーンズ円形迷路、高架式放射状迷路、T型迷路、または動物が空間的情報を用いる他の任意の迷路の使用を含む、当該分野で公知の様々な従来の方法で計測され得る。認知機能は、逆転学習、次元外セットシフト (extradimensional set shifting)、条件性弁別学習および報酬期待の評価によって評価され得る。当該分野で公知の他のテストもまた、新規物体認識タスクおよび匂い認識タスクなどの認知機能を評価するために使用され得る。

20

【0042】

認知機能は、イメージング技術 (例えば、ポジトロン放出断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI)、単一光子放射型コンピュータ断層撮影 (SPECT) または脳機能の計測を可能にする他の任意のイメージング技術) を用いても計測され得る。動物

30

【0043】

認知機能の「促進」とは、損なわれた認知機能が、損なわれていない正常な被験体の機能に酷似するように、損なわれた認知機能に影響を及ぼすことを指す。認知機能は、任意の検出可能な程度にまで促進され得るが、ヒトでは、好ましくは、損なわれた被験体が、損なわれていない正常な被験体または損なわれていない正常な同齢の被験体に可能な限り近い熟達レベルで通常の生活の毎日の活動を行うことができるのに十分に促進される。

【0044】

場合によっては、加齢性の認知に冒された被験体における認知機能の「促進」とは、損なわれた認知機能が、損なわれていない正常な同齢の被験体の機能または若年成体被験体の機能に酷似するように、損なわれた認知機能に影響を及ぼすことを指す。その被験体の認知機能は、任意の検出可能な程度にまで促進され得るが、ヒトでは、好ましくは、損なわれた被験体が、損なわれていない正常な被験体または若年成体被験体または損なわれていない正常な同齢の被験体に可能な限り近い熟達レベルで通常の生活の毎日の活動を行うことができるのに十分に促進される。

40

【0045】

認知機能の「保存」とは、正常な認知機能または損なわれた認知機能が、低下しないように、または最初の提示もしくは診断の際の被験体において観察された認知機能より低下しないように、またはそのような低下が遅延するように、正常な認知機能または損なわれた認知機能に影響を及ぼすことを指す。

50

【0046】

認知機能の「改善」には、被験体における認知機能の促進および／または認知機能の保存が含まれる。

【0047】

「認知障害」とは、損なわれていない正常な被験体において予想される認知機能ほど頑健ではない、被験体における認知機能のことを指す。場合によっては、認知機能は、損なわれていない正常な被験体において予想される認知機能と比べて、約5%、約10%、約30%またはそれを超えて低下している。場合によっては、加齢性認知障害に冒された被験体における「認知障害」とは、損なわれていない正常な同齢の被験体において予想される認知機能または若年成体被験体（すなわち、認知テストにおいて所与の年齢に対する平均スコアを有する被験体）の機能ほど頑健ではない、被験体における認知機能のことを指す。

10

【0048】

「加齢性認知障害」とは、高齢の被験体における認知障害のことを指し、ここで、それらの被験体の認知機能は、正常な同齢の被験体において予想される認知機能または若年成体被験体において予想される認知機能ほど頑健ではない。場合によっては、認知機能は、正常な同齢の被験体において予想される認知機能と比べて、約5%、約10%、約30%またはそれを超えて低下している。場合によっては、認知機能は、正常な同齢の被験体において予想される認知機能ほどであるが、若年成体被験体において予想される認知機能と比べて、約5%、約10%、約30%、約50%またはそれを超えて低下している。加齢性の損なわれた認知機能は、軽度認知障害（MCI）（健忘性MCIおよび非健忘性MCIを含む）、加齢性記憶障害（AAMI）および加齢性認知低下（ARCD）に関連し得る。

20

【0049】

ADに関連するかまたはADに関係するかまたはADにおける「認知障害」とは、従来の方法および基準を用いてADと診断されていない被験体において予想される認知機能ほど頑健ではない被験体における認知機能のことを指す。

【0050】

「軽度認知障害」または「MCI」とは、他の認知異常を伴わない孤立性記憶障害および比較的正常な機能的能力を特徴とする病状のことを指す。MCIを臨床的に特徴付けるための1つの基準セットは、以下の特色：（1）記憶愁訴（患者、情報提供者または医師によって報告される）、（2）正常な日常生活動作（ADL）、（3）正常な全認知機能、（4）年齢に対する異常な記憶（所与の年齢に対する平均値より1.5標準偏差超低いスコアリングとして定義される）および（5）認知症の指標（DSM-IVガイドラインによって定義されるような）が存在しないことを明示している。Petersenら、*Srch. Neurol.* 56:303-308 (1999); Petersen, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease." Oxford University Press, N. Y. (2003)。MCIを有する被験体における失認は、記憶、言語、関連、注意、知覚、問題解決、実行機能および視空間スキルを含む任意の認知領域または精神的プロセスに関わり得る。例えば、Winbaldら、*J. Intern. Med.* 256:240-240, 2004; Meguro, *Acta. Neurol. Taiwan.* 15:55-57, 2008; Ellisonら、*CNS Spectr.* 13:66-72, 2008, Petersen, *Semin. Neurol.* 27:22-31, 2007を参照のこと。MCIは、さらに、特に記憶の機能障害（またはその喪失）を特徴とする、健忘性MCI（aMCI）および非健忘性MCIに細分される。MCIは、被験体の年齢および教育レベルを考慮に入れて、記憶が損なわれていると判明した場合、aMCIと定義される。他方で、被験体の記憶が、年齢および教育に対してインタクトであると判明したが、他の非記憶認知領域（例えば、言語、実行機能または視空間スキル）が損なわれている場合、MCIは、非健忘性MCIと定義される。aMCIおよび非健忘性MCIは両

30

40

50

方とも、単一領域MCIまたは複数領域MCIにさらに細分され得る。aMCI—単一領域とは、記憶は損なわれていないが他の認知領域が損なわれている病状のことを指す。aMCI—複数領域とは、記憶および少なくとも1つの他の認知領域が損なわれている病状のことを指す。非健忘性MCIは、1つより多い非記憶認知領域が損なわれているか否かに応じて、単一領域または複数領域である。例えば、Peterson and Negash, CNS Spectr. 13:45-53, 2008を参照のこと。

【0051】

MCIの診断は、通常、十分に確立された神経心理学的検査（ミニメンタルステート検査（MMSE）、ケンブリッジ神経心理学的検査バッテリー（CANTAB）および個別の検査（例えば、レイ聴覚性言語学習検査（AVLT）、ウェクスラー記憶検査改訂版（WMS-R）の論理的記憶サブテストおよびNew York University（NYU）パラグラフ想起検査（Paragraph Recall Test）を含む）を使用することによって獲得することができる認知障害の客観的評価を必要とする。Folsteinら、J Psychiatric Res 12:189-98（1975）；Robbinsら、Dementia 5:266-81（1994）；Klugerら、J Geriatric Psychiatry Neurol 12:168-79（1999）を参照のこと。

【0052】

「加齢性記憶障害（AAMI）」とは、加齢に起因する記憶力の低下のことを指す。患者が少なくとも50歳であり、以下の基準のすべてを満たす場合、その患者は、AAMIを有すると見なされ得る：a）その患者は、記憶の能力の低下に気づいている、b）その患者は、若年成人と比べて標準的な記憶テストの成績が悪い、c）正常な加齢を除く他の明らかな記憶低下のすべての原因が除外される（換言すれば、記憶力低下は、他の原因（例えば、最近の心臓発作または頭部損傷、うつ、薬物療法に対する有害反応、アルツハイマー病など）のせいにできない）。

【0053】

「加齢性認知低下（ARCD）」とは、ヒトにおける加齢の正常な結果である記憶力および認知能力の低下のことを指す（例えば、Crailk & Salthouse, 1992）。これは、実質的にすべての哺乳動物種にあてはまる。加齢性記憶障害とは、より若齢者と比べて客観的な記憶力低下を有するが、同年齢者と比べて正常である認知機能を有する高齢者のことを指す（Crookら、1986）。年齢と一致した記憶力低下は、これらが正常な発生上の変化であり（Crook, 1993；Larrabee, 1996）、病態生理学的ではなく（Smithら、1991）、明白な認知症に進行することは稀である（Youngjohn & Crook, 1993）ことを強調する、より軽蔑的でない表現である。DSM-IV（1994）は、ARCDの診断分類を体系化した。

【0054】

「認知症」とは、正常な日常生活動作を干渉する重度の失認を特徴とする病状のことを指す。認知症を有する被験体は、他の症状、例えば、損なわれた判断、人格の変化、失見当識、錯乱、行動変化、発話困難および運動障害も示す。認知症には、種々のタイプ、例えば、アルツハイマー病（AD）、血管性認知症、レビー小体型認知症および大脳皮質基底核変性症がある。

【0055】

アルツハイマー病（AD）は、その早期における記憶欠損を特徴とする。後期の症状としては、損なわれた判断、失見当識、錯乱、行動変化、発話困難および運動障害が挙げられる。組織学的には、ADは、ベーターアミロイド斑およびタウタンパク質の濃縮体を特徴とする。

【0056】

血管性認知症は、脳卒中が原因である。症状は、ADの症状と重複するが、記憶障害に焦点が当てられていない。

【0057】

レビー小体型認知症は、脳内のニューロンの内側に形成するアルファシヌクレインの異常な沈着を特徴とする。記憶および判断の機能障害ならびに行動変化を含む認知障害は、ADに似ていることがある。

【0058】

大脳皮質基底核変性症は、神経膠症、ニューロンの喪失、前頭皮質および／または前側頭葉における表在性海綿状変性（superficial spongiform degeneration）ならびにピック小体を特徴とする。症状としては、ソーシャルスキルおよび言語表現／理解の低下を含む、人格および行動の変化が挙げられる。

【0059】

「外傷後ストレス障害（PTSD）」とは、外傷の再体験、精神的無感覚または外傷に関連する刺激の回避および覚醒の増加を特徴とする、大惨事に対する急性または遅発性の反応を特徴とする不安障害のことを指す。現象の再体験には、外傷を思い出させるものに反応した、侵入的記憶、フラッシュバック、悪夢および心理学的または生理学的苦悩が含まれる。そのような反応は、不安をもたらし、患者の生活の質ならびに身体的および感情的な健康状態に対して慢性と急性の両方の著しい影響を及ぼし得る。PTSDは、損なわれた認知能力にも関連し、PTSDを有する高齢の個体は、コントロール患者と比べて認知能力の低下が大きい。

【0060】

「統合失調症」とは、陽性症状、例えば、異常なまたはゆがんだ心的表象（例えば、幻覚、妄想）、意欲の減退および適応性の目標指向の行動の減少を特徴とする陰性症状（例えば、快感消失、感情の平板化、意欲消失）ならびに認知障害を含む一連の精神病理学を特徴とする慢性消耗性障害のことを指す。脳における異常が、統合失調症における広範囲の精神病理学の基礎をなすと提唱されているが、現在利用可能な抗精神病薬はたいてい、患者における認知障害の処置において有効でない。

【0061】

「双極性障害」または「BP」または「躁うつ病性障害」または「躁うつ病」とは、うつの期間および多幸性の躁の期間を含む著しい気分変化を特徴とし得る慢性の心理学的／気分障害のことを指す。BPは、個人歴および病歴、問診による診察ならびに理学的検査に基づいて、熟練の医師によって診断され得る。用語「躁病」または「躁の期間」または他の変形は、ある個体が、以下の特色のうちのいくつかまたはすべてを示す期間のことを指す：競争心、早口、活動および激越のレベルの上昇、ならびに自尊心が膨張した感覚、多幸感、誤った判断、不眠、損なわれた集中力および攻撃性。

【0062】

ALSとしても知られる「筋萎縮性側索硬化症」とは、筋肉の随意運動を制御する中枢神経系における神経細胞である運動ニューロンの変性を特徴とする進行性の致死的な神経変性疾患のことを指す。ALSは、嗅内皮質および海馬における神経変性、記憶欠損、ならびに種々の脳の領域、例えば、皮質におけるニューロンの過剰興奮性も特徴とする。

【0063】

「がん治療に関連する認知障害」とは、化学療法および放射線照射などのがん治療で処置されている被験体において発症する認知障害のことを指す。がん治療の脳に対する細胞傷害性のおよび他の有害な副作用は、記憶、学習および注意などのような機能における認知障害をもたらす。

【0064】

パーキンソン病（PD）は、随意運動の減少を特徴とする神経障害である。これに苦しんでいる患者は、正常な個体と比べて、運動活性が低下し、随意運動が遅くなる。患者は、特徴的な「仮面様」顔貌、歩行中に急ぐ傾向、腰が曲がった姿勢および筋肉の全身性の衰弱を有する。受動運動の典型的な「鉛管様」硬直が存在する。この疾患の別の重要な特徴は、安静時に生じ、運動中に減少する、四肢の振戦である。

【0065】

「自閉症」は、本明細書中で使用されるとき、制限された行動および反復性の行動による、損なわれた社会的相互作用およびコミュニケーションに至る神経発生障害を特徴とする自閉症スペクトラム障害のことを指す。「自閉症スペクトラム障害」とは、自閉症；アスペルガー症候群；別段特定されない広汎性発達障害（PDD-NOSまたは非定型自閉症）；レット症候群；および小児期崩壊性障害を含む発達障害の一群のことを指す。

【0066】

精神遅滞は、著しく損なわれた認知機能および適応行動の欠陥を特徴とする全般的な障害である。精神遅滞は、70未満の知能指数（IQ）スコアと定義されることが多い。先天的な原因が、精神遅滞に対する多くの根本原因である。ニューロンの連絡の機能不全もまた、精神遅滞の根本原因の1つであると考えられている（Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214）。

10

【0067】

場合によっては、精神遅滞には、ダウン症候群、口蓋心臓顔面（velocardiofacial）症候群、胎児性アルコール症候群、脆弱X症候群、クラインフェルター症候群、神経線維腫症、先天性甲状腺機能低下症、ウィリアムズ症候群、フェニルケトン尿症（PKU）、スミス・レムリ・オピッツ症候群、ブラダー・ウィリー症候群、フェラン・マクダーミド症候群、モワット・ウィルソン症候群、繊毛関連疾患、ロー症候群およびシデリウム型（siderium type）X連鎖精神遅滞が含まれるがこれらに限定されない。ダウン症候群は、ある程度の精神遅滞、特徴的な顔面の特徴、およびしばしば心臓欠損、多くの感染症、視力および聴力の問題、ならびに他の健康問題を含む出生時欠損の組み合わせを含む障害である。脆弱X症候群は、男性では4,000人に1人および女性では8,000人に1人の頻度で生じる遺伝性精神遅滞の一般的な形態である。この症候群は、発育遅延、多動、注意欠陥障害および自閉症様行動も特徴とする。脆弱X症候群に対する有効な処置は存在しない。

20

【0068】

強迫性障害（「OCD」）は、最も一般的には、個体が行動せざるを得なく感じる（強制）、強迫行動および精神的行為をもたらし侵入的な反復性の不必要な思考（強迫）を特徴とする精神的状態である。現在の疫学的データから、OCDは、米国において4番目に最も一般的な精神障害であると示されている。いくつかの研究から、OCDの有病率は1〜3パーセントであると示唆されているが、臨床的に認識されているOCDの有病率はもっと低いことから、その障害を有する多くの個体は診断されていない可能性があることが示唆される。OCDを有する患者は、強迫および強迫の特色を含む、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision（DSM-IV-TR）（2000）の診断基準に従って、心理学者、精神科医または精神分析学者によって診断されることが多い。

30

【0069】

物質嗜癖（例えば、薬物嗜癖、アルコール嗜癖）は、精神障害である。この嗜癖は、濫用の物質に曝露された際に、瞬時に引き起こされるわけではない。むしろ、この嗜癖は、数時間から数日間、数ヶ月間の範囲の異なる期間が経過するにつれて生じる、複数の複雑なニューロンの順応を必要とする（Kauer J. A. Nat. Rev. Neurosci. 2007, 8, 844-858）。嗜癖に至るまでの道は、通常、1つまたはそれを超える規制物質（例えば、麻薬、バルビツレート、メタンフェタミン、アルコール、ニコチンおよび他の種々のそのような規制物質のいずれか）の自発的な使用から始まる。長い時間にわたって、それらの規制物質を持続的に使用すると、脳機能に対する長期間の使用の影響およびそれゆえの行動への影響に起因して、それらの規制物質を控える自発的な能力が損なわれる。したがって、物質嗜癖は、通常、ネガティブな結果にもかかわらず固執する強迫性の物質欲求、探索および使用を特徴とする。その欲求は、患者の根底にある神経生物学の変化に相当し得るものであり、それは、回復を得るつもりならば、おそらく

40

50

、有意義な方法で対処されなければならない。物質嗜癖は、多くの場合において、いくつかの物質の場合、生命を危うくする禁断症状（例えば、アルコール、バルビツレート）も特徴とし、他の場合において、実質的な病的状態（悪心、嘔吐、発熱、眩暈および大量の発汗を含み得る）、窮迫、および回復する能力の低下をもたらし得る。例えば、アルコール依存としても知られるアルコール依存症は、そのような物質嗜癖の1つである。アルコール依存症は、主に、欲求、制御不能、身体依存および寛容を含む4つの症状を特徴とする。これらの症状は、他の規制物質に対する嗜癖も特徴付け得る。アルコールならびに他の規制物質に対する欲求は、食物または水に対する欲求と同程度に強いことが多い。したがって、アルコール依存者は、家族、健康および／または法律上の重大な副次的影響にもかかわらず、飲み続けることがある。

10

【0070】

病状または患者を「処置する」とは、有益なまたは所望の結果（臨床結果を含む）を得る工程を行うことを指す。有益なまたは所望の臨床結果としては、上記疾患もしくは障害の予防もしくはその進行の遅延、またはCNS障害に関連する認知障害（例えば、加齢性認知障害、軽度認知障害（MCI）、健忘性MCI（aMCI）、加齢性記憶障害（AAMI）、加齢性認知低下（ARCD）、認知症、アルツハイマー病（AD）、前駆AD、外傷後ストレス障害（PTSD）、統合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病（PD）、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖）の1つもしくはそれを超える症状の軽減、回復もしくはその進行の遅延が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、処置は、CNS障害（例えば、本明細書中に記載されるようなもの）の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、CNS障害に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害または失認である。加齢性認知障害の処置は、加齢性認知障害（MCI、ARCDおよびAAMIを含むがこれらに限定されない）から認知症（例えば、AD）への変換の遅延をさらに含む。

20

【0071】

「認知障害を処置する」とは、認知障害を有する被験体の1つまたはそれを超える認知テストにおける成績が、任意の検出可能な程度にまで改善されるか、またはさらなる低下が予防されるように、その被験体における認知機能を改善する工程を行うことを指す。好ましくは、その被験体の認知機能は、認知障害の処置の後、損なわれていない正常な被験体の機能に酷似する。ヒトにおける認知障害の処置は、任意の検出可能な程度にまで認知機能を改善し得るが、好ましくは、損なわれた被験体が、損なわれていない正常な被験体と同じ熟達レベルで通常の生活の毎日の活動を行うことを可能にするのに十分に改善される。場合によっては、「認知障害を処置する」とは、認知障害を有する被験体の1つまたはそれを超える認知テストにおける成績が、任意の検出可能な程度にまで改善されるか、またはさらなる低下が予防されるように、その被験体における認知機能を改善する工程を行うことを指す。好ましくは、その被験体の認知機能は、認知障害の処置の後、損なわれていない正常な被験体の機能に酷似する。場合によっては、加齢性認知障害に冒された被験体において「認知障害を処置する」とは、その被験体の認知機能が、認知障害の処置の後、損なわれていない正常な同齢の被験体の機能または若年成体被験体の機能に酷似するように、その被験体における認知機能を改善する工程を行うことを指す。

30

40

【0072】

被験体に物質、化合物もしくは作用物質を「投与する」または被験体への物質、化合物もしくは作用物質「の投与」は、当業者に公知の種々の方法のうちの1つを用いて行われ得る。例えば、化合物または作用物質は、静脈内に、動脈に、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、静脈内に、皮下に、眼球に、舌下に、経口的に（経口摂取によって）、鼻腔内に（吸入によって）、脊髄内に、脳内に、および経皮的に（吸収によって、例えば、皮膚の管（skin duct）を通じて）投与され得る。化合物または作用物質は、再充填可能なもしくは生分解性のポリマーデバイスもしくは他のデバイス、例えば、パッチおよびポン

50

プ、またはその化合物もしくは作用物質の持続放出、徐放もしくは制御放出をもたらす製剤によって適切に導入され得る。また、投与は、例えば、1回、複数回および／または1もしくはそれを超える長期間にわたって、行われ得る。いくつかの態様において、投与は、直接的な投与（自己投与を含む）と間接的な投与（薬物を処方する行為を含む）の両方を含む。例えば、本明細書中で使用されるとき、患者に薬物を自己投与するように指示する医師、もしくは薬物を別の者に投与してもらうように指示する医師、および／または患者に薬物の処方箋を提供する医師が、患者に薬物を投与している。

【0073】

物質、化合物または作用物質を被験体に投与する適切な方法は、例えば、被験体の年齢、投与時の被験体が活動性であるか非活動性であるか、投与時の被験体に認知障害があるか否か、機能障害の程度、ならびにその化合物または作用物質の化学的特性および生物学的特性（例えば、溶解度、消化性、バイオアベイラビリティ、安定性および毒性）にも依存し得る。いくつかの実施形態において、化合物または作用物質は、経口的に、例えば、被験体の経口摂取によって、または静脈内に、例えば、被験体への注射によって投与される。いくつかの実施形態において、経口的に投与される化合物または作用物質は、持続放出製剤もしくは徐放製剤であるか、またはそのような徐放もしくは持続放出のためのデバイスを用いて投与される。

【0074】

本明細書中で使用されるとき、「 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターアゴニスト」、「 $\alpha 5$ 含有GABA_ARアゴニスト」または「GABA_A $\alpha 5$ レセプターアゴニスト」および本明細書中で使用されるような他の変化形は、 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプター（GABA_AR）の機能を向上させる化合物、すなわち、GABA作動性Cl⁻電流を増加させる化合物のことを指す。いくつかの実施形態において、 $\alpha 5$ 含有GABA_ARアゴニストは、本明細書中で使用されるとき、GABAの活性を増強するポジティブアロステリックモジュレーターのことを指す。本発明において使用するのに適した $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターアゴニストには、本明細書中に記載されるすべての式の $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターアゴニストおよび具体的な $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターアゴニスト、ならびにそれらの水和物、溶媒和物、多形、塩（例えば、薬学的に受容可能な塩）、異性体（例えば、立体異性体、E/Z異性体および互変異性体）および組み合わせが含まれる。

【0075】

「抗精神病薬」、「抗精神病剤」、「抗精神病薬物」または「抗精神病化合物」とは、（1）定型抗精神病薬または非定型抗精神病薬；（2）ドーパミン作動薬、グルタミン酸作動薬、NMDAレセプターポジティブアロステリックモジュレーター、グリシン再取り込み阻害剤、グルタミン酸再取り込み阻害剤、代謝調節型グルタミン酸レセプター（mGluR）アゴニストまたはポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）（例えば、mGluR2/3アゴニストまたはPAM）、グルタミン酸レセプターgluR5ポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）、M1ムスカリン性アセチルコリンレセプター（mAChR）ポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）、ヒスタミンH3レセプターアンタゴニスト、AMPA/カイニン酸レセプターアンタゴニスト、アンパカイン（ampakines）（CX-516）、グルタチオンプロドラッグ、ノルアドレナリン作動薬、セロトニンレセプターモジュレーター、コリン作動薬、カンナビノイドCB1アンタゴニスト、ニューロキニン3アンタゴニスト、ニューロテンシンアゴニスト、MAO B阻害剤、PDE10阻害剤、nNOS阻害剤（inhibitors）、神経ステロイドおよび神経栄養因子、アルファー7アゴニストまたはポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）PAM、セロトニン2Cアゴニストから選択される作用物質；および／または（3）統合失調症または双極性障害（特に、躁病）の1つまたはそれを超える徴候または症状の処置において有用な作用物質のことを指す。

【0076】

「定型抗精神病薬」は、本明細書中で使用されるとき、抗精神病作用、ならびに黒質線条体のドーパミン系の障害に関係する運動関連の有害作用をもたらす、従来の抗精神病薬

10

20

30

40

50

のことを指す。これらの錐体外路の副作用（EPS）には、パーキンソニズム、静座不能、遅発性ジスキネジアおよびジストニーが含まれる。Baldessarini and Tarazi in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10 Edition, 2001, pp. 485-520を参照のこと。

【0077】

「非定型抗精神病薬」は、本明細書中で使用されるとき、EPSをほとんどまたは全く伴わずに抗精神病作用をもたらす抗精神病薬物のことを指し、それらには、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン（iloperidone）、オランザピン、ルラシドン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドンおよびジプラシドンが含まれるがこれらに限定されない。「非定型」抗精神病薬は、その薬理学的プロファイルが従来の抗精神病薬と異なる。従来の抗精神病薬は、主にD₂ドーパミンレセプターの遮断を特徴とするが、非定型抗精神病薬は、5HT_aおよび5HT_cセロトニンレセプターを含む複数のレセプターに対してアンタゴニスト作用および様々な程度のレセプター親和性を示す。非定型抗精神病薬物は通常、セロトニン／ドーパミンアンタゴニストとも称され、これは、D₂レセプターよりも5HT₂レセプターに対するより高い親和性が、「非定型」抗精神病薬物の作用または「第二世代」抗精神病薬物の基礎をなすという影響力のある仮説を反映している。しかしながら、非定型抗精神病薬は、体重増加、糖尿病（例えば、II型糖尿病）、高脂血症、QTc間隔の延長、心筋炎、性的副作用、錐体外路の副作用および白内障を含むがこれらに限定されない副作用を示すことが多い。したがって、非定型抗精神病薬は、臨床症状の軽減と、上に列挙されたものなどの副作用を誘導する潜在性の両方の状況における差異を考えると、均一なクラスではない。さらに、上に記載されたような非定型抗精神病薬の通常の副作用は、しばしば、これらの作用物質に対して使用できる抗精神病薬の用量を制限する。

【0078】

メマンチンは、3, 5-ジメチルアダマンタン-1-アミンまたは3, 5-ジメチルトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン-1-アミンとして化学的に知られており、中程度の親和性を有する不競合的なN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）レセプターアンタゴニストである。メマンチンの商標名としては、Axura（登録商標）およびAkatinol（登録商標）（Merz）、Namenda（登録商標）（Forest Laboratories）、Ebixa（登録商標）およびAbixa（登録商標）（Lundbeck）ならびにMemox（登録商標）（Unipharm）が挙げられる。メマンチンは、米国において、中程度から重度のアルツハイマー病（AD）を最大28mg/日の用量で処置することについて承認されている。メマンチンに構造的または化学的に似ている化合物を含むメマンチンの誘導体またはアナログもまた、本発明において有用である。そのようなメマンチンの誘導体またはアナログとしては、米国特許第3, 391, 142号；同第4, 122, 193号；同第4, 273, 774号および同第5, 061, 703号；米国特許出願公開US20040087658、US20050113458、US20060205822、US20090081259、US20090124659およびUS20100227852；欧州特許出願公開EP2260839A2；欧州特許EP1682109B1；ならびにPCT出願公開WO2005079779（これらのすべてが参照により本明細書中に援用される）に開示されている化合物が挙げられるがこれらに限定されない。本発明において使用されるとき、メマンチンには、メマンチンならびにその誘導体およびアナログ、ならびにそれらの水和物、多形、プロドラッグ、塩および溶媒和物が含まれる。本明細書中で使用されるとき、メマンチンには、メマンチンまたはその誘導体もしくはアナログまたはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形もしくはプロドラッグを含む組成物も含まれ、ここで、その組成物は、必要に応じて、少なくとも1つのさらなる治療剤（例えば、CNS障害またはそれに関連する認知障害の処置に有用な治療剤）をさらに含む。いくつかの実施形態において、本発明において使用するのに適したメマンチン組成物は、メマンチン、およびドネペジ

ル（商品名A r i c e p t）である第2の治療剤を含む。

【0079】

「アセチルコリンエステラーゼ阻害剤」または「A C h E－I」は、本明細書中で使用されるとき、コリンエステラーゼ酵素が神経伝達物質アセチルコリンを分解する能力を阻害することにより、主に脳シナプスまたは神経筋接合部におけるアセチルコリンの濃度を高め、その持続時間を延長する作用物質のことを指す。本願において使用するのに適したA C h E－Iは、例えば、（i）可逆的な非競合的阻害剤または可逆的な競合的阻害剤、（i i）不可逆的な阻害剤、および（i i i）準不可逆的な阻害剤のサブカテゴリーを含み得る。

【0080】

用語「同時投与」は、本明細書中で使用されるとき、 α 5含有G A B A_Aレセプターアゴニスト（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター）および第2の治療剤（例えば、抗精神病薬、メマンチンまたはA C h E－I）またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形が、約15分を超えない時間間隔で、いくつかの実施形態では、約10分を超えない時間間隔で投与されることを意味する。薬物が、同時に投与されるとき、 α 5含有G A B A_Aレセプターアゴニスト（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター）および第2の治療剤（例えば、抗精神病薬、メマンチンまたはA C h E－I）またはそれらの塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、同じ剤形（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターアゴニスト（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター）と第2の治療剤（例えば、抗精神病薬、メマンチンまたはA C h E－I）の両方を含む単位剤形）に含められてもよいし、別個の剤形に含められてもよい（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターアゴニスト（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター）またはその塩、水和物、溶媒和物もしくは多形が、1つの剤形に含められ、第2の治療剤（例えば、抗精神病薬、メマンチンまたはA C h E－I）またはその塩、水和物、溶媒和物もしくは多形が、別の剤形に含められる）。

【0081】

用語「連続投与」は、本明細書中で使用されるとき、 α 5含有G A B A_Aレセプターアゴニスト（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター）および第2の治療剤（例えば、抗精神病薬、メマンチンまたはA C h E－I）またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形が、約15分を超える時間間隔で、いくつかの実施形態では、約1時間を超えるかまたは最大12～24時間の時間間隔で投与されることを意味する。 α 5含有G A B A_Aレセプターアゴニスト（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター）または第2の治療剤（例えば、抗精神病薬、メマンチンまたはA C h E－I）のどちらが最初に投与されてもよい。連続投与のための α 5含有G A B A_Aレセプターアゴニスト（例えば、 α 5含有G A B A_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター）および第2の治療剤（例えば、抗精神病薬、メマンチンまたはA C h E－I）またはそれらの塩、水和物、溶媒和物（s o l v e n t s）もしくは多形は、必要に応じて同じ容器または包装に含められる別々の剤形に含められ得る。

【0082】

薬物または作用物質の「治療有効量」は、被験体に投与されたとき、被験体、例えば、C N S障害に関連する認知障害を有する患者において、意図された治療効果、例えば、認知機能の改善を有する薬物または作用物質の量である。完全な治療効果は、必ずしも1回の投与によって表れるわけではなく、一連の回数の投与の後にだけ表れる場合がある。したがって、治療有効量は、1回またはそれを超える回数で投与され得る。被験体に必要な正確な有効量は、例えば、被験体のサイズ、健康状態および年齢、認知障害またはC N S障害の他の症状（例えば、加齢性認知障害、軽度認知障害（M C I）、認知症、アルツハイマー病（A D）、前駆A D、外傷後ストレス障害（P T S D）、統合失調症、双極性、A L S、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病（P D）、自閉症スペ

10

20

30

40

50

クトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖)の性質および程度、ならびに投与のために選択される治療薬または治療薬の組み合わせ、ならびに投与様式に依存し得る。当業者は、慣用的な実験によって、所与の状況に対する有効量を容易に決定できる。

【0083】

本発明の化合物には、プロドラッグ、アナログまたは誘導体も含まれる。用語「プロドラッグ」は、当該分野において認識されており、生理学的条件下において $\alpha 5$ 含有GABA_ARポジティブアロステリックモジュレーターに変換される化合物または作用物質を包含すると意図されている。プロドラッグを生成するための通常の方法は、生理学的条件下において加水分解または代謝されて所望の化合物または作用物質を提供する部分を選択することである。他の実施形態において、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によってGABA_A $\alpha 5$ レセプターポジティブアロステリックモジュレーターに変換される。

10

【0084】

「アナログ」は、別の化学実体に機能的に似ているが同一の化学構造を共有しない化合物のことを指すために本明細書中で使用される。例えば、アナログは、軽微な構造的差異があるにもかかわらず、治療的な用途において基本化合物の代わりに用いることができる程度に基本化合物または親化合物と十分に似ている。

【0085】

「誘導体」は、化合物の化学修飾のことを指すために本明細書中で使用される。化合物の化学修飾には、例えば、アルキル基、アシル基またはアミノ基による水素の置換が挙げられ得る。他の多くの修飾もあり得る。

20

【0086】

用語「脂肪族」は、本明細書中で使用されるとき、直鎖状または分枝状のアルキル、アルケニルまたはアルキニルのことを指す。アルケニルまたはアルキニルの実施形態は、脂肪族鎖の中に少なくとも2つの炭素原子を必要とすると理解される。脂肪族基は、通常、1個（または2個）～12個の炭素、例えば、1個（または2個）～4個の炭素を含む。

【0087】

用語「アリール」は、本明細書中で使用されるとき、単環式または二環式の炭素環式芳香環系のことを指す。本明細書中で使用されるとき、アリールには、(C₆～C₁₂)-アリールが含まれる。例えば、本明細書中で使用されるとき、アリールは、C₆～C₁₀単環式またはC₈～C₁₂二環式の炭素環式芳香環系であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書中で使用されるとき、アリールは、(C₆～C₁₀)-アリールであり得る。フェニル（またはPh）は、単環式芳香環系の一例である。二環式芳香環系には、両方の環が芳香族である系、例えば、ナフチル、および2つの環のうちの一方だけが芳香族である系、例えば、テトラリンが含まれる。

30

【0088】

用語「複素環式」は、本明細書中で使用されるとき、O、N、NH、S、SOまたはSO₂から選択される1個～4個のヘテロ原子またはヘテロ原子基を化学的に安定した配置で有する単環式または二環式の非芳香環系のことを指す。本明細書中で使用されるとき、複素環式には、O、N、NH、S、SOまたはSO₂から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する3員～12員のヘテロシクリルが含まれる。例えば、本明細書中で使用されるとき、複素環式は、O、N、NH、S、SOまたはSO₂から選択される1個～4個のヘテロ原子またはヘテロ原子基を化学的に安定した配置で有する3員～10員の単環式または8員～12員の二環式の非芳香環系であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書中で使用されるとき、複素環式は、O、N、NH、S、SOまたはSO₂から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する3員～10員のヘテロシクリルであり得る。「ヘテロシクリル」の二環式非芳香環系の実施形態において、一方または両方の環が、前記ヘテロ原子またはヘテロ原子基を含み得る。別の二環式の「ヘテロシクリル」の実施形態において、それらの2つの環のうちの一方が、芳香族であり得る。なおも別の複素環式環系の実施形態において、非芳香族複素環式環が、必要に応じて芳香族炭

40

50

素環式化合物に縮合し得る。

【0089】

複素環式環の例としては、3-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンゾイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロピペラジニル、2-テトラヒドロピペラジニル、3-テトラヒドロピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、5-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアンおよび1, 3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンが挙げられる。

10

【0090】

用語「ヘテロアリアル」は、本明細書中で使用されるとき、O、N、NHまたはSから選択される1個～4個のヘテロ原子またはヘテロ原子基を化学的に安定した配置で有する単環式または二環式の芳香環系のことを指す。本明細書中で使用されるとき、ヘテロアリアルには、O、N、NHまたはSから独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～12員のヘテロアリアルが含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書中で使用されるとき、ヘテロアリアルは、O、N、NHまたはSから独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～10員のヘテロアリアルであり得る。例えば、本明細書中で使用されるとき、ヘテロアリアルは、O、N、NHまたはSから選択される1個～4個のヘテロ原子またはヘテロ原子基を一方または両方の環に化学的に安定した配置で有する5員～10員の単環式または8員～12員の二環式の芳香環系であり得る。「ヘテロアリアル」のそのような二環式の芳香環系の実施形態において、

20

一両方の環が、芳香族であり；かつ

一一方または両方の環が、前記ヘテロ原子またはヘテロ原子基を含み得る。

【0091】

ヘテロアリアル環の例としては、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリルおよび5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）およびイソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニルまたは4-イソキノリニル）が挙げられる。

30

40

【0092】

用語「シクロアルキルまたはシクロアルケニル」とは、芳香族ではない、単環式炭素環系または縮合もしくは架橋された二環式炭素環系のことを指す。例えば、本明細書中で使用されるとき、シクロアルキルまたはシクロアルケニルは、芳香族ではない、C3～C10単環式炭素環系または縮合もしくは架橋されたC8～C12二環式炭素環系であり得る

50

。シクロアルケニル環は、1またはそれを超える不飽和単位を有する。好ましいシクロアルキル基またはシクロアルケニル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、ノルボルニル、アダマンチルおよびデカリニルが挙げられる。

【0093】

本明細書中で使用されるとき、炭素原子の明示は、示される整数および介在する任意の整数を有し得る。例えば、(C1～C4)－アルキル基における炭素原子の数は、1、2、3または4である。これらの明示は、適切な基における原子の総数のことを指すことが理解されるべきである。例えば、(C3～C10)－ヘテロシクリルでは、炭素原子とヘテロ原子との総数は、3（アジリジンにおけるような）、4、5、6（モルホリンにおけるような）、7、8、9または10である。

10

【0094】

「薬学的に受容可能な塩」は、本発明に係る化合物の治療的に活性な無毒性の塩基および酸の塩の形態である、本発明に係る作用物質または化合物のことを指すために本明細書中で使用される。その遊離型では塩基として存在する化合物の酸付加塩の形態は、前記遊離塩基の形態を適切な酸、例えば、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸または臭化水素酸）、硫酸、硝酸、リン酸など；または有機酸、例えば、酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、環状酸、サリチル酸、p－アミノサリチル酸、パモ酸などで

20

処理することによって、得ることができる。例えば、WO 01/062726を参照のこと。

【0095】

酸性プロトンを含む化合物は、適切な有機塩基および無機塩基で処理することによって、その化合物の治療的に活性な無毒性の塩基付加塩の形態、例えば、金属塩またはアミン塩に変換され得る。適切な塩基塩の形態としては、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類（earth alkaline）金属塩、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えば、N－メチルーD－グルカミン塩、ヒドラバミン塩、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リジンなど）との塩が挙げられる。逆に、前記塩の形態は、適切な塩基または酸で処理することによって、遊離型に変換され得る。

30

【0096】

化合物およびその塩は、本発明の範囲内に含まれる、溶媒和物の形態であり得る。そのような溶媒和物としては、例えば、水和物、アルコールなどが挙げられる。例えば、WO 01/062726を参照のこと。

【0097】

本明細書中で使用されるとき、用語「水和物」とは、水と化合物との組み合わせのことを指し、ここで、その水は、水としての分子状態を保持し、かつ基質化合物の結晶格子内に吸収されているか、吸着されているか、または含まれている。

【0098】

40

本明細書中で使用されるとき、用語「多形」とは、同じ化合物の異なる結晶型および他の固体状態の分子の形態（偽多形を含む）、例えば、同じ化合物の水和物（例えば、結晶構造中に結合水が存在する）および溶媒和物（例えば、水以外の結合溶媒）のことを指す。異なる結晶性多形は、その格子内の分子の充填が異なることに起因して、異なる結晶構造を有する。これにより、異なる結晶対称性および／または単位格子パラメータがもたらされ、これは、結晶または粉末のX線回折の特色のような物理的特性に直接影響する。例えば、異なる多形は、一般に、異なる角度セットで回折し、それらの強度に対して異なる値を与える。ゆえに、粉末X線回折を用いることにより、異なる多形または1つより多い多形を含む固体の形態を、再現性がある信頼できる方法で識別することができる。結晶性多形の形態は、製薬業界、および特に、好適な剤形の開発に関わる人々にとって、興味

50

深い。その多形の形態が、臨床研究または安定性研究において一定に保たれない場合、使用されたまたは研究されたまさにその剤形は、ロットによって比較可能でない可能性がある。ある化合物が、臨床研究または商品において使用されるとき、存在する不純物が、望まれない毒物学的な作用をもたらす得るので、選択された多形の形態を有するその化合物を高い純度で生成するためのプロセスを有することも望ましい。ある特定の多形の形態は、向上した熱力学的安定性を示すこともあるし、より容易に、高い純度で大量に製造されることもあり、ゆえに、薬学的製剤に含めるのにより適する。ある特定の多形は、他の有益な物理的特性（例えば、吸湿性の傾向を欠くこと、改善された溶解度、および異なる格子エネルギーに起因して向上した溶解速度）を示し得る。

【0099】

本願は、式 I ～ I V の化合物のすべての異性体を企図する。本明細書中で使用されるとき、「異性体」には、光学異性体（例えば、立体異性体、例えば、エナンチオマーおよびジアステレオ異性体）、Z（zusammen）またはE（entgegen）異性体、および互変異性体が含まれる。本発明の方法および組成物において有用な化合物の多くは、それらの構造に少なくとも1つの不斉中心を有する。この不斉中心は、RまたはS配置で存在し得、前記RおよびSの表示法は、Pure Appl. Chem.（1976）, 45, 11-30に記載されている規則に従って用いられる。本発明は、すべての立体異性体（例えば、当該化合物の鏡像異性体およびジアステレオ異性体）またはそれらの混合物（立体異性体のすべての可能性のある混合物を含む）にも関する。例えば、WO 01/062726を参照のこと。さらに、アルケニル基を含むある特定の化合物は、Z（zusammen）またはE（entgegen）異性体として存在し得る。各場合において、本発明は、両方の混合物および別個の個々の異性体を含む。ピペリジニル上またはアゼパニル環上の複数の置換基は、そのピペリジニルまたはアゼパニル環の平面に対して互いにcisまたはtransの関係で位置し得る。それらの化合物のいくつかは、互変異性体としても存在し得る。そのような形態は、本明細書中に記載される式において明示的に示されないが、本発明の範囲内に含まれると意図されている。本発明の方法および組成物に関して、ある化合物に対する言及は、特定の異性体について明確に言及されていない限り、その化合物の存在し得る各異性体およびそれらの混合物としての化合物を包含すると意図されている。例えば、WO 01/062726を参照のこと。

【0100】

本発明の化合物は、 $\alpha 5$ 含有GABA_ARの機能を向上させ、すなわち、それらは、 $\alpha 5$ 含有GABA_ARアゴニスト（例えば、 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター）であり、GABA作動性Cl⁻電流を増加させることができる。

【0101】

本発明はさらに、本発明の1つまたはそれを超える化合物を薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤とともに含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本願の薬学的組成物は、第2の治療剤、例えば、抗精神病薬、メマンチンまたはACE-Iをさらに含む得る。

【0102】

本発明はさらに、 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターのポジティブアロステリックモジュレーターに応答性である前記CNS障害に関連する認知障害、例えば、加齢性認知障害、軽度認知障害（MCI）、健忘性MCI（aMCI）、加齢性記憶障害（AAMI）、加齢性認知低下（ARCD）、認知症、アルツハイマー病（AD）、前駆AD、外傷後ストレス障害（PTSD）、統合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病（PD）、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖を処置するための方法を提供する。ある特定の実施形態において、その方法は、加齢性認知障害、軽度認知障害（MCI）、健忘性MCI（aMCI）、加齢性記憶障害（AAMI）、加齢性認知低下（ARCD）、認知症、アルツハイマー病（AD）、前駆AD、外傷後ストレス障害（PTSD）、統

10

20

30

40

50

合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病（PD）、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖を処置する方法である。ある特定の実施形態において、処置は、本明細書中に記載されるようなCNS障害（例えば、本明細書中に記載されるもの）の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、CNS障害に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害または失認である。本発明の別の態様において、認知機能の保存または改善を必要とする被験体において認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に、治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。

10

【0103】

認知障害を伴う様々なCNS障害（例えば、加齢性認知障害、軽度認知障害（MCI）、健忘性MCI（aMCI）、加齢性記憶障害（AAMI）、加齢性認知低下（ARCD）、認知症、アルツハイマー病（AD）、前駆AD、外傷後ストレス障害（PTSD）、統合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病（PD）、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖）は、種々の病因を有し得る。しかしながら、上述の各障害における認知障害の症状は、重複する原因を有し得る。したがって、1つのCNS障害における認知障害を処置する組成物または処置方法は、別のものにおける認知障害も処置し得る。

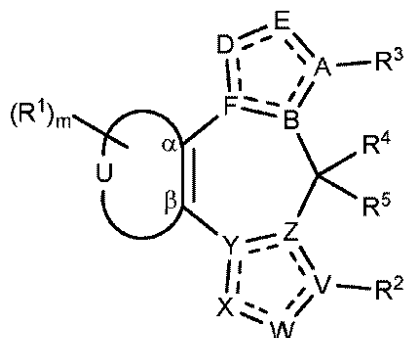
20

【0104】

ベンゾジアゼピン誘導体

本発明は、式I：

【化14】



I

30

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式Iにおいて：

Uと、 α および β によって表される2個の炭素原子とが一緒になって、0個～2個の窒素原子を有する5員または6員の芳香環を形成し；

40

Aは、C、 CR^6 、またはNであり；

BおよびFは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでBとFとの両方がNであることはできず；

Dは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Eは、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Wは、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Xは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

YおよびZは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでYとZとの両方がNであることはできず；

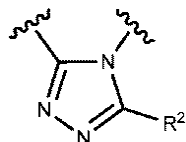
Vは、Cまたは CR^6 であるか、

50

あるいはZがCまたは CR^6 である場合、Vは、C、 CR^6 、またはNであり；

ここでX、Y、Z、VおよびWによって形成される環が

【化15】



である場合、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ および $-(CH_2)_nN(R')R^{10}$ であり； 10
ここで R^2 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

mおよびnは独立して、0～4から選択される整数であり；

pは、2～4から選択される整数であり；

結合

【化16】

「 」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 の各存在は、各々独立して：

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ から選択され； 20

R^3 は、存在しないか、または：

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ から選択され； 40

各 R^6 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^7 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり； 50

各 R^8 は独立して、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

各 R^{10} は独立して、 $-(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、3 員～10 員のヘテロシクリル、 $(C6 \sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

各 R は独立して：

H—、

$(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

$(C3 \sim C10)$ シクロアルキル—、

$(C3 \sim C10)$ シクロアルケニル—、

$[(C3 \sim C10)$ シクロアルキル]— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

$[(C3 \sim C10)$ シクロアルケニル]— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

$[(C3 \sim C10)$ シクロアルキル]—O— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

$[(C3 \sim C10)$ シクロアルケニル]—O— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

$(C6 \sim C10)$ アリール—、

$(C6 \sim C10)$ アリール— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

$(C6 \sim C10)$ アリール—O— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

$(C6 \sim C10)$ アリール—N(R')— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

3 員～10 員のヘテロシクリル—、

(3 員～10 員のヘテロシクリル)— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

(3 員～10 員のヘテロシクリル)—O— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

(3 員～10 員のヘテロシクリル)—N(R')— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

5 員～10 員のヘテロアリール—、

(5 員～10 員のヘテロアリール)— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—、

(5 員～10 員のヘテロアリール)—O— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—；および

(5 員～10 員のヘテロアリール)—N(R')— $(C1 \sim C12)$ 脂肪族—

から選択され；

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、および SO_2 から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、N、NH、O、および S から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有し；

ここで R の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されているか；

あるいは 2 個の R 基が同じ原子に結合している場合、これらの 2 個の R 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、および SO_2 から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 3 員～10 員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0 個～5 個の R' で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、 $(C6 \sim C10)$ アリール、5 員～10 員のヘテロアリール、 $(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、または 3 員～10 員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、H、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-(C1 \sim C6)$ 脂肪族、 $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、 $(C6 \sim C10)$ アリール、 $(5 員～10 員のヘテロアリール)—(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリール— $(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(5 員～10 員のヘテロアリール)—O—(C1 \sim C6)$ アルキル、および $(C6 \sim C10)$ アリール—O— $(C1 \sim C6)$ アルキル—から選択され、ここで R'' の各存在は、ハロゲン、 $-R^o$ 、 $-OR^o$ 、オキソ、 $-CH_2OR^o$ 、 $-CH_2NR^o_2$ 、 $-C(O)N(R^o)_2$ 、 $-C(O)OR^o$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R^o)_2$ から選択される 0 個～3 個の置換基で独立し

10

20

30

40

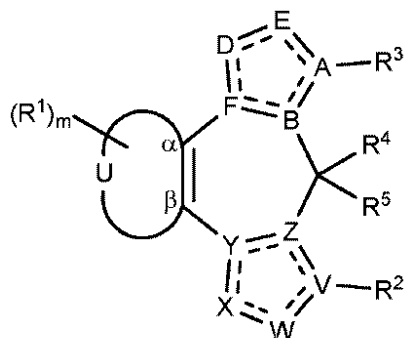
50

て置換されており、ここで R^0 の各存在は独立して、 $-(C1 \sim C6)-$ 脂肪族、 $(C3 \sim C6)-$ シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、および $(C6 \sim C10)-$ アリールから選択される。

【0105】

いくつかの実施形態において、本発明は、式I：

【化17】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式Iにおいて：

Uと、 α および β によって表される2個の炭素原子とが一緒になって、0個～2個の窒素原子を有する5員または6員の芳香環を形成し；

Aは、C、 CR^6 、またはNであり；

BおよびFは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでBとFとの両方がNであることはできず；

Dは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Eは、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Wは、N、 NR^7 、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

Xは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $C(R^6)_2$ であり；

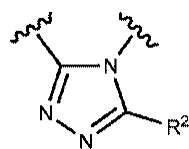
YおよびZは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでYとZとの両方がNであることはできず；

Vは、Cまたは CR^6 であるか、

あるいはZがCまたは CR^6 である場合、Vは、C、 CR^6 、またはNであり；

ここでX、Y、Z、VおよびWによって形成される環が

【化18】



である場合、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ および $-(CH_2)_nN(R')R^{10}$ であり；

ここで R^2 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

mおよびnは独立して、0～4から選択される整数であり；

pは、2～4から選択される整数であり；

結合

【化19】

「 $\equiv$ 」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 の各存在は、各々独立して；

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S$

10

20

30

40

50

$i R_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ から選択され；

R^3 は、存在しないか、または：

ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SiR_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}-OR$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}-C(O)NR(CR_2)_{0\sim 3}OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)OR$ 、 $-C(O)C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(S)N(R)_2$ 、 $-(CR_2)_{0\sim 3}NHC(O)R$ 、 $-N(R)N(R)COR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)CON(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(COR)COR$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(=NH)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(=NOR)R$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、および $-P(O)(H)(OR)$ から選択され；

各 R^6 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^7 は独立して、 $-H$ または $-(C1\sim C6)$ アルキルであり；

各 R^8 は独立して、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $-(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

各 R^{10} は独立して、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、3員～10員のヘテロシクリル、 $-(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

各 R は独立して：

$H-$ 、

$(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$(C3\sim C10)$ シクロアルキル-

$(C3\sim C10)$ シクロアルケニル-

$[(C3\sim C10)$ シクロアルキル] $-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$[(C3\sim C10)$ シクロアルケニル] $-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$[(C3\sim C10)$ シクロアルキル] $-O-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$[(C3\sim C10)$ シクロアルケニル] $-O-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$(C6\sim C10)$ アリール-

$(C6\sim C10)$ アリール $-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$(C6\sim C10)$ アリール $-O-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

$(C6\sim C10)$ アリール $-N(R'')$ $-(C1\sim C12)$ 脂肪族-

3員～10員のヘテロシクリル-

10

20

30

40

50

(3員～10員のヘテロシクリル)－(C1～C12)脂肪族－、
 (3員～10員のヘテロシクリル)－O－(C1～C12)脂肪族－、
 (3員～10員のヘテロシクリル)－N(R'')－(C1～C12)脂肪族－、
 5員～10員のヘテロアリール－、
 (5員～10員のヘテロアリール)－(C1～C12)脂肪族－、
 (5員～10員のヘテロアリール)－O－(C1～C12)脂肪族－；および
 (5員～10員のヘテロアリール)－N(R'')－(C1～C12)脂肪族－
 から選択され；

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、N、NH、O、およびSから独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し；

ここでRの各存在は独立して、0個～5個のR'で置換されているか；

あるいは2個のR基が同じ原子に結合している場合、これらの2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0個～5個のR'で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、(C6～C10)アリール、5員～10員のヘテロアリール、(C3～C10)シクロアルキル、または3員～10員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

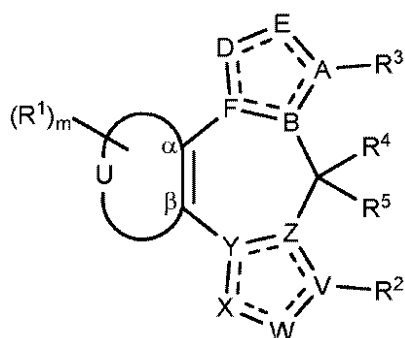
ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、－R'、－OR'、オキソ、－CH₂OR'、－CH₂NR'₂、－C(O)N(R')₂、－C(O)OR'、－NO₂、－NCs、－CN、－CF₃、－OCF₃および－N(R'')₂から選択され；

ここでR''の各存在は独立して、H、－(C1～C6)アルキル、(C3～C6)シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、(C6～C10)アリール、(5員～10員のヘテロアリール)－(C1～C6)アルキル、(C6～C10)アリール－(C1～C6)アルキル、(5員～10員のヘテロアリール)－O－(C1～C6)アルキル、および(C6～C10)アリール－O－(C1～C6)アルキルから選択される。

【0106】

いくつかの実施形態は、式I：

【化20】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式Iにおいて：

Uと、αおよびβによって表される2個の炭素原子とが一緒になって、0個～2個の窒素原子を有する5員または6員の芳香環を形成し；

Aは、C、CR⁶、またはNであり；

BおよびFは各々独立して、C、CR⁶、およびNから選択され、ここでBとFとの両方がNであることはできず；

Dは、N、NR⁷、O、CR⁶またはC(R⁶)₂であり；

Eは、N、NR⁷、CR⁶またはC(R⁶)₂であり；

Wは、N、 NR^7 、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

Xは、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

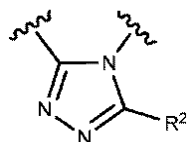
YおよびZは各々独立して、C、 CR^6 、およびNから選択され、ここでYとZとの両方がNであることはできず；

Vは、Cまたは CR^6 であるか、

あるいはZがCまたは CR^6 である場合、Vは、C、 CR^6 、またはNであり；

ここでX、Y、Z、VおよびWによって形成される環が

【化21】



10

である場合、 R^2 は、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、または $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ であり；

mおよびnは各々独立して、0～4から選択される整数であり；

結合

【化22】

「 」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 の各存在は、各々独立して；

20

ハロゲン、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SiR}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{1\sim3}\text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{1\sim3}-\text{OR}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0\sim3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_{0\sim3}\text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0\sim3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_{0\sim3}\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0\sim3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{CON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{COR})\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{OR})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR})\text{R}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR})$ から選択され；

30

R^3 は、存在しないか、または：

ハロゲン、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SiR}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{1\sim3}\text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{1\sim3}-\text{OR}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0\sim3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_{0\sim3}\text{R}$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0\sim3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_{0\sim3}\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0\sim3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{CON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{COR})\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{OR})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR})\text{R}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR})$ から選択され；

40

各 R^6 は独立して、 $-\text{H}$ または $-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキルであり；

50

各 R^7 は独立して、 $-H$ または $-(C1 \sim C6)$ アルキルであり；

各 R^8 は独立して、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

各 R は独立して：

$H-$ 、

$(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(C3 \sim C10)$ シクロアルキル $-$ 、

$(C3 \sim C10)$ シクロアルケニル $-$ 、

$[(C3 \sim C10)$ シクロアルキル] $-$ $(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3 \sim C10)$ シクロアルケニル] $-$ $(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3 \sim C10)$ シクロアルキル] $-O-$ $(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$[(C3 \sim C10)$ シクロアルケニル] $-O-$ $(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(C6 \sim C10)$ アリール $-$ 、

$(C6 \sim C10)$ アリール $-$ $(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(C6 \sim C10)$ アリール $-O-$ $(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

3 員～10 員のヘテロシクリル $-$ 、

$(3 \text{ 員} \sim 10 \text{ 員のヘテロシクリル})-(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

$(3 \text{ 員} \sim 10 \text{ 員のヘテロシクリル})-O-(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、

5 員～10 員のヘテロアリール $-$ 、

$(5 \text{ 員} \sim 10 \text{ 員のヘテロアリール})-(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$ 、および

$(5 \text{ 員} \sim 10 \text{ 員のヘテロアリール})-O-(C1 \sim C12)$ 脂肪族 $-$

から選択され；

ここでこのヘテロシクリルは、 N 、 NH 、 O 、 S 、 SO 、および SO_2 から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、 N 、 NH 、 O 、および S から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有し；

ここで R' の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されているか；

あるいは 2 個の R 基が同じ原子に結合している場合、これらの 2 個の R 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、 N 、 NH 、 O 、 S 、 SO 、および SO_2 から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 3 員～10 員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0 個～5 個の R' で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、 $(C6 \sim C10)$ アリール、5 員～10 員のヘテロアリール、 $(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、または 3 員～10 員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

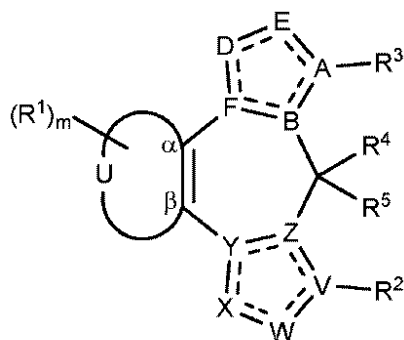
ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、 H 、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール $-$ 、 $(C6 \sim C10)$ アリール $-$ 、 $(5 \text{ 員} \sim 10 \text{ 員のヘテロアリール})-(C1 \sim C6)$ アルキル $-$ 、 $(C6 \sim C10)$ アリール $-$ $(C1 \sim C6)$ アルキル $-$ 、 $(5 \text{ 員} \sim 10 \text{ 員のヘテロアリール})-O-(C1 \sim C6)$ アルキル $-$ 、および $(C6 \sim C10)$ アリール $-O-(C1 \sim C6)$ アルキル $-$ から選択される。

【0107】

本発明は、式 I：

【化 2 3】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I において：

U と、 α および β によって表される 2 個の炭素原子とが一緒になって、0 個～2 個の窒素原子を有する 5 員または 6 員の芳香環を形成し；

A は、C、 CR^6 、または N であり；

B および F は各々独立して、C、 CR^6 、および N から選択され、ここで B と F との両方が N であることはできず；

D は、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

E は、N、 NR^7 、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

W は、N、 NR^7 、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

X は、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

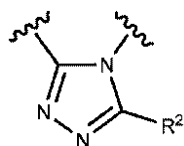
Y および Z は各々独立して、C、 CR^6 、および N から選択され、ここで Y と Z との両方が N であることはできず；

V は、C または CR^6 であるか、

あるいは Z が C または CR^6 である場合、V は、C、 CR^6 、または N であり；

ここで X、Y、Z、V および W によって形成される環が

【化 2 4】



である場合、 R^2 は、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ または $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ であり；ここで R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

m および n は独立して、0～4 から選択される整数であり；

p は、2～4 から選択される整数であり；

結合

【化 2 5】

「 」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

各 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-\text{R}$ 、および $-\text{OR}$ から選択され；

R^2 は：ハロゲン、 $-\text{R}$ および $-(\text{CR}_2)_{1\sim3}-\text{OR}$ から選択され；

R^3 は： $-\text{R}$ および $-\text{CN}$ から選択され；

R^4 および R^5 は各々独立して、 $-\text{H}$ または $-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキルであり；

各 R^6 は独立して、 $-\text{H}$ または $-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキルであり；

各 R^7 は独立して、 $-\text{H}$ または $-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキルであり；

各 R^8 は独立して、 $-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキル、 $-(\text{C}3\sim\text{C}10)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}6\sim\text{C}10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R

10

20

30

40

50

⁸ の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；
各 R は独立して：

H—、

(C 1～C 1 2) —脂肪族—、

(C 3～C 1 0) —シクロアルキル—、

(C 3～C 1 0) —シクロアルケニル—、

[(C 3～C 1 0) —シクロアルキル] — (C 1～C 1 2) —脂肪族—、

[(C 3～C 1 0) —シクロアルケニル] — (C 1～C 1 2) —脂肪族—、

[(C 3～C 1 0) —シクロアルキル] —O— (C 1～C 1 2) —脂肪族—、

[(C 3～C 1 0) —シクロアルケニル] —O— (C 1～C 1 2) —脂肪族—、

(C 6～C 1 0) —アリール—、

(C 6～C 1 0) —アリール— (C 1～C 1 2) 脂肪族—、

(C 6～C 1 0) —アリール—O— (C 1～C 1 2) 脂肪族—、

(C 6～C 1 0) —アリール—N (R'') — (C 1～C 1 2) 脂肪族—、

3 員～1 0 員のヘテロシクリル—、

(3 員～1 0 員のヘテロシクリル) — (C 1～C 1 2) 脂肪族—、

(3 員～1 0 員のヘテロシクリル) —O— (C 1～C 1 2) 脂肪族—、

(3 員～1 0 員のヘテロシクリル) —N (R'') — (C 1～C 1 2) 脂肪族—、

5 員～1 0 員のヘテロアリール—、

(5 員～1 0 員のヘテロアリール) — (C 1～C 1 2) —脂肪族—、

(5 員～1 0 員のヘテロアリール) —O— (C 1～C 1 2) —脂肪族—；および

(5 員～1 0 員のヘテロアリール) —N (R'') — (C 1～C 1 2) —脂肪族—

から選択され；

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、および SO₂ から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、N、NH、O、および S から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有し；

ここで R の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されているか；

あるいは 2 個の R 基が同じ原子に結合している場合、これらの 2 個の R 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、および SO₂ から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 3 員～1 0 員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0 個～5 個の R' で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、(C 6～C 1 0) アリール、5 員～1 0 員のヘテロアリール、(C 3～C 1 0) シクロアルキル、または 3 員～1 0 員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、—R'', —OR'', オキソ、—CH₂OR'', —CH₂NR''₂、—C(O)N(R'')₂、—C(O)OR'', —NO₂、—NCS、—CN、—CF₃、—OCF₃ および —N(R'')₂ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、H、—(C 1～C 6) —アルキル、—(C 1～C 6) —脂肪族、(C 3～C 6) —シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～1 0 員のヘテロアリール—、(C 6～C 1 0) —アリール—、(5 員～1 0 員のヘテロアリール) —(C 1～C 6) —アルキル—、(C 6～C 1 0) —アリール—(C 1～C 6) —アルキル—、(5 員～1 0 員のヘテロアリール) —O—(C 1～C 6) —アルキル—、および (C 6～C 1 0) —アリール—O—(C 1～C 6) —アルキル—から選択され、ここで R'' の各存在は：ハロゲン、—R^o、—OR^o、オキソ、—CH₂OR^o、—CH₂N(R^o)₂、—C(O)N(R^o)₂、—C(O)OR^o、—NO₂、—NCS、—CN、—CF₃、—OCF₃ および —N(R^o)₂ から選択される 0 個～5 個の置換基で独立して置換されており、ここで R^o の各存在は独立して、—(C 1～C 6) —脂肪族、(C 3～C 6) —シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～1 0 員のヘテロアリール—、および (C 6～C 1 0) —アリール—から選択される。

【0108】

本発明は、式 I：

10

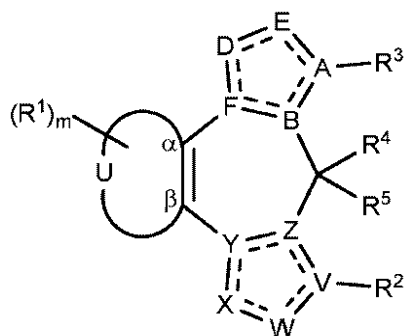
20

30

40

50

【化 2 6】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I において：

U と、 α および β によって表される 2 個の炭素原子とが一緒になって、0 個～2 個の窒素原子を有する 5 員または 6 員の芳香環を形成し；

A は、C、 CR^6 、または N であり；

B および F は各々独立して、C、 CR^6 、および N から選択され、ここで B と F との両方が N であることはできず；

D は、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

E は、N、 NR^7 、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

W は、N、 NR^7 、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

X は、N、 NR^7 、O、 CR^6 または $\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり；

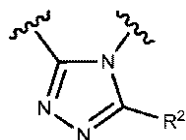
Y および Z は各々独立して、C、 CR^6 、および N から選択され、ここで Y と Z との両方が N であることはできず；

V は、C または CR^6 であるか、

あるいは Z が C または CR^6 である場合、V は、C、 CR^6 、または N であり；

ここで X、Y、Z、V および W によって形成される環が

【化 2 7】



である場合、 R^2 は、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ または $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ であり、ここで R^8 の各存在は独立して、 $-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキルまたは $(\text{C}6\sim\text{C}10)$ -アリール（例えば、フェニル）であり、そして R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

m および n は独立して、0～4 から選択される整数であり（いくつかの実施形態において、m は 1 であり）；

p は、2～4 から選択される整数であり；

結合

【化 2 8】

「 $\equiv$ 」

の各存在は、単結合または二重結合のいずれかであり；

各 R^1 は独立して、 $-\text{C}1$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OMe}$ 、および $-\text{C}\equiv\text{CH}$ から選択され；

R^2 は、ハロゲン、 $-(\text{CR}_2)_1\sim_3-\text{OR}$ であり、ここで R の各存在は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキル、 $(\text{C}6\sim\text{C}10)$ -アリール（例えば、フェニル）、および $(\text{C}6\sim\text{C}10)$ -アリール- $(\text{C}1\sim\text{C}12)$ 脂肪族（例えば、フェニル- $(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキル）から選択され、そして R の各存在は独立して、0 個～5 個の

10

20

30

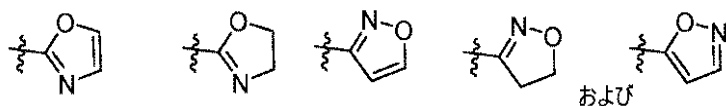
40

50

R' で置換されており；

R³ は：-CN、-C≡CH、-C≡C- (C1~C6) アルキル、-C≡C-フェニル、

【化29】



から選択され、ここでR³は、0個~5個のR'で置換されており；

R⁴およびR⁵の各存在は独立して、-Hまたは-(C1~C6)アルキルであり；

各R⁶は独立して、-Hまたは-(C1~C6)アルキルであり；

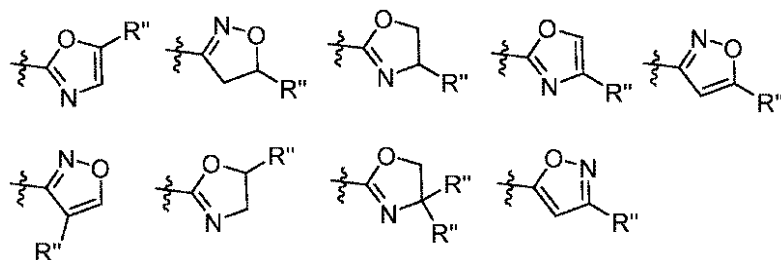
各R⁷は独立して、-Hまたは-(C1~C6)アルキルであり；

ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、-R'', -OR'', オキソ、-CH₂OR'', -CH₂NR''₂, -C(O)N(R'')₂, -C(O)OR'', -NO₂, -NCSS, -CN, -CF₃, -OCF₃ および -N(R'')₂ から選択され；

ここでR''の各存在は独立して、H、-(C1~C6)-アルキル、-(C1~C6)-脂肪族、(C3~C6)-シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、(C6~C10)-アリール、(5員~10員のヘテロアリール)-(C1~C6)-アルキル、(C6~C10)-アリール-(C1~C6)-アルキル、(5員~10員のヘテロアリール)-O-(C1~C6)-アルキル、および(C6~C10)-アリール-O-(C1~C6)-アルキルから選択され、ここでR''の各存在は：ハロゲン、-R⁰, -OR⁰, オキソ、-CH₂OR⁰, -CH₂NR⁰₂, -C(O)N(R⁰)₂, -C(O)OR⁰, -NO₂, -NCSS, -CN, -CF₃, -OCF₃ および -N(R⁰)₂ から選択される0個~5個の置換基で独立して置換されており、ここでR⁰の各存在は独立して、-(C1~C6)-脂肪族、(C3~C6)-シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、および(C6~C10)-アリールから選択される。

上記実施形態のうちのいくつかにおいて、R³は：

【化30】



から選択され、

ここでR''の各存在は独立して、-(C1~C6)-アルキル（例えば、直鎖または分枝状）、-C≡CH、フェニル、チオフエン、(5員~10員のヘテロアリール)-(C1~C6)-アルキル、(C6~C10)-アリール-(C1~C6)-アルキルから選択され、ここで各R''は、ハロゲン、-R⁰, -OR⁰, オキソ、-CH₂OR⁰, -CH₂NR⁰₂, -C(O)N(R⁰)₂, -C(O)OR⁰, -NO₂, -NCSS, -CN, -CF₃, -OCF₃ および -N(R⁰)₂ から選択される0個~3個の置換基で独立して置換されており、ここでR⁰の各存在は独立して、-(C1~C6)-脂肪族、(C3~C6)-シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール、および(C6~C10)-アリールから選択される。

【0109】

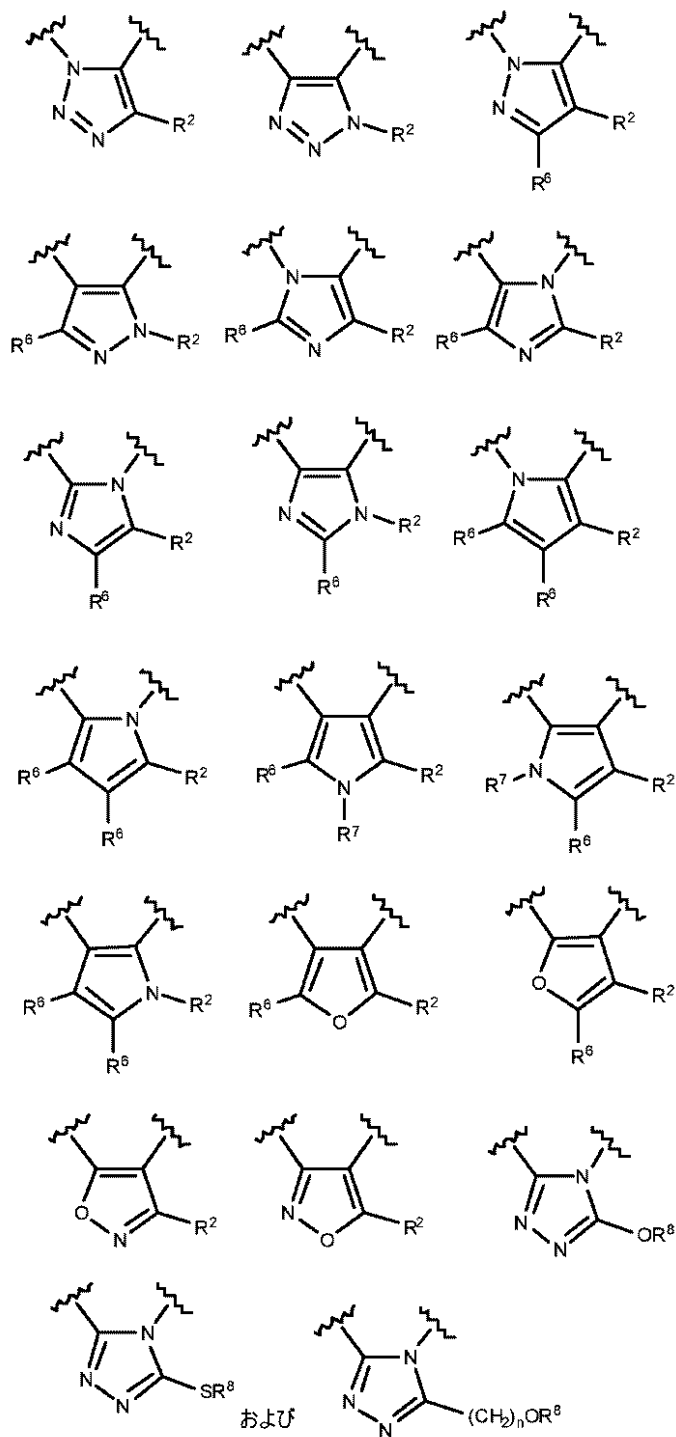
式Iの化合物のいくつかの実施形態において、X、Y、Z、VおよびWは、一体となって、1個~4個の窒素原子を有する5員の芳香環または非芳香環を形成し、ここで、前記環は、0個~3個のR⁶および0~2個のR⁷で置換されている。いくつかの実施形態において、X、Y、Z、VおよびWは、一体となって、1個~3個の窒素原子を有する5員

の芳香環を形成し、ここで、前記環は、0個～2個の R^6 および0個～1個の R^7 で置換されている。

【0110】

特定の実施形態において、X、Y、Z、VおよびWは：

【化31】



10

20

30

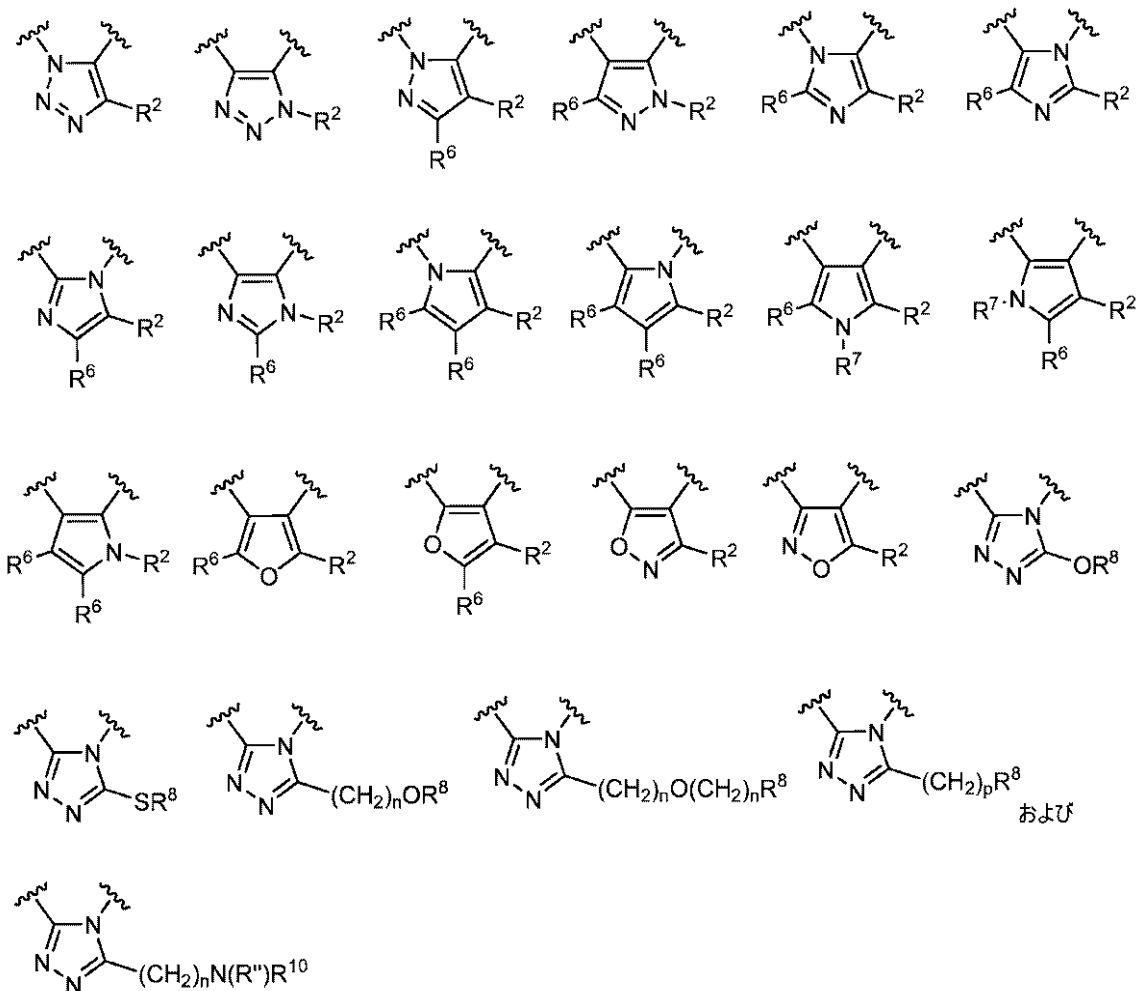
40

から選択される環を形成する。

【0111】

いくつかの実施形態において、X、Y、Z、VおよびWは：

【化 3 2】

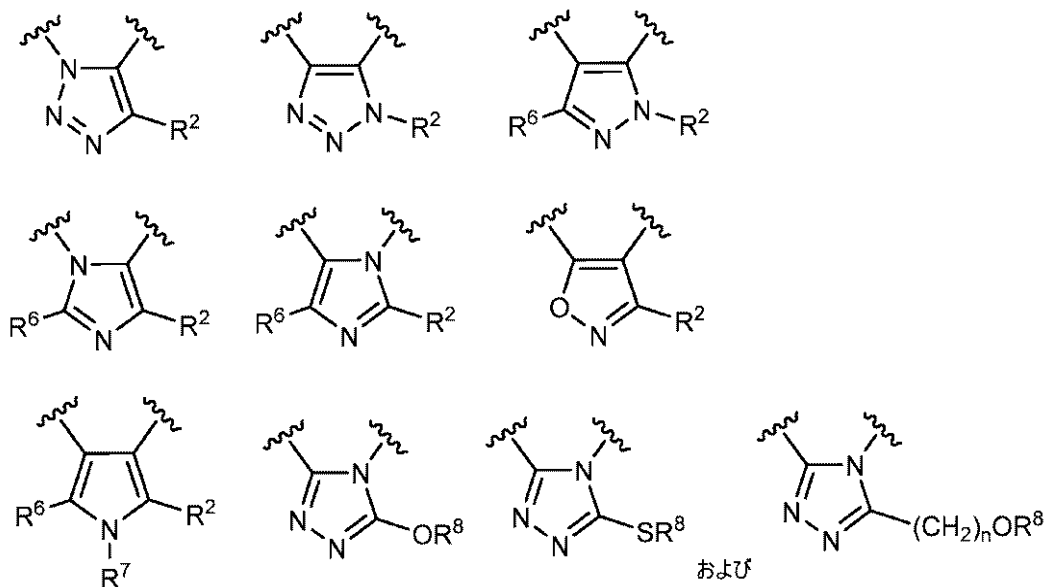


から選択される環を形成する。

【 0 1 1 2 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態において、WはNである。いくつかの実施形態において、WはNであり、そしてX、Y、Z、VおよびWは：

【化 3 3】

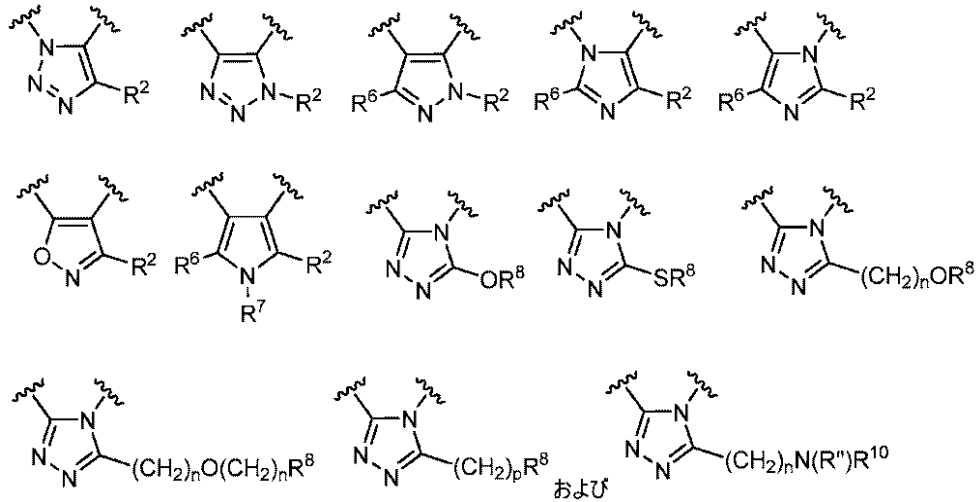


から選択される環を形成する。

【0113】

いくつかの実施形態において、WはNであり、そしてX、Y、Z、VおよびWは：

【化34】



10

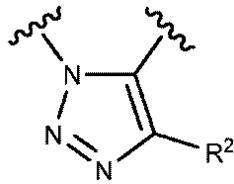
から選択される環を形成する。

【0114】

式Iの化合物の特定の実施形態において、X、Y、Z、VおよびWによって形成される環は：

20

【化35】



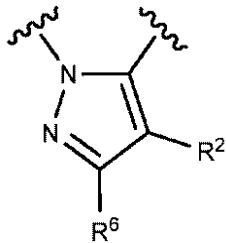
である。

【0115】

式Iの化合物の特定の実施形態において、X、Y、Z、VおよびWによって形成される環は：

30

【化36】



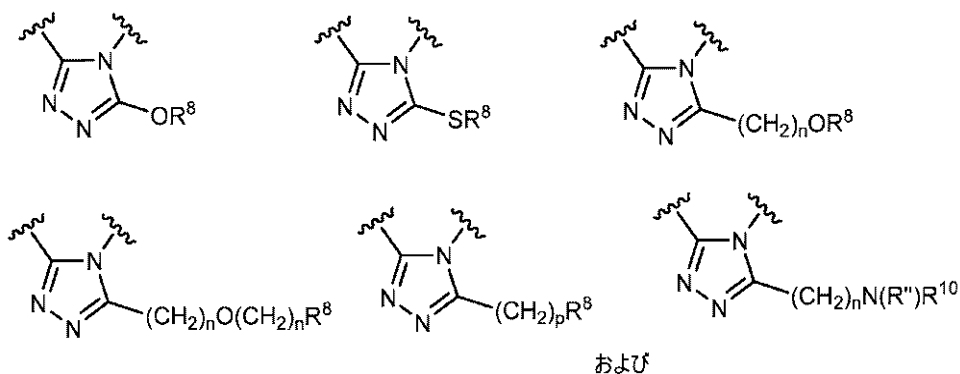
40

である。

【0116】

式Iの化合物の特定の実施形態において、X、Y、Z、VおよびWによって形成される環は：

【化 3 7】



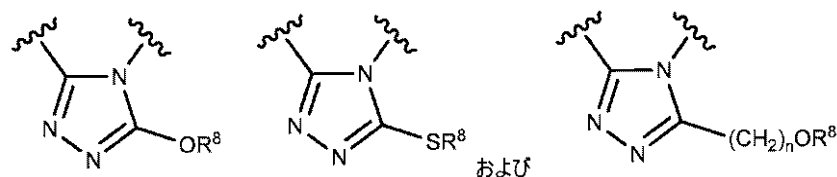
10

から選択される。

【0 1 1 7】

式 I の化合物の特定の実施形態において、X、Y、Z、V および W によって形成される環は：

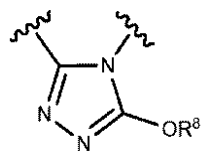
【化 3 8】



20

から選択される。いくつかの実施形態において、X、Y、Z、V および W によって形成される環は：

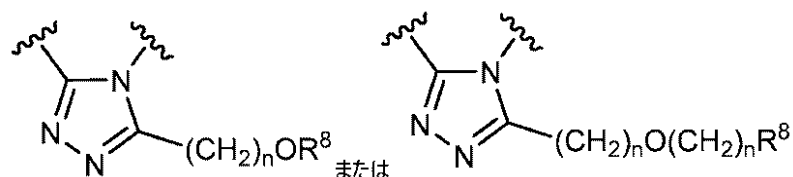
【化 3 9】



である。いくつかの実施形態において、X、Y、Z、V および W によって形成される環は：

30

【化 4 0】



である。

【0 1 1 8】

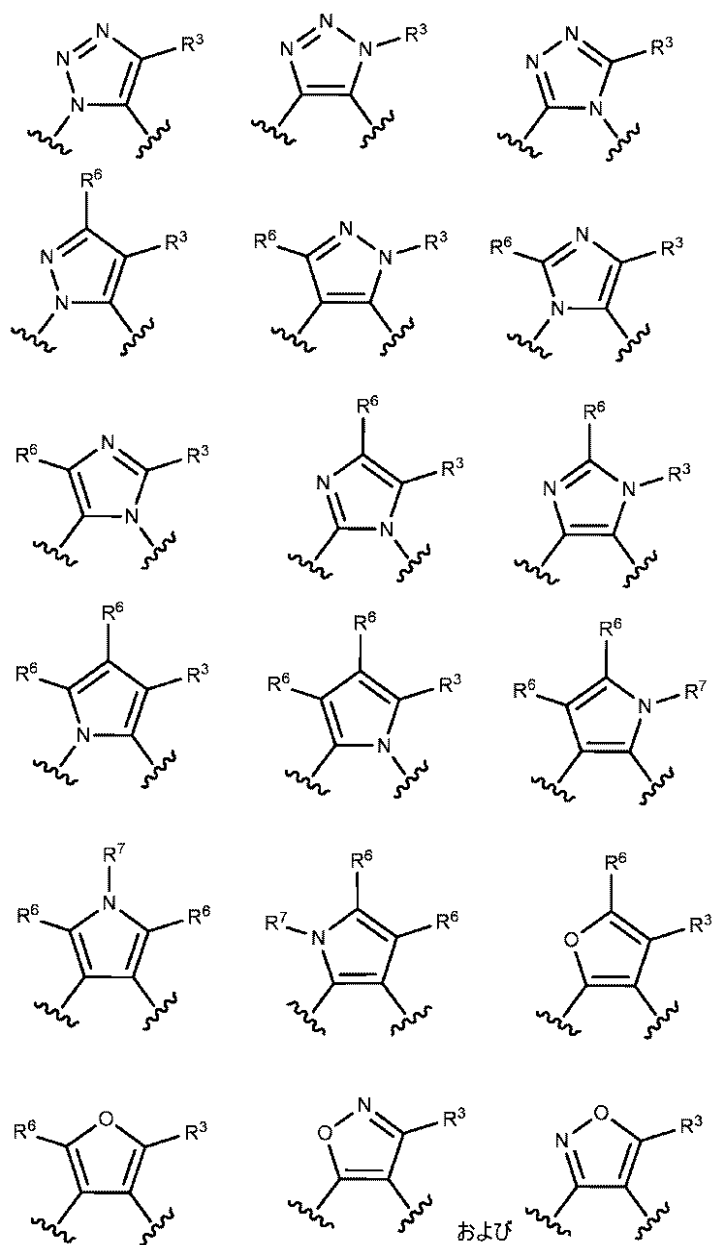
式 I の化合物のいくつかの実施形態において、A、B、D、E および F は、一体となって、1 個～4 個の窒素原子を有する 5 員の芳香環または非芳香環を形成し、ここで、前記環は、0 個～3 個の R⁶ および 0～2 個の R⁷ で置換されている。ある特定の実施形態において、A、B、D、E および F は、一体となって、1 個～3 個の窒素原子を有する 5 員の芳香環を形成し、ここで、前記環は、0 個～2 個の R⁶ および 0 個～1 個の R⁷ で置換されている。

40

【0 1 1 9】

式 I の化合物のいくつかの実施形態において、A、B、D、E および F は：

【化 4 1】



10

20

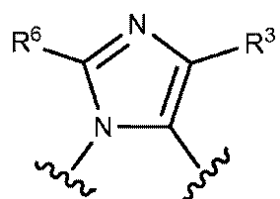
30

から選択される環を形成する。

【0 1 2 0】

式 I の化合物の特定の実施形態において、A、B、D、F および E によって形成される環は：

【化 4 2】



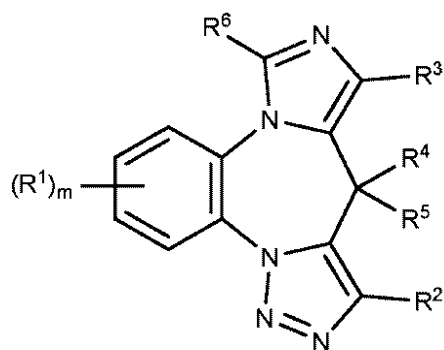
40

である。

【0 1 2 1】

式 I の化合物のいくつかの実施形態において、その化合物は、式 I I :

【化 4 3】



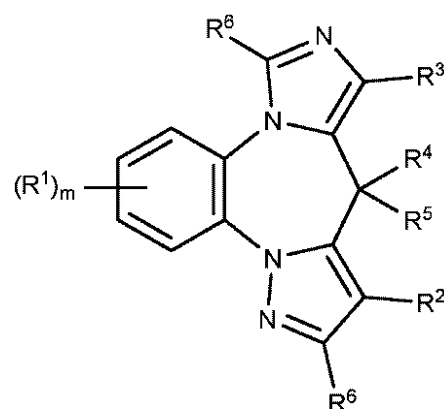
II

もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせの構造を有し、式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、式 I において定義されたとおりである。

【0122】

式 I の化合物のいくつかの実施形態において、その化合物は、式 III :

【化 4 4】



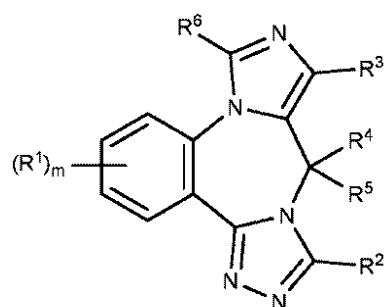
III

もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせの構造を有し、式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、式 I において定義されたとおりである。

【0123】

式 I の化合物のいくつかの実施形態において、その化合物は、式 IV :

【化 4 5】



IV

もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせの構造を有し、式中、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ または $-(CH_2)_nOR^8$ であり、

10

20

30

40

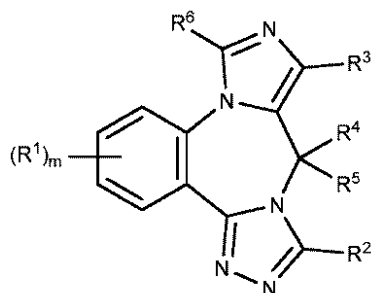
50

R^2 は、独立して、0 個～5 個の R' で置換されており、 m 、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は、式 I において定義されたとおりである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-OR^8$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH_2)_n OR^8$ である。

【0124】

式 I の化合物のいくつかの実施形態において、その化合物は、式 IV：

【化 4 6】



IV

もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせの構造を有し、式中、 R^2 は、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_n R^8$ 、 $-(CH_2)_p R^8$ または $-(CH_2)_n N(R')R^{10}$ であり、 R^2 は、独立して、0 個～5 個の R' で置換されており、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} および R' は、本明細書中に定義されたとおりである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_n R^8$ である。

【0125】

式 I、II、III または IV の化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 の各存在は、ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R)_2$ 、および $-N(R)SO_2R$ から選択され、ここで、 R の各存在は、独立して、0 個～5 個の R' で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^1 の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-H$ 、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C1\sim C6)$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C1\sim C6)$ アルキル、 $-N(C1\sim C6)$ アルキル $SO_2(C1\sim C6)$ アルキル および $-NH SO_2(C1\sim C6)$ アルキル から選択され、ここで、前記アルキルは、独立して、0 個～5 個の R' で置換されている。ある特定の実施形態において、 R^1 の各存在は、独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NH SO_2 Me$ および $-NH SO_2 Et$ から選択される。式 I～IV のいずれか 1 つの化合物のある特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^1 は、 $-OR$ である。いくつかの実施形態において、その少なくとも 1 つの R^1 は、 $-O(C1\sim C6)$ アルキル、例えば、 $-OMe$ である。

【0126】

式 I、II または III の化合物のいくつかの実施形態において、 R^2 は、ハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}R$ 、 $-(CR_2)_{1\sim 3}OR$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ および $-OCF_3$ から選択され、ここで、 R の各存在は、独立して、0 個～5 個の R' で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^2 は、以下：

$-H$ 、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-CH_2O(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C(C1\sim C6)アルキル)_2)_{1\sim 3}O(C1\sim C6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C1\sim C6)$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $(C3\sim C10)$ シクロアルキル、

$-C(O)N(C1\sim C6)$ アルキル $_2$ 、 $-C(O)O(C1\sim C6)$ アルキル

)、3～10員のヘテロシクリル、
 (C6～C10)アリール、5～10員のヘテロアリール、
 (C6～C10)アリール(C1～C12)脂肪族、
 (C6～C10)アリール-O-(C1～C12)脂肪族、
 (C6～C10)アリール-N(R')-(C1～C12)脂肪族、(C6～C1
 0)アリール(C1～C12)脂肪族-O、
 (5員～10員のヘテロアリール)-(C1～C12)-脂肪族、
 (5員～10員のヘテロアリール)-O-(C1～C12)-脂肪族、
 (5員～10員のヘテロアリール)-N(R')-(C1～C12)-脂肪族、
 (5員～10員のヘテロアリール)-(C1～C12)-脂肪族-O、
 (3員～10員のヘテロシクリル)-(C1～C12)脂肪族、
 (3員～10員のヘテロシクリル)-O-(C1～C12)脂肪族、
 (3員～10員のヘテロシクリル)-N(R')-(C1～C12)脂肪族および
 (3員～10員のヘテロシクリル)-(C1～C12)脂肪族-O
 から選択され、ここで、R²は、独立して、0個～5個のR'で置換されている。

10

【0127】

式I、IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態において、R²は、-H、-Me、
 -Et、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シ
 クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CF₃、-C(O)OMe、-C(O)
 OEt、-OMe、-CH₂OMe、-CH₂OEt、-CH₂OPh、-CH₂-ピ
 ロリジン、-CH₂-モルホリン、-CH₂-ピリジン、および-CH₂Phから選択さ
 れ、ここで、前記R²は、0個～3個のR'で置換されている。式I、IIまたはIII
 の化合物のいくつかの実施形態において、R²は、-R'、-OR'、オキソ、-C
 H₂OR'、-CH₂NR'₂、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、
 -NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R')₂から選択さ
 れる0個～3個のR'で置換された-Meであり、ここで、R'は、独立して、H、
 (C1～C6)-アルキル、(C6～C10)-アリールおよび(C6～C10)-ア
 リール(C1～C6)-アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、R
²は、-N(Me)₂、-N(Et)₂および-N(Me)(CH₂Ph)から選択され
 る0個～3個のR'で独立して置換された-Meである。

20

30

【0128】

式I、IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態において、R²は、-CH₂P
 h、-CH₂CH₂Ph、-Ph、-OCH₂Ph、-CH₂OPh、-OCH₂CH₂
 Ph、-CH₂CH₂OPh、-CH₂-ピロリジン、-CH₂-モルホリン、-CH₂
 -ピリジンおよび-CH₂Phから選択され、ここで、前記Ph、ピロリジン、ピリジン
 またはモルホリンは、0個～5個のR'で置換されている。式I、IIまたはIIIの化
 合物のいくつかの実施形態において、R²は、-CH₂Ph、-CH₂CH₂Ph、-P
 h、-OCH₂Ph、-CH₂OPh、-OCH₂CH₂Ph、-CH₂CH₂OPh、
 -CH₂-ピロリジン、-CH₂-モルホリン、-CH₂-ピリジンおよび-CH₂Ph
 から選択され、ここで、前記Ph、ピロリジン、ピリジンまたはモルホリンは、ハロゲン
 、(C1～C6)-アルキル、-OH、-O((C1～C6)-アルキル)、-CH₂O
 H、-CH₂O(C1～C6)-アルキル、-CH₂N(C1～C6)-アルキル)
 2、-C(O)O(C1～C6)-アルキル、-C(O)N(C1～C6)-アルキル)
 2、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(C1～C6)-アルキル)
 2から独立して選択される0個～5個のR'で置換されている。上記の実施形態のいくつ
 かにおいて、R²の-Ph、ピロリジン、ピリジンまたはモルホリンは、-F、-Cl、
 -CN、-Me、-Et、-OMeおよび-OEtから独立して選択される0個～5個のR
 'で置換されている。式I、IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態において、
 R²は、-CH₂Ph、-CH₂OPh、-CH₂-ピリジン、-CH₂-ピロリジンま
 たは-CH₂-モルホリンであり、ここで、前記-Ph、ピロリジン、ピリジンまたはモ

40

50

ルホリンは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-Me$ および $-OMe$ から独立して選択される0個～3個の R' で置換されている。

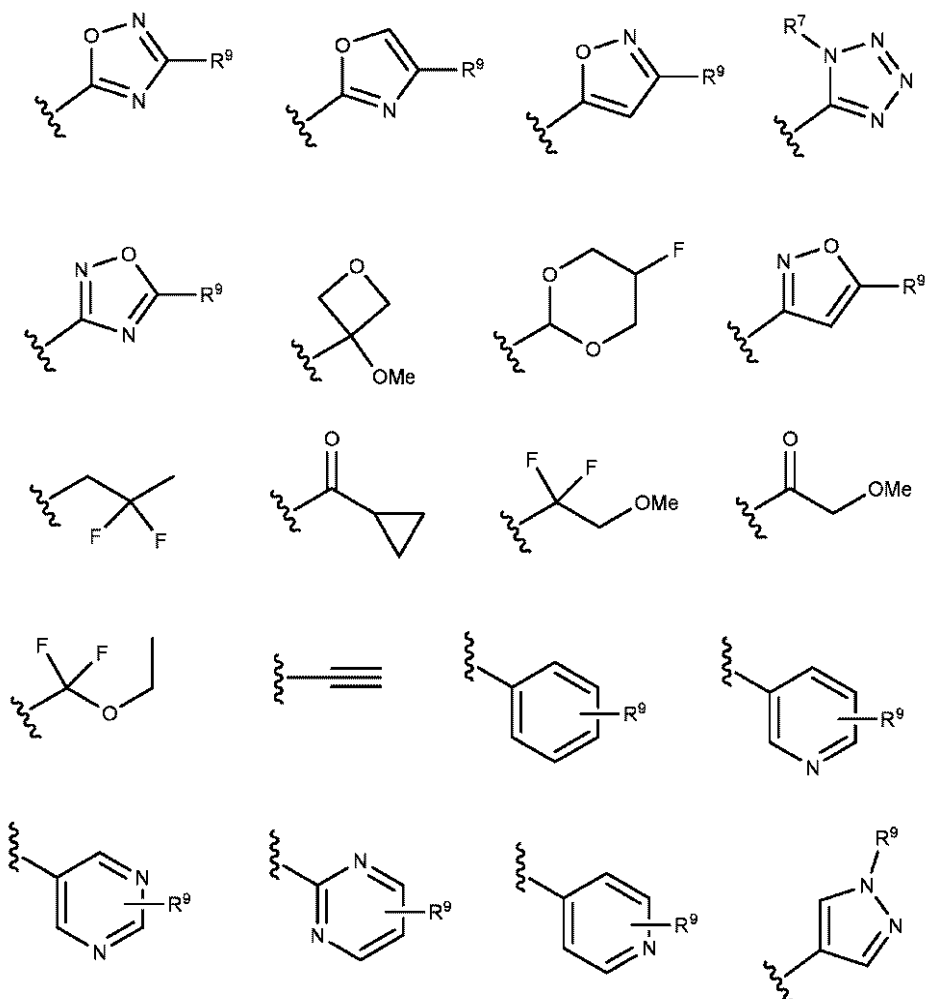
【0129】

式IVの化合物のいくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ または $-(CH_2)_nN(R')R^{10}$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリールまたは5～10員のヘテロアリールであり、 R^8 の各存在は、独立して、0個～5個の R' で置換されており； n は、0～4から選択される整数であり； p は、2～4から選択される整数であり；各 R^{10} は、独立して、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、 $(C6\sim C10)$ アリールまたは5～10員のヘテロアリールであり、 R^{10} の各存在は、独立して、0個～5個の R' で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 OR^8 である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 OR^8 であり、ここで、 R^8 は、0個～5個の R' で置換された $(C6\sim C10)$ アリールである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 OR^8 であり、ここで、 R^8 は、0個～3個のハロゲン（例えば、 $-F$ ）で置換された $(C6\sim C10)$ アリールである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH_2)_nOR^8$ または $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH_2)_nOR^8$ または $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ であり、ここで、 R^8 は、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $(C6\sim C10)$ アリールまたは5～10員のヘテロアリールであり、 R^8 の各存在は、独立して、0個～5個の R' で置換されている。

【0130】

式I、II、IIIまたはIVの化合物のいくつかの実施形態において、 R^3 は、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ および $-C(O)OR$ から選択され、ここで、 R の各存在は、独立して、0個～5個の R' で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-C\equiv C$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2((C1\sim C6)$ アルキル)、 $-C(O)N((C1\sim C6)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)((C1\sim C6)$ アルキル)、 $-SO_2((C6\sim C10)$ アリール)、 $-C(O)O((C1\sim C6)$ アルキル)、 $-(C2\sim C6)$ アルケニル、 $-(C2\sim C6)$ アルキニル、 $-(C6\sim C10)$ アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して、0個～5個の R' で置換されている。式I、II、IIIまたはIVの化合物のいくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-H$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)Et$ 、 $-C(O)NMe_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OCH_2(tert\text{-}ブチル)$ 、 $-C(O)OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)O(イソプロピル)$ 、 $-C(O)NEt_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-C\equiv C$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、 $-SO_2Ph(Me)$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2Ph$ 、

【化 4 7】



10

20

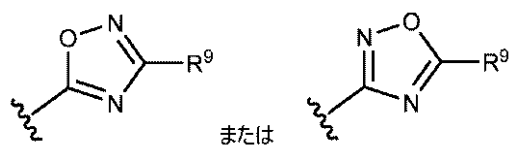
から選択され、ここで、 R^9 は、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-CF_3$ 、イソプロピル、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-O$ -イソプロピル、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-tert$ -ブチルおよびシクロプロピルから選択される。

30

【0131】

式 I、II、III または IV の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、 $-C(O)OMe$ または $-C(O)OEt$ である。式 I、II、III または IV の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、

【化 4 8】



40

であり、ここで、 R^9 は、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-CF_3$ 、イソプロピル、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-O$ -イソプロピル、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-tert$ -ブチルおよびシクロプロピルから選択される。

【0132】

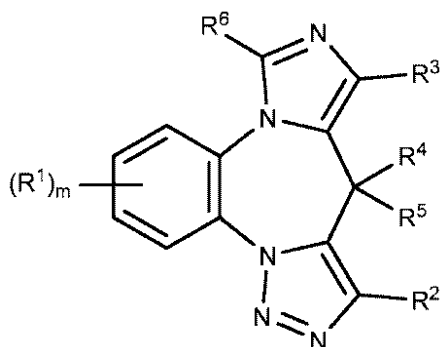
式 I、II、III または IV の化合物のいくつかの実施形態において、 R^4 および R^5 は、各々独立して、 $-H$ 、ハロゲンおよび $-R$ から選択され、ここで、 R の各存在は、独立して、0 個～5 個の R' で置換されているか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一体となって、 N 、 O 、 S 、 SO および SO_2 から独立して選択される 0 個～3 個のさらなるヘテロ原子を有する 3～10 員の芳香環または非芳香環を形成

50

し得、ここで、前記環は、0個～5個のR'で置換されている。いくつかの実施形態において、R⁴およびR⁵は、各々独立して、-H、-Me、-Et、-Fから選択されるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合している炭素原子と一体となって、3～8員の脂肪族環を形成する。ある特定の実施形態において、R⁴とR⁵は、両方ともHである。

【0133】

いくつかの実施形態において、本発明は、式II：
【化49】



II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは
は組み合わせを提供し、式IIにおいて：

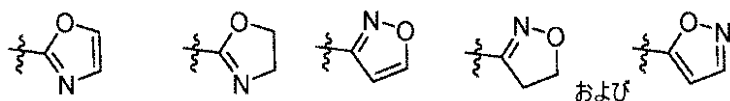
mは、0～3であり（例えば、mは1であり）；

各R¹は独立して、-Cl、-F、-OMe、および-C≡CHから選択され；

R²は、ハロゲンまたは-(CR₂)_{1~3}-ORであり、ここでRの各存在は独立して、-H、-(C1～C6)アルキル、(C6～C10)-アリール（例えば、フェニル）、および(C6～C10)-アリール-(C1～C12)脂肪族（例えば、フェニル-(C1～C6)アルキル）から選択され、そしてRの各存在は独立して、0個～5個のR'で置換されており；

R³は：-CN、-C≡CH、-C≡C-(C1～C6)アルキル、-C≡C-フェニル、

【化50】



から選択され、ここでR³は、0個～5個のR'で置換されており；

R⁴およびR⁵の各存在は独立して、-Hまたは-(C1～C6)アルキルであり；

各R⁶は独立して、-Hまたは-(C1～C6)アルキルであり；

ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、-R'', -OR'', オキソ、-CH₂OR'', -CH₂NR''₂, -C(O)N(R'')₂, -C(O)OR'', -NO₂, -NCS, -CN, -CF₃, -OCF₃および-N(R'')₂から選択され；

ここでR''の各存在は独立して、H、-(C1～C6)-アルキル、-(C1～C6)-脂肪族、(C3～C6)-シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、(C6～C10)-アリール、(5員～10員のヘテロアリール)-(C1～C6)-アルキル、(C6～C10)-アリール-(C1～C6)-アルキル、(5員～10員のヘテロアリール)-O-(C1～C6)-アルキル、または(C6～C10)-アリール-O-(C1～C6)-アルキルから選択され、ここでR''の各存在は：ハロゲン、-R°, -OR°, オキソ、-CH₂OR°, -CH₂N(R°)₂, -C(O)N(R°)₂, -C(O)OR°, -NO₂, -NCS, -CN, -CF₃, -OCF₃および-N(R°)₂から選択される0個～5個の置換基で独立して置換されており、ここでR°の各存在は独立して、-(C1～C6)-脂肪族、(

10

20

30

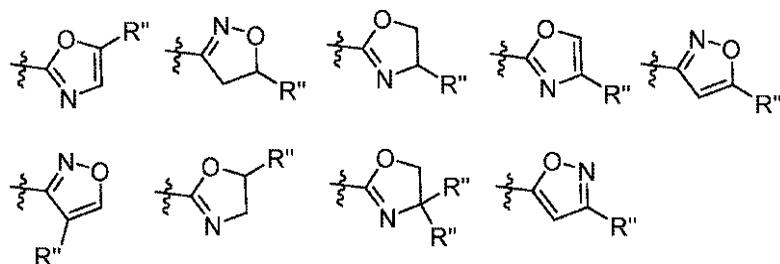
40

50

C 3～C 6) -シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、および(C 6～C 10) -アリールから選択される。

上記実施形態のうちのいくつかにおいて、R³は：

【化 5 1】



10

から選択され、

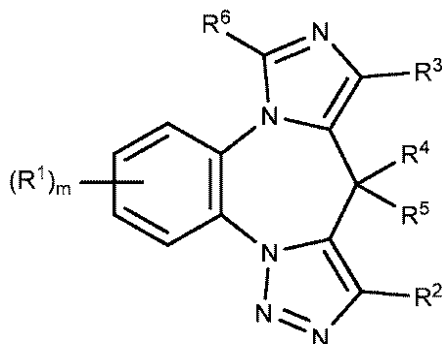
ここでR'の各存在は独立して、-(C 1～C 6) -アルキル(例えば、直鎖または分枝状)、-C≡CH、フェニル、チオフエン、(5員～10員のヘテロアリール) -(C 1～C 6) -アルキル、および(C 6～C 10) -アリール-(C 1～C 6) -アルキルから選択され、ここで各R'は、ハロゲン、-R⁰、-OR⁰、オキソ、-CH₂OR⁰、-CH₂N(R⁰)₂、-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)OR⁰、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R⁰)₂から選択される0個～3個の置換基で独立して置換されており、ここでR⁰の各存在は独立して、-(C 1～C 6) -脂肪族、(C 3～C 6) -シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、および(C 6～C 10) -アリールから選択される。

20

【0 1 3 4】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I I：

【化 5 2】



30

II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I において：

mは、0～3であり；

40

各R¹は独立して、ハロゲン(例えば、Cl、F)、-H、-(C 1～C 6) アルキル、-OH、-O((C 1～C 6) アルキル)(例えば、-OMe)、-NO₂、-CN、-CF₃、および-OCF₃から選択され、ここでR¹は独立して、0個～5個のR'で置換されており；

R²は：

-H、ハロゲン、-(C 1～C 6) アルキル、-OH、-O((C 1～C 6) アルキル)、-C(O)O((C 1～C 6) アルキル)、-C(O)NR₂、

(C 6～C 10) -アリール(例えば、フェニル)、

(C 6～C 10) -アリール-(C 1～C 12) 脂肪族、

(C 6～C 10) -アリール-O-(C 1～C 12) 脂肪族、

50

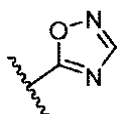
(C 6 ~ C 1 0) - アリール - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、
 (3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、および
 (3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -
 から選択され、

ここで R ² は独立して、0 個 ~ 5 個の R ' で置換されており；

R ³ は：

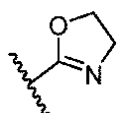
- (C 1 ~ C 6) アルキル、- (C 2 ~ C 6) アルケニル (例えば、- CH = CH ₂)
 、- C ≡ CH、- CN、ハロゲン (例えば、Br)、- SO ₂ ((C 6 ~ C 1 0) - アリール)、
 - SO ₂ ((C 1 ~ C 6) アルキル)、- C (O) N ((C 1 ~ C 6) アルキル)₂、
 - C (O) NH ₂、- C (O) O ((C 1 ~ C 6) アルキル)、- C (O) ((C 1 ~ C 6) アルキル)、
 - (C 6 ~ C 1 0) アリール、5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール (例えば、5 員のヘテロアリール、
 例えば、必要に応じて置換された

【化 5 3】



)、および 5 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル (例えば、5 員のヘテロシクリル、例えば、必要に応じて置換された

【化 5 4】



) から選択され、ここで R ³ は独立して、0 個 ~ 5 個の R ' で置換されており；

R ⁴ および R ⁵ は各々独立して、- H、ハロゲンおよび - (C 1 ~ C 6) アルキルから
 選択され；

R ⁶ は、- H および - (C 1 ~ C 6) アルキルから選択され；

各 R は独立して：

H -、

(C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -、

(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルキル -、

(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルケニル -、

[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルキル] - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -、

[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルケニル] - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -、

[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルキル] - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -、

[(C 3 ~ C 1 0) - シクロアルケニル] - O - (C 1 ~ C 1 2) - 脂肪族 -、

(C 6 ~ C 1 0) - アリール -、

(C 6 ~ C 1 0) - アリール - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、

(C 6 ~ C 1 0) - アリール - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、

(C 6 ~ C 1 0) - アリール - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、

3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル -、

(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、

(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - O - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、

(3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル) - N (R ' ') - (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族 -、

5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール -、

(5員～10員のヘテロアリール)－(C1～C12)－脂肪族－、
 (5員～10員のヘテロアリール)－O－(C1～C12)－脂肪族－；および
 (5員～10員のヘテロアリール)－N(R'')－(C1～C12)－脂肪族－
 から選択され；

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、N、NH、O、およびSから独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し；

ここでRの各存在は独立して、0個～5個のR'で置換されているか；

あるいは2個のR基が同じ原子に結合している場合、これらの2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0個～5個のR'で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、(C6～C10)アリール、5員～10員のヘテロアリール、(C3～C10)シクロアルキル、または3員～10員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

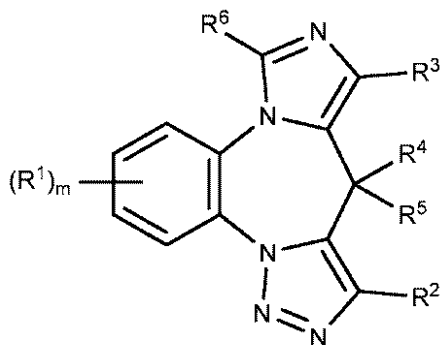
ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、－R''、－OR''、オキソ、－CH₂OR''、－CH₂NR''₂、－C(O)N(R'')₂、－C(O)OR''、－NO₂、－NCs、－CN、－CF₃、－OCF₃および－N(R'')₂から選択され；

ここでR''の各存在は独立して、H、－(C1～C6)－アルキル、(C3～C6)シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、(C6～C10)アリール、(5員～10員のヘテロアリール)－(C1～C6)アルキル、(C6～C10)アリール－(C1～C6)アルキル、(5員～10員のヘテロアリール)－O－(C1～C6)アルキル、および(C6～C10)アリール－O－(C1～C6)アルキルから選択される。

【0135】

いくつかの実施形態において、本発明は、式II：

【化55】



II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式IIにおいて：

mは、0～3であり；

各R¹は独立して、ハロゲン（例えば、Cl、F）、－H、－(C1～C6)アルキル、－OH、－O((C1～C6)アルキル)（例えば、－OMe）、－NO₂、－CN、－CF₃、および－OCF₃から選択され、ここでR¹は独立して、0個～5個のR'で置換されており；

R²は：

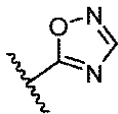
－H、－C(O)NR₂、および(C6～C10)アリール（例えば、フェニル）から選択され；

R³は：

－(C1～C6)アルキル、－(C2～C6)アルケニル（例えば、－CH=CH₂）

、 $-C\equiv CH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン（例えば、Br）、 $-SO_2$ （（C6～C10）-アリーール）、 $-SO_2$ （（C1～C6）アルキル）、 $-C(O)N$ （（C1～C6）アルキル）₂、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O$ （（C1～C6）アルキル）、 $-C(O)$ （（C1～C6）アルキル）、（C6～C10）アリーール、5員～10員のヘテロアリーール（例えば、5員のヘテロアリーール、例えば、必要に応じて置換された

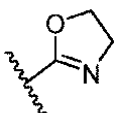
【化56】



10

）、および5員～10員のヘテロシクリル（例えば、5員のヘテロシクリル、例えば、必要に応じて置換された

【化57】



）から選択され、ここで R^3 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；
 R^4 および R^5 は各々、 $-H$ 、ハロゲンおよび（C1～C6）アルキルであり；
 R^6 は、 $-H$ および（C1～C6）アルキルから選択され；
 各 R は独立して：

20

$H-$ 、

（C1～C12）-脂肪族-

（C3～C10）-シクロアルキル-

（C3～C10）-シクロアルケニル-

[（C3～C10）-シクロアルキル]-（C1～C12）-脂肪族-

[（C3～C10）-シクロアルケニル]-（C1～C12）-脂肪族-

[（C3～C10）-シクロアルキル]-O-（C1～C12）-脂肪族-

[（C3～C10）-シクロアルケニル]-O-（C1～C12）-脂肪族-

（C6～C10）-アリーール-

30

（C6～C10）-アリーール-（C1～C12）脂肪族-

（C6～C10）-アリーール-O-（C1～C12）脂肪族-

（C6～C10）-アリーール-N（ R'' ）-（C1～C12）脂肪族-

3員～10員のヘテロシクリル-

（3員～10員のヘテロシクリル）-（C1～C12）脂肪族-

（3員～10員のヘテロシクリル）-O-（C1～C12）脂肪族-

（3員～10員のヘテロシクリル）-N（ R'' ）-（C1～C12）脂肪族-

5員～10員のヘテロアリーール-

（5員～10員のヘテロアリーール）-（C1～C12）-脂肪族-

（5員～10員のヘテロアリーール）-O-（C1～C12）-脂肪族-；および

40

（5員～10員のヘテロアリーール）-N（ R'' ）-（C1～C12）-脂肪族-

から選択され；

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリーールは、N、NH、O、およびSから独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有し；

ここで R の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されているか；

あるいは2個の R 基が同じ原子に結合している場合、これらの2個の R 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～10員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0個～5個の R' で必要に応じて置換されており、そしてこ

50

の環は、(C 6 ~ C 1 0) アリール、5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール、(C 3 ~ C 1 0) シクロアルキル、または 3 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

ここで R ' の各存在は独立して、ハロゲン、-R ' '、-OR ' '、オキソ、-CH₂OR ' '、-CH₂NR ' ' ₂、-C(O)N(R ' ') ₂、-C(O)OR ' '、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃ および -N(R ' ') ₂ から選択され；

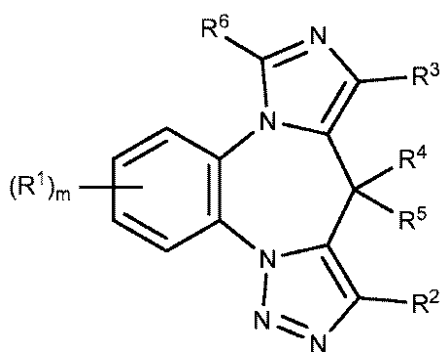
ここで R ' ' の各存在は独立して、H、-(C 1 ~ C 6) -アルキル、(C 3 ~ C 6) -シクロアルキル、3 員 ~ 6 員のヘテロシクリル、5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール、(C 6 ~ C 1 0) -アリール、(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) -(C 1 ~ C 6) -アルキル、(C 6 ~ C 1 0) -アリール-(C 1 ~ C 6) -アルキル、(5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール) -O-(C 1 ~ C 6) -アルキル、および (C 6 ~ C 1 0) -アリール-O-(C 1 ~ C 6) -アルキルから選択される。

10

【0 1 3 6】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I I：

【化 5 8】



20

II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I において：

m は、0 ~ 3 であり；

各 R¹ は独立して、ハロゲン（例えば、Cl、F）および -O((C 1 ~ C 6) アルキル)（例えば、-OMe）から選択され、ここで R¹ は独立して、0 個 ~ 5 個の R ' で置換されており；

30

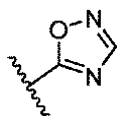
R² は：

-H、-C(O)NR₂、および (C 6 ~ C 1 0) -アリール（例えば、フェニル）から選択され；

R³ は：

ハロゲン（例えば、Br）、5 員 ~ 1 0 員のヘテロアリール（例えば、5 員のヘテロアリール、例えば、必要に応じて置換された

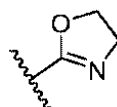
【化 5 9】



40

）、および 5 員 ~ 1 0 員のヘテロシクリル（例えば、5 員のヘテロシクリル、例えば、必要に応じて置換された

【化 6 0】



）から選択され、ここで R³ は独立して、0 個 ~ 5 個の R ' で置換されており；

50

R⁴ および R⁵ は、各々 -H であり；

R⁶ は、-H であり；

各 R は独立して：

H-、

(C1 ~ C12) - 脂肪族 -、

(C3 ~ C10) - シクロアルキル -、

(C3 ~ C10) - シクロアルケニル -、

[(C3 ~ C10) - シクロアルキル] - (C1 ~ C12) - 脂肪族 -、

[(C3 ~ C10) - シクロアルケニル] - (C1 ~ C12) - 脂肪族 -、

[(C3 ~ C10) - シクロアルキル] - O - (C1 ~ C12) - 脂肪族 -、

[(C3 ~ C10) - シクロアルケニル] - O - (C1 ~ C12) - 脂肪族 -、

(C6 ~ C10) - アリール -、

(C6 ~ C10) - アリール - (C1 ~ C12) 脂肪族 -、

(C6 ~ C10) - アリール - O - (C1 ~ C12) 脂肪族 -、

(C6 ~ C10) - アリール - N (R'') - (C1 ~ C12) 脂肪族 -、

3 員 ~ 10 員のヘテロシクリル -、

(3 員 ~ 10 員のヘテロシクリル) - (C1 ~ C12) 脂肪族 -、

(3 員 ~ 10 員のヘテロシクリル) - O - (C1 ~ C12) 脂肪族 -、

(3 員 ~ 10 員のヘテロシクリル) - N (R'') - (C1 ~ C12) 脂肪族 -、

5 員 ~ 10 員のヘテロアリール -、

(5 員 ~ 10 員のヘテロアリール) - (C1 ~ C12) - 脂肪族 -、

(5 員 ~ 10 員のヘテロアリール) - O - (C1 ~ C12) - 脂肪族 -；および

(5 員 ~ 10 員のヘテロアリール) - N (R'') - (C1 ~ C12) - 脂肪族 -

から選択され；

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、および SO₂ から独立して選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、N、NH、O、および S から独立して選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し；

ここで R の各存在は独立して、0 個 ~ 5 個の R' で置換されているか；

あるいは 2 個の R 基が同じ原子に結合している場合、これらの 2 個の R 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、および SO₂ から独立して選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 員 ~ 10 員の芳香族または非芳香族の環を形成し得、ここでこの環は、0 個 ~ 5 個の R' で必要に応じて置換されており、そしてこの環は、(C6 ~ C10) アリール、5 員 ~ 10 員のヘテロアリール、(C3 ~ C10) シクロアルキル、または 3 員 ~ 10 員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、-R''、-OR''、オキソ、-CH₂OR''、-CH₂NR''₂、-C(O)N(R'')₂、-C(O)OR''、-NO₂、-NCSS、-CN、-CF₃、-OCF₃ および -N(R'')₂ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、H、(C1 ~ C6) - アルキル、(C3 ~ C6) - シクロアルキル、3 員 ~ 6 員のヘテロシクリル、5 員 ~ 10 員のヘテロアリール、(C6 ~ C10) - アリール、(5 員 ~ 10 員のヘテロアリール) - (C1 ~ C6) - アルキル、(C6 ~ C10) - アリール - (C1 ~ C6) - アルキル、(5 員 ~ 10 員のヘテロアリール) - O - (C1 ~ C6) - アルキル、および (C6 ~ C10) - アリール - O - (C1 ~ C6) - アルキル から選択される。

【0137】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I I：

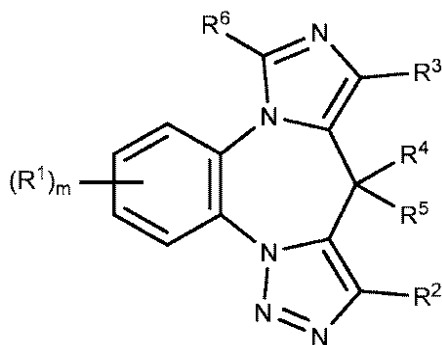
10

20

30

40

【化 6 1】



II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I において：

m は、0 ～ 3 であり；

各 R¹ は独立して、ハロゲン（例えば、Cl、F）、-H、-(C1～C6) アルキル、-OH、-O((C1～C6) アルキル)（例えば、-OMe）、-NO₂、-CN、-CF₃、および -OCF₃ から選択され、ここで R¹ は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R² は：

-H、-(C1～C6) アルキル、-OH、-O((C1～C6) アルキル)、-C(O)O((C1～C6) アルキル)、-C(O)NR₂、(C6～C10) -アリール-
(C6～C10) -アリール- (C1～C12) 脂肪族-、
(C6～C10) -アリール-O- (C1～C12) 脂肪族-、
(C6～C10) -アリール-N(R')- (C1～C12) 脂肪族-、
(5員～10員のヘテロアリール) - (C1～C12) 脂肪族-、
(5員～10員のヘテロアリール) -O- (C1～C12) 脂肪族-、
(5員～10員のヘテロアリール) -N(R')- (C1～C12) 脂肪族-、
(3員～10員のヘテロシクリル) - (C1～C12) 脂肪族-、
(3員～10員のヘテロシクリル) -O- (C1～C12) 脂肪族-、および
(3員～10員のヘテロシクリル) -N(R')- (C1～C12) 脂肪族-

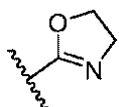
から選択され、

ここで R² は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R³ は：

-(C2～C6) アルケニル（例えば、-CH=CH₂）および 5 員～10 員のヘテロシクリル（例えば、5 員のヘテロシクリル、例えば、必要に応じて置換された

【化 6 2】



から選択され、ここで R³ は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R⁴ および R⁵ は各々独立して、-H、ハロゲンおよび -(C1～C6) アルキルから選択され；

R⁶ は、-H および -(C1～C6) アルキルから選択され；

各 R は独立して：

H-

(C1～C12) -脂肪族-

(C3～C10) -シクロアルキル-

(C3～C10) -シクロアルケニル-

[(C3~C10)-シクロアルキル]-(C1~C12)-脂肪族-、
 [(C3~C10)-シクロアルケニル]-(C1~C12)-脂肪族-、
 [(C3~C10)-シクロアルキル]-O-(C1~C12)-脂肪族-、
 [(C3~C10)-シクロアルケニル]-O-(C1~C12)-脂肪族-、
 (C6~C10)-アリール-、
 (C6~C10)-アリール-(C1~C12)-脂肪族-、
 (C6~C10)-アリール-O-(C1~C12)-脂肪族-、
 (C6~C10)-アリール-N(R'')-(C1~C12)-脂肪族-、
 3員~10員のヘテロシクリル-、
 (3員~10員のヘテロシクリル)-(C1~C12)-脂肪族-、
 (3員~10員のヘテロシクリル)-O-(C1~C12)-脂肪族-、
 (3員~10員のヘテロシクリル)-N(R'')-(C1~C12)-脂肪族-、
 5員~10員のヘテロアリール-、
 (5員~10員のヘテロアリール)-(C1~C12)-脂肪族-、
 (5員~10員のヘテロアリール)-O-(C1~C12)-脂肪族-；および
 (5員~10員のヘテロアリール)-N(R'')-(C1~C12)-脂肪族-
 から選択され；

10

ここでこのヘテロシクリルは、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して選
 択される1個~4個のヘテロ原子を有し、そしてこのヘテロアリールは、N、NH、O、
 およびSから独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有し；

20

ここでRの各存在は独立して、0個~5個のR'で置換されているか；

あるいは2個のR基が同じ原子に結合している場合、これらの2個のR基は、これらが
 結合している原子と一緒にあって、N、NH、O、S、SO、およびSO₂から独立して
 選択される0個~4個のヘテロ原子を有する3員~10員の芳香族または非芳香族の環を
 形成し得、ここでこの環は、0個~5個のR'で必要に応じて置換されており、そしてこ
 の環は、(C6~C10)アリール、5員~10員のヘテロアリール、(C3~C10)
 シクロアルキル、または3員~10員のヘテロシクリルに必要に応じて縮合しており；

ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、-R''、-OR''、オキソ、-CH₂
 OR''、-CH₂N(R'')₂、-C(O)N(R'')₂、-C(O)OR''、
 -NO₂、-NCSS、-CN、-CF₃、-OCF₃および-N(R'')₂から選択さ
 れ；

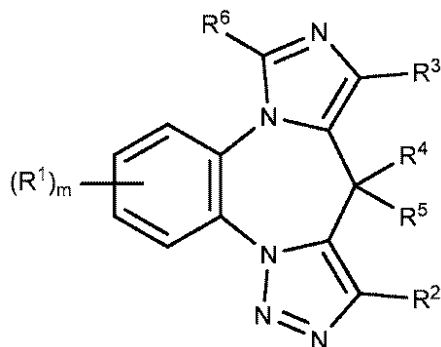
30

ここでR''の各存在は独立して、H、-(C1~C6)-アルキル、(C3~C6)
 -シクロアルキル、3員~6員のヘテロシクリル、5員~10員のヘテロアリール-、
 (C6~C10)-アリール-、(5員~10員のヘテロアリール)-(C1~C6)-ア
 ルキル-、(C6~C10)-アリール-(C1~C6)-アルキル-、(5員~10員
 のヘテロアリール)-O-(C1~C6)-アルキル-、および(C6~C10)-アリ
 ール-O-(C1~C6)-アルキル-から選択される。

【0138】

いくつかの実施形態において、本発明は、式II：

【化 6 3】



II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I において：

m は、0 ～ 3 であり；

各 R¹ は独立して、ハロゲン（例えば、C 1、F）および -O（（C 1 ～ C 6）アルキル）（例えば、-OMe）から選択され、ここで R¹ は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R² は：

-H、-（C 1 ～ C 6）アルキル、

（C 6 ～ C 10）-アリール-（例えば、フェニル）、および

（C 6 ～ C 10）-アリール-（C 1 ～ C 12）脂肪族-

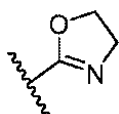
から選択され、

ここで R² は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R³ は：

-（C 2 ～ C 6）アルケニル（例えば、-CH=CH₂）および 5 員～10 員のヘテロシクリル（例えば、5 員のヘテロシクリル、例えば、必要に応じて置換された

【化 6 4】



）から選択され、ここで R³ は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R⁴ および R⁵ は、各々 -H であり；

R⁶ は -H であり；

ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、-R'', -OR'', オキソ、-CH₂OR'', -CH₂N(R'')₂、-C(O)N(R'')₂、-C(O)OR'', -NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃ および -N(R'')₂ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、H、-（C 1 ～ C 6）-アルキル、（C 3 ～ C 6）-シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール-、（C 6 ～ C 10）-アリール-、（5 員～10 員のヘテロアリール）-（C 1 ～ C 6）-アルキル-、（C 6 ～ C 10）-アリール-（C 1 ～ C 6）-アルキル-、（5 員～10 員のヘテロアリール）-O-（C 1 ～ C 6）-アルキル-、および（C 6 ～ C 10）-アリール-O-（C 1 ～ C 6）-アルキル-から選択される。

【0139】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I I：

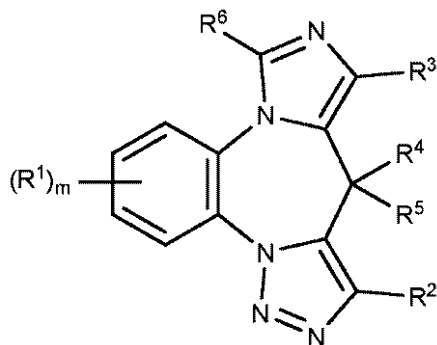
10

20

30

40

【化 6 5】



II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I において：

m は、0～3 であり；

各 R¹ は独立して、ハロゲン、-H、-(C 1～C 6) アルキル、-OH、-O ((C 1～C 6) アルキル)、-NO₂、-CN、-CF₃、および -OCF₃ から選択され、ここでこのアルキルは独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R² は：-(C 1～C 6) アルキル、-OH、-O ((C 1～C 6) アルキル)、-C(O)O ((C 1～C 6) アルキル)、(C 6～C 10) -アリーール-(C 1～C 12) 脂肪族-、(C 6～C 10) -アリーール-O-(C 1～C 12) 脂肪族-、(C 6～C 10) -アリーール-(C 1～C 12) 脂肪族-O-、(3 員～10 員のヘテロシクリル)-(C 1～C 12) 脂肪族-、(5 員～10 員のヘテロアリーール)-(C 1～C 12)-脂肪族-、(5 員～10 員のヘテロアリーール)-O-(C 1～C 12)-脂肪族-、および (5 員～10 員のヘテロアリーール)-(C 1～C 12)-脂肪族-O-から選択され、ここでこのアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R³ は：-(C 1～C 6) アルキル、-SO₂((C 1～C 6) アルキル)、-C(O)N ((C 1～C 6) アルキル)₂、および -C(O)O ((C 1～C 6) アルキル) から選択され、ここでこのアルキルは独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R' は、本明細書中で定義されるとおりであり；

R⁴ および R⁵ は各々独立して、-H、ハロゲンおよび -(C 1～C 6) アルキルから選択され；そして

R⁶ は、-H および -(C 1～C 6) アルキルから選択される。

【0140】

式 I I の化合物の実施形態のうちのいくつかにおいて、m は、0、1 または 2 であり；m が 1 または 2 である場合、R¹ の少なくとも 1 つの存在は、ハロゲンまたは -O ((C 1～C 6) アルキル) (例えば、-F および -OMe) であり；

R² は：-(C 1～C 6) アルキル (例えば、-Me)、(C 6～C 10) -アリーール-(C 1～C 12) 脂肪族- (例えば、-CH₂Ph)、(C 6～C 10) -アリーール-O-(C 1～C 12) 脂肪族- (例えば、-CH₂OPh) および (3 員～10 員のヘテロシクリル)-(C 1～C 12) 脂肪族- (例えば、-CH₂-ピロリジンおよび -CH₂-モルホリン) から選択され、ここでこのアリーール (例えば、-Ph) またはヘテロシクリル (例えば、ピロリジンもしくはモルホリン) は、独立して -F、-Me、および -OMe から選択される 0 個～5 個の R' で独立して置換されており、そしてこのアルキル (例えば、-Me) は、-N(Et)₂ および -N(Me)(CH₂Ph) から選択される 0 個～3 個の R' で独立して置換されている。

R³ は、-C(O)O ((C 1～C 6) アルキル) (例えば、-COOEt) であり；

R⁴ と R⁵ との両方が -H であり；そして

10

20

30

40

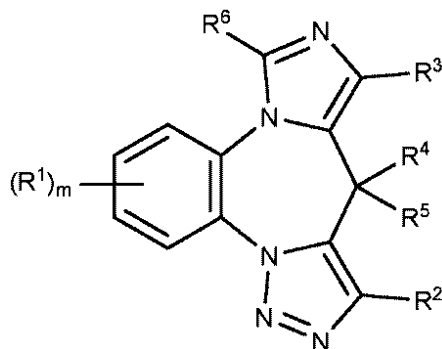
50

R⁶ は-Hである。

【0141】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I I :

【化66】



II

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I において：

mは、0～3であり；

各 R¹ は独立して、ハロゲン、-H、-(C1～C6) アルキル、-OH、-O((C1～C6) アルキル)、-NO₂、-CN、-CF₃、および-OCF₃ から選択され、ここで R¹ は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R² は：

-(C1～C6) アルキル、-OH、-O((C1～C6) アルキル)、-C(O)O((C1～C6) アルキル)、

(C6～C10) -アリール-(C1～C12) 脂肪族-

(C6～C10) -アリール-O-(C1～C12) 脂肪族-

(C6～C10) -アリール-N(R'')-(C1～C12) 脂肪族-

(5員～10員のヘテロアリール)-(C1～C12) 脂肪族-

(5員～10員のヘテロアリール)-O-(C1～C12) 脂肪族-

(5員～10員のヘテロアリール)-N(R'')-(C1～C12) 脂肪族-

(3員～10員のヘテロシクリル)-(C1～C12) 脂肪族-

(3員～10員のヘテロシクリル)-O-(C1～C12) 脂肪族-、および

(3員～10員のヘテロシクリル)-N(R'')-(C1～C12) 脂肪族-

から選択され、

ここで R² は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R³ は：

-(C1～C6) アルキル、-C≡C、-CN、ハロゲン、-SO₂((C6～C10) -アリール)、-SO₂-(C1～C6) アルキル、-C(O)N((C1～C6) アルキル)₂、-C(O)NH₂、-C(O)O((C1～C6) アルキル)、-C(O)((C1～C6) アルキル)、-(C6～C10) アリール、および5員～10員のヘテロアリールから選択され、ここで R³ は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R⁴ および R⁵ は各々独立して、-H、ハロゲンおよび-(C1～C6) アルキルから選択され；

R⁶ は、-Hおよび-(C1～C6) アルキルから選択され；そして

R' および R'' は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0142】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態において：

mは、0、1または2であり；

10

20

30

40

50

mが1または2である場合、 R^1 の少なくとも1個の存在は、ハロゲンまたは-O（（C1～C6）アルキル）であり；

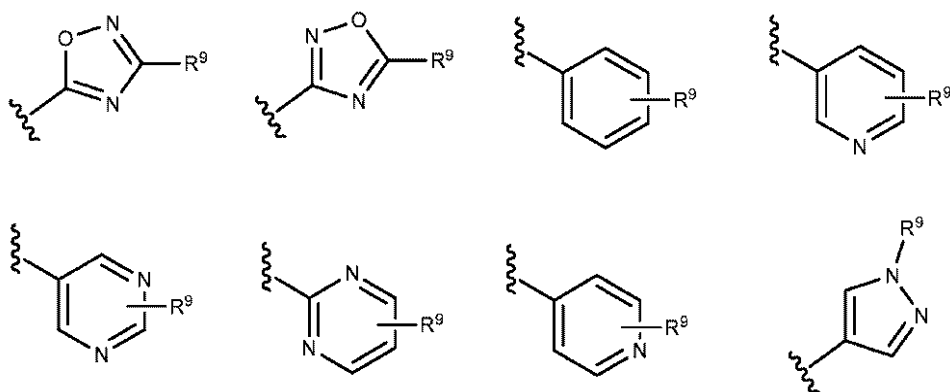
R^2 は：

—（C1～C6）アルキル、（C6～C10）—アリール—（C1～C12）脂肪族—、（C6～C10）アリール—O—（C1～C12）脂肪族—、（5員～10員のヘテロアリール）—（C1～C12）脂肪族—、および（3員～10員のヘテロシクリル）—（C1～C12）脂肪族—から選択され、ここで R^2 は、0個～3個の R' で独立して置換されており；

R^3 は、ハロゲン、—CN、—C≡C、—C(O)NH₂、—（C1～C6）アルキル、—C(O)—（（C1～C6）アルキル）、—C(O)O—（（C1～C6）アルキル）、—SO₂（Ph（Me））、

10

【化67】



20

であり、

ここで R^3 は独立して、0個～3個の R' で置換されており、そして R^9 は、—H、—Me、—Et、—CF₃、イソプロピル、—OMe、—tert-ブチル、およびシクロプロピルから選択され；

R^4 と R^5 との両方が—Hであり；

R^6 は—Hであり；そして

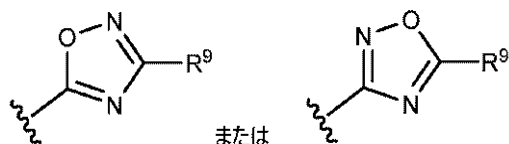
R' は、本明細書中で定義されたとおりである。

30

【0143】

式IIの化合物のいくつかの実施形態において、 R^3 は：

【化68】



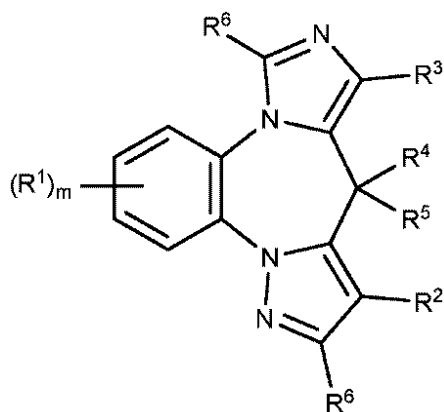
であり、ここで R^9 は、—H、—Me、—Et、—CF₃、イソプロピル、—OMe、および—tert-ブチルから選択される。

【0144】

いくつかの実施形態において、本発明は、式III：

40

【化 6 9】



10

III

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I I I において：

m は、0、1、または 2 であり、そして m が 1 または 2 である場合、R¹ の少なくとも 1 つの存在は、-O ((C 1 ~ C 6) アルキル) (例えば、-OMe) であり；

R² は：- (C 1 ~ C 6) アルキル (例えば、-Me) および (C 6 ~ C 1 0) -アリール- (C 1 ~ C 1 2) 脂肪族- (例えば、-CH₂Ph) から選択され；

20

R³ は、-C (O) O ((C 1 ~ C 6) アルキル) (例えば、-COOEt) であり；

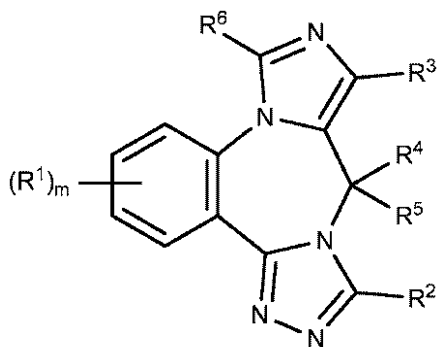
R⁴ と R⁵ との両方が -H であり；そして

R⁶ は -H である。

【0 1 4 5】

別の局面において、本発明は、式 I V：

【化 7 0】



30

IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I V において：

40

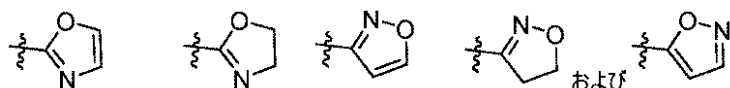
m は、0 ~ 3 であり (例えば、m は 1 であり) ；

各 R¹ は独立して、-C 1、-F、-OMe、および -C ≡ CH から選択され；

R² は、- (CH₂)_nOR⁸ または - (CH₂)_nO (CH₂)_nR⁸ であり、ここで R⁸ の各存在は独立して、- (C 1 ~ C 6) アルキル または (C 6 ~ C 1 0) -アリール (例えば、フェニル) であり、そして R² は独立して、0 個 ~ 5 個の R' で置換されており；

R³ は：-CN、-C ≡ CH、-C ≡ C - (C 1 ~ C 6) アルキル、-C ≡ C -フェニル、

【化 7 1】



から選択され、ここで R^3 は、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^4 および R^5 の各存在は独立して、 $-H$ または $-(C1 \sim C6)$ アルキルであり；

各 R^6 は独立して、 $-H$ または $-(C1 \sim C6)$ アルキルであり；

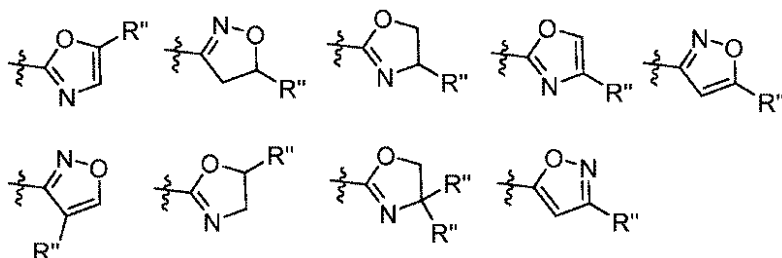
ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、 H 、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-(C1 \sim C6)$ 脂肪族、 $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、 $(C6 \sim C10)$ アリール、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール)- (C1 \sim C6)$ アルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリール、 $(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール)-O-(C1 \sim C6)$ アルキル、および $(C6 \sim C10)$ アリール、 $O-(C1 \sim C6)$ アルキルから選択され、ここで R'' の各存在は：ハロゲン、 $-R^0$ 、 $-OR^0$ 、オキソ、 $-CH_2OR^0$ 、 $-CH_2N(R^0)_2$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R^0)_2$ から選択される 0 個～5 個の置換基で独立して置換されており、ここで R^0 の各存在は独立して：

$-(C1 \sim C6)$ 脂肪族、 $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、および $(C6 \sim C10)$ アリールから選択される。

上記実施形態のうちのいくつかにおいて、 R^3 は：

【化 7 2】



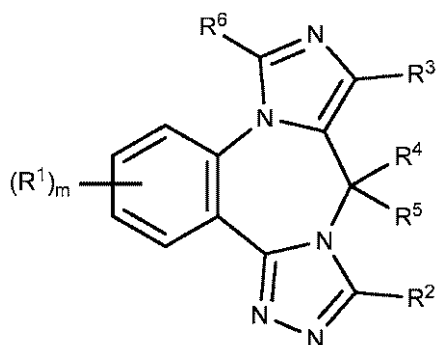
から選択され、

ここで R'' の各存在は独立して、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル（例えば、直鎖または分枝状）、 $-C \equiv CH$ 、フェニル、チオフエン、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール)- (C1 \sim C6)$ アルキル、および $(C6 \sim C10)$ アリール、 $(C1 \sim C6)$ アルキルから選択され、ここで各 R'' は、ハロゲン、 $-R^0$ 、 $-OR^0$ 、オキソ、 $-CH_2OR^0$ 、 $-CH_2N(R^0)_2$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R^0)_2$ から選択される 0 個～3 個の置換基で独立して置換されており、ここで R^0 の各存在は独立して、 $-(C1 \sim C6)$ 脂肪族、 $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、および $(C6 \sim C10)$ アリールから選択される。

【0146】

別の局面において、本発明は、式 I V：

【化 7 3】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I V において：

m は、0 ～ 3 であり；

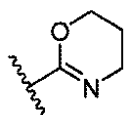
各 R^1 は独立して、ハロゲン（例えば、Cl）、 $-H$ 、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-C \equiv CH$ 、 $-OH$ 、 $-O$ （ $(C1 \sim C6)$ アルキル）（例えば、OMe）、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および $-OCF_3$ から選択され、ここで R^1 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_n OR^8$ （例えば、 $-CH_2 OMe$ 、 $-CH_2 OEt$ 、 $-CH_2 O$ イソプロピル、 $-CH_2 O$ ピリジル）、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_p R^8$ 、 $-(CH_2)_p R^8$ および $-(CH_2)_n N(R', R'') R^{10}$ から選択され、ここで n は、0 ～ 4 から選択される整数であり； p は、2 ～ 4 から選択される整数であり；各 R^8 は独立して、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；各 R^{10} は独立して、 $-(C3 \sim C10)$ シクロアルキル、3 員～10 員のヘテロシクリル、 $(C6 \sim C10)$ アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；ここで R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^3 は：

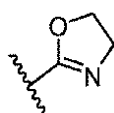
$-H$ 、 $-CN$ 、ハロゲン（例えば、Br）、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-C \equiv CH$ 、 $-SO_2$ （ $(C1 \sim C6)$ アルキル）、 $-C(O)N$ （ $(C1 \sim C6)$ アルキル） $_2$ 、 $-C(O)NH$ （ $(C1 \sim C6)$ 脂肪族） $_2$ （例えば、 $-C(O)NH$ （ $(C2 \sim C6)$ アルキル） $_2$ ）、 $(C6 \sim C10)$ アリール、 $-(C1 \sim C12)$ 脂肪族、 $-C(O)$ （ $(C1 \sim C6)$ アルキル）、 $-C(O)O$ （ $(C1 \sim C6)$ アルキル）、5 員または 6 員のヘテロシクリル（例えば、必要に応じて置換された

【化 7 4】



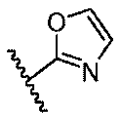
または必要に応じて置換された

【化 7 5】



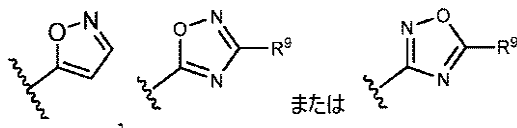
）、および 5 員または 6 員のヘテロアリール（例えば、必要に応じて置換された

【化 7 6】



、必要に応じて置換された

【化 7 7】



から選択され、ここで R^9 は、 $-Me$ 、 $-Et$ 、イソプロピル、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-O$ -イソプロピル、 $-CH_2NMe_2$ 、およびシクロプロピルから選択され；
ここで R^3 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^4 および R^5 は各々独立して、 $-H$ 、ハロゲンおよび $-(C1 \sim C6)$ アルキルから選択され；

R^6 は、 $-H$ および $-(C1 \sim C6)$ アルキルから選択され；

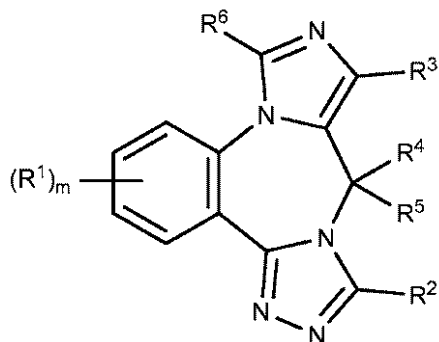
ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2N(R'')_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、 H 、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、 $(C6 \sim C10)$ アリール、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール) - (C1 \sim C6)$ アルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリール $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール) - O - (C1 \sim C6)$ アルキル、および $(C6 \sim C10)$ アリール $- O - (C1 \sim C6)$ アルキルから選択される。

【0147】

別の局面において、本発明は、式 IV：

【化 7 8】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 IV において：

m は 1 であり；

R^1 は、 R' で必要に応じて置換された $-C \equiv CH$ であり；

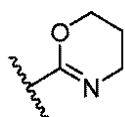
R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ (例えば、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OEt$ 、 $-CH_2O$ イソプロピル、 $-CH_2O$ ピリジル)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ および $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$ から選択され、ここで n は、0～4 から選択される整数であり； p は、2～4 から選択される整数であ

り；各 R^8 は独立して、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；各 R^{10} は独立して、 $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、3員～10員のヘテロシクリル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独立して、0個～5個の R' で置換されており；ここで R^2 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R^3 は：

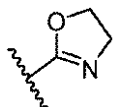
$-H$ 、 $-CN$ 、ハロゲン（例えば、 Br ）、 $-(C1\sim C6)$ アルキル、 $-C\equiv CH$ 、 $-SO_2$ （ $(C1\sim C6)$ アルキル）、 $-C(O)N$ （ $(C1\sim C6)$ アルキル）₂、 $-C(O)NH$ （ $(C1\sim C6)$ 脂肪族）₂（例えば、 $-C(O)NH$ （ $(C1\sim C6)$ アルキル）₂）、 $(C6\sim C10)$ アリール、 $-(C1\sim C12)$ 脂肪族、 $-C(O)$ （ $(C1\sim C6)$ アルキル）、 $-C(O)O$ （ $(C1\sim C6)$ アルキル）、5員または6員のヘテロシクリル（例えば、必要に応じて置換された

【化79】



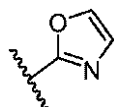
または必要に応じて置換された

【化80】



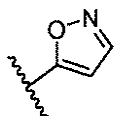
）、および5員または6員のヘテロアリール（例えば、必要に応じて置換された

【化81】

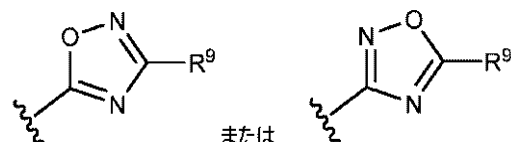


、必要に応じて置換された

【化82】



【化83】



または

から選択され、ここで R^9 は、 $-Me$ 、 $-Et$ 、イソプロピル、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-O$ -イソプロピル、 $-CH_2NMe_2$ 、およびシクロプロピルから選択され；ここで R^3 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R^4 および R^5 は各々独立して、 $-H$ 、ハロゲンおよび $-(C1\sim C6)$ アルキルから選択され；

R^6 は、 $-H$ および $-(C1\sim C6)$ アルキルから選択され；

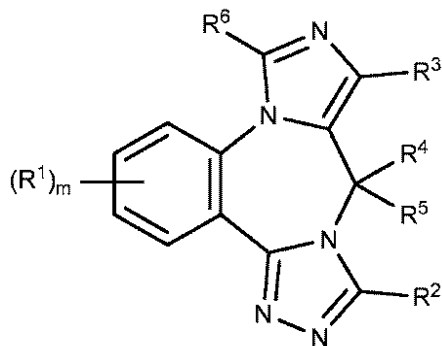
ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')$ から選択され；

ここで R' の各存在は独立して、 H 、 $-(C1 \sim C6)$ -アルキル、 $(C3 \sim C6)$ -シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリール、 $(C6 \sim C10)$ -アリール、(5員～10員のヘテロアリール)- $(C1 \sim C6)$ -アルキル、 $(C6 \sim C10)$ -アリール- $(C1 \sim C6)$ -アルキル、(5員～10員のヘテロアリール)- O -($C1 \sim C6$)-アルキル、および $(C6 \sim C10)$ -アリール- O -($C1 \sim C6$)-アルキルから選択される。

【0148】

別の局面において、本発明は、式IV：

【化84】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式IVにおいて：

m は1であり；

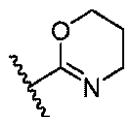
各 R^1 は、 R' で必要に応じて置換された $-C \equiv CH$ であり；

R^2 は、 $-(CH_2)_nOR^8$ （例えば、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OEt$ 、 $-CH_2O$ イソプロピル、 $-CH_2O$ ピリジル）であり；ここで R^2 は独立して、0個～5個の R' で置換されており；

R^3 は：

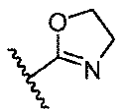
5員または6員のヘテロシクリル（例えば、必要に応じて置換された

【化85】



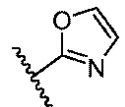
または必要に応じて置換された

【化86】



）、および5員または6員のヘテロアリール（例えば、必要に応じて置換された

【化87】



、または必要に応じて置換された

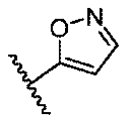
10

20

30

40

【化 8 8】



）から選択され；ここで R^3 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^4 および R^5 は、各々 $-H$ であり；

R^6 は $-H$ であり；そして

ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCs$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

10

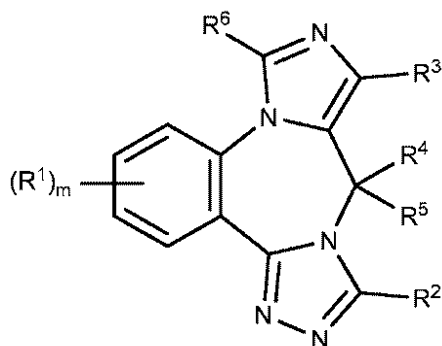
ここで R'' の各存在は独立して、 H 、 $-(C1 \sim C6)$ -アルキル、 $(C3 \sim C6)$ -シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、 $(C6 \sim C10)$ -アリール、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール) - (C1 \sim C6)$ -アルキル、 $(C6 \sim C10)$ -アリール $-(C1 \sim C6)$ -アルキル、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール) - O - (C1 \sim C6)$ -アルキル、および $(C6 \sim C10)$ -アリール $- O - (C1 \sim C6)$ -アルキルから選択される。

【0 1 4 9】

別の局面において、本発明は、式 I V：

【化 8 9】

20



IV

30

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I Vにおいて：

m は、0～3 であり；

m が 1 または 2 である場合、 R^1 の少なくとも 1 個の存在は、 $-H$ 、 $-O$ ($(C1 \sim C6)$ アルキル) であり；

各 R^1 は独立して、ハロゲン（例えば、 Cl ）、 $-H$ 、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-C \equiv CH$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($(C1 \sim C6)$ アルキル)（例えば、 OMe ）、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および $-OCF_3$ から選択され、ここで R^1 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

40

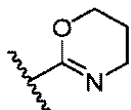
R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ （例えば、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OEt$ 、 $-CH_2O$ イソプロピル、 $-CH_2O$ ピリジル）、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ および $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$ から選択され、ここで n は、0～4 から選択される整数であり； p は、2～4 から選択される整数であり；各 R^8 は独立して、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-(C3 \sim C10)$ -シクロアルキル、 $(C6 \sim C10)$ -アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；各 R^{10} は独立して、 $-(C3 \sim C10)$ -シクロアルキル、3 員～10 員のヘテロシクリル、 $(C6 \sim C10)$ -アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^{10} の各存在は独

50

立して、0個～5個のR'で置換されており；ここでR²は独立して、0個～5個のR'で置換されており；

R³は：

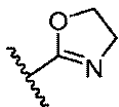
—C≡CH、—C(O)NH((C1～C6)脂肪族)₂(例えば、—C(O)NH((C1～C6)アルキニル)₂)、(C6～C10)—アリールー(C1～C12)脂肪族—、5員または6員のヘテロシクリル(例えば、必要に応じて置換された【化90】



10

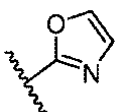
または必要に応じて置換された

【化91】



)、必要に応じて置換された

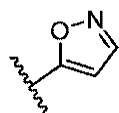
【化92】



20

、および必要に応じて置換された

【化93】



から選択され；ここでR³は独立して、0個～5個のR'で置換されており；

R⁴およびR⁵は各々独立して、—H、ハロゲンおよび—(C1～C6)アルキルから選択され；

30

R⁶は、—Hおよび—(C1～C6)アルキルから選択され；そして

ここでR'の各存在は独立して、ハロゲン、—R'', —OR'', オキソ、—CH₂OR'', —CH₂NR''₂、—C(O)N(R'')₂、—C(O)OR'', —NO₂、—NCs、—CN、—CF₃、—OCF₃および—N(R'')₂から選択され；

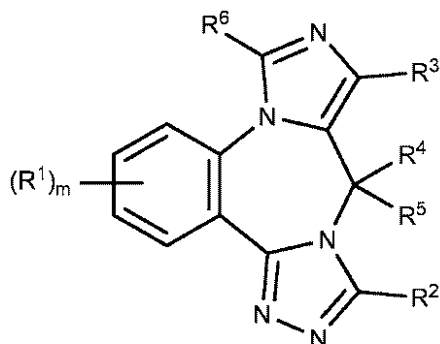
ここでR''の各存在は独立して、H、—(C1～C6)—アルキル、(C3～C6)—シクロアルキル、3員～6員のヘテロシクリル、5員～10員のヘテロアリールー、(C6～C10)—アリールー、(5員～10員のヘテロアリール)—(C1～C6)—アルキルー、(C6～C10)—アリールー(C1～C6)—アルキルー、(5員～10員のヘテロアリール)—O—(C1～C6)—アルキルー、および(C6～C10)—アリールー—O—(C1～C6)—アルキルーから選択される。

40

【0150】

別の局面において、本発明は、式IV：

【化 9 4】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I V において：

m は、0 ～ 3 であり；

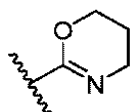
各 R^1 は独立して、ハロゲン（例えば、Cl）、 $-C \equiv CH$ 、および $-O$ （（C1 ～ C6）アルキル）（例えば、OMe）から選択され、ここで R^1 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^2 は、 $-(CH_2)_nOR^8$ （例えば、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OEt$ 、 $-CH_2O$ -イソプロピル、 $-CH_2O$ -ピリジル）であり、ここで n は、0 ～ 4 から選択される整数であり； R^8 は、（C1 ～ C6）アルキル、（C3 ～ C10）-シクロアルキル、（C6 ～ C10）-アリール、または 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^8 の各存在は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；ここで R^2 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^3 は：

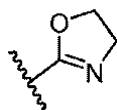
$-C \equiv CH$ 、 $-C(O)NH$ （（C1 ～ C6）脂肪族）₂（例えば、 $-C(O)NH$ （（C1 ～ C6）アルキニル）₂）、（C6 ～ C10）-アリール-（C1 ～ C12）脂肪族-、5 員または 6 員のヘテロシクリル-（例えば、必要に応じて置換された

【化 9 5】



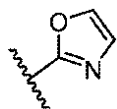
または必要に応じて置換された

【化 9 6】



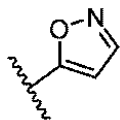
）、必要に応じて置換された

【化 9 7】



、および必要に応じて置換された

【化 9 8】



から選択され；ここで R^3 は独立して、0 個～5 個の R' で置換されており；

R^4 および R^5 は、各々が $-H$ であり；

R^6 は、 $-H$ または $-(C1 \sim C6)$ アルキルであり；そして

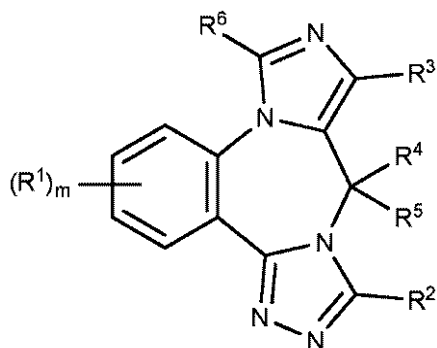
ここで R' の各存在は独立して、ハロゲン、 $-R''$ 、 $-OR''$ 、オキソ、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCs$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-N(R'')_2$ から選択され；

ここで R'' の各存在は独立して、 H 、 $-(C1 \sim C6)$ -アルキル、 $(C3 \sim C6)$ -シクロアルキル、3 員～6 員のヘテロシクリル、5 員～10 員のヘテロアリール、 $(C6 \sim C10)$ -アリール、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール) - (C1 \sim C6)$ -アルキル、 $(C6 \sim C10)$ -アリール $-(C1 \sim C6)$ -アルキル、 $(5 員 \sim 10 員のヘテロアリール) - O - (C1 \sim C6)$ -アルキル、および $(C6 \sim C10)$ -アリール $- O - (C1 \sim C6)$ -アルキルから選択される。

【0151】

別の局面において、本発明は、式 I V：

【化 9 9】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式 I V において：

m は、0、1、または 2 であり、そして m が 1 または 2 である場合、 R^1 の少なくとも 1 つの存在は、 $-O((C1 \sim C6)$ アルキル) (例えば、 $-OMe$) であり；

R^2 は OR^8 であり、ここで R^8 は、0 個～3 個のハロゲン (例えば $-F$) で置換された $(C6 \sim C10)$ -アリール (例えば、フェニル) であり；

R^3 は、 $-C(O)O((C1 \sim C6)$ アルキル) (例えば、 $-COOEt$) であり；

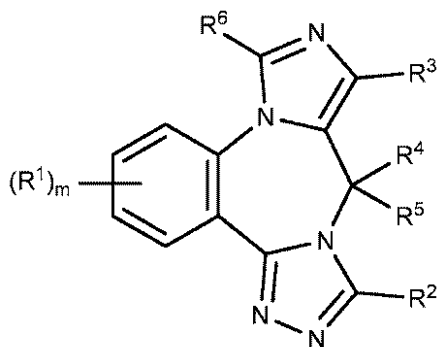
R^4 と R^5 との両方が $-H$ であり；そして

R^6 は $-H$ である。

【0152】

別の局面において、本発明は、式 I V：

【化100】



IV

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体、もしくは組み合わせを提供し、式IVにおいて：

mは、0～3であり；

mが1または2である場合、R¹の少なくとも1個の存在は、－ハロゲンまたは－O（C1～C6）アルキル）であり；

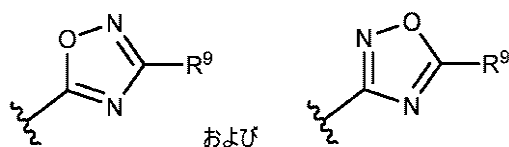
各R¹は独立して、ハロゲン、－H、－（C1～C6）アルキル、－OH、－O（（C1～C6）アルキル）、－NO₂、－CN、－CF₃、および－OCF₃から選択され、ここでR¹は独立して、0個～5個のR'で置換されており；

R²は、－OR⁸、－SR⁸、－（CH₂）_nOR⁸、－（CH₂）_nO（CH₂）_nR⁸、－（CH₂）_pR⁸および－（CH₂）_nN（R'）R¹⁰から選択され、ここでnは、0～4から選択される整数であり；pは、2～4から選択される整数であり；各R⁸は独立して、－（C1～C6）アルキル、－（C3～C10）－シクロアルキル、（C6～C10）－アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここでR⁸の各存在は独立して、0個～5個のR'で置換されており；各R¹⁰は独立して、－（C3～C10）－シクロアルキル、3員～10員のヘテロシクリル、（C6～C10）－アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここでR¹⁰の各存在は独立して、0個～5個のR'で置換されており；ここでR²は独立して、0個～5個のR'で置換されており；

R³は：

－H、－CN、ハロゲン、－（C1～C6）アルキル、－SO₂（（C1～C6）アルキル）、－C（O）N（（C1～C6）アルキル）₂、－C（O）（（C1～C6）アルキル）、－C（O）O（（C1～C6）アルキル）、

【化101】



から選択され、ここでR⁹は、－Me、－Et、イソプロピル、－CF₃、－OMe、－OEt、－O－イソプロピル、－CH₂NMe₂、およびシクロプロピルから選択され；ここでR³は独立して、0個～5個のR'で置換されており；

R⁴およびR⁵は各々独立して、－H、ハロゲンおよび－（C1～C6）アルキルから選択され；

R⁶は、－Hおよび－（C1～C6）アルキルから選択され；そして

R'およびR''は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0153】

式IVの化合物のいくつかの実施形態において：

mは、0、1、または2であり；

10

20

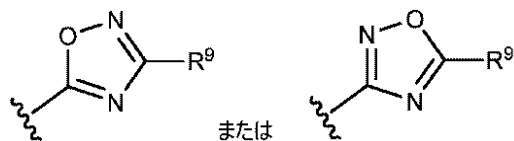
30

40

50

R^2 は、 $-OR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$ であり、ここで n は 1 であり、そして R^8 は、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $(C6 \sim C10)$ アリールまたは 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで R^8 は、0 個～3 個の R' で独立して置換されており；

R^3 は、ハロゲン、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-(C1 \sim C6)$ アルキル、 $-C(O)((C1 \sim C6)$ アルキル)、 $-C(O)O((C1 \sim C6)$ アルキル)、
【化 102】



10

であり、ここでこのアルキルは、0 個～3 個の R' で独立して置換されており； R^9 は、 $-Me$ 、 $-Et$ 、イソプロピル、および $-CF_3$ から選択され；

R^4 と R^5 との両方が $-H$ であり；

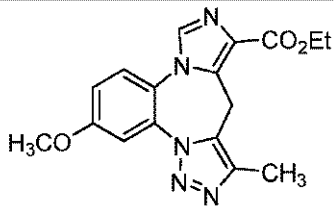
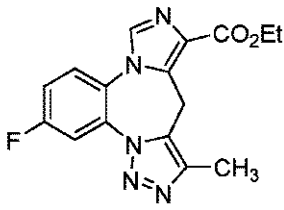
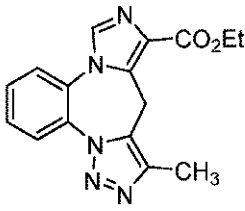
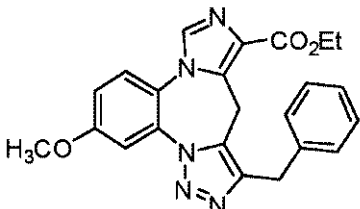
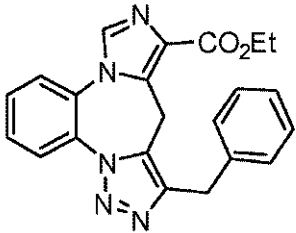
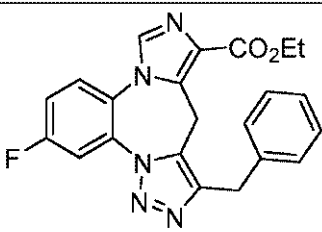
R^6 は $-H$ であり；そして

R' は、本明細書中で定義されたとおりである。

【0154】

本願の具体的な化合物の例としては：

【化 1 0 3】

化合物	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	

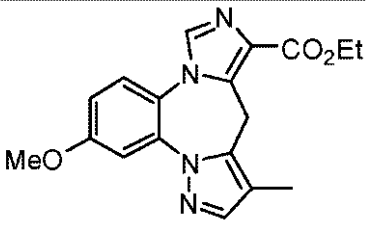
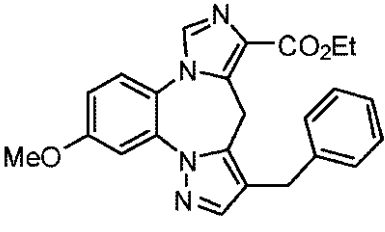
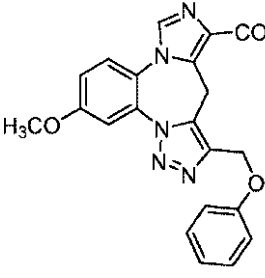
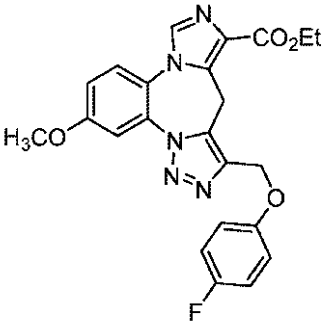
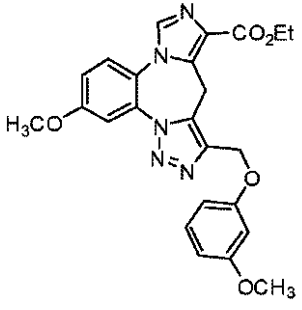
10

20

30

40

【化 1 0 4】

化合物	構造
7	
8	
9	
10	
11	

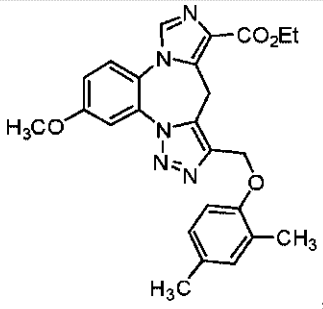
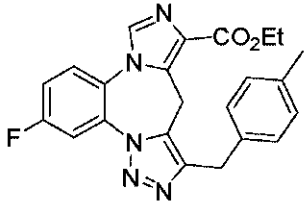
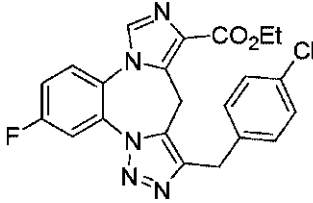
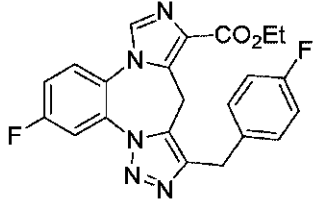
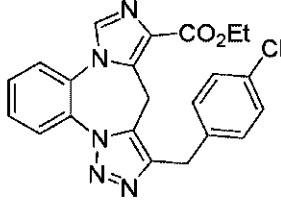
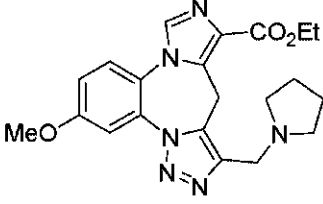
10

20

30

40

【化 1 0 5】

化合物	構造
12	
44	
45	
46	
47	
48	

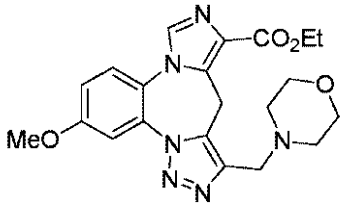
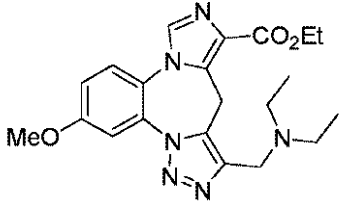
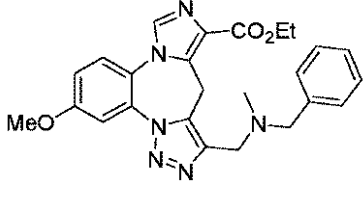
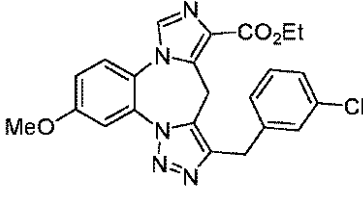
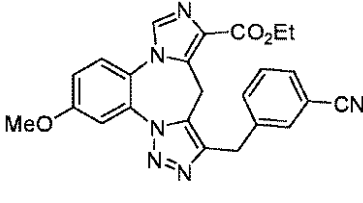
10

20

30

40

【化 1 0 6】

化合物	構造
49	
50	
51	
52	
53	

10

20

30

40

【化 1 0 7】

化合物	構造
54	
55	
56	
101	
102	
103	

10

20

30

40

【化 1 0 8】

化合物	構造
104	
105	
106	
107	
108	
109	

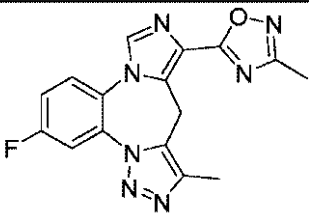
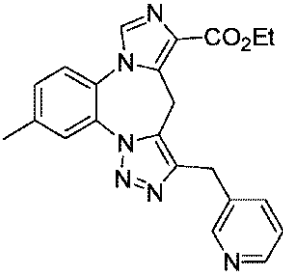
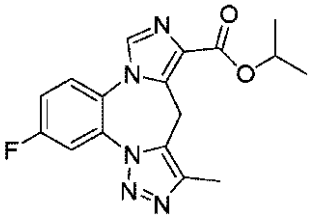
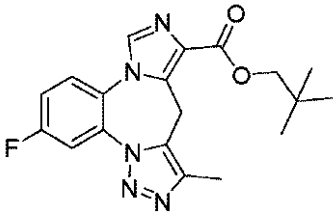
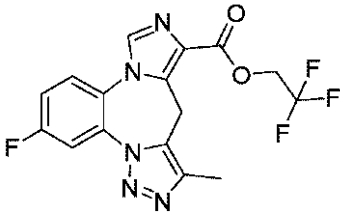
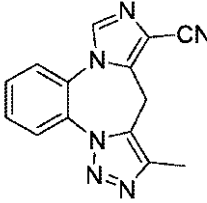
10

20

30

40

【化 1 0 9】

化合物	構造
110	
111	
112	
113	
114	
115	

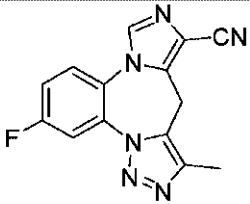
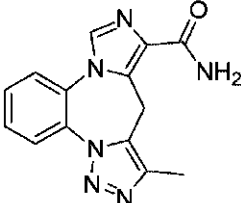
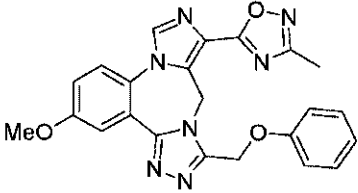
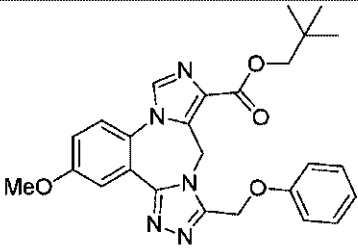
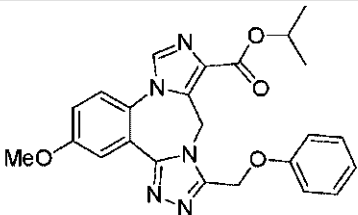
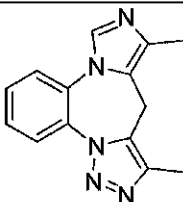
10

20

30

40

【化 1 1 0】

化合物	構造
116	
117	
118	
119	
120	
121	

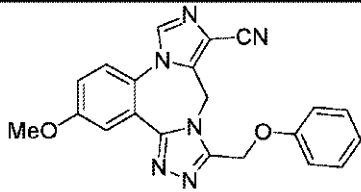
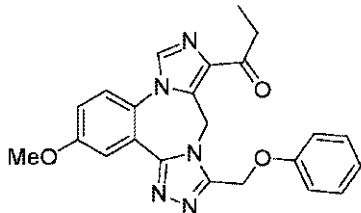
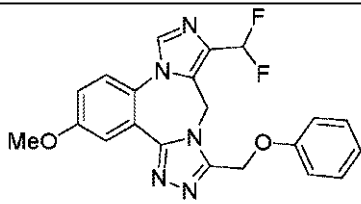
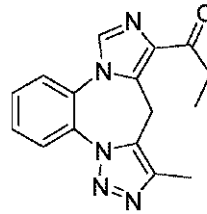
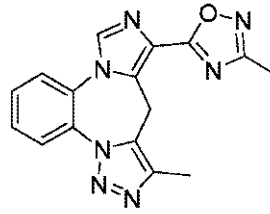
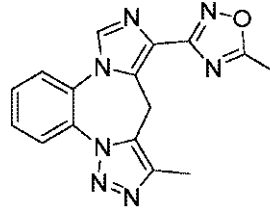
10

20

30

40

【化 1 1 1】

化合物	構造
122	
123	
124	
125	
126	
127	

10

20

30

40

【化 1 1 2】

化合物	構造
128	
129	
130	
131	
132	
133	

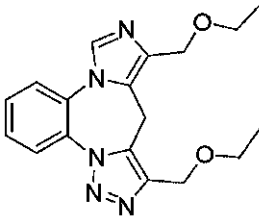
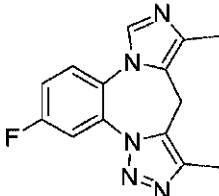
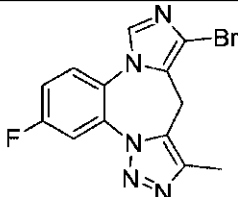
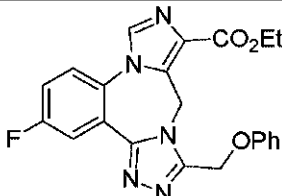
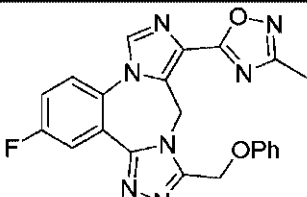
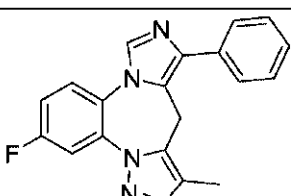
10

20

30

40

【化 1 1 3】

化合物	構造
134	
135	
136	
137	
138	
139	

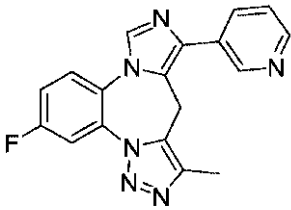
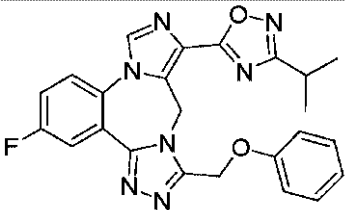
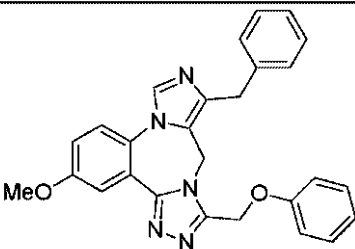
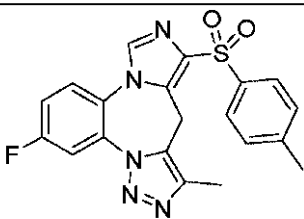
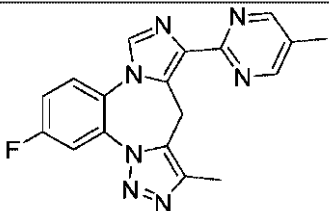
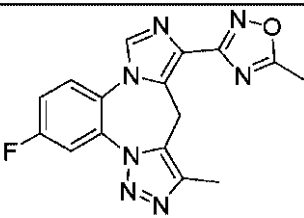
10

20

30

40

【化 1 1 4】

化合物	構造
140	
141	
142	
143	
144	
145	

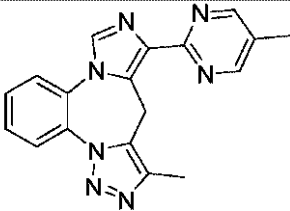
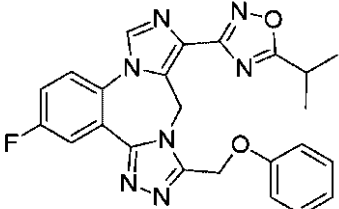
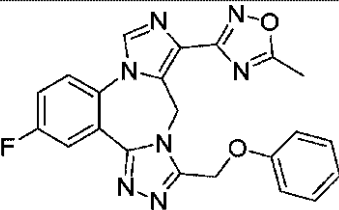
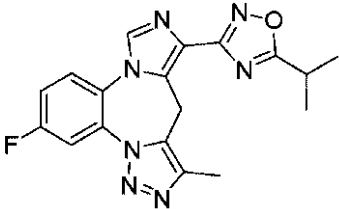
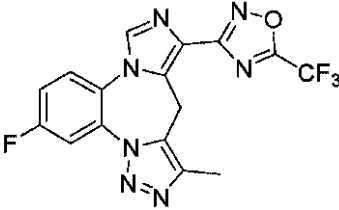
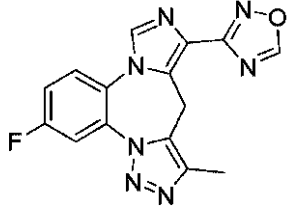
10

20

30

40

【化 1 1 5】

化合物	構造
146	
147	
148	
149	
150	
151	

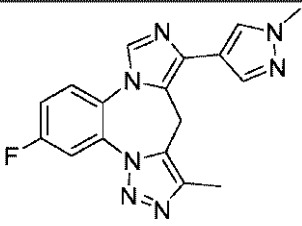
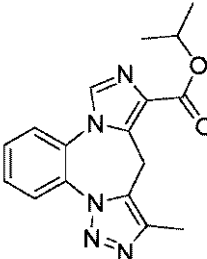
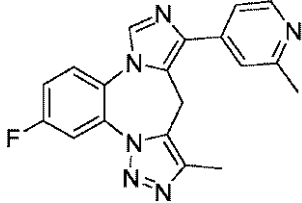
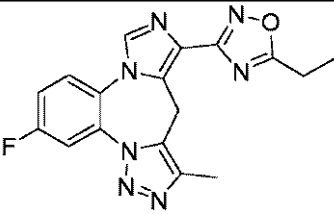
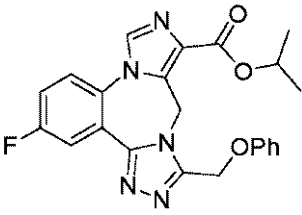
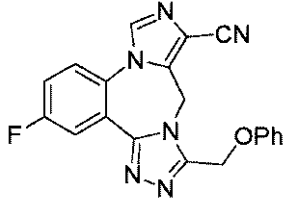
10

20

30

40

【化 1 1 6】

化合物	構造
152	
153	
154	
155	
156	
157	

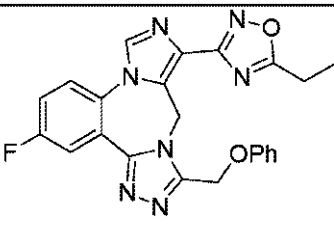
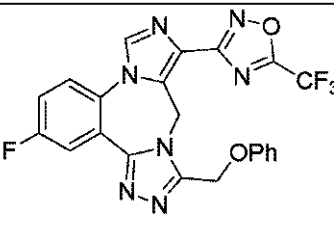
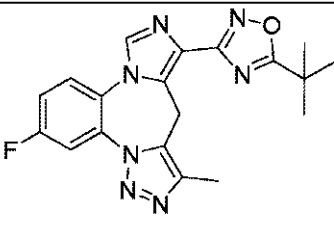
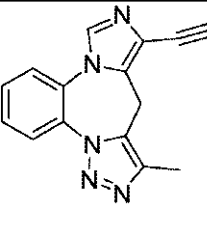
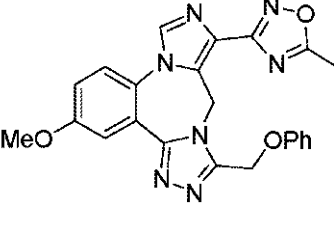
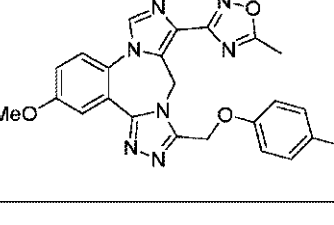
10

20

30

40

【化 1 1 7】

化合物	構造
158	
159	
160	
161	
162	
163	

10

20

30

40

【化 1 1 8】

化合物	構造
164	
165	
166	
167	
168	
169	

10

20

30

40

【化 1 1 9】

化合物	構造
170	
171	
172	
173	
174	
175	

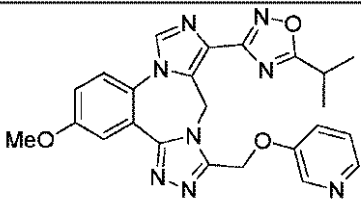
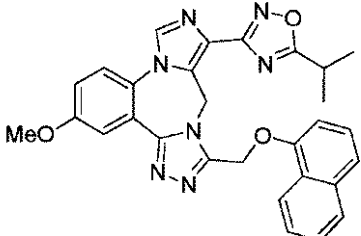
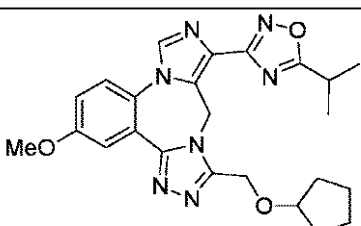
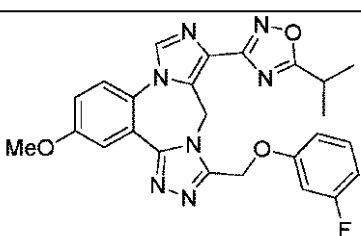
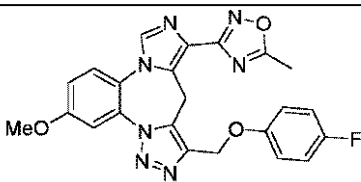
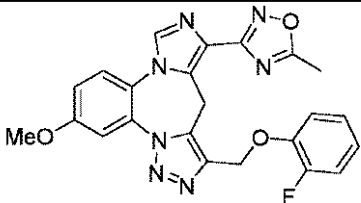
10

20

30

40

【化 1 2 0】

化合物	構造
176	
177	
178	
179	
180	
181	

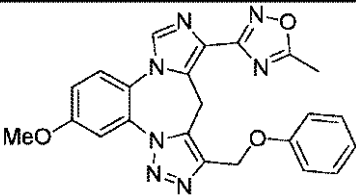
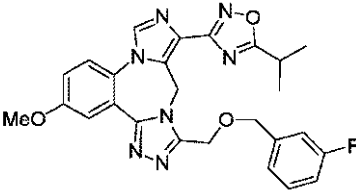
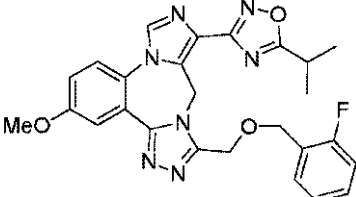
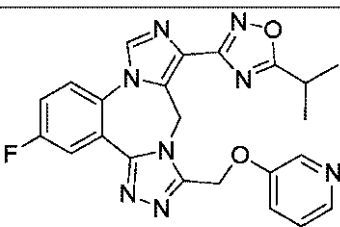
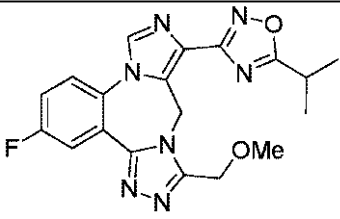
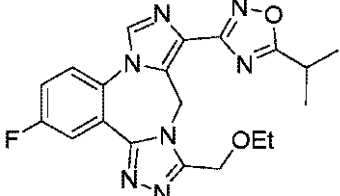
10

20

30

40

【化 1 2 1】

化合物	構造
182	
183	
184	
185	
186	
187	

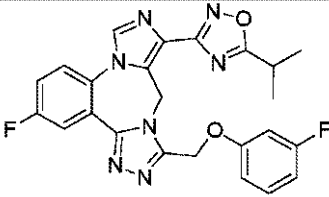
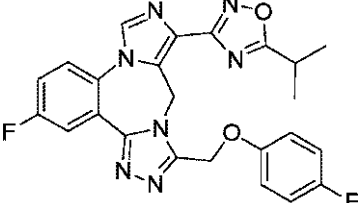
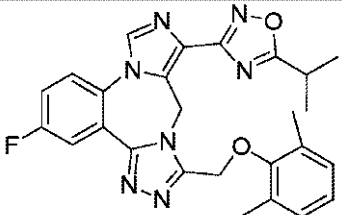
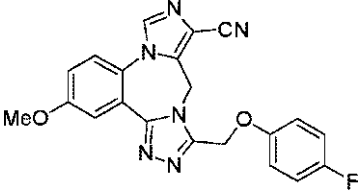
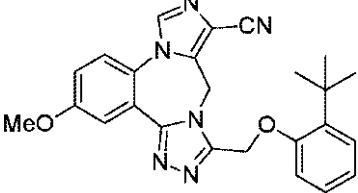
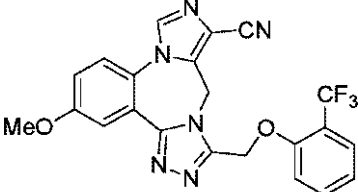
10

20

30

40

【化 1 2 2】

化合物	構造
188	
189	
190	
191	
192	
193	

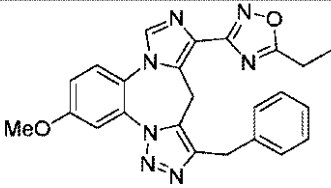
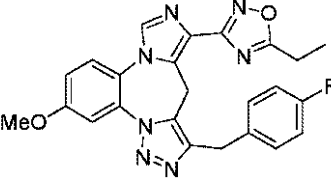
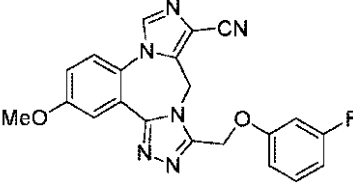
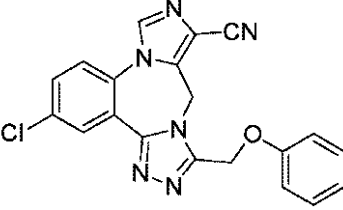
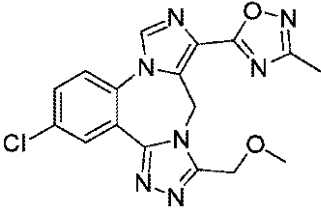
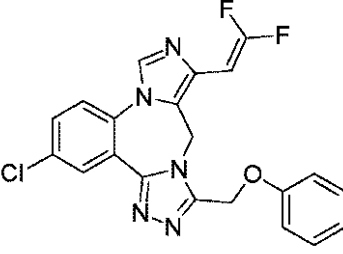
10

20

30

40

【化 1 2 3】

化合物	構造
194	
195	
196	
197	
198	
199	

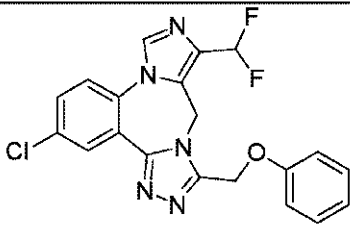
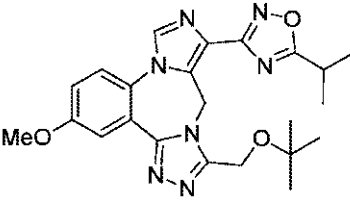
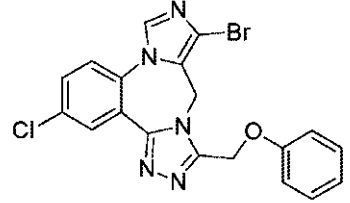
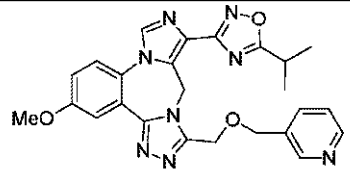
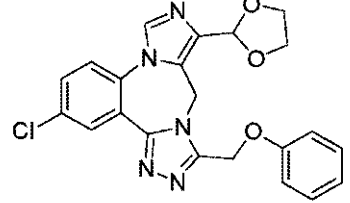
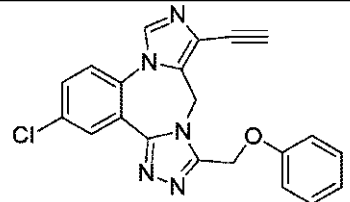
10

20

30

40

【化 1 2 4】

化合物	構造
200	
201	
202	
203	
204	
205	

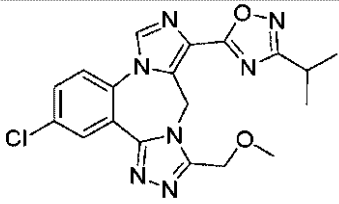
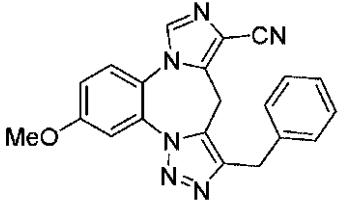
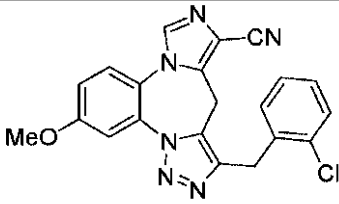
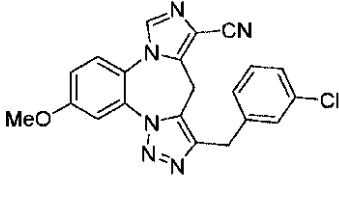
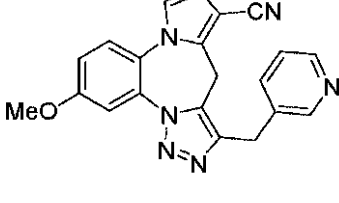
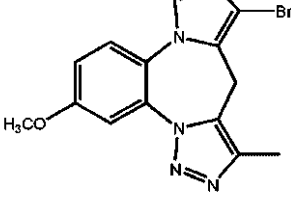
10

20

30

40

【化 1 2 5】

化合物	構造
206	
207	
208	
209	
210	
211	

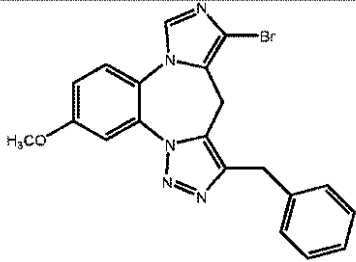
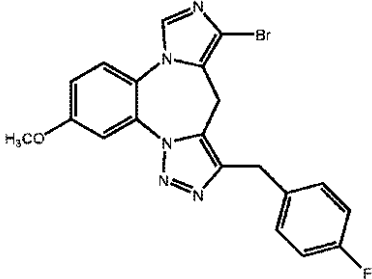
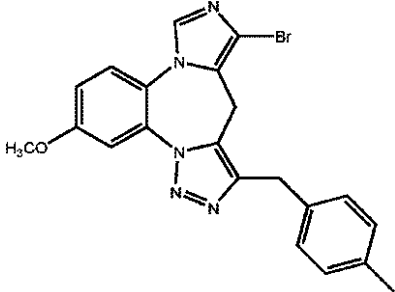
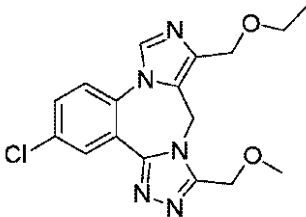
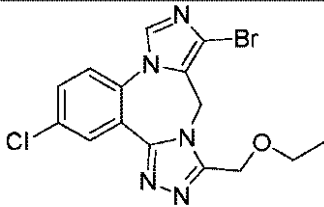
10

20

30

40

【化 1 2 6】

化合物	構造
212	
213	
214	
215	
216	

10

20

30

40

【化 1 2 7】

化合物	構造
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	

10

20

30

40

【化 1 2 8】

化合物	構造
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	

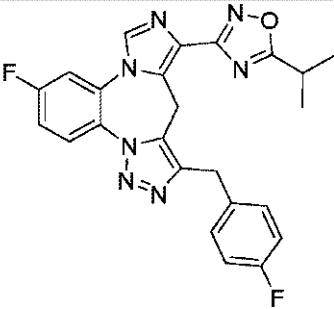
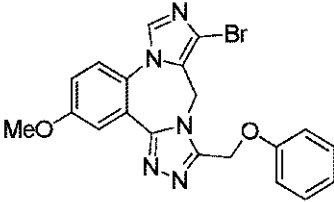
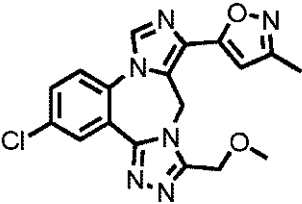
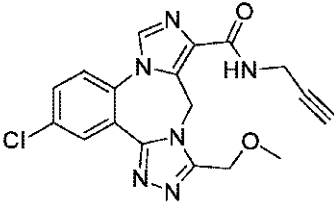
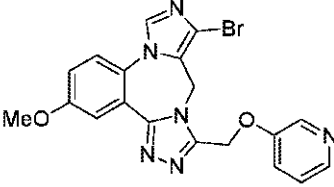
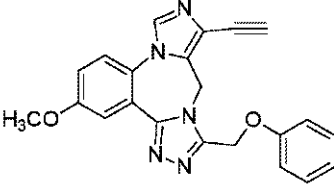
10

20

30

40

【化 1 2 9】

化合物	構造
231	
232	
233	
234	
235	
236	

10

20

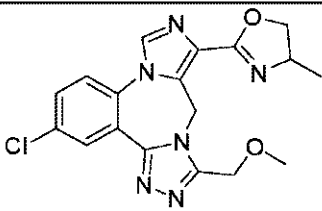
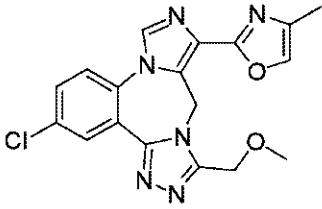
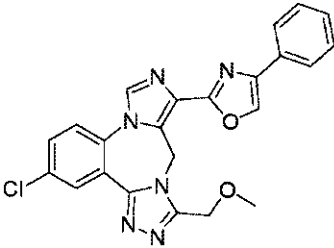
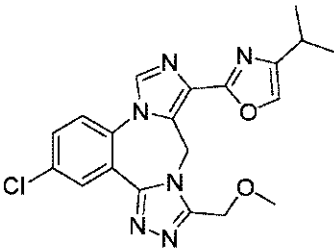
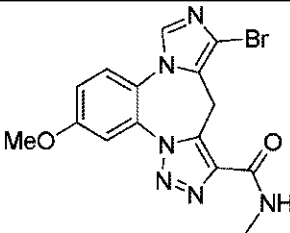
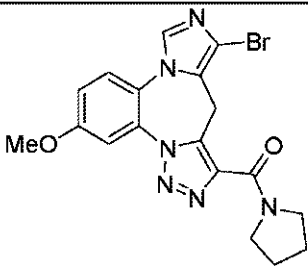
30

40

10

40

【化 1 3 1】

化合物	構造
243	
244	
245	
246	
247	
248	

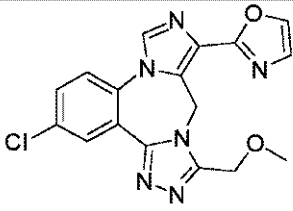
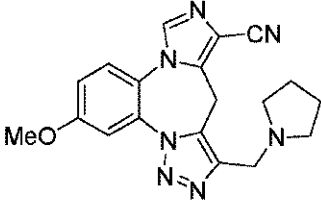
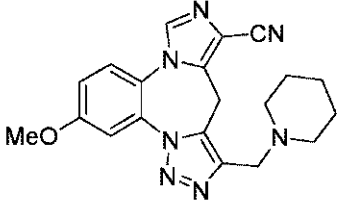
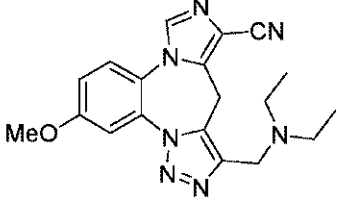
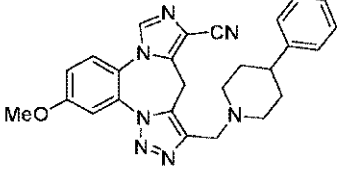
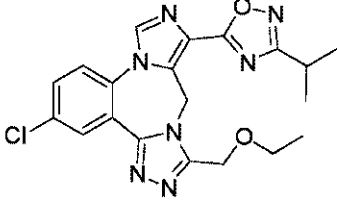
10

20

30

40

【化 1 3 2】

化合物	構造
249	
250	
251	
252	
253	
254	

10

20

30

40

【化 1 3 3】

化合物	構造
255	
256	
257	
258	
259	
260	

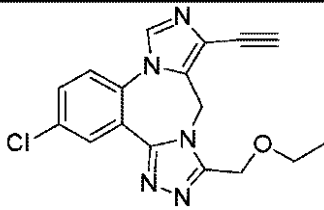
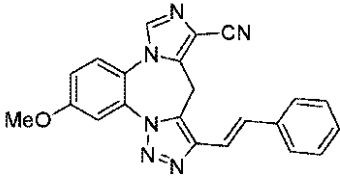
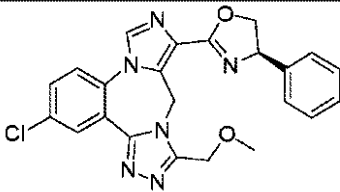
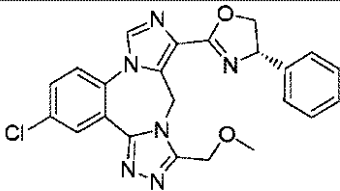
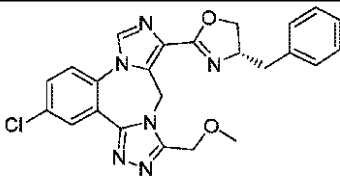
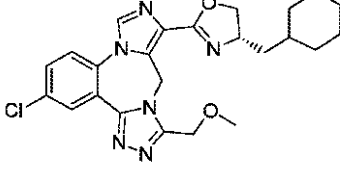
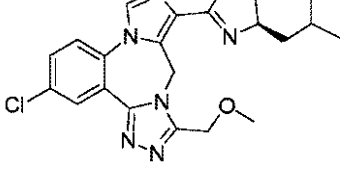
10

20

30

40

【化 1 3 4】

化合物	構造
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	

10

20

30

40

【化 1 3 5】

化合物	構造
268	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	

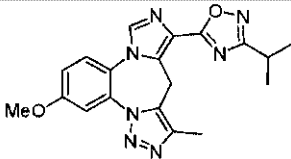
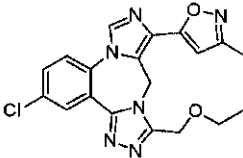
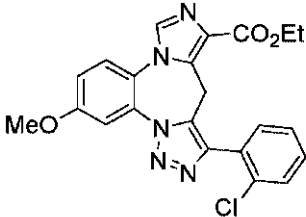
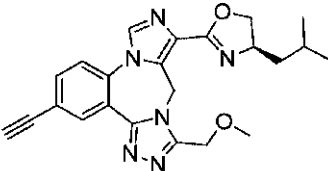
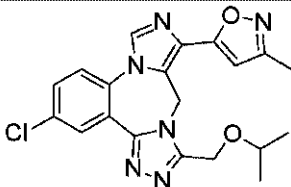
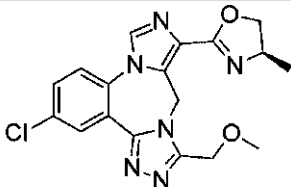
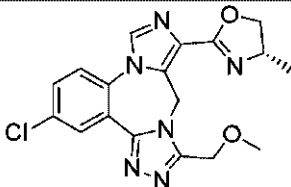
10

20

30

40

【化 1 3 6】

化合物	構造
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	

10

20

30

40

【化 1 3 7】

化合物	構造
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	

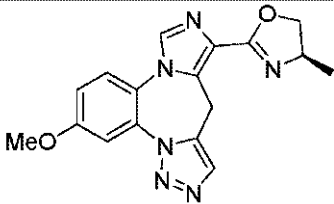
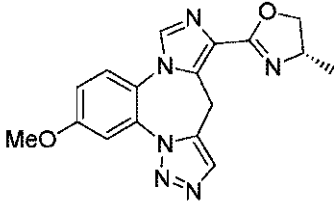
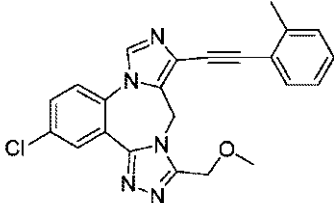
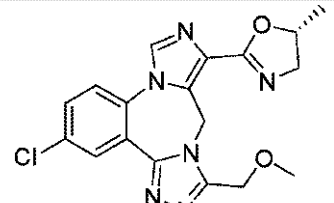
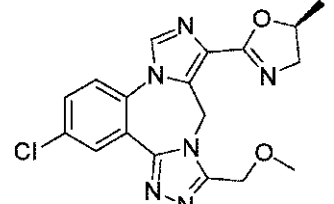
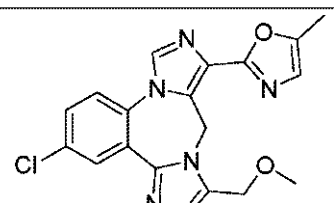
10

20

30

40

【化 1 3 8】

化合物	構造
291	
292	
293	
294	
295	
296	

10

20

30

40

化合物	構造
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	

20

30

40

【化 1 4 0】

化合物	構造
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	

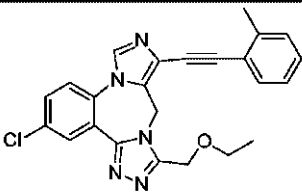
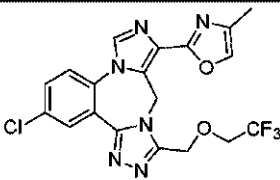
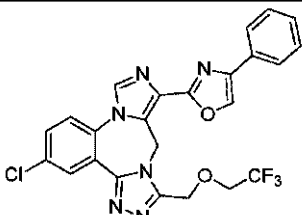
10

20

30

40

【化 1 4 1】

化合物	構造
311	
312	
313	

10

20

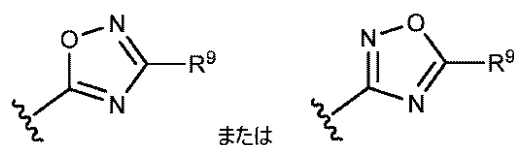
およびこれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせが挙げられる。

【0 1 5 5】

本発明は、上に記載されたような R^1 、 R^2 および R^3 の様々な組み合わせも含む。そしてこれらの組み合わせは、本明細書中に記載される他の変数の値のいずれかまたはすべてと組み合わせられ得る。例えば、 R^1 は、 $-OR$ またはハロゲンであり得； R^2 は、 $(C1-C4)$ -アルキル、 $-OR^8$ 、 $-(CH_2)_n OR^8$ または $-(CH_2)_n O(CH_2)_n R^8$ であり得；必要に応じて R^3 は、 $-C(O)OR$ または $-C(O)N(R)_2$ であり得る。別の例において、 R^1 は、 $-OR$ またはハロゲンであり； R^2 は、 $(C1-C4)$ -アルキル、 $-OR^8$ 、 $-(CH_2)_n OR^8$ または $-(CH_2)_n O(CH_2)_n R^8$ であり； R^3 は、5 または 6 員のヘテロアリアル、例えば、

30

【化 1 4 2】



である。上記の例の各々に対して、化合物は、本明細書中に記載される基の特定の値を有し得る。

40

【0 1 5 6】

本明細書中に記載されるいずれの実施形態も、別段示されない限り、標識されていない形態ならびに同位体的に標識された形態の化合物にも相当すると意図される。同位体的に標識された化合物は、1 つまたはそれを超える原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いては、本明細書中に与えられる式によって描かれる構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン (phosphorous)、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I が挙げられる。本発明は、本明細書中で定義されるような様々な同位体的に標識された化合物、例えば、 ^3H 、 ^{13}C および ^{14}C などの放射性

50

同位体が存在する化合物を含む。そのような同位体的に標識された化合物は、代謝研究（好ましくは、 ^{14}C ）、反応速度論研究（例えば、 ^2H または ^3H ）、検出技術またはイメージング技術、例えば、ポジトロン放出断層撮影（PET）もしくは単一光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）（薬物または基質の組織分布アッセイを含む）または患者の放射性処置において有用である。特に、 ^{18}F または標識された化合物は、PETまたはSPECT研究にとって特に好ましい場合がある。同位体的に標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグは、通常、容易に入手可能な同位体的に標識された試薬を、同位体的に標識されていない試薬の代わりに用いることによって、下記に記載されるスキームまたは実施例および調製法に開示されている手順を行うことによって調製され得る。

10

【0157】

本明細書中に列挙される任意の個々の実施形態が、式 I、II、III または IV を個別に定義し得るか、または組み合わされることにより、本発明の好ましい実施形態をもたらし得る。

【0158】

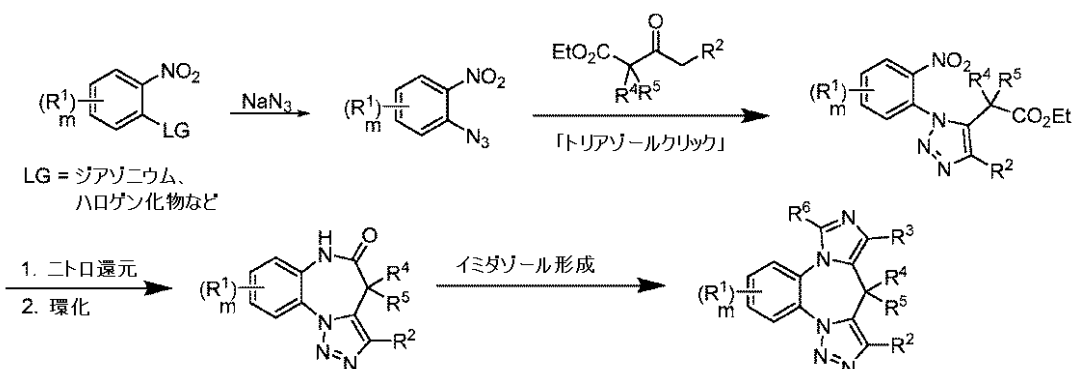
一般的な合成法

本発明の化合物は、通常、当業者に公知の方法によって調製され得る。下記のスキーム 1～10 は、式 I～IV の化合物を調製するための一般的な合成経路を提供している。有機化学の当業者には容易に明らかになるであろう他の等価なスキームを代わりに用いることにより、下記の一般的なスキームによって図示されるような分子の様々な部分を合成してもよい。

20

スキーム 1. X、Y、Z、V および W が 1, 2, 3-トリアゾール環を形成する式 I の化合物、または式 II の化合物の一般的な合成。

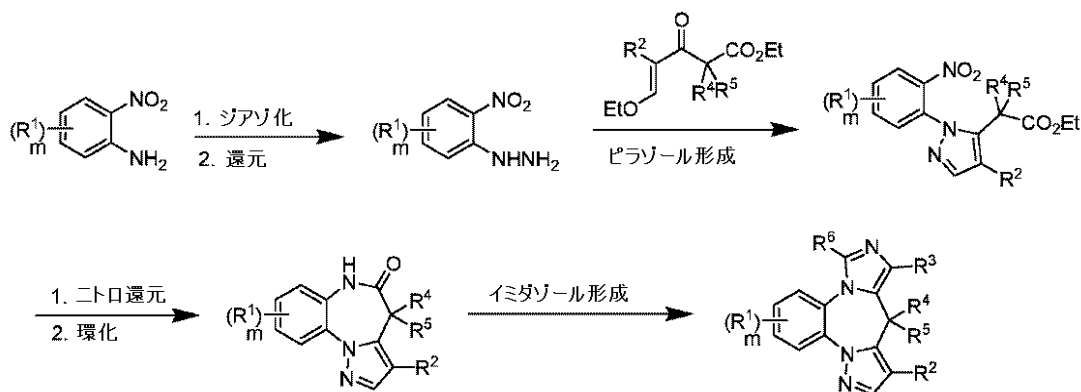
【化 143】



30

スキーム 2. X、Y、Z、V および W がピラゾール環を形成する式 I または II の化合物の一般的な合成。

【化 144】

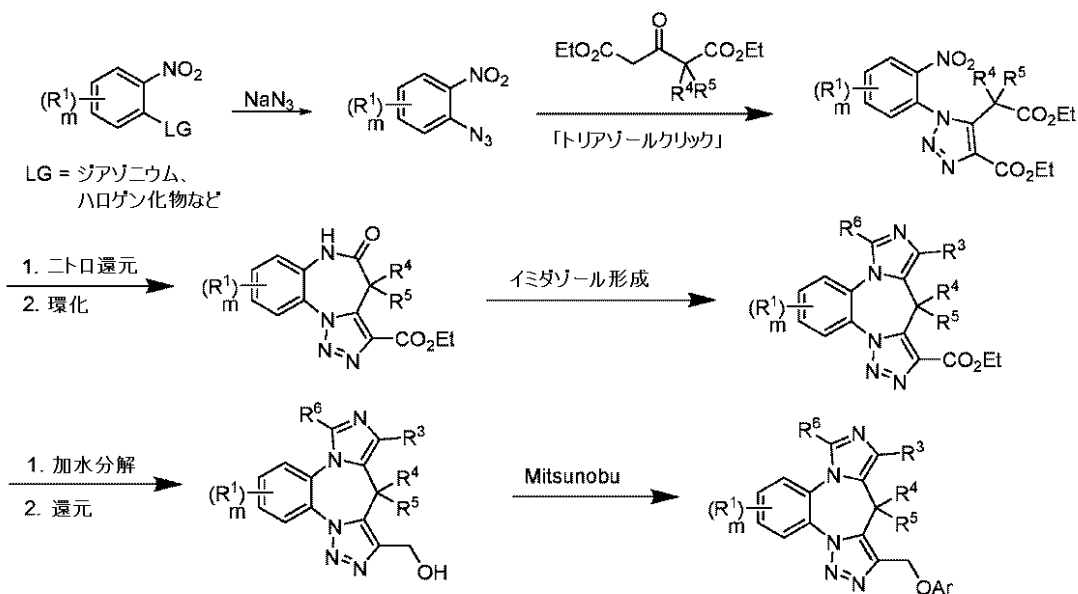


40

スキーム 3. X、Y、Z、V および W がフェノキシ置換 1, 2, 3-トリアゾール環を形成する式 I の化合物、または式 II の化合物の一般的な合成。

50

【化 1 4 5】

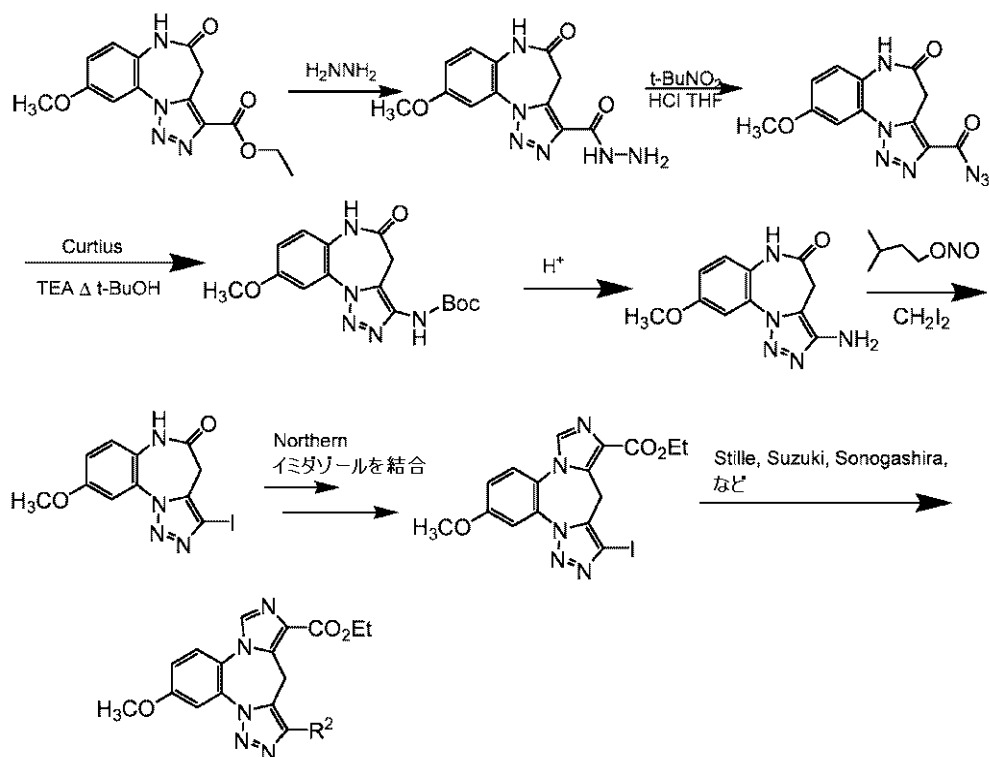


10

スキーム 4. X、Y、Z、V および W によって形成されるトリアゾロ環上での多岐にわたる官能化を可能にする式 I または I I の化合物の一般的な合成。

20

【化 1 4 6】

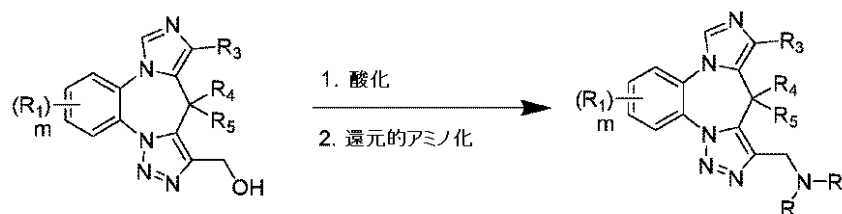


30

40

スキーム 5. X、Y、Z、V および W が、アミノメチル置換 1, 2, 3-トリアゾール環を形成する式 I の化合物、または式 I I の化合物の一般的な合成。

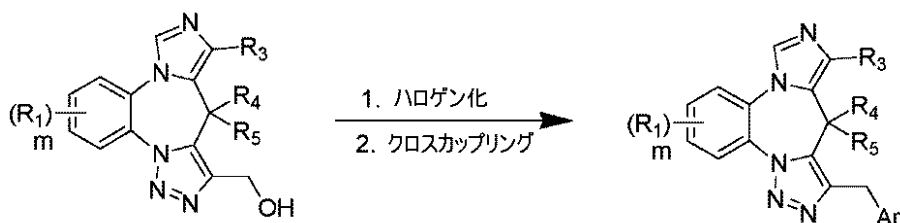
【化 1 4 7】



スキーム 6. X、Y、Z、V および W が、アラルキル置換もしくはヘテロアラルキル置換 1, 2, 3-トリアゾール環を形成する式 I の化合物、または式 I I の化合物の一般的な合成。

10

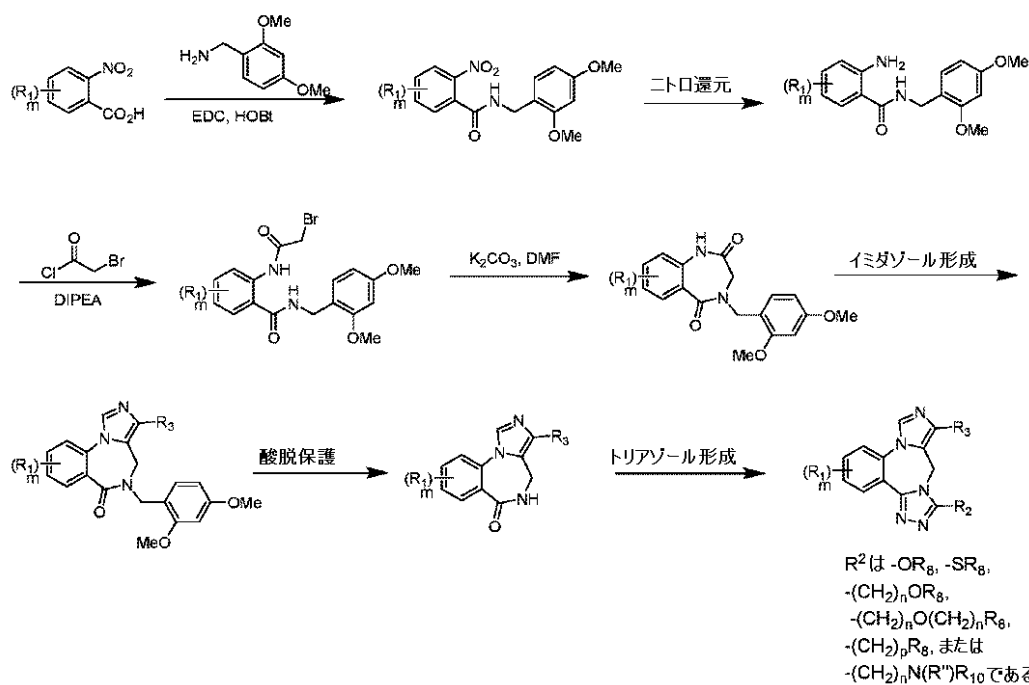
【化 1 4 8】



スキーム 7. X、Y、Z、V および W が、置換 1, 2, 4-トリアゾール環を形成する式 I または I V の化合物の一般的な合成。

20

【化 1 4 9】

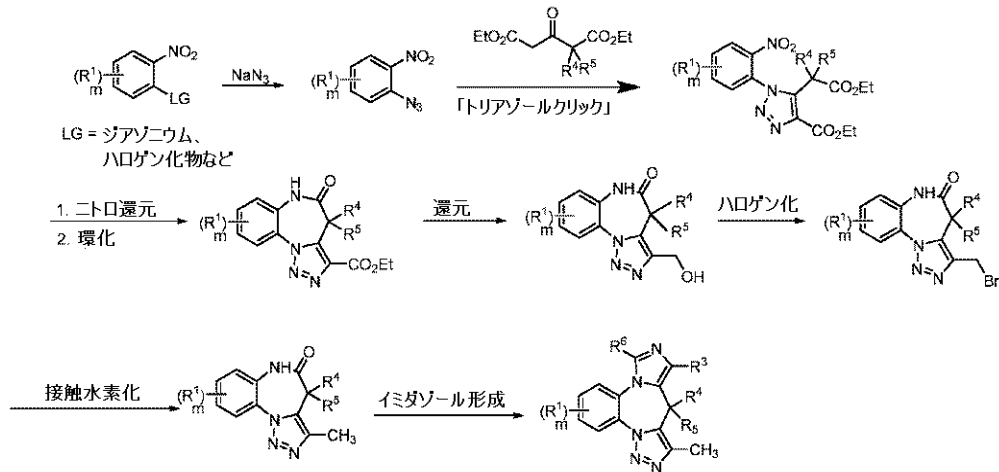


30

40

スキーム 8. X、Y、Z、V および W が、メチル置換 1, 2, 3-トリアゾール環を形成する式 I の化合物、または式 I I の化合物の一般的な合成。

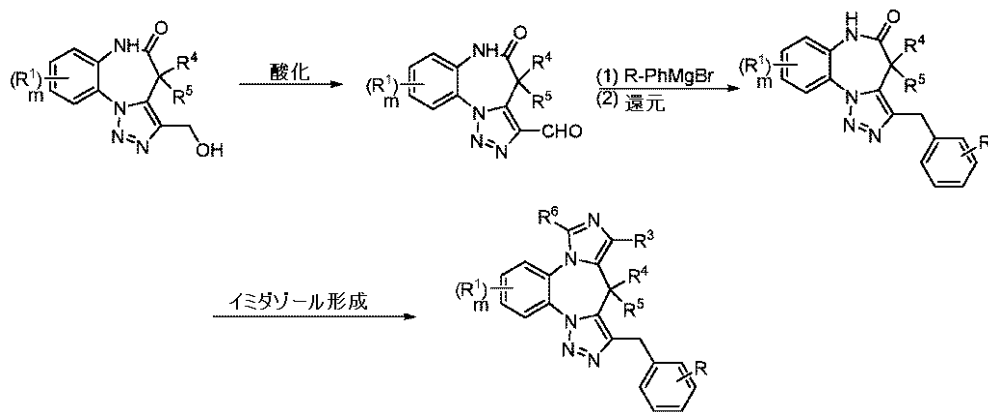
【化 1 5 0】



10

スキーム 9. X、Y、Z、V および W が、ベンジル置換 1, 2, 3-トリアゾール環を形成する式 I の化合物、または式 I I の化合物の一般的な合成。

【化 1 5 1】

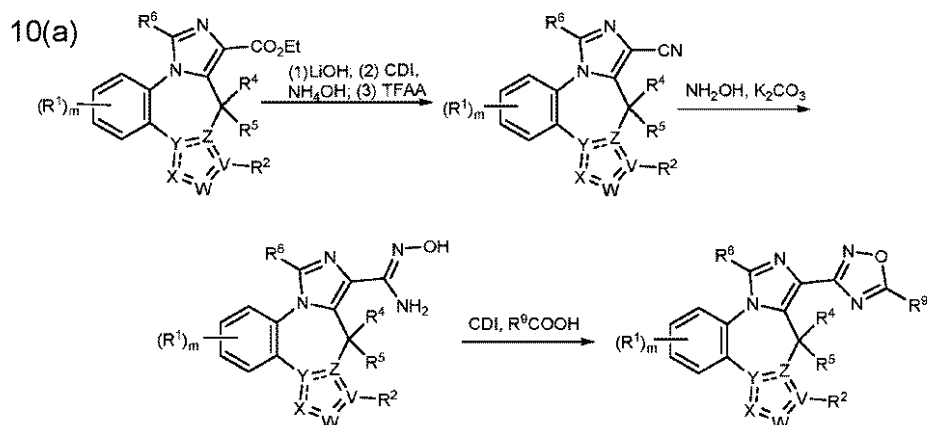


20

スキーム 10. X、Y、Z、V および W が、置換トリアゾール環（例えば、1, 2, 3-トリアゾール環または 1, 2, 4-トリアゾール環）を形成し、上部のイミダゾールが、10 (a) および 10 (b) に図示されるような 1, 2, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 環で置換されている、式 I、I I または I V の化合物の一般的な合成。

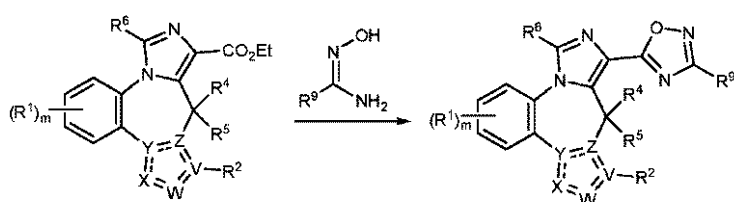
30

【化 1 5 2】



10

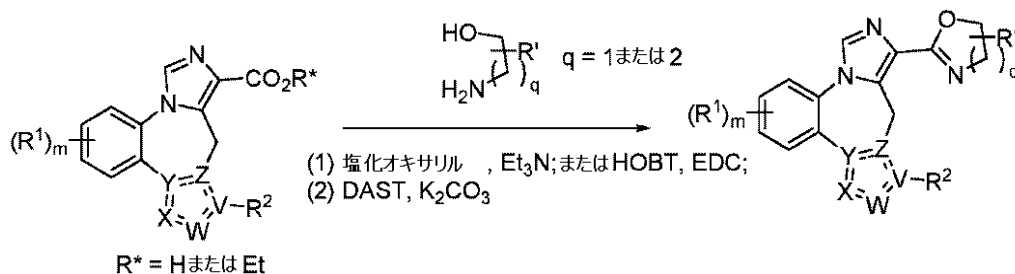
10(b)



20

スキーム 10 a. R³ が必要に応じて置換されたジヒドロオキサゾールまたはオキサジニル環である化合物の一般的な合成が、スキーム 10 a に図示されている。

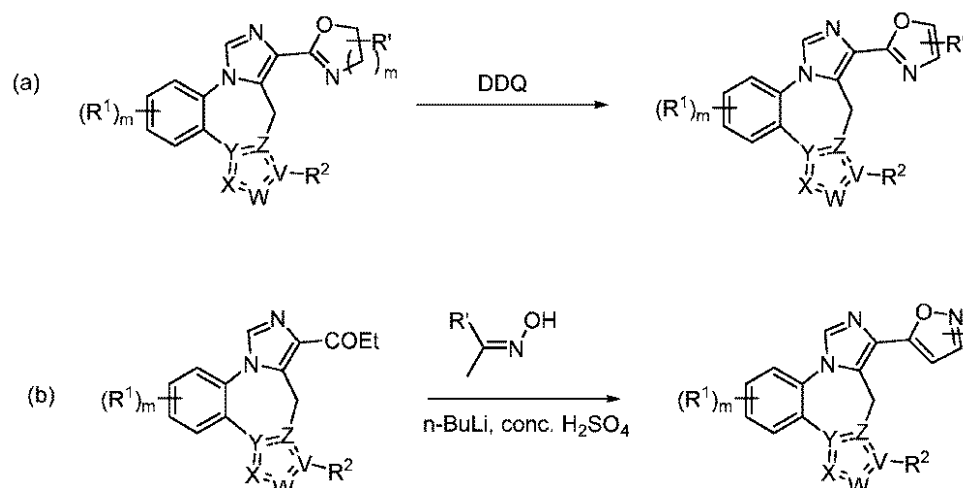
【化 1 5 3】



30

スキーム 10 b (a) および 10 b (b). R³ が必要に応じて置換されたオキサゾールまたはイソオキサゾールである化合物の一般的な合成が、スキーム 10 b (a) および 10 b (b) に図示されている。

【化 1 5 4】



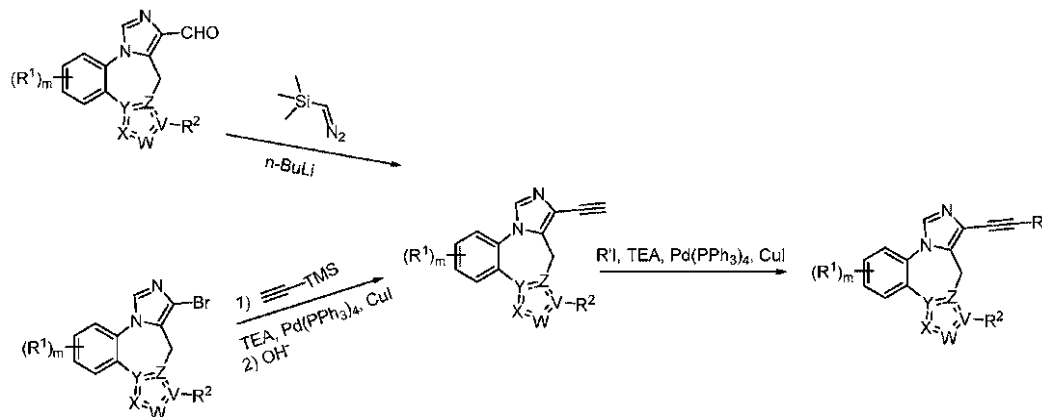
40

スキーム 10 c. R³ が必要に応じて置換されたアルキニル基である化合物の一般的な

50

合成が、スキーム 10 c に図示されている。

【化 155】



10

【0159】

当業者が認識し得るように、上で示されたもの以外の変数を有する式 I ~ I V の化合物は、化学的試薬または合成経路を変更することによって調製され得る。

【0160】

薬学的組成物および投与様式

本発明は、薬学的に受容可能なキャリアおよび式 I ~ I V の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを含む薬学的組成物を提供する。

20

【0161】

本発明の化合物に存在する塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピルおよび塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピルおよび臭化ブチル、ならびにヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピルおよびヨウ化ブチル）；硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチルおよび硫酸ジアミル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチルおよび塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチルおよび臭化ステアリル、ならびにヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチルおよびヨウ化ステアリル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）などのような作用物質で四級化され得る。それにより、水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物が得られる。

30

【0162】

本発明の組成物において使用される化合物および作用物質は、末梢に投与されたとき、好ましくは血液脳関門を容易に透過すべきであることが認識されるだろう。しかしながら、血液脳関門を透過できない化合物は、なおも、中枢神経系に直接、例えば、脳室内経路または他の神経適合性の経路によって、効果的に投与され得る。

【0163】

本発明のいくつかの実施形態において、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R ポジティブアロステリックモジュレーターは、薬学的に受容可能なキャリアとともに製剤化される。これらの組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリアとしては、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、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸と水と塩または電解質との部分グリセリド混合物、例えば、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、コロイドケイ酸、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系の物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるがこれらに限定されない。他の実施形態において、キャリアは、使用されない。例えば、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R アゴニスト（例えば、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A レセプター

40

50

ポジティブアロステリックモジュレーター）は、単独でまたは薬学的製剤（治療的組成物）の構成要素として、投与され得る。 $\alpha 5$ 含有GABA_A Rアゴニスト（例えば、 $\alpha 5$ 含有GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーター）は、ヒト用の医薬において使用するために任意の好都合な方法で投与するために製剤化され得る。

【0164】

いくつかの実施形態において、本発明の治療的方法是、化合物または作用物質の組成物を局所的に（topically）、全身的にまたは局所性に（locally）投与する工程を含む。例えば、本発明の化合物または作用物質の治療的組成物は、例えば、注射（例えば、静脈内、皮下または筋肉内に）、吸入もしくは通気（口または鼻のいずれかを介して）または経口、頬側、舌下、経皮的、経鼻もしくは非経口的投与による投与のために製剤化され得る。本明細書中に記載される化合物または作用物質の組成物は、植込錠もしくはデバイスの一部として製剤化され得るか、または徐放もしくは持続放出のために製剤化され得る。非経口的に投与されるとき、本発明において使用するための化合物または作用物質の治療的組成物は、好ましくは、発熱物質非含有の生理的に受容可能な形態である。手法および製剤化は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PAに見られ得る。

10

【0165】

ある特定の実施形態において、非経口投与に適した薬学的組成物は、 $\alpha 5$ 含有GABA_A Rポジティブアロステリックモジュレーターを、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、その製剤を意図されるレシピエントの血液と等張性にする溶質または懸濁剤もしくは増粘剤を含み得る、1つまたはそれを超える薬学的に受容可能な滅菌された等張性の水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁物またはエマルジョン、あるいは使用の直前に、滅菌された注射可能な溶液または分散液に再構成され得る滅菌された粉末とともに含み得る。本発明の薬学的組成物において使用され得る好適な水性および非水性のキャリアの例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）および好適なそれらの混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料を使用することによって、分散液の場合、要求される粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって、維持され得る。

20

30

【0166】

$\alpha 5$ 含有GABA_A Rポジティブアロステリックモジュレーターを含む組成物は、アジュバント（例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤）も含み得る。様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含めることによって、微生物の作用の防止が確実に得る。等張剤（糖、塩化ナトリウムなど）を組成物に含めることも望ましい場合がある。さらに、注射可能な薬学的形態の長期の吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる作用物質を含めることによって、生じ得る。

【0167】

本発明のある特定の実施形態において、 $\alpha 5$ 含有GABA_A Rポジティブアロステリックモジュレーターを含む組成物は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、舐剤（主成分が風味付けられているもの、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガントを使用する）、散剤、顆粒剤の形態で、または水性もしくは非水性の液体における溶液もしくは懸濁物として、または水中油型もしくは油中水型の液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはトローチ（不活性な基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアを使用する）などとして（これらの各々は、所定の量の $\alpha 5$ 含有GABA_A Rポジティブアロステリックモジュレーターを活性成分として含む）、経口的に投与され得る。

40

【0168】

経口投与用の固形剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）では、

50

α 5 含有 G A B A_A R ポジティブアロステリックモジュレーターを含む 1 つまたはそれを超える組成物は、1 つまたはそれを超える薬学的に受容可能なキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）および／または以下のうちのいずれかと混合され得る：（１）充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸）；（２）結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシア）；（３）湿潤剤（例えば、グリセロール）；（４）崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム）；（５）溶解遅延剤（例えば、パラフィン）；（６）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）；（７）湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）；（８）吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト粘土）；（９）潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物）；および（１０）着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、薬学的組成物は、緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を用いて、軟および硬ゼラチンカプセルにおける充填物としても使用され得る。

10

【 0 1 6 9 】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁物、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、α 5 含有 G A B A_A R ポジティブアロステリックモジュレーターに加えて、当該分野において通常使用される不活性な希釈剤（例えば、水または他の溶媒）、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール（エタノール）、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにそれらの混合物を含み得る。経口組成物は、不活性な希釈剤のほかに、アジュバント（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香味料、着色料、香料および保存剤）も含み得る。

20

【 0 1 7 0 】

懸濁物は、活性な化合物に加えて、懸濁剤（例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル）、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガントならびにそれらの混合物を含み得る。

30

【 0 1 7 1 】

本明細書中に記載されるように、化合物、作用物質およびそれらの組成物は、徐放、制御放出または持続放出となるように投与され得る。用語「持続放出」は、薬学の分野において広く認識されており、長時間（例えば、1 時間を超えるかまたは 1 時間に等しい時間）にわたる（長時間の間ずっとまたは間じゅう）、ある環境へのある剤形からの活性な化合物または作用物質の制御放出のことを指すために本明細書中で使用される。持続放出剤形は、長時間にわたって実質的に一定の速度で薬物を放出し得るか、または実質的に一定量の薬物が、長時間にわたって増加的に放出され得る。本明細書中で使用される用語「持続放出」は、用語「制御放出」、「長期放出」、「持続性放出」、「遅延放出」または「徐放」が薬学において使用されるように、これらの用語を含む。いくつかの実施形態において、持続放出の製剤は、パッチまたはポンプの形態で投与される。

40

【 0 1 7 2 】

医師などの当業者は、本発明の組成物および方法を用いて被験体を処置するために必要とされる α 5 含有 G A B A_A R ポジティブアロステリックモジュレーターの量を容易に決定できる。投与レジメンは、例えば、α 5 含有 G A B A_A R ポジティブアロステリックモジュレーターの作用を改変する様々な因子、疾患の重症度またはステージ、投与経路なら

50

びにその個体に特有の特色、例えば、年齢、体重、サイズおよび認知障害の程度を考慮して、その個体に対して決定され得ることが理解される。

【0173】

体表面積に対する正規化が、用量を種間で外挿するために適切な方法であることは当該分野で周知である。ラットにおいて年齢依存性認知障害を処置する際に使用された投与量からヒト等価用量（HED）を算出するために、式 $HED (mg/kg) = \text{ラットでの用量} (mg/kg) \times 0.16$ が使用され得る（Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Researchを参照のこと）。例えば、その式を使用すると、ラットにおける $10 mg/kg$ の投与量は、ヒトにおける $1.6 mg/kg$ に等価である。この変換は、より一般的な式 $HED = mg/kg$ を単位とする動物用量 $\times (kg$ を単位とする動物の体重 $/ kg$ を単位とするヒトの体重) $^{0.33}$ に基づく。

10

【0174】

本発明のある特定の実施形態において、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R ポジティブアロステリックモジュレーターの用量は、 $0.0001 \sim 100 mg/kg$ / 日である（これは、 $70 kg$ の代表的なヒト被験体を考慮すると、 $0.007 \sim 7000 mg$ / 日である）。

【0175】

本発明のある特定の実施形態において、投与の間隔は、12 または 24 時間毎に 1 回である。より低い頻度の間隔での投与、例えば、6 時間毎に 1 回も使用してもよい。

20

【0176】

植込錠、デバイスまたは徐放製剤もしくは持続放出製剤によって投与される場合、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R ポジティブアロステリックモジュレーターは、1 回、または必要に応じて、患者の生涯を通じて定期的に 1 回もしくはそれを超える回数、投与され得る。臨床適用のためのこれらの投与間隔の中間またはそれよりも短い他の投与間隔も使用してよく、それは、本発明の方法に従って当業者によって決定され得る。

【0177】

所望の投与時間は、当業者が慣用的な実験を行うことによって決定され得る。例えば、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R ポジティブアロステリックモジュレーターは、1～4 週間、1～3 ヶ月間、3～6 ヶ月間、6～12 ヶ月間、1～2 年間またはそれを超える期間にわたって、患者の生涯まで投与され得る。

30

【0178】

本発明の組成物は、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R ポジティブアロステリックモジュレーターに加えて、他の治療的に有用な作用物質も含み得る。これらの他の治療的に有用な作用物質は、本発明の方法に従って、単一の製剤で、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R ポジティブアロステリックモジュレーターと同時にまたは連続的に投与され得る。

【0179】

本明細書中に記載される組成物は、取り組まれている用途にとって適切であるように、適応され、改変され得ること、および本明細書中に記載される組成物は、他の好適な用途において使用され得ることは、当業者によって理解されるだろう。例えば、本願の組成物は、第 2 の治療剤をさらに含み得る。そのような他の添加および改変は、本発明の範囲から逸脱しない。

40

【0180】

抗精神病薬を含む薬学的組成物

本願の化合物または組成物は、統合失調症もしくは双極性障害（例えば、躁病）を有するかまたはそのリスクのある被験体における前記統合失調症または双極性障害に関連する認知障害を処置する際に、抗精神病薬と併用して使用され得る。本発明の方法および組成物において有用な抗精神病薬またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形には、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の両方が含まれる。いくつかの実施形態

50

において、本発明の化合物または組成物は、統合失調症に関連する、1つまたはそれを超える陽性症状および／または陰性症状ならびに認知障害を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物または組成物は、双極性障害（特に、躁病）に関連する、1つまたはそれを超える症状ならびに認知障害を処置するために使用され得る。本発明のいくつかの実施形態において、本発明の化合物または組成物は、前記被験体において統合失調症または双極性障害（特に、躁病）の認知障害を予防するかまたはその進行を遅延させる。

【0181】

いくつかの実施形態において、本発明において使用するために適した抗精神病薬は、非定型抗精神病薬から選択される。そのような非定型抗精神病薬としては、例えば、米国特許第4,734,416号；同第5,006,528号；同第4,145,434号；同第5,763,476号；同第3,539,573号；同第5,229,382号；同第5,532,372号；同第4,879,288号；同第4,804,663号；同第4,710,500号；同第4,831,031号；および同第5,312,925号；ならびに欧州特許EP402644および同EP368388に開示されているもの、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形が挙げられるがこれらに限定されない。

【0182】

いくつかの実施形態において、本発明において使用するために適した非定型抗精神病薬としては、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、ルラシドン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドンおよびジブラシドン、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書中の使用に適した抗精神病薬は、アリピプラゾール（Bristol-Myers Squibb）、オランザピン（Lilly）およびジブラシドン（Pfizer）、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形から選択される。

【0183】

いくつかの実施形態において、本発明において使用するために適した抗精神病薬は、アセプロマジン、ベンペリドール、ブロマゼパム、ブロムペリドール、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロチアピン、シアメマジン、ジアゼパム、ジキシラジン、ドロペリドール、フルペンチキソール、フルフェナジン、フルスピリレン、ハロペリドール、ヘプタミノール、ヨウ化イソプロパミド、レボメプロマジン、レボスルピリド、ロキサピン、メルベロン、メソリダジン、モリンドン、オキシペルチン、オキシプロテピン（oxyprothepine）、ペンフルリドール、ペラジン、ペリシアジン、ペルフェナジン、ピモジド、ピパンペロン、ピボチアジン、プロクロルペラジン、プロマジン、プロメタジン、プロチペンジル、ピリドキシン、スルピリド、スルトプリド、テトラベナジン、チオプロペラジン、チオリダジン、チアプリド、チオチキセン、トリフロペラジン、トリフルプロマジン、トリヘキシフェニジルおよびズクロペンチキソール、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形を含むがこれらに限定されない定型抗精神病薬である。

【0184】

本発明のいくつかの実施形態において、抗精神病薬またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、ドーパミン作動薬（例えば、ドーパミンD₁レセプターアンタゴニストまたはアゴニスト、ドーパミンD₂レセプターアンタゴニストまたは部分的アゴニスト、ドーパミンD₃レセプターアンタゴニストまたは部分的アゴニスト、ドーパミンD₄レセプターアンタゴニスト）、グルタミン酸作動薬、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）レセプターポジティブアロステリックモジュレーター、グリシン再取り込み阻害剤、グルタミン酸再取り込み阻害剤、代謝調節型グルタミン酸レセプター（mGluR）アゴニストまたはポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）（例えば、mGluR2/3アゴニストまたはPAM）、グルタミン酸レセプターglur

10

20

30

40

50

5 ポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）、M1 ムスカリン性アセチルコリンレセプター（mAChR）ポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）、ヒスタミンH3レセプターアンタゴニスト、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸（AMPA）／カニンニン酸レセプターアンタゴニスト、アンパカイン（ampakines）（CX-516）、グルタチオンプロドラッグ、ノルアドレナリン作動薬（例えば、アルファ-2アドレナリンレセプターアゴニストまたはアンタゴニストおよびカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤）、セロトニンレセプターモジュレーター（例えば、5-HT_{2A}レセプターアンタゴニスト、5-HT_{1A}レセプター部分的アゴニスト、5-HT_{2C}アゴニストおよび5-HT₆アンタゴニスト、セロトニン2CAゴニスト）、コリン作動薬（例えば、アルファ-7ニコチンレセプターアゴニストまたはPAM、アルファ-4-ベータ2ニコチンレセプターアゴニスト、ニコチンレセプターのアロステリックモジュレーターおよびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ムスカリンレセプターアゴニストおよびアンタゴニスト）、カンナビノイドCB1アンタゴニスト、ニューロキニン3アンタゴニスト、ニューロテンシンアゴニスト、モノアミノオキシダーゼ（MAO）B阻害剤、PDE10阻害剤、神経型一酸化窒素合成酵素（nNOS）阻害剤、神経ステロイドならびに神経栄養因子である化合物から選択され得る。

10

【0185】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるような $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーターおよび本明細書中に記載されるような抗精神病薬、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、同時にもしくは連続的に、または単一の製剤もしくは共に包装された別個の製剤で、投与される。他の実施形態において、 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーターおよび抗精神病薬、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、異なる経路を介して投与される。本明細書中で使用されるとき、「併用」には、これらの製剤または投与経路のいずれかによる投与が含まれる。

20

【0186】

メマンチンを含む薬学的組成物

本願の化合物または組成物は、中枢神経系（CNS）障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体またはそのリスクがある被験体（加齢性認知障害、軽度認知障害（MCI）、健忘性MCI、加齢性記憶障害（AAMI）、加齢性認知低下（ARCD）、認知症、アルツハイマー病（AD）、前駆AD、外傷後ストレス障害（PTSD）、統合失調症または双極性障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびがん治療に関連する認知障害を有するかまたはそのリスクがある被験体を含むがこれらに限定されない）における中枢神経系（CNS）障害に関連する認知障害を処置する際に、メマンチンまたはその誘導体もしくはアナログと併用して使用され得る。

30

【0187】

メマンチンは、3, 5-ジメチルアダマンタン-1-アミンまたは3, 5-ジメチルトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン-1-アミンとしても化学的に知られ、中程度の親和性を有する不競合的なN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）レセプターアンタゴニストである。メマンチンの商標名としては、Axura（登録商標）およびAkatinol（登録商標）（Merz）、Namenda（登録商標）（Forest Laboratories）、Ebixa（登録商標）およびAbixa（登録商標）（Lundbeck）ならびにMemox（登録商標）（Unipharm）が挙げられる。メマンチンは、現在、米国および世界中の42を超える国において入手可能である。メマンチンは、米国において、中程度から重度のアルツハイマー病（AD）を最大28mg／日の用量で処置することについて承認されている。本発明において有用なメマンチンならびにその誘導体およびアナログのいくつかは、米国特許第3, 391, 142号；同第4, 122, 193号；同第4, 273, 774号；および同第5, 061, 703号（これらのすべてが参照により本明細書に援用される）に開示されている。本発明において

40

50

有用な他のメマンチン誘導体またはメマンチンアナログとしては、米国特許出願公開US 20040087658、US 20050113458、US 20060205822、US 20090081259、US 20090124659およびUS 20100227852；欧州特許出願公開EP 2260839A2；欧州特許EP 1682109B1；およびPCT出願公開WO 2005079779（これらのすべてが参照により本明細書中に援用される）に開示されている化合物が挙げられるがこれらに限定されない。本発明において使用されるとき、メマンチンには、メマンチンならびにその誘導体およびアナログ、ならびにそれらの水和物、多形、プロドラッグ、塩および溶媒和物が含まれる。本明細書中で使用されるとき、メマンチンには、メマンチンまたはその誘導体もしくはアナログあるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形またはプロドラッグを含む組成物も含まれ、ここで、その組成物は、必要に応じて、少なくとも1つのさらなる治療剤（例えば、CNS障害またはそれに関連する認知障害を処置するのに有用な治療剤）をさらに含む。いくつかの実施形態において、本発明において使用するために適したメマンチン組成物は、メマンチンおよびドネペジル（商品名A r i c e p t）である第2の治療剤を含む。

10

【0188】

本発明の他の実施形態において、 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーターおよびメマンチン（またはメマンチン誘導体／アナログ）またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形もしくはプロドラッグは、同時にもしくは連続的に、または単一の製剤もしくは共に包装された別個の製剤で、投与される。他の実施形態において、 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーターおよびメマンチン（またはメマンチン誘導体／アナログ）またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形もしくはプロドラッグは、異なる経路を介して投与される。本明細書中で使用されるとき、「併用」には、これらの製剤または投与経路のいずれかによる投与が含まれる。

20

【0189】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（AChE-I）を含む薬学的組成物

本願の化合物または組成物は、中枢神経系（CNS）障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体またはそのリスクがある被験体（加齢性認知障害、軽度認知障害（MCI）、健忘性MCI、加齢性記憶障害（AAMI）、加齢性認知低下（ARCD）、認知症、アルツハイマー病（AD）、前駆AD、外傷後ストレス障害（PTSD）、統合失調症または双極性障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびがん治療に関連する認知障害を有するかまたはそのリスクがある被験体を含むがこれらに限定されない）における中枢神経系（CNS）障害に関連する認知障害を処置する際にアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と併用して使用され得る。

30

【0190】

当業者に公知のAChE-Iは、（i）可逆的な非競合的阻害剤または可逆的な競合的阻害剤、（ii）不可逆的な阻害剤、および／または（iii）準不可逆的な阻害剤のサブカテゴリーに属し得る。

【0191】

ある特定の実施形態において、本発明において有用なAChE-Iとしては、PCT出願WO 2014039920およびWO 2002032412；欧州特許第468187号；同第481429-A号；および米国特許第4,816,456号；同第4,895,841号；同第5,041,455号；同第5,106,856号；同第5,602,176号；同第6,677,330号；同第7,340,299号；同第7,635,709号；同第8,058,268号；同第8,741,808号；および同第8,853,219号（これらのすべてが参照により本明細書中に援用される）に記載されているものが挙げられる。

40

【0192】

ある特定の実施形態において、本発明に従って使用され得る代表的なAChE-Iとし

50

ては、ウンゲレミン (ungeremine)、ラドスチギル、デメカリウム、エコチオフェート (Phospholine)、エドロホニウム (Tensilon)、タクリン (Cognex)、プラリドキシム (2-PAM)、ピリドスチグミン (Mestinon)、フィズスチグミン (セリン、Antilirium)、アンベノニウム (abmenonium) (Mytelase)、ガランタミン (Reminyl、Razadyne)、リバスチグミン (Exelon、SZD-ENA-713)、Huperzine A、Icopezil、ネオスチグミン (Prostigmin、Vagostigmin)、Ariccept (Donepezil、E2020)、Lactucopirine、モノアミンアクリジンならびにそれらの誘導体、ピペリジンおよびピペラジン誘導体、N-ベンジル-ピペリジン誘導体、ピペリジニル-アルカノイルヘテロ環式化合物、4-(1-ベンジル-ピペリジル)置換縮合キノリン誘導体および環状アミド誘導体が挙げられるがこれらに限定されない。他の代表的なAChE-Iとしては、カルバメートおよびオルガノホスホネート化合物、例えば、Metrifonate (Trichlorfon) が挙げられる。ガランタミンなどのベンゾアゼピノール (Benzazepinols) もまた、有用なAChE-Iである。いくつかの実施形態において、本願の化合物および組成物との併用において使用するために適したAChE-Iとしては、Donepezil (アリセプト)、Galantamine (ラザジン (razadyne)) またはRivastigmine (エクセロン) が挙げられる。

10

【0193】

本発明の他の実施形態において、 $\alpha 5$ 含有GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーターおよびAChE-Iまたはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形もしくはプロドラッグは、同時にもしくは連続的に、または単一の製剤でもしくは共に包装された別個の製剤で、投与される。他の実施形態において、 $\alpha 5$ 含有GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーターおよびAChE-Iまたはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形もしくはプロドラッグは、異なる経路を介して投与される。本明細書中で使用されるとき、「併用」には、これらの製剤または投与経路のいずれかによる投与が含まれる。

20

【0194】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物および組成物は、医薬として使用するためのものである。いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、CNS障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体またはそのリスクがある被験体における前記認知障害を処置するのに使用するためのものである。いくつかの実施形態において、CNS障害に関連する認知障害としては、限定されないが、加齢性認知障害、軽度認知障害 (MCI)、健忘性MCI (aMCI)、加齢性記憶障害 (AAMI)、加齢性認知低下 (ARCD)、認知症、アルツハイマー病 (AD)、前駆AD、外傷後ストレス障害 (PTSD)、統合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病 (PD)、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖が挙げられる。

30

【0195】

いくつかの実施形態において、本願は、CNS障害に関連する認知障害の処置を必要とする被験体またはそのリスクがある被験体における前記認知障害の処置のための医薬の調製における、本明細書中に記載される化合物または組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、CNS障害に関連する認知障害としては、限定されないが、加齢性認知障害、軽度認知障害 (MCI)、健忘性MCI (aMCI)、加齢性記憶障害 (AAMI)、加齢性認知低下 (ARCD)、認知症、アルツハイマー病 (AD)、前駆AD、外傷後ストレス障害 (PTSD)、統合失調症、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、がん治療に関連する認知障害、精神遅滞、パーキンソン病 (PD)、自閉症スペクトラム障害、脆弱X障害、レット症候群、強迫行動および物質嗜癖が挙げられる。

40

【0196】

認知障害を評価する方法

50

動物モデルは、CNS障害に関連する認知障害に対する処置を開発するためおよび評価するために重要な手段として働く。動物モデルにおいて認知障害を特徴付ける特徴は、通常、ヒトにおける認知障害にまで及ぶ。したがって、そのような動物モデルにおける有効性は、ヒトにおける有効性を予測すると期待される。CNS障害に対する動物モデルにおける認知障害の程度、および前記CNS障害に対する処置方法の有効性は、種々の認知テストを用いて試験され得、確かめられ得る。

【0197】

放射状迷路 (RAM) 行動タスクは、具体的には空間記憶を検査する認知テストの一例である (Chappellら、Neuropharmacology 37:481-487, 1998)。RAM装置は、例えば、等距離で配置された8本の走路 (arm) からなる。迷路の走路は、中央プラットフォームの各面から突き出ている。各走路の遠位末端に食物のくぼみが配置されている。食物が報酬として用いられる。任意の走路への進入を妨げるためにブロックを置くことができる。その装置の周囲に数多くの追加の迷路の手がかりを提供する場合もある。馴化期および訓練期の後、コントロール化合物または試験化合物で処置された条件下において、被験体の空間記憶をRAMにおいて試験し得る。そのテストの一部として、被験体は、試行の前に、ビヒクルコントロールまたは一連の投与量のうちの1つの試験化合物で予め処置される。各試行の始めに、8方向迷路の、あるサブセットの方向が遮断される。被験体は、試行のこの最初の「情報期」の間に立入りが許された遮断されていない走路において食物を得ることができる。次いで、被験体は、情報期と、迷路上の障壁が取り除かれているため8本すべての走路に立入りが可能なその後の「記銘検査」との間に、遅延時間の期間、例えば、60秒の遅延時間、15分の遅延時間、1時間の遅延時間、2時間の遅延時間、6時間の遅延時間、24時間の遅延時間またはそれを超える遅延時間にわたって、迷路から取り出される。その遅延時間の期間の後、被験体は、中央プラットフォーム (以前に遮断されていた走路に対する障壁は取り除かれた状態) に戻され、この試行記銘検査期の間、残りの食物の報酬を得ることが可能である。遮断された走路がどれであるかおよびその配置は、試行ごとに変更する。被験体が記銘検査期の間に犯す「誤り」の数を追跡する。被験体が、その試行の遅延時間の前の構成部分において食物がすでに回収された走路に進入した場合、または被験体が、遅延時間後のセッションにおいて、すでに訪れていた走路に再訪した場合、その試行において誤りが生じる。より少ない誤りの数は、より優れた空間記憶を示唆し得る。次いで、様々な試験化合物の処置レジメンにおいて試験被験体が犯した誤りの数は、CNS障害に関連する認知障害の処置の際のその試験化合物の有効性についてなぞらえることができる。

【0198】

CNS障害モデル動物の認知障害に対する試験化合物の効果を評価するために使用され得る別の認知テストは、モーリス水迷路である。水迷路は、迷路に対して新規のパターンセットで囲まれたプールである。水迷路に対する訓練プロトコルは、海馬依存性であると示された改変された水迷路タスクに基づき得る (de Hozら、Eur. J. Neurosci., 22:745-54, 2005; Steele and Morris, Hippocampus 9:118-36, 1999)。プールの表面の下に隠された水中に沈んだ逃避プラットフォームの位置を捜し当てるように被験体を訓練する。訓練試行中、被験体を、プールの周辺部のランダムな開始位置から迷路 (プール) に放す。開始位置は、試行ごとに変更する。被験体が、設定時間内に逃避プラットフォームの位置を捜し当てなかった場合、実験者は、プラットフォームの位置を「教える」ために、被験体をプラットフォームに導き、プラットフォームの上に載せる。最後の訓練試行の後の遅延時間の期間の後、逃避プラットフォームの非存在下における記銘検査を行って、空間記憶を評価する。例えば、そのマウスが (今は存在しない) 逃避プラットフォームの位置で過ごす時間またはその位置を横断する回数によって計測されるとき、その位置に対する被験体の優先レベルは、より優れた空間記憶、すなわち、認知障害の処置を示唆する。次いで、異なる処置条件下での逃避プラットフォームの位置に対する優先度は、CNS障害に関連する認知障害の処置における試験化合物の有効性についてなぞらえることができる。

【0199】

ヒトにおいて認知機能を評価するための当該分野で公知の様々なテストが存在し、それらとしては、例えば、臨床全般印象変化尺度（CIBIC-plus 尺度）；ミニメンタルステート検査（MMSE）；神経精神症状評価（NPI）；臨床的認知症尺度（CDR）；ケンブリッジ神経心理学的検査バッテリー（CANTAB）；サンド老年者臨床評価（SCAG）、ブシュケ選択式回想テスト（Buschke and Fuld, 1974）；言語性対連合サブテスト；論理的記憶サブテスト；ウェクスラー記憶検査改訂版（WMS-R）の視覚的再現サブテスト（Wechsler, 1997）；ベントン視覚保持テスト、または作業記憶、処理速度、注意、言語学習、視覚学習、推論および問題解決ならびに社会的認知の検査を含むMATRICSコンセンサス神経心理学的検査バッテリーであるがこれらに限定されない。Folsteinら、J Psychiatric Res 12:189-98, (1975)；Robbinsら、Dementia 5:266-81, (1994)；Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964)；Klugerら、J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999)；Marquisら、2002およびMasurら、1994を参照のこと。Buchanan, R. W., Keefe, R. S. E., Umbricht, D., Green, M. F., Laughren, T., and Marder, S. R. (2011) The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bul 1. 37, 1209-1217も参照のこと。ヒトにおける認知テストの別の例は、明示的な3肢強制選択法である。このテストでは、被験体に、3つのタイプの画像対：同様の対、同一の対および無関係の対照物（foils）の混合物からなるありふれた物体のカラー写真を提示する。似ている物体の対の2つ目のものは、「おとり」と称される。これらの画像対は、完全にランダム化されており、一連の画像として1つ1つ提示される。被験体に、見た物体が新しいものか、古いものか、または似ているものかについて判断するように指示する。おとり刺激の提示に対する「似ている」という反応は、被験体による記憶検索の成功を示唆する。対照的に、おとり刺激を「古い」または「新しい」とみなすのは、正しい記憶検索が生じなかったことを示唆する。

10

20

30

【0200】

認知能力の評価に加えて、被験体の脳における代用変化（surrogate change）を評価することによって、加齢性認知障害および認知症の進行ならびに加齢性認知障害から認知症への変換がモニターされ得る。代用変化としては、局所脳体積の変化、貫通線維の分解、ならびに安静状態fMRI（R-fMRI）およびフルオロデオキシグルコースポジトロン放出断層撮影法（FDG-PET）を通じて脳機能に見られる変化が挙げられるがこれらに限定されない。加齢性認知障害および認知症の進行のモニタリングにおいて有用な局所脳体積の例としては、海馬体積の減少および嗅内皮質の体積または厚さの減少が挙げられる。これらの体積は、例えばMRIによって、被験体において計測され得る。Aisenら、Alzheimer's & Dementia 6:239-246 (2010)。貫通線維の分解は、年齢ならびに認知機能の低下に関係があると示されている。例えば、より多くの貫通線維の分解を有する高齢者は、海馬依存性の記憶検査の成績がより不良である傾向がある。貫通線維の分解は、超高分解能拡散テンソル画像（DTI）を通じて被験体においてモニターされ得る。Yassaら、PNAS 107:12687-12691 (2010)。安静状態fMRI（R-fMRI）は、安静時の脳を画像化すること、および機能的に関連する領域間に一時的に相関のある、fMRI信号の大振幅の自発的な低周波（ $< 0.1 \text{ Hz}$ ）変動を記録することを含む。シードベースの（Seed-based）機能的結合、信号の独立成分分析および／または周波数領域解析を用いることにより、脳領域間、特に、それらの結合が年齢とともに高まるかまたは弱まる領域間の機能的結合、ならびに認知障害および／または認知症の程度が明らかに

40

50

なる。FDG-PETは、脳における局所代謝活性の尺度としてFDGの取り込みを用いる。後帯状皮質（posterior cingulate cortex）、側頭頭頂皮質および前頭連合野などの領域におけるFDGの取り込みの減少は、認知低下および認知症の程度に関係すると示されている。Aisenら、Alzheimer's & Dementia 6:239-246 (2010)、Herholzら、NeuroImage 17:302-316 (2002)。

【0201】

加齢性認知障害

本発明は、 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター（すなわち、本発明の化合物）（例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの）を使用して加齢性認知障害またはそのリスクを処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、加齢性認知障害の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、加齢性認知障害に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、加齢性認知障害の処置は、加齢性認知障害（MCI、ARCDおよびAMIを含むがこれらに限定されない）から認知症（例えば、AD）への変換の遅延を含む。上記方法および組成物は、MCI、ARCDおよびAMIなどの病状における加齢性認知障害またはそのリスクを処置する際の臨床適用においてヒト患者に対して使用され得る。その組成物の用量およびその方法に対する投与間隔は、本明細書中に記載されるとき、それらの適用において安全かつ効果的なものである。本発明のいくつかの実施形態において、加齢性認知障害を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。

【0202】

いくつかの実施形態において、本発明の方法および組成物によって処置される被験体は、加齢性認知障害を示しているか、またはそのような障害のリスクがある。いくつかの実施形態において、加齢性認知障害には、加齢性記憶障害（AMI）、軽度認知障害（MCI）および加齢性認知低下（ARCD）が含まれるがこれらに限定されない。

【0203】

動物モデルは、そのような加齢性認知障害に対する処置を開発するためおよび評価するために重要な手段として働く。動物モデルにおいて加齢性認知障害を特徴付ける特徴は、通常、ヒトにおける加齢性認知障害にまで及ぶ。したがって、そのような動物モデルにおける有効性は、ヒトにおける有効性を予測すると期待される。

【0204】

加齢性認知障害の様々な動物モデルが、当該分野で公知である。例えば、大規模な行動の特徴付けによって、高齢のLong-Evansラットの非近交種において天然に存在する形態の認知障害が特定された（Charles River Laboratories; Gallagherら、Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993)）。モーリス水迷路（MWM）を用いた行動評価では、ラットは、迷路を取り囲む空間手掛かりの配置によって導かれる逃避プラットフォームの位置を学習し、記憶する。この能力の認知上の根拠（cognitive basis of performance）は、逃避プラットフォームの位置を捜す際の動物の空間的偏りの測定を用いるプローブ試行において検査される。研究集団の中の高齢ラットは、目に見えるプラットフォームまで泳ぐことには差し支えないが、プラットフォームを隠して空間的情報の使用を求めると、年齢依存性機能障害が検出される。非近交系のLong-Evans系の個々の高齢ラットに対する成績は、大きく異なる。例えば、ある割合のそれらのラットは、若齢成体に匹敵する成績を残す。しかしながら、およそ40~50%は、若齢の成績の範囲から外れる。この高齢ラット間のばらつきは、信頼性のある個体差を反映する。した

がって、高齢集団内において、一部の動物は、認知障害があり、高齢障害（AI）と指摘され、他の動物は、障害がなく、高齢非障害（aged-unimpaired）（AU）と指摘される。例えば、Colomboら、Proc. Natl. Acad. Sci. 94:14195-14199, (1997); Gallagher and Burwell, Neurobiol. Aging 10:691-708, (1989); Gallagherら、Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993); Rapp and Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93:9926-9930, (1996); Nicolleら、Neuroscience 74:741-756, (1996); Nicolleら、J. Neurosci. 19:9604-9610, (1999); 国際特許公開WO2007/019312 および国際特許公開WO2004/048551を参照のこと。そのような加齢性認知障害の動物モデルは、加齢性認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性をアッセイするために使用され得る。

10

【0205】

加齢性認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるようなモーリス水迷路および放射状迷路を含む種々の認知テストを用いて評価され得る。

【0206】

認知症

本発明は、 $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター（例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの）を使用して認知症を処置するための方法および組成物も提供する。ある特定の実施形態において、処置は、認知症の予防または認知症の進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、認知症に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害である。本発明のいくつかの実施形態において、認知症を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。ある特定の実施形態において、認知症は、アルツハイマー病（AD）、血管性認知症、レビー小体型認知症または大脳皮質基底核変性症である。上記方法および組成物は、認知症を処置する際の臨床適用においてヒト患者に対して使用され得る。その組成物の用量およびその方法に対する投与間隔は、本明細書中に記載されるとき、それらの適用において安全かつ効果的なものである。

20

30

【0207】

動物モデルは、認知症に対する処置を開発するためおよび評価するために重要な手段として働く。動物モデルにおいて認知症を特徴付ける特徴は、通常、ヒトにおける認知症にまで及ぶ。したがって、そのような動物モデルにおける有効性は、ヒトにおける有効性を予測すると期待される。認知症の様々な動物モデルが、当該分野で公知であり、例えば、PDAPP、Tg2576、APP23、TgCRND8、J20、hPS2 TgおよびAPP+PS1トランスジェニックマウスである。Sankaranarayanan, Curr. Top. Medicinal Chem. 6:609-627, 2006; Kobayashiら、Genes Brain Behav. 4:173-196, 2005; Ashe and Zahns, Neuron. 66:631-45, 2010。そのような認知症の動物モデルは、認知症の処置における本発明の方法および組成物の有効性をアッセイするために使用され得る。

40

【0208】

認知症または認知症に関連する認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いて、認知症の動物モデルならびに認知症を有するヒト被験体において評価され得る。

50

【0209】

外傷後ストレス障害

本発明は、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーター（例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの）を使用して外傷後ストレス障害（PTSD）を処置するための方法および組成物も提供する。ある特定の実施形態において、処置は、PTSDの予防またはPTSDの進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、PTSDに関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害である。本発明のいくつかの実施形態において、PTSDを有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。上記方法および組成物は、PTSDを処置する際の臨床適用においてヒト患者に対して使用され得る。その組成物の用量およびその方法に対する投与間隔は、本明細書中に記載されるとき、それらの適用において安全かつ効果的なものである。

10

【0210】

PTSDを有する患者（および、それほどではないにせよ外傷に曝されたPTSDを有しない患者）は、より小さい海馬体積を有する（Woonら、Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych. 34, 1181-1188; Wangら、Arch. Gen. Psychiatry 67: 296-303, 2010）。PTSDは、損なわれた認知能力にも関連する。PTSDを有する高齢の個体は、コントロール患者と比べて認知能力の低下が大きく（Yehudaら、Bio. Psych. 60: 714-721, 2006）、認知症を発症する可能性が高い（Yaffeら、Arch. Gen. Psych. 678: 608-613, 2010）。

20

【0211】

動物モデルは、PTSDに対する処置を開発するためおよび評価するために重要な手段として働く。動物モデルにおいてPTSDを特徴付ける特徴は、通常、ヒトにおけるPTSDにまで及ぶ。したがって、そのような動物モデルにおける有効性は、ヒトにおける有効性を予測すると期待される。PTSDの様々な動物モデルが、当該分野で公知である。

30

【0212】

PTSDのラットモデルの1つは、時間依存性感作（TDS）である。TDSは、動物を苛酷なストレスイベントに曝露した後の、その事前のストレスの状況想起（situational reminder）を含む。以下は、TDSの一例である。ラットに拘束具をつけ、次いでスイムタンクの中にいれ、ある時間、例えば、20分間にわたって泳がせる。この後、直ちに各ラットを、意識がなくなるまでガス麻酔薬に曝露し、最後に乾かす。それらの動物を、数日間、例えば、1週間、平静にしておく。次いで、それらのラットを最初のストレスからなる「再ストレス」セッション、例えば、スイムタンクにおける遊泳セッションに曝露する（Liberzonら、Psychoneuroendocrinology 22: 443-453, 1997; Harveryら、Psychopharmacology 175: 494-502, 2004）。TDSは、PTSDの顕著な症状である誇大な聴覚驚愕に匹敵する、そのラットの聴覚驚愕反応（ASR）の強化もたらす（Khan and Liberzon, Psychopharmacology 172: 225-229, 2004）。そのようなPTSDの動物モデルを用いることにより、PTSDの処置における本発明の方法および組成物の有効性がアッセイされ得る。

40

【0213】

PTSDまたはPTSDに関連する認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを使用して、PTSDの動物モデルならびにPTSDを有するヒト被験体においても評価され得

50

る。

【0214】

統合失調症および双極性障害

本発明はさらに、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーター（例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの）を使用して統合失調症または双極性障害（特に、躁病）を処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、統合失調症または双極性障害（特に、躁病）の予防またはその進行の遅延を含む。統合失調症は、陽性症状、例えば、異常なもしくははゆがんだ心的表象（例えば、幻覚、妄想）、またはドーパミン異常調節症に関連する症状（例えば、高ドーパミン作動性（hyperdopaminergic）反応、高ドーパミン作動性行動反応、ドーパミン作動性活動亢進または過剰自発運動活性（hyperlocomotor activity）または精神病）、意欲の減退および適応性の目標指向の行動の減少を特徴とする陰性症状（例えば、快感消失、感情の平板化、意欲消失）および認知障害を含む幅広い精神病理学を特徴とする。ある特定の実施形態において、処置は、統合失調症に関連する、1つまたはそれを超える陽性症状および／または陰性症状ならびに認知障害の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。さらに、いくつかの他の精神医学的疾患、例えば、統合失調型（schizotypic）障害および統合失調感情障害、他の急性および慢性の精神病、ならびに双極性障害（特に、躁病）が存在し、これらは、統合失調症と重複する総体的な病状を有する。いくつかの実施形態において、処置は、双極性障害（特に、躁病）に関連する1つまたはそれを超える症状ならびに認知障害の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。本発明のいくつかの実施形態において、統合失調症または双極性障害を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。上記方法および組成物は、統合失調症または双極性障害（特に、躁病）を処置する際の臨床適用においてヒト患者に対して使用され得る。その組成物の用量およびその方法に対する投与間隔は、本明細書中に記載されるとき、それらの適用において安全かつ効果的なものである。

【0215】

認知障害は、統合失調症に関連する。認知障害は、精神病の発生に先行し、罹患していない親族に現れている。統合失調症に関連する認知障害は、機能的帰結に対する良好な予測因子（predictor）を構成するものであって、この障害の中心的な特徴である。統合失調症の認知の特徴は、前頭皮質回路および海馬回路の機能不全を反映する。統合失調症を有する患者は、海馬の病態、例えば、海馬体積の減少、ニューロンサイズの減少および機能不全的機能亢進（dysfunctional hyperactivity）も示す。これらの脳領域における興奮と阻害とのアンバランスも、統合失調症患者において実証されており、阻害機構を標的化する薬物が治療的であり得ることが示唆されている。例えば、Guidottiら、Psychopharmacology 180:191-205, 2005; Zierhut, Psych. Res. Neuroimag. 183:187-194, 2010; Woodら、NeuroImage 52:62-63, 2010; Vinkersら、Expert Opin. Investig. Drugs 19:1217-1233, 2009; Youngら、Pharmacol. Ther. 122:150-202, 2009を参照のこと。

【0216】

動物モデルは、統合失調症に対する処置を開発するためおよび評価するために重要な手段として働く。動物モデルにおいて統合失調症を特徴付ける特徴は、通常、ヒトにおける統合失調症にまで及ぶ。したがって、そのような動物モデルにおける有効性は、ヒトにおける有効性を予測すると期待される。統合失調症の様々な動物モデルが、当該分野で公知である。

【0217】

統合失調症の動物モデルの1つは、メチオニンによる長期に及ぶ処置である。メチオニンで処置されたマウスは、前頭皮質および海馬においてGAD67の不十分な発現を示し、これは、死後の統合失調症患者の脳において報告されるものと同様である。それらのマウスは、驚愕のプレパルス抑制および社会的相互作用の欠陥も示す(Trembliz zoら、PNAS, 99:17095-17100, 2002)。統合失調症の別の動物モデルは、ラットにおけるメチルアゾキシメタノール酢酸(methylaoxymethanol acetate)(MAM)処置である。妊娠中の雌ラットに、妊娠17日目にMAM(20mg/kg, 腹腔内)を投与する。MAM処置は、その出生児において、統合失調症様の表現型(解剖学的な変化、行動の欠陥およびニューロンの情報処理の変化を含む)に至る病理発生(pathodevelopmental)プロセスを再現する。より詳細には、MAMで処置されたラットは、前前頭皮質および海馬の一部において低密度のパルプアルブミン陽性GABA作動性介在ニューロンを示す。行動試験において、MAMで処置されたラットは、潜在的抑制(latent inhibition)の減少を示す。潜在的抑制は、任意の結果を伴って事前に曝露された刺激についての学習が低下する行動的現象である。以前の良性の刺激を軽視し、そのような刺激との関連の形成を弱めるこの傾向は、感覚過負荷を予防すると考えられている。低い潜在的抑制は、精神病を暗示する。潜在的抑制は、以下の様式でラットにおいて検査され得る。ラットを2群に分ける。一方の群には、予め、複数の試行にわたって1種類の音に曝露する。他方の群には、音の提示を行わない。次いで、両群を聴覚性恐怖条件づけ手順に曝露し、その手順では、同じ音を侵害刺激、例えば、足への電気ショックと同時に提示する。続いて、両群にその音を提示し、音が提示されている間のそれらのラットの自発運動活性の変化をモニターする。その恐怖条件づけの後、それらのラットは、自発運動活性を強く減少させることによってその音の提示に反応する。しかしながら、条件づけ期間の前にその音に曝露されていた群は、強い潜在的抑制を示す：音の提示に応答した自発運動活性の抑制が減少する。対照的に、MAMで処置されたラットは、損なわれた潜在的抑制を示す。すなわち、恐怖条件づけ手順より前のその音への曝露は、恐怖条件づけの抑制に有意に影響を及ぼさない(Lodgeら、J. Neurosci., 29:2344-2354, 2009を参照のこと)。そのような統合失調症の動物モデルを用いることにより、統合失調症または双極性障害(特に、躁病)の処置における本発明の方法および組成物の有効性がアッセイされ得る。

【0218】

MAMで処置されたラットは、低用量のD-アンフェタミン投与に対して、有意に高まった自発運動反応(または異常な自発運動活性)を示す。MAMで処置されたラットは、自発的に発火する腹側被蓋野ドーパミン(DA)ニューロンの数の有意な増加も示す。これらの結果は、MAMで処置されたラットにおいて、腹側海馬(vHipp)を不活性化すると(例えば、MAMラットへのナトリウムチャンネル遮断薬であるテトロドトキシン(TTX)のvHipp内投与によって)、増加したDAニューロン集団の活動が完全に逆転し、また、増大したアンフェタミン誘導性自発運動行動が正常化したので、過剰な海馬活動の結果であると考えられている。海馬の機能不全とDA系の過剰な感度との相関関係は、MAMで処置された動物および統合失調症患者における精神病において、アンフェタミンに対する増強された反応の根拠をなすと考えられている。Lodge D. J. ら、Neurobiology of Disease(2007), 27(42), 11424-11430を参照のこと。上記研究におけるMAMで処置されたラットの使用は、統合失調症または双極性障害(特に、躁病)の処置における本発明の方法および組成物の有効性をアッセイするための使用に好適であり得る。例えば、本発明の方法および組成物は、MAMで処置された動物を用いて、MAMで処置された動物における、腹側(central)海馬(vHipp)の制御、DAニューロン集団活性の増大およびアンフェタミンに対する自発運動亢進(hyperactive locomotor)反応に対するそれらの影響について評価され得る。

【0219】

MAMで処置されたラットでは、海馬（HPC）の機能不全は、ドーパミン系の機能亢進に至る。GABA_A レセプターの $\alpha 5$ サブユニットである SH-053-2' F-R-CH₃ に対して選択的なベンゾジアゼピン-ポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）が、海馬（HPC）の出力に対する影響について試験される。MAMで処置された動物におけるアンフェタミンに対する自発運動亢進反応に対する SH-053-2' F-R-CH₃ の影響も調べられる。 $\alpha 5$ GABAAR PAMは、全身投与されたときと、腹側HPCに直接注入されたときの両方において、MAMラットの腹側被蓋野（VTA）における自発的に活性なDAニューロンの数を、食塩水で処置されたラット（コントロール群）において観察されるレベルにまで減少させる。さらに、食塩水で処置された動物とMAMで処置された動物の両方におけるHPCニューロンが、 $\alpha 5$ GABAAR PAM処置の後に、皮質誘発反応の低下を示す。さらに、MAMで処置されたラットにおいて観察されるアンフェタミンに対する自発運動反応の増加は、 $\alpha 5$ GABA_A R PAM処置の後に減少する。Gill K. Mら、*Neuropsychopharmacology*（2011），1-9を参照のこと。上記研究におけるMAMで処置されたラットの使用は、統合失調症または双極性障害（特に、躁病）の処置における本発明の方法および組成物の有効性をアッセイするために、本発明において使用するために好適であり得る。例えば、本発明の方法および組成物は、MAMで処置された動物を用いて、MAMで処置された動物における海馬（HPC）の出力およびアンフェタミンに対する自発運動亢進反応に対するそれらの影響について評価され得る。

10

20

【0220】

胚性15日目（E15）の妊娠中のラットにMAMを投与すると、その子孫における空間記憶または8方向放射状迷路上の4つのアイテムの空間的位置を学習する能力が深刻に障害される。さらに、胚性17日目（E17）のMAMで処置されたラットは、訓練の初期段階ではコントロールラットの成績のレベルに到達することができるが、30分間の遅延時間が挿入されると空間的情報を処理できず、思い出せないことから、作業記憶の有意な機能障害が示唆される。Gourevitch R. ら、（2004）. *Behav. Pharmacol*, 15, 287-292を参照のこと。そのような統合失調症の動物モデルを用いることにより、統合失調症または双極性障害（特に、躁病）の処置における本発明の方法および組成物の有効性がアッセイされ得る。

30

【0221】

マウスにおけるアポモルヒネ誘発クライミング行動（AIC）およびアポモルヒネ誘発常同行動（AIS）が、本発明において有用な別の動物モデルである。作用物質が、所望の用量レベルでマウスに投与される（例えば、腹腔内投与によって）。続いて、例えば、30分後、実験マウスにアポモルヒネ（例えば、1mg/kg, sc）を投与する。アポモルヒネ注射の5分後、アポモルヒネによって誘発される、嗅ぐ-舐める-齧る症候群（sniffing-licking-gnawing syndrome）（常同行動）およびクライミング行動をスコア付し、各動物に対して記録する。判断は、30分間の検査セッション中、5分ごとに繰り返され得る。各症候群（常同行動およびクライミング行動）に対して、その30分間の検査セッション中の各動物に対するスコアを合計する。効果が少なくとも50%障害に達した場合、逆予測による非線形最小二乗計算を用いてID₅₀値（95%信頼区間）を算出する。クライミング行動のスコアの平均値および常同行動のスコアの平均値は、アポモルヒネを投与され、ビヒクルで処置された（例えば、食塩水で処置された）マウスにおいて観察されたコントロール値に対するパーセントとして表現され得る。Grauer S. M. ら、*Psychopharmacology*（2009）204, 37-48を参照のこと。このマウスモデルを用いることにより、統合失調症または双極性障害（特に、躁病）の処置における本発明の方法および組成物の有効性がアッセイされ得る。

40

【0222】

統合失調症の別の十分に確立された前臨床モデルでは、不競合的なN-メチル-D-ア

50

スパラギン酸 (NMDA) レセプターアンタゴニストであるケタミンに慢性的に曝露されたラットは、精神病性の陽性症状および陰性症状ならびに認知障害を発症する。Long-Evans 雄ラットの腹腔内に、ケタミン (30 mg/kg, 1日に2回) を、青年期 (2ヶ月齢) の2週間にわたって注射する。ラットが、成体期 (およそ4~5ヶ月齢) に達したら、ケタミン曝露に対する行動症状およびそれらの症状を軽減する処置の有効性についてラットの行動検査を行う。例えば、Enomotoら、Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 33 (2009) 668-675を参照のこと。

【0223】

統合失調症またはそれに関連する認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いて、統合失調症または双極性障害 (特に、躁病) の動物モデルならびに統合失調症を有するヒト被験体においても評価され得る。

【0224】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

本発明はさらに、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーター (例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの) を使用して ALS を処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、ALS の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、ALS に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害である。本発明のいくつかの実施形態において、ALS を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。上記方法および組成物は、ALS を処置する際の臨床適用においてヒト患者に対して使用され得る。その組成物の用量およびその方法に対する投与間隔は、本明細書中に記載されるとき、それらの適用において安全かつ効果的なものである。

【0225】

ALS は、運動ニューロンの変性に加えて、嗅内皮質および海馬における神経変性、記憶欠損、ならびに皮質などの異なる脳領域におけるニューロンの興奮性亢進を特徴とする。

【0226】

ALS または ALS に関連する認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いて、ALS の動物モデルならびに ALS を有するヒト被験体においても評価され得る。

【0227】

がん治療関連の認知障害

本発明はさらに、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーター (例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの) を使用してがん治療関連の認知障害を処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、がん治療関連の認知障害の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、がん治療関連の認知障害に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。本発明のいくつかの実施形態において、がん治療関連の認知障害を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。上記方法および組成物は、がん治療関連の認知障害を処置する際の臨床適用においてヒト患者に対して使用され得る。その組成物の用量およびその方法に対する投与

間隔は、本明細書中に記載されるとき、それらの適用において安全かつ効果的なものである。

【0228】

化学療法、放射線照射またはそれらの組み合わせを含むがんの処置において使用される治療は、患者の記憶、学習および注意のような機能の認知障害を引き起こし得る。がん治療の脳に対する細胞傷害性および他の有害な副作用は、この形態の認知障害の根拠であり、これは、数十年間持続し得る（Dietrichら、Oncologist 13:1285-95, 2008; Soussainら、Lancet 374:1639-51, 2009）。

【0229】

がん治療後の認知障害は、正常な認知にとって不可欠な前頭皮質回路および海馬回路の機能不全を反映する。動物モデルでは、化学療法または放射線照射のいずれかに対する曝露が、これらの脳のシステム、特に、海馬に特異的に依存する認知の検査に対する成績に悪影響を及ぼす（Kimら、J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yangら、Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010）。したがって、これらの皮質系および海馬系を標的化する薬物は、がん治療を受けている患者において神経保護的であり得、がん治療として用いられる介入を超えて継続し得る認知障害の症状の処置において有効であり得る。

【0230】

動物モデルは、がん治療関連の認知障害に対する処置を開発するためおよび評価するために重要な手段として働く。動物モデルにおいてがん治療関連の認知障害を特徴付ける特徴は、通常、ヒトにおけるがん治療関連の認知障害にまで及ぶ。したがって、そのような動物モデルにおける有効性は、ヒトにおける有効性を予測すると期待される。がん治療関連の認知障害の様々な動物モデルが、当該分野で公知である。

【0231】

がん治療関連の認知障害の動物モデルの例としては、シクロホスファミド（CYP）などの抗腫瘍剤または放射線照射、例えば、 ^{60}Co ガンマ線による動物の処置が挙げられる（Kimら、J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yangら、Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010）。次いで、がん治療関連の認知障害の動物モデルの認知機能が、がん治療関連の認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性をアッセイする認知テストを用いて検査され得る。本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いる、がん治療関連の認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性ならびにがん治療関連の認知障害を有するヒト被験体。

【0232】

パーキンソン病（PD）

パーキンソン病（PD）は、随意運動の減少を特徴とする神経障害である。これに苦しんでいる患者は、正常な個体と比べて、運動活性が低下し、随意運動が遅くなる。患者は、特徴的な「仮面様」顔貌、歩行中に急ぐ傾向、腰が曲がった姿勢および筋肉の全身性の衰弱を有する。受動運動の典型的な「鉛管様」硬直が存在する。この疾患の別の重要な特徴は、安静時に生じ、運動中に減少する、四肢の振戦である。

【0233】

パーキンソン病は、その病因が不明であり、パーキンソニズムと名付けられた最も一般的な運動障害群に属し、およそ1000人に1人が発症する。パーキンソニズムという名称で分類されるこれらの他の障害は、ウイルス感染、梅毒、動脈硬化症および外傷、ならびに有害化学物質および麻薬への曝露に起因することがある。それにもかかわらず、シナプスの安定性の不適当な喪失が、神経回路の破壊および脳疾患に至ることがあると考えられている。遺伝、薬物使用、加齢プロセス、ウイルス感染または他の様々な原因の結果であろうとなかろうと、ニューロンの連絡の機能不全が、PDなどの多くの神経疾患の根本原因であると考えられている（Myrhe van Spronsen and Ca

10

20

30

40

50

sper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214)。

【0234】

この疾患の原因を問わず、主な病理学的特徴は、基底核、特に、黒質におけるドーパミン作動性細胞の変性である。基底核の最も大きな構造である黒質におけるドーパミン含有ニューロンの成熟前の死に起因して、線条体は、黒質からの入力を減少させ、ドーパミン放出の減少をもたらす得る。その基礎をなす病理を理解することにより、パーキンソン病を軽減し得る初めて成功した処置の導入に至った。この疾患の治療に対する実質的にすべてのアプローチが、ドーパミン置換に基づく。この処置において現在使用されている薬物は、血液脳関門を通過した後にドーパミンに変換され得るか、またはドーパミンの合成を後押しし、その分解を減少し得る。残念なことに、主要な病理的事象である黒質における細胞の変性は助けられない。この疾患は、進行し続けるので、ある一定の時間が経過した後、ドーパミン置換処置は、その有効性を失うことが多い。

10

【0235】

本発明は、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーター（例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの）を使用して PD を処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、PD の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、PD に関連する 1 つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害である。例えば、本開示の方法および組成物は、パーキンソン病を表す運動／認知障害を改善するために使用され得る。さらに、本開示の方法および組成物は、パーキンソン病を表す記憶障害を処置するために有用であり得る。本発明のいくつかの実施形態において、PD を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。

20

【0236】

PD の動物モデルは、いくつか存在する。例示的な PD の動物モデルとしては、レセルピンモデル、メタンフェタミンモデル、6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) モデル、1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (MPTP) モデル、パラコート (PQ)-Maneb モデル、ロテノンモデル、3-ニトロチロシンモデルおよびトランスジェニックマウスを用いる遺伝モデルが挙げられる。トランスジェニックモデルには、 α -シヌクレインを過剰発現し、 α -シヌクレインのヒト変異体を発現するマウス、または LRKK2 変異を発現するマウスが含まれる。Ranjita B. らによるこれらのモデルの概説 (Ranjita B. ら、BioEssays 2002, 24, 308-318) を参照のこと。これらの動物モデルに関するさらなる情報は、Jackson Laboratories (<http://research.jax.org/grs/parkinsons.html> も参照のこと) ならびにこれらの検証済みのモデルの使用を開示している数多くの刊行物から容易に入手可能である。

30

40

【0237】

PD または PD に関連する認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いて、上記の PD の動物モデルのいずれかならびに PD を有するヒト被験体において評価され得る。

【0238】

自閉症

自閉症は、3つの中心的な行動的次元の機能不全：繰り返し行動、社会性の欠陥および失認を特徴とする神経発達障害である。繰り返し行動の領域は、強迫行動、物体に対する普通ではない愛着、ルーチンまたは儀式の厳守、ならびに常同行動および自己刺激的行動などの繰り返しの運動の癖 (repetitive motor mannerism)

50

を含む。社会性の欠陥の次元は、互惠的な社会的相互作用の欠陥、視線を合わせないこと、会話を続ける能力が低いこと、および日々の相互作用スキルが損なわれていることを含む。失認には、言語の異常も含まれ得る。自閉症は、数千のアメリカ人が発症する身体に障害を引き起こす神経障害であり、いくつかのサブタイプを包含し、様々な推定上の原因があり、寛解性の処置はほとんど報告されていない。自閉症スペクトラムの障害は、出生時に呈していることもあるし、後に、例えば、2歳または3歳になってから発症することもある。自閉症に対する明確な生物学的マーカーは存在しない。この障害の診断は、当該小児が、不良なコミュニケーション能力、社会性および認知性の能力の特有性ならびに不適応な行動パターンを特徴とする行動症候群にマッチする程度を考慮することによって行われる。ニューロンの連絡の機能不全が、自閉症の根本原因の1つであると考えられている (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214)。最近の研究は、自閉症スペクトラム障害 (ASD) にはGABA_A α5の欠陥が存在することを示し、この障害におけるGABA系のさらなる研究を支持している (Mendez MAら、Neuropharmacology. 2013, 68: 195-201)。

【0239】

本発明は、α5含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター (例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの) を使用して自閉症を処置するための方法および組成物も提供する。ある特定の実施形態において、処置は、自閉症の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、自閉症に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害または失認である。例えば、本開示の方法および組成物は、自閉症を表す運動障害／失認を改善するために使用され得る。本発明のいくつかの実施形態において、自閉症を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。

【0240】

Rodierらによって確立されたインビトロ電気生理学的手法を用いる自閉症のバルプロ酸 (VPA) ラットモデル (Rodier, P. M. ら、Reprod. Toxicol. 1997, 11, 417-422) は、最も網羅的に確立された自閉症の傷害ベースの動物モデルの1つであり、1960年代にVPAで処置された妊婦が、限定された胚形成の時間枠において、正常集団よりもいっそう高い自閉症の子供を出産するリスクを有したという観察に基づく。VPAに曝露された妊娠中のラットの出生児は、自閉症に特有のいくつかの解剖学的症状および行動症状 (例えば、小脳プルキンエニューロンの数が少ないこと、社会的相互作用が損なわれていること、繰り返し行動、ならびに恐怖記憶の強化された処理を含む自閉症の他の症状) を示す。Rinaldi T. ら、Frontiers in Neural Circuits, 2008, 2, 1-7を参照のこと。自閉症の3つの診断上の行動症状、すなわち、普通ではない社会的相互作用、損なわれたコミュニケーションおよび繰り返し行動に関連する確固とした行動表現型を有する確立されたモデルである、別のマウスモデルBTBR T+tf/J (BTBR) マウスを用いて、mGluR5レセプターの選択的ネガティブアロステリックモジュレーターGRN-529の有効性を探索した。例えば、Silverman J. L. ら、Sci Transl. Med. 2012, 4, 131を参照のこと。自閉症または自閉症に関連する失認の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いて、VPAで処置された自閉症のラットモデルまたはBTBR T+tf/J (BTBR) マウスモデル、ならびに自閉症を有するヒト被験体において評価され得る。

【0241】

精神遅滞

精神遅滞は、著しく損なわれた認知機能および適応行動の欠陥を特徴とする全般的な障害である。精神遅滞は、70未満の知能指数（IQ）スコアと定義されることが多い。先天的な原因が、精神遅滞に対する多くの根本原因である。ニューロンの連絡の機能不全もまた、精神遅滞の根本原因の1つであると考えられている（Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214）。

【0242】

場合によっては、精神遅滞には、ダウン症候群、口蓋心臓顔面症候群、胎児性アルコール症候群、脆弱X症候群、クラインフェルター症候群、神経線維腫症、先天性甲状腺機能低下症、ウィリアムズ症候群、フェニルケトン尿症（PKU）、スミス・レムリ・オピッツ症候群、プラダー・ウィリー症候群、フェラン・マクダーミッド症候群、モワット・ウィルソン症候群、絨毛関連疾患、ロー症候群およびシデリウム型X連鎖精神遅滞が含まれるがこれらに限定されない。ダウン症候群は、ある程度の精神遅滞、特徴的な顔面の特徴、およびしばしば心臓欠損、多くの感染症、視力および聴力の問題、ならびに他の健康問題を含む出生時欠損の組み合わせを含む障害である。脆弱X症候群は、男性では4,000人に1人および女性では8,000人に1人の頻度で生じる遺伝性精神遅滞の一般的な形態である。この症候群は、発育遅延、多動、注意欠陥障害および自閉症様行動も特徴とする。脆弱X症候群に対する有効な処置は存在しない。

【0243】

本発明は、軽度の精神遅滞、中程度の精神遅滞、重度の精神遅滞、深刻な精神遅滞および重症度が明らかになっていない精神遅滞の処置を企図する。そのような精神遅滞は、染色体変化（例えば、トリソミー21に起因するダウン症候群）、遺伝、妊娠および周産期の問題ならびに他の重度の精神障害に関連し得るがこれらに限定されない。本発明は、 α 5含有GABA_Aレセプターポジティブアロステリックモジュレーター（例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの）を使用して精神遅滞を処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、精神遅滞の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、精神遅滞に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、失認／機能障害である。例えば、本開示の方法および組成物は、精神遅滞を表す運動障害／認知障害を改善するために使用され得る。本発明のいくつかの実施形態において、精神遅滞を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。

【0244】

いくつかの動物モデルが、精神遅滞に対して開発された。例えば、ノックアウトマウスモデルが、脆弱X症候群に対して開発された。脆弱X症候群は、FMR1タンパク質であるFMRPが存在しないことが原因の一般的な形態の精神遅滞である。FMRPの2つのホモログ、FXR1PおよびFXR2Pが、同定されている。FXR2Pは、FMRPのように、脳および精巣において高発現を示す。Fxr2ノックアウトマウスとFmr1ノックアウトマウスの両方およびFmr1/Fxr2ダブルノックアウトマウスが、脆弱X症候群などの精神遅滞に対する有用なモデルであると考えられている。Bontekoe C. J. M. ら、Hum. Mol. Genet. 2002, 11(5):487-498を参照のこと。精神遅滞または精神遅滞に関連する失認／認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いて、これらのマウスモデルおよび精神遅滞に対して開発された他の動物モデル、ならびに精神遅滞を有するヒト被験体において評価され得る。

【0245】

強迫行動（強迫性障害）

強迫性障害（「OCD」）は、最も一般的には、個体が行動せざるを得なく感じる（強制）、強迫行動および精神的行為をもたらす侵入的な反復性の不必要の思考（強迫）を特徴とする精神的状態である。現在の疫学的データから、OCDは、米国において4番目に最も一般的な精神障害であると示されている。いくつかの研究から、OCDの有病率は1～3パーセントであるが、臨床的に認識されているOCDの有病率はもっと低いことが示唆されていることから、この障害を有する多くの個体は診断されていない可能性があることが示唆される。OCDを有する患者は、強迫および強制の特色を含む、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision (DSM-IV-TR) (2000) の診断基準に従って、心理学者、精神科医または精神分析学者によって診断されることが多い。強迫の特色としては、（1）侵入的として経験され、著しい不安または窮迫を引き起こす、反復性および持続性の思考、衝動または考え；（2）それらの思考、衝動または考えが、実生活の問題に関する単なる過剰な気苦労ではないこと；および（3）その人物が、そのような思考、衝動もしくは考えを無視しようとするかもしくは阻止しようとするか、またはそれらを他の何らかの思考もしくは行為で中和しようとすることが挙げられる。その人物は、強迫的な思考、衝動または考えが、自身の心の産物であり、現実に基づいていないことを認識している。強制の特性としては、（1）その人物が、ある強迫に応答してまたは厳格に適用されなければならない規則に従って行わざるを得ないと感じる、繰り返し行動または精神的な行為；（2）その行動または精神的な行為が、窮迫の予防もしくは減少またはいくらか恐怖を起こさせる事象もしくは状況の予防を目的としているが；しかしながら、これらの行動または精神的行為は、実際にはその問題に関係していないか、または過剰であることが挙げられる。

【0246】

OCDを有する個体は、通常、強迫関連の不安の軽減を求めるためにタスク（または強制）を行う。強迫性の思考を阻止したいまたはそれらを消し去りたいという望みを持って繰り返し行動（例えば、手洗い、計数、確認または洗浄）を行うことが多い。しかしながらこれらの「儀式」を行うことは、単に一時的な軽減をもたらすだけである。OCDを有する人々は、他の一連の精神障害（例えば、全般性不安障害、神経性食欲不振、パニック発作または統合失調症）とも診断され得る。

【0247】

ニューロンの連絡の機能不全が、強迫障害の根本原因の1つであると考えられている (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214)。研究から、OCDは、セロトニンと呼ばれる神経伝達物質の異常なレベルに関係し得ると示唆されている。OCDの一次処置は、行動療法、認知療法および薬物療法からなる。処置のための薬剤としては、セロトニン再取り込み阻害剤 (SRI) (例えば、パロキセチン (SeroxatTM、Paxil (登録商標)、XetanorTM、ParoMerckTM、RexetinTM)、セルトラリン (Zoloft (登録商標)、StimulotonTM)、フルオキセチン (Prozac (登録商標)、BioxetinTM)、エスシタロプラム (Lexapro (登録商標)) およびフルボキサミン (Luvox (登録商標)) ならびに三環系抗うつ薬、特に、クロミプラミン (Anafranil (登録商標)) が挙げられる。ベンゾジアゼピンもまた処置において使用される。しかしながら、患者の40～60%もが、SRI治療に十分に反応せず、さらにより多くの割合の患者が、それらの症状を完全に緩解させない。

【0248】

本発明は、 $\alpha 5$ 含有GABA_A レセプターアゴニスト（例えば、 $\alpha 5$ 含有GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーター）（例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体また

10

20

30

40

50

は組み合わせから選択されるもの)を使用してOCDを処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、OCDの予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、OCDに関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害または失認である。例えば、本開示の方法および組成物は、OCDにおける失認を処置するためおよび／またはOCDを有する患者における認知機能を改善するために使用され得る。本発明のいくつかの実施形態において、OCDを有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。

10

【0249】

キンピロール感作ラットモデルが、OCDに対して開発された。このキンピロール感作ラットの、OCDの強迫行為に特有の特質である強迫性の確認行動は、中断しがちになる。さらに、強迫性障害のスケジュール誘発性多飲(schedule-induced polydipsia)(SIP)げっ歯類モデルを用いて、新規5-HT2CレセプターアゴニストWAY-163909の効果が評価された。例えば、Rosenzweig-Lipson S.ら、Psychopharmacology(Berl)2007, 192, 159-70を参照のこと。OCDまたはOCDに関連する認知障害もしくは失認の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いて、上記動物モデルおよびOCDに対して開発された他の動物モデルならびにOCDを有するヒト被験体において評価され得る。

20

【0250】

物質嗜癖

物質嗜癖(例えば、薬物物質嗜癖、アルコール物質嗜癖)は、精神障害である。物質嗜癖は、濫用の物質に曝露された際に、瞬時に引き起こされるわけではない。むしろ、この物質嗜癖は、数時間から数日間、数ヶ月間の範囲の異なる期間が経過するにつれて生じる、複数の複雑なニューロンの順応を必要とする(Kauer J. A. Nat. Rev. Neurosci. 2007, 8, 844-858)。物質嗜癖に至るまでの道は、通常、1つまたはそれを超える規制物質(例えば、麻薬、バルビツレート、メタンフェタミン、アルコール、ニコチンおよび種々の他のそのような規制物質のいずれか)の自発的な使用から始まる。長い時間にわたって、それらの規制物質を持続的に使用すると、脳機能に対する長期間の使用の影響およびそれゆえの行動への影響に起因して、それらの規制物質を控える自発的な能力が損なわれる。したがって、物質嗜癖は、通常、ネガティブな結果にもかかわらず固執する強迫性の物質欲求、探索および使用を特徴とする。その欲求は、患者の根底にある神経生物学の変化に相当し得るものであり、それは、回復を得るつもりならば、おそらく、有意義な方法で対処されなければならない。物質嗜癖は、多くの場合において、いくつかの物質の場合では生命を危うくする禁断症状(例えば、アルコール、バルビツレート)も特徴とし、他の場合において、実質的な病的状態(悪心、嘔吐、発熱、眩暈および大量の発汗を含み得る)、窮迫および回復を得る能力の低下をもたらし得る。例えば、アルコール依存としても知られるアルコール依存症は、そのような物質嗜癖の1つである。アルコール依存症は、主に、欲求、制御不能、身体依存および寛容を含む4つの症状を特徴とする。これらの症状は、他の規制物質に対する物質嗜癖も特徴付け得る。アルコールならびに他の規制物質に対する欲求は、食物または水に対する欲求と同程度に強いことが多い。したがって、アルコール依存者は、家族、健康および／または法律上の重大な副次的影響にもかかわらず、飲み続けることがある。

30

40

【0251】

アルコール、中枢興奮薬およびオピエート類を乱用することの中枢神経系(CNS)に対する影響を調べる最近の研究から、物質によって誘導される認知の機能障害を含む、メンタルヘルスに関する種々の有害作用が実証された。Nyberg F. Cognitive Impairments in Drug Addicts, Chapter 9

50

を参照のこと。いくつかの研究室およびクリニックにおいて、脳機能の実質的な損傷は、これらの薬物に起因するとみられている。脳に対する乱用薬物の悪影響は、加速度的な退化に関与するものである。近年特別な注目を集めた観察結果は、慢性薬物使用者は、実行機能および記憶機能に関連する脳領域に明白な機能障害を示すというものである。耽溺薬（例えば、アルコール、中枢興奮薬およびオピエート類）によって引き起こされる述べられた神経適応は、海馬の顆粒細胞下帯（S G Z）における神経発生の減少を含む。実際に、S G Zにおける成体の神経発生の減少は、嗜癖行動を再発させて維持するのに関与するように海馬の機能を改変し得ることが提唱されている。それは、神経発生の減少が、これらの乱用薬物によって誘発される失認に関与し得る可能性も高める。

【0252】

本発明は、 $\alpha 5$ 含有GABA_A レセプターポジティブアロステリックモジュレーター（例えば、本明細書中に記載されるような化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせから選択されるもの）を使用して物質嗜癖を処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、物質嗜癖の予防またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置は、物質嗜癖に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。ある特定の実施形態において、処置される症状は、認知障害である。例えば、本開示の方法および組成物は、物質嗜癖を有する患者における認知障害を処置するためおよび／または認知機能を改善するために使用され得る。本発明のいくつかの実施形態において、物質嗜癖を有する被験体における認知機能を保存するかまたは改善する方法が提供され、その方法は、前記被験体に治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを投与する工程を含む。

【0253】

物質嗜癖を研究するためにいくつかの動物モデルが開発された。アルコール依存症の神経生物学を研究するために、例えば、遺伝的に選択されたMarchigian Sardinianアルコール嗜好性（msP）ラットモデルが開発された。Ciccocioppo R. ら、*Substance addiction Biology* 2006, 11, 339-355を参照のこと。物質嗜癖または物質嗜癖に関連する認知障害の処置における本発明の方法および組成物の有効性は、本明細書中で論じられるように、当該分野で公知の種々の認知テストを用いて、物質嗜癖の動物モデルならびに物質嗜癖を有するヒト被験体においても評価され得る。

【0254】

研究領域基準（RDOC）

本発明はさらに、本明細書中に記載されるような、 $\alpha 5$ 含有GABA_A R ポジティブアロステリックモジュレーターもしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを使用して神経障害および神経精神医学的病状の機能障害を処置するための方法および組成物を提供する。ある特定の実施形態において、処置は、そのような機能障害に関連する1つまたはそれを超える症状の軽減、回復またはその進行の遅延を含む。本発明の別の態様では、本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形、異性体または組み合わせを使用して、認知機能の保存または改善を必要とする被験体において認知機能を保存するためまたは改善するための方法および組成物が提供される。

【0255】

研究領域基準（RDOC）は、神経系に影響する疾患および障害を診断するためのDSMおよびICDなどの臨床基準を強化すると予想される（例えば、Am. J. Psychiatry 167:7（2010）を参照のこと）。RDOCは、ゲノミクスおよび神経科学における発見ならびに臨床所見に基づいて分類法を提供することを目的としている。神経系の特別な神経回路における $\alpha 5$ 含有GABA_A レセプターの高発現は、RDOCのもとで特定された神経回路の機能不全に対する治療標的になり得る。

【0256】

GABA_A α5サブユニット結合およびレセプターポジティブアロステリックモジュレーター活性に対するアッセイ

GABA_A α5サブユニットを含むGABA_Aレセプターに対する試験化合物の親和性は、当該分野で公知のレセプター結合アッセイを用いて測定され得る。例えば、米国特許第7,642,267号および米国特許第6,743,789号（これらは参照により本明細書中に援用される）を参照のこと。

【0257】

α5含有GABA_ARポジティブアロステリックモジュレーターとしての試験化合物の活性は、当該分野で公知の電気生理学的方法によって試験され得る。例えば、米国特許第7,642,267号およびGuidottiら、Psychopharmacology 180:191-205, 2005を参照のこと。ポジティブアロステリックモジュレーター活性は、例えば、GABA_A α5サブユニットを含むGABA_AレセプターのGABA誘導性塩素イオンコンダクタンスをアッセイすることによって、試験され得る。そのようなレセプターを発現している細胞は、有効量の本発明の化合物に曝露され得る。そのような細胞は、本発明の化合物を含む体液との接触、例えば、脳脊髄液との接触によって、本発明の化合物とインビボにおいて接触し得る。インビトロ試験は、GABAの存在下において細胞を本発明の化合物と接触させることによって行われ得る。GABA_A α5サブユニットを含むGABA_Aレセプターを発現している細胞における、試験化合物の存在下のGABA誘導性塩素イオンコンダクタンスの上昇は、前記化合物のポジティブアロステリックモジュレーター活性を示唆し得る。そのようなコンダクタンスの変化は、例えば、GABA_AレセプターサブユニットmRNA（GABA_A α5サブユニットRNAを含む）を注射されたXenopus卵母細胞、GABA_AレセプターサブユニットをコードするプラスミドをトランスフェクトされたHEK293細胞、またはインビボ、エキソビボもしくは培養されたニューロンに対して行われる電圧固定アッセイを用いることによって検出され得る。

【0258】

本明細書中に記載される方法は、取り組まれている用途にとって適切であるように、適応され、改変され得ること、および本明細書中に記載される方法は、他の好適な用途において使用され得ること、およびそのような他の追加および改変は、本発明の範囲から逸脱しないことは、当業者によって理解されるだろう。

【0259】

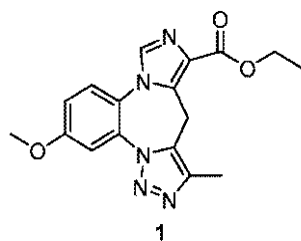
本発明は、以下の実施例から、より十分に理解されるだろう。しかしながら、当業者は、論じられた特定の方法および結果が、本明細書以後に続く実施形態においてより十分に記載される本発明の単なる実例であることを容易に認識するだろう。

【実施例】

【0260】

実施例1：化合物1の合成

【化156】



スキーム11.

10

20

30

40

合物を冷却し、濾過した。固体を冷E t O A cで洗浄した。乾燥後、1.88 g (88%収率)のラクタム16が得られた。MS: $[M+1] = 303$ 。

【0263】

室温のTHF (20 mL)中のラクタムエステル16 (837 mg, 2.77 mmol)の懸濁物に、LiBH₄ (THF中2 M, 1.39 mL, 2.78 mmol)を添加した。その混合物を室温において60時間攪拌した後、さらなるLiBH₄ (THF中2 M, 0.28 mL, 0.56 mmol)を添加し、それを室温においてさらに24時間攪拌した。その反応物にE t O A c/E t O H (10 mL/10 mL)の混合物を添加し、減圧中で濃縮した。残渣をE t O A c/CH₂Cl₂/MeOHに溶かし、粗いシリカゲルを添加した。揮発性溶媒を蒸発させた後、固体をRedi Sep 24 gシリカゲルカラムに充填した。クロマトグラフィー (溶媒A: E t O A c, 溶媒B: 10:1 v/vのCH₂Cl₂/MeOH; 溶離剤勾配: AからB)によって、540 mg (75%収率)のアルコール17を白色固体として得た。MS: $[M+1] = 261$ 。

【0264】

DMF (3 mL)中の、アルコール17 (105.4 mg, 0.40 mmol)およびCBr₄ (336 mg, 1.01 mmol)の溶液に、DMF (1 mL)中のPPh₃ (255 mg, 0.97 mmol)の溶液を20分間にわたってゆっくりと添加した。添加後、TLCは、その反応が完了したことを示した。水を添加することにより、その反応をクエンチし、その混合物をE t O A cで3回抽出した。合わせた抽出物をH₂O、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 12 gシリカゲルカラム, CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中30%のE t O A c)によって、臭化物18 ($[M+1] = 324$)とPh₃POとの439.2 mgの混合物を得た。Pd/C (10 wt%, 200 mg, 0.19 mmol)を含むE t O A c/E t O H (8 mL/8 mL)中の上記混合物 (439 mg)をH₂ (バルーン)下で2時間攪拌し、次いで、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (Redi Sep 12 gシリカゲルカラム, 溶媒A: 1:1 v/vのCH₂Cl₂/ヘキサン, 溶媒B: E t O A c; 溶離剤勾配: AからB)によって精製することにより、99 mg (2工程について約80%の収率)の生成物19を白色固体として得た。MS: $[M+1] = 245$ 。

【0265】

別個のフラスコ内で、0℃のCH₃CN (1 mL)中の1, 2, 3-トリアゾール (5.3 mg, 0.80 mmol)をi-Pr₂NEt (146 μL, 0.84 mmol)で処理した後、POCl₃ (23 μL, 0.25 mmol)で処理した。その溶液を0℃で2時間攪拌した。ラクタム19を一度に添加し、得られた懸濁物を80℃の油浴内で20時間加熱した。水を添加することにより、反応物をクエンチした。それをE t O A cで3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、48.8 mgの粗生成物20を得、それを次の工程においてそのまま使用した。DMF (0.5 mL)中のKO^t-Bu (37.2 mg, 0.33 mmol)の溶液を-50℃に冷却した。イソシアノ酢酸エチル (40 μL, 0.36 mmol)を滴下により添加した。その混合物を-50℃で1時間攪拌した。DMF (1 mL)中の上記粗生成物20を滴下により添加した。その混合物を10℃に加温し、10℃で1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を添加し、それをE t O A cで3回抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。

【0266】

クロマトグラフィー (Redi Sep 12 gシリカゲルカラム, 溶媒A: 1:1 v/vのCH₂Cl₂/ヘキサン, 溶媒B: E t O A c; 溶離剤勾配: Aにおける20%~80%のB)によって、15 mg (2工程について21%の収率)の化合物1 (実施例1)をオフホワイトの固体として得た。MS: $[M+1] = 340$ 。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=3 Hz), 7.51 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.14

10

20

30

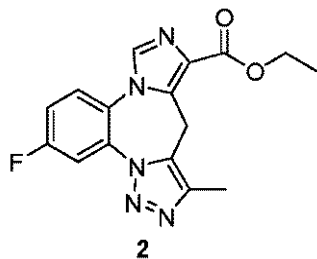
40

50

(dd, 1H, $J=3.0, 8.5\text{Hz}$), 4.44 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

実施例 2：化合物 2 の合成：

【化 1 5 8】



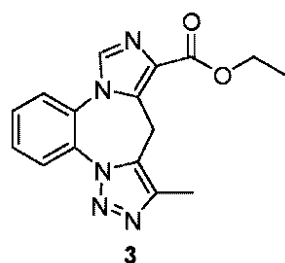
10

【0 2 6 7】

実施例 1 に記載されたものと類似した合成経路において、出発物質として 5-フルオロ-2-ニトロアニリンを使用して、実施例 2 の化合物を合成することにより、化合物 2 を薄褐色固体として得た：MS：[M+1] = 328。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (br dd, 1H, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.77 (s, 1H), 7.62 (br dd, 1H, $J=5.0, 9.0\text{Hz}$), 7.35 (m, 1H), 4.45 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.45 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

実施例 3：化合物 3 の合成：

【化 1 5 9】



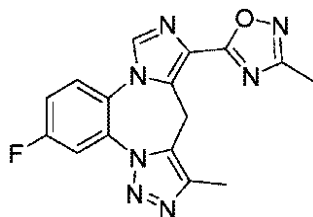
20

【0 2 6 8】

実施例 1 に記載されたものと類似した合成経路において、出発物質として 2-ニトロアニリンを使用して、実施例 3 の化合物を合成することにより、化合物 3 を淡黄色固体として得た：MS：[M+1] = 310； $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 8.161 (br d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 4.45 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.45 (s, 3H), 1.46 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

実施例 4：化合物 110 の合成

【化 1 6 0】



30

40

【0 2 6 9】

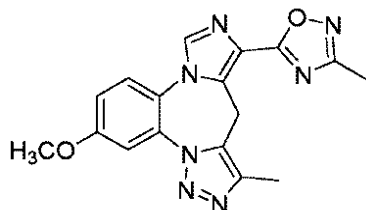
アセトアミドオキシムを、使用する前に、トルエンと 3 回共沸した (azeotroped)。THF (1 mL) 中のアセトアミドオキシム (30 mg, 0.4 mmol) の懸濁物に、油中 60% の NaH 分散物 (16 mg, 0.4 mmol) を添加した。その懸濁物を室温において 15 分間攪拌した。エステル化合物 2 (65 mg, 0.2 mmol) を添加した。そのエステルを含むバイアルを THF (1 mL) ですすぎ、その反応混合物に添加した。得られた褐色懸濁物を室温において 30 分間攪拌し、次いで、2 時間 30 分間

50

、70℃で加熱した。その懸濁物をMeOHでクエンチした。溶媒を蒸発させ、粗油状物をクロマトグラフィー（Redi Sep 4gシリカゲルカラム、ヘキサン中70%のEtOAcで溶出）によって精製することにより、28mg（41%収率）の生成物を得た。MS：[M+1]=338。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.92（1H, dd, J=2.5, 8.5Hz），7.90（1H, s），7.67（1H, dd, J=4.5, 9.5Hz），7.38（1H, m），2.51（3H, s），2.46（3H, s）。

実施例5：化合物167の合成

【化161】

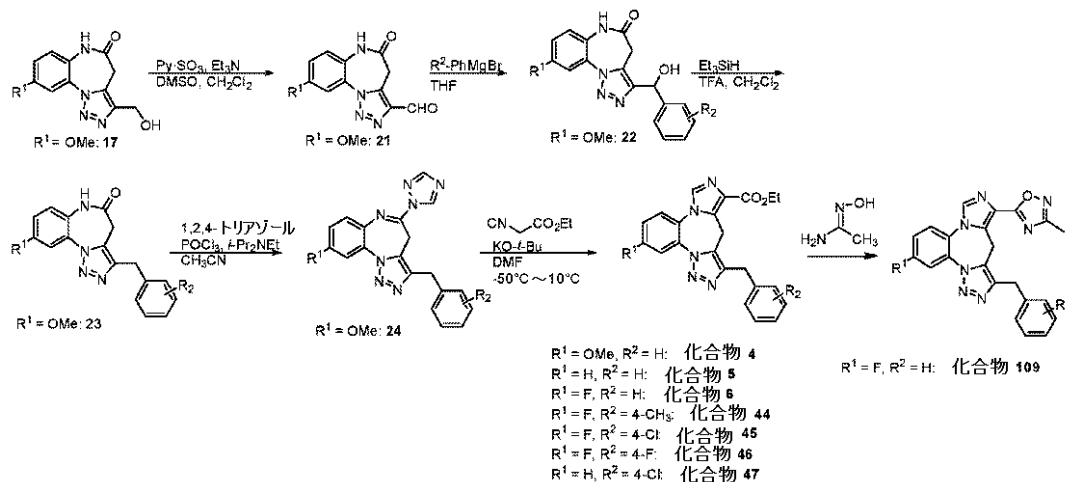


【0270】

その化合物を化合物1から同じように調製することにより、化合物167を得た：MS：[M+1]=350。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.87（1H, s），7.65（1H, d, J=3Hz），7.55（1H, d, J=9Hz），7.17（1H, dd, J=2.5, 9Hz），3.96（3H, s），2.5（3H, s），2.45（3H, s）。

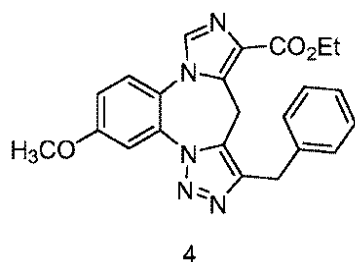
スキーム12.

【化162】



実施例6：化合物4の合成：

【化163】



4

【0271】

DMSO（4mL）およびCH₂Cl₂（6mL）中の、実施例1におけるように調製された化合物17（260mg）の溶液に、Et₃N（0.7mL, 5mmol）を添加した後、Py·SO₃（398mg, 2.5mmol）を添加した。それを室温において1時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ込み、EtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をH₂O、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮に

10

20

30

40

50

よって、198.5mgの粗アルデヒド21を得、それをさらに精製することなく使用した。0℃のTHF(10mL)中のアルデヒド21(198.5mg, 0.77mmol)の懸濁物に、PhMgBr(THF中1M, 1.54mL, 1.54mmol)を滴下により添加した。それを0℃で30分間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を添加し、それをEtOAcで3回抽出した。

【0272】

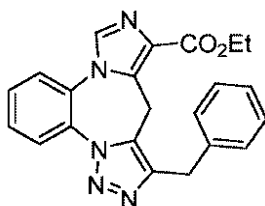
合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、252.9mgのベンジルアルコール22を褐色泡状固体として得た。これをさらに精製することなく次の工程において使用した。Et₃SiH(0.60mL, 3.76mmol)を含むCH₂Cl₂(8mL)中の上記粗アルコール22の溶液にTFA(0.64mL, 8.27mmol)を添加した。その反応溶液を室温において4時間攪拌した。濃縮後、残渣をクロマトグラフィー(Red i Sep 12gシリカゲルカラム、ヘキサン中20%~80%のEtOAc)によって精製することにより、34.1mg(4工程について収率12%)の還元された生成物23を白色泡状固体として得た。MS: [M+1] = 321。

【0273】

別個のフラスコ内で、0℃のCH₃CN(0.5mL)中の1, 2, 4-トリアゾール(27mg, 0.39mmol)の溶液をi-Pr₂NEt(72μL, 0.41mmol)で処理した後、POCl₃(11μL, 0.12mmol)で処理した。その混合物を0℃で2時間攪拌した。その反応混合物にラクタム材料23(32.2mg, 0.1mmol, 固体)を一度に添加し、それを80℃の油浴内で20時間加熱した。その混合物を室温に冷却すると、クリーム状の固体沈殿物が観察された。水(0.5mL)を添加し、それを室温において5分間攪拌した。その固体沈殿物を濾過によって回収し、0.5mLの水で洗浄した後、高真空下で乾燥させることにより、15.8mg(収率42%)の付加体24をオフホワイトのふわふわした固体として得た。MS: [M+1] = 372。DMF(0.5mL)中のKO^t-Bu(9.5mg, 85μmol)の溶液を-50℃に冷却した。イソシアノ酢酸エチル(10.4μL, 95μmol)を滴下により添加した。得られた混合物を-50℃で1時間攪拌した。トリアゾールアミジン24(15.8mg, 42μmol, 固体)を一度に添加した。攪拌混合物を1時間かけて10℃に加熱し、10℃で1時間維持した。飽和NH₄Cl水溶液を添加し、それをEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をH₂O、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー(Red i Sep 4gシリカゲルカラム、溶媒A: 1:1 v/vのCH₂Cl₂/ヘキサン、溶媒B: EtOAc; 溶離剤勾配: AからAにおける50%のB)によって、16.8mg(収率95%)の実施例6の化合物を白色固体として得た。MS: [M+1] = 416。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 7.74(s, 1H), 7.63(d, 1H, J=3.0Hz), 7.50(d, 1H, J=9.0Hz), 7.30(br d, 2H, J=7.0Hz), 7.29(br d, 2H, J=7.5Hz), 7.20(m, 1H), 7.13(dd, 1H, J=2.5, 9.0Hz), 4.41(q, 2H, J=7.5Hz), 4.17(s, 2H), 3.95(s, 3H), 1.43(t, 3H, J=7.5Hz)。

実施例7: 化合物5の合成:

【化164】



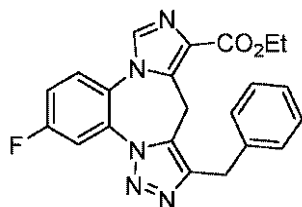
5

【0274】

実施例 6 に記載されたものと類似した合成経路において、出発物質として 2-ニトロアニリンを使用して、実施例 7 の化合物を合成することにより、化合物 5 を褐色固体として得た：MS：[M+1]=386。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ:8.16 (br d, 1H, J=7.0Hz), 7.81 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.34 (br d, 2H, J=8.0Hz), 7.29 (br d, 2H, J=7.0Hz), 7.20 (m, 1H), 4.42 (q, 2H, J=7.0Hz), 4.18 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例 8：化合物 6 の合成：

【化 1 6 5】



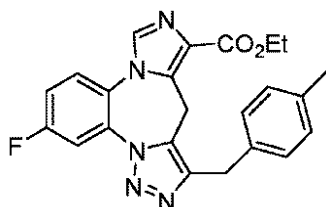
6

【0 2 7 5】

実施例 6 に記載されたものと類似した合成経路において、出発物質として 5-フルオロ-2-ニトロアニリンを使用して、実施例 8 の化合物を合成することにより、化合物 8 を褐色固体として得た：MS：[M+1]=404。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ:7.90 (dd, 1H, J=3.5, 8.5Hz), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J=5.0, 10.5Hz), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 4.43 (q, 2H, J=7.0Hz), 4.17 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例 9：化合物 4 4 の合成：

【化 1 6 6】



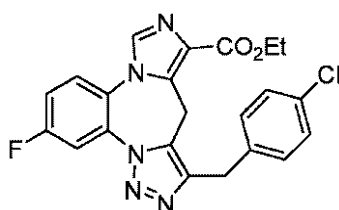
44

【0 2 7 6】

実施例 6 に記載されたものと類似した合成経路において、出発物質として 5-フルオロ-2-ニトロアニリンを使用して、実施例 9 の化合物を合成することにより、実施例 9 の化合物を褐色がかった固体として得た：MS：[M+1]=418。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ:7.89 (br d, 1H, J=9.5Hz), 7.76 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, J=5.5, 10.0Hz), 7.35 (br t, 1H, J=6.0Hz), 7.22 (br d, 2H, J=8.5Hz), 7.09 (br d, 2H, J=7.5Hz), 4.43 (q, 2H, J=7.5Hz), 4.12 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (t, 3H, J=7.5Hz)。

実施例 10：化合物 4 5 の合成：

【化 1 6 7】



45

【0 2 7 7】

10

20

30

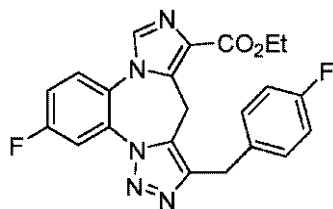
40

50

実施例 6 に記載されたものと類似した合成経路において、出発物質として 5-フルオロ-2-ニトロアニリンを使用して、実施例 10 の化合物を合成することにより、実施例 10 の化合物を褐色がかった固体として得た：MS：[M+1]=438。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:7.90 (dd, 1H, J=3.0, 8.0Hz), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J=5.0, 9.0Hz), 7.36 (m, 1H), 7.25 (br s, 4H), 4.42 (q, 2H, J=7.0Hz), 4.14 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例 11：化合物 46 の合成：

【化 168】



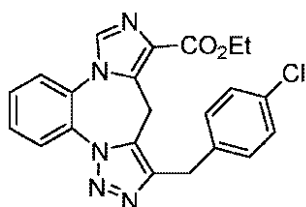
46

【0278】

実施例 6 に記載されたものと類似した合成経路において、出発物質として 5-フルオロ-2-ニトロアニリンを使用して、実施例 11 の化合物を合成することにより、実施例 11 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1]=422。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:7.90 (dd, 1H, J=3.0, 8.5Hz), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J=5.0, 9.0Hz), 7.36 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.42 (q, 2H, J=7.5Hz), 4.14 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例 12：化合物 47 の合成：

【化 169】



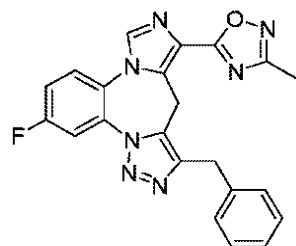
47

【0279】

実施例 6 に記載されたものと類似した合成経路において、出発物質として 2-ニトロアニリンを使用して、実施例 12 の化合物を合成することにより、実施例 12 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1]=420。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:8.16 (br d, 1H, J=7.0Hz), 7.80 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 4.41 (q, 2H, J=7.0Hz), 4.14 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, J=8.0Hz)。

実施例 13：化合物 109 の合成：

【化 170】



109

【0280】

アセトアミドオキシム (50 mg, 0.67 mmol) をトルエンと 3 回共沸した。THF (5 mL) を添加し、次いで、油中 60% の NaH 分散物 (25 mg, 0.62 mmol)

10

20

30

40

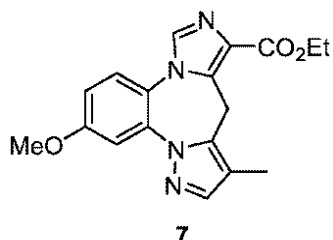
50

o 1) を添加した。その懸濁物を室温において 30 分間攪拌した。2 mL のこの懸濁物をエステル化合物 6 (40 mg, 0.099 mmol) に添加し、得られた溶液を 70 °C で 3 時間加熱した。その溶液を水でクエンチした。その溶液を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 12 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 50 % の EtOAc で溶出) によって、6 mg (収率 20 %) の化合物 109 を黄色固体として得た。MS: [M+1] = 414)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.93 (1H, dd, J=3, 8.5 Hz), 7.89 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J=5.5, 9 Hz), 7.38 (1H, m), 7.23 (5H, m), 4.2 (2H, s), 2.50 (3H, s)。

実施例 14: 化合物 7 の合成:

10

【化 171】



【0281】

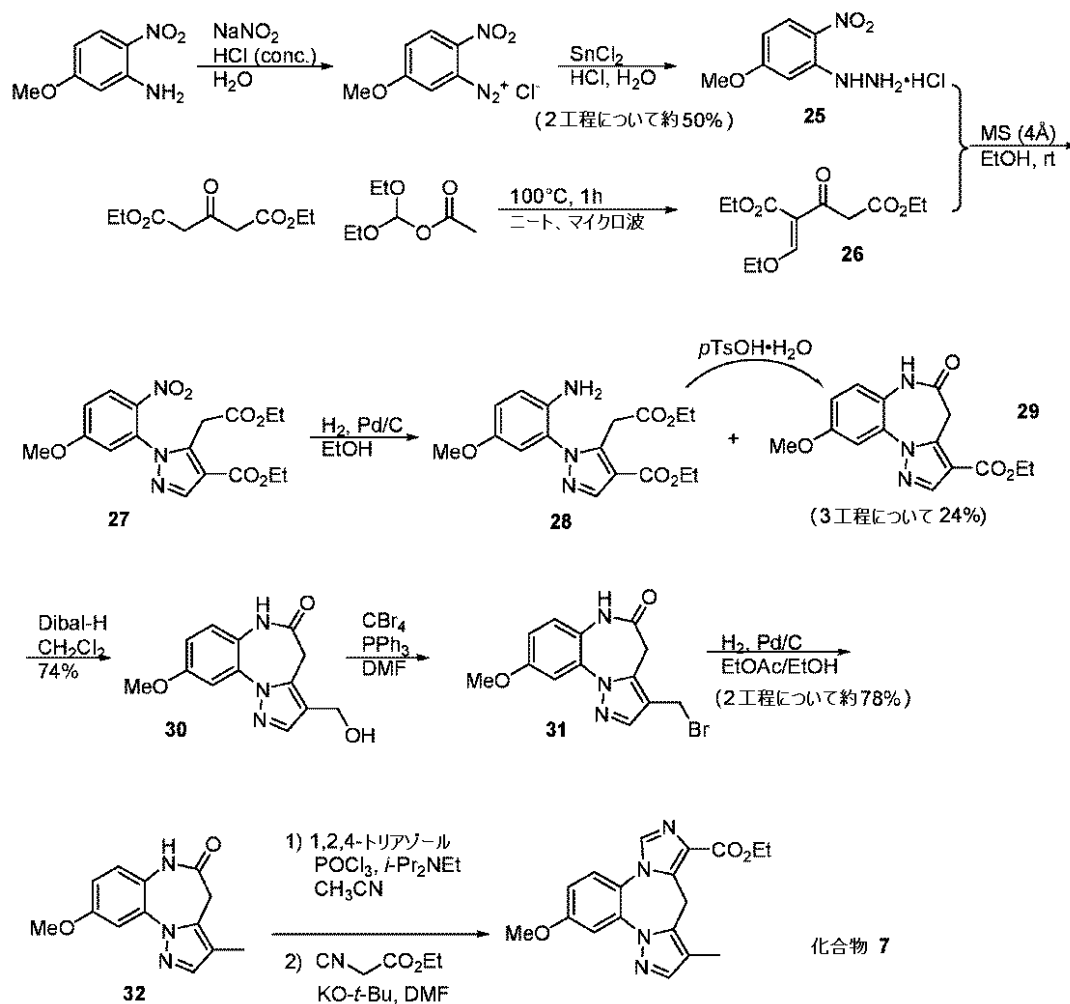
0 °C の HCl (濃 12.9 mL) 中の 5-メトキシ-2-ニトロアニリン (5 g, 29.7 mmol) の攪拌混合物に、H₂O (8 mL) 中の NaNO₂ (2.05 g, 29.7 mmol) の溶液を滴下により添加した。内部温度を 5 °C 未満に維持した。添加後、その混合物を 1 時間かけて室温に加熱した。その混合物を 0 °C に冷却し、HCl (濃 13 mL) 中の SnCl₂ · 2H₂O (20.13 g, 89.2 mmol) の溶液をゆっくりと滴下により添加した。添加後、それを室温において 2 時間攪拌した。得られた黄色固体を濾過によって回収し、冷 (0 °C) 6 N HCl で洗浄した。真空オーブン内で乾燥させた後、3.245 g (収率 50 %) の褐色固体をアリールヒドラジン 25 として得た。MS: [M+H₂O+Na] = 224。別個のフラスコ内で、ジエチル 1,3-アセトンジカルボキシレート (diethyl 1,3-acetonediacrylate) (2.426 g, 12 mmol) と酢酸ジエトキシメチル (1.946 g, 12 mmol) との混合物をマイクロ波照射下において 100 °C で 1 時間加熱した。その反応混合物を減圧中で濃縮し、残留している揮発性成分を減圧中でトルエン (5 mL) と共蒸留して除去することにより、縮合生成物 26 を得、それを次の工程においてそのまま使用した。

20

30

スキーム 13.

【化 1 7 2】



10

20

【0 2 8 2】

上記からの生成物 26 を EtOH (30 mL) に溶解した。モレキュラーシーブ (4 Å, 2 g) およびヒドラジン塩酸塩 25 (2.19 g, 10 mmol) を添加した。その懸濁物を室温において 24 時間攪拌した。それをセライトで濾過し、固体を EtOAc で洗浄した (10 mL $\times$ 3)。濾液を濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (Redi Sep 40 g シリカゲルカラム, ヘキサン中 10% ~ 40% の EtOAc) によって精製することにより、2.091 g のピロール 27 を得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。MS: $[\text{M}+1] = 378$ 。

30

【0 2 8 3】

上記 27 (2.09 g, 5.5 mmol) 上のニトロ基を、 H_2 (バルーン) 下で 18 時間、 Pd/C (10 wt%, 295 mg, 0.28 mmol) を含む EtOH (40 mL) 中で還元した。その混合物をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (Redi Sep 24 g シリカゲルカラム, ヘキサンからヘキサン中 50% の EtOAc) によって精製することにより、黄色粘性油状物としての 1.127 g の非環化生成物 28 ($[\text{M}+1] = 348$) + 灰色固体としての 154 mg の環化生成物 29 (MS: $[\text{M}+1] = 302$) を得た。p-キシレン (20 mL) 中の非環化アニリン 28 (1.127 g, 3.2 mmol) を、 140°C の油浴内で 20 時間、触媒量の $\text{p-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 mg) で処理した。その反応混合物を冷却し、濃縮し、残渣を、冷 (0°C) EtOAc を用いて磨砕した (trituated)。濾過によって、559 mg のラクタム生成物 29 を黄色固体として得た。合わせたラクタム生成物 29 の総重量は、713 mg である (3 工程について 24%)。MS: $[\text{M}+1] = 302$ 。

40

【0 2 8 4】

50

−78℃のCH₂Cl₂ (35 mL) 中のエステル29 (566 mg, 1.88 mmol) の懸濁物に、Dibal-H (ヘキサン中1M, 6.60 mL, 6.60 mmol) を添加した。その懸濁物を−78℃で10分間攪拌した。冷浴を外し、それを20分間攪拌し、この間に、温度が室温まで上昇した。この時点において、TLCは、反応が約80%完了したことを示した。それを−78℃に冷却し、さらなるDibal-H (ヘキサン中1M, 1.0 mL, 1.0 mmol) を添加した。−78℃で30分間攪拌した後、LCMSは、反応が完了まで進んだことを示した。ロッシェル塩水溶液 (20%) に続いてEtOAcを添加することによって、その反応物をクエンチした。透明な2層混合物になるまで、それを室温において激しく攪拌した。層を分離し、水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、480 mgの粗アルコール30をわずかに黄色の固体として得た。MS: [M+1] = 260。

【0285】

DMF (8 mL) 中のアルコール30 (200 mg, 0.77 mmol) およびCBr₄ (640 mg, 1.93 mmol) の溶液に、DMF (2 mL) 中のPPh₃ (486 mg, 1.85 mmol) の溶液を、30分かけてゆっくりと添加した。添加後、それを室温において30分間攪拌した。水を添加することにより、その反応物をクエンチし、その混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をH₂O、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 12 g シリカゲルカラム, 溶媒A: 1:1 v/vのCH₂Cl₂/ヘキサン, 溶媒B: EtOAc; 溶離剤勾配: Aにおける10%から40%のB) によって、221 mgの、臭化物31とPh₃POとの混合物を得た。

【0286】

Pd/C (10 wt%, 200 mg, 0.19 mmol) を含むEtOAc/EtOH (8 mL/8 mL) 中の上記混合物をH₂ (バルーン) 下で1時間攪拌した。それをセライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (Redi Sep 12 g シリカゲルカラム, 溶媒A: 1:1 v/vのCH₂Cl₂/ヘキサン, 溶媒B: EtOAc; 溶離剤勾配: Aにおける10%から40%のB) によって精製することにより、146 mgの、還元生成物32 ([M+1] = 244) とPh₃POとの混合物を得た。

【0287】

別個のフラスコ内で、0℃のCH₃CN (1 mL) 中の1, 2, 4-トリアゾール (81 mg, 1.17 mmol) をi-Pr₂NEt (214 μL, 1.23 mmol) で処理した後、POCl₃ (34 μL, 0.36 mmol) で処理した。その溶液を0℃で2時間攪拌した。ラクタム32 (LCMSによって約60%純度) を一度に添加し、得られた懸濁物を80℃の油浴内で18時間加熱した。水を添加することにより、反応物をクエンチした。それをEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をH₂O、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、126.6 mgの粗生成物33を黄色粘着性物として得、それを次の工程においてそのまま使用した。MS: [M+1] = 295。DMF (1 mL) 中のKO^t-Bu (97 mg, 0.86 mmol) の溶液を−50℃に冷却した。イソシアノ酢酸エチル (104 μL, 0.95 mmol) を滴下により添加した。その混合物を−50℃で1時間攪拌した。DMF (1.5 mL) 中の上記粗生成物33を滴下により添加した。その混合物を10℃に加温し、10℃で1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を添加し、それをEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 12 g シリカゲルカラム, 溶媒A: 1:1 v/vのCH₂Cl₂/ヘキサン, 溶媒B: EtOAc; 溶離剤勾配: Aにおける10%から40%のB) によって、22 mgの白色固体を得、それを分取TLC (1:1 A/Bで展開) によってさらに精製することにより、12.8 mgの最終生成物の化合物7 (実施例14) を白色固体として得た。MS: [M+1] = 339。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J=3.0Hz

10

20

30

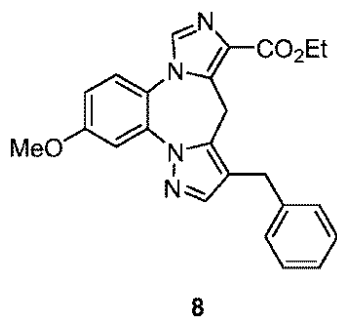
40

50

), 7.43 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.00 (dd, 1H, J=2.5, 9.5Hz), 5.29 (br s, 1H), 4.44 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.92 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例 15 : 化合物 8 の合成 :

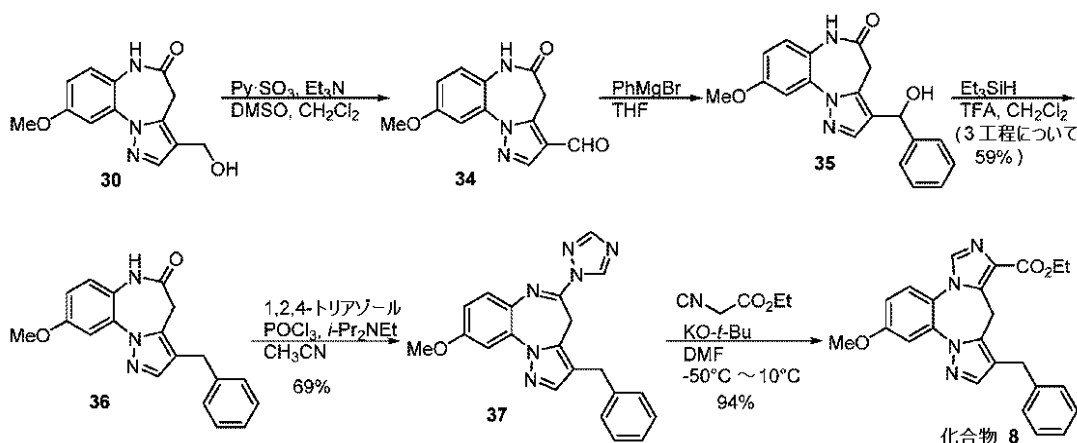
【化 173】



8

スキーム 14.

【化 174】



化合物 8

【0288】

DMSO (4 mL) および CH_2Cl_2 (6 mL) 中の、実施例 14 において調製されたアルコール 30 (261 mg, 1.0 mmol) の溶液に、 Et_3N (0.7 mL, 5 mmol) を添加した後、 $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$ (398 mg, 2.5 mmol) を添加した。それを室温において 1 時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ込み、 EtOAc で 3 回抽出した。合わせた抽出物を H_2O 、ブラインで順次洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、226 mg の粗アルデヒド 34 を黄色固体として得た。それを精製することなく次の工程において使用した。MS: $[\text{M}+1] = 258$ 。

【0289】

0 °C の THF (10 mL) 中の粗アルデヒド 34 (202 mg, 0.79 mmol) の懸濁物に、 PhMgBr (THF 中 1 M, 1.58 mL, 1.58 mmol) を滴下により添加した。それを 0 °C で 30 分間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加し、それを EtOAc で 3 回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、275 mg の粗生成物 35 を黄色泡状固体として得、それを精製することなく次の工程において使用した。

【0290】

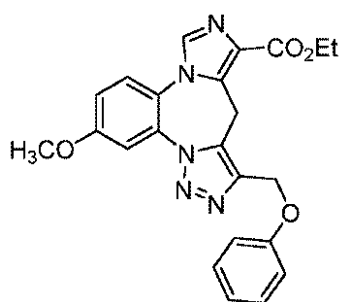
Et_3SiH (0.66 mL, 4.10 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 中の上記粗アルコール 35 の溶液に TFA (0.70 mL, 9.02 mmol) を添加した。その反応溶液を室温において 1 時間攪拌した。濃縮後、残渣をクロマトグラフィー (Redi Sep 24 g シリカゲルカラム, ヘキサン中 10% ~ 50% の EtOAc) によって精製することにより、187.8 mg (3 工程について収率 59%) の生成物 36 を灰色固体として得た。MS: $[\text{M}+1] = 320$ 。

【0291】

別個のフラスコ内で、0℃のCH₃CN（1.6mL）中の1, 2, 4-トリアゾール（127mg, 1.83mmol）の溶液をi-Pr₂NEt（336μL, 1.93mmol）で処理した後、POCl₃（53μL, 0.56mmol）で処理した。その混合物を0℃で2時間攪拌した。その反応混合物にラクタム36（150mg, 0.47mmol, 固体）を一度に添加し、それを80℃の油浴内で18時間加熱した。その混合物を室温に冷却したところ、固体沈殿物が観察された。水（2.1mL）を添加し、それを室温において10分間攪拌した。濾過し、固体を2mLの水で洗浄した後、高真空下で乾燥させることにより、118.8mg（収率69%）のトリアゾールアミジン37をオフホワイトのふわふわした固体として得た。MS：[M+1] = 371。DMF（2mL）中のKO-t-Bu（72mg, 0.64mmol）の溶液を-50℃に冷却した。イソシアノ酢酸エチル（77μL, 0.71mmol）を滴下により添加した。得られた混合物を-50℃で1時間攪拌した。トリアゾールアミジン37（118.8mg, 42μmol, 固体）を一度に（in lot）添加した。攪拌混合物を1時間かけて10℃に加熱し、10℃で1時間維持した。飽和NH₄Cl水溶液を添加し、それをEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をH₂O、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過、濃縮、次いで、クロマトグラフィー（RediSep12gシリカゲルカラム・溶媒A：1：1 v/vのCH₂Cl₂/ヘキサン、溶媒B：EtOAc；溶離剤勾配：AからAにおける40%のB）によって、125.1mg（収率94%）の化合物8を白色固体として得た。MS：[M+1] = 415。¹H-NMR（500 MHz; CDCl₃）δ: 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.44 (br d, 1H, J=9.5Hz), 7.29 (br d, 2H, J=7.5Hz), 7.20 (m, 3H), 7.01 (br d, 1H, J=7.5Hz), 5.30 (br s, 1H), 4.38 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.92 (br s, 5H), 3.54 (br s, 1H), 1.41 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例16：化合物9の合成：

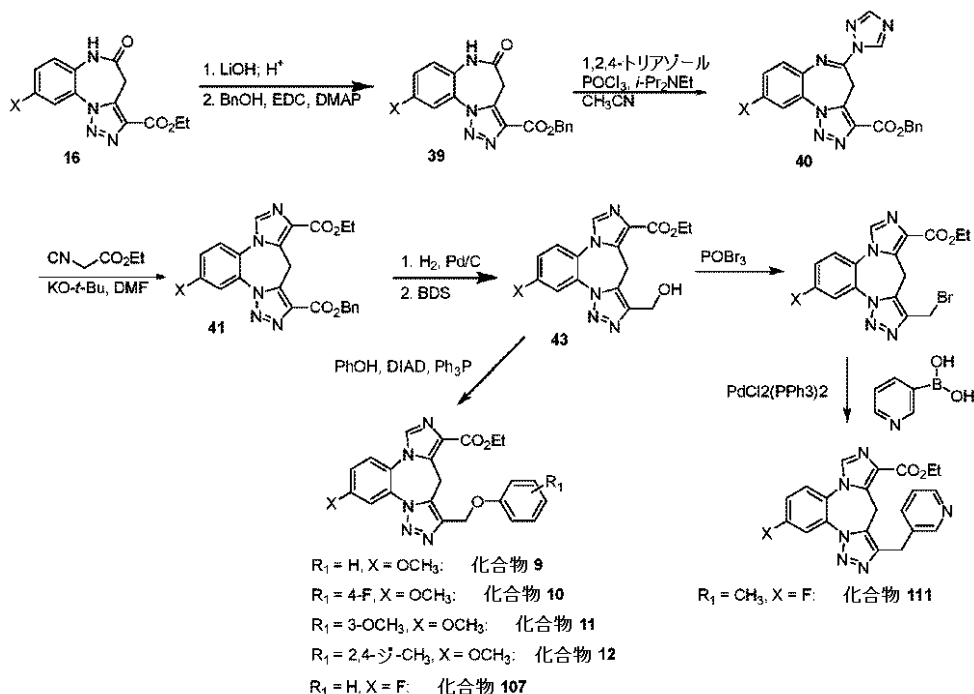
【化175】



9

スキーム15.

【化 176】



10

20

【0292】

LiOH (1.09 g, 45.5 mmol) を、室温の THF (24 mL) および水 (20 mL) 中のエステル 16 (実施例 1 において調製されたもの) (2.75 g, 9.10 mmol) の攪拌溶液に添加した。MeOH (4 mL) を添加し、攪拌を室温において 2 時間続け、その時点において、LCMS は、エステルの完全な消費を示した。減圧中で濃縮した際、2 N の HCl (20 mL) を添加することによって、その反応混合物を pH 3~4 に酸性化した。20 分間攪拌した後、その反応混合物を 0 °C に冷却し、固体沈殿物を濾過によって回収し、3~4 mL の水で洗浄し、乾燥させることにより、1.59 g (64%) の対応する酸 38 を灰色がかった固体として得た。MS: $[M+1] = 275$ 。DCM (30 mL) 中に懸濁され、攪拌された酸 38 (1.59 g, 5.8 mmol) に、EDC (5.6 g, 29.2 mmol)、ベンジルアルコール (2.5 g, 23.2 mmol) および DMAP (3.54 g, 29.2 mmol) を添加した。室温において 3 日間攪拌した後、その反応物を減圧中で濃縮した。そのスラリーに水 (80 mL) を添加した後、ジエチルエーテル (40 mL) を添加し、その混合物を 40 分間激しく攪拌したところ、その時点において、スラリーは沈殿物に変化し、それを吸引濾過によって回収した。その固体を水および少量のジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させることにより、1.65 g (78%) のベンジルエステル 39 を白色固体として得た。MS: $[M+1] = 365$ 。

30

【0293】

0 °C の CH₃CN (15 mL) 中の化合物 1, 2, 4-トリアゾール (1.22 g, 7.7 mmol) を *i*-Pr₂NEt (3.24 mL, 18.6 mmol) で処理した後、POCl₃ (0.507 mL, 5.44 mmol) で処理した。その溶液を 0 °C で 2 時間攪拌した。ベンジルエステル 39 (1.65 g, 4.53 mmol) を一度に添加し、得られた懸濁物を 80 °C の油浴内で 18 時間加熱した。LCMS は、5~10% の出発ラクタムが残っていることを示した。別個のフラスコ内で、CH₃CN (3.8 mL) 中の 1, 2, 4-トリアゾール (307 mg, 合計 4.9 eq) を、0 °C において 2 時間、*i*-Pr₂NEt (0.82 mL, 合計 5.1 eq) および POCl₃ (0.127 mL; 合計 1.5 eq) で処理した。得られた透明な溶液を上記反応混合物に移した。80 °C で 2 時間加熱した後、その反応物を室温に冷却し、水をゆっくりと添加することにより、その反応物をクエンチした (10 分間)。氷浴内で冷却したら、形成した固体を濾過によ

40

50

て回収し、水（5 mL）で洗浄し、乾燥させることにより、1.61 g（86%）の生成物40を淡黄色固体として得た。MS：[M+1] = 416。

【0294】

DMF（11 mL）中のKO^t-Bu（0.739 g, 6.59 mmol）の溶液を-50℃に冷却した。イソシアノ酢酸エチル（0.810 mL, 7.00 mmol）を滴下により添加した。その混合物を-50℃で1時間攪拌した。上記トリアゾール中間体40（1.61 g, 3.87 mmol）を添加した。その混合物を-50℃で30分間攪拌し、4~5時間にわたってゆっくりと室温に加温した。飽和NH₄Cl水溶液（10 mL）を添加した後、EtOAc（10 mL）を添加した。その混合物を超音波処理することにより、固体の塊を破壊し、次いで、30分間十分に攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、水、Et₂Oで洗浄し、乾燥させることにより、粗生成物を白色固体として得た。濾液を水とEtOAcとに分割し；水層を分離し、EtOAcで2回抽出し；合わせたEtOAc層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過および溶媒除去によって、固体残渣を得、それを、Redi Sep 24 g シリカゲルカラムおよびDCM中の0.5~5%のMeOHによる勾配溶出を用いるクロマトグラフィー精製に向けて、上記で得られた固体と合わせることにより、1.78 g（100%）のイミダゾール41を白色固体として得た。MS：[M+1] = 460。ベンジルエステル41（1.78 g, 3.87 mmol）を、THF（40 mL）とMeOH（20 mL）とEtOAc（20 mL）との溶媒混合物中、触媒量の10%木炭担持Pdの存在下において水素化分解（hydrogenolysis）（水素バルーン）に20時間供した。LCMSは、出発物質が完全に消失したことを示した。固体触媒をセライトでの濾過により除去し、ほぼすべての生成物が回収されるまで（TLCモニター）、十分な量の、DCM中30%のMeOHで繰り返しすすいだ。生成物を含む濾液を減圧中で濃縮することにより、1.22 g（85%）の酸生成物42を黄色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 370。

【0295】

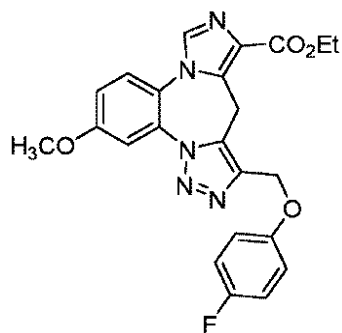
0℃のTHF（25 mL）に懸濁され、攪拌された酸42（1.22 g, 3.30 mmol）に、ボランジメチルスルフィド錯体（2M THF；19 mL, 38 mmol）を滴下により添加した。氷浴を外し、その反応混合物を室温において16時間攪拌した。氷浴内で冷却したら、その反応物を慎重にMeOH（20 mL）でクエンチし、次いで、室温において一晩攪拌した。溶媒を減圧中で除去した。MeOHを添加し、減圧中でさらに2回除去した。DCM中1~8%のMeOHの勾配を用いるISCO精製（Redi Sep 24 g カラム）によって、0.625 g（53%）のアルコール生成物43を白色固体として得た。MS：[M+1] = 356。

【0296】

アゾジカルボン酸ジイソプロピル（48.3 mg, 0.233 mmol）を、0℃の無水THF（0.8 mL）中の、アルコール43（37.5 mg, 0.106 mmol）、フェノール（14.9 mg, 0.158 mmol）およびPh₃P（55.6 mg, 0.212 mmol）の攪拌溶液に滴下により添加した。氷浴を外し、攪拌を室温において16時間続けた。LCMSは、出発アルコールが完全に消失したことを示した。その反応混合物を飽和NaHCO₃とEtOAcとに分割した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。その反応混合物から2回の連続的な分取TLC（DCM中4%のMeOHおよびヘキサン/EtOAc/MeOH = 47.5/47.5/5, v/v/v）によって所望の生成物を単離することにより、白色固体としての化合物9である5.3 mg（12%）の生成物を得た。MS：[M+1] = 432。¹H-NMR（500 MHz, CDCl₃）δ: 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.53 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.31 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J=3.0, 8.5Hz), 7.08 (d, 2H, J=7.0Hz), 6.99 (t, 1H, J=6.5Hz), 5.30 (s, 2H), 4.40 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.96 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例17：化合物10の合成：

【化 1 7 7】

**10**

10

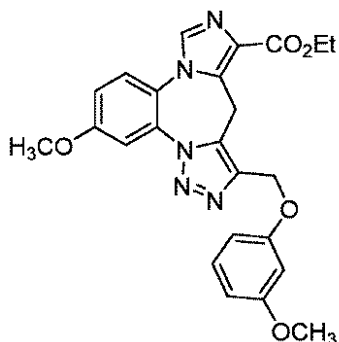
【 0 2 9 7】

実施例 16 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程で 4-フルオロフェノールを使用して、実施例 17 の化合物を合成することにより、化合物 10 (4.9 mg) を白色固体として得た：MS：[M+1] = 450。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.53 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.17 (dd, 1H, J=2.5, 8.0Hz), 7.01 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.40 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.96 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例 18：化合物 11 の合成：

20

【化 1 7 8】

**11**

30

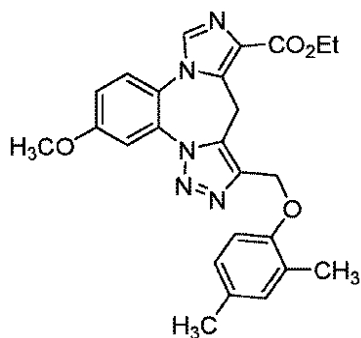
【 0 2 9 8】

実施例 16 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程で 3-メトキシフェノールを使用して、実施例 18 の化合物を合成することにより、化合物 11 (6.1 mg) を白色固体として得た：MS：[M+1] = 462。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.53 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.15-7.22 (m, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.55 (br dd, 1H, J=2.5, 8.0Hz), 5.28 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0Hz)。

実施例 19：化合物 12 の合成：

40

【化 1 7 9】

**12**

10

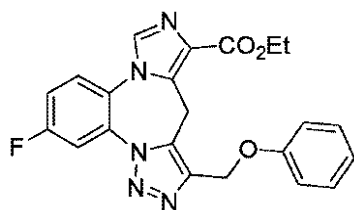
【0 2 9 9】

実施例 16 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程で 2, 4-ジメチルフェノールを使用して、実施例 19 の化合物を合成することにより、化合物 12 (3.1 mg) を白色固体として得た：MS：[M+1] = 460。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.53 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.17 (dd, 1H, J=2.5, 8.5Hz), 6.98 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.96 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz)。

20

実施例 20：化合物 107 の合成：

【化 1 8 0】

**107**

30

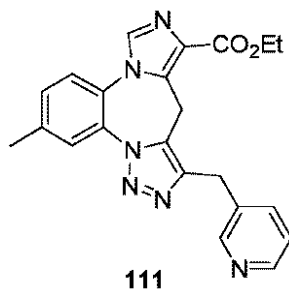
【0 3 0 0】

THF (0.8 mL) 中の、X = F であるアルコール 43 (X = OCH₃ である実施例と同一の様式で調製される) (60 mg, 0.17 mmol) の溶液に、フェノール (30 mg, 0.32 mmol)、トリフェニルホスフィン (84 mg, 0.32 mmol) を添加した。その反応混合物を室温において 15 分間攪拌した。次いでそれを、氷浴を用いて冷却し、THF (0.2 mL) 中の DIAD (64 μL, 0.32 mmol) をゆっくりと添加した。氷浴を外し、その反応混合物を室温において 18 時間攪拌した。LCMS は、まだいくらか出発物質が存在していることを示した。その反応混合物に、フェノール (10 mg)、トリフェニルホスフィン (28 mg) および DIAD (21 μL) を添加し、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗材料をクロマトグラフィー (Redi Sep 12 g シリカーゲルカラム、溶出溶媒：EtOAc) および分取 TLC (溶出溶媒：5% MeOH / 47.5% EtOAc / 47.5% ヘキサン) によって精製することにより、11.4 mg (収率 16%) の生成物である化合物 107 を得た。[M+1] = 421。H¹NMR (CDCl₃) δ 7.92 (1H, dd, J=3.5, 8.5Hz), 7.80 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J=5, 10Hz), 7.38 (1H, m), 7.31 (2H, t, J=8.5Hz), 7.07 (2H, d, J=8.5Hz), 7.00 (1H, t, J=8.5Hz), 5.3 (2H, s), 4.39 (2H, q, J=7 Hz), 1.38 (3H, t, J=7Hz)。

40

実施例 21：化合物 111 の合成：

【化 1 8 1】



【0 3 0 1】

10

アセトニトリル（9 mL）中のアルコール 43（X=Me）（160 mg, 0.47 mmol）の懸濁物に、 POBr_3 （405 mg, 1.41 mmol）を添加した。その反応混合物を 80°C で 5 時間加熱した。その反応混合物を、氷浴を用いて冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液を添加した。得られた溶液を DCM で抽出した（3 回）。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を濃縮することにより、所望の生成物を得た。166 mg, 88% 収率, $[\text{M}+1] = 403$ 。

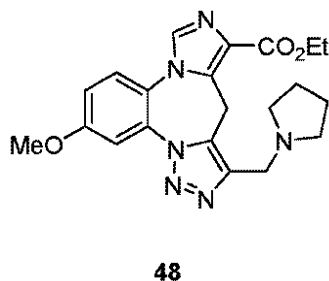
【0 3 0 2】

脱酸素された DME（2.7 mL）中の上記アルキルブロミド誘導体（30 mg; 0.075 mmol）の懸濁物に、3-ピリジンボロン酸（14 mg, 0.11 mmol）および 2 M の Na_2CO_3 溶液（0.22 mL, 0.44 mmol）を添加した。その懸濁物を室温において 5 分間攪拌し、次いで、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （10 mg, 0.015 mmol）を添加した。その懸濁物を MW において 85°C で 1 時間加熱した。その反応混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した（2 回）。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得、それを 2 回の分取 TLC（溶出系：DCM 中 3% の MeOH）によって精製することにより、5.3 mg（収率 18%）の生成物である化合物 111 を得た。MS: $[\text{M}+1] = 401$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.66 (1H, bs), 8.48 (1H, bs), 7.96 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.23 (1H, m), 4.42 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.18 (2H, s), 2.54 (3H, s), 1.44 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)。

30

実施例 22：化合物 48 の合成：

【化 1 8 2】



スキーム 16.

40

43 $\xrightarrow[\text{DMSO, DCM}]{\text{Py SO}_3, \text{TEA}}$ 57

57 $\xrightarrow[\text{DCE}]{\text{H-NR'R''}, \text{NaBH(OAc)}_3}$

R =

R =

R =

R =

化合物 48 $\xrightarrow{\text{NaH}}$ 化合物 170

化合物 49

化合物 50

化合物 51

10

室温のDMSO (1 mL) およびジクロロメタン (2.5 mL) 中で攪拌しているアルコール43 (186 mg, 0.523 mmol) に、トリエチルアミン (0.394 mL, 2.82 mmol) およびピリジン三酸化硫黄錯体 (225 mg, 1.41 mmol) を添加した。3時間攪拌した後、その反応物を水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機溶液を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。DCM中0.5~8%のMeOHの勾配溶出を用いるISCOフラッシュカラムクロマトグラフィー (Redi Sep 4 g カラム) によって、アルデヒド生成物57を単離した。84.4 mg (46%) を黄色がかった泡状固体として得た。MS: [M+1] = 354。

20

室温の1, 2-ジクロロエタン (0.3 mL) 中のアルデヒド 57 (15.5 mg, 0.0439 mmol) の攪拌溶液に、ピロリジン (5.5 μ L, 0.0658 mmol) を添加した。2 分間攪拌した後、その溶液は透明になり、NaBH(OAc)₃ (14.4 mg) を添加した。その反応混合物を4 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、酢酸エチルで3 回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。DCM 中 10 % の MeOH を用いる分取 TLC によって、13.1 mg (73 %) の所望の化合物 48 を透明なフィルム状固体として得た。MS: [M+1] = 409。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.51 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.14 (dd, 1H, J=3.5, 9.0Hz), 4.42 (q, 2H, J=6.5Hz), 3.94 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 1.79 (br s, 4H), 1.44 (t, 3H, J=7.0Hz)。

30

実施例 23：化合物 49 の合成：

CCOC(=O)C1=NC2=CC=C(C=C2N1C3=CC(OC)=CC=C3N1=N)C4=CC=CC=C4N4CCOCC4

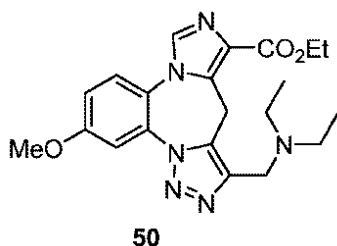
49

40

実施例 2 2 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程でモルホリンを使用して、実施例 2 3 の化合物を合成することにより、実施例 2 3 の化合物を透明なフィルム状固体として得た：MS：[M+1]=425。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.52 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.15 (dd, 1H, J=3.0, 9.0Hz), 4.42 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.95 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 3.71 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 1.44 (t, 3H, J=8.0Hz)。

50

実施例 24：化合物 50 の合成：
【化 185】

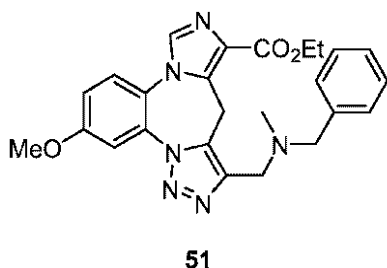


【0306】

10

実施例 22 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程でジエチルアミンを使用して、実施例 24 の化合物を合成することにより、実施例 24 の化合物を透明なフィルム状固体として得た：MS：[M+1] = 411。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (s, 1H), 7.64 (br d, 1H, J=3.0Hz), 7.51 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.15 (dd, 1H, J=2.5, 9.0Hz), 4.43 (q, 2H, J=6.5Hz), 3.96 (s, 3H), 3.86 (br s, 2H), 2.64 (br s, 4H), 1.44 (t, 3H, J=8.5Hz), 1.15 (br s, 6H)。

実施例 25：化合物 51 の合成：
【化 186】



20

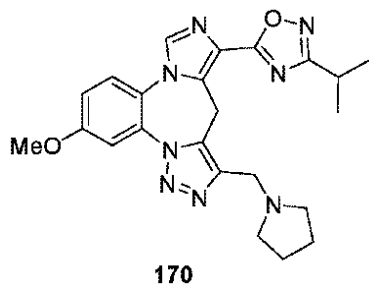
【0307】

実施例 22 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程でメチルベンジルアミンを使用して、実施例 25 の化合物を合成することにより、実施例 25 の化合物を透明なフィルム状固体として得た：MS：[M+1] = 459。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.51 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.36 (br d, 2H, J=8.0Hz), 7.30 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H, J=3.0, 9.0Hz), 4.38 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.95 (s, 3H), 3.85 (br s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J=7.0Hz)。

30

実施例 26：化合物 170 の合成：

【化 187】



40

【0308】

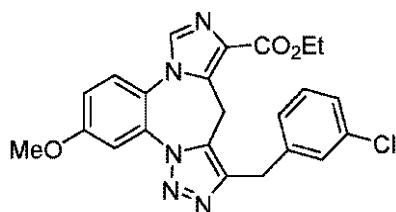
丸底フラスコ内のイソブチルアミドオキシム (41.8 mg, 0.41 mmol) およびエステル 48 (27.9 mg, 0.0683 mmol) を、ロタバップにおいてトルエンと数回、共沸し、無水 THF (0.6 mL) に懸濁させ、次いで 0 °C に冷却した。NaH (60% 油懸濁物; 10.9 mg, 0.273 mmol) を添加した。氷浴を外し、そ

50

の反応混合物を室温で20分間攪拌した後、70℃で6時間加熱し、冷却した。水(4 mL)を添加し、その混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。EtOAc中10%のMeOHを用いる分取TLCによって、10.4 mg (34%)の所望の生成物である化合物170を透明なフィルム状固体として得た。MS: [M+1] = 447。

実施例27: 化合物52の合成:

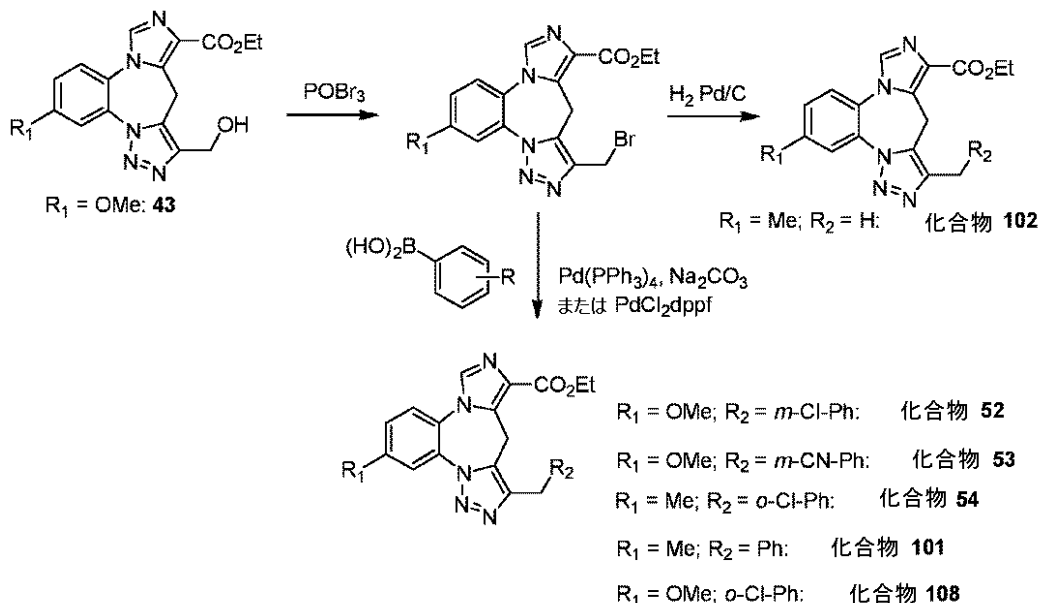
【化188】



52

スキーム17.

【化189】



【0309】

出発アルコール43(160 mg, 0.45 mmol)を、80℃のアセトニトリル(10 mL)中のオキシ臭化リン(phosphorous oxide tribromide)(400 mg, 1.4 mmol)で5時間処理した。次いで、その反応物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃でクエンチし、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせたジクロロメタン溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過し、減圧中で溶媒を除去することにより、173.3 mg (92%)の臭化物を黄色がかった泡状固体として得た。MS: [M+1] = 418。

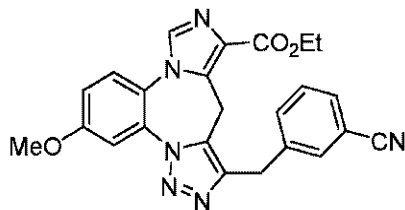
【0310】

ジメトキシエタン(2 mL; 脱気したもの)中の臭化物(55 mg, 0.131 mmol)の懸濁物に、2 MのNa₂CO₃(0.39 mL, 0.78 mmol)および3-クロロフェニル硼酸(42.2 mg, 0.27 mmol)を添加した。その反応混合物を室温において2分間攪拌し、次いで、Pd(PPh₃)₄(75 mg, 0.065 mmol)を添加し、その懸濁物を85℃の油浴内で90分間加熱した。冷却したら、その反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。水層を分離し、EtOAcで3回抽出した。すべての有機層をプールし、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。EtOAc中20%のヘキサンに続いてDCM中5%のMeOHを使用する連続的な分取TLC精製によって、生成物を単離した。9.6 mgの生成物(化

化合物 52) を褐色がかった固体として得た。MS: $[M+1] = 450$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 7.51 (d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 7.31 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.17 (m, 3H), 4.43 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.15 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.44 (t, 3H, $J=8.0\text{Hz}$)。

実施例 28: 化合物 53 の合成:

【化 190】



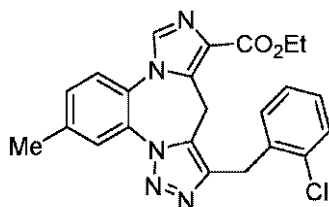
53

【0311】

実施例 27 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程で 3-シアノフェニルボロン酸を使用して、実施例 28 の化合物を合成することにより、実施例 28 の化合物を褐色がかった固体として得た: MS: $[M+1] = 441$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 7.61 (br d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.39 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.16 (dd, 1H, $J=3.5, 9.5\text{Hz}$), 4.45 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

実施例 29: 化合物 54 の合成:

【化 191】



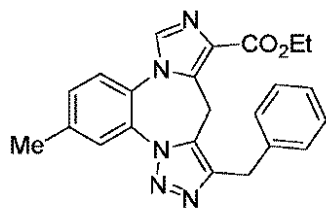
54

【0312】

実施例 27 に記載されたものと類似した合成経路において、 R_1 = メチルであるアルコールから出発し、最後の工程で 2-クロロフェニルボロン酸を使用して、実施例 29 の化合物を合成することにより、実施例 29 の化合物を褐色がかった固体として得た: MS: $[M+1] = 434$ 。

実施例 30: 化合物 101 の合成:

【化 192】



101

【0313】

実施例 27 に記載されたものと類似した合成経路において、 R_1 = メチルであるアルコールから出発し、最後の工程でフェニルボロン酸を使用して、実施例 30 の化合物を合成することにより、実施例 30 の化合物を褐色がかった固体生成物として得、それをクロマトグラフィー (Redi Sep 4 g シリカゲルカラム, 溶出溶媒: EtOAc)、次い

10

20

30

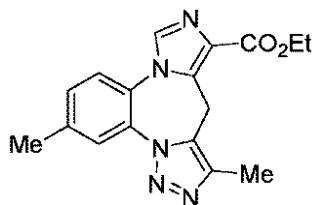
40

50

で、分取TLC（溶出系：40%DCM／40%ヘキサン／17%EtOAc／3%MeOH）によって精製することにより、5.9mg（収率31%）の生成物である化合物101を得た。MS：[M+1]=402。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） δ 7.96（1H, s），7.77（1H, s），7.55（1H, m），7.47（1H, m），7.32（5H, m），4.41（2H, q, J=7Hz），4.17（2H, s），2.53（3H, s），1.43（3H, t, J=7Hz）。

実施例31：化合物102の合成：

【化193】



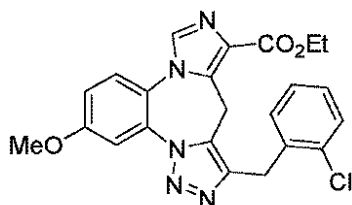
102

【0314】

EtOAc（2mL）およびMeOH（2mL）中の上記臭化物の懸濁物に、活性化された10%Pd/C（5mg）を添加した。その懸濁物を水素雰囲気下で48時間攪拌した。その溶液をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー（RediSep 4gシリカゲルカラム、溶出溶媒：EtOAc）によって精製することにより、15.9mg（33%）の所望の生成物である化合物102を得た。MS：[M+1]=324。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） δ 7.96（1H, s），7.78（1H, s），7.49（1H, d, J=9Hz），7.42（1H, d, J=8Hz），4.43（2H, q, J=7.5Hz），2.53（3H, s），2.44（3H, s），1.45（3H, t, J=7.5Hz）。

実施例32：化合物108の合成：

【化194】



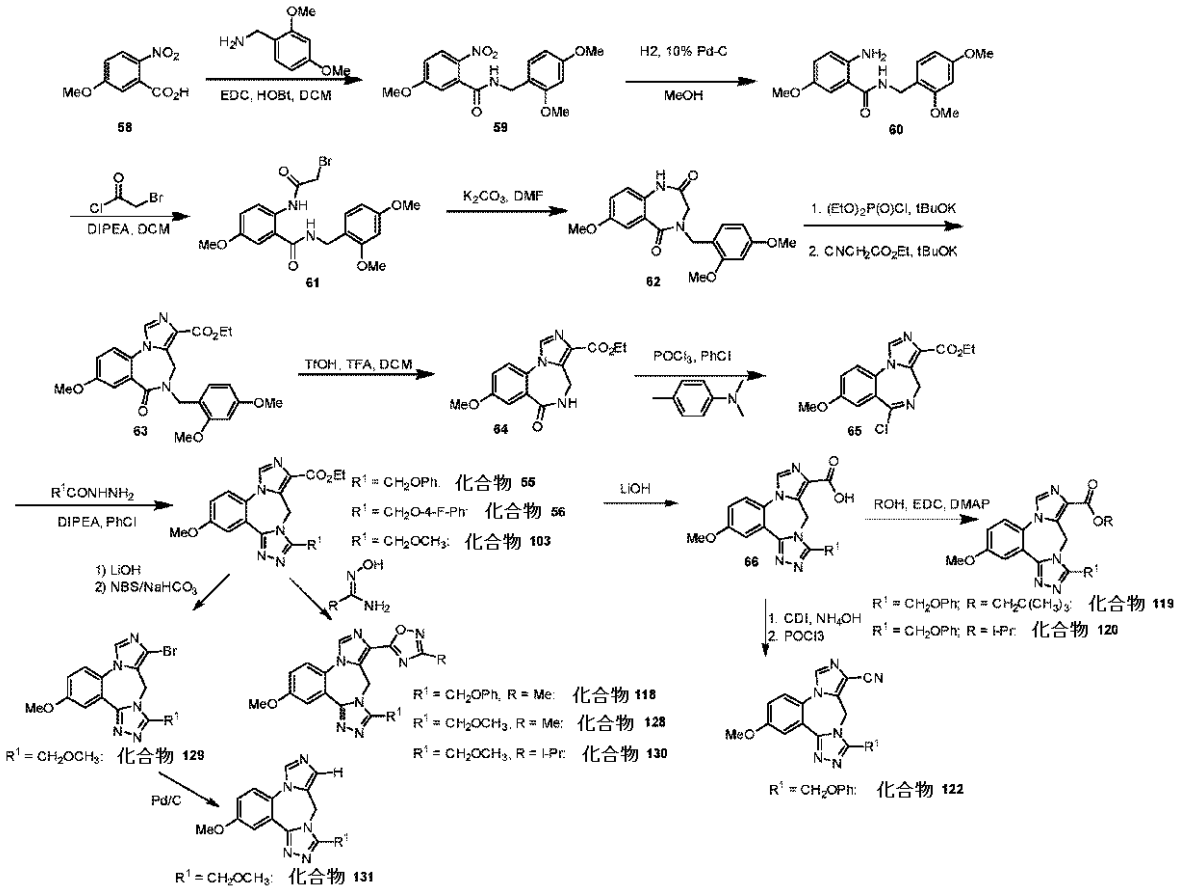
108

【0315】

脱酸素されたDME（2mL）中の、 $\text{R}_1 = \text{OMe}$ である上記臭化物誘導体（18mg；0.043mmol）の懸濁物に、2-クロロフェニルボロン酸（10mg，0.065mmol）および2Mの Na_2CO_3 溶液（0.13mL，0.26mmol）を添加した。その懸濁物を室温において15分間攪拌し、次いで、 PdCl_2dppf （7mg，0.009mmol）を添加した。その懸濁物を、85℃の油浴内で1時間加熱した。その反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した（2回）。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得、それを分取TLC（溶出系：5%MeOH／47.5%Hex／47.5%EtOAc）によって精製することにより、3.5mg（収率18%）の生成物である化合物108を得た。MS：[M+1]=451。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） δ 7.77（1H, s），7.63（1H, d, J=3Hz），7.52（1H, d, J=11.5Hz），7.36（1H, m），7.31（1H, m），7.18（2H, m），7.14（1H, dd, J=3, 9Hz），4.38（2H, q, J=7Hz），4.27（2H, s），3.94（3H, s），1.41（3H, t, J=7Hz）。

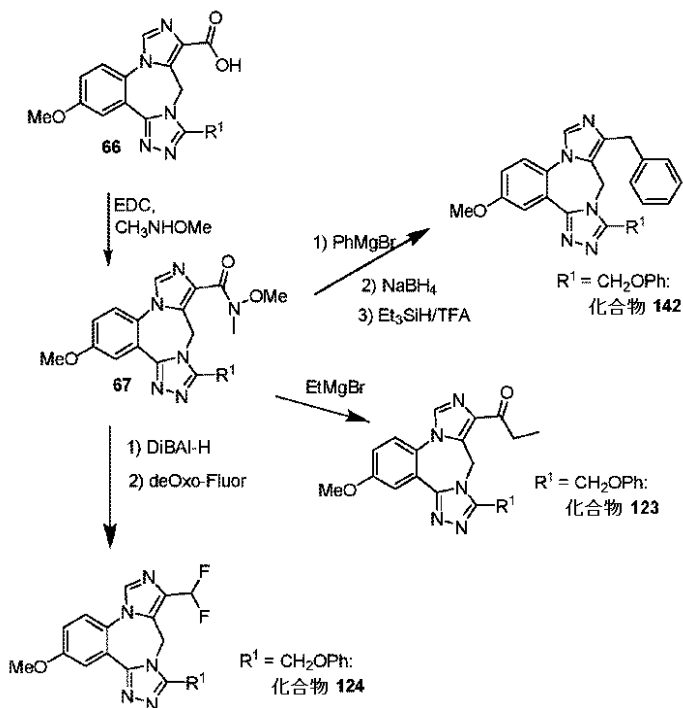
スキーム18a.

【化 1 9 5】



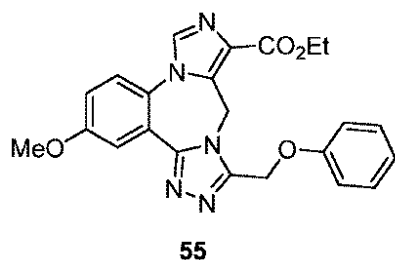
スキーム 1 8 b .

【化 1 9 6】



実施例 3 3 : 化合物 5 5 の合成 :

【化 197】



【0316】

10

ジクロロメタン（100 mL）中の化合物 58（6.6 g, 33.5 mmol）の溶液に、DIPEA（8.65 g, 67 mmol）、HOBt（5.4 g, 36.85 mmol）および EDCI（9.6 g, 50.3 mmol）を添加した。約 15 分間攪拌した後、均一な反応混合物に、ジクロロメタン（50 mL）中の 2,4-ジメトキシベンジルアミン（5.6 g, 33.5 mmol）の溶液を窒素雰囲気において滴下により添加した。得られた混合物を、室温において 16 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。その反応混合物を 1 N の NaOH（100 mL）、水（100 mL）およびブライン（100 mL）で順番に洗浄した。次いで、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、エバポレートすることにより、粗固体生成物 59 を得、これをエチルエーテルから結晶化させた。濾過し、オープンエア吸引乾燥（open air suction drying）することによって、オフホワイトの固体の純粋な生成物 9.8 g（96%）を得た（MS：[M+1] = 347）。

20

【0317】

MeOH/EtOAc（1：1, 100 mL）中の化合物 59（9.8 g, 28.3 mmol）の溶液に 10% 湿 Pd-C（1.8 g, 10% mmol）を添加した。排気および窒素のフラッシングを 3 回連続して行った後、水素の吸収が止むまで約 4 時間、不均一な反応混合物を大気圧でのバルーン水素化に供した。その反応混合物をセライトパッドで濾過し、エバポレートすることにより、純粋な所望の生成物 60 を褐色油状物として得た。8.63 g（96%）（MS：[M+1] = 317）。この生成物を次の工程においてそのまま使用した。

30

【0318】

ジクロロメタン（100 mL）中の化合物 60（8.63 g, 27.3 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（5.5 g, 54.6 mmol）を添加した。その混合物を、氷浴を用いて冷却し、窒素雰囲気下においてプロモアセチルクロリド（5.2 g, 32.76 mmol）で処理した。氷浴を外し、その混合物を 18 時間攪拌したままにした。その反応混合物を飽和 NaHCO_3 （100 mL）、水（100 mL）およびブライン（100 mL）で順番に洗浄した。次いで、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、エバポレートすることにより、粗固体生成物 61 を得た。粗生成物をメタノールから結晶化させ、濾過し、乾燥させることにより、褐色固体の純粋な生成物 10.3 g（87%）を得た [MS：439]。

40

【0319】

DMF（1000 mL）中の化合物 61（10 g, 22.9 mmol）の溶液に K_2CO_3 （4.8 g, 45.8 mmol）を添加した。その混合物を 50 °C で 24 時間加熱した。LCMS は、所望の生成物への完全な変換を示した。その混合物を室温に冷却し、無機固体を濾過した。溶媒を高真空下で除去した。得られた粗生成物 62 をメタノールから結晶化させ、濾過し、乾燥させることにより、純粋な褐色固体生成物 6.4 g（78%）を得た（MS：[M+1] = 357）。

【0320】

−20 °C の 2.5：1 THF/DMF（50 mL）に溶解された化合物 62（4.46 g, 12.52 mmol）に、t-BuOK（97%、1.88 g, 16.28 mmol）

50

）を添加した。その混合物を 25℃ に加温し、30 分間攪拌した後、再度 -20℃ に冷却した。クロロリン酸ジエチル (2.35 mL, 16.28 mmol) を滴下により添加した後、その混合物を、-20℃ から 25℃ に加温しながら、3 時間攪拌した。その反応混合物を 0℃ に再冷却し、それにイソシアノ酢酸エチル (1.92 mL, 17.53 mmol) を添加した。その後、-78℃ に冷却した後、*t*-BuOK (97%, 1.88 g, 16.28 mmol) を添加し、室温で 5 時間攪拌した。進捗を LC/MS によってモニターした。1:1 飽和 NaHCO₃/H₂O (140 mL) を添加することによって、その反応物をクエンチし、沈殿物を濾過し、H₂O で洗浄し、一晚、風乾することにより、4.81 g (85%) のイミダゾール誘導体 63 を黄色固体として得た (MS: [M+1] = 452)。

10

【0321】

0℃ のジクロロメタン (35 mL) 中の化合物 63 (4.81 g, 10.65 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (35 mL) を添加した後、トリフルオロメタンスルホン酸 (1.9 mL, 21.31 mmol) を滴下により添加した。その混合物を室温に加温し、2 時間攪拌し、次いで、濃縮することにより、残渣を得、それをジクロロメタン (120 mL) に溶解した。その粗溶液を冷却された飽和 NaHCO₃ とジクロロメタンとに分割した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮することにより、十分な純度の 3.2 g (99%) の脱保護された生成物 64 (褐色固体) を得、次の工程に持ち越した (MS: [M+1] = 302)。

【0322】

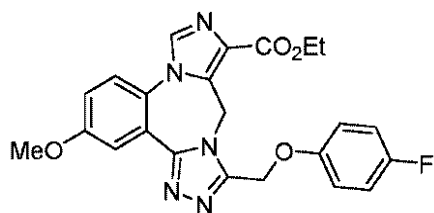
20

窒素下のクロロベンゼン (1 mL) 中で攪拌しているラクタム 64 (51.8 mg, 0.172 mmol) および N, N-ジメチル-p-トルイジン (93.0 mg, 0.688 mmol) に、POCl₃ (52.7 mg, 0.344 mmol) を添加した。次いで、その反応物を 135℃ で 2 時間加熱した。室温に冷却したら、フェノキシ酢酸ヒドラジド (228.4 mg, 1.36 mmol) をインサイチュでイミノクロリド 65 に添加した後、DIPEA (90 μL) を添加した。その反応物を室温において 30 分間攪拌し、次いで、100℃ で 90 分間加熱した。その反応混合物を冷却し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) を添加し、酢酸エチルで 3 回抽出し；合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過して濃縮した後、ISCO フラッシュカラムクロマトグラフィー (Redi Sep 4 g カラム, 溶出勾配として DCM 中 1~10% の MeOH) によって、化合物 55 としての生成物を白色固体として単離した。Wt: 8.6 mg。MS: [M+1] = 432。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.52 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J=2.5, 8.5Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.02 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.38 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.94 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0Hz)。

30

実施例 34: 化合物 56 の合成:

【化198】



56

40

【0323】

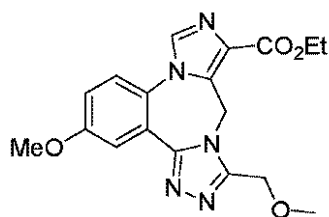
実施例 33 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程で 4-フルオロフェノキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 34 の化合物を合成することにより、実施例 34 の化合物を黄色がかった固体として得た: MS: [M+1] = 450。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.53 (d, 1H,

50

J=10.0Hz), 7.22 (dd, 1H, J=3.5, 9.0Hz), 7.08-6.99 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.95 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=6.5Hz)。

実施例 35：化合物 103 の合成：

【化 199】



103

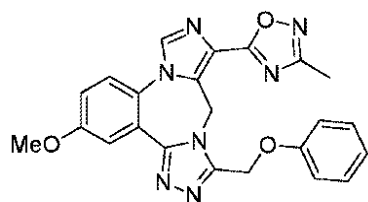
10

【0324】

実施例 33 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程で 2-メトキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 35 の化合物を合成することにより、実施例 35 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 370。

実施例 36：化合物 118 の合成：

【化 200】



118

20

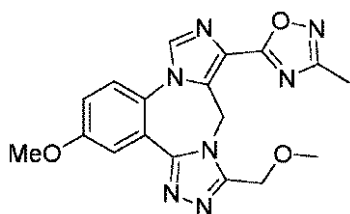
【0325】

アセトアミドオキシム (8.4 mg, 0.108 mmol) を、ロタバップにおいてトルエンと 3 回共沸し、次いで、THF (1.0 mL) に懸濁させた。NaH (60% 鋇物懸濁物；3.3 mg, 0.081 mmol) を添加し、その混合物を室温で 10 分間攪拌した。次に、エステル 55 (23.2 mg, 0.054 mmol) を添加した。室温で 40 分間攪拌した後、その反応混合物を 70℃ で 4 時間加熱した。冷却したら、その反応混合物に冷水 (5 mL) を添加し、沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させることにより、9.7 mg (41%) の所望の生成物を黄色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 442。

30

実施例 37：化合物 128 の合成：

【化 201】



128

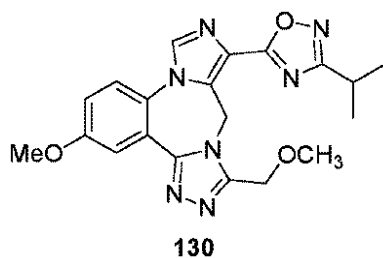
40

【0326】

上記実施例 36 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程でエステル化合物 103 を使用して、実施例 37 の化合物を合成することにより、実施例 37 の化合物を褐色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 380。

実施例 38：化合物 130 の合成：

【化 2 0 2】



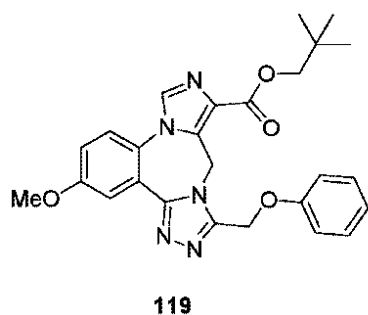
【 0 3 2 7】

実施例 36 に記載されたものと類似した合成経路において、エステル化合物 103 から出発し、イソブチルアミドオキシムと縮合させて、実施例 38 の化合物を合成することにより、実施例 38 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 408。

10

実施例 39：化合物 119 の合成：

【化 2 0 3】



20

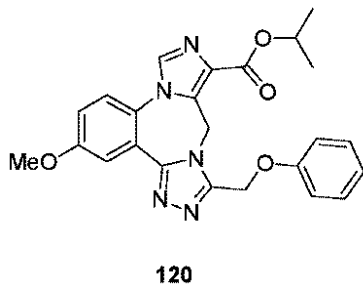
【 0 3 2 8】

DCM (0.2 mL) 中で攪拌している上記カルボン酸 (13.9 mg, 0.0345 mmol；前駆体エステル 55 の LiOH 加水分解 (hydrolysis) によって得られる) に、ネオペンチルアルコール (30.4 mg, 0.345 mmol)、DMAP (4.2 mg, 0.0345 mmol) および EDC (20 mg, 0.104 mmol) を添加した。5 時間攪拌した後、その反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。EtOAc 中 0~8 % の MeOH の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィー精製によって、11.7 mg (72 %) の所望の生成物である化合物 119 を黄色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 474。

30

実施例 40：化合物 120 の合成：

【化 2 0 4】



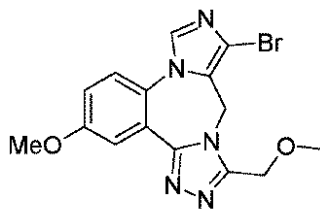
40

【 0 3 2 9】

上記実施例 39 に記載されたものと類似した合成経路において、最後の工程で 2-プロピルアルコールを使用して、実施例 40 の化合物を合成することにより、実施例 40 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 446。

実施例 41：化合物 129 の合成：

【化 205】

**129**

【0330】

化合物103（スキーム18a）（66.1mg, 0.179mmol）を、室温で2時間、LiOH（21.4mg, 0.895mmol）で処理することによって、THF／水／MeOH（合計1.8ml, 6／5／1の比）の溶媒系において加水分解した。希HClを添加することにより、その反応混合物を酸性化した（pH約3）。その沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させることにより、49.0mg（80%）の酸を褐色がかった固体として得た。

10

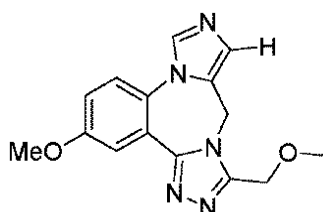
【0331】

そのようにして得られた酸を0℃のDMF（0.7mL）中で撹拌した。NaHCO₃（48.1mg, 0.572mmol）を添加した後、N-ブロモスクシンアミド（96.7mg, 0.543mmol）を添加した。一晩撹拌した後、その反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層を分離し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物の臭化物を、EtOAc中0～13%のMeOHの勾配溶出を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって白色固体として得た（化合物129）。Wt：28.6mg（53%）。MS：[M+1] = 377。

20

実施例42：化合物131の合成：

【化 206】

**131**

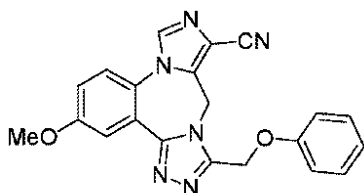
【0332】

化合物129（22.6mg, 0.060mmol）を、EtOAc（1mL）およびMeOH（1mL）中の10%Pd-Cで16時間水素化した。セライトで濾過し、溶媒を除去することにより、14.9mg（84%）のデス-ブロモ生成物である化合物131をわずかに黄色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 298。

30

実施例43：化合物122の合成：

【化 207】

**122**

【0333】

酸66のフェノキシアナログ（スキーム18a R₁=OPh）（20.4mg, 0.0506mmol）を室温のDCM（0.5mL）に懸濁させ、撹拌した。カルボニルジ

40

50

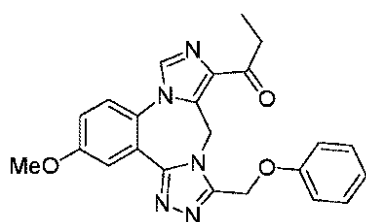
イミダゾール（16.4 mg, 0.101 mmol）を添加した。2時間攪拌した後、得られた懸濁物を0℃に冷却し、アンモニア（30 μ L）を滴下により添加した。20分間攪拌した後、氷浴を外し、その反応を室温で1時間進めた。減圧中でDCMを除去することによって、その反応物を濃縮した。水（3 mL）を添加し、沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させることにより、16.2 mgの粗1級アミドを得、それをさらに精製することなく使用した。

【0334】

その1級アミド（16.2 mg, 0.0402 mmol）を、95℃の1,4-ジオキサン（0.5 mL）中のPOCl₃（46.2 mg, 0.302 mmol）で一晩処理した。次いで、その反応混合物を飽和NaHCO₃（5 mL）でクエンチし、0℃に冷却し、沈殿物を吸引濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させることにより、13.6 mg（88%）のニトリルを褐色がかった固体として化合物122を得た。MS：[M+1] = 385。

実施例44：化合物123の合成：

【化208】



123

【0335】

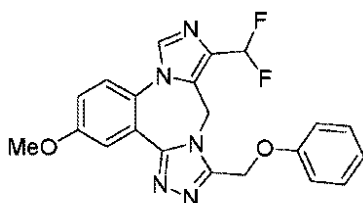
THF（0.15 mL）およびDCM（0.15 mL）中で攪拌している酸66（15.8 mg, 0.0392 mmol）に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンHCl（4.6 mg, 0.047 mmol）およびN-ヒドロキシルベンゾトリアゾール水和物（6.0 mg）を添加した。次いで、EDC（11.3 mg, 0.0588 mmol）およびトリエチルアミン（11.9 mg, 0.118 mmol）を添加し、その反応物を室温で12時間攪拌し、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、減圧中で溶媒を除去することにより、14.4 mg（82%）のWeinrebアミドを得、それをさらに精製することなく使用した。

【0336】

0℃のTHF（0.3 mL）中で攪拌しているWeinrebアミド（14.4 mg, 0.0323 mmol）に、臭化エチルマグネシウムエーテラート（3M；0.323 mL）を添加した。その反応物を室温に加温し、14時間攪拌し、飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで3回抽出し；合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗ケトン生成物を得、それを、EtOAc中8%のMeOHを使用する分取TLCによって精製した。Wt：4.6 mg（34%）の化合物123。MS：[M+1] = 416。

実施例45：化合物124の合成：

【化209】



124

【0337】

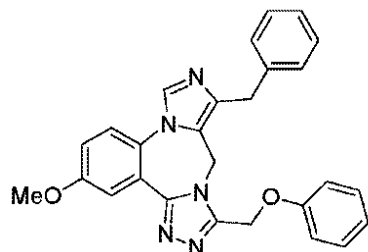
上に記載されたWeinrebアミド(18.0mg, 0.0403mmol)を、 -78°C において1時間、DIBAL(1M THF; 0.363mL)で処理し、次いで、 -78°C においてロッシェル塩溶液(20%)で一晩クエンチした。その水溶液をEtOAcで3回抽出し；合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過して、減圧中で溶媒を除去することにより、13.7mgの粗アルデヒドを得、それをさらに精製することなく使用した。

【0338】

室温のDCM(0.7mL)中の粗アルデヒド(13.7mg)をDeoxo-Fluor(54.8mg, 0.248mmol)で16時間処理した。その反応物を飽和NaHCO₃(5mL)で20分間クエンチし、EtOAcで3回抽出し；合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過して溶媒を除去した後、EtOAc中10%のMeOHを使用する分取TLC精製によって、7.5mg(52%)の所望の二フッ化物化合物124を黄色がかった固体として得た。MS: $[M+1] = 410$ 。

実施例46：化合物142の合成：

【化210】



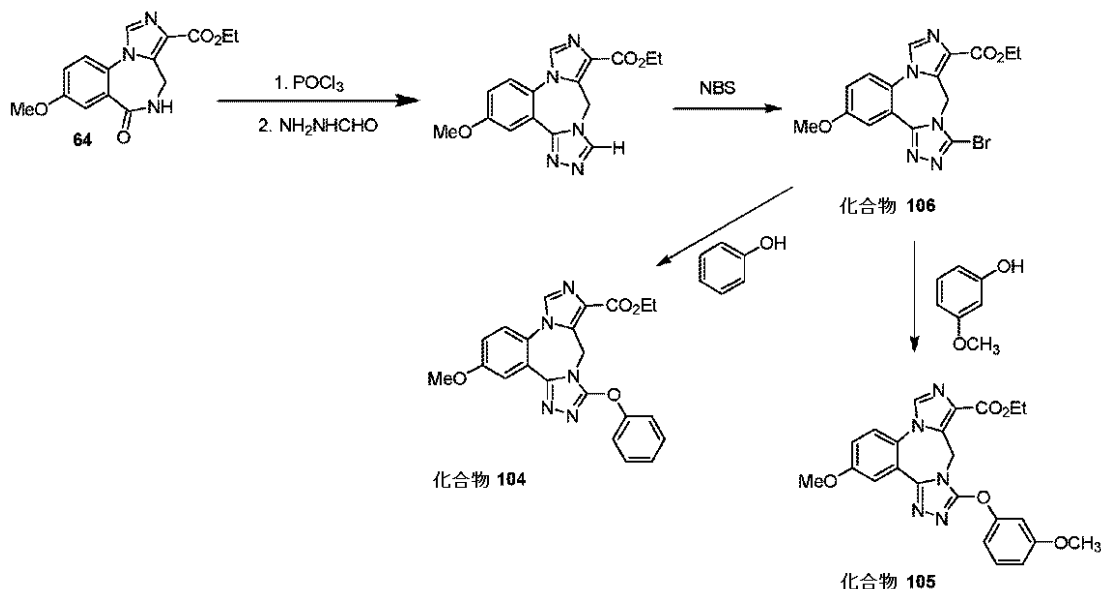
142

【0339】

0°C のTHF(0.15mL)中の上記からのWeinrebアミド(8.8mg, 0.0197mmol)を臭化フェニルマグネシウム(1M THF; 0.54mL)で2.5時間処理し、飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで2回抽出し；合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗ケトンを得、それをさらに精製することなく使用した。THF(0.5mL)中のそのケトンを室温でNaBH₄(6mg)で2時間処理し、次いで、飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで3回抽出し；合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗アルコールを得、それをさらに精製することなく使用した。そのようにして得られたDCM中のアルコール(1.4mL)を、 40°C において一晩、トリエチルシラン(86.4mg, 0.75mmol)およびトリフルオロ酢酸(171.0mg, 1.5mmol)で処理し、次いで、減圧中で濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗ベンジル生成物を得、それを、溶離剤としてEtOAc中0~12%のMeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した；3.6mgの化合物142を黄色がかった固体として得た。MS: $[M+1] = 450$ 。

スキーム19：

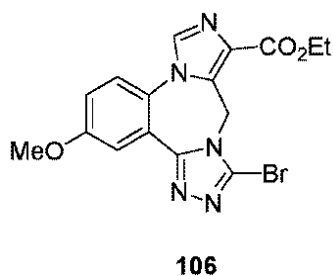
【化 2 1 1】



10

実施例 47：化合物 106 の合成：

【化 2 1 2】



20

【0 3 4 0】

クロロベンゼン（5 mL）中のラクタム 64（185.7 mg, 0.616 mmol）に、N, N-ジメチル-p-トルイジン（333.3 mg, 2.465 mmol）およびオキシ塩化リン（188.9 mg, 1.232 mmol）を添加した。その反応混合物を 135℃で2時間加熱し、室温に冷却し、ホルミルヒドラジド（296.0 mg, 4.93 mmol）を添加した後、ジイソプロピルエチルアミン（238.8 mg, 1.85 mmol）を添加した。室温で30分間攪拌した後、その反応物を 100℃で1時間加熱し、冷却し、飽和 NaHCO₃（15 mL）を添加し、EtOAcで2回抽出し；合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗トリアゾール生成物を得、それを、EtOAc中0～15%のMeOH溶出を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、35.9 mg（18%）を褐色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 326。

30

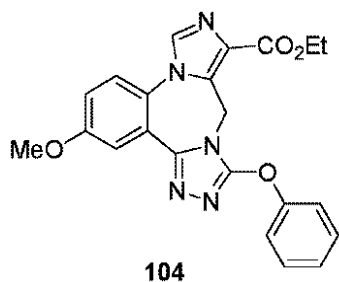
【0 3 4 1】

DCM（1 mL）中の上記からのトリアゾールを、0℃においてN-ブロモスクシンアミド（37.6 mg, 0.21 mmol）で処理した。その反応物を室温にゆっくりと加熱し、反応を室温で一晩進め、EtOAcで希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗臭化物を得、それを、EtOAc中0～10%のMeOH勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した；22.9 mg（51%）の化合物 106 をオフホワイトの固体として得た。[MS]：406。

40

実施例 48：化合物 104 の合成：

【化 2 1 3】



【 0 3 4 2】

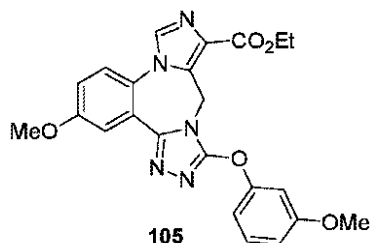
10

マイクロ波反応容器に、フェノール（20.3 mg, 0.216 mmol）、実施例 47 からの臭化物基質（29.1 mg, 0.0719 mmol）、 Cs_2CO_3 （117.0 mg, 0.360 mmol）、1,3-アセトンジカルボン酸ジエチル（14.5 mg, 0.0719 mmol）および DMF（0.5 ml）を投入した。その容器に窒素ガスを流した。 CuI （6.8 mg, 0.036 mmol）を添加し、その混合物を室温で 5 分間攪拌した後、MW 照射条件下において 60 分間、140℃で加熱した。その反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し；水層を分離し、EtOAc で 2 回抽出し；合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗エーテル生成物を得、それを、DCM 中 5% の MeOH を用いる分取 TLC によって精製した；6.6 mg の化合物 104 を黄色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 418。

20

実施例 49：化合物 105 の合成：

【化 2 1 4】



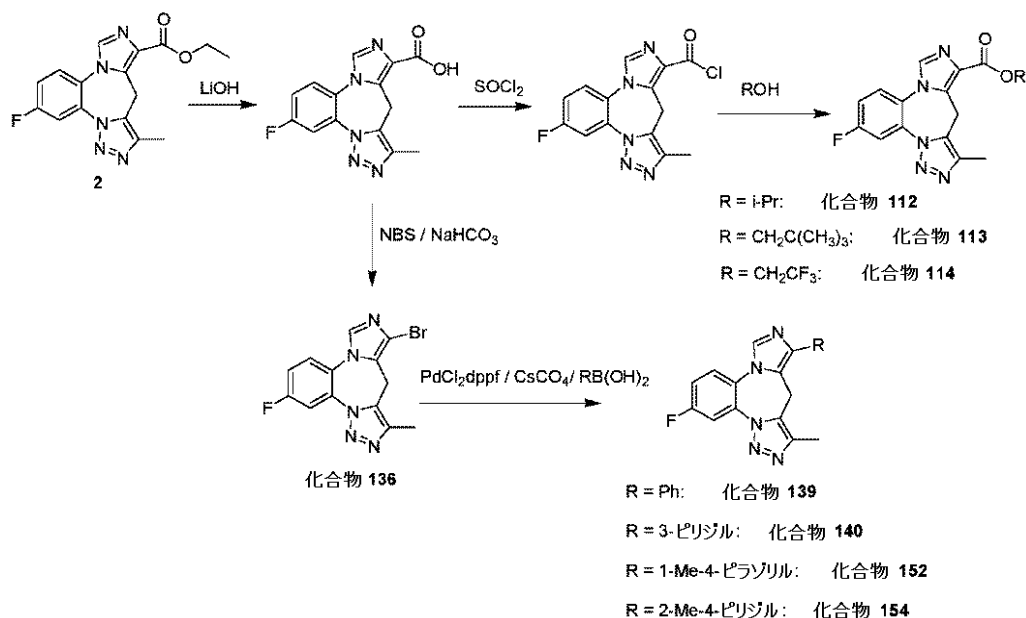
30

【 0 3 4 3】

上記実施例 48 に記載されたものと類似した合成経路において、フェノールの代わりに 3-メトキシフェノールを使用して、実施例 49 の化合物を合成することにより、実施例 49 の化合物を黄色がかった泡状固体として得た：MS：[M+1] = 448。

スキーム 20：

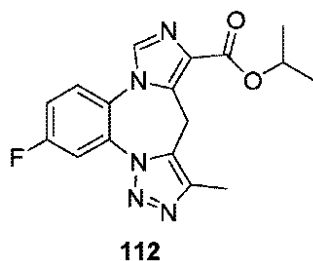
【化 2 1 5】



10

実施例 50：化合物 112 の合成：

【化 2 1 6】



【0 3 4 4】

THF (6 mL)、水 (5 mL) および MeOH (1 mL) 中の化合物 2 (160 mg, 0.49 mmol) の溶液に、LiOH (59 mg, 2.45 mmol) を添加した。その溶液を室温において 3 時間攪拌した。その溶液を濃縮し、粗材料を pH 3~4 まで 1 N の HCl で酸性化した。固体は観察されなかった。EtOAc を添加し、有機相を抽出した (3 回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、112 mg (77% 収率) の所望のカルボン酸生成物を橙色固体として得た。MS: [M+1] = 300。

30

【0 3 4 5】

ジクロロエタン (0.2 mL) 中の酸 (30 mg, 0.1 mmol) の懸濁物に、塩化チオニル (0.4 mL; 5 mmol) および DMF (20 μL) を添加した。得られた溶液を 70°C で 1 時間加熱した。さらなる 0.2 mL の塩化チオニルを添加し、その溶液をさらに 30 分間加熱した。溶媒を除去した。粗材料を減圧下で乾燥させた。

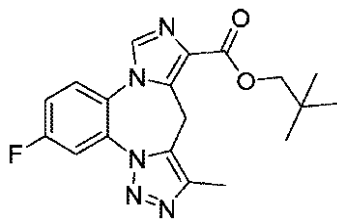
40

【0 3 4 6】

その粗酸塩化物 (0.1 mmol) をイソプロパノールに懸濁させ、室温において 18 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗材料をクロマトグラフィー (Redi Sep 4 g シリカゲルカラム, DCM 中 10% の MeOH で溶出) によって精製することにより、8.6 mg (25% 収率) の生成物である化合物 112 を得た。[M+1] = 342。H¹NMR (CDCl₃) δ 7.90 (1H, d, J=9Hz), 7.79 (1H, bs), 7.63 (1H, bs), 7.36 (1H, bs), 3.48 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.43 (6H, d, J=6.5Hz)。

実施例 51：化合物 113 の合成：

【化 2 1 7】

**113**

【 0 3 4 7】

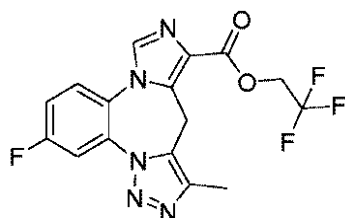
10

上記で調製された粗酸塩化物 (0.066 mmol) をジクロロエタン (1 mL) に懸濁させ、2, 2-ジメチル-1-プロパノール (300 mg, 3.4 mmol) を添加した。その溶液を室温において18時間攪拌した。生成物は形成されなかった。上記の溶液に、DMA P (5 mg, 0.004 mmol) および DCC (15 mg, 0.073 mmol) を添加した。その溶液を室温において2時間攪拌した。その反応混合物をそのまま分取 TLC (溶出系：ヘキサン中の75 EtOAc) に適用することにより、7.2 mg (30% 収率) の生成物である化合物 113 を得た。MS: $[M+1] = 370$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 7.79 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=4.5, 9\text{Hz}$), 7.35 (1H, m), 4.11 (2H, s), 2.44 (3H, s), 1.07 (9H, s)。

実施例 52：化合物 114 の合成：

20

【化 2 1 8】

**114**

【 0 3 4 8】

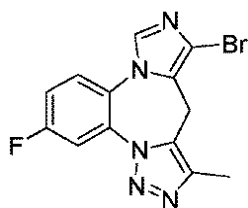
30

上記で調製された粗酸塩化物 (0.066 mmol) をジクロロエタン (1 mL) および 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (0.1 mL, 1.4 mmol) に懸濁させた後、トリエチルアミン (0.6 mL, 4.3 mmol) を添加した。その溶液を室温において2時間30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗材料をクロマトグラフィー (Redi Sep 4 g シリカゲルカラム, EtOAc で溶出) によって精製し、次いで、分取 TLC (溶出系：ヘキサン中70%のEtOAc) によって精製することにより、8.1 mg (32% 収率) の生成物である化合物 114 を得た。 $[M+1] = 382$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (1H, dd, $J=3.5, 9.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J=4.5, 9.5\text{Hz}$), 7.35 (1H, m), 4.77 (2H, m), 2.43 (3H, s)。

実施例 53：化合物 136 の合成：

40

【化 2 1 9】

**136**

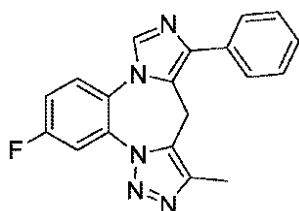
【 0 3 4 9】

50

氷浴を用いて冷却されたDMF（1.5 mL）中の実施例50において調製された酸（100 mg, 0.33 mmol）の溶液に、NaHCO₃（111 mg, 1.32 mmol）を添加した後、NBS（117 mg, 0.66 mmol）を添加した。その溶液を室温において14時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した（5回）。合わせた抽出物をブラインで洗浄し（2回）、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー（Redi Sep 4 g シリカゲルカラム, EtOAcで溶出）によって、93 mg（85%収率）の生成物である化合物136を得た [M+1] = 334。H¹NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.72 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=6, 10Hz), 7.33 (1H, m), 2.44 (3H, s)。

10

実施例54 化合物139の合成：
【化220】



139

20

【0350】

一般的なカップリング手順：脱気したDME（0.9 mL）および水（0.1 mL）中の化合物136（20 mg, 0.061 mmol）の溶液に、フェニルボロン酸（11 mg, 0.092 mmol）、炭酸セシウム（80 mg, 0.24 mmol）およびPdCl₂dppf（5 mg, 0.066 mmol）を添加した。その懸濁物を80℃で1時間加熱した。その反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した（3回）。合わせた抽出物をブラインで洗浄し（2回）、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得、それを分取TLC（溶出系：EtOAc中3%のMeOH）によって精製した。

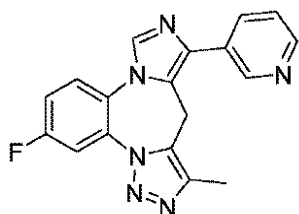
【0351】

30

化合物139を、フェニルボロン酸を用いて調製した。10.8 mg（54%収率）の生成物を得た。MS：[M+1] = 332。H¹NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, dd, J=3.5, 9.5Hz), 7.85 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.50 (2H, t, J=6.5Hz), 7.35 (2H, m), 2.41 (3H, s)。

実施例55：化合物140の合成：

【化221】



140

40

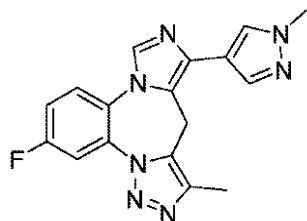
【0352】

3-ピリジンボロン酸を使用して、同様に化合物140を調製した。8.9 mg（27%収率）の生成物を得た。MS：[M+1] = 333。H¹NMR (CDCl₃) δ 8.86 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5Hz), 8.01 (1H, m), 7.90 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=5.5, 9Hz), 7.44 (1H, m), 7.36 (1H, m), 2.39 (3H, s)。

実施例56：化合物152の合成：

50

【化 2 2 2】

**152**

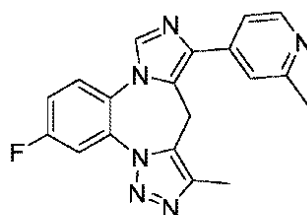
【 0 3 5 3】

10

1-メチルピラゾール-4-ボロン酸, HCl を使用して、化合物 152 を調製した。
12. 5 mg (63% 収率) の生成物を得た。MS: $[M+1] = 336$ 。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}_4$) δ 9.04 (1H, bs), 7.99 (1H, bs), 7.75 (2H, m), 7.41 (2H, m), 3.95 (3H, s), 2.32 (3H, s)。

実施例 57: 化合物 154 の合成:

【化 2 2 3】

**154**

20

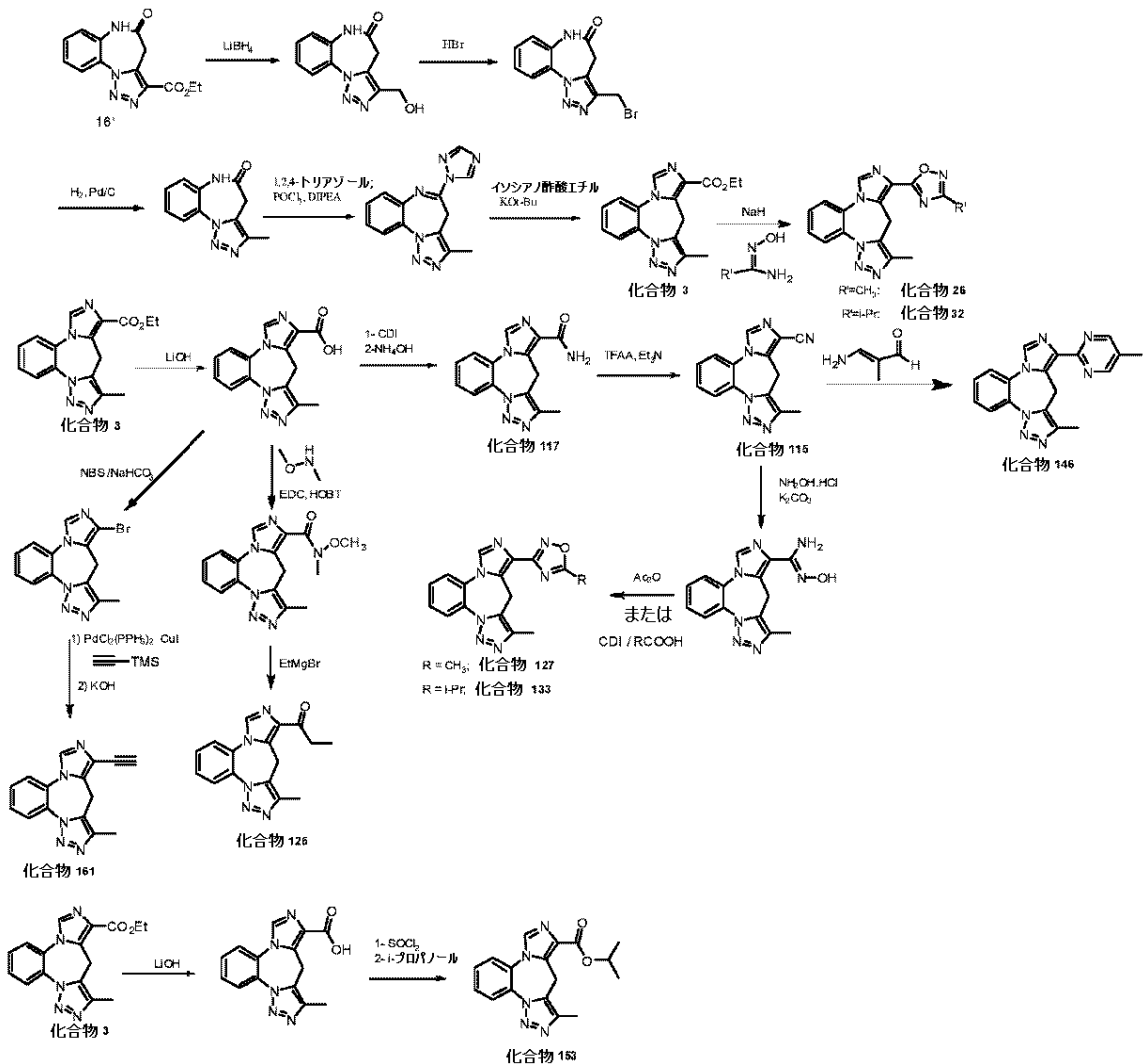
【 0 3 5 4】

2-メチルピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用して、化合物 154 を調製した。7. 1 mg (34% 収率) の生成物を得た。MS: $[M+1] = 347$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.6 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=3.5, 8.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J=5.5, 9\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.36 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.41 (3H, s)。

30

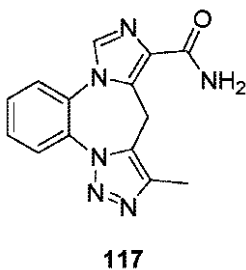
スキーム 21:

【化 2 2 4】



実施例 58：化合物 117 の合成：

【化 2 2 5】



117

【0 3 5 5】

100 mL の丸底フラスコ内で、ラクタムエステル 16' (2 g, 7.35 mmol; スキーム 11 に記載された 16 と類似の形式で調製されたもの) を 60 mL の無水 THF に溶解した。その溶液を窒素雰囲気下、室温において攪拌した。LiBH₄ (THF 中 2 M, 4 mL, 8 mmol) をゆっくりと添加した。その反応混合物を窒素雰囲気下において 18 時間攪拌した。さらなる LiBH₄ (THF 中 2 M, 2 mL, 4 mmol) をゆっくりと添加した。その反応混合物をさらに 24 時間攪拌した。その反応混合物に EtOAc / EtOH (20 mL / 20 mL) の混合物を添加し、濃縮した。残渣を MeOH に溶かし、シリカゲルを添加した。揮発性溶媒を蒸発させた後、固体を Redi Sep 40 g シリカゲルカラムに充填した。所望の生成物を 5 : 1 v / v の CH₂Cl₂ / MeOH

で溶出した。アルコールを白色固体として得た (1.14 g, 67%収率)。MS: $[M+1] = 231$ 。

【0356】

そのアルコール (1.14 g, 4.96 mmol) を、16 mL の AcOH 中 HBr 3% に懸濁させ、80℃で18時間加熱した。その溶液を、氷浴を用いて冷却し、EtOAc で希釈した。白色固体を観察できた。飽和 NaHCO₃ 水溶液をゆっくりと添加した。大量の EtOAc および MeOH を用いて、固体を可溶化した。有機相を抽出し (3回)、合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。MS: $[M+1] = 293$ 。

10

【0357】

EtOAc (50 mL)、MeOH (200 mL) および THF (50 mL) 中のアルキルブロミド誘導体 (4.96 mmol) の溶液に、湿 10% Pd/C (250 mg) を添加し、得られた懸濁物を水素雰囲気下で7日間攪拌した。その懸濁物をセライトで濾過し、得られた溶液を濃縮し、トルエンと共エバポレートした。粗生成物をさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0358】

0℃の無水 CH₃CN (20 mL) 中の 1, 2, 4-トリアゾール (2.7 g, 39.7 mmol) の溶液に、i-Pr₂NEt (7.6 mL, 43.6 mmol) を添加した。すべてのトリアゾールが溶解したら、POCl₃ (1.11 mL, 11.9 mmol) を添加した。その混合物を0℃で2時間攪拌した。その溶液を、ラクタム (4.96 mmol) を含むフラスコに移した。得られた溶液を油浴内で80℃で16時間加熱した。粘稠性の混合物を、氷浴を用いて冷却し、溶媒を蒸発させた。EtOAc で希釈し、水を添加した。それを EtOAc で5回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得、それをそのまま次の反応において使用した。MS: $[M+1] = 266$ 。

20

【0359】

DMF (10 mL) 中の KOtBu (1.11 g, 9.92 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下において-50℃に冷却した。イソシアノ酢酸エチル (1.2 mL, 10.9 mmol) をゆっくりと添加した。その混合物を-60℃~-40℃で1時間攪拌した。DMF (5 mL) 中の工程4からの上記粗 1, 2, 4-トリアゾロ中間体 (4.96 mmol) をゆっくりと添加した。その混合物を、16時間にわたって室温に加温した。飽和 NH₄Cl 水溶液を添加し、それを EtOAc で3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し (3回)、MgSO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 24 g シリカゲルカラム、ヘキサン中70%の EtOAc で溶出) によって、296 mg (4工程について20%の収率) の生成物を得た。MS: $[M+1] = 310$ 。

30

【0360】

THF (6 mL)、水 (5 mL) および MeOH (1 mL) 中のエステル誘導体 (260 mg, 0.84 mmol) の溶液に、LiOH (117 mg, 4.85 mmol) を添加した。その溶液を室温において3時間攪拌した。その溶液を濃縮し、粗材料を pH 3~4 まで 1N の HCl で酸性化した。その固体を複数回の濾過によって回収することにより、178 mg (75%収率) の所望の生成物を得た。MS: $[M+1] = 282$ 。

40

【0361】

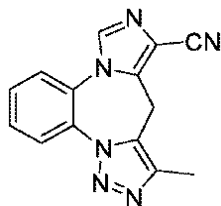
THF (2 mL) 中の酸 (80 mg, 0.28 mmol) の懸濁物に、CDI (50 mg, 0.31 mmol) を添加した。その懸濁物を65℃で3時間加熱した。LCMS は、その反応が不完全であることを示した。さらなる CDI (10 mg) を添加し、その溶液をさらに1時間加熱した。その溶液を室温に冷却し、NH₄OH 溶液 (1 mL) を添加した。その溶液を1時間攪拌した。固体を濾過によって回収することにより、33 mg (42%) の化合物 117 を所望の生成物として白色固体として得た。MS: $[M+1] =$

50

281. $^1\text{H NMR}$ (MeOD_4) δ 8.1 (1H, s), 7.9 (1H, s), 7.73 (3H, m), 7.07 (2H, s), 2.40 (3H, s)。

実施例 59：化合物 115 の合成：

【化 226】



115

10

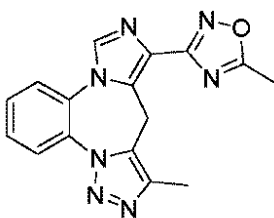
【0362】

THF (1 mL) 中の、化合物 117 (8 mg, 0.029 mmol) およびトリエチルアミン (8 μL ; 0.058 mmol) の懸濁物に、無水トリフルオロ酢酸 (8 μL ; 0.058 mmol) を添加した。その反応混合物を室温において 16 時間攪拌した。LCMS は、たった 30 % の変換を示した。さらなる無水トリフルオロ酢酸 (30 μL) およびトリエチルアミン (30 μL) を添加した。その溶液は、透明になり、さらに 1 時間攪拌した。その反応物を MeOH でクエンチした。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取 TLC (溶出系：ヘキサン中 70 % の EtOAc) によって精製することにより、6.6 mg (83 %) の化合物 115 を得た。MS: $[M+1] = 263$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 7.67 (3H, m), 2.46 (3H, s)。

20

実施例 60：化合物 127 の合成：

【化 227】



127

30

【0363】

EtOH (0.8 mL) および水 (0.2 mL) 中の化合物 115 (16 mg, 0.06 mmol) の懸濁物に、塩酸ヒドロキシルアミン (6 mg, 0.09 mmol) および炭酸カリウム (12 mg, 0.09 mmol) を添加した。その懸濁物を 80 °C で 16 時間加熱した。その溶液を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。水層を分離し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、12.2 mg (67 % 収率) の所望の生成物を得た。MS: $[M+1] = 296$ 。

40

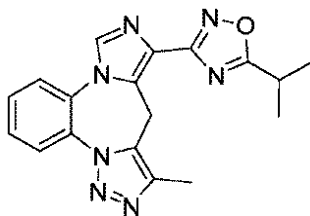
【0364】

無水酢酸 (0.5 mL) 中のオキシム (10 mg, 0.034 mmol) の懸濁物を 110 °C で 1 時間加熱した。次いで、その溶液を 130 °C で 1 時間加熱した。最後に、その温度を 140 °C に上げ、さらに 2 時間加熱した。その反応混合物を冷却し、その反応混合物に EtOH (1 mL) を添加し、それを 80 °C で 16 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取 TLC (溶出系：EtOAc) によって精製することにより、6.1 mg (56 % 収率) の所望の生成物である化合物 127 を得た。MS: $[M+1] = 320$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.65 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.46 (3H, s)。

実施例 61：化合物 133 の合成：

50

【化 2 2 8】

**133**

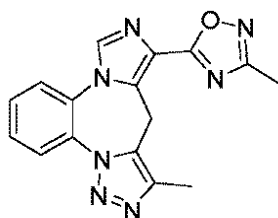
【0 3 6 5】

THF (0.5 mL) 中のイソ酪酸 (19 μ L, 0.2 mmol) の溶液に、CDI (10 mg, 0.062 mmol) を添加した。その溶液を室温において2時間攪拌した。次いで、その溶液を、上に記載されたオキシム誘導体 (12 mg, 0.041 mmol) を含むバイアルに移し、70℃で2時間加熱した。LCMSは、その反応が不完全であることを示した。別のバッチの試薬 (イソ酪酸およびCDI) を調製し、上記反応混合物に添加し、それを70℃でさらに1時間加熱した。LCMSは、すべての出発物質が消費されたことを示した。溶媒を蒸発させ、粗材料をイソ酪酸 (1 mL) に懸濁させ、130℃で1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取TLC (溶出系：ヘキサン中70%のEtOAc) によって精製することにより、6.7 mg (71%) の所望の生成物である化合物133を得た。MS: $[M+1] = 348$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.65 (3H, m), 3.32 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.5 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)。

実施例62：化合物126の合成：

【化 2 2 9】

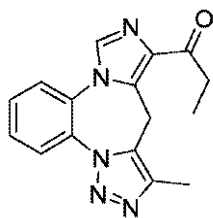
**126**

【0 3 6 6】

アセトアミドオキシムを、使用する前に、トルエンと3回共沸した。THF (1 mL) 中のアセトアミドオキシム (24 mg, 0.32 mmol) の懸濁物に、油中60%のNaH分散物 (13 mg, 0.32 mmol) を添加した。その懸濁物を室温において15分間攪拌した。化合物3 (50 mg, 0.16 mmol) を添加した。そのエステルを含むバイアルをDMF (1 mL) ですすぎ、それをその反応混合物に添加した。得られた褐色懸濁物を室温において30分間攪拌し、次いで、70℃で2時間加熱した。その懸濁物を水でクエンチし、その溶液を冷蔵庫内で一晩維持した。その固体を複数回の濾過によって回収することにより、16 mg (31%収率) の生成物である化合物126を得た。MS: $[M+1] = 320$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.67 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.46 (3H, s)。

実施例63：化合物125の合成：

【化 2 3 0】



125

【0 3 6 7】

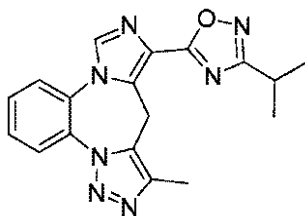
THF (0.3 mL) および DCM (0.3 mL) 中の、化合物 3 から得られたカルボン酸 (30 mg, 0.11 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (13 mg, 0.13 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (17 mg, 0.11 mmol) およびトリエチルアミン (46 μ L, 0.33 mmol) の懸濁物に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (32 mg, 0.17 mmol) を添加した。その溶液を室温において 16 時間攪拌した。その反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、31.2 mg (88% 収率) の橙色固体を得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。MS: [M+1] = 325。

【0 3 6 8】

-78 °C に冷却された THF (0.5 mL) 中の上記 Weinreb アミド誘導体 (31.2 mg, 0.093 mmol) の溶液に、3 M 臭化エチルマグネシウム (0.31 mL, 0.93 mmol) の溶液を添加した。その反応混合物を -10 °C 未満で 60 分間にわたって攪拌した。次いで、それを飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 4 g シリカゲルカラム, ヘキサン中 80% の EtOAc で溶出) によって、11.1 mg (41% 収率) の生成物である化合物 125 を得た。MS: [M+1] = 294。H¹NMR (CDCl₃) δ 8.15 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.65 (3H, m), 3.08 (2H, q, J=7Hz), 2.44 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7Hz)。

実施例 64: 化合物 132 の合成:

【化 2 3 1】



132

【0 3 6 9】

EtOH (30 mL) および水 (10 mL) 中のイソブチロニトリル (2.6 mL; 29 mmol) の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (2.01 g, 29 mmol) および炭酸カリウム (4 g, 29 mmol) を添加した。得られた懸濁物を 80 °C で 16 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をトルエンと共エバポレートした。粗材料を EtOH で洗浄し、濾過することにより、塩化ナトリウムを除去した。その濾液をエバポレートし、トルエンと数回、共エバポレートし、減圧下で乾燥させることにより、2 g (69%) の N-ヒドロキシブチルアミジンを得た。

【0 3 7 0】

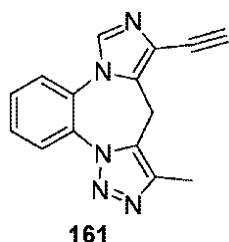
THF (1 mL) 中の N-ヒドロキシブチルアミジン (47 mg, 0.46 mmol)

の懸濁物に、油中60%のNaH分散物(18mg, 0.46mmol)を添加した。その懸濁物を室温において30分間攪拌した。THF(1mL)中の化合物3(47mg, 0.15mmol)を添加した。得られた懸濁物を室温において30分間攪拌し、次いで、70℃で2時間加熱した。1時間後、50%の変換しか観察されなかった。さらに1時間後、変化は観察されなかった。上に記載されたような試薬(N-ヒドロキシブチルアミンおよびNaH)をさらに調製し、上記反応混合物に添加し、それをさらに40分間加熱した。この時点において、LCMSは、その反応が完了したことを示した。その懸濁物を水でクエンチした。いくらかのMeOHを添加することにより、完全な溶解を助け、その溶液をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し(3回)、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー(Red i Sep 4gシリカーゲルカラム, EtOAcで溶出)によって、20mg(38%収率)の生成物である化合物132を得た。MS: [M+1] = 348。H¹NMR(CDCl₃) δ 8.18 (1H, d, J=8Hz), 7.93 (1H, s), 7.69 (3H, m), 3.22 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.43 (6H, d, J=9.5Hz)。

10

実施例65: 化合物161の合成:

【化232】



20

【0371】

氷浴を用いて冷却されたDMF(2mL)中の化合物3から得られた酸(90mg, 0.32mmol)の溶液に、NaHCO₃(108mg, 1.28mmol)を添加した後、NBS(114mg, 0.64mmol)を添加した。その溶液を室温において18時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し(2回)、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー(Red i Sep 4gシリカーゲルカラム, EtOAcで溶出)によって、54mg(53%収率)の生成物が得られた。MS: [M+1] = 316。

30

【0372】

ジオキサン(1mL)およびトリエチルアミン(1mL)中の臭化物誘導体(30mg, 0.1mmol)の溶液に、TMS-アセチレン(71μL, 0.5mmol)、CuI(2mg, 0.01mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(7mg, 0.01mmol)を添加した。その溶液を110℃で6時間加熱した。さらなるPd触媒(7mg)およびTMS-アセチレン(0.2mL)を添加し、その反応混合物をさらに12時間加熱した。この時点において、LCMSは、約80%の変換を示した。さらなるPd触媒(7mg)およびTMS-アセチレン(0.2mL)を添加し、その反応混合物をさらに12時間加熱した。LCMSは、完全な変換を示した。次いで、その反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し(2回)、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー(Red i Sep 4gシリカーゲルカラム, ヘキサン中70%のEtOAcで溶出)によって、23mg(69%収率)の生成物を得た。MS: [M+1] = 334。

40

【0373】

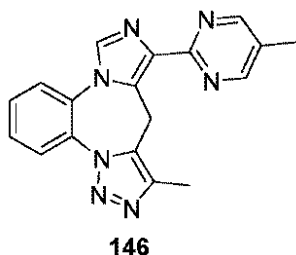
MeOH(0.6mL)およびH₂O(0.2mL)中のアルキン誘導体(23mg, 0.069mmol)の溶液に、0℃のKOH(4mg, 0.076mmol)を添加した。その溶液を16時間にわたって室温に加温した。その反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄

50

し（２回）、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得、それを分取TLC（溶出系：ヘキサン中８０％のEtOAc）によって精製することにより、 8.1mg （４５％収率）の生成物である化合物１６１を得た。MS： $[\text{M}+1]=262$ 。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） δ 8.13（1H, m），7.76（1H, s），7.62（3H, m），4.09（2H, bs），3.28（1H, s），2.44（3H, s）。

実施例６６：化合物１４６の合成：

【化２３３】



10

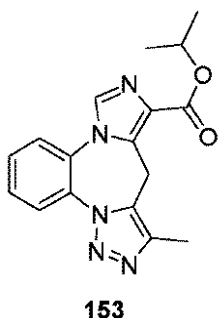
【０３７４】

無水THF（ 2mL ）中の３－アミノ－２－メチルアクロレイン（ 65mg ， 0.76mmol ）の溶液に、油中６０％のNaH分散物（ 30mg ， 0.76mmol ）を添加した。その懸濁物を室温において１５分間攪拌した。化合物１１５（ 50mg ， 0.19mmol ）を添加し、その反応混合物を 65°C で３時間加熱した。その反応混合物を、氷浴を用いて冷却し、水を添加した。その反応混合物を冷蔵庫内で一晩保管した。その固体を濾過によって回収することにより、 27.5mg （４４％収率）の白色固体化合物１４６を得た。MS： $[\text{M}+1]=330$ 。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） δ 8.66（2H, s），8.15（1H, m），7.89（1H, s），7.65（3H, m），2.44（3H, s），2.36（3H, s）。

20

実施例６７：化合物１５３の合成：

【化２３４】



30

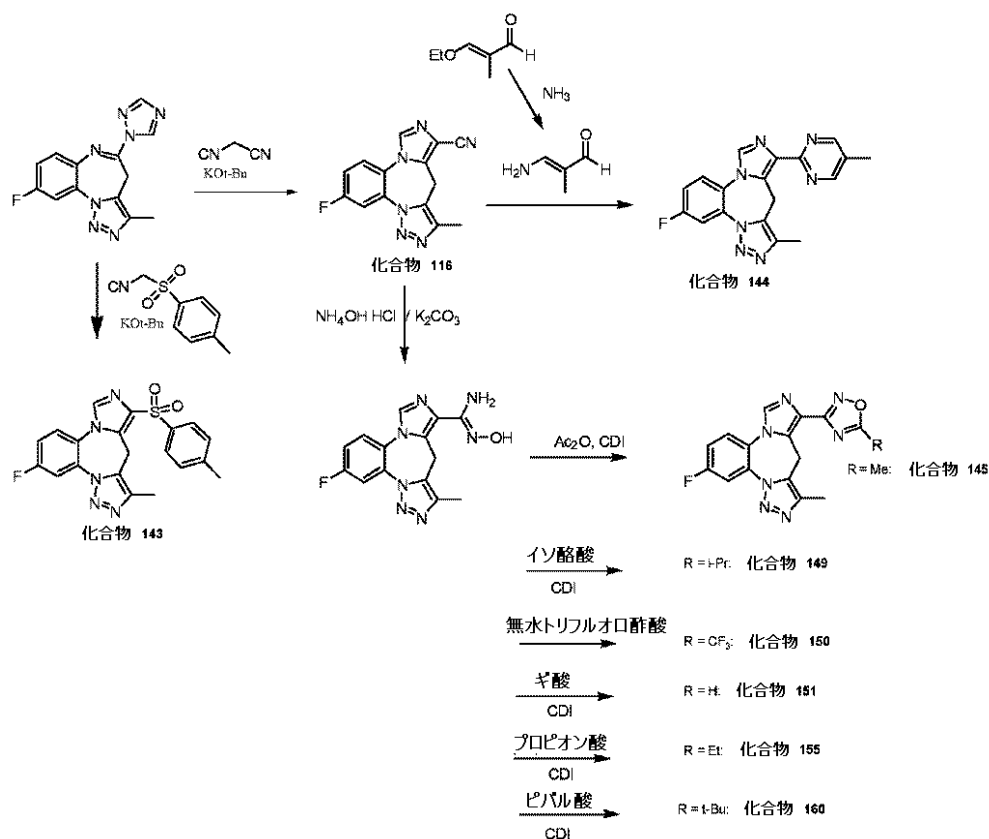
【０３７５】

ジクロロエタン（ 0.2mL ）中の、化合物３から得られた酸（ 30mg ， 0.11mmol ）の懸濁物に、塩化チオニル（ 1mL ； 13.8mmol ）およびDMF（ $20\mu\text{L}$ ）を添加した。得られた溶液を 70°C で１時間加熱した。溶媒を除去した。粗材料を減圧下で乾燥させた。粗材料をイソプロパノール（ 2mL ）に懸濁させ、室温において１６時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、メタノールと共にエバポレートし、粗材料を分取TLC（溶出系：EtOAc）によって精製することにより、 7.2mg （２１％収率）の生成物である化合物１５３を得た。MS： $[\text{M}+1]=324$ 。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） δ 8.15（1H, d, $J=8\text{Hz}$ ），7.81（1H, s），7.64（3H, m），5.32（1H, q, $J=7\text{Hz}$ ），2.45（3H, s），1.43（6H, d, $J=7\text{Hz}$ ）。

40

スキーム２２

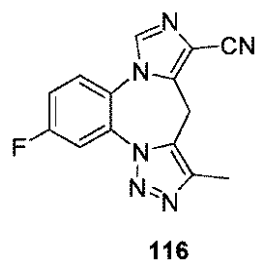
【化 2 3 5】



10

実施例 68：化合物 116 の合成：

【化 2 3 6】



116

30

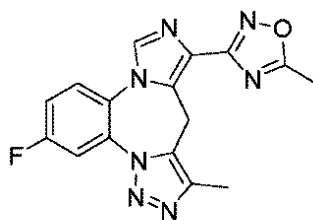
【0 3 7 6】

ニトリル置換イミダゾール誘導体に至る代替経路も行った。一例として、スキーム 22 に示されているように、化合物 116 をイミノ誘導体から調製した。DMF (7 mL) 中のイソシアノアセトニトリル (206 mg, 3.12 mmol) の溶液を窒素雰囲気下において -50°C に冷却した。KOtBu (320 mg, 2.85 mmol) を添加した。その混合物を -50°C で 1 時間攪拌した。イミノ誘導体 (上記のスキーム 21 に示されたイミノ誘導体と同一の形式で調製されたもの) (350 mg, 1.24 mmol) を -50°C においてゆっくりと添加した。その混合物を、16 時間にわたって室温に加温した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加し、それを EtOAc で 3 回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し (3 回)、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 12 g シリカーゲルカラム, ヘキサン中 70% の EtOAc で溶出) によって、230 mg (70% 収率) の生成物である化合物 116 を得た。MS: $[\text{M}+1] = 281$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.92 (1H, dd, $J=3, 8.5$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=4.5, 9$ Hz), 7.38 (1H, m), 2.47 (3H, s)。

40

実施例 69：化合物 145 の合成：

【化 2 3 7】



145

【0 3 7 7】

10

EtOH (1.6 mL) および水 (0.4 mL) 中のシアン化物誘導体化合物 116 (50 mg, 0.18 mmol) の懸濁物に、塩酸ヒドロキシルアミン (17 mg, 0.24 mmol) および炭酸カリウム (28 mg, 0.2 mmol) を添加した。その懸濁物を 80℃で 30 分間加熱し、次いで室温に冷却した。固体沈殿物を濾過によって回収することにより、37.8 mg (68% 収率) の所望のアミノオキシム生成物を得た。[M+1] = 314。

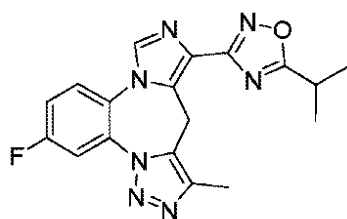
【0 3 7 8】

無水酢酸 (0.5 mL) 中のアミドオキシム (10 mg, 0.032 mmol) の懸濁物を 140℃で 4 時間加熱した。その反応混合物を冷却し、その反応混合物に EtOH (1 mL) を添加し、それを 80℃で 16 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取 TLC (溶出系: EtOAc) によって精製することにより、6.6 mg (61% 収率) の所望の生成物である化合物 145 を得た。MS: [M+1] = 338。H¹NMR (CDCl₃) δ 7.91 (1H, dd, J=3.5, 8.5Hz), 7.89 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J=5.5, 10Hz), 7.35 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.45 (3H, s)。

20

実施例 70: 化合物 149 の合成:

【化 2 3 8】



149

30

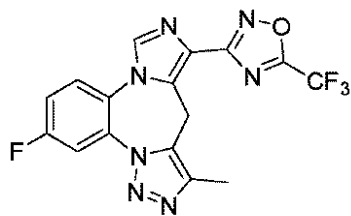
【0 3 7 9】

THF (0.5 mL) 中のイソ酪酸 (30 μL, 0.32 mmol) の溶液に、CDI (16 mg, 0.096 mmol) を添加した。その溶液を室温において 2 時間攪拌した。上記アミドオキシム誘導体 (10 mg, 0.032 mmol) を添加し、その反応混合物を 70℃で 45 分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料をイソ酪酸 (1 mL) に懸濁させ、130℃で 3 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取 TLC (溶出系: ヘキサン中 80% の EtOAc) によって精製することにより、10.6 mg (91%) の所望の生成物である化合物 149 を得た。MS: [M+1] = 366。H¹NMR (CDCl₃) δ 7.90 (1H, dd, J=3.5, 9Hz), 7.89 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=4.5, 8.5Hz), 7.36 (1H, m), 3.32 (1H, q, J=6.5Hz), 2.46 (3H, s), 1.49 (6H, d, J=8Hz)。

40

実施例 71: 化合物 150 の合成:

【化 2 3 9】



150

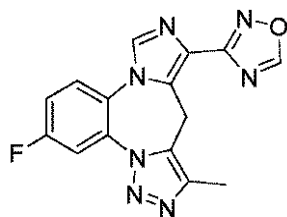
【 0 3 8 0】

10

無水トリフルオロ酢酸（0.5 mL）中の上記アミドオキシム（10 mg, 0.032 mmol）の懸濁物を10分間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取TLC（溶出系：ヘキサン中80%のEtOAc）によって精製することにより、11.8 mg（94%）の所望の生成物である化合物150を得た。MS：[M+1] = 392。H¹NMR（CDCl₃）δ 7.92（2H, m），7.69（1H, dd, J=5.5, 9.5Hz），7.39（1H, m），2.45（3H, s）。

実施例72：化合物151の合成：

【化 2 4 0】



151

20

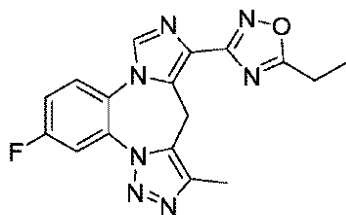
【 0 3 8 1】

THF（0.5 mL）中のギ酸（12 μL, 0.32 mmol）の溶液に、CDI（16 mg, 0.096 mmol）を添加した。その溶液を室温において2時間攪拌した。上記アミドオキシム誘導体（10 mg, 0.032 mmol）を添加し、その反応混合物を70℃で45分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料をギ酸（1 mL）に懸濁させ、60℃で3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取TLC（溶出系：ヘキサン中80%のEtOAc）によって精製することにより、2.1 mg（20%）の所望の生成物である化合物151を得た。MS：[M+1] = 324。H¹NMR（CDCl₃）δ 8.83（1H, s），7.92（1H, dd, J=3.5, 8Hz），7.91（1H, s），7.65（1H, dd, J=4.5, 9Hz），7.37（1H, m），2.45（3H, s）。

30

実施例73：化合物155の合成：

【化 2 4 1】



155

40

【 0 3 8 2】

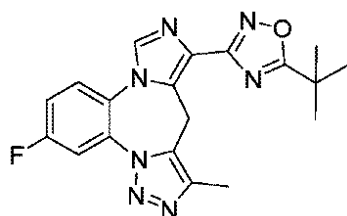
THF（0.5 mL）中のプロピオン酸（22 μL, 0.29 mmol）の溶液に、CDI（14 mg, 0.087 mmol）を添加した。その溶液を室温において1時間攪拌した。THF（0.5 mL）中の上記アミドオキシム誘導体（10 mg, 0.032 mmol）を添加し、その反応混合物を70℃で90分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料

50

をプロピオン酸（1 mL）に懸濁させ、130℃で1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取TLC（溶出系：ヘキサン中80%のEtOAc）によって精製することにより、9.4 mg（94%）の所望の生成物である化合物155を得た。MS：[M+1] = 352。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.91（1H, dd, J=2, 8.5Hz），7.88（1H, s），7.65（1H, dd, J=6, 9.5Hz），7.36（1H, m），3.01（2H, q, J=8.5Hz），2.46（3H, s），1.48（3H, t, J=8.5Hz）。

実施例74：化合物160の合成：

【化242】



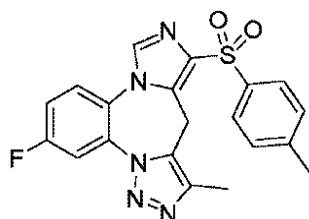
160

【0383】

THF（0.5 mL）中のピバル酸（30 mg, 0.29 mmol）の溶液に、CDI（14 mg, 0.087 mmol）を添加した。その溶液を室温において1時間攪拌した。THF（0.5 mL）中の上記アミドオキシム誘導体（10 mg, 0.032 mmol）を添加し、その反応混合物を70℃で90分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を酢酸（1 mL）に懸濁させ、3時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、粗材料を分取TLC（溶出系：ヘキサン中80%のEtOAc）によって精製することにより、7.4 mg（67%）の所望の生成物である化合物160を得た。MS：[M+1] = 380。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.90（1H, dd, J=2.7, 9Hz），7.88（1H, s），7.65（1H, dd, J=4.5, 9Hz），7.35（1H, m），2.47（3H, s），1.53（9H, s）。

実施例75：化合物143の合成：

【化243】



143

【0384】

DMF（3 mL）中のKOtBu（40 mg, 0.36 mmol）の溶液を、窒素雰囲気下において-50℃に冷却した。p-Toluenesulfonylmethyl isocyanide（76 mg, 0.39 mmol）を添加した。その混合物を-50℃で1時間攪拌した。スキーム22からのイミノ誘導体（50 mg, 0.18 mmol）を添加し、その混合物を16時間にわたって室温に加温した。飽和NH₄Cl水溶液を添加し、それをEtOAcで5回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し（3回）、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー（RediSep 4 gシリカゲルカラム、ヘキサン中70%のEtOAcで溶出）に続いて、分取TLC（溶出系：DCM中30%のEtOAc）によって、22.2 mg（30%収率）の白色固体である化合物143を得た。MS：[M+1] = 410。

¹H NMR（CDCl₃）δ 7.91（2H, d, J=8Hz），7.87（1H, dd, J=2.5, 8.5Hz），7.74（1H, s），7.65（1H, dd, J=5.5, 9Hz），7.34（3H, m），2.50（3H, s），2

10

20

30

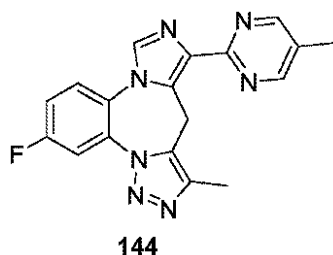
40

50

.42 (3H, s)。

実施例 76：化合物 144 の合成：

【化 244】



10

【0385】

3-エトキシメタクロレイン (100 mg, 0.88 mmol) に、メタノール (1.3 mL, 8.8 mmol) 中の 7N アンモニアを添加した。その溶液を室温において 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、3-アミノ-2-メチルアクロレインに対応する粗黄色固体をさらに精製することなく次の工程において使用した。

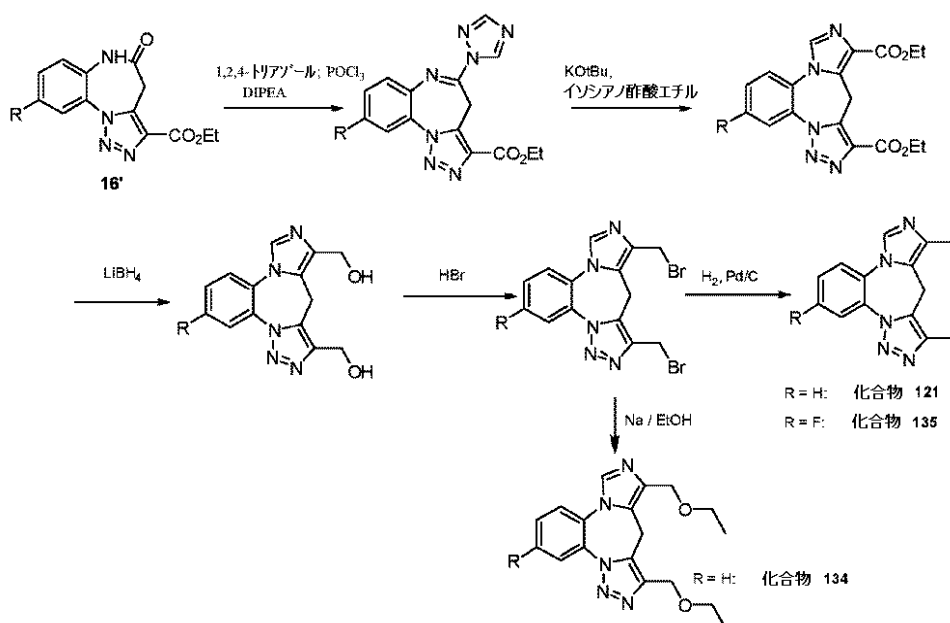
【0386】

無水 THF (1 mL) 中の 3-アミノ-2-メチルアクロレイン (7 mg, 0.087 mmol) の溶液に油中 60% の NaH 分散物 (6 mg, 0.16 mmol) を添加した。その懸濁物を室温において 15 分間攪拌した。THF (1 mL) 中のシアン化物誘導体 (22 mg, 0.079 mmol) を添加し、その反応混合物を 65 °C で 1 時間加熱した。上に記載されたように、試薬の新たなバッチを、THF (1 mL) 中の、3-アミノ-2-メチルアクロレイン (20 mg) および NaH (20 mg) を用いて調製し、上記反応混合物に添加し、それを 65 °C でさらに 1 時間加熱した。LCMS は、その反応の完了を示した。その反応混合物をメタノールでクエンチした。溶媒を蒸発させた。粗材料を水に懸濁させ、固体を濾過によって回収することにより、5.2 mg (19% 収率) の薄赤色固体化合物 144 を得た。MS: $[M+1] = 348$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.67 (2H, s), 7.90 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J=4.5, 9\text{Hz}$), 7.34 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.36 (3H, s)。

20

スキーム 23

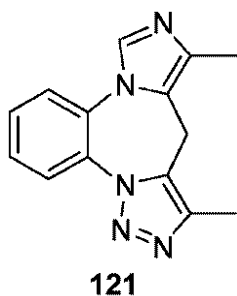
【化 245】



40

実施例 77：化合物 121 の合成：

【化 2 4 6】



【0 3 8 7】

10

0℃の無水CH₃CN (20 mL) 中の1, 2, 4-トリアゾール, (2.03 g, 9.4 mmol) の溶液に、i-Pr₂NEt (5.6 mL, 32.4 mmol) を添加した。すべてのトリアゾールが溶解したら、POCl₃ (0.82 mL, 8.8 mmol) および化合物16' (1 g, 3.68 mmol) を添加した。その混合物を0℃で2時間攪拌した。得られた溶液を油浴内で80℃で16時間加熱した。その混合物を、氷浴を用いて冷却し、EtOAcで希釈し、水を添加した。それをEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、1.05 g (88%収率) の橙色固体を得、それを次の工程においてそのまま使用した。MS: [M+1] = 324。

【0 3 8 8】

20

DMF (15 mL) 中のKOtBu (696 mg, 6.2 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下において-50℃に冷却した。イソシアノ酢酸エチル (0.75 mL, 6.8 mmol) をゆっくりと添加した。その混合物を-50℃で1時間攪拌した。工程1からの上記粗生成物 (1 g, 3.1 mmol) を添加し、その混合物を18時間にわたって室温に加温した。飽和NH₄Cl水溶液を添加し、それをEtOAcで8回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し (3回)、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 24 g シリカゲルカラム, ヘキサン中70%のEtOAcで溶出) によって、950 mg (83%収率) の生成物を得た。MS: [M+1] = 368。

【0 3 8 9】

30

窒素雰囲気下、室温において攪拌された無水THF (4 mL) 中のジエステル (200 mg, 0.54 mmol) の溶液に、LiBH₄ (THF中2M, 0.66 mL, 1.3 mmol) を添加した。その反応混合物を窒素雰囲気下において24時間攪拌した。その反応混合物にEtOAc/EtOH (3 mL/3 mL) の混合物を添加し、それを濃縮した。残渣をMeOHに溶かし、シリカゲルを添加した。揮発性溶媒を蒸発させた後、固体をRedi Sep 4 g シリカゲルカラムに充填した。所望の生成物を10:1 v/vのCH₂Cl₂/MeOHで溶出した。ジオールを固体として得た (60 mg, 39%収率)。MS: [M+1] = 284。

【0 3 9 0】

40

そのジオール (60 mg, 0.21 mmol) を、5 mLのAcOH中HBr 33%に懸濁させ、80℃で18時間加熱した。その溶液を、氷浴を用いて冷却し、EtOAcで希釈した。飽和NaHCO₃水溶液をゆっくりと添加した。その溶液をEtOAcで抽出し (3回)、合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。MS: [M+1] = 408。

【0 3 9 1】

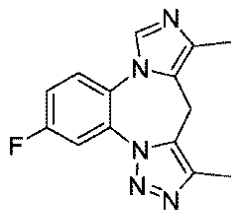
EtOAc (10 mL) およびMeOH (10 mL) 中のジアルキルプロミド誘導体 (0.21 mmol) の溶液に、湿10%Pd/C (触媒量) を添加し、得られた懸濁物を水素雰囲気下で60時間攪拌した。その懸濁物をセライトで濾過し、得られた溶液を濃縮した。粗生成物を、複数回の分取TLC (溶出系: EtOAc中3%のMeOH) によ

50

て精製することにより、6.2 mg (2工程について12%の収率)の所望の生成物である化合物121を得た。MS: $[M+1] = 252$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.56 (3H, m), 7.90 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.29 (3H, s)。

実施例78: 化合物135の合成:

【化247】



135

【0392】

以下のとおり、化合物121と類似の様式で化合物135を合成した: 0°C の無水 CH_3CN (20 mL) 中の1, 2, 4-トリアゾール (952 mg, 13.8 mmol) の溶液に $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2.6 mL, 15.2 mmol) を添加した。すべてのトリアゾールが溶解したら、 POCl_3 (0.45 mL, 4.8 mmol) およびラクタムエステル (1 g, 3.45 mmol) を添加した。その混合物を 0°C で2時間攪拌した。得られた溶液を油浴内で 80°C で16時間加熱した。その混合物を、氷浴を用いて冷却し、 EtOAc で希釈し、水を添加した。それを EtOAc で3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、1.03 g (87%収率)の橙色固体を得、それを次の工程においてそのまま使用した。MS: $[M+1] = 342$ 。

DMF (15 mL) 中の KOtBu (658 mg, 5.9 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下において -50°C に冷却した。イソシアノ酢酸エチル (0.71 mL, 6.5 mmol) をゆっくりと添加した。その混合物を -50°C で1時間攪拌した。工程1からの上記粗生成物 (1 g, 2.9 mmol) を添加し、その混合物を18時間にわたって室温に加熱した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加し、それを EtOAc で8回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し (3回)、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 24 g シリカゲルカラム, ヘキサン中70%の EtOAc で溶出) によって、1.02 g (90%収率)の生成物を得た。MS: $[M+1] = 386$ 。

【0393】

窒素雰囲気下、室温において攪拌された無水 THF (8 mL) 中のジエステル (600 mg, 1.56 mmol) の溶液に、 LiBH_4 (THF 中2M, 3.1 mL, 6.24 mmol) を添加した。その反応混合物を窒素雰囲気下において24時間攪拌した。その反応混合物に EtOAc/EtOH (10 mL/10 mL) の混合物を添加し、それを濃縮した。残渣を MeOH に溶かし、シリカゲルを添加した。揮発性溶媒を蒸発させた後、固体を Redi Sep 12 g シリカゲルカラムに充填した。所望の生成物を10:1 v/vの $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ で溶出した。ジオールを固体として得た (187 mg, 40%収率)。MS: $[M+1] = 302$ 。

【0394】

そのジオール (80 mg, 0.27 mmol) を7 mLの AcOH 中 HBr 33%に懸濁させ、 80°C で48時間加熱した。その溶液を、氷浴を用いて冷却し、 EtOAc で希釈した。飽和 NaHCO_3 水溶液をゆっくりと添加した。その溶液を抽出し (3回)、合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過し、濃縮し、トルエンと共エバポレートすることにより、100 mg (88%収率)のページの固体を得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。MS: $[M+1] = 426$ 。

【0395】

10

20

30

40

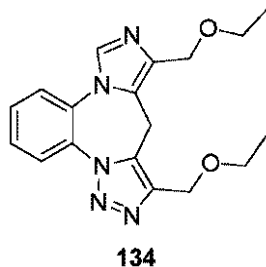
50

EtOAc (10 mL) および MeOH (10 mL) 中のジアルキルブロミド誘導体 (70 mg, 0.16 mmol) の溶液に、10% Pd/C (触媒量) を添加し、得られた懸濁物を水素雰囲気下で 48 時間攪拌した。その懸濁物をセライトで濾過し、得られた溶液を濃縮した。粗生成物を複数回の分取 TLC (溶出系 1: ヘキサン中 75% の EtOAc; 溶出系 2: EtOAc 中 5% の MeOH; 溶出系 3: EtOAc) によって精製することにより、4.1 mg (10% 収率) の所望の生成物である化合物 135 を得た。MS: $[M+1] = 270$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84 (1H, dd, $J=2.5$, 9Hz), 7.70 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J=5$, 8Hz), 7.30 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

実施例 79: 化合物 134 の合成:

10

【化 248】



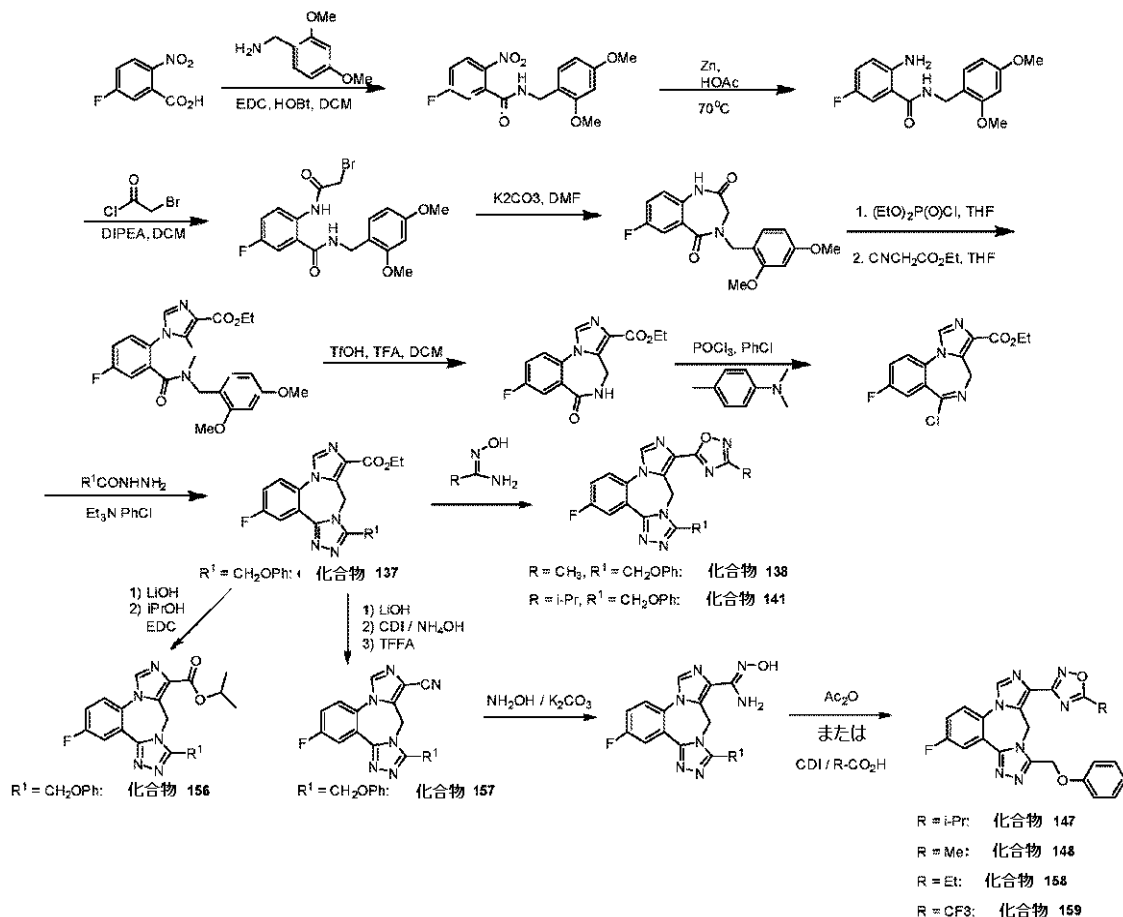
【0396】

20

EtOH (1 mL) 中の、80 °C で加熱された、スキーム 23 に記載された $R=H$ であるジアルキルブロミド誘導体 (30 mg, 0.074 mmol) の懸濁物に、調製されたばかりの NaOEt 2 M 溶液 (75 μL , 0.15 mmol) を添加した。その溶液を 10 分間加熱した。溶媒を蒸発させた。粗材料を EtOAc に懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取 TLC (溶出系: EtOAc) によって精製することにより、3.1 mg (12% 収率) の所望の生成物である化合物 134 を得た。MS: $[M+1] = 340$ 。

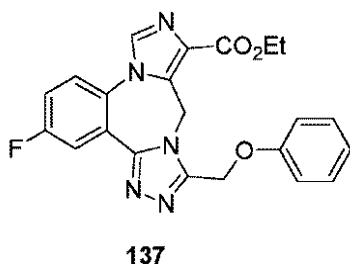
スキーム 24

【化 2 4 9】



実施例 80：化合物 137 の合成：

【化 2 5 0】



【0397】

ジクロロメタン (100 mL) 中の 5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (6.6 g, 35.66 mmol) の溶液に、DIPEA (9.22 g, 71.3 mmol)、HOBT (6.0 g, 39.2 mmol) および EDCI (10.2 g, 53.5 mmol) を添加した。約 15 分間攪拌した後、その反応混合物に、ジクロロメタン (50 mL) 中の 2,4-ジメトキシベンジルアミン (5.96 g, 35.66 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で滴下により添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温において 16 時間攪拌した。その反応混合物を、1 N の HCl (100 mL)、飽和 NaHCO₃ (100 mL) およびブライン (100 mL) で順番に洗浄した。次いで、有機相を MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧中で溶媒を除去することにより、黄色がかった固体を得た。wt: 9.3 g (78%)。MS: [M+1] = 335。

【0398】

室温の HOAc / THF / MeOH / H₂O (25 / 100 / 50 / 25 mL) の溶媒混合物に懸濁され、攪拌されたニトロベンゼンアナログ (9.3 g, 27.8 mmol)

に、Zn粉末を添加した。その混合物を20時間にわたって70℃に加熱し、冷却し、濾過した。固体をTHFですすぎ、合わせた濾液を減圧中で濃縮した。pHが7～8に達するまで、得られたスラリーに飽和NaHCO₃を過剰な泡沫が形成されないようにゆっくりと慎重に添加した。その混合物をEtOAcで抽出し(3回)；合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗アミン生成物を暗褐色の粘着性ペースト状物として得た。wt：8.7g。

【0399】

ジクロロメタン(150mL)中の上記からのアニリン(8.7g)の溶液に、トリエチルアミン(3.37g, 33.4mmol)を添加した。その混合物を、氷浴を用いて冷却し、窒素雰囲気下においてブromoアセチルクロリド(4.81g, 30.6mmol)で処理した。氷浴を外し、その混合物を72時間、攪拌したままにした。その反応混合物を減圧中で濃縮し、得られたスラリーをEt₂O(100mL)および水(100mL)で処理した。生成物である沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させることにより、5.6gの生成物を褐色固体として得た。Et₂O層を水層から分離し、DCM(50mL)で希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、5.3gのさらなる生成物を泡状褐色固体として得た。合計wt：11g(100%)。

【0400】

DMF(550mL)中の臭化物(11g)の溶液に、K₂CO₃(7.1g, 51.7mmol)を添加した。その混合物を50℃で48時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、無機固体を濾別した。濾液を減圧中で濃縮し、水/MeOH(60/10mL)で処理し、DCMで抽出し(3回)；合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して溶媒を除去した後、DCM中5～50%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、3.2g(36%)の7員ラクタムを褐色がかった固体として得た。MS：[M+1]=345。

【0401】

−20℃のTHF(20mL)およびDMF(3mL)に溶解され、攪拌されたラクタム(1.32g, 3.83mmol)に、t-BuOK(0.645g, 5.75mmol)を添加した。−20℃で30分間攪拌した後、クロロリン酸ジエチル(1.19mL, 6.89mmol)を滴下により添加し、その混合物を、−20℃から20℃に加温しながら3時間攪拌した。その反応混合物を−78℃に冷却し、それにイソシアノ酢酸エチル(0.791mL, 6.89mmol)を添加した後、t-BuOK(0.645g, 5.75mmol)を添加し、攪拌を一晩続け、この間に、温度が室温に達した。その反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで抽出し(2回)；合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、粗生成物を得、それを、DCM中15～100%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、wt：0.861g(47%)の褐色固体として得た。MS：[M+1]=440。

【0402】

0℃のジクロロメタン(5mL)中の上記からのイミダゾールエステル(861mg)に、トリフルオロ酢酸(5mL)を添加した後、トリフルオロメタンスルホン酸(0.345mL)を添加した。その混合物を室温に加温し、3時間攪拌し、次いで、濃縮することにより、残渣を得、それをジクロロメタン(50mL)に溶解した。それに、飽和NaHCO₃(50mL)を添加した後、20分間攪拌した。上部の水層のpHは、塩基性であると判定され、それを分離し、DCMで抽出し(3回)；合わせたDCM溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、0.58g(100%)のラクタムを黄色がかった固体として得た。MS：[M+1]=290。

【0403】

窒素下のクロロベンゼン(2.5mL)中で攪拌している、ラクタム(209.1mg, 0.723mmol)およびN,N-ジメチル-p-トルイジン(234.7mg, 1

10

20

30

40

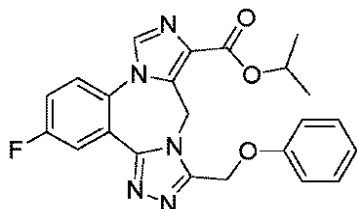
50

． 74 mmol) に、 POCl_3 (133.0 mg, 0.867 mmol) を添加した。次いで、その反応物を 135℃ で 2 時間加熱した。室温に冷却したら、フェノキシ酢酸ヒドラジド (189.0 mg, 1.08 mmol) を添加した後、DIPEA (0.455 mL) を添加した。その反応物を室温において 30 分間攪拌し、次いで、100℃ で 60 分間加熱した。その反応混合物を冷却し、飽和 NH_4Cl (水溶液) を添加し、酢酸エチルで 3 回抽出し；合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過して濃縮した後、EtOAc 中 0～10% の MeOH を用いる ISCO フラッシュカラムクロマトグラフィーによって生成物を単離した。黄色がかったフィルム状固体としての wt : 116.7 mg (36%) の化合物 137。MS : $[\text{M}+1] = 420$ 。

実施例 81：化合物 156 の合成：

10

【化 251】



156

【0404】

20

THF/水/MeOH (合計 6.0 mL, 6/5/1 比) の溶媒系中のエチルエステル化合物 137 (244.2 mg, 0.582 mmol) を、室温で 4 時間、LiOH (69.7 mg, 2.91 mmol) で処理し、減圧中で濃縮し、pH 約 3 に酸性化し、沈殿物を濾過によって回収した。水で洗浄し、乾燥させた後、179.3 mg (79%) の酸を黄色がかった固体として得た。MS : $[\text{M}+1] = 392$ 。

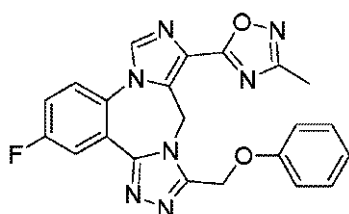
【0405】

室温の DCM (0.1 mL) 中で攪拌している上記酸 (10.8 mg, 0.0276 mmol) に、EDCI (21.3 mg, 0.11 mmol)、DMAP (6.7 mg, 0.0552 mmol) およびイソプロピルアルコール (13.2 mg, 0.221 mmol) を添加した。12 時間後、その反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し；水層を分離し、EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。その濃縮物を濾過し、EtOAc 中 10% の MeOH を用いる分取 TLC で精製することにより、8.7 mg (73%) のイソプロピルエステル化合物 156 を黄色がかった泡状固体として得た。MS : $[\text{M}+1] = 434$ 。

30

実施例 82：化合物 138 の合成：

【化 252】



138

40

【0406】

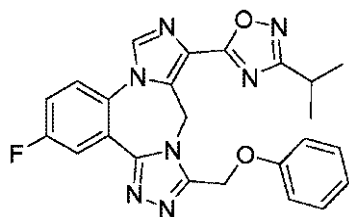
アセトアミドオキシム (10.7 mg, 0.144 mmol) をトルエンと 4 回共沸し、エチルエステル化合物 137 (9.5 mg, 0.0226 mmol) に添加した。THF (0.3 mL) を添加した後、NaH 60% 油懸濁物 (4.5 mg, 0.112 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、70℃ で 2 時間加熱し、室温に冷却し、溶媒を減圧中で除去し、水 (1.5 mL) を添加することにより、そ

50

の反応物をクエンチし、20分間攪拌し、4℃に冷却した。沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させることにより、5.2mg (59%) のオキサジアゾール生成物である化合物138を淡黄色固体として得た。MS: $[M+1] = 430$ 。

実施例83: 化合物141の合成:

【化253】



141

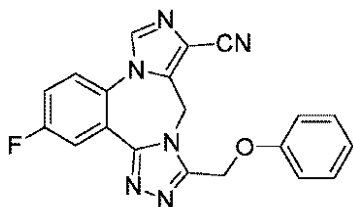
10

【0407】

実施例82に記載されたものと類似した合成経路において、アセトアミドオキシムの代わりにイソブチルアミドオキシムを使用して、実施例83の化合物を合成することにより、実施例83の化合物を黄色がかった固体として得た: MS: $[M+1] = 458$ 。

実施例84: 化合物157の合成:

【化254】



157

20

【0408】

室温のDCM (0.7mL) 中で攪拌している、上記の実施例81において調製された酸 (60.2mg, 0.154mmol) に、カルボニルジイミダゾール (49.9mg, 0.308mmol) を添加した。その混合物を40分間攪拌し、次いで、0℃に冷却し、アンモニア (0.112mL) を添加し、攪拌を一晩続けながら室温に加温した。その反応物を濃縮し、水 (8mL) を添加し、30分間十分に攪拌した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させることにより、51.1mg (85%) の1級アミドを褐色がかった固体として得た。MS: $[M+1] = 391$ 。

30

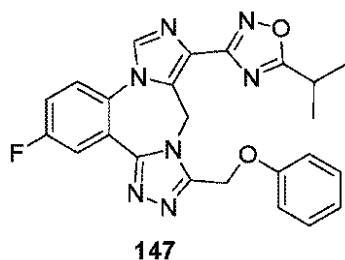
【0409】

上記からのアミド (51.1mg) を、90℃の1,4-ジオキサン (0.9mL) 中のPOCl₃ (200.8mg, 1.31mmol) で14時間処理した。室温に冷却したら、その反応物を、飽和NaHCO₃ (5mL) で慎重にクエンチし、20分間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させることにより、40.9mg (85%) のニトリル生成物である化合物157を褐色がかった固体として得た。MS: $[M+1] = 373$ 。

40

実施例85: 化合物147の合成:

【化 2 5 5】



【0 4 1 0】

10

丸底フラスコ内の上記ニトリル（45.8 mg, 0.123 mmol）に、塩酸ヒドロキシルアミン（14.5 mg, 0.209 mmol）、 K_2CO_3 （22.3 mg, 0.161 mmol）、エタノール（0.6 mL）および水（0.15 mL）を添加した。その反応混合物を80℃で30分間加熱し、冷却し、減圧中で濃縮した。得られたスラリーを水（1.5 mL）で処理し、超音波処理することにより、混合を助け、室温で1時間攪拌した後、4℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、冷水（1 mL）で洗浄し、乾燥させることにより、40.8 mg（82%）の付加体をオフホワイトの固体として得た。MS：[M+1] = 406。

【0 4 1 1】

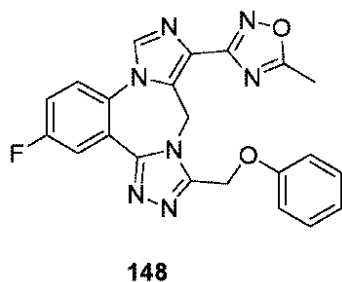
20

イソ酪酸（31.4 mg, 0.582 mmol）を、THF（0.5 mL）中のカルボニルジイミダゾール（28.4 mg, 0.175 mmol）で2時間処理した。上記N-ヒドロキシカルボキサミド付加体（11.8 mg, 0.0291 mmol）を添加し、その反応物を室温で30分間攪拌した。さらなるイソ酪酸（0.5 mL）を添加し、その反応混合物を110℃で16時間加熱し、冷却し、飽和NaHCO₃（8 mL）を添加し、EtOAcで抽出し（3回）；合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濃縮された濾液の分取TLC（EtOAc中5%のMeOH）によって、11.2 mg（84%）のオキサジアゾール化合物147を白色固体として得た。MS：[M+1] = 458。

実施例86：化合物148の合成：

【化 2 5 6】

30



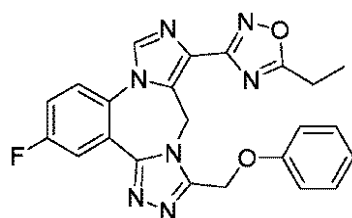
【0 4 1 2】

40

実施例85に記載されたものと類似した合成経路において、イソ酪酸の代わりに酢酸を使用して、実施例86の化合物を合成することにより、実施例86の化合物を白色固体として得た：MS：[M+1] = 430。

実施例87：化合物158の合成：

【化 2 5 7】



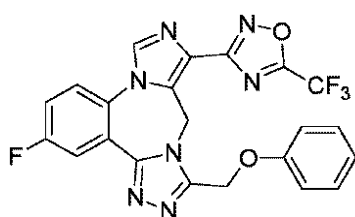
158

【0 4 1 3】

実施例 85 に記載されたものと類似した合成経路において、イソ酪酸の代わりにプロピオン酸を使用して、実施例 87 の化合物を合成することにより、実施例 87 の化合物を白色固体として得た：MS：[M+1] = 444。

実施例 88：化合物 159 の合成：

【化 2 5 8】



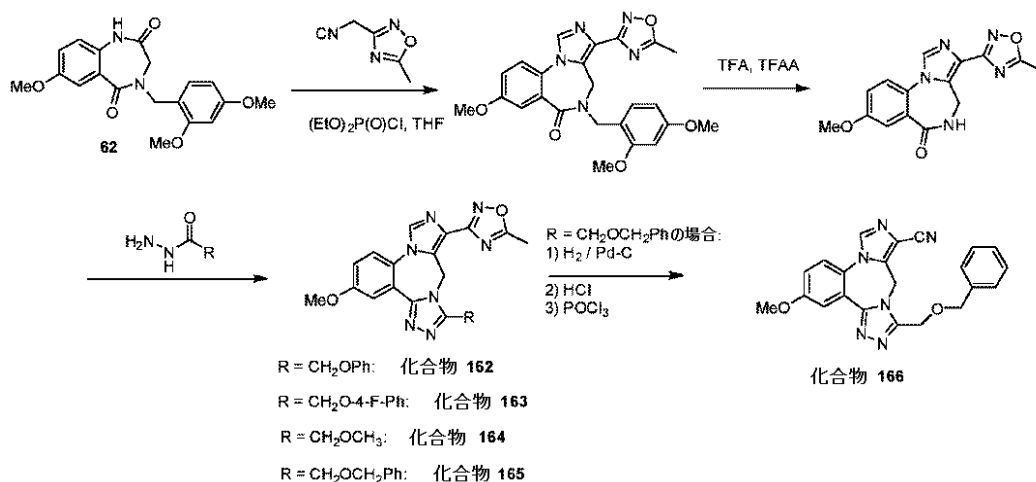
159

【0 4 1 4】

無水トリフルオロ酢酸 (196.9 mg, 0.938 mmol) を、室温の THF (0.2 mL) に懸濁され、攪拌された上記 N-ヒドロキシカルボキサミド付加体 (19.0 mg, 0.0469 mmol) に添加した。30 分間攪拌した後、その反応物を 1 時間 70℃ に加熱し、室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、それに飽和 NaHCO₃ を添加し、30 分間攪拌した。水層を分離し、EtOAc で抽出し (1 回)；合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、ペースト状物を得、それに nBuOH (5 mL) および HOAc (0.5 mL) を添加した。これを 115℃ で 16 時間加熱し、冷却し、減圧中で濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濃縮された濾液の分取 TLC (EtOAc 中 5% の MeOH) によって、11.5 mg (51%) の所望のトリフルオロメチルオキサジアゾールアナログ化合物 159 を黄色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 484。

スキーム 25

【化 2 5 9】



10

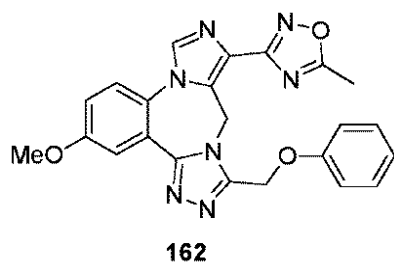
20

30

40

50

実施例 89：化合物 162 の合成：
【化 260】



【0415】

−20℃のTHF（2.9 mL）およびDMF（0.8 mL）中で撹拌しているラクタム 62（503.4 mg, 1.42 mmol）に、tBuOK（240.2 mg）を添加した。30分間撹拌した後、クロロリン酸ジエチル（377.7 mg, 2.12 mmol）を滴下により添加し、その反応混合物を3時間かけて8℃にゆっくりと加温した後、−20℃に冷却した。2.26 mL（2.26 mmol）のオキサジアゾールイソシアネート（JMC, 1996, 39, 170を参照のこと；1M THF溶液として調製されたもの）を添加した。その反応混合物をさらに−78℃に冷却し、tBuOK（238.4 mg）を添加し、その反応物を一晩でゆっくりと室温に加温した。飽和NH₄Cl（5 mL）を添加し、その混合物をEtOAcで抽出し（2回）、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して濃縮したら、生成物を、EtOAc中0～10%のMeOHの勾配溶出を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離することにより、246.0 mgのイミダゾール生成物を黄色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 462。

【0416】

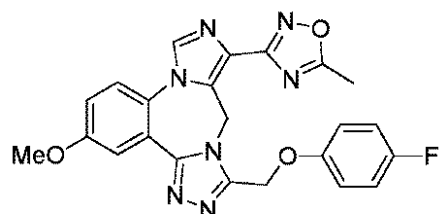
上記で得られたイミダゾール（246.0 mg, 0.533 mmol）をDCM（3 mL）中で撹拌した。トリフルオロ酢酸（3 mL）を添加した後、トリフルオロメチルスルホン酸（160.0 mg, 1.07 mmol）を添加した。3時間撹拌した後、その反応物をDCM（20 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し；水層を分離し、DCMで抽出し（2回）；合わせたDCM溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、減圧中で溶媒を除去することにより、208.7 mgの粗ラクタム生成物を黄色がかったフレーク状固体として得た。[M+1] = 312。

【0417】

窒素雰囲気下のクロロベンゼン（0.45 mL）中で撹拌している、上記で得られたラクタム（22.5 mg, 0.0723 mmol）およびN,N-ジメチル-p-トルイジン（51.8 mg, 0.383 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（29.9 mg, 0.195 mmol）を添加した。その反応混合物を135℃で3時間加熱し、次いで、室温に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（75.7 mg, 0.586 mmol）およびフェノキシ酢酸ヒドラジド（50.1 mg, 0.302 mmol）を添加し、その反応混合物を100℃で14時間加熱し、室温に冷却し、飽和NH₄ClとEtOAcとに分割した。水層を分離し、EtOAcで抽出し；合わせたEtOAc溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して濃縮したら、EtOAc中0～10%のMeOHの勾配溶出を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、生成物である化合物 162を黄色がかった固体として単離した。Wt：11.8 mg（37%）。MS：[M+1] = 442。

実施例 90：化合物 163 の合成：

【化 2 6 1】

**163**

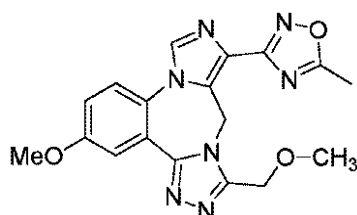
【 0 4 1 8】

10

実施例 89 に記載されたものと類似した合成経路において、フェノキシ酢酸ヒドラジドの代わりに 4-フルオロフェノキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 90 の化合物を合成することにより、実施例 90 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 460。

実施例 91：化合物 164 の合成：

【化 2 6 2】

**164**

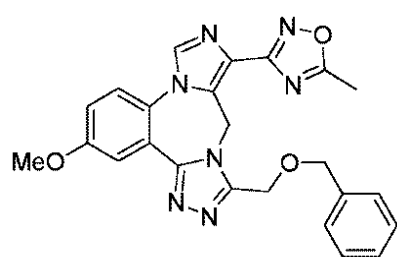
20

【 0 4 1 9】

実施例 89 に記載されたものと類似した合成経路において、フェノキシ酢酸ヒドラジドの代わりにメトキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 91 の化合物を合成することにより、実施例 91 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 380。

実施例 92：化合物 165 の合成：

【化 2 6 3】

**165**

30

【 0 4 2 0】

ベンジルオキシ酢酸ヒドラジドの調製：カルボニルジイミダゾール（1.52 g, 9.39 mmol）を、0℃の THF（60 mL）中で攪拌しているベンジルオキシ酢酸（1.2 g, 7.22 mmol）に添加した。氷浴を外し、攪拌を 1 時間続けた。得られた濁った溶液を、室温の THF（40 mL）中で攪拌しているヒドラジン（0.927 g, 28.9 mmol）に添加した。16 時間後、その反応混合物を濃縮してスラリーにし、それに水（120 mL）を添加し、DCM で抽出し（3 回）；合わせた DCM 溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、0.908 g（70%）のヒドラジドを透明な粘稠性油状物として得た。これを、使用する前に、トルエンと数回、共沸した。

40

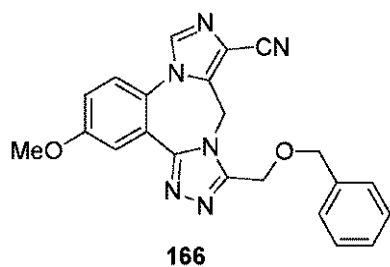
実施例 89 に記載されたものと類似した合成経路において、フェノキシ酢酸ヒドラジドの代わりにベンジルオキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 92 の化合物を合成することにより、実施例 92 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 45

50

6。

実施例 93：化合物 166 の合成：

【化 264】



10

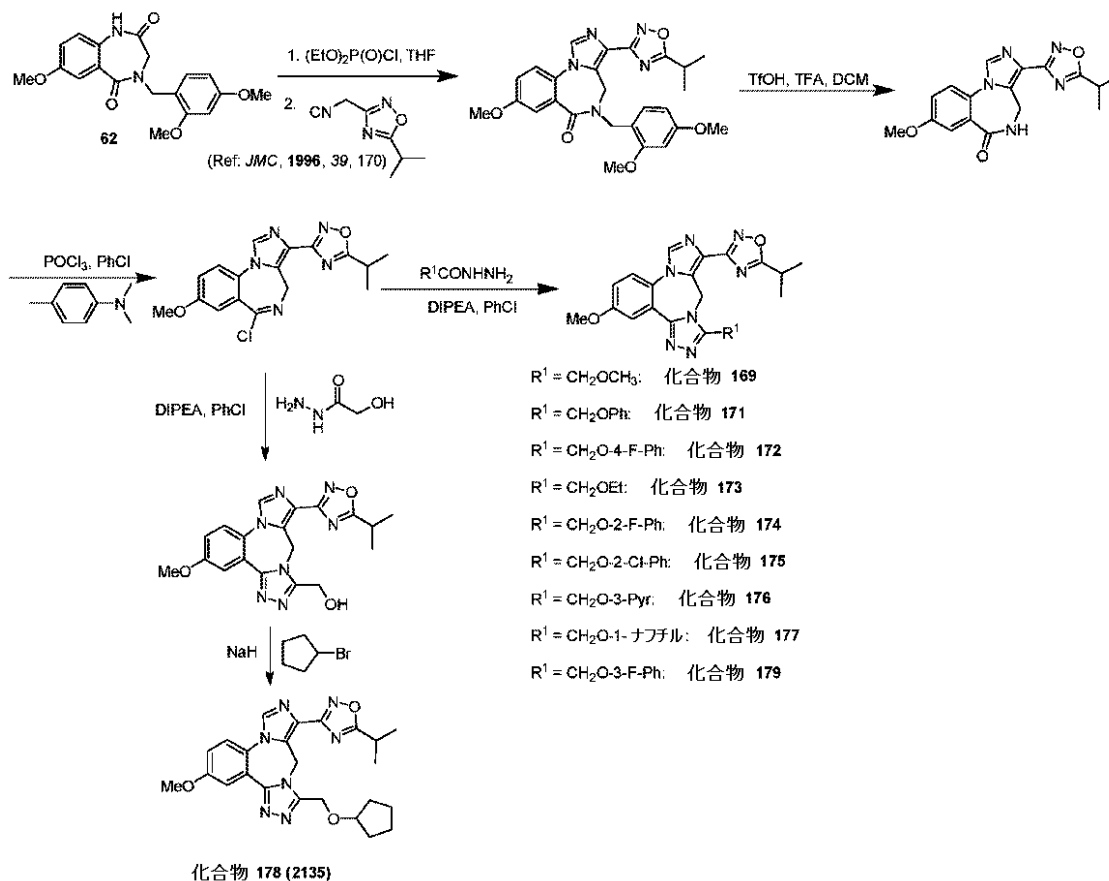
【0421】

上記からの化合物 165 (58.5 mg, 0.128 mmol) を、水素雰囲気下の EtOAc (4 mL) および MeOH (4 mL) 中の 10% Pd-C (触媒) で 2 時間処理した。触媒を、セライトでの濾過により除去した。その濾液に、濃 HCl (0.89 mL) を添加し、その混合物を室温で 16 時間攪拌した。過剰量の Na₂CO₃ (水溶液) を添加し、その溶液を EtOAc で抽出し (2 回)；合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濃縮された濾液の、EtOAc 中 15% の MeOH を用いる分取 TLC によって、14.9 mg の 1 級アミド ([M+1] = 417) を黄色がかった固体として得た。この 1 級アミドを、90℃ の 1,4-ジオキサン (1 mL) 中のオキシ塩化リン (54.9 mg, 0.358 mmol) で 14 時間処理した。冷却したら、その反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し；水層を分離し、EtOAc で抽出し (1 回)、合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濃縮された濾液の、EtOAc 中 5% の MeOH を用いる分取 TLC によって、5.2 mg の所望のニトリル生成物である化合物 166 を白色針状物として得た。[M+1] = 399。

20

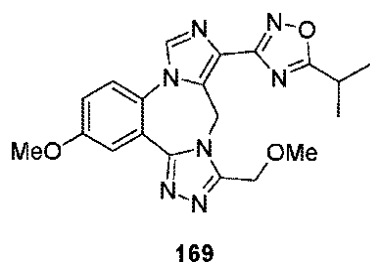
スキーム 26

【化 2 6 5】



実施例 94：化合物 169 の合成：

【化 2 6 6】



【 0 4 2 2 】

-20℃のTHF（10 mL）およびDMF（3 mL）中で撹拌しているラクタム62（2.23 g, 6.24 mmol）に、tBuOK（1.05 g, 9.36 mmol）を添加した。30分間撹拌した後、クロロリン酸ジエチル（1.66 g, 9.36 mmol）を滴下により添加し、その反応混合物を3時間かけて8～10℃にゆっくりと加温した後、-20℃冷却した。10.0 mL（10.0 mmol）のオキサジアゾールイソシアネート（JMC, 1996, 39, 170を参照のこと；1 M THF溶液として調製したもの）を添加した。その反応混合物をさらに-78℃に冷却し、tBuOK（1.05 g, 9.36 mmol）を添加し、その反応物をゆっくりと一晩室温に加温した。飽和NH₄Cl（20 mL）を添加し、その混合物をEtOAcで抽出し（3回）、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して濃縮したら、生成物を、DCM中10～100%のEtOAcの勾配溶出を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離することにより、1.07 g（35%）のイミダゾール生成物を黄色がかった泡状固体として得た。MS：[M+1] = 490。

【 0 4 2 3 】

上記で得られたイミダゾール (1.07 g, 2.18 mmol) を DCM (11 mL)

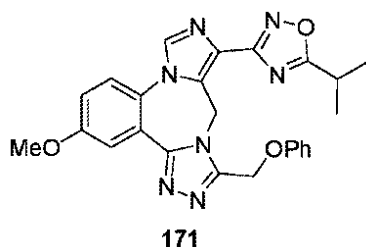
中で攪拌した。トリフルオロ酢酸（11 mL）を添加した後、トリフルオロメチルスルホン酸（0.656 g, 4.37 mmol）を添加した。4時間攪拌した後、その反応物を減圧中で濃縮し、DCM（50 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し；水層を分離し、DCMで抽出し（2回）；合わせたDCM溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して、減圧中で溶媒を除去することにより、0.872 gの粗ラクタム生成物を褐色がかった固体として得た。[M+1] = 340。

【0424】

窒素雰囲気下のクロロベンゼン（0.60 mL）中で攪拌している、上記で得られたラクタム（45.0 mg, 0.133 mmol）およびN,N-ジメチル-p-トルイジン（89.6 mg, 0.663 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（51.0 mg, 0.333 mmol）を添加した。その反応混合物を135℃で3時間加熱し、次いで、室温に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（137.5 mg, 1.06 mmol）およびメトキシ酢酸ヒドラジド（83.1 mg, 0.798 mmol）を添加し、その反応混合物を100℃で4時間加熱し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過して濃縮したら、EtOAc中0~13%のMeOHの勾配溶出を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、生成物である化合物169を褐色がかった固体として単離した。Wt: 14.3 mg (26%)。MS: [M+1] = 408。

実施例95：化合物171の合成：

【化267】

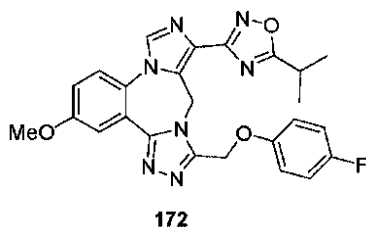


【0425】

実施例94に記載されたものと類似した合成経路において、メトキシ酢酸ヒドラジドの代わりにフェノキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例95の化合物を合成することにより、実施例95の化合物を黄色がかった固体として得た：MS: [M+1] = 470。

実施例96：化合物172の合成：

【化268】



【0426】

実施例94に記載されたものと類似した合成経路において、メトキシ酢酸ヒドラジドの代わりに4-フルオロフェノキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例96の化合物を合成することにより、実施例96の化合物を黄色がかった固体として得た：MS: [M+1] = 488。

実施例97：化合物173の合成：

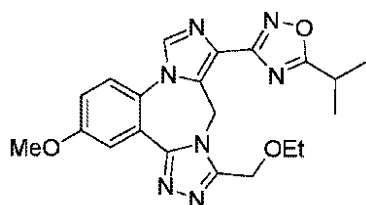
10

20

30

40

【化 2 6 9】



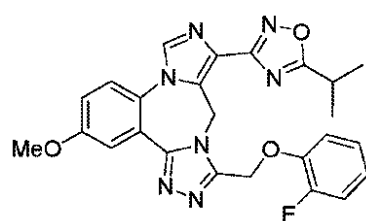
173

【 0 4 2 7】

実施例 9 4 に記載されたものと類似した合成経路において、メトキシ酢酸ヒドラジドの代わりにエトキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 9 7 の化合物を合成することにより、実施例 9 7 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 422。

実施例 9 8：化合物 174 の合成：

【化 2 7 0】



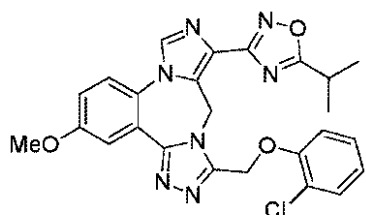
174

【 0 4 2 8】

実施例 9 4 に記載されたものと類似した合成経路において、メトキシ酢酸ヒドラジドの代わりに 2-フルオロフェノキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 9 8 の化合物を合成することにより、実施例 9 8 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 488。

実施例 9 9：化合物 175 の合成：

【化 2 7 1】



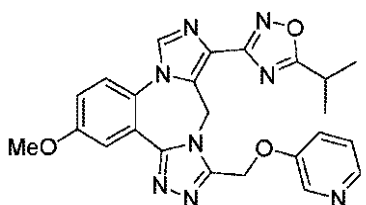
175

【 0 4 2 9】

実施例 9 4 に記載されたものと類似した合成経路において、メトキシ酢酸ヒドラジドの代わりに 2-クロロフェノキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 9 9 の化合物を合成することにより、実施例 9 9 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 504。

実施例 100：化合物 176 の合成：

【化 2 7 2】



176

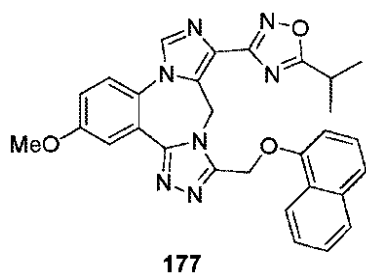
【0430】

3-ピリジルオキシ酢酸ヒドラジドの調製：イソプロピルアルコール（35 mL）中の、エチル 3-ピリジルオキシアセテート（0.50 g, 2.76 mmol）およびヒドラジン（0.31 g, 9.66 mmol）の溶液を 85 °C で 30 時間加熱し、冷却し、減圧中で濃縮した。得られた白色固体を少量の飽和 NaCl 溶液に溶解し、EtOAc で繰り返し抽出した。合わせた有機溶液を MgSO₄ で乾燥させた。濾過して、溶媒を除去することにより、177 mg の所望の酢酸ヒドラジドを白色固体として得た。残留水分をトルエンと共沸することによって除去した。

実施例 94 に記載されたものと類似した合成経路において、メトキシ酢酸ヒドラジドの代わりに 3-ピリジルオキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 100 の化合物を合成することにより、実施例 100 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 471。

実施例 101：化合物 177 の合成：

【化 273】

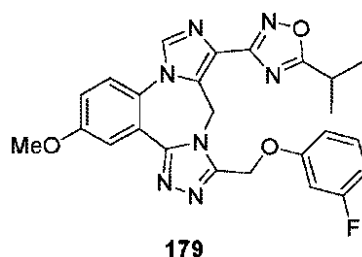


【0431】

実施例 94 に記載されたものと類似した合成経路において、メトキシ酢酸ヒドラジドの代わりに 1-ナフトキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 101 の化合物を合成することにより、実施例 101 の化合物をオフホワイトの固体として得た：MS：[M+1] = 520。

実施例 102：化合物 179 の合成：

【化 274】



【0432】

実施例 94 に記載されたものと類似した合成経路において、メトキシ酢酸ヒドラジドの代わりに 3-フルオロフェノキシ酢酸ヒドラジドを使用して、実施例 102 の化合物を合成することにより、実施例 102 の化合物を黄色がかった固体として得た：MS：[M+1] = 488。

実施例 103：化合物 178 の合成：

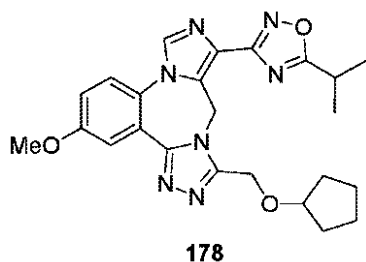
10

20

30

40

【化 2 7 5】



【0 4 3 3】

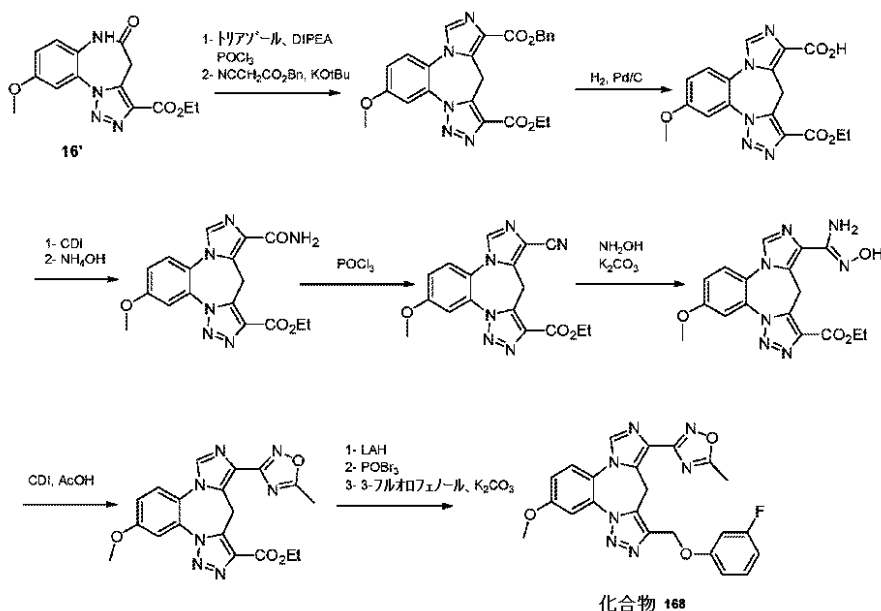
窒素雰囲気下のクロロベンゼン（0.70 ml）中で撹拌している、上記オキサジアゾリルイミダゾールラクタム（57.5 mg, 0.169 mmol）およびN, N-ジメチル-p-トルイジン（114.6 mg, 0.847 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（64.8 mg, 0.422 mmol）を添加した。その反応混合物を135℃で3時間加熱し、次いで、室温に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（174.7 mg, 1.35 mmol）、t-BuOH（0.3 ml）および2-ヒドロキシ酢酸ヒドラジド（91.3 mg, 1.01 mmol）を添加した。その反応混合物を室温で20分間撹拌し、次いで、50℃で1時間加熱した後、80℃で1時間加熱し、その後、最後に100℃で一晩加熱した。室温に冷却したら、その反応物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濃縮された濾液の、EtOAc中0～20%のMeOHの勾配溶出を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、所望のヒドロキシメチルトリアゾール生成物を黄色がかった固体として得た。Wt: 18.1 mg (27%)。MS: [M+1] = 394。

【0 4 3 4】

THF（0.5 ml）中で撹拌している、上記からのヒドロキシメチルトリアゾール（18.1 mg, 0.046 mmol）、シクロペンチルブロミド（274.0 mg, 1.84 mmol）およびHMPA（16.5 mg, 0.092 mmol）の溶液に、NaH（60%懸濁物; 18.4 mg, 0.46 mmol）を添加した。10分後、その反応物を100℃で6時間加熱し、冷却し、飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出し（2回）、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濃縮された濾液の、EtOAc中8%のMeOHを用いる分取TLCによって、5.5 mg (26%)の所望のエーテル化合物178を黄色がかった固体として得た。[M+1] = 462。

スキーム 27

【化 2 7 6】



10

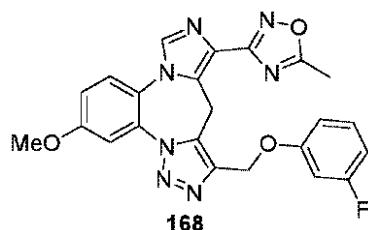
20

30

40

50

実施例 104：化合物 168 の合成：
【化 277】



【0435】

10

DCM (100 mL) 中のベンジルグリシネート塩酸塩 (5 g, 24.8 mmol) の懸濁物に、EDC・HCl (6.2 g, 33.2 mmol) およびトリエチルアミン (5.2 mL, 37.2 mmol) を添加した。その懸濁物を -50°C に冷却し、次いで、DCM (5 mL) 中のギ酸 (1.4 mL, 37.2 mmol) を添加した。その反応混合物を -50°C で 1 時間、次いで、 4°C で 3 時間攪拌した。その溶液を 1 N の HCl で希釈し、DCM で抽出した (2 回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、3.89 g (81% 収率) のホルミル化されたグリシンを油状物として得た ($M+1=194$)。

【0436】

20

DCM (30 mL) 中のホルミル化されたグリシン誘導体 (1 g, 5.2 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (3.2 mL, 23 mmol) を添加した。その溶液を -50°C に冷却し、 POCl_3 (1.9 mL, 20.8 mmol) をゆっくりと添加した。その溶液を -50°C で 10 分間攪拌し、次いで、室温において 40 分間攪拌した。その溶液は、淡赤褐色を呈した。それを DCM で希釈し、20% 炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) を添加した。その反応混合物を 15 分間、激しく攪拌した。有機相を 2 回分離し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過して濃縮することにより、所望のイソシアノ酢酸ベンジルを定量的収率で得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0437】

30

0°C の無水 CH_3CN (20 mL) 中の 1, 2, 4-トリアゾール (914 mg, 13.2 mmol) の溶液に、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2.5 mL, 14.6 mmol) を添加した。すべてのトリアゾールが溶解したら、 POCl_3 (0.43 mL, 4.6 mmol) を添加した。その混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。ラクタムエステル 16' (1 g, 3.31 mmol) を添加した。得られた溶液を油浴内で 80°C で 16 時間加熱した。その混合物を、氷浴を用いて冷却した。EtOAc で希釈し、次いで、水を添加した。水層を分離し、EtOAc で 4 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、淡黄色固体を得、それを次の工程においてそのまま使用した ($M+1=354$)。

【0438】

40

DMF (10 mL) 中のイソシアノ酢酸ベンジル (892 mg, 5.1 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下において -50°C に冷却した。 KOtBu (514 mg, 4.6 mmol) を添加した。その混合物を -50°C で 1 時間攪拌した。DMF (5 mL) 中の上記で調製されたトリアゾール誘導体 (900 mg, 2.55 mmol) を -50°C においてゆっくりと添加した。その混合物を 16 時間にわたって室温に加熱した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加し、それを EtOAc で 3 回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し (3 回)、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (Redi Sep 24 g シリカゲルカラム, ヘキサン中 70% の EtOAc で溶出) によって、886 mg (76% 収率) の生成物を得た ($M+1=460$)。

【0439】

50

EtOAc (10 mL) および MeOH (30 mL) 中のベンジルエステル誘導体 (770 mg, 1.68 mmol) の溶液に、湿 Pd/C (60 mg) を添加し、得られた懸

濁物を水素雰囲気下で48時間攪拌した。その懸濁物をセライトで濾過し、得られた溶液を濃縮した。脱ベンジル化された粗生成物(530mg, 86%収率)をさらに精製することなく次の工程において使用した($M+1=370$)。

【0440】

DCM(10mL)中の酸(530mg, 1.44mmol)の懸濁物に、CDI(931mg, 5.75mmol)を添加した。その溶液を室温において2時間攪拌した。その溶液を、氷浴を用いて冷却し、 NH_4OH 溶液(6mL)を添加した。その溶液を30分間攪拌し、濃縮した。固体を濾過によって回収し、水で洗浄することにより、422mg(80%)の所望の生成物を褐色固体として得た($M+1=369$)。

【0441】

ジオキサン(10mL)中の1級アミド誘導体(422mg, 1.15mmol)の懸濁物に、 POCl_3 (160 μL , 1.7mmol)を添加した。その懸濁物を90℃で2時間加熱した。得られた溶液を、氷浴を用いて冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。固体を濾過によって回収することにより、308mg(77%収率)の所望のシアン化物誘導体を得た($M+1=351$)。

【0442】

EtOH(4mL)および水(1mL)中のシアン化物誘導体(150mg, 0.44mmol)の懸濁物に、塩酸ヒドロキシルアミン(40mg, 0.57mmol)および炭酸カリウム(67mg, 0.48mmol)を添加した。その懸濁物を室温において16時間攪拌した。LCMSは、約50%の変換を示した。さらなる塩酸ヒドロキシルアミン(40mg, 0.57mmol)および炭酸カリウム(67mg, 0.48mmol)を添加し、さらに24時間攪拌した。その溶液をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、145mg(86%収率)の所望の生成物を得た($M+1=384$)。

【0443】

THF(5mL)中の酢酸(0.22mL, 3.8mmol)の溶液に、CDI(123mg, 0.76mmol)を添加した。その溶液を室温において2時間攪拌した。次いで、その溶液を、上記オキシム誘導体(145mg, 0.38mmol)を含むフラスコに注ぎ込み、70℃で1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を酢酸(8mL)に懸濁させ、130℃で1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を、水を用いて磨砕することにより、134mg(86%)の所望の生成物を得た($M+1=408$)。

【0444】

THF(1mL)中のエステル誘導体(50mg, 0.12mmol)の懸濁物に、水素化アルミニウムリチウム(7mg, 0.18mmol)を添加した。その懸濁物を室温において2時間攪拌した。LCMSは、いくつかの他の副生成物およびいくつかの残留出発物質とともに、約70%の変換を示した。さらなる水素化アルミニウムリチウム(4mg)を添加し、その反応混合物を室温においてさらに30分間攪拌した。その反応混合物を1NのHClでクエンチした。その溶液をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、20mg(45%収率)の所望のアルコール生成物を得た($M+1=366$)。

【0445】

ジオキサン(1mL)中のアルコール(20mg, 0.055mmol)の懸濁物に、 POBr_3 (31mg, 0.11mmol)を添加した。その反応混合物を110℃で1時間加熱した。その反応混合物を、氷浴を用いて冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液を添加した。得られた溶液をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を濃縮することにより、22mg(96%収率)の所望の生成物を得た($M+1=428$)。

【0446】

アルキルプロミド誘導体(22mg, 0.052mmol)を含むバイアルに、ジオキサン(1mL)中の3-フルオロフェノール(58mg, 0.52mmol)および炭酸

10

20

30

40

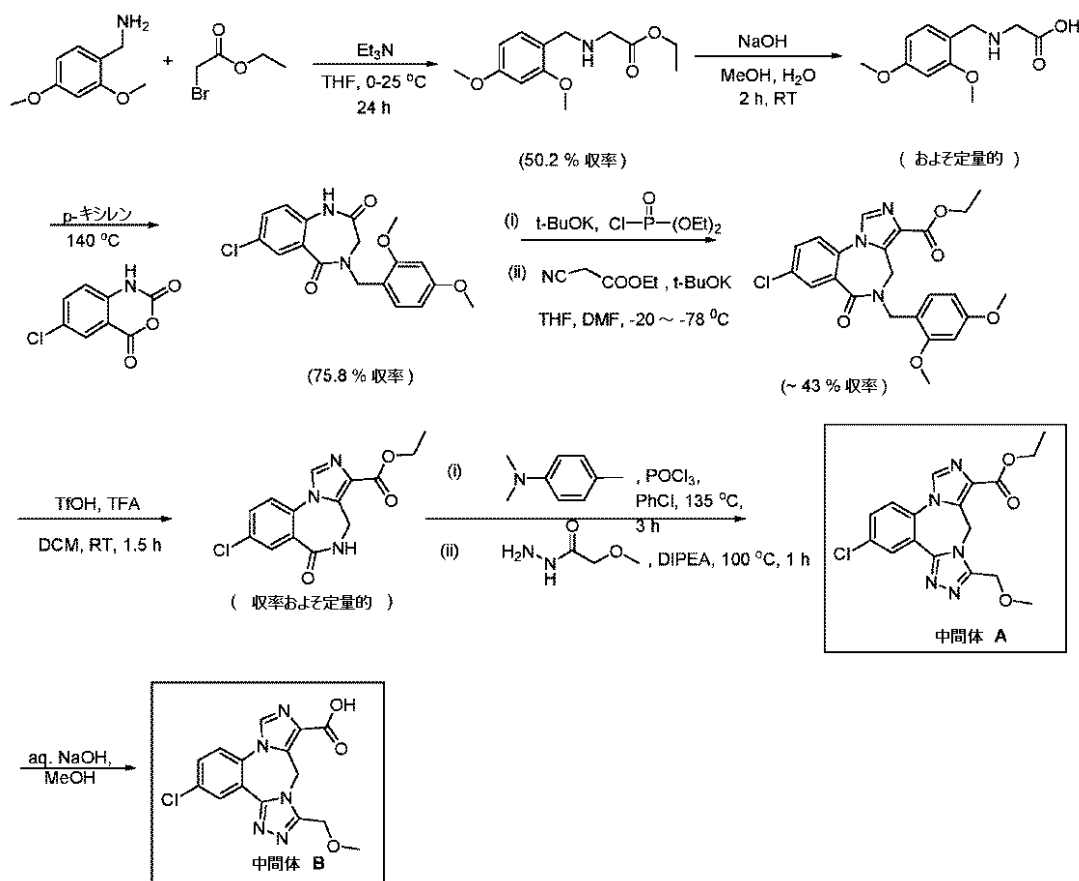
50

カリウム (72 mg, 0.52 mmol) を添加した。その反応混合物を 90 °C で 1 時間加熱した。その反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈した。得られた溶液を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得た。分取 TLC (溶出系: EtOAc) で精製することにより、5 mg (21 % 収率) の所望の生成物である化合物 168 を得た (M+1 = 460)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.57 (1H, d, J=10 Hz), 7.24 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=3.5, 9 Hz), 6.77 (1H, dd, J=2.5, 9.5 Hz), 6.72 (2H, m), 5.26 (2H, s), 3.97 (3H, s), 2.48 (3H, s)。

化合物 215 ~ 313 の合成

スキーム 28

【化 278】



中間体 A (エチル 15-クロロ-9-(メトキシメチル)-2,4,8,10,11-ペンターアザテトラシクロ[11.4.0.0²,⁶.0⁸,¹²]ヘプタデカ-1(17),3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-カルボキシレート) の合成。

【0447】

20.0 mL の無水 THF 中のプロモ酢酸エチル (スキーム 28) (10.0 g, 59.87 mmol) 溶液を、(2,4-ジメトキシベンジル)アミン (10.0 g, 59.81 mmol) およびトリエチルアミン (6.06 g, 59.87 mmol) の無水 THF (20.0 mL) 中の溶液に、窒素雰囲気下 0 °C で滴下により添加した。この反応混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。ブラインを約 100 mL 添加し、そしてこの反応混合物を酢酸エチル (2 × 約 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。精製を、combiflash クロマトグラフィー (勾配: 20:80 ~ 50:50 v/v の酢酸エチル:ヘキサン) を使用して行った。7.6 g (収率 50.2 %) のアルキル化生成物を無色液体として得た。m/z calculated for C₁₃H₁₉NO₄ [M+H]⁺: 254; Obtained: 254.1。

このエステル (7.5 g, 29.6 mmol) を 40.0 mL のメタノールに溶解させ

10

20

30

40

50

た。この反応混合物を冷却し、そして2 NのNaOH (88.82 mmol, 44.0 mL) 水溶液を滴下により添加した。この反応混合物を室温まで温め、そして2時間撹拌した。この反応混合物を約75.0 mLの水で希釈し、氷浴内で冷却し、そして2 NのHCl 水溶液を使用して、約5.0~4.5のpHまで中和した。過剰な水を減圧下で濃縮し、そして空気を流して、白色固体粉末を得た。この固体を85:15 v/vのDCM:MeOH (100.0 mL) に溶解させ、そして濾過し、その濾液をエバポレートして、7.1 gのカルボン酸を白色粉末 (吸湿性) として得た。m/z calculated for $C_{11}H_{15}NO_4[M+Na]^+$: 248; Obtained: 248.1。

【0448】

上記化合物 (7.0 g, 31.08 mmol) および6.14 g、31.08 mmolの5-クロロイサト酸無水物を70.0 mLのp-キシレン中で混合し、そして140℃の温度で3時間還流させた。この反応混合物を濾過し、そして粗生成物をメタノールから再結晶した。8.5 gの7-クロロ-4-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2,5-ジオンを白色粉末として得た (75.8%の収率)。m/z calculated for $C_{18}H_{17}ClN_2O_4[M+H]^+$: 361; Obtained: 361.1。

【0449】

上記ベンゾジアゼピン-2,5-ジオン (4 g, 11.1 mmol) をTHF/DMF (57.2/12.7 mL) に溶解させ、そして-20℃の温度で冷却した。微細に分割したカリウム-tert-ブトキシド粉末 (1.9 g, 16.6 mmol) を添加し、そして反応混合物を-20℃で20.0分間撹拌した。3.1 g、17.7 mmolのジエチルクロロホスフェートを、この反応混合物に-20℃で滴下により添加し、そして3時間で0~5℃にした。この反応混合物を周囲温度で10.0分間撹拌した。2.1 g、18.4 mmolのイソシアノ酢酸エチルをこの反応混合物に-20℃で添加し、そしてこの反応混合物を-78℃までさらに冷却した。1.9 g、16.6 mmolの微細に分割したカリウム-tert-ブトキシド粉末を-78℃で添加し、そしてこの反応混合物を、周囲温度までゆっくりと温めることにより一晚撹拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この粗生成物を酢酸エチルから再結晶して、2.2 gのエチル12-クロロ-8-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9-オキソ-2,4,8-トリアザトリシクロ[8.4.0.0^{2,6}]テトラデカ-1(14),3,5,10,12-ペンタエン-5-カルボキシレート白色固体として得た。2回目の収集物をその母液から得て、さらに3.5 gの生成物を得た (64%の収率)。

【0450】

そのジメトキシベンジル保護基を、上記化合物 (2.2 g, 4.83 mmol) をDCM (25.0 mL) に溶解させ、その後、25.0 mLのトリフルオロ酢酸および1.45 g、9.65 mmolのトリフルオロメタンスルホン酸を添加することによって、除去した。この反応混合物を室温で90分間撹拌した。この反応混合物をNaHCO₃水溶液で中和し、そしてその沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、1.9 gのエチル12-クロロ-9-オキソ-2,4,8-トリアザトリシクロ[8.4.0.0^{2,6}]テトラデカ-1(14),3,5,10,12-ペンタエン-5-カルボキシレートを固体生成物として得た。m/z calculated for $C_{14}H_{12}ClN_3O_3[M+H]^+$: 306; Obtained: 306.1。

【0451】

第一の工程において、上記からのエチル12-クロロ-9-オキソ-2,4,8-トリアザトリシクロ[8.4.0.0^{2,6}]テトラデカ-1(14),3,5,10,12-ペンタエン-5-カルボキシレート (1.9 g, 6.21 mmol) を25.0 mLのクロロベンゼンに溶解させ、その後、2.52 g、18.64 mmolの4,N,N-トリメチルアニリン、1.42 g、9.32 mmolのPOCl₃を添加し、そしてこの反

応混合物を135℃で2時間還流させた。LCMSは、約50%の出発物質が未反応のままであることを示す。1.68g、12.42mmolのさらなる4,N,N-トリメチルアニリンおよび0.95g、6.21mmolのPOCl₃を、この反応混合物に室温でさらに添加し、そして135℃で1時間還流させた。LCMSは、約10%の出発物質が未反応のままであることを示す。さらに0.84g、6.21mmolの4,N,N-トリメチルアニリン（合計6.0eq.）および0.48g、3.11mmolのPOCl₃（合計3eq.）を、この反応混合物に室温でさらに添加し、そして135℃で1時間還流させた。

【0452】

第二の工程において、4.67g、44.75mmolのメトキシ酢酸ヒドラジド（合計7.2eq.）、その後、7.71g、59.66mmolのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、この反応混合物に室温で添加し、そして100℃で1時間還流させた。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてNaHCO₃水溶液（約25.0mL）で中和した。その有機物を酢酸エチル（75mL×3）で抽出し、その後、DCM（50.0mL×3）で抽出し、そしてブラインで洗浄した。そのEtOAc有機層を、不溶性沈殿物（0.805gの純粋な生成物）を濾過することにより分離し、そして合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物をCombiflashクロマトグラフィー（移動相：0~10%のMeOH:EtOAc）により精製して、さらに0.8gの黄色固体を得た。最後の2工程についての中間体A（エチル15-クロロー9-（メトキシメチル）-2,4,8,10,11-ペンタアザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1（17）,3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-カルボキシレート）の合計収率は、72.58%であった。m/z calculated for C₁₇H₁₆ClN₅O₃[M+H]⁺: 374; Obtained: 374.1.

中間体B（15-クロロー9-（メトキシメチル）-2,4,8,10,11-ペンタアザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1（17）,3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-カルボン酸）の合成。

【0453】

中間体A（0.4g、1.07mmol）を、THF/H₂O/MeOHの混合物（3.2/4.8/8.0v/v mL）に溶解させた。0.05g、2.14mmolのLiOHを添加し、そしてこの反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を2NのHCl水溶液で酸性にし、沈殿物を集め、そして脱イオン水で洗浄した。乾燥後、0.36gの中間体B（15-クロロー9-（メトキシメチル）-2,4,8,10,11-ペンタアザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1（17）,3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-カルボン酸）を白色固体として得た。m/z calculated for C₁₅H₁₂ClN₅O₃[M+H]⁺: 346; Obtained: 345.9.

スキーム29は、中間体Aを使用して新規なアナログを生成する、いくつかの選択された実施例を図示する。

スキーム29

10



30

COc1nc2nc3c(nc12)c4ccc(Cl)cc4n3

化合物 233

40

アセトキシム (0.22 g, 0.31 mmol) を無水 THF (0.5 mL) に溶解させた。0.38 mL、0.62 mmol の 1.6 M の *n*-BuLi を滴下により添加し、そして反応混合物を別のフラスコ内で 0~5℃ で 1 時間攪拌した。中間体 A (0.05 g, 0.13 mmol) の、1.0 mL の THF 中の溶液を、カニューレによって 0~5℃ で添加し、そしてこの反応物を、次第に室温で温めることによって 16 時間攪拌した。LCMS は、出発物質および中間体の *m/z* : 374.1 (約 45/14%、合わさった 2 つのピーク)、*m/z* 401 (約 10%)、*m/z* 402 (18%) を示した。

この反応混合物を0.03 mLの濃 H_2SO_4 でクエンチした後、0.03 mLの脱イオン水でクエンチし、そして2時間還流させた。LCMSは、出発物質、生成物および中間体の m/z : 374.1 (約43%)、 m/z 383 (約40%)、 m/z 402 (17%)を示した。

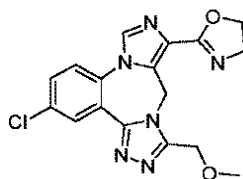
50

この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてNaHCO₃水溶液で中和し、その沈殿物を集め、そして脱イオン水で洗浄した。乾燥後、22.0mgの粗製沈殿物を得た。化合物を、1:99のMeOH:CHCl₃を使用するprep-TLCプレートにより精製し

た。

化合物 238 の合成：

【化 281】



化合物 238

10

【0457】

工程：1 中間体 A (0.045 g, 0.12 mmol) を無水トルエン (3.0 mL) に溶解させた。0.05 mL、0.25 mmol のアミノエタノール (35.0 eq) を添加し、そして反応混合物を 16 時間還流させた。このトルエンをエバポレートし、そして反応混合物を DCM (25.0 mL) に溶解させた。その DCM 層をブラインで洗浄した後、脱イオン水で洗浄し、分離し、そして無水 $MgSO_4$ で乾燥させた。有機層のエバポレーションによって、38.3 mg の対応するアミドを得た。LCMS は、生成物の形成の m/z : 389 を示した。

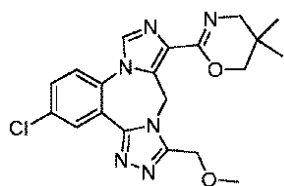
【0458】

工程：2 上記アミド (0.038 g, 0.09 mmol) を乾燥 DCM (2.0 mL) に溶解させた。0.026 mL、0.2 mmol の DAST (2.0 eq) をこの反応混合物に 0℃ の温度で添加し、そして 0℃ で 1.5 時間攪拌した。0.065 g の固体の K_2CO_3 (4.8 eq) を 0℃ で添加し、そして反応混合物を 30 分間攪拌した。この反応混合物を $NaHCO_3$ 水溶液で希釈し、そして DCM (15.0 mL × 3) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒のエバポレーションにより、36 mg の白色固体生成物を得た。 m/z calculated for $C_{17}H_{15}ClN_6O_2[M+H]^+$: 371; Obtained: 371。

20

化合物 239 の合成：

【化 282】



化合物 239

30

【0459】

工程：1 中間体 A (0.05 g, 0.13 mmol) を無水トルエン (3.0 mL) に溶解させた。0.28 g、2.67 mmol のアミノエタノール (20.0 eq) を添加し、そして反応混合物を 16 時間還流させた。このトルエンをエバポレートし、そして反応混合物を DCM (25.0 mL) に溶解させた。その DCM 層をブラインで洗浄した後、脱イオン水で洗浄し、分離し、そして無水 $MgSO_4$ で乾燥させた。有機層のエバポレーションによって、アミドを得た。LCMS は、生成物の形成の m/z : 431 を示した。

40

【0460】

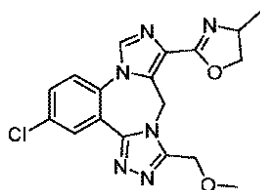
工程：2 上記アミド (0.057 g, 0.13 mmol) を乾燥 DCM (2.0 mL) に溶解させた。0.035 mL、0.3 mmol の DAST (2.0 eq) をこの反応混合物に 0℃ の温度で添加し、そして 0℃ で 1.5 時間攪拌した。LCMS は、生成物の形成の m/z : 413 を示した。0.088 g の固体の K_2CO_3 (4.8 eq) を 0℃ で添加し、そして反応混合物を 30 分間攪拌した。この反応混合物を $NaHCO_3$ 水溶液で希釈し、そして DCM (15.0 mL × 3) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄

50

し、分離し、そして無水MgSO₄で乾燥させた。有機層の濃縮によって生成物を得、これを20/80のHex/EtOAcで磨砕して固体を得、これを濾過により集め、そして乾燥させた：49.4mg (89%)。

化合物243の合成：

【化283】



化合物 243

10

【0461】

工程：1 中間体A (0.05g, 0.13mmol) を無水トルエン (3.0mL) に溶解させた。0.02mL、2.67mmolのアミノアルコール (20.0eq) を添加し、そして反応混合物を16時間還流させた。LCMSは、出発物質が残っていることを示した。キシレンを入れ (3.0mL)、そして10.0eqの3-アミノブタン-1-オールを添加し、そして反応混合物を16時間還流させた。還流キシレン中ですべての出発物質を生成物に転換させるために、最終的に合計40.0eqのアミノエタノールが必要であった。この反応混合物を0℃まで冷却し、そして沈殿物を濾過した。その濾液をDCM (15.0mL×4) で抽出した。そのDCM層をブラインで洗浄した後、脱イオン水で洗浄し、分離し、そして無水MgSO₄で乾燥させた。有機層のエバポレーションによって、対応するアミドを得た。LCMSは、生成物の形成のm/z : 403を示した。

20

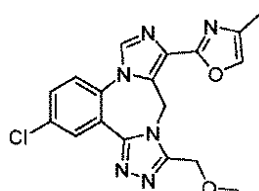
【0462】

工程：2 上記アミド (0.054g, 0.13mmol) を乾燥DCM (2.0mL) に溶解させた。0.05mL、0.33mmolのDASTをこの反応混合物に0℃の温度で添加し、そして0℃で1.5時間攪拌した。LCMSは、生成物の形成を示した。0.09gの固体のK₂CO₃を0℃で添加し、そして反応混合物を次第に室温まで温めた。この反応混合物をNaHCO₃水溶液で希釈し、そしてDCM (15.0mL×3) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒のエバポレーションにより、粗生成物を得た。精製を、prep TLC (移動相：95 : 05のDCM : MeOH) により行った。m/z calculated for C₁₈H₁₇ClN₆O₂[M+H]⁺: 385; Obtained: 385。

30

化合物244の合成：

【化284】



化合物 244

40

【0463】

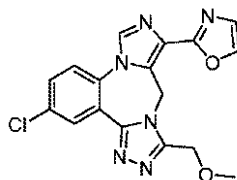
上記からの化合物243 (0.011g, 0.03mmol) をトルエン (2.0mL) に溶解させた。0.010g、0.04mmolのDDQを添加し、そして反応混合物を50℃で1時間攪拌した。LCMSは、出発物質のm/z 385および少量の生成物のm/z 383を示した。この反応混合物を60℃で3時間攪拌した。LCMSは、出発物質のm/z 385、生成物のm/z 383を示した。この反応混合物を70℃で2時間攪拌した。LCMSは、出発物質のm/z 385、生成物のm/z 383、お

50

よび副生成物の m/z 421 を示した。この反応混合物を 40°C で 16 時間攪拌した。LCMS は、多量の生成物の m/z 383 ならびに少量の副生成物の m/z 421 および出発物質を示した。このトルエンをエバポレートし、そして粗生成物を *prep-TLC* プレート (移動相 DCM : MeOH, 95 : 05 v/v) により精製して、4.4 mg の生成物を得た。 m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 383; Obtained: 383.

化合物 249 の合成 :

【化 285】



化合物 249

10

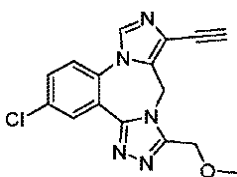
【0464】

上記からの化合物 238 (0.016 g, 0.05 mmol) をトルエン (2.0 mL) に溶解させた。0.015 g、0.07 mmol の DDQ を添加し、そして反応混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。LCMS は、出発物質の m/z 371 を示した。この反応混合物を 60°C で 5 時間攪拌した。LCMS は、出発物質の m/z 371、生成物の m/z 369 および所望でない m/z 407 を示した。この反応混合物を 30°C で 16 時間攪拌した。LCMS は、出発物質の m/z 371、生成物の m/z 369 および副生成物の m/z 407 を示した。この反応混合物を 65°C で 4 時間攪拌した。LCMS は、生成物の m/z 369、副生成物の m/z 407、および少量の出発物質を示した。このトルエンをエバポレートし、そして粗生成物を *prep-TLC* プレート (移動相 DCM : MeOH, 95 : 05 v/v) により精製して、2.3 mg の生成物を得た。 m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 369; Obtained: 369.

20

化合物 256 の合成 :

【化 286】



化合物 256

30

【0465】

工程 1 : 中間体 A (0.1 g, 0.27 mmol) を無水 THF (3.0 mL) に溶解させた。0.67 mL、0.67 mmol の DIHAL の、THF 中 1.0 M の溶液を滴下により添加し、そして反応混合物を $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。LCMS は、アルコール還元生成物の形成の m/z 332 を示す。この反応を MeOH (1.0 mL) でクエンチした後、水 (0.5 mL) でクエンチした。NaHCO₃ の飽和溶液を添加し、そして沈殿物をセライトパッドで濾過した。この生成物を、DCM (25.0 mL $\times$ 3) を使用して抽出した。合わせた DCM 層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒のエバポレーションにより、46.1 mg の [15-クロロ-9-(メトキシメチル)-2,4,8,10,11-ペンタアザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1(17),3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-イル]メタノールを固体生成物として、収率 51.9% で得た。 m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 332; Obtained: 332.

40

【0466】

工程 2 : 上記アルコール (0.05 g, 0.14 mmol) を無水 DCM (3.0 mL

50

に溶解させた。0.09 gのDess-Martinペルヨージナンを添加し、そして反応混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、生成物の形成の m/z 330を示す。この反応を1 NのNaOH溶液(2 mL)でクエンチした。NaHCO₃の飽和溶液を添加し、そしてこの生成物を、DCM(20.0 mL×3)を使用して抽出した。合わせたDCM層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒のエバポレーションにより、所望のアルデヒド(15-クロロ-9-(メトキシメチル)-2,4,8,10,11-ペンタアザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1(17),3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-カルバルデヒド)を固体生成物として、定量的な収率で得た。 m/z calculated for C₁₅H₁₂ClN₅O₂[M+H]⁺: 330; Obtained: 330。

10

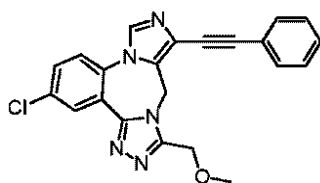
【0467】

工程3:ヘキサン中1.6 Mのn-BuLiの溶液(0.68 mL, 1.08 mmol)を、3.0 mLのTHFに溶解させた、ヘキサン中1.4 mL、0.86 mmolのトリメチルシリルジアゾメタン溶液に、-78℃の温度で滴下により添加した。この反応混合物を-78℃の温度で30.0分間攪拌した。工程2で得られたアルデヒド(0.142 g, 0.43 mmol)の、3.0 mLのTHF中の溶液を、この反応混合物に-78℃の温度で滴下により添加し、そして次第に室温まで温めた。LCMSは、生成物の形成の m/z 326および出発物質の m/z 330を示す。この反応混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。この生成物を、DCM(15.0 mL×3)を使用して抽出した。合わせたDCM層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水Na₂SO₄で乾燥させた。粗生成物の精製を、ISCO Combiflash精製システム(移動相:酢酸エチル/ヘキサン)により行った。19.0 mgの化合物256が得られ、そして71.6 mgの出発物質を単離した。 m/z calculated for C₁₆H₁₂ClN₅O[M+H]⁺: 326; Obtained: 326。

20

化合物285の合成:

【化287】



化合物 285

30

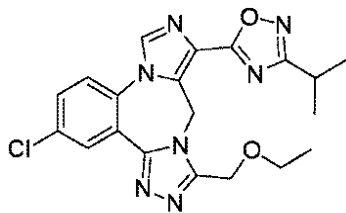
【0468】

化合物256(0.025 g, 0.08 mmol)を脱気DMF(2.0 mL)に溶解させた。0.03 mL、0.23 mmolのヨードベンゼンをこの反応混合物に添加した後、0.06 mL、0.41 mmolのTEAを添加した。この反応混合物を室温で攪拌した。0.04 g、0.04 mmolのPd(PPh₃)₄と、0.003 g、0.015 mmolのCuIとの混合物を、この反応混合物に添加し、そして16時間攪拌した。LCMSは、生成物の形成の m/z 402を示す。この反応混合物を脱イオン水で希釈した。この生成物を、DCM(10.0 mL×3)を使用して抽出した。合わせたDCM層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水Na₂SO₄で乾燥させた。この粗製反応混合物を、prep-TLCプレート(移動相:EtOAc/MeOH)で精製した。 m/z calculated for C₂₂H₁₆ClN₅O[M+H]⁺: 402; Obtained: 402。

40

化合物254の合成:

【化 2 8 8】



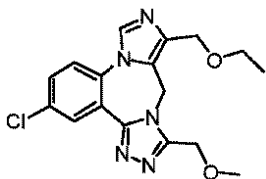
化合物 254

【0 4 6 9】

イソブチロニトリル (10.0 g, 144.70 mmol) を EtOH : 水 (150 : 50 mL, v/v) に溶解させ、その後、10.0 g、144.70 mmol のヒドロキシルアミン塩酸塩および 20.0 g、144.70 mmol の K_2CO_3 を添加した。この反応混合物を 80℃ で 6 時間還流させた。その溶媒を減圧下でエバポレートし、そして生じた固体を 150 mL のエタノールで処理し、超音波処理し、濾過し、そして 100 mL のエタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下でエバポレートし、そしてトルエン (25.0 mL × 3) と共沸して、8.1 g の N'-ヒドロキシー-2-メチルプロピミドアミドを無色液体スラリーとして得た (54.8% の収率)。上記アミド-オキシム (1.37 g, 13.38 mmol) を、使用前にトルエン (10 mL × 5) と共沸し、そして 20.0 mL の無水 THF に溶解させた。0.27 g、6.69 mmol の NaH を、3 回に分けてこの反応混合物に 0℃ で添加し、そして周囲温度で 30.0 分間攪拌した。0.5 g、1.34 mmol の中間体 A を添加し、そして反応混合物を周囲温度で 45.0 分間攪拌し、そして 67℃ で 90.0 分間還流させた。その溶媒を減圧下でエバポレートし、そして得られた黄色ペーストを 25.0 mL の飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で処理した。その沈殿物を漏斗で濾過し、そして水 10.0 mL およびヘキサン 10.0 mL で洗浄して、0.380 g の固体を得た (69.1% の収率)。m/z calculated for $C_{19}H_{18}ClN_7O_2[M+H]^+$: 412.0; Obtained: 412.1。

化合物 215 の合成

【化 2 8 9】



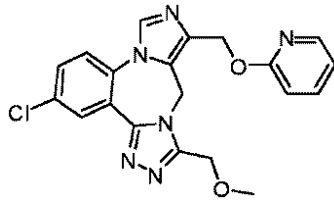
化合物 215

【0 4 7 0】

このアルコール [15-クロロ-9-(メトキシメチル)-2,4,8,10,11-ペンタアザテトラシクロ [11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1(17),3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-イル]メタノール (化合物 256、工程 1 において調製した) (34 mg, 0.1025 mmol) を乾燥 THF (2 mL) に懸濁させた。HMPA (36.7 mg, 0.205 mmol) を添加した後、ヨウ化エチル (0.33 mL) および NaH (41 mg の油中 60% 懸濁物) を添加した。この反応物を室温で 5 分間攪拌し、次いで 70℃ まで一晩加熱した。この混合物を冷却し、そして EtOAc とブラインとの間で分配した。その有機相を乾燥させ、そして濃縮して油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0% ~ 10% の MeOH) により精製して、3.7 mg の化合物 215 を油状物として得た。

化合物 274 の合成

【化 2 9 0】



化合物 274

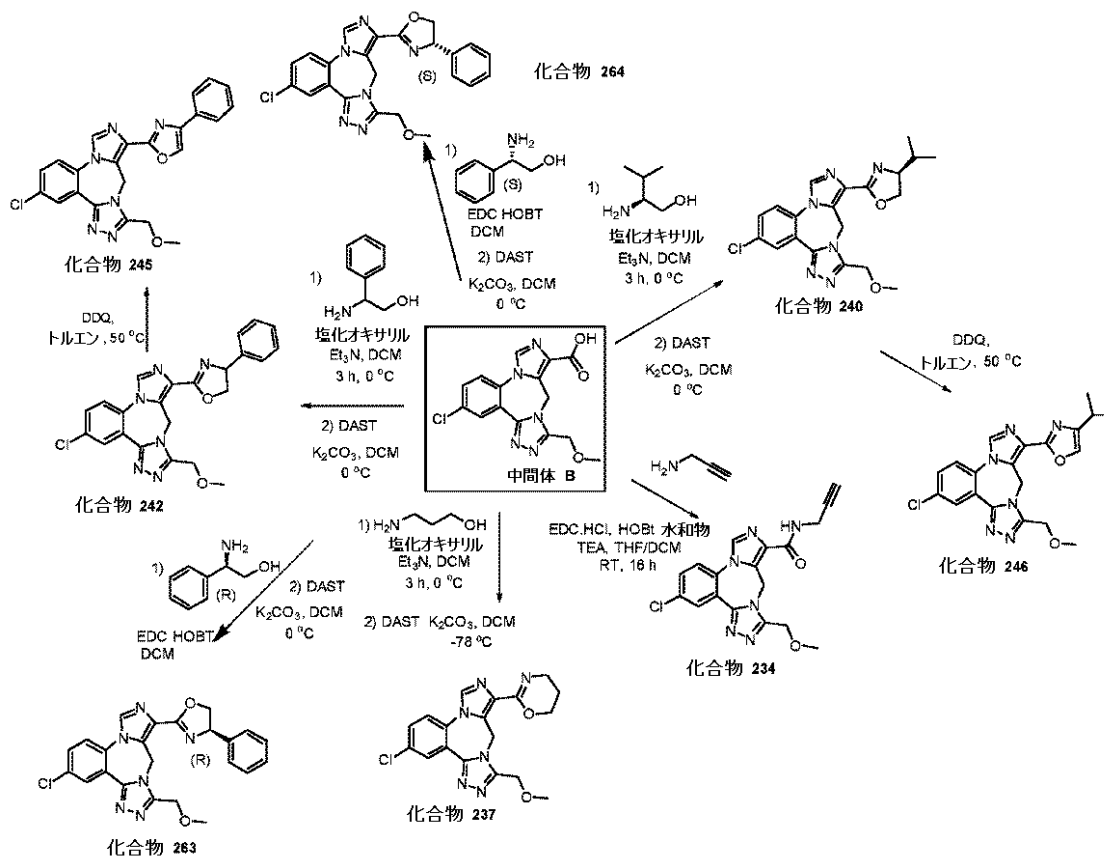
【0 4 7 1】

[15-クロロ-9-(メトキシメチル)-2,4,8,10,11ペンタアザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1(17),3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-イル]メタノール(0.02g, 0.06mmol)を無水THF(3.0mL)に溶解させた。0.003gのNaHを添加し、そして反応混合物を室温で30.0分間攪拌した。0.012mL、0.12mmolの2-ブロモピリジンを滴下により添加し、そして反応混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物をさらに2時間還流させた。LCMSは、m/z 409を示す。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてNaHCO₃の飽和溶液で希釈した。この生成物を、DCM(10.0mL×4)を使用して抽出した。合わせたDCM層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水Na₂SO₄で乾燥させた。精製を、prep TLC(移動相:95:05のDCM:MeOH)により行った。約1.0mgの生成物が得られた。m/z calculated for C₂₀H₁₇ClN₆O₂[M+H]⁺: 409; Obtained: 409.

スキーム30は、中間体Bを使用して新規アナログを生成するいくつかの選択された実施例を図示する。

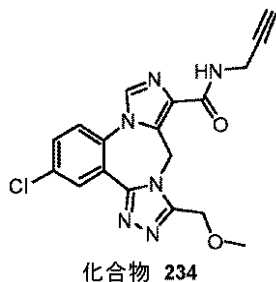
スキーム30

【化 2 9 1】



化合物 2 3 4 の合成：

【化 2 9 2】

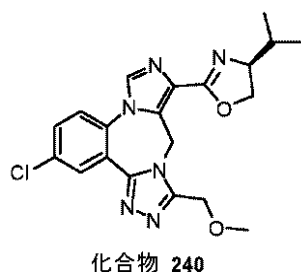


【0 4 7 2】

中間体 B (0.043 g, 0.12 mmol)、0.3 mmol の EDC・HCl および 0.048 g、0.31 mmol の HOBt 水和物を、THF/DCM (1:1, v/v 1.5 mL) に溶解させ、その後、0.09 mL、0.62 mmol のトリメチルアニリンおよび 0.016 mL、0.25 mmol のプロパルギルアミンを添加した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 MgSO_4 で乾燥させた。有機層のエバポレーションにより、粗生成物約 13.0 mg を得た。この粗生成物を分取 TLC プレート (移動相: 5:95 の MeOH、酢酸エチル) により精製した。m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 383; Obtained: 383.1。

化合物 240 の合成:

【化 2 9 3】



【0 4 7 3】

工程 1 中間体 B (0.05 g, 0.15 mmol) を乾燥 DCM (2.0 mL) に溶解させた。0.05 mL、0.36 mmol のトリメチルアミン (2.5 eq) を添加した後、0.024 mL、0.29 mmol の塩化オキサリル (2.0 eq) を添加し、そして反応混合物を室温で 60 分間攪拌した。0.076 mL、0.7 mmol のアミノアルコール (5.0 eq) をこの反応混合物に 0℃ で添加し、そして 2.5 時間この反応混合物を NaHCO_3 の水溶液で希釈し、そして DCM (15.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 MgSO_4 で乾燥させた。有機層のエバポレーションによって、54.1 mg のアミドを得た。LCMS は、生成物の形成の m/z: 431 を示した。

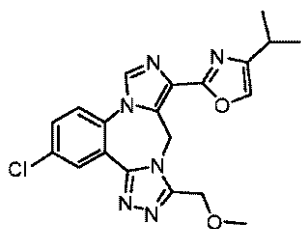
【0 4 7 4】

工程 2 (2S)-2-アミノ-3-メチルブチル 15-クロロ-9-(メトキシメチル)-2,4,8,10,11-ペンタアザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1(17),3,5,9,11,13,15-ヘプタエン-5-カルボキシレート (0.027 g, 0.06 mmol) を乾燥 DCM (2.0 mL) に溶解させた。0.016 mL、0.13 mmol の DAST をこの反応混合物に 0℃ の温度で添加し、そして 0~5℃ で 3 時間攪拌した。LCMS は、生成物の形成を示した。0.04 g の固体の K_2CO_3 を 0℃ で添加し、そして反応混合物を次第に室温まで温めた。この反応混合物を水 NaHCO_3 水溶液で希釈し、そして DCM (15.0 mL × 3) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 MgSO_4 で乾燥させた

。溶媒のエバポレーションにより、粗生成物を得た。精製を、p r e p T L C（移動相：95：05のDCM：MeOH）により行った。23.7mgの固体生成物が得られた。質量m/z calculated for $C_{20}H_{21}ClN_6O_2[M+H]^+$: 413; Obtained: 413。

化合物246の合成：

【化294】



化合物 246

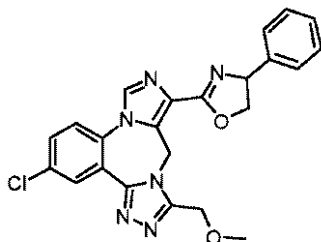
10

【0475】

化合物245と類似の様式で、DDQ、トルエンを使用して50℃で、化合物240を化合物246に転換して、5.5mg（37%）の化合物246を得た。LCMSは、生成物の形成のm/z：411を示した。

化合物242の合成：

【化295】



化合物 242

20

【0476】

工程1：中間体B（0.025g，0.07mmol）を乾燥DCM（2.0mL）に溶解させた。0.03mL、0.21mmolのトリメチルアミン（3.0eq）を添加した後、0.015mL、0.18mmolの塩化オキサリル（2.5eq）を添加し、そして反応混合物を室温で60分間攪拌した。0.05g、0.36mmolの（R,S）-2-アミノ-2-フェニルエタン-1-オール（5.0eq）をこの反応混合物に0℃で添加し、そして室温で2.5時間攪拌した。この反応混合物をNaHCO₃の水溶液で希釈し、そしてDCM（15.0mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水MgSO₄で乾燥させた。有機層のエバポレーションによって、所望のアミドを得た。LCMSは、生成物の形成のm/z：465を示した。

30

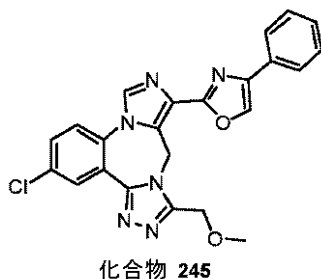
【0477】

工程2：上記アミド（0.034g，0.07mmol）を乾燥DCM（2.0mL）に溶解させた。0.03mL、0.22mmolのDASTをこの反応混合物に0℃の温度で添加し、そして0℃で1.5時間攪拌した。LCMSは、生成物の形成を示した。0.05gの固体のK₂CO₃を0℃で添加し、そして反応混合物を次第に室温まで温めた。この反応混合物をNaHCO₃水溶液で希釈し、そしてDCM（15.0mL×3）で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒のエバポレーションにより、粗生成物を得た。精製を、p r e p T L C（移動相：95：05のDCM：MeOH）により行った。m/z calculated for $C_{23}H_{19}ClN_6O_2[M+H]^+$: 447; Obtained: 447。

40

化合物245の合成：

【化 2 9 6】



【0 4 7 8】

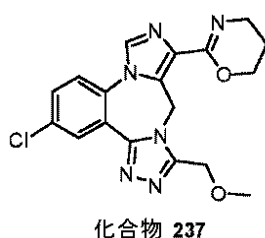
10

化合物 242 (0.015 g, 0.03 mmol) をトルエン (1.5 mL) に溶解させた。0.009 g、0.04 mmol の DDQ を添加し、そして反応混合物を 50℃で 1.5 時間撹拌した。LCMS は、出発物質の m/z 447 および生成物の m/z 445 を、1:3 の比で示した。0.005 g、0.022 mmol の DDQ をさらに添加し、そして反応混合物を 50℃で 1.5 時間撹拌した。1:6 の比の、出発物質の m/z 447 および生成物の m/z 445。この反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。精製を、prep TLC (移動相: 95:05 の DCM:MeOH) により行った。 m/z : 445 を有するバンドを単離し、そして 9.3 mg の固体化合物を得た (収率 62.4%)。 m/z calculated for $C_{23}H_{17}ClN_6O_2[M+H]^+$: 445; Obtained: 445.

化合物 237 の合成:

20

【化 2 9 7】



【0 4 7 9】

30

工程 1: 中間体 B (0.025 g, 0.07 mmol) を乾燥 DCM に溶解させた。0.009 mL、0.02 mL、0.14 mmol のトリメチルアミンを添加した後、0.11 mmol の塩化オキサリルを添加し、そして反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。0.028 mL、0.36 mmol の 3-アミノ-1-プロパノールをこの反応混合物に 0℃で添加し、そして 2.5 時間撹拌し、次いで濃縮した。LCMS は、生成物の形成の m/z : 403 を示し、少量の出発物質が残っていた。

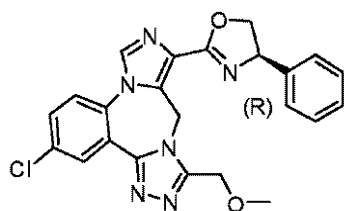
【0 4 8 0】

工程 2: 工程 1 からの粗製アミド (0.018 g, 0.045 mmol) を乾燥 DCM (2.0 mL) に溶解させた。0.012 mL、0.09 mmol の DAST をこの反応混合物に -78℃の温度で添加し、そして次第に 0℃まで温めた。0.03 g の固体の K_2CO_3 を -78℃で添加し、そして反応混合物を次第に室温まで温めた。この反応混合物を $NaHCO_3$ 水溶液で希釈し、そして DCM (15.0 mL $\times$ 3) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒のエバポレーションにより、14.7 mg の化合物 237 を白色固体生成物として得た。 m/z calculated for $C_{18}H_{17}ClN_6O_2[M+H]^+$: 385; Obtained: 385.1.

40

化合物 263 の合成:

【化 2 9 8】



化合物 263

【0 4 8 1】

10

工程 1：中間体 B (0.03 g, 0.09 mmol)、0.034 g、0.17 mmol の EDC・HCl および 0.027 g、0.17 mmol の HOBT・xH₂O を、無水 DCM (2.5 mL) に溶解させた。0.024 g、0.17 mmol の R-(+)-2-フェニルグリシノールを添加し、そして反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。LCMS は、生成物の形成の m/z 464.9 を示した。この反応混合物を脱イオン水で希釈し、そして DCM (10.0 mL × 3) で抽出した。合わせた DCM 層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。有機層のエバポレーションによって、粗生成物を得た。液体シロップが得られた。m/z calculated for C₂₃H₂₁ClN₆O₃[M+H]⁺: 465; Obtained: 464.9。

【0 4 8 2】

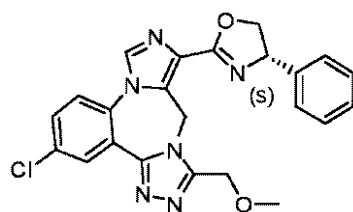
20

工程 2：上記アミド (0.04 g, 0.086 mmol) を乾燥 DCM (2.0 mL) に溶解させた。0.03 mL、0.21 mmol の DAST を添加し、そして反応混合物を 0℃ の温度で 2 時間攪拌した。LCMS は、生成物の形成の m/z 446.9 を示した。0.06 g の固体の K₂CO₃ を 0℃ で添加し、そして反応混合物を次第に室温まで温めた。この反応混合物を NaHCO₃ 水溶液で希釈し、そして DCM (15.0 mL × 3) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒のエバポレーションにより、粗生成物を得た。精製を、prep TLC (移動相：95:05 の DCM:MeOH) により行った。25.0 mg の固体生成物が得られた。m/z calculated for C₂₃H₁₉ClN₆O₂[M+H]⁺: 447; Obtained: 446.9。

化合物 264 の合成：

30

【化 2 9 9】



化合物 264

【0 4 8 3】

40

工程 1：中間体 B (0.03 g, 0.09 mmol)、0.034 g、0.17 mmol の EDC・HCl および 0.027 g、0.17 mmol の HOBT・xH₂O を、無水 DCM (2.5 mL) に溶解させた。0.024 g、0.17 mmol の S-(+)-2-フェニルグリシノールを添加し、そして反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。LCMS は、生成物の形成の m/z 464.9 を示した。この反応混合物を脱イオン水で希釈し、そして DCM (10.0 mL × 3) で抽出した。合わせた DCM 層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。有機層のエバポレーションによって、粗生成物を得た。液体シロップが得られた。m/z calculated for C₂₃H₂₁ClN₆O₃[M+H]⁺: 465; Obtained: 464.9。

【0 4 8 4】

50

工程：2：上記アミド（0.04 g, 0.086 mmol）を乾燥DCM（2.0 mL）に溶解させた。0.03 mL、0.21 mmolのDASTを添加し、そして反応混合物を0℃の温度で2時間攪拌した。LCMSは、生成物の形成の m/z 446.9を示した。0.06 gの固体の K_2CO_3 を0℃で添加し、そして反応混合物を次第に室温まで温めた。この反応混合物を $NaHCO_3$ 水溶液で希釈し、そしてDCM（15.0 mL×3）で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、分離し、そして無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒のエバポレーションにより、粗生成物を得た。精製を、prep TLC（移動相：95：05のDCM：MeOH）により行った。26.4 mgの固体生成物が得られた。 m/z calculated for $C_{23}H_{19}ClN_6O_2[M+H]^+$: 447; Obtained: 446.9。

【0485】

10

化合物180、181、および182を、スキーム27に図示されるように、化合物168の合成について使用された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

【0486】

化合物183～193を、スキーム26に図示されるように、化合物169～179の合成について使用された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

【0487】

化合物194および195を、スキーム21および22に図示された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

【0488】

化合物196～198、および206を、スキーム18aに図示された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

20

【0489】

化合物202を、スキーム18aに図示されるように、化合物129の合成について使用された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

【0490】

化合物199、200、204、および205を、スキーム18bに図示された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

【0491】

化合物201および203を、スキーム24に図示された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

30

【0492】

化合物207～210を、スキーム17に図示された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

【0493】

化合物207～210におけるニトリル置換基を、スキーム22に示される転換と同様に生成した。

【0494】

化合物211～214を、スキーム20に図示された合成手順と類似の合成手順を使用して調製した。

【0495】

40

化合物255を、適切な出発物質から、スキーム28および29に記載された合成経路を使用して、化合物254と同様に調製した。

【0496】

化合物259を、適切な出発物質から、スキーム28および29に記載された合成経路を使用して、化合物243と同様に調製した。

【0497】

化合物260を、適切な出発物質から、スキーム28および30に記載された合成経路を使用して、化合物242と同様に調製した。

【0498】

化合物261を、適切な出発物質から、スキーム28および30に記載された合成経路

50

を使用して、化合物 2 5 6 と同様に調製した。

【0 4 9 9】

化合物 2 6 5 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 3 0 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 6 4 と同様に調製した。

【0 5 0 0】

化合物 2 6 6 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 3 0 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 6 4 と同様に調製した。

【0 5 0 1】

化合物 2 6 7 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 3 0 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 6 4 と同様に調製した。

10

【0 5 0 2】

化合物 2 6 8 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 3 0 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 6 3 と同様に調製した。

【0 5 0 3】

化合物 2 7 0 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 3 0 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 6 4 と同様に調製した。

【0 5 0 4】

化合物 2 7 1 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 3 0 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 6 4 と同様に調製した。

【0 5 0 5】

20

化合物 2 7 5 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 3 0 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 6 4 と同様に調製した。

【0 5 0 6】

化合物 2 7 6 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 3 0 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 4 5 と同様に調製した。

【0 5 0 7】

化合物 2 7 8 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 2 9 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 3 3 と同様に調製した。

【0 5 0 8】

化合物 2 8 1 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 2 9 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 3 3 と同様に調製した。

30

【0 5 0 9】

化合物 2 8 2、2 8 3、2 8 6、2 8 7 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 2 9 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 4 3 と同様に調製した。

【0 5 1 0】

化合物 2 8 8 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 2 9 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 5 6 と同様に調製した。

【0 5 1 1】

化合物 2 9 3 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 2 9 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 8 5 と同様に調製した。

40

【0 5 1 2】

化合物 2 9 4、2 9 5、および 2 9 6 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 2 9 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 4 3 および 2 4 4 と同様に調製した。

【0 5 1 3】

化合物 3 0 3 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 2 9 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 3 3 と同様に調製した。

【0 5 1 4】

化合物 3 0 4 を、適切な出発物質から、スキーム 2 8 および 2 9 に記載された合成経路を使用して、化合物 2 6 4 と同様に調製した。

【0 5 1 5】

50

化合物 297 を、適切な出発物質から、スキーム 28 および 29 に記載された合成経路を使用して、化合物 243 と同様に調製した。

【0516】

化合物 307 を、適切な出発物質から、スキーム 28 および 29 に記載された合成経路を使用して、化合物 285 と同様に調製した。

【0517】

化合物 308 を、適切な出発物質から、スキーム 28 に記載された合成経路を使用して、中間体 A と同様に調製した。

【0518】

化合物 309 を、適切な出発物質から、スキーム 28 および 29 に記載された合成経路を使用して、化合物 238 と同様に調製した。

10

【0519】

化合物 310 を、適切な出発物質から、スキーム 28 および 29 に記載された合成経路を使用して、化合物 285 と同様に調製した。

【0520】

化合物 311 を、適切な出発物質から、スキーム 28 および 29 に記載された合成経路を使用して、化合物 285 と同様に調製した。

【0521】

化合物 312 を、適切な出発物質から、スキーム 28 および 29 に記載された合成経路を使用して、化合物 244 と同様に調製した。

20

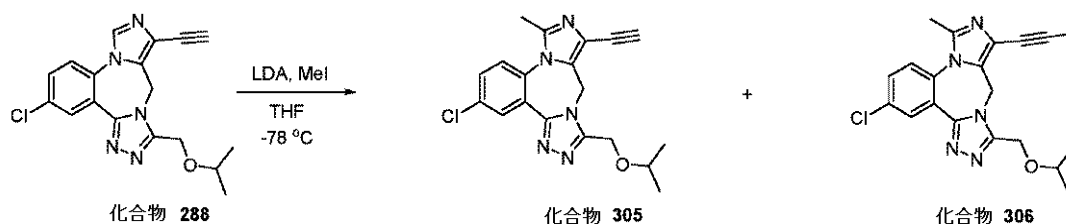
【0522】

化合物 313 を、適切な出発物質から、スキーム 28 および 29 に記載された合成経路を使用して、化合物 244 と同様に調製した。

化合物 305 および 306 の合成

スキーム 31

【化300】



30

【0523】

化合物 288 (0.015 g, 0.042 mmol) を無水 THF (3.0 mL) に溶解させた。0.003 mL、0.05 mmol のヨウ化メチルを -78°C の温度で添加した後、0.05 mL、0.05 mmol の 1.0 M LDA 溶液を添加した。この反応混合物を -78°C で攪拌し、そして次第に室温で温めた。LCMS は、生成物の形成の多量の m/z 368、未反応の出発物質の m/z 354、およびジメチル化された未知の生成物の m/z 382.1 を示す。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、そして EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させ、そして濃縮した。粗製反応混合物の精製を prep-TLC プレート (移動相: EtOAc : ヘキサン 75 : 25 v/v mL) により行って、3つのバンドを単離した。MS により、第1のバンドが出発物質の m/z 354 を確認し、第2のバンドがモノメチル置換生成物である化合物 305 の m/z 368 を確認し、そして第3のバンドがジメチル置換生成物である化合物 306 の m/z 382.1 を確認したことが分かった。 ^1H NMR (CDCl_3) データにより、イミダゾール環上のモノメチル置換を確認した。注記: ^1H NMR データにより、生成物の形成および純粋な生成物の単離を確認した。

40

【0524】

化合物 216 を、スキーム 18a の化合物 129 と同様に調製した。MS: $[M+1]$

50

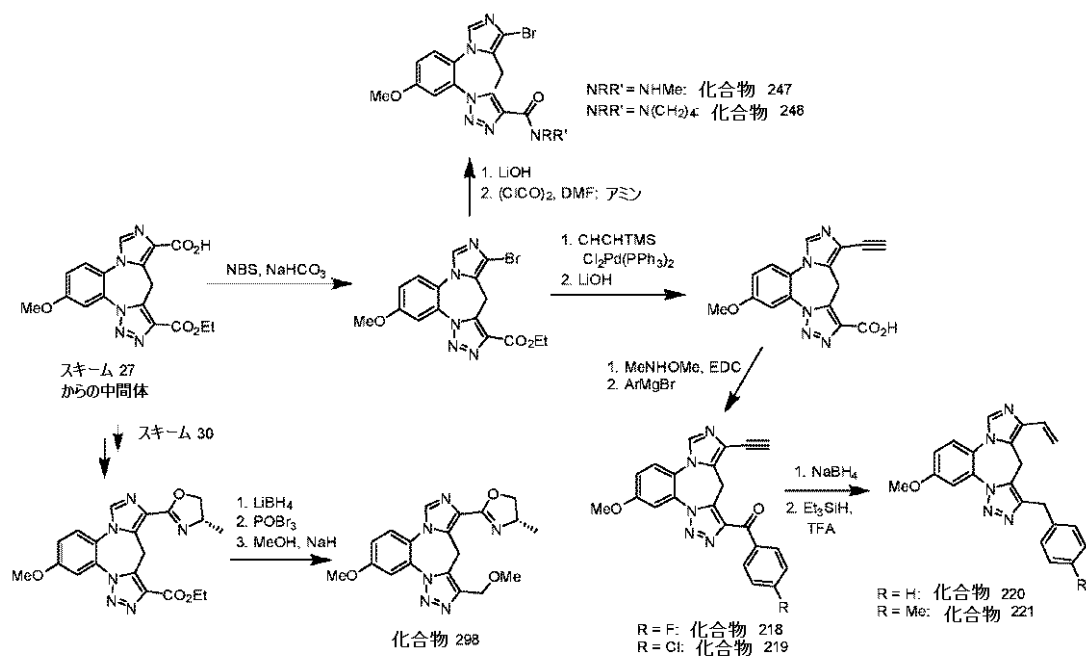
= 395。

【0525】

化合物217を、スキーム18aの化合物129と同様に調製した。MS: [M+1]
= 381。

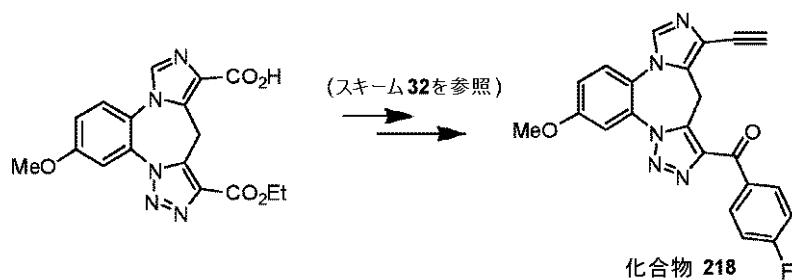
スキーム32

【化301】



10

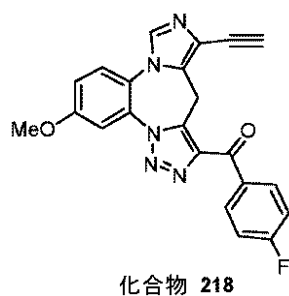
20



30

化合物218の合成:

【化302】



40

【0526】

DMF (10 ml) 中 0 °C で攪拌している、スキーム27からの5-(エトキシカルボニル)-16-メトキシ-2, 3, 4, 10, 12-ペンタアザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1(17), 3, 5, 8, 10, 13, 15-ヘプタエン-9-カルボン酸 (0.609 g, 1.65 mmol) に、NaHCO₃ (0.749 g, 8.9 mmol) およびNBS (0.793 g, 4.45 mmol) を添加した。この反応を周囲温度で一晩進めた。次いで、この反応物をEtOAcで希釈し、

50

0℃まで冷却し、そして飽和チオ有酸ナトリウムを攪拌下で慎重に添加した。発泡が止まった後に、有機層を分離し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させた。濾過および溶媒の除去により、粗製臭化物を得、これを、ヘキサン中0～80%の EtOAc の勾配溶出を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。424.2mg(64%)を黄色がかった固体として得た。MS: $[M+1] = 405$ 。

【0527】

厚壁丸底フラスコ内の上記からの臭化物(286.7mg, 0.709mmol)に、 CuI (121.5mg, 0.638mmol)、トリメチルシリルアセチレン(1.04g, 10.7mmol)、トリエチルアミン(0.717g, 7.09mmol)、ジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(0.349g, 0.851mmol)および1,4-ジオキサン(2.5ml; 脱気)を添加した。この反応容器を窒素ガスでフラッシュし、そしてビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(298.2mg, 0.425mmol)を添加した。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで密封チューブ条件下100℃で16時間加熱し、 EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO_4)。濾過して濃縮した反応混合物の、ヘキサン中0～100%の EtOAc の勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、157.9mg(53%)の所望のトリメチルシリルアセチレン生成物を褐色がかった固体として得た。MS: $[M+1] = 422$ 。

【0528】

上記で得られたトリメチルシリルアルキン(128.7mg, 0.305mmol)を、水酸化リチウム(36.6mg, 1.53mmol)で、THF(0.9ml)と水(0.75ml)と MeOH (0.15ml)との溶媒混合物中で室温で2時間処理した。次いで、この混合物を希塩酸でpH3～4まで酸性にし、そして EtOAc で抽出した(3回)。その水層に残っている沈殿物が生成物であることが分かったので、濾過により集め、そして有機層から単離した生成物と合わせて、95.6mgの酸を黄色がかった固体として得た。

【0529】

THF(1.3ml)およびジクロロメタン(1.3ml)中のこの酸(95.6mg, 0.298mmol)に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(232.4mg, 2.38mmol)、EDC塩酸塩(456.7mg, 2.38mmol)、HOBt水和物(91.2mg)、およびトリエチルアミン(0.833ml, 5.93mmol)を添加した。16時間の攪拌後、この反応物を EtOAc で希釈し、そして飽和 NH_4Cl で洗浄した。水層を分離し、そして EtOAc で抽出し(3回)、合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO_4)。濾過の後に溶媒を除去して、104.8mgのアミドを黄色がかった固体として得た。

【0530】

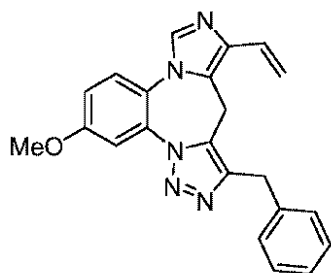
氷浴内で冷却した無水THF(0.8ml)中で攪拌している、上記からのWeinrebアミド(20.1mg, 0.0552mmol)に、4-フルオロフェニルマグネシウムブロミド溶液(1M THF; 0.828ml)をゆっくりと添加した。この反応混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl でクエンチし、 EtOAc で抽出し(3回)、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO_4)。濾過して濃縮した混合物の、DCM中5%の MeOH を使用するPrep. TLCにより、2.0mgの化合物218をオフホワイトの固体として得た。MS: $[M+1] = 400$ 。

【0531】

化合物219を、スキーム32に図示されるように、化合物218と同様に調製した。MS: $[M+1] = 416$ 。

化合物220の合成:

【化 3 0 3】



化合物 220

10

【0 5 3 2】

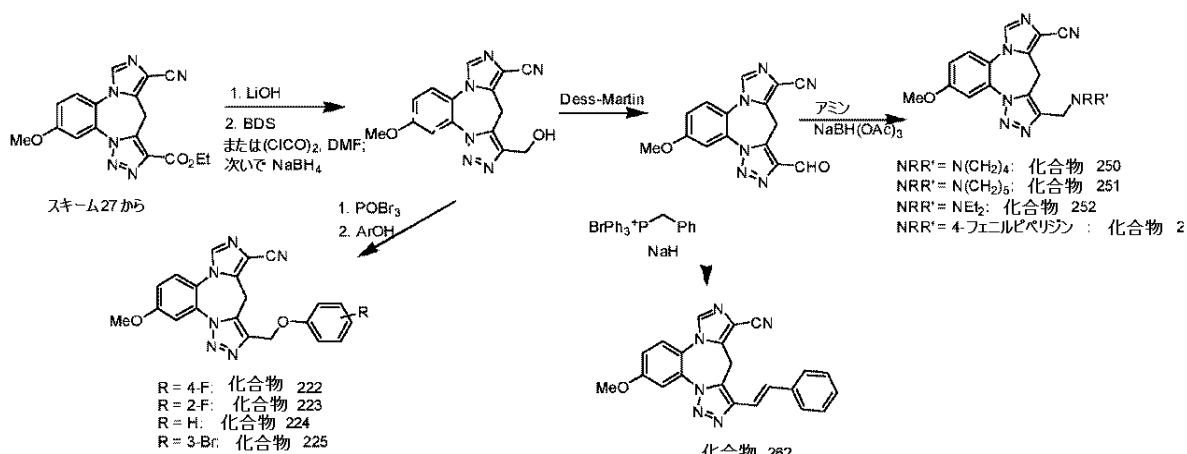
5-ベンゾイル-9-エチニル-16-メトキシ-2, 3, 4, 10, 12-ペンタザテトラシクロ[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]ヘプタデカ-1(17), 3, 5, 8, 10, 13, 15-ヘプタエン(90.3mg, 0.237mmol; 218と同様に得た)をTHF(1.5ml)中で室温で撹拌した。NaBH₄(26.8mg, 0.71mmol)を添加した。1時間後、この反応をNH₄Clで5分間クエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、そしてブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により、透明な粘性油状物を得、これをトリエチルシラン(241.9mg, 2.08mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.32ml)で、DCM(1.5ml)中で3時間処理した。この反応混合物を、溶媒の除去のためにロトバップに設置し、EtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃で洗浄した。水層を分離し、そしてEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。濾過した濃縮物の、DCM/EtOAc(1:1)中2%のMeOHを使用するPrep. TLCにより、2.5mgの化合物220を、透明なフィルム状固体として得た。MS: [M+1] = 370。

20

化合物221を、スキーム32に図示されるように、化合物220と同様に調製した。MS: [M+1] = 384。

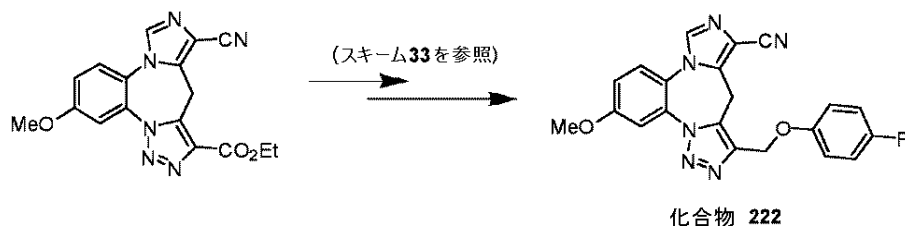
スキーム 3 3

【化 3 0 4】



30

40

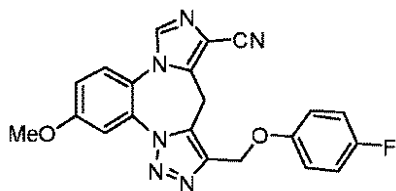


化合物 222

化合物 2 2 2 の合成：

50

【化 3 0 5】



化合物 222

【0 5 3 3】

シアノエステル（407.1 mg, 1.16 mmol）を、水酸化リチウム（83.5 mg, 3.49 mmol）で、THF（6 ml）と水（5 ml）とMeOH（1 ml）との溶媒混合物中で、室温で16時間処理し、次いで減圧中で濃縮し、希HClでpH3～4まで酸性にし、そして0℃で冷却した。沈殿物を濾過により集め、少量の水で洗浄し、そして乾燥させて、271.9 mg（73%）の酸を灰色がかった固体として得た。この酸（271.9 mg）をTHF（2 ml）に懸濁させ、そして0℃で攪拌し、これに、ボランジメチルスルフィド溶液（2M THF；8.4 ml）を滴下により添加した。この反応を周囲温度で一晩進め、氷浴内で冷却し、MeOH（10 ml）で2時間クエンチし、そして減圧中で濃縮した。生じた固体残渣をDCMと飽和NaHCO₃との間で分配し、そして20分間攪拌した。水層を分離し、そしてDCMで抽出した（3回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。濾過および溶媒の除去により、137.8 mgの粗製アルコール生成物を黄色がかった蠟状固体として得た。

上記からのアルコール（137.8 mg）を、オキシ臭化リン（256.3 mg, 0.894 mmol）で1,4-ジオキサン（5 ml）中で100℃で3時間処理した。氷浴で冷却して、この反応混合物を、飽和NaHCO₃（15 ml）およびEtOAc（15 ml）で攪拌条件下で約20分間処理した。その塩基性の水層を分離し、そしてEtOAcで抽出した（2回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により、粗製の第一級臭化物を固体ペーストとして得、これを冷所に貯蔵し、そして必要なときに、さらに精製せずに使用した。

上記からの粗製臭化物（27.0 mg, 0.0727 mmol）を、4-フルオロフェノール（65.2 mg, 0.585 mmol）および炭酸セシウム（47.4 mg, 0.145 mmol）で、室温で16時間処理した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。濾過した濃縮物の、DCM/EtOAc（1：1）中5%のMeOHを使用するPrep. TLCにより、1.2 mgの化合物222を黄色がかった固体として得た。MS：[M+1] = 403。

【0 5 3 4】

化合物223を、スキーム33に図示されるように、化合物222と同様に調製した。MS：[M+1] = 403。

【0 5 3 5】

化合物224を、スキーム33に図示されるように、化合物222と同様に調製した。MS：[M+1] = 385。

【0 5 3 6】

化合物225を、スキーム33に図示されるように、化合物222と同様に調製した。MS：[M+1] = 464。

スキーム 3 4

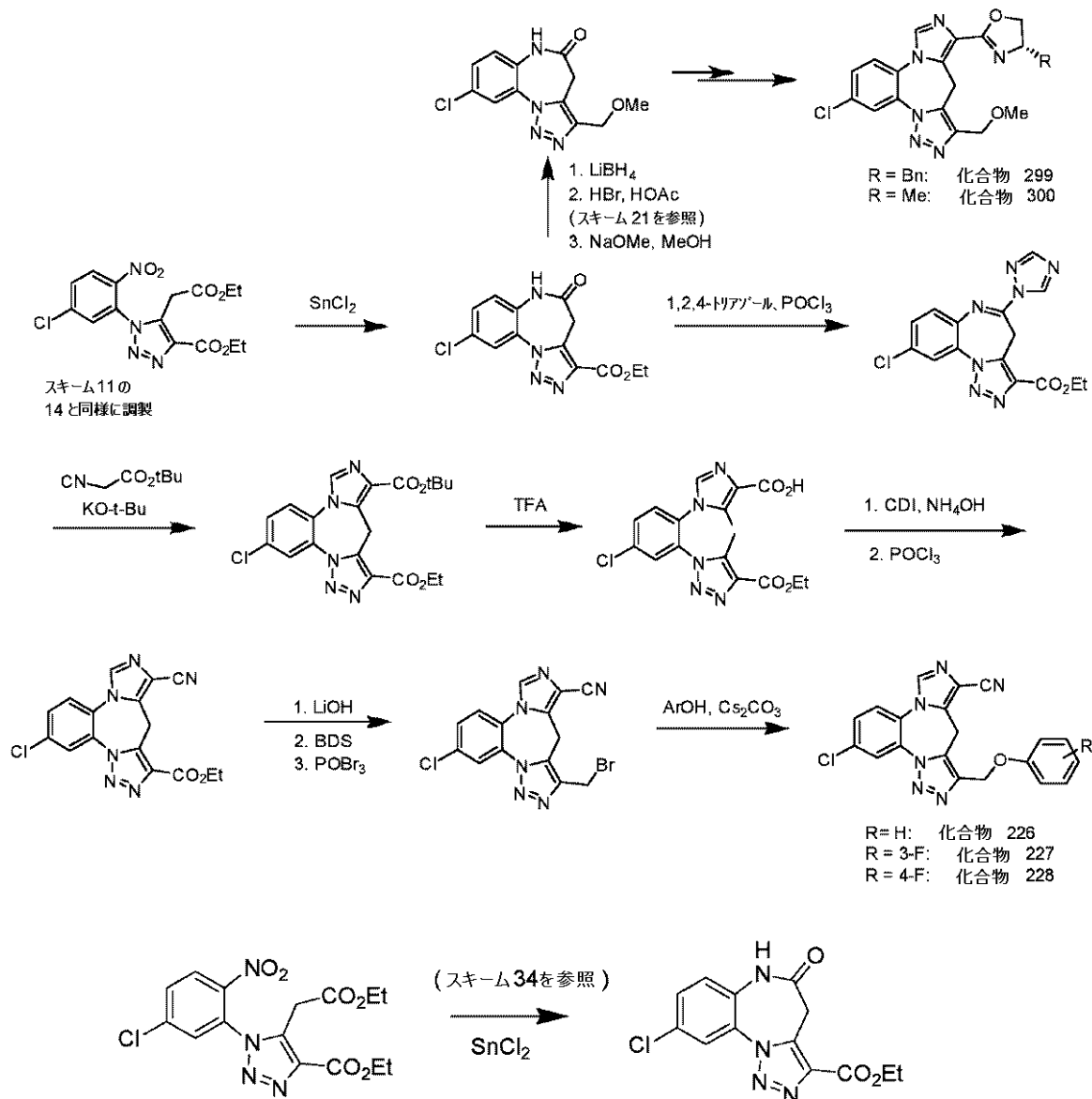
10

20

30

40

【化 3 0 6】



【0537】

エチル 1-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-5-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (21.2 g; スキーム11の14と同様に得た) を、塩化スズ (II) 水和物 (60 g) で、 EtOAc/EtOH (1:2, 300 ml) の溶媒混合物中で、70℃で3時間処理した。 HCl (40 ml; 37%) を添加し、そして加熱を3日間続けた。さらなる塩化スズ (II) 水和物 (25 g) および HCl (15 ml) を添加し、そして加熱を2日間続けた。この反応物を冷却し、減圧下で濃縮して褐色がかった油状物を得、 EtOAc (250 ml) で希釈し、そして炭酸ナトリウム溶液を使用して pH 8~9 まで慎重に塩基性にした。その水層を分離し、そして EtOAc で繰り返し抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させた。濾過および溶媒の除去、その後、 MeOH での再結晶を行って、3.3 g (51%) の環化モノエステルを黄色がかった固体として得た。MS: $[\text{M}+1] = 307$ 。

イソシアノ酢酸 tert-ブチルの調製：

【0538】

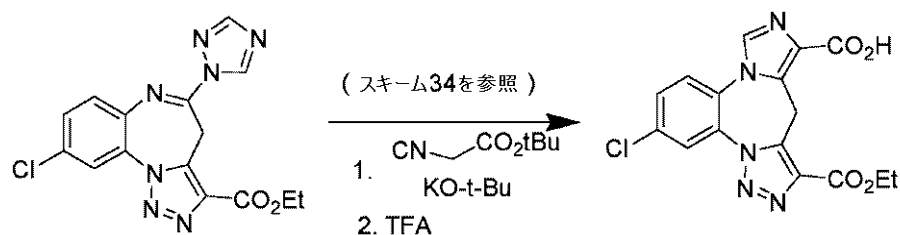
グリシン tert-ブチル塩酸塩 (10.0 g, 60 mmol) の DCM (200 ml) 中の懸濁物に、 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (14.9 g, 78 mmol) およびトリエチルアミン (12.5 mL, 89.8 mmol) を添加した。この反応混合物を-50℃まで冷却し

、DCM (10 mL) 中のギ酸 (3.4 mL, 89.8 mmol) をゆっくりと添加した。この反応混合物を -50°C で1時間、次いで 4°C で3時間撹拌した。水 (150 mL) を添加した。30分間の撹拌後、水層を分離し、そしてDCMで抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させた。濾過および減圧下での溶媒の除去により、10 g (100%) のホルミルアミドを透明な粘性油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.23 (1H, s), 6.17 (1H, br s), 3.98 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), and 1.48 (9H, s)。

【0539】

ホルミルアミド (10.5 g, 66 mmol) のDCM (180 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (36.8 mL, 264 mmol) を添加した。この溶液を塩-氷浴内で冷却し、そして POCl_3 (7.4 mL, 79.2 mmol) をゆっくりと添加した。この反応物をこの冷浴内で1時間撹拌した。次いで、水 (90 mL) 中の炭酸ナトリウム (7.7 g, 72.6 mmol) をこの冷反応混合物に添加した。15分後、冷浴を外し、そして撹拌を周囲温度で1時間継続した。水層を分離し、そしてDCMで抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させた。濾過および減圧下での溶媒の除去により、7.9 g (84%) のイソシアノ酢酸 *tert*-ブチルを暗褐色液体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.12 (2H, s), and 1.51 (9H, s)。

【化307】



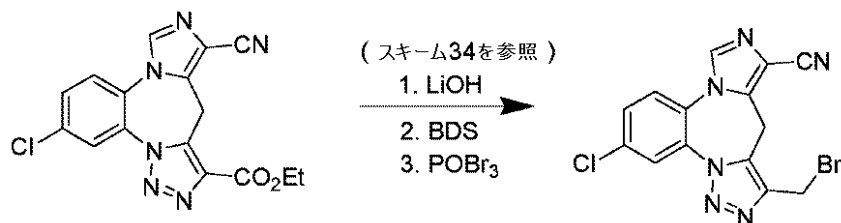
【0540】

イソシアノ酢酸 *tert*-ブチル (1.51 g, 10.7 mmol) のDMF (43 mL) 中の溶液を窒素雰囲気下で -50°C まで冷却した。カリウム *t*-ブトキシド (1.05 g, 9.4 mmol; 薄く押しつぶした) を添加した。 -50°C で1時間の撹拌後、1, 2, 4-トリアゾール中間体 (2.32 g, 6.48 mmol; スキーム11の化合物20と同様に調製した) を、この得られた赤みがかった透明溶液に添加し、そしてこの反応物を周囲温度で一晩撹拌した。飽和 NaHCO_3 (15 mL) を添加し、そしてこの反応混合物をジエチルエーテルで抽出し (5回)、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (MgSO_4)。濾過した濃縮物の、ヘキサン中0~100%の EtOAc の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより、2.5 g (89%) のイミダゾール *t*-ブチルエステル生成物を黄色がかった固体として得た。MS: $[\text{M}+1-\text{tBu}] = 374$ 。

【0541】

上記からのイミダゾール *t*-ブチルエステル (1.1 g, 2.56 mmol) を、DCM (13 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (13 mL) で、3時間、またはすべての出発 *t*-ブチルエステルが加水分解されるまで、処理した。次いで、この反応物を減圧下で濃縮した。残留するTFAを、トルエンの添加およびエバポレーションの繰り返しにより除去した。その酸生成物を暗褐色の粘性油状物質として得、これをさらに精製せずに使用した。MS: $[\text{M}+1] = 374$ 。

【化 3 0 8】



【0 5 4 2】

エチル 16-クロロ-9-シアノ-2, 3, 4, 10, 12-ペンタアザテトラシクロ [11. 4. 0. 0², 6. 0⁸, 1²] ヘプタデカ-1 (17), 3, 5, 8, 10, 13, 15-ヘプタエン-5-カルボキシレート (477 mg, 1.34 mmol); スキーム 27 のエチル 9-シアノ-16-メトキシ-2, 3, 4, 10, 12-ペンタアザテトラシクロ [11. 4. 0. 0², 6. 0⁸, 1²] ヘプタデカ-1 (17), 3, 5, 8, 10, 13, 15-ヘプタエン-5-カルボキシレートと同様に得た) を、水酸化リチウム (80.5 mg, 3.36 mmol) で、THF (6 ml) と水 (5 ml) と MeOH (1 ml) との溶媒混合物中で室温で 16 時間処理した。この反応物を減圧下で濃縮し、希 HCl で pH 3~4 まで酸性にし、そして 0℃ まで冷却した。沈殿物を濾過により集め、少量の水で洗浄し、そしてさらに乾燥させて、396.2 mg の粗製トリアゾロカルボン酸生成物を得た。MS: [M+1] = 327。

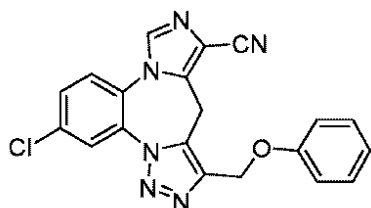
【0 5 4 3】

上記からの粗製の酸 (396.2 mg) の無水 THF (7 ml) 中の懸濁物に、0℃ でボランジメチルスルフィド錯体 (10.9 ml; 2 M THF) を滴下により添加した。この反応を周囲温度で一晩進め、そして 0℃ まで冷却し、次いで MeOH でゆっくりとクエンチした。30 分間の攪拌後、この反応混合物を減圧中で濃縮した。得られたスラリーを MeOH で処理し、これをその後、減圧中で除去した。このプロセスを数回繰り返した。次いで、得られた残渣を DCM 中 5% の MeOH で処理し、そして飽和 NaHCO₃ で洗浄した。水層を DCM で抽出し (3 回)、合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥させた。濾過および溶媒の除去により、粗製アルコール生成物 ([M+1] = 313) と、シアノ基の加水分解に起因する対応する第一級アミド ([M+1] = 331) との混合物を得た。388.8 mg の、この組成混合物を得、これをさらに精製せずに使用した。

【0 5 4 4】

上記からのアルコール混合物 (388.8 mg) を、1, 4-ジオキサン (10 ml) 中のオキシ臭化リン (2.02 g) で 100℃ で 8 時間処理した。この反応物を 0℃ まで冷却し、そして飽和 NaHCO₃ (15 ml) で慎重にクエンチした。20 分間の攪拌後、この反応混合物を EtOAc で抽出し (3 回)、ブラインで洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥させた。濾過および減圧下での溶媒の除去により、粗製臭化物を粘性ペーストとして得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【化 3 0 9】



化合物 226

【0 5 4 5】

化合物 226 を、スキーム 33 の化合物 222 と同様に、上記から調製した臭化物を使

用して調製した。MS: $[M+1] = 389$ 。

【0546】

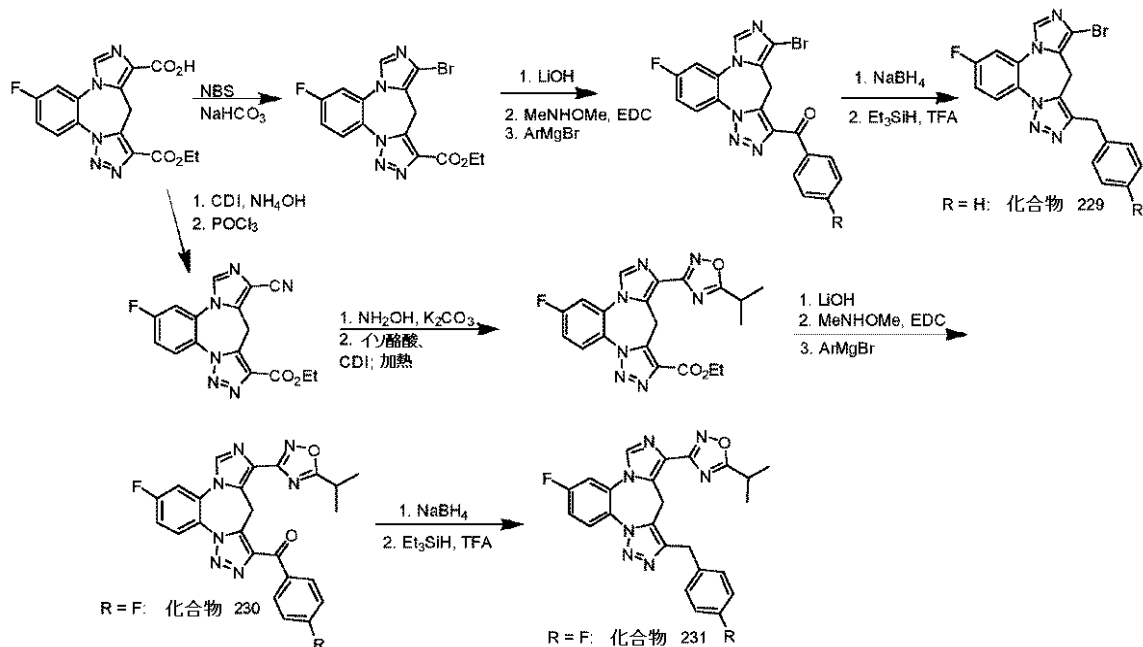
化合物227を、スキーム34に図示される化合物226と類似の様式で調製した。MS: $[M+1] = 407$ 。

【0547】

化合物228を、スキーム34に図示される化合物226と類似の様式で調製した。MS: $[M+1] = 407$ 。

スキーム35

【化310】



化合物229の合成:

【0548】

スキーム35に示されるベンジルアナログ229を、スキーム32のベンジル化合物20と同様に調製した。MS: $[M+1] = 411$ 。

化合物230の合成:

【0549】

スキーム35に示されるケトンアナログ230を、スキーム32のケトン218と同様に調製した。MS: $[M+1] = 474$ 。

化合物231の合成:

【0550】

スキーム35に示されるベンジルアナログ231を、スキーム32のベンジル化合物20と同様に調製した。MS: $[M+1] = 460$ 。

スキーム36

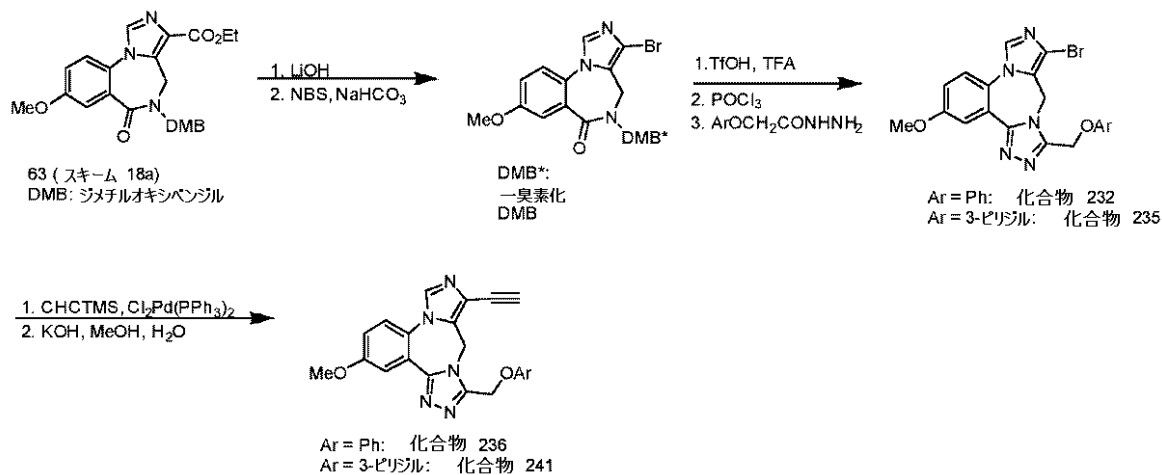
10

20

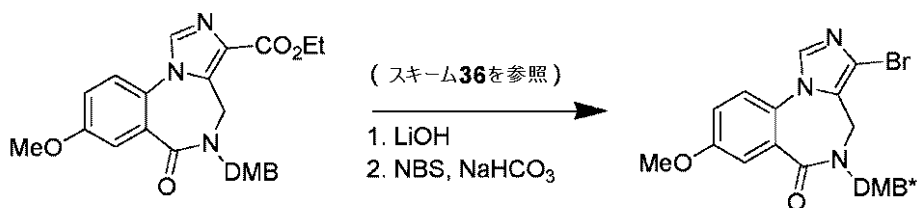
30

40

【化 3 1 1】



10



20

【0 5 5 1】

化合物 63 (0.805 g, 1.78 mmol; スキーム 18a から) を、水酸化リチウム (0.128 g, 5.34 mmol) で、THF (6 ml) と水 (5 ml) と MeOH (1 ml) との溶媒混合物中で室温で 16 時間処理した。次いで、この反応物を減圧中で濃縮し、希 HCl で pH 3~4 まで酸性にした。生じた沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、0.638 g の酸を黄色固体として得た。MS: [M+1] = 424。

上記からの酸 (0.638 g, 1.5 mmol) を、NBS (1.61 g, 9 mmol) および NaHCO₃ (1.51 g, 18 mmol) で室温で 16 時間処理した。この反応混合物を 0℃まで冷却し、飽和チオ有酸ナトリウム (水溶液) を慎重にゆっくりと添加した。これを EtOAc で抽出し (2 回)、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥させた。濾過した濃縮物の、ヘキサン中 0~100% の EtOAc の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、0.580 g (72%) のジブプロモ生成物を黄色がかった固体として得た。MS: [M+1] = 538。

30

【0 5 5 2】

化合物 232 を、スキーム 18a の化合物 55 と同様に、上記で調製される臭化物を使用して調製した。MS: [M+1] = 439。

【0 5 5 3】

化合物 235 を、スキーム 18a の化合物 55 と同様に、上記で調製される臭化物を使用して調製した。MS: [M+1] = 440。

40

【0 5 5 4】

化合物 236 アルキン部分を、スキーム 21 の化合物 161 と同様に調製した。MS: [M+1] = 384。

【0 5 5 5】

化合物 241 アルキン部分を、スキーム 21 の化合物 161 と同様に調製した。MS: [M+1] = 385。

【化 3 1 2】



化合物 2 4 7 の合成：

【 0 5 5 6 】

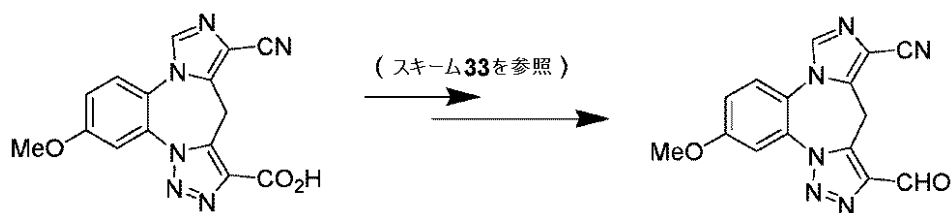
臭化物エステル (1 3 . 9 m g , 0 . 0 3 4 4 m m o l) を、水酸化リチウム (1 0 m g) で、THF (0 . 3 m l) と水 (0 . 2 5 m l) と MeOH (0 . 0 5 m l) との溶媒混合物中で、室温で 1 6 時間処理した。次いで、この反応物を減圧中で濃縮し、希 HCl で pH 3 ~ 4 まで酸性にし、そして 0 °C まで冷却した。生じた沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、9 . 5 m g (7 4 %) の酸を明褐色固体として得た。MS : [M + 1] = 3 7 7 。

DCM (0 . 1 5 m l) 中で攪拌している、上記からの酸 (5 . 1 m g , 0 . 0 1 3 6 m m o l) に、塩化オキサリル (8 . 6 m g , 0 . 0 6 7 8 m m o l) および DMF (5 u l) を添加した。2 時間の攪拌後、溶媒および過剰な試薬を減圧中で除去した。得られた残渣を DCM (0 . 1 5 m l) に再度懸濁させ、氷-塩浴内で冷却し、そしてエタノール性メチルアミン (1 0 0 u l ; 3 3 %) を滴下により添加した。2 0 分間の攪拌後、この反応混合物を p r e p . T L C プレートに塗布し、そして DCM 中 5 % の MeOH を溶出液として使用して単離した。4 . 3 m g (8 1 %) の化合物 2 4 7 を白色固体として得た。MS : [M + 1] = 3 9 0 。

【 0 5 5 7 】

化合物 2 4 8 を、化合物 2 4 7 と同様に、スキーム 3 2 に図示されるように、調製した。MS : [M + 1] = 4 3 0 。

【化 3 1 3】



【 0 5 5 8 】

DCM (2 m l) に懸濁させた上記酸 (1 0 8 . 0 m g , 0 . 3 3 5 m m o l) に、0 °C で塩化オキサリル (1 7 0 . 1 m g , 1 . 3 4 m m o l) をゆっくりと添加した後、DMF (2 0 u l) を添加した。気体の発生が止んだ後に、氷浴を外し、そしてこの反応を室温で 2 時間進めた。溶媒および過剰な試薬を減圧中で除去した。生じた明褐色固体を 0 °C まで冷却した。NaBH₄ 溶液 (2 . 2 m l ; メトキシエトキシエタン中 1 . 5 M) を添加した。3 0 分後、この反応を 1 N の HCl (0 . 2 m l) でクエンチし、そして気泡の発生が止むまで攪拌を継続した。EtOAc (1 0 m l) および飽和 NaHCO₃ (1 0 m l) を添加し、そしてこれを一晩攪拌した。水層を分離し、そして EtOAc で抽出した (3 回) ; 合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥させた。濾過および溶媒の除去により、9 7 . 0 m g (9 4 %) のアルコールを黄色がかった固体として得た。MS : [M + 1] = 3 0 9 。

【 0 5 5 9 】

上記からのアルコール (9 7 . 0 m g , 0 . 3 1 5 m m o l) を、Dess-Martin ペルヨージナン (2 6 6 . 9 m g , 0 . 6 2 9 m m o l) で DCM (2 m l) 中で 1

10

20

30

40

50

【 0 5 6 0 】

【 0 5 6 1 】

10

【 0 5 6 2 】

【 0 5 6 3 】

スキーム 37

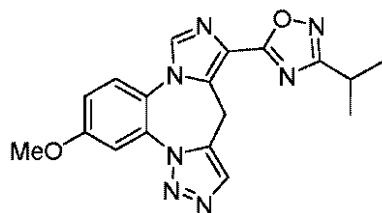
【化 3 1 4】



【 0 5 6 4 】

上記酸（スキーム 15 の 16、 $X = \text{OMe}$ ；258. 1 mg, 0.941 mmol）を酢酸（2 ml）で 120℃で 5 時間処理した。次いで、溶媒を減圧中で除去した。固体残渣を超音波処理しながら水（7 ml）で処理し、濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、158.4 mg（73%）の脱カルボキシ生成物を褐色がかった固体として得た。MS： $[M+1] = 231$ 。

【化 3 1 5】



化合物 257

【0 5 6 5】

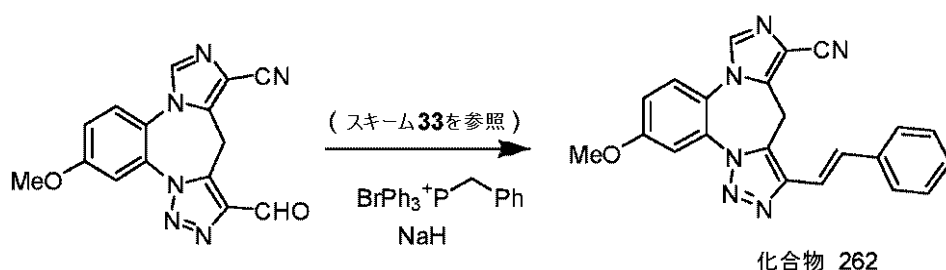
化合物 257 を、スキーム 11 の化合物 167 と類似の様式で調製した。MS: $[M+1] = 364$ 。

【0 5 6 6】

化合物 258 を、スキーム 11 の化合物 167 と類似の様式で調製した。MS: $[M+1] = 336$ 。

化合物 262 の合成:

【化 3 1 6】

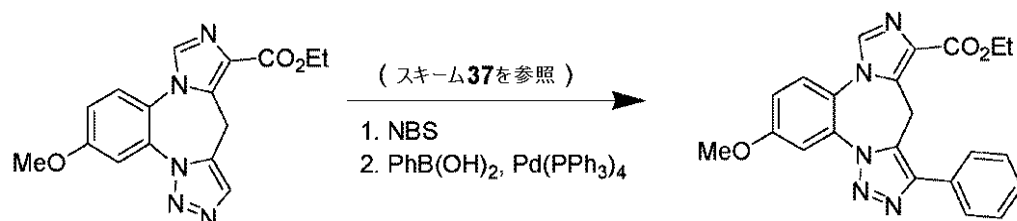


化合物 262

【0 5 6 7】

ベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド (29.0 mg, 0.0669 mmol) を、塩-浴内で冷却している THF (0.5 ml) 中で撹拌した。水素化ナトリウム (4.12 mg, 0.103 mmol; 60% の油懸濁物) を添加した。20 分間の撹拌後、アルデヒド (15.8 mg, 0.0515 mmol) を添加した。この反応物を 4 時間かけてゆっくりと室温まで温め、次いで飽和 NH_4Cl でクエンチし、EtOAc で抽出し (3 回)、ブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させた。化合物 262 を、DCM 中 2% の MeOH を使用する繰り返しの prep. TLC により単離した。1.1 mg が白色固体として単離された。MS: $[M+1] = 381$ 。

【化 3 1 7】



【0 5 6 8】

出発エステル (76.4 mg, 0.235 mmol) を、アセトニトリル (2.3 ml) 中の N-ブロモスクシンアミド (83.6 mg, 0.470 mmol) で室温で 3 日間処理した。この反応混合物に飽和チオ有酸ナトリウムを添加した。15 分間の撹拌後、水層を分離し、そして EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させた。臭化物生成物を、ヘキサン: EtOAc = 1:3 を溶出溶媒として使用する prep. TLC によって単離した。50.2 mg (52%) を淡褐色の泡状固体として得た。MS: $[M+1] = 405$ 。

【0569】

上記からの臭化物 (24.1 mg, 0.0596 mmol) に、窒素雰囲気下で、フェニルボロン酸 (10.3 mg, 0.083 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6.9 mg, 0.006 mmol)、ジメトキシエタン (0.69 mL; 脱気)、および Na_2CO_3 水溶液 (77 μl ; 2 M) を添加した。この反応物を 100 °C で 5 時間加熱し、室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させた。ヘキサン: EtOAc = 1:3 で Prep. TLC により、17.2 mg (72%) の Suzuki カップリング生成物を、黄色がかった非晶質物質として得た。MS: $[\text{M}+1] = 402$ 。

化合物 272、273 および 277 の合成:

10

【0570】

化合物 272 を、スキーム 11 の化合物 167 と同様に、上記イミダゾールエステルから出発して調製した。MS: $[\text{M}+1] = 440$ 。

【0571】

化合物 273 を、スキーム 11 の化合物 167 と同様に、上記イミダゾールエステルから出発して調製した。MS: $[\text{M}+1] = 412$ 。

【0572】

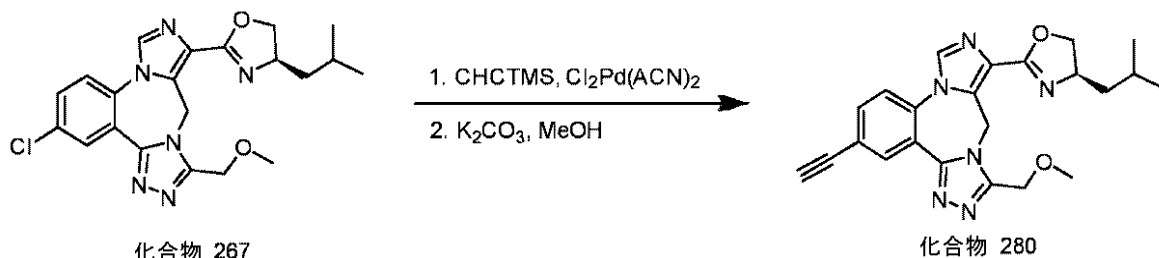
化合物 277 を、スキーム 11 の化合物 167 と同様に調製した。MS: $[\text{M}+1] = 378$ 。

【0573】

20

化合物 279 を、上に詳述したのと類似の様式 (スキーム 37 を参照のこと) で、Suzuki カップリングにより調製した。MS: $[\text{M}+1] = 436$ 。

【化 318】



30

化合物 280 の合成:

【0574】

化合物 267 (11.7 mg, 0.0274 mmol) に、窒素雰囲気下で、ジシクロヘキシル [2- (2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (7.8 mg, 0.0164 mmol)、炭酸セシウム (22.3 mg, 0.0685 mmol)、およびアセトニトリル (0.30 mL) を添加した。この反応フラスコを窒素ガスでフラッシュし、そしてジクロロビス (アセトニトリル) パラジウム (II) (1.42 mg, 0.0055 mmol) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、トリメチルシリルアセチレン (80.7 mg, 0.822 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 90 °C で 5 時間加熱し、室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 で洗浄した。水層を分離し、そして EtOAc で抽出し (2 回)、合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させた。濾過した濃縮物の、DCM/EtOAc (1:1) 中 5% の MeOH を使用する Prep. TLC により、4.1 mg のトリメチルシリルアセチレン誘導体を黄色がかった固体として得た。MS: $[\text{M}+1] = 489$ 。

40

【0575】

上記からのトリメチルシリルアセチレン (4.1 mg, 0.0084 mmol) を炭酸カリウム (1.2 mg, 0.0084 mmol) でメタノール (0.2 mL) 中で室温で 3 時間処理した。DCM/EtOAc (1:1) 中 7% の MeOH を溶出溶媒として使用する Prep. TLC により、1.6 mg の化合物 280 を黄色がかった固体として得た

50

。MS：[M+1] = 417。

化合物284、301および302の合成：

【0576】

化合物284を、化合物280と同様に、化合物240から出発して調製した。MS：[M+1] = 403。

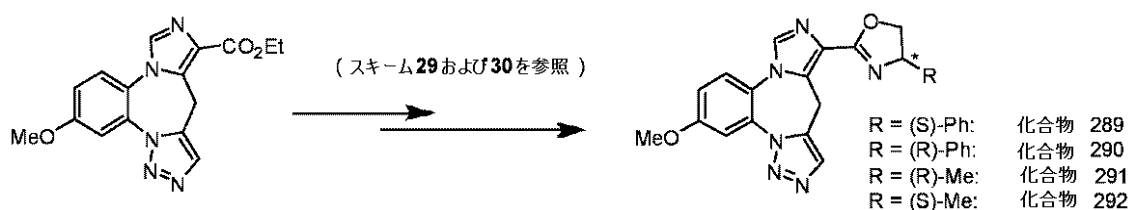
【0577】

化合物301を、化合物280と同様に、化合物264から出発して調製した。MS：[M+1] = 437。

【0578】

化合物302を、化合物280と同様に、化合物245から出発して調製した。MS：[M+1] = 435。

【化319】



化合物289、290、291および292の合成：

【0579】

化合物289を、化合物263と同様に、スキーム30に図示されるように調製した。MS：[M+1] = 399。

【0580】

化合物290を、化合物263と同様に、スキーム30に図示されるように調製した。MS：[M+1] = 399。

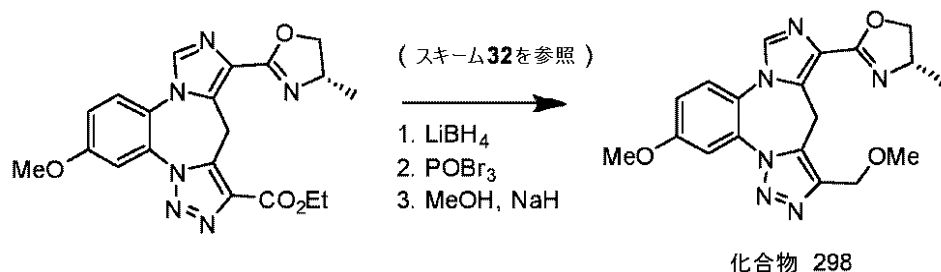
【0581】

化合物291を、化合物243と同様に、スキーム29に図示されるように調製した。MS：[M+1] = 337。

【0582】

化合物292を、化合物243と同様に、スキーム29に図示されるように調製した。MS：[M+1] = 337。

【化320】



化合物298の合成：

【0583】

THF (2.4 ml) 中の上記エステル (107.9 mg, 0.264 mmol) を水素化ホウ素リチウム溶液 (0.264 ml; 2 M THF) で0℃で処理した。この反応物を4時間かけて周囲温度まで温め、次いで飽和NaHCO₃でゆっくりとクエンチし、EtOAcで抽出し (4回)、ブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。濾過および溶媒の除去により、77.3 mg (86%) のアルコールを黄色がかった固体として得た。

【0584】

10

20

30

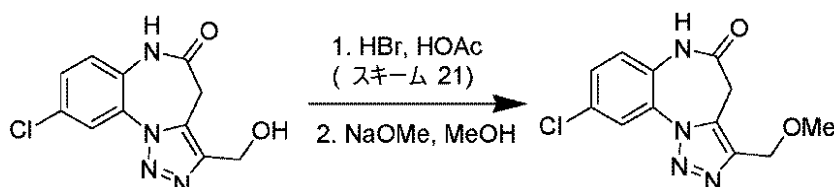
40

50

上記からのアルコール (16.4 mg, 0.0448 mmol) を、1,4-ジオキサン (0.5 ml) 中のオキシ臭化リン (25.7 mg, 0.0895 mmol) で 95℃ で 3 時間処理した。次いで、この反応物を 0℃ まで冷却し、飽和 NaHCO₃ (5 ml) で 20 分間クエンチし、そして EtOAc で抽出し (3 回)、ブラインで洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥させた。濾過および乾燥により、16.6 mg の黄色がかった固体を得、これを無水 MeOH (18 μl) および THF (0.35 ml) に溶解させた。これを 0℃ まで冷却し、そして NaH (9.2 mg; 60% 懸濁物) を添加した。0℃ で 2 時間の攪拌後、この反応を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で抽出し (3 回)、ブラインで洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥させた。DCM 中 10% の MeOH を使用する Prep. TLC により、0.8 mg の化合物 298 を黄色がかった固体として得た。MS: [M+1] = 381。

10

【化 3 2 1】

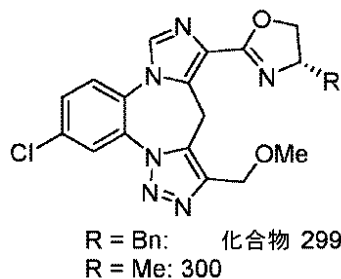


【0 5 8 5】

出発アルコール (616 mg) を、先に記載したように、対応する臭化物に転換した (スキーム 21 を参照のこと)。得られた粗製臭化物を無水メタノール (23 ml) に溶解させ、そして 0℃ まで冷却した。NaH (932 mg; 60% 懸濁物) を少しずつ添加した。気体の発生が止んだ後に、この反応混合物を 30 分間加熱還流させ、次いで室温まで冷却し、そして 2 N の HCl (11 ml) で処理した。生じた沈殿物を濾過により集め、そして所望のメチルエーテルを、DCM 中 0~10% の MeOH の勾配溶出を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、単離した。217 mg を黄色がかった固体として集めた。MS: [M+1] = 279。

20

【化 3 2 2】



30

化合物 299 および 300 の合成

【0 5 8 6】

化合物 299 を、化合物 289 と同様に、上記メチルエーテル中間体を使用して調製した。MS: [M+1] = 461。

40

【0 5 8 7】

化合物 300 を、化合物 289 と同様に、上記メチルエーテル中間体を使用して調製した。MS: [M+1] = 385。

【0 5 8 8】

化合物 180~313 を、MS および ¹H NMR によって特徴付けた。この MS 特徴付けを以下の表 5 に要約する。

【表 5 - 1】

表 5. 化合物 180 ~ 313 の MS 特徴付け

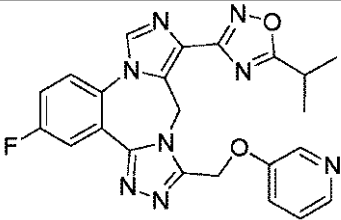
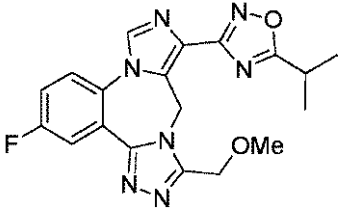
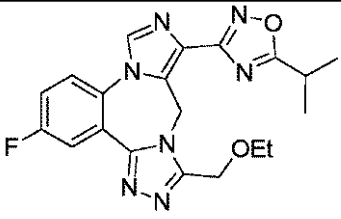
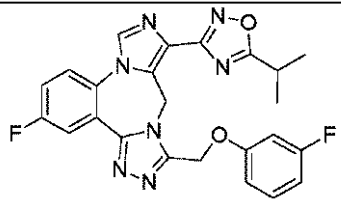
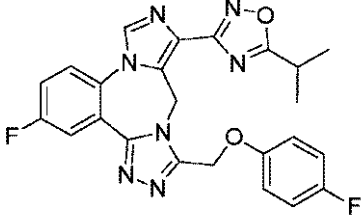
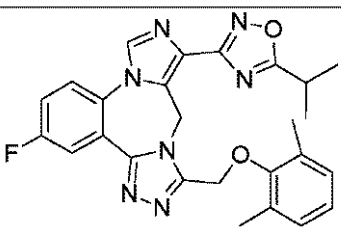
化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
180		460
181		460
182		442
183		502
184		502

10

20

30

【表 5 - 2】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
185		459
186		396
187		410
188		476
189		476
190		486

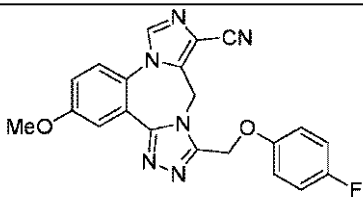
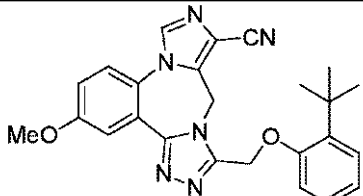
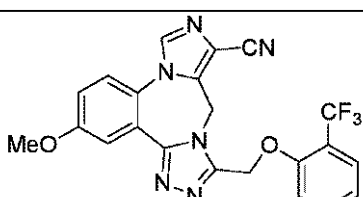
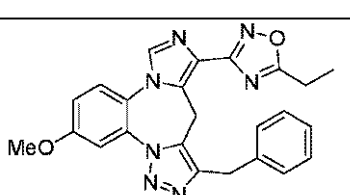
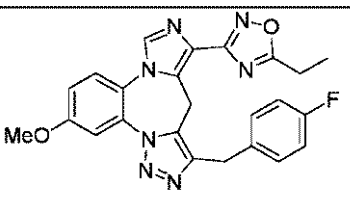
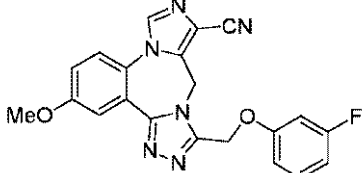
10

20

30

40

【表 5 - 3】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
191		403
192		441
193		453
194		440
195		458
196		403

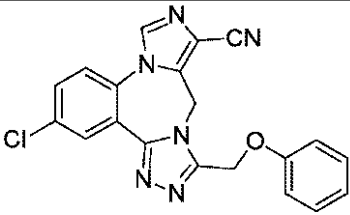
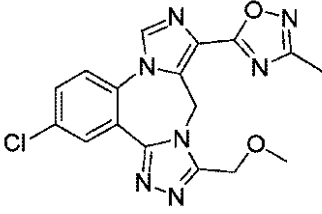
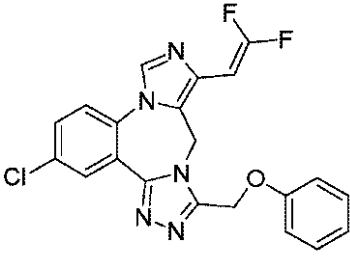
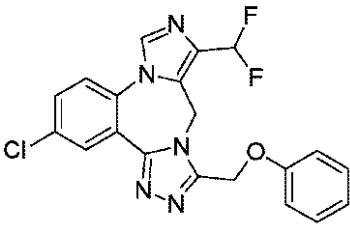
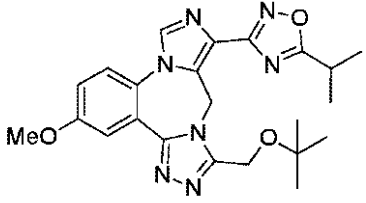
10

20

30

40

【表 5 - 4】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
197		389
198		384
199		426
200		414
201		450

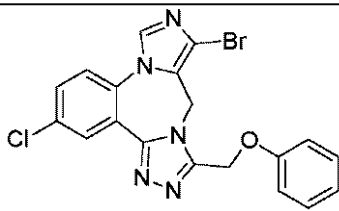
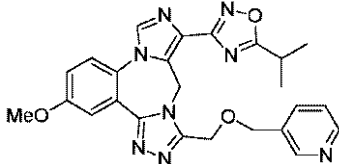
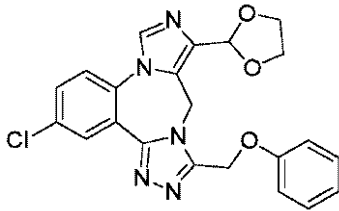
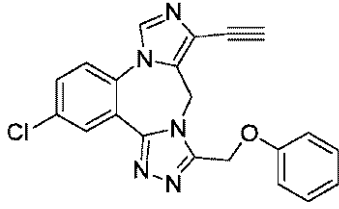
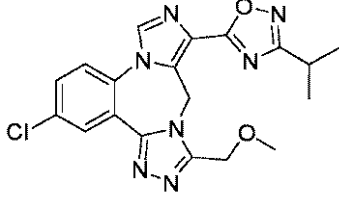
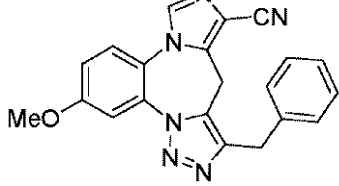
10

20

30

40

【表 5 - 5】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
202		443
203		485
204		436
205		388
206		412
207		369

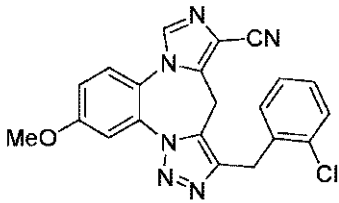
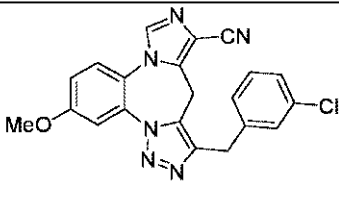
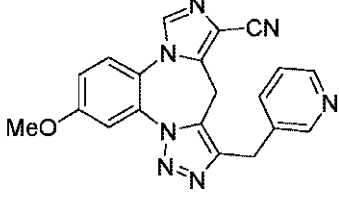
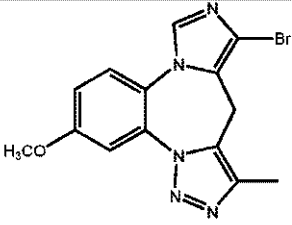
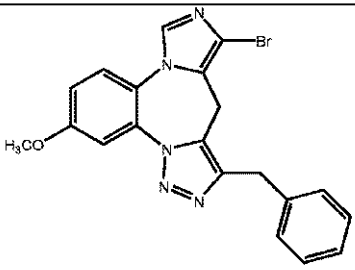
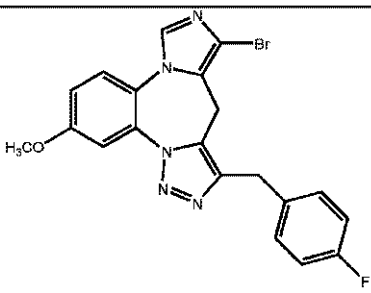
10

20

30

40

【表 5 - 6】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
208		403
209		403
210		370
211		347
212		423
213		441

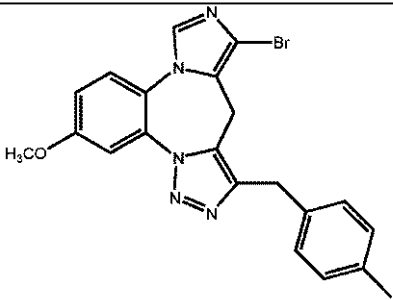
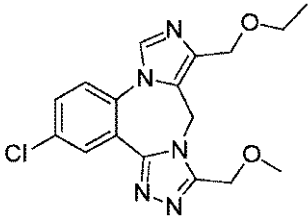
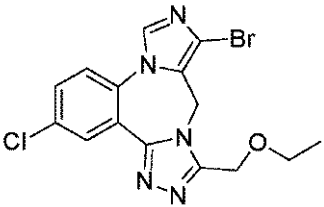
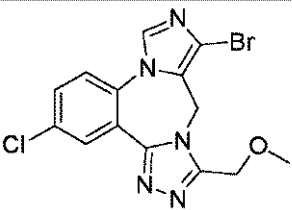
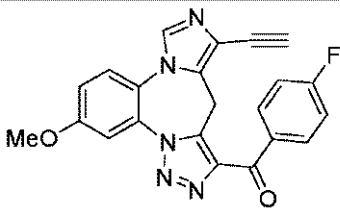
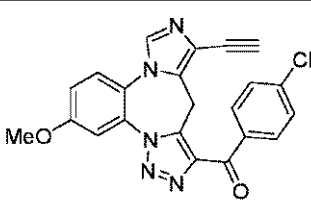
10

20

30

40

【表 5 - 7】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
214		437
215		360
216		395
217		381
218		400
219		416

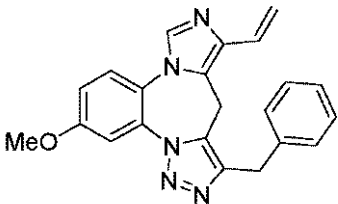
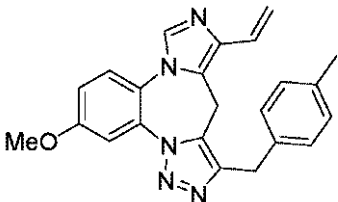
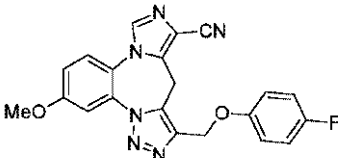
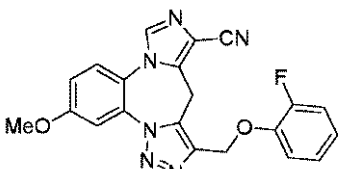
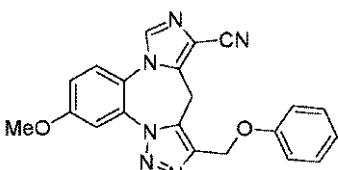
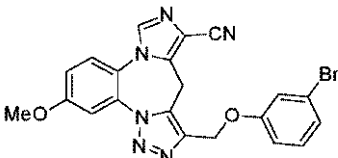
10

20

30

40

【表 5 - 8】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
220		370
221		384
222		403
223		403
224		385
225		464

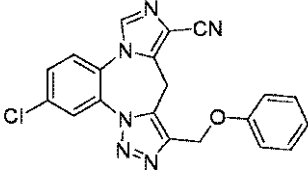
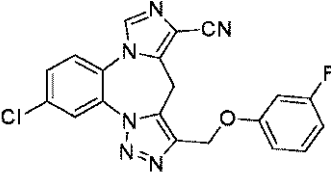
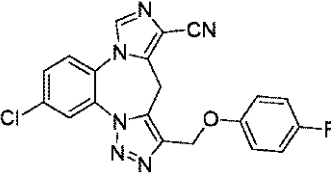
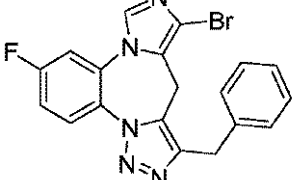
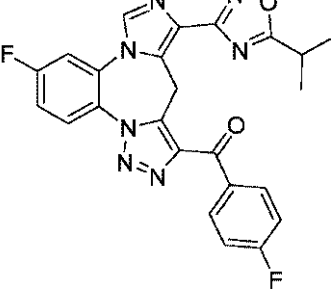
10

20

30

40

【表 5 - 9】

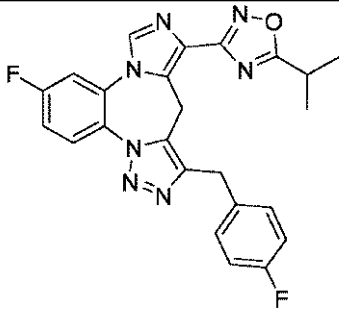
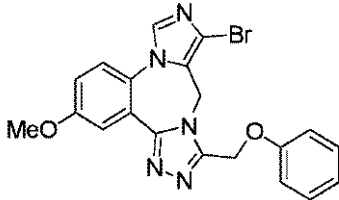
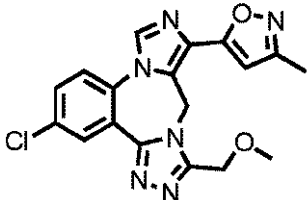
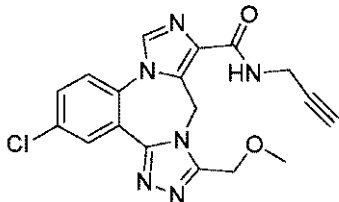
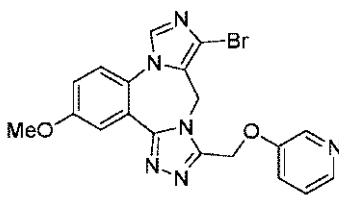
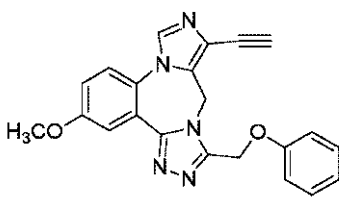
化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
226		389
227		407
228		407
229		411
230		474

10

20

30

【表 5 - 1 0】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
231		460
232		439
233		383
234		383
235		440
236		384

10

20

30

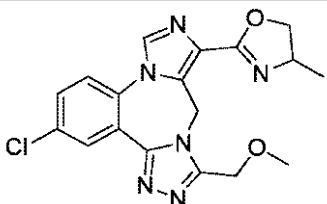
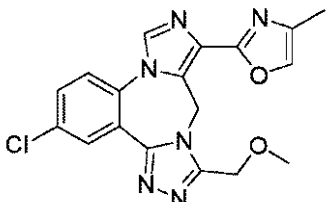
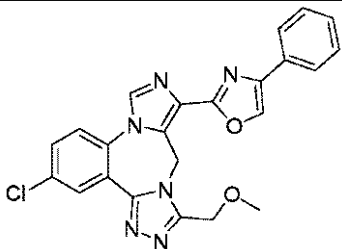
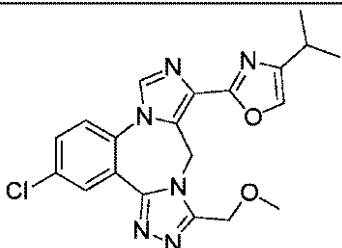
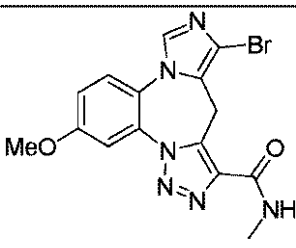
40

10

30

40

【表 5 - 1 2】

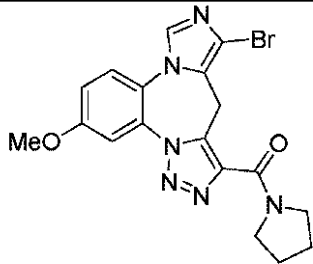
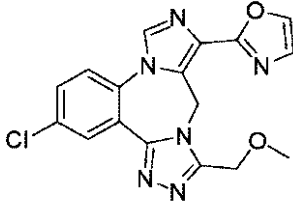
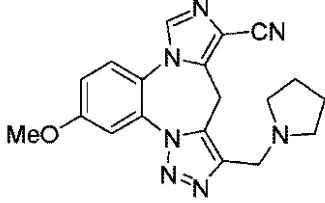
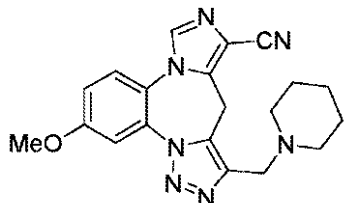
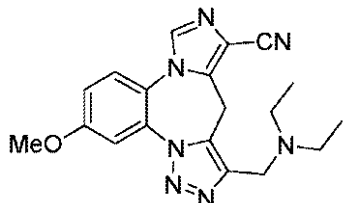
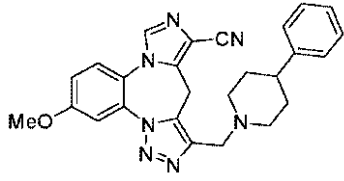
化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
243		385
244		383
245		445
246		411
247		390

10

20

30

【表 5 - 1 3】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
248		430
249		369
250		362
251		376
252		364
253		452

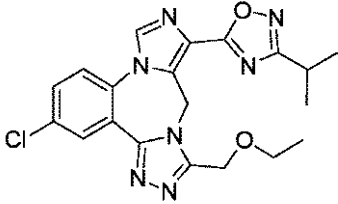
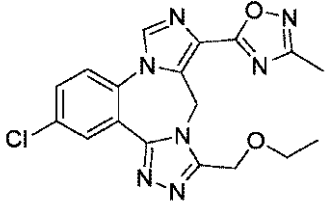
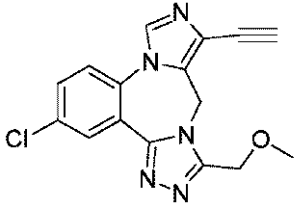
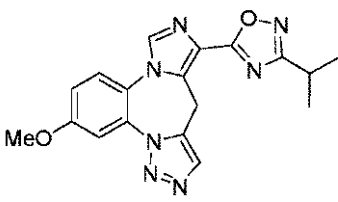
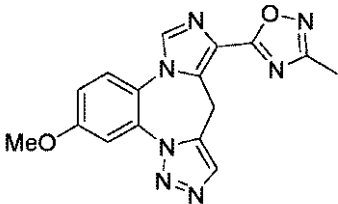
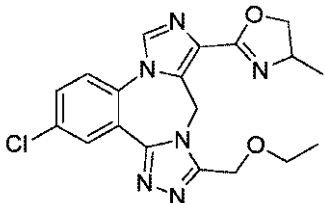
10

20

30

40

【表 5 - 1 4】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
254		426
255		398
256		326
257		364
258		336
259		399

10

20

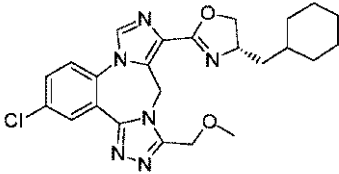
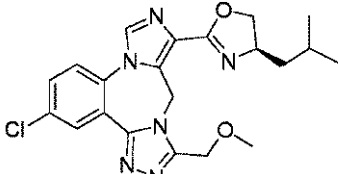
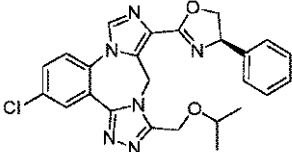
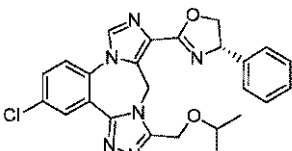
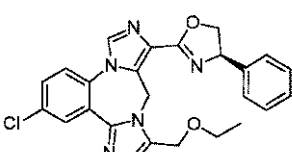
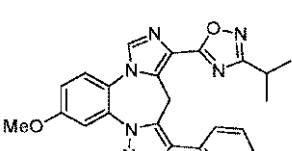
30

40

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
260		461
261		340
262		381
263		447
264		447
265		461

40

【表 5 - 1 6】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
266		467
267		427
268		475
270		475
271		461
272		440

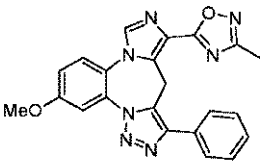
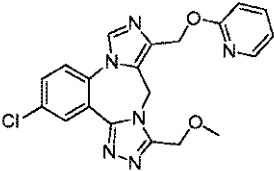
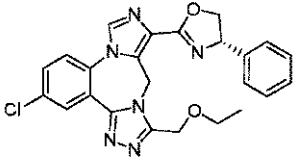
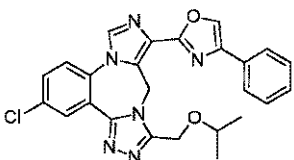
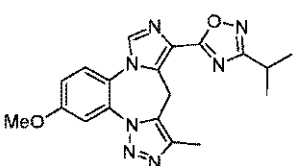
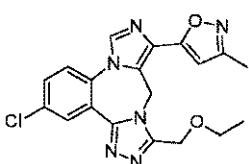
10

20

30

40

【表 5 - 1 7】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
273		412
274		409
275		461
276		473
277		378
278		397

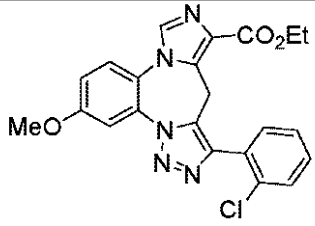
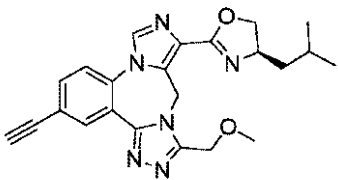
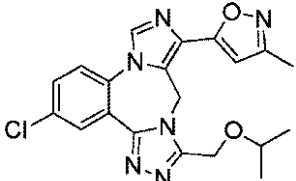
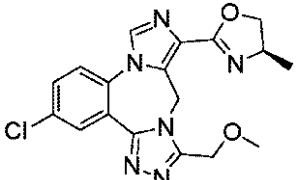
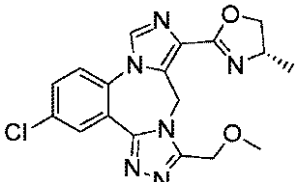
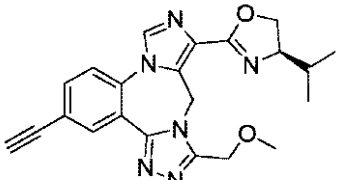
10

20

30

40

【表 5 - 1 8】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
279		436
280		417
281		411
282		385
283		385
284		403

10

20

30

40

【表 5 - 1 9】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
285		402
286		413
287		413
288		354
289		399
290		399

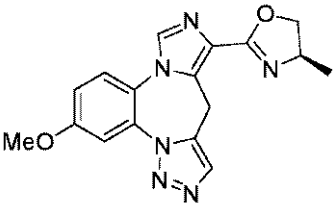
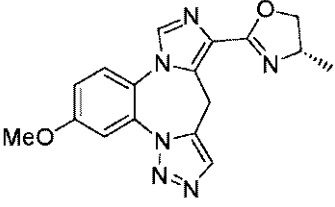
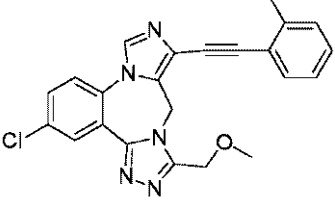
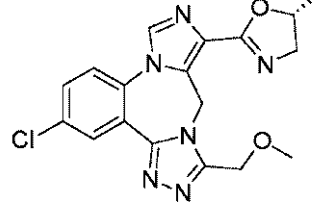
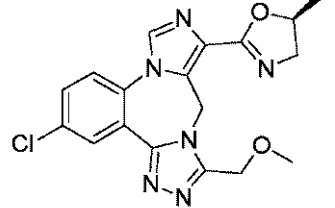
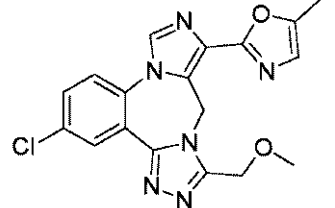
10

20

30

40

【表 5 - 2 0】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
291		337
292		337
293		416
294		385
295		385
296		383

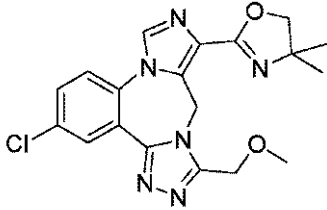
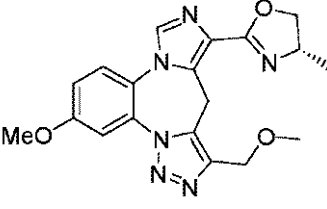
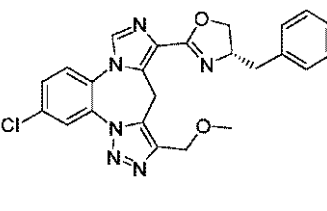
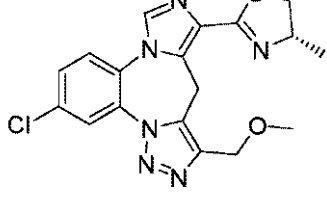
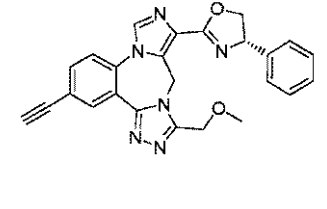
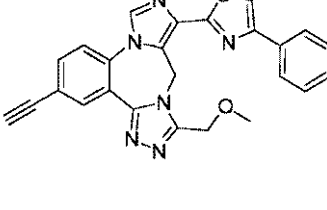
10

20

30

40

【表 5 - 2 1】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
297		399
298		381
299		461
300		385
301		437
302		435

10

20

30

40

10

30

40

【表 5-23】

化合物番号	構造	MS 実測値 (M+1)
309		439
310		444
311		430
312		451
313		513

10

20

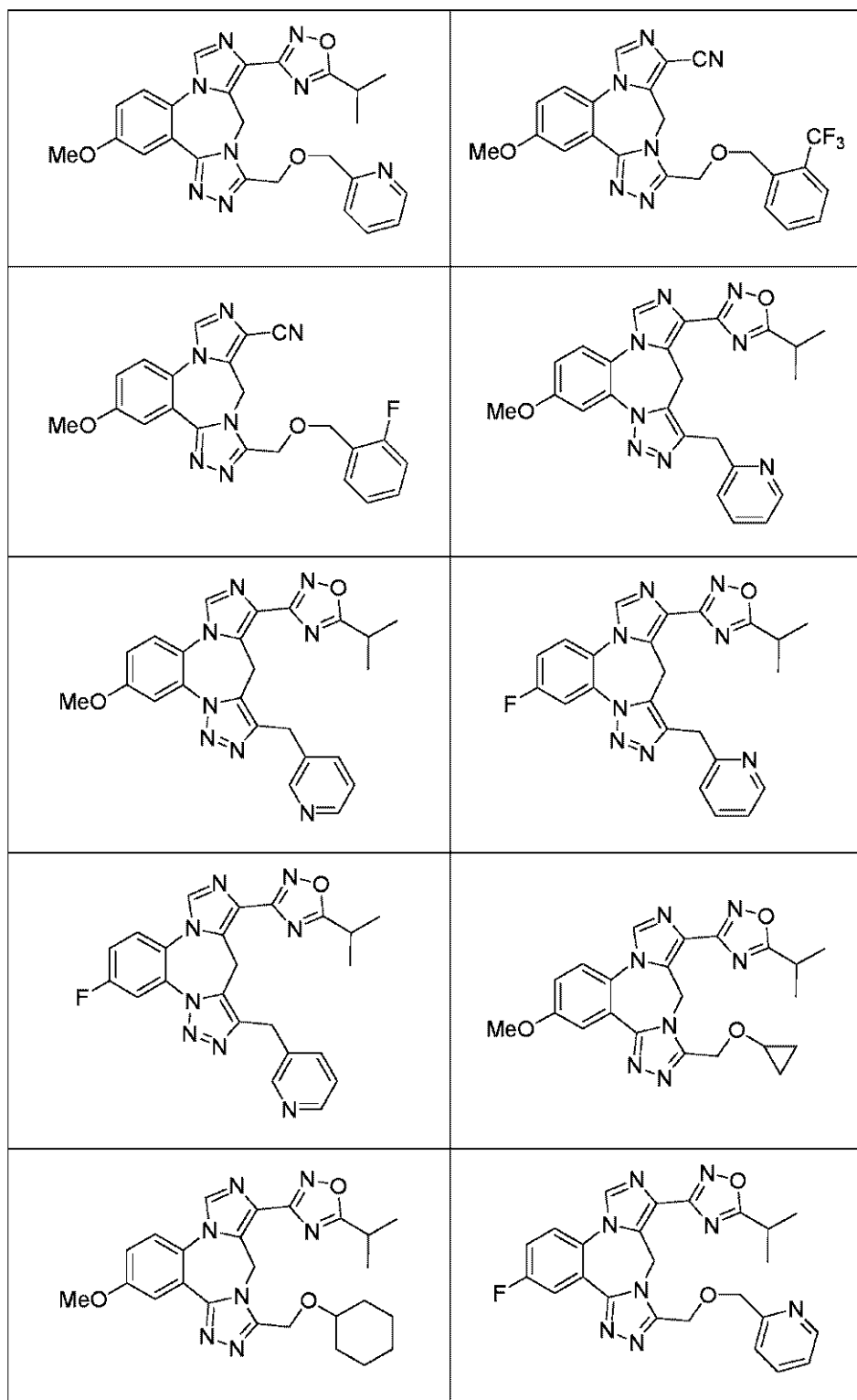
30

【 0 5 8 9 】

スキーム 1 ~ 37 に示された反応と同様および類似の反応を実行するとき、以下の化合物も、本願において明確に企図される：

40

【化 3 2 3】



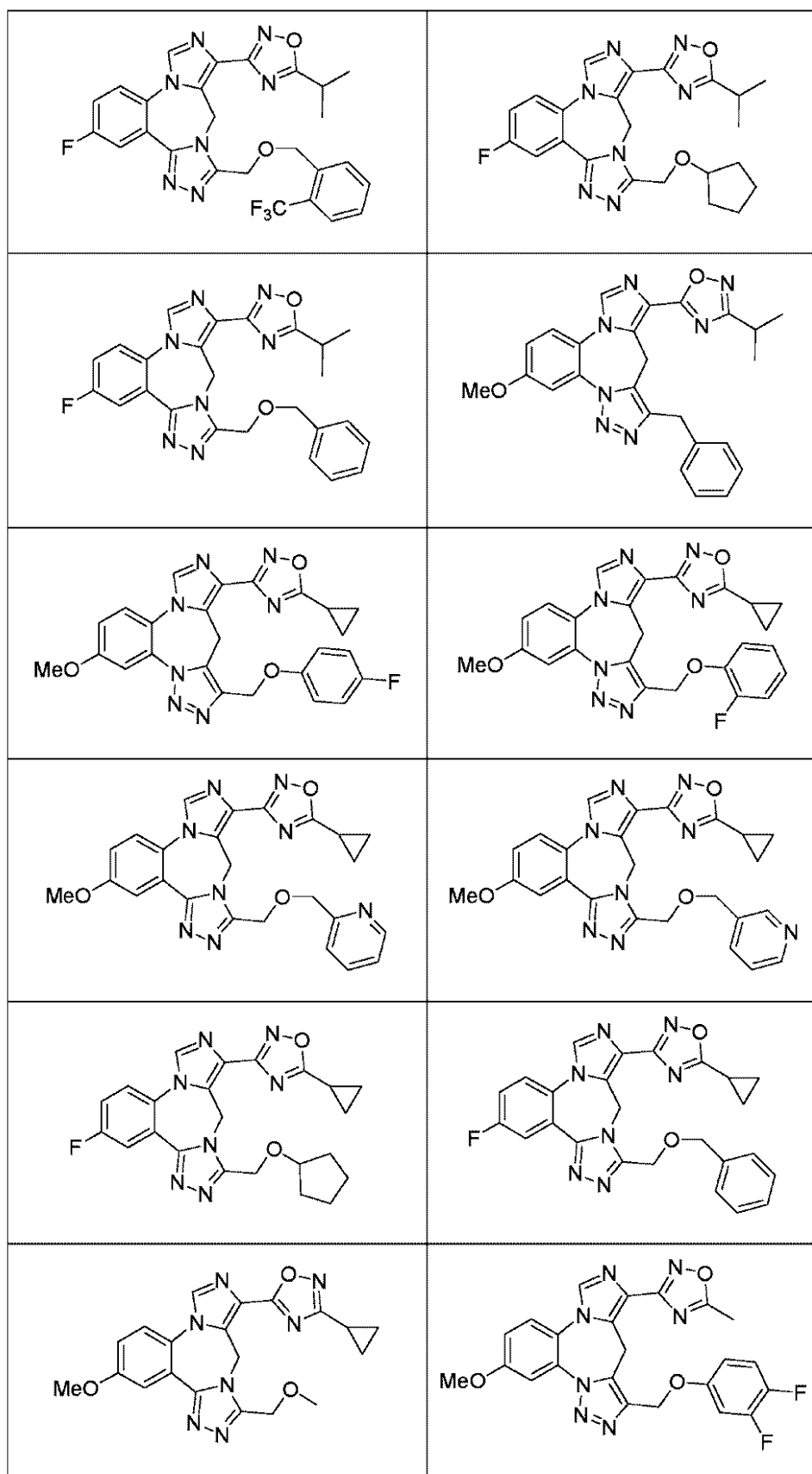
10

20

30

40

【化 3 2 4】



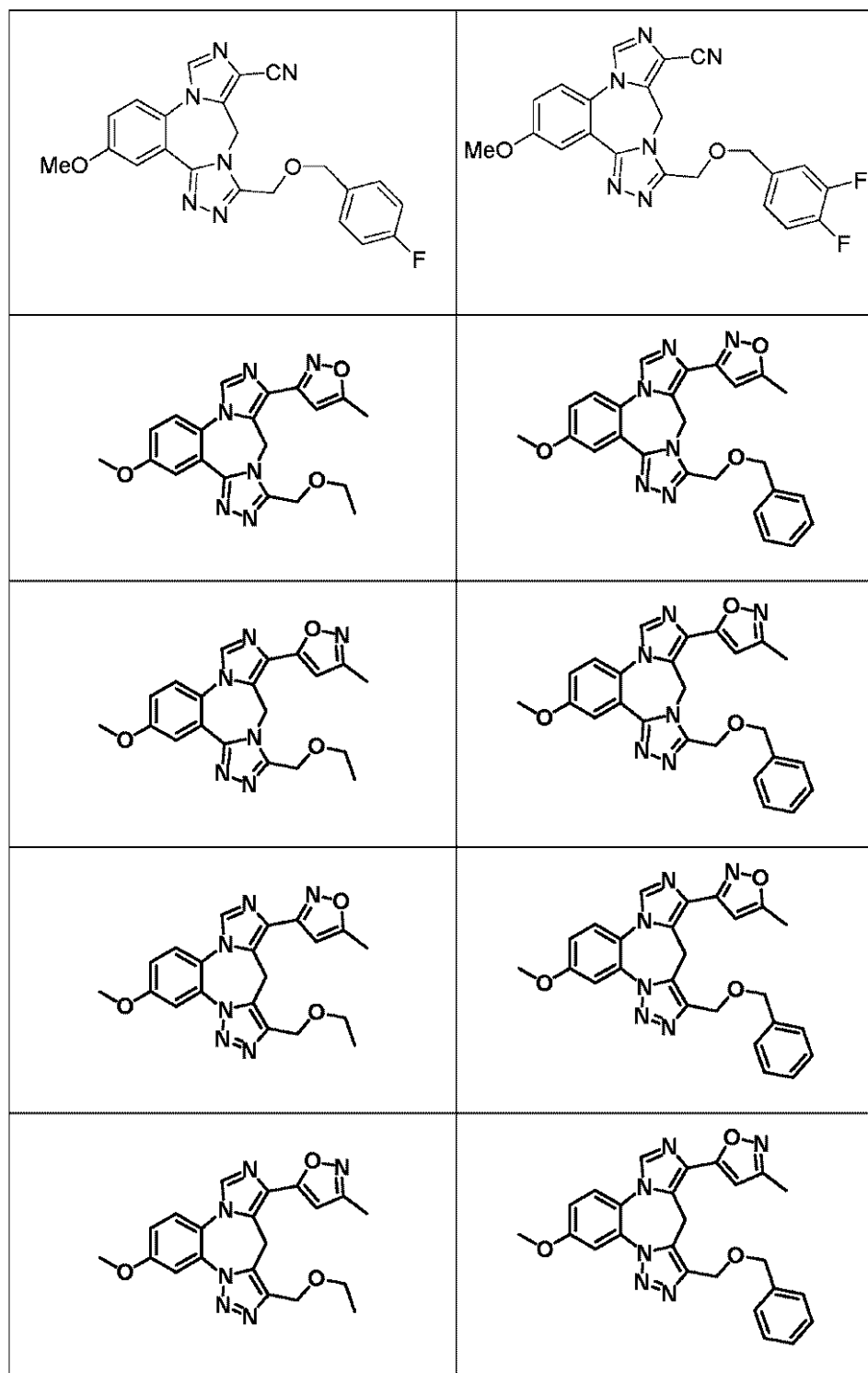
10

20

30

40

【化 3 2 5】



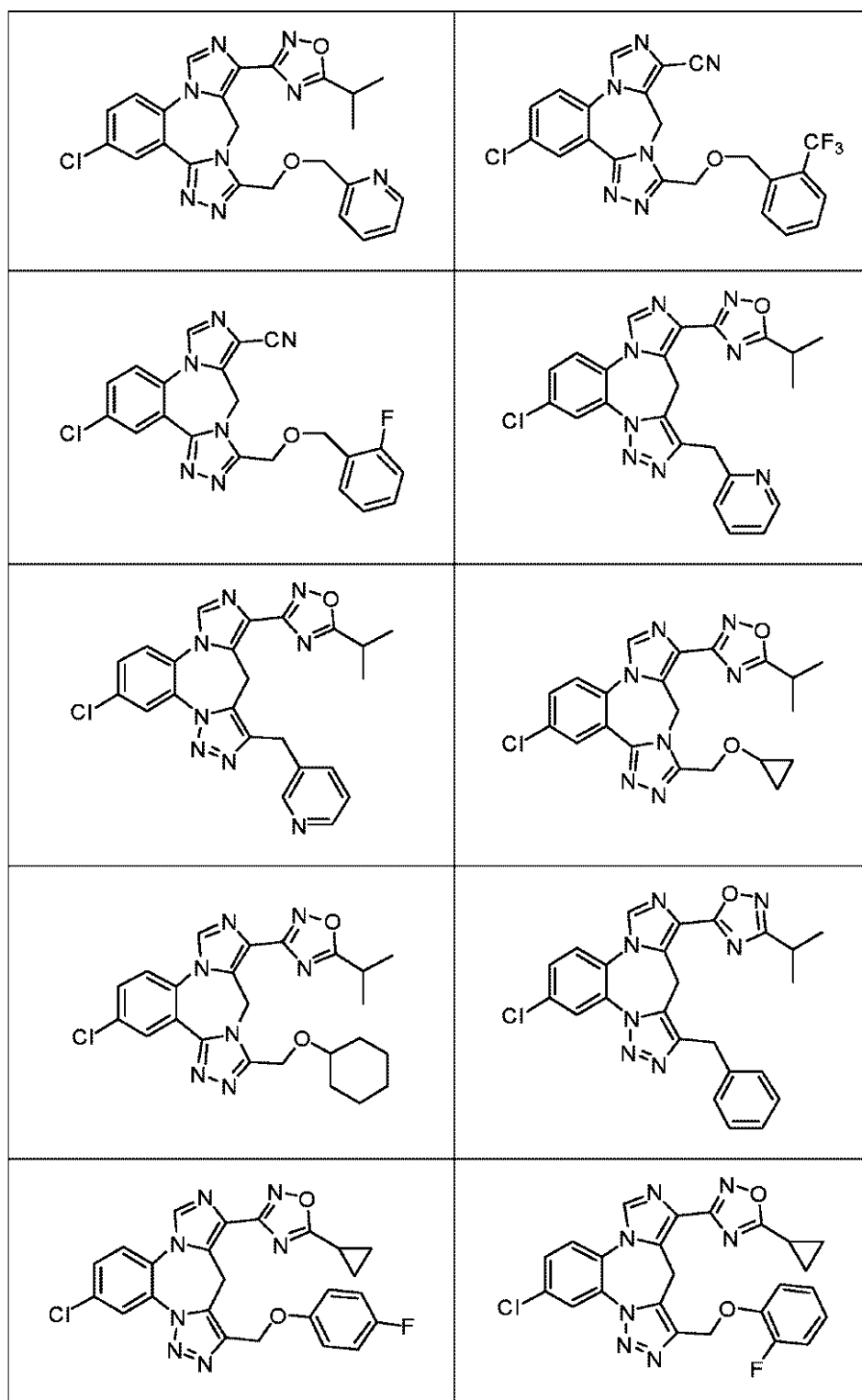
10

20

30

40

【化 3 2 6】



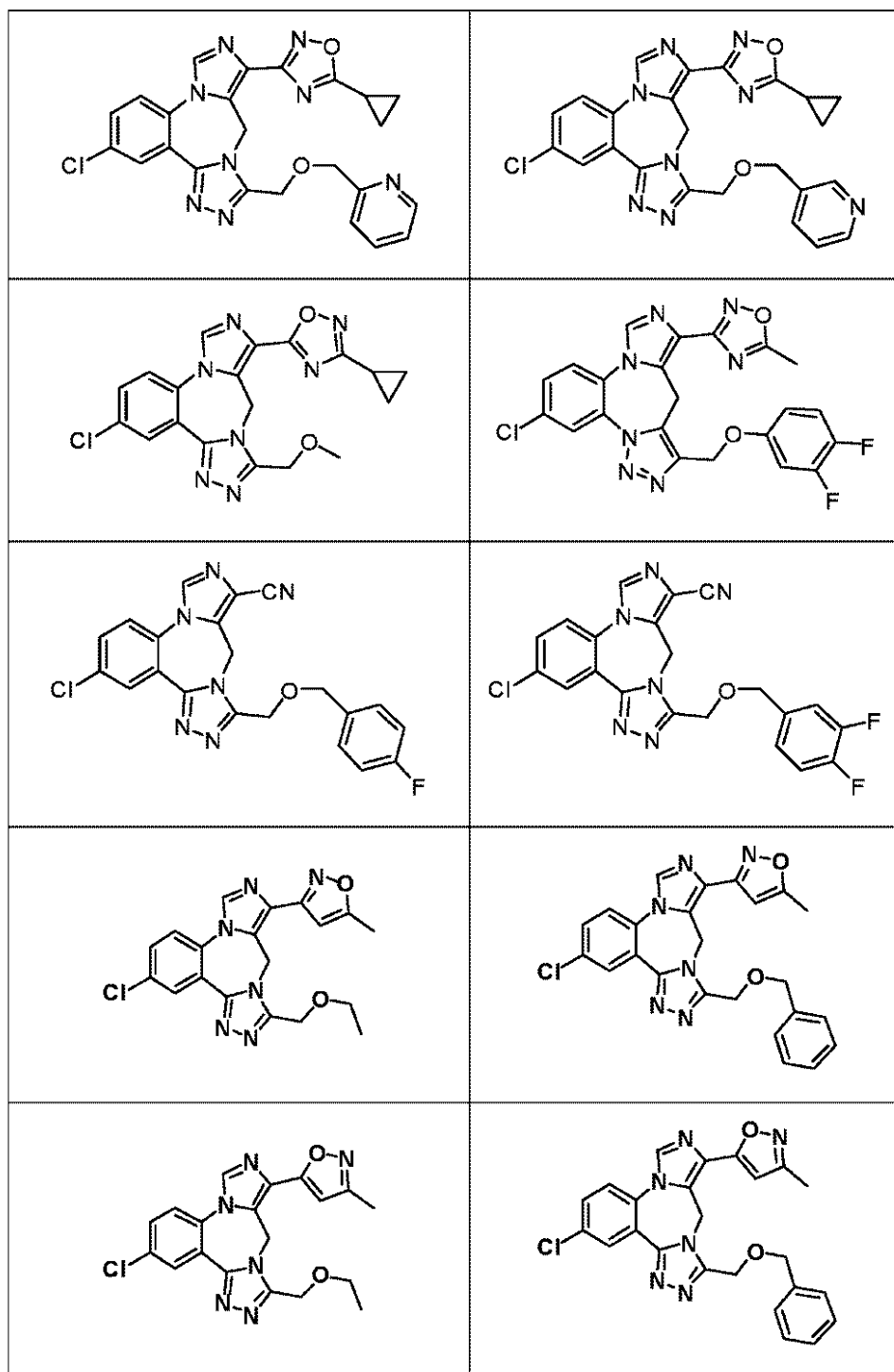
10

20

30

40

【化 3 2 7】

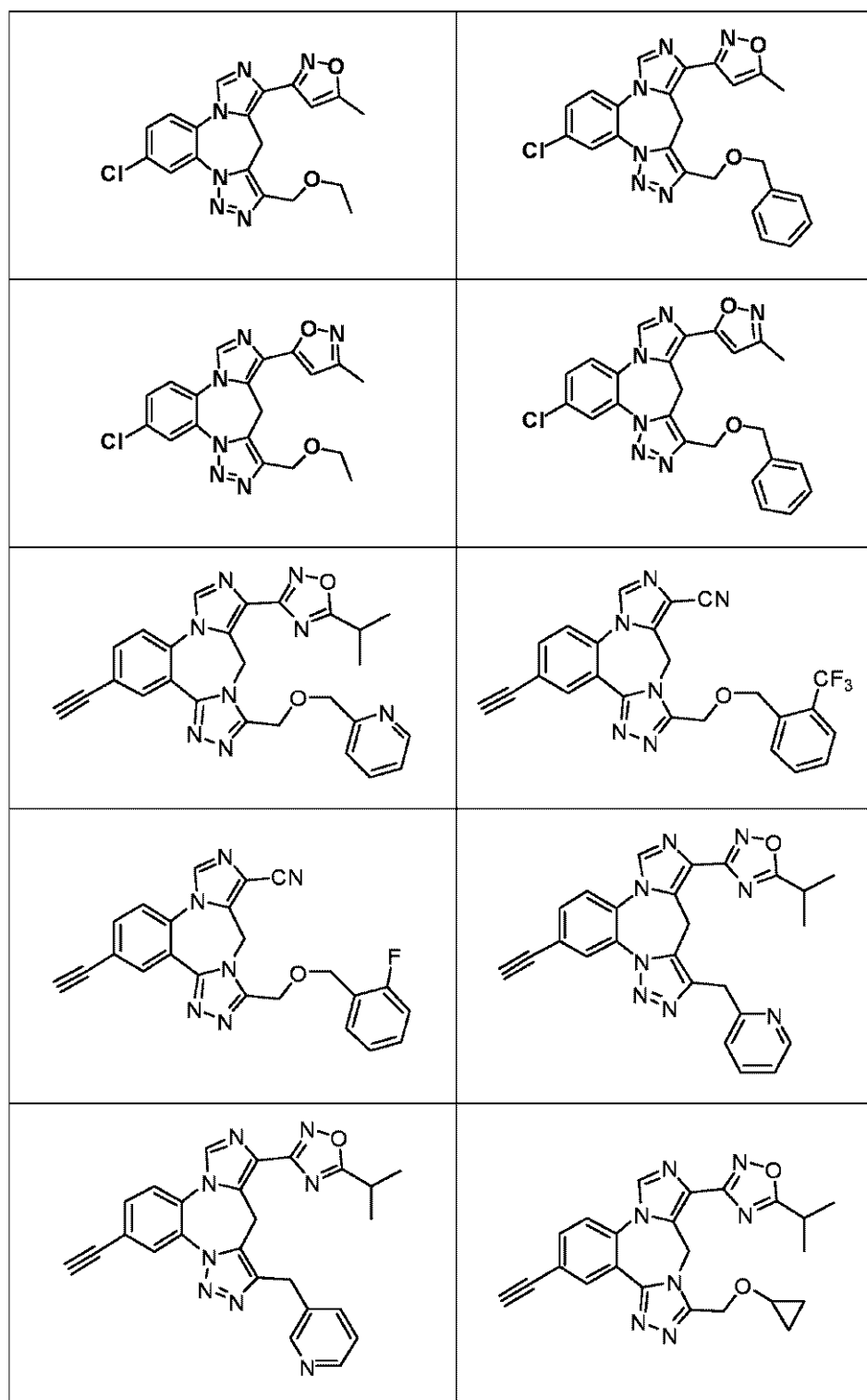


10

20

30

【化 3 2 8】

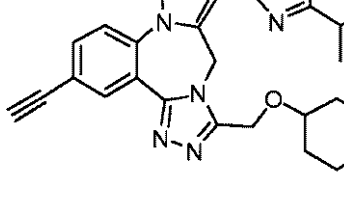
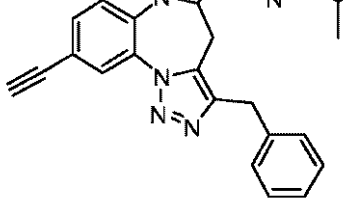
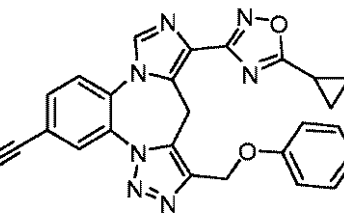
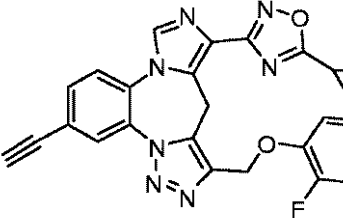
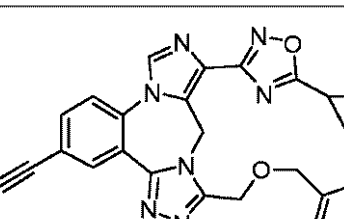
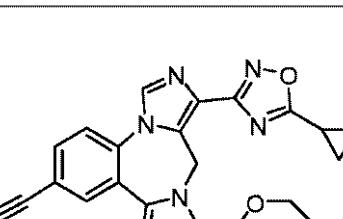
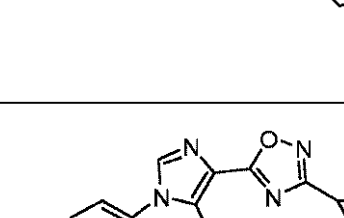
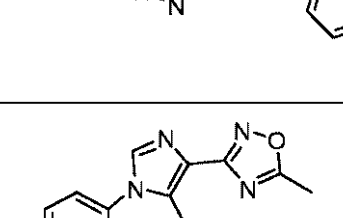
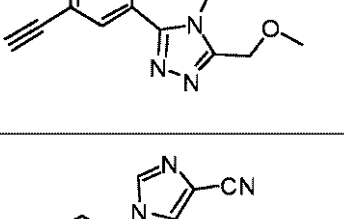
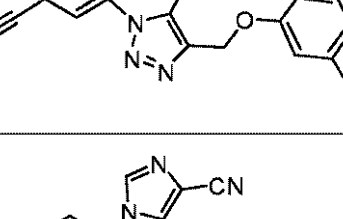


10

20

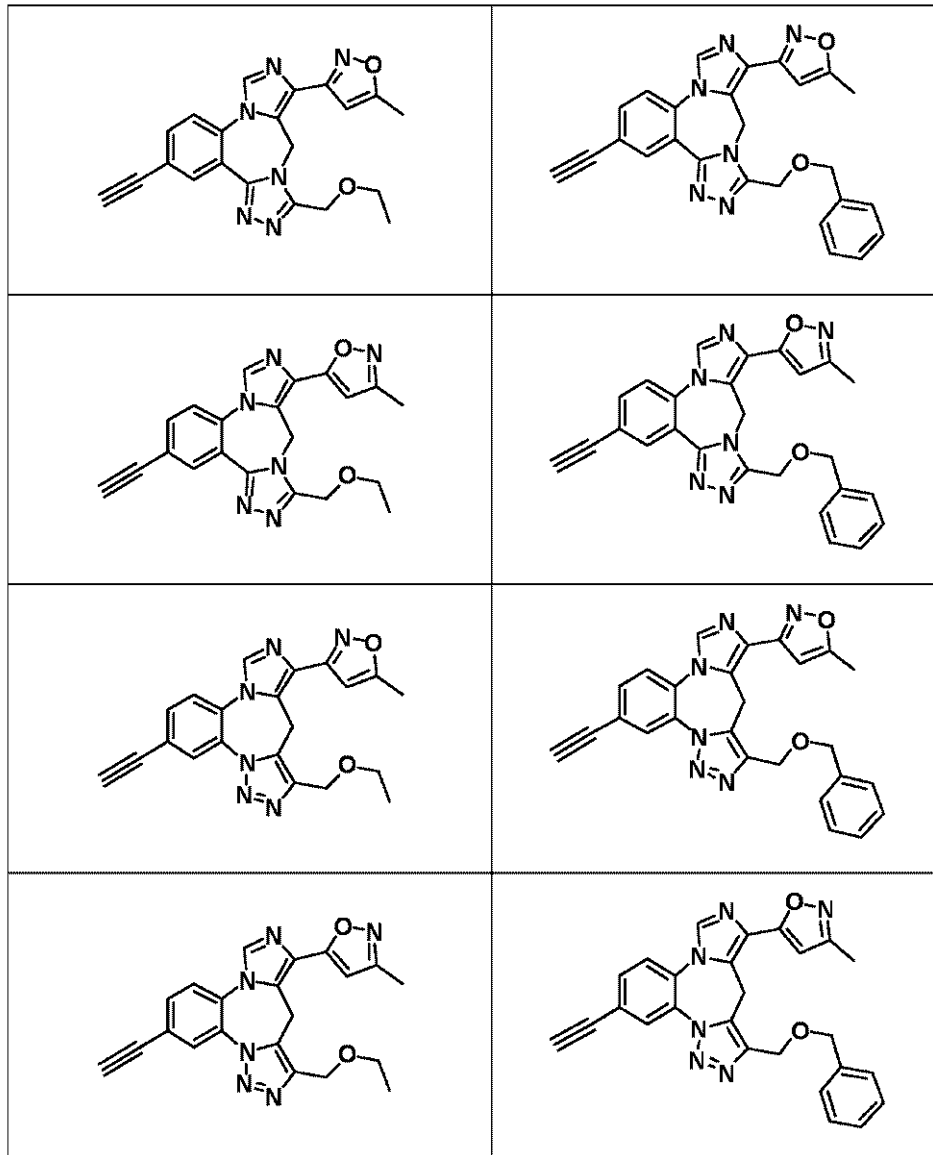
30

40

40

【化 3 3 0】



10

20

30

実施例 105: $\alpha 5$ 含有 GABA_A レセプター (GABA_A R) ポジティブアロステリックモジュレーター活性の評価

【0590】

工程 1: GABA_A R サブユニット ($\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ および $\alpha 3$) のクローンの確立および対応する cRNA の調製: GABA_A R $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ および $\alpha 3$ サブユニットのヒトクローンを商業的供給源 (例えば、Origene, <http://www.origene.com> および Genescript, <http://www.genescript.com>) から入手する。これらのクローンを pR 40
C、pCDM、pCDNA および pBluescript KSM ベクター (卵母細胞での発現の場合) または他の等価な発現ベクターに挿入するように操作する。従来のトランスフェクション剤 (例えば、FuGene、Lipofectamine 2000 またはその他) を用いて、宿主細胞に一過性にトランスフェクトする。

【0591】

工程 2: *Xenopus* 卵母細胞発現系における $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ 、 $\alpha 1 \beta 3 \gamma 2$ 、 $\alpha 2 \beta 3 \gamma 2$ および $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$ サブタイプの機能的な GABA_A R アッセイ: $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ および $\alpha 3$ サブユニットをコードする cRNA を、T3 mMESSE 50
mMACHINE Kit (Ambion) を使用してインビトロで転写し、*Xenopus laevis* から準備されたばかりの卵母細胞に注入する ($\alpha : \beta : \gamma = 2 :$

2 : 1 の比または他の最適化された条件において)。2 日間の培養の後、TEVC 設定 (Warner Instruments, Inc., Foster City, CA) を用いて、卵母細胞からの GABA 作動性 Cl⁻ 電流を測定する。このシステムを検証するために、GABA、ベンゾジアゼピンおよびジアゼパムを参照化合物として使用する。

【0592】

工程 3- $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ サブタイプに対する試験化合物のポジティブアロステリックモジュレーター活性の評価、および EC₅₀ = 5 μ M 選択性カットオフに到達したとき、 $\alpha 1 \sim \alpha 3$ が結合した $\beta 3 \gamma 2$ サブタイプに対するオフターゲット活性の試験：卵母細胞からの GABA 作動性 Cl⁻ 電流を、試験化合物の存在下の TEVC 設定において計測する。各試験化合物のポジティブアロステリックモジュレーター活性を 5 点用量反応アッセイにおいて試験する。試験化合物には、いくつかの参照化合物が含まれる ($\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ サブタイプに対する文献上の EC₅₀ 値は、3 ~ 10 μ M の範囲内である)。各化合物に対する $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ サブタイプにおける EC₅₀ を得る。 $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ における EC₅₀ が、 $\leq 5 \mu$ M である場合、他のサブタイプを上回る $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ サブタイプにおける化合物の選択性を試験するために、他の 3 つのサブタイプ ($\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ 、 $\alpha 2 \beta 3 \gamma 2$ および $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$) の EC₅₀ をさらに個別に測定する。

10

【0593】

工程 4- $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ サブタイプに対するさらなる試験化合物の評価、および EC₅₀ = 0.5 μ M 選択性カットオフに到達したとき、オフターゲット活性の試験：第 2 バッチの試験化合物を、同じストラテジーを用いるがより低い EC₅₀ カットオフ (0.5 μ M) を用いて試験する。再度、各化合物に対する $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ サブタイプの EC₅₀ を測定する。 $\alpha 5$ 含有レセプターに対する EC₅₀ が < 0.5 μ M であった場合のみ、 $\alpha 1 \sim \alpha 3$ が結合した $\beta 3 \gamma 2$ サブタイプを試験する。

20

実施例 106 : GABA_A $\alpha 5$ レセプターに対する結合活性およびポジティブアロステリックモジュレーター活性についての化合物の評価

(A) GABA_A R に対する試験化合物の結合活性

【0594】

組織培養および膜調製：GABA_A レセプター： $\alpha 1 \beta 1 \gamma 2$ 、 $\alpha 2 \beta 3 \gamma 2$ 、 $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$ および $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ を安定に発現する Ltk 細胞 (Merck Co., NJ, USA によって提供される) に対して結合を行った。細胞を、5 % CO₂ において、10 % 血清および抗生物質を含む DMEM / F12 培地が入った 100 mm 培養プレートに播種し、1 ~ 2 日間生育した。次いで、以下のように、デキサメタゾンによって GABA_A R の発現を誘導した： $\alpha 5$ 含有 GABA_A R の場合は、0.5 μ M で 1 日間、ならびに $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ および $\alpha 3$ 含有 GABA_A R の場合は、2 μ M で 3 日間。誘導後、細胞を、ダルベッコリン酸緩衝食塩水 (DPBS, pH 7.4, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 中に掻き取ることによって回収し、150 $\times$ g で 10 分間遠心分離した。ペレットを、再懸濁および遠心分離によって 2 回洗浄した。少なくとも 5 つの異なるプレップからの細胞ペレットを合わせ、結合アッセイ緩衝液 (50 mM KH₂PO₄; 1 mM EDTA; 0.2 M KCl, pH 7.4) に懸濁させ、Branson Sonifier 150 (G. Heinmann, Germany) を使用する超音波処理 (3 ~ 5 回、30 秒) によって膜を調製した。タンパク質含有量を、ウシ血清アルブミン (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) を標準物質として使用する BCA アッセイ (Bio-Rad Labs, Reinach, Switzerland) によって測定した。アリコート調製し、結合アッセイにおいてさらに使用するために -20 °C で保管した。

30

40

【0595】

リガンド結合：膜を、上昇性の濃度 (0.01 ~ 8 nM) の [³H] Rol5-1788 (Flumazepil, 75 ~ 85 Ci / mmol, PerkinElmer, MA, USA) とインキュベートすることによって、飽和結合曲線を得た。非特異的結合は、10 μ M ジアゼパムの存在下において計測した。飽和曲線から決定される $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 α

50

3 および $\alpha 5$ 含有 GABA_A R に対する K_d 値またはそれより低い K_d 値におけるその放射性リガンドの濃度において、試験化合物の [³H] Ro 15-1788 結合の阻害を行った。

【0596】

すべての結合アッセイを、アッセイ緩衝液中の 4℃において1時間行った。全アッセイ体積は、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R 膜の場合は 0.2 mg/ml タンパク質を含む 0.5 ml ならびに $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ および $\alpha 3$ 含有 GABA_A R 膜の場合は 0.4 mg/ml を含む 0.5 ml だった。24-Cell Harvester (Brandel, Gaithersburg, MD, USA) を使用して GF/B フィルターで濾過した後、氷冷アッセイ緩衝液で3回洗浄することによって、インキュベーションを終了した。フィルターをシンチレーションバイアルに移し、5 ml のシンチレーション液を添加し、ボルテックスして混合し、暗所で維持した。翌日、シンチレーションカウンター (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) を用いて、放射能を得た。すべてのアッセイを3つ組で行った。

【0597】

データ解析: GraphPad Prism ソフトウェア (GraphPad Software, Inc., CA, USA) を用いて、飽和曲線および阻害曲線を得た。未標識のリガンドの平衡解離定数 (K_i 値) は、Cheng-Prusoff 方程式 $K_i = IC_{50} / (1 + S / K_d)$ を用いて決定した (式中、 IC_{50} は、[³H] リガンドの結合の 50% を阻害する未標識リガンドの濃度であり、 S は、放射性リガンドの濃度であり、 K_d は、放射性リガンドの平衡解離定数である)。化合物 (1 nM ~ 10 μ M) の $\log$ 範囲を用いることにより、3つ組アッセイからの平均値 $\pm$ SD として表される K_i 値を決定した。

(B) $\alpha 5 \beta 2 \gamma 2$ サブタイプ GABA_A R に対する試験化合物のポジティブアロステリックモジュレーター活性

【0598】

まず、上に提示されたプロトコルと本質的に類似のプロトコルを用いて、本発明の化合物を、GABA_A レセプター ($\alpha 5 \beta 2 \gamma 2$) を含む卵母細胞における GABA の EC_{20} 濃度を高める能力について 100 nM においてスクリーニングした。

【0599】

1 日目に、1 ng / 32 nL の GABA_A $\alpha 5 \beta 2 \gamma 2$ cDNA を1つの卵母細胞に注入した。試験は、2日目から開始する。卵母細胞に注入された cDNA は、アルファ、ベータおよびガンマの混合物であり、それらの比は、1 : 1 : 10 (重量基準) であり、1つの卵母細胞において注入されるべき混合された3つのサブユニットの総重量は、32 nL の体積における 1 ng であった。注入された卵母細胞は、3日目にも試験できる。このような場合、卵母細胞に注入される cDNA の量は、20% 減少させるべきである。

【0600】

本発明の化合物を、以下の手順を用いて試験した。

【0601】

GABA 用量反応

1) 8つの卵母細胞を Opus Express の8つのチャンバーに置き、変法バース食塩水 (MBS) で 3 mL / 分において表面灌流した。3 M KCl で充填し戻されたガラス電極 (0.5 ~ 3メガオーム) を使用した。卵母細胞の膜電位を -60 mV で電圧固定した。

2) 卵母細胞を安定化するために、先の試験から得られた平均 EC_{20} GABA を 5 ~ 6 回適用した。各 GABA 適用の間に、卵母細胞を MBS で 5 ~ 10 分間洗浄した。

3) GABA 用量反応を行って、 EC_{20} GABA 値を得た。

【0602】

コントロール試験 (ジアゼパムまたはメチル 3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート)

10

20

30

40

50

- 1) 新たな卵母細胞を使用して、新たな試験を行った。
- 2) 卵母細胞を安定化するために、 EC_{20} GABA を 5 ～ 6 回適用した。各 GABA 適用の間に、卵母細胞を MBS で 5 ～ 10 分間洗浄した。
- 3) EC_{20} GABA を適用することにより、電流 (I_{GABA}) を得た。卵母細胞を MBS で 5 ～ 10 分間洗浄した。
- 4) $1 \mu M$ ジアゼパムまたはメチル 3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート を 40 秒間、事前適用した後、 $1 \mu M$ ジアゼパムまたはメチル 3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート と EC_{20} GABA とを同時に適用することにより、 I_{test} を得た。 I_{test} を I_{GABA} で除算することにより、増強 (%) を得た。

【0603】

10

複数回の試験化合物

- 1) コントロール試験において、上記工程 1)、2) および 3) を繰り返す。
- 2) 第 1 の濃度の試験化合物を 40 秒間事前適用した後、同じ濃度の試験化合物と EC_{20} GABA との同時適用によって、 I_{test} を得た。 I_{test} を I_{GABA} で除算することにより、増強 (%) を得る。
- 3) 試験されたすべての卵母細胞を廃棄し、新たな卵母細胞を用いて、上記工程 1) および 2) を繰り返すことにより、第 2 の濃度の同じ化合物を試験した。各卵母細胞は、単一の試験化合物に対する 1 回の濃度試験だけに使用した。これらの工程を他の試験化合物に対しても繰り返した。

【0604】

20

いくつかの実施形態において、本願の化合物は、200 nM 未満、180 nM 未満、150 nM 未満または 100 nM 未満の $\alpha 5$ 含有 GABA_A R の結合親和性 (K_i によって表される) を有する。いくつかの実施形態において、本願の化合物は、50 nM 未満の $\alpha 5$ 含有 GABA_A R の結合親和性 (K_i によって表される) を有する。いくつかの実施形態において、本願の化合物は、10 nM 未満の $\alpha 5$ 含有 GABA_A R の結合親和性 (K_i によって表される) を有する。

【0605】

いくつかの実施形態において、本願の化合物は、 $\alpha 1$ 含有 GABA_A R よりも $\alpha 5$ 含有 GABA_A R に対して選択的である。いくつかの実施形態において、本願の化合物は、 $\alpha 1$ 含有 GABA_A R よりも $\alpha 5$ 含有 GABA_A R に対して 50 倍超、100 倍超、500 倍超または 1000 倍超選択的である。

30

【0606】

いくつかの実施形態において、本願の化合物は、500 nM 未満、100 nM 未満または 50 nM 未満の $\alpha 5$ 含有 GABA_A R の EC_{50} を有する。いくつかの実施形態において、本願の化合物は、25 nM 未満の $\alpha 5$ 含有 GABA_A R の EC_{50} を有する。

【0607】

いくつかの実施形態において、本願の化合物は、100 nM において、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R を 10 % 超、25 % 超、50 % 超または 75 % 超増強する。いくつかの実施形態において、本願の化合物は、1000 nM において、 $\alpha 5$ 含有 GABA_A R を 10 % 超、25 % 超、50 % 超または 75 % 超増強する。

40

【0608】

結合活性試験および PAM 機能活性試験のスクリーニング結果を下記の表 1 および 2 にまとめる。

【0609】

以下の表 1 に、本発明の化合物に関連する GABA $\alpha 5$ 結合 K_i の範囲を示す：

【表 1 - 1】

表 1

GABA α 5 結合Ki値 (nM)		
< 99 nM	100 – 1000 nM	> 1000 nM
化合物 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 44, 55, 101, 103, 105, 107, 108, 114, 128, 153, 158, 162, 163, 164, 166, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 179, 5, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 102, 104, 106, 111, 112, 118, 120, 126, 127, 130, 133, 137, 145, 147, 148, 149, 155, 156, 157, 160, 165, 168, 178, 45, 46, 109, 122, 129, 132, 150, 151, 159, 161, 167, 176, 180-190, 194-199, 202, 203, 205-210, 216, 217, 218, 222, 223-227, 230, 232, 233, 235,	化合物 50, 110, 113, 115, 119, 124, 125, 134, 136, 138, 139, 141, 143, 144, 146, 170, 191, 200, 201, 219, 220, 237, 240, 246, 247, 248, 265-267, 273, 274, 281, 283, 284, 286, 287, 292, 297- 300, 303	化合物 116, 117, 121, 123, 131, 135, 140, 142, 143, 152, 154, 192, 193, 204, 221, 229, 231, 234, 239, 250-253, 262, 272, 279

10

20

30

【表 1 - 2】

236, 238, 241-245, 249, 254-261, 263, 264, 268-271, 275- 278, 280, 282, 285, 288-291, 293-296, 301, 302, 304		

40

【0 6 1 0】

以下の表 2 に、本発明の化合物に関連する G A B A α 5 の機能的な増強の範囲を示す：

【表 2】

表 2

GABA α 5 機能的データ	
20 – 49% @ 100 nM	> 50% @ 100 nM
化合物 1, 2, 9, 11, 48, 45, 55, 109, 110, 111, 118, 120, 126, 127, 128, 130, 132, 137, 147, 148, 153, 155, 158, 162, 163, 175, 180-184, 187-189, 191, 195, 196, 198, 199, 202, 203, 205, 207, 210, 212, 213, 222, 224, 225, 226, 238, 243, 249, 254-257, 264, 290, 293	化合物 113, 114, 145, 149, 160, 171, 172, 173, 174, 176, 177, 178, 179, 185, 186, 194, , 271

10

【0611】

選択された本発明の化合物は、GABA α 1、GABA α 2 または GABA α 3 に対して > 10 倍の結合選択性を示す。

20

実施例 107：高齢障害（A I）ラットにおけるメチル 3，5-ジフェニルピリダジンを 4-カルボキシレートの効果

【0612】

van Niel ら、J. Med. Chem. 48：6004-6011（2005）における化合物番号 6 に対応するメチル 3，5-ジフェニルピリダジンを 4-カルボキシレートは、選択的な α 5 含有 GABA_A R アゴニストである。それは、+27（EC₅₀）という α 5 インビトロ有効性を有する。高齢障害ラットにおけるメチル 3，5-ジフェニルピリダジンを 4-カルボキシレートの効果を、RAM タスクを用いて調べた。さらに、 α 5 含有 GABA_A レセプターにおけるメチル 3，5-ジフェニルピリダジンを 4-カルボキシレートによるレセプター占有も調べた。

30

（A）放射状迷路（RAM）行動タスクを用いた、高齢障害ラットにおけるメチル 3，5-ジフェニルピリダジンを 4-カルボキシレートの効果

【0613】

高齢障害（A I）ラットのインビボ空間記憶保持に対するメチル 3，5-ジフェニルピリダジンを 4-カルボキシレートの効果を、ビヒクルコントロールおよび 4 つの異なる投与量レベルのメチル 3，5-ジフェニルピリダジンを 4-カルボキシレート（0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg および 3 mg/kg，ip）を用いる放射状迷路（RAM）行動タスクにおいて評価した。RAM 行動タスクを 8 匹の A I ラットにおいて行った。5 つすべての処置条件（ビヒクルおよび 4 つの投与量レベル）を、8 匹のラットすべてにおいて試験した。

40

【0614】

使用した RAM 装置は、等距離で配置された 8 本の走路からなる。高架式迷路の走路（幅 7 cm × 長さ 75 cm）が、八角形の中央プラットフォーム（直径 30 cm，高さ 51.5 cm）の各面から突き出ている。走路上の透明な側壁は、10 cm の高さであり、65° の角度に折り曲げられていることにより、くぼみが形成されている。食物のウェル（直径 4 cm，深さ 2 cm）が、各走路の遠位末端に配置されていた。Froot LoopsTM（Kellogg Company）を報酬として使用した。任意の走路への進入を妨げるために、PlexiglasTM で構築されたブロック（高さ 30 cm × 幅 12 cm）を置くことができた。また、その装置の周囲に数多くの追加の迷路の手がかり

50

を提供した。

【0615】

A I ラットをはじめに事前訓練試験に供した (Chappel l ら、Neuropharmacology 37:481-487, 1998)。その事前訓練試験は、順化期 (4日間)、標準的なウィーンシフト (win-shift) タスクに対する訓練期 (18日間) および実験者が指定するあるサブセットの走路 (例えば、5本の走路が通行可能であり、3本の走路が遮断される) を提示する間に短い遅延時間を課す別の訓練期 (14日間)、ならびに8方向のウィーンシフトタスク (すなわち、8本すべての走路が通行可能である) の完了からなった。

【0616】

順化期では、4日間連続でラットを、8分間のセッションの間に迷路に慣れさせた。これらの各セッションでは、食物の報酬をRAM上に、はじめに、中央プラットフォーム上および走路上に点在させ、次いで、徐々に走路に閉じ込めた。この順化期の後、標準的な訓練プロトコルを用いた。そのプロトコルでは、食物ペレットを各走路の末端に置いた。ラットに対して18日間にわたって毎日1回の試行を行った。8つすべての食物ペレットを得たとき、または16回の選択を行ったときもしくは15分が経過したとき、毎日の各試行を終了した。この訓練期が完了した後、第2の訓練期を行った。第2の訓練期では、試行の間に短い遅延時間を課すことによって、記憶の要求を増加させた。各試行のはじめに、8方向迷路の3本の走路を遮断した。ラットは、試行のこの最初の「情報期」の間に立入り許された5本の走路上の食物を得ることが可能だった。次いで、ラットは、60秒間、迷路から取り出され、その間に、迷路上の障壁を取り除いて8本すべての走路に立入りを可能にした。次いで、ラットは、中央プラットフォームに戻され、この試行の「記録検査」期の間、残りの食物の報酬を得ることが可能だった。遮断された走路がどれであるかおよびその配置は、試行ごとに变化させた。

【0617】

A I ラットが記録検査期の間に犯す「誤り」の数を追跡した。それらのラットが、その試行の遅延時間の前の構成部分において食物がすでに回収された走路に進入した場合、または遅延時間後のセッションにおいて、すでに訪れていた走路に再訪した場合、その試行において誤りが生じた。

【0618】

事前訓練試験が完了した後、情報期 (いくつかの遮断された走路の提示) と記録検査 (すべての走路の提示) との間の遅延時間の間隔をさらに延長して、すなわち、2時間の遅延時間の試行にラットを供した。遅延時間の間隔の間、ラットは、試験室内の迷路のそばで、個別のホームケージ内のカート上に置かれた。毎日の試行の30~40分前に、A I ラットを以下の5つの条件: 1) ビヒクルコントロール-5%ジメチルスルホキシド、2) 5%ポリエチレングリコール300および70%蒸留水; 3) 0.1mg/kgのメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート; 4) 0.3mg/kgのメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート; 5) 1mg/kgのメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート; および6) 3mg/kgのメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートのうちの1回の腹腔内 (i. p.) 注射による注射で前処置した。注射は、休薬日をはさんで1日おきに行った。各A I ラットを、試験期間内に5つすべての条件で処置した。任意の潜在的なバイアスを相殺するために、上昇-下降用量シリーズ (ascending-descending dose series) を用いて、すなわち、一連の用量を、まずは昇順で投与し、次いで降順で繰り返して、薬物の効果を評価した。ゆえに、各用量は、2回測定された。

【0619】

パラメトリック統計学 (対応のあるt検定) を用いて、種々の用量のメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートおよびビヒクルコントロールの状況における、2時間の遅延時間バージョンのRAMタスクにおけるA I ラットの記録検査の成績を比較した (図1を参照のこと)。試行中に生じた誤りの平均数は、ビヒクルコントロールを

10

20

30

40

50

使用したとき（誤りの平均数±平均値の標準誤差（SEM）＝ 3.13 ± 0.62 ）よりも、 3 mg/kg のメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート処置において有意に少なかった（誤りの平均数±SEM＝ 1.31 ± 0.40 ）。ビヒクルコントロール処置と比べて、メチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートは、 3 mg/kg において記憶の能力を有意に改善した（ $t(7) = 4.233$, $p = 0.004$ ）。

【0620】

AIラットを 0.3 mg/kg の $\alpha 5$ 含有GABA_A RインバースアゴニストであるTB21007で同時に処置したとき、 3 mg/kg の治療用量は、無効になった。TB21007/メチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート併用処置（ 0.3 mg/kg のTB21007と 3 mg/kg のメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートとの併用）を用いたときのラットが犯した誤りの平均数は、 2.88 ± 1.32 であり、ビヒクルコントロールで処置されたラット（ 3.13 ± 1.17 という誤りの平均数）と差が無かった。したがって、空間記憶に対するメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートの効果は、GABA_A $\alpha 5$ レセプター依存的效果である（図1を参照のこと）。

（B） $\alpha 5$ 含有GABA_Aレセプター占有に対するメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートの効果

動物

【0621】

成体雄Long Evansラット（ $265 \sim 295 \text{ g}$, Charles River, Portage, MI, $n = 4$ /群）をGABA_A $\alpha 5$ レセプター占有研究のために使用した。ラットを、12:12明期/暗期において、換気されたステンレス鋼ラック内に個別に収容した。食物および水は、自由に入手可能であった。行動的に活性な用量での化合物の曝露を評価するさらなる研究では、若齢または高齢のLong Evansラット（ $n = 2 \sim 4$ /群）をこれらの研究のために使用した。

化合物

【0622】

Ro15-4513を、海馬および小脳におけるGABA_A $\alpha 5$ レセプター部位に対するレセプター占有（RO）トレーサーとして使用した。他のアルファサブユニット含有GABA_Aレセプターと比べたときのGABA_A $\alpha 5$ レセプターに対するRo15-4513の選択性に基づいて、ならびにRo15-4513が、動物およびヒトにおけるGABA_A $\alpha 5$ RO研究に対して首尾よく使用されているので（例えば、Lingford-Hughesら、J. Cereb. Blood Flow Metab. 22:878-89（2002）；Pymら、Br. J. Pharmacol. 146:817-825（2005）；およびMaedaら、Synapse 47:200-208（2003）を参照のこと）、Ro15-4513をトレーサーとして選択した。Ro15-4513（ $1 \mu\text{g/kg}$ ）を25%ヒドロキシループロピルベーターシクロデキストリンに溶解し、RO評価の20分前にi.v.投与した。メチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート（ $0.1 \sim 10 \text{ mg/kg}$ ）は、Nox Pharmaceuticals（India）によって合成され、それを25%ヒドロキシループロピルベーターシクロデキストリンに溶解し、トレーサー注射の15分前にi.v.投与した。溶解度の限度に起因して 1 ml/kg の体積で投与された最高用量のメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート（ 10 mg/kg ）の場合を除いて、化合物は、 0.5 ml/kg の体積で投与した。

組織の調製および解析

【0623】

トレーサー注射の20分後に、ラットを頸椎脱臼によって屠殺した。速やかに全脳を取り出し、滅菌水で軽くすすいだ。体幹の血液を、EDTAでコーティングされたエッペンドルフチューブに回収し、研究が完了するまで濡れた氷の上で保管した。海馬および小脳

を切除し、1.5 ml エッペンドルフチューブ内で保管し、組織抽出まで濡れた氷の上で保管した。薬物無処置ラットでは、ブランクサンプルおよび検量線サンプルを調製する際に使用するために6つの皮質脳組織サンプルを回収した。

【0624】

各サンプルに、組織サンプルの重量の4倍の体積の、0.1%ギ酸を含むアセトニトリルを添加した。検量線(0.1~30 ng/g)サンプルの場合、計算された体積の標準物質は、アセトニトリルの体積を減少させた。そのサンプルをホモジナイズし(Fast Prep-24, Lysing Matrix D; 5.5 m/s、60秒、または音波プローブディスメンブレーターを使用して7~8ワットの力; Fisher Scientific)、14,000 rpmで16分間遠心分離した。その(100 µl)上清溶液を300 µlの滅菌水(pH 6.5)によって希釈した。次いで、この溶液を十分に混合し、LC/MS/MSによってRo15-4513(トレーサー)およびメチル3,5-ジフェニルピリダジンを4-カルボキシレートについて分析した。

10

【0625】

血漿曝露の場合は、血液サンプルを14,000 rpmで16分間遠心分離した。遠心分離後、各サンプルからの50 µlの上清(血漿)を、200 µlのアセトニトリル+0.1%ギ酸に添加した。検量線(1~1000 ng/ml)サンプルの場合、計算された体積の標準物質は、アセトニトリルの体積を減少させた。サンプルを超音波ウォーターバス内で5分間、超音波処理した後、16,000 RPMで30分間遠心分離した。各サンプルバイアルから100 µlの上清を取り出し、新しいガラスオートサンプルバイアルに入れた後、300 µlの滅菌水(pH 6.5)を添加した。次いで、この溶液を十分に混合し、LC/MS/MSによってメチル3,5-ジフェニルピリダジンを4-カルボキシレートについて分析した。

20

【0626】

海馬(GABA_A α5レセプターの密度が高い領域)における占有を小脳(GABA_A α5レセプターの密度が低い領域)における占有と比較する比率法によって、およびさらに、完全占有を定義するために高用量のGABA_A α5ネガティブアロステリックモジュレーターL-655,708(10 mg/kg, i.v.)によって、レセプター占有を測定した。

【0627】

ビヒクルを投与した後、1 µg/kg, i.v.のRo15-4513のトレーサーを投与することにより、小脳(0.36±0.02 ng/g)と比べて海馬(1.93±0.05 ng/g)において>5倍高いレベルのRo15-4513がもたらされた。メチル3,5-ジフェニルピリダジンを4-カルボキシレート(0.01~10 mg/kg, i.v.)は、Ro15-4513の小脳レベルに影響せずに(図2)、海馬においてRo15-4513の結合を用量依存的に減少させ、10 mg/kg, i.v.の用量は、>90%占有を示した(図3)。ROを算出する両方の方法が、非常によく似た結果をもたらした、メチル3,5-ジフェニルピリダジンを4-カルボキシレートに対するED50値は、比率法に基づいたとき、1.8 mg/kgであるか、または占有を定義するためにL-755,608を使用したとき、1.1 mg/kgであった。

30

40

【0628】

メチル3,5-ジフェニルピリダジンを4-カルボキシレート曝露は、血漿と海馬の両方において0.01 mg/kg, i.v.において定量限界未満(BQL)であったが、0.1 mg/kg, i.v.では海馬において低レベルで検出可能だった(表3を参照のこと)。海馬の曝露は、0.1~1 mg/kg, i.v.の用量において10倍増加として線形であり、12倍の曝露の増加をもたらした。1から10 mg/kg, i.v.に用量を増加させるだけで、曝露が約5倍増加した。血漿曝露は、用量が1から10 mg/kg, i.v.に増加すると、12倍増加した。

【表 3】

表3:メチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート(0.01~10mg/kg, i.v.)による%GABA_A 5レセプター占有。若齢Long Evansラットにおける処置群別のメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートの海馬および血漿曝露。

用量 (mg/kg, i.v.)	%RO (L-655,708 方法) (SEM)	%RO (比率法) (SEM)	血漿 ng/mL (SEM)	海馬 ng/g (SEM)
0.01	19.2 (11.1)	15.7 (9.1)	BQL	BQL
0.1	16.4 (4.9)	13.4 (4.0)	BQL	14.6 (3.5)
1	38.5 (11.2)	31.5 (9.1)	62.8 (6.1)	180.0 (10.3)
10	110.0 (6.6)	90.2 (5.4)	763.5 (85.7)	947.2 (51.3)

10

【0629】

認知研究における行動的に妥当な用量での曝露を測定するために、さらなる研究を高齢のLong-Evansラットにおいて行った。若齢Long-Evansラットにおいて行われたレセプター占有研究との橋渡しをするために、若齢Long-Evansラットにおける曝露もまた測定した。若齢および高齢のLong-Evansラットにおける曝露は、比較的似ていた(表4, 図4)。用量を1から3mg/kg, i.p.に3倍増加させると、海馬と血漿の両方で、若齢および高齢ラットにおいて、用量に比例した増加より大きい曝露の増加がもたらされ、増加は、4.5~6.6倍の範囲であった。

20

【表 4】

表4:処置群別の若齢Long Evansラットにおけるメチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートの海馬および血漿曝露

	若齢	若齢	高齢	高齢
用量 (mg/kg, ip)	海馬 ng/g (SEM)	血漿 ng/mL (SEM)	海馬 ng/g (SEM)	血漿 ng/mL (SEM)
1	25.9 (1.7)	20.0 (1.4)	38.8 (21.7)	45.2 (29.6)
3	129.1 (22.4)	132.9 (19.5)	177.5 (19.5)	196 (18.2)

30

【0630】

このRO研究において、海馬における180ng/gの曝露(1mg/kg, i.v.)は、ROを測定するために使用される方法に応じて32~39%レセプター占有に相当した。この曝露は、3mg/kg, i.p.での高齢ラットにおいて観察されるものに匹敵することから、30~40%ROが、このモデルにおいて認知有効性に必要であることが示唆される。

40

【0631】

これらの研究は、メチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートが、GABA_A 5レセプター占有を用量依存的に増加させることを実証した。メチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートは、>1の脳/血漿比という良好な脳曝露も示した。これらの研究は、メチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレートが、GABA_A 5サブタイプレセプターにおける正のアロステリック調節によってその認知向上効果をもたらしていたことをさらに実証した。

50

実施例108：高齢障害（A I）ラットにおけるエチル3-メトキシ-7-メチル-9-H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレートの効果

【0632】

Acher mannら、Bio org. Med. Chem. Lett., 19:5746-5752 (2009)における化合物番号49に対応するエチル3-メトキシ-7-メチル-9-H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレートは、選択的な α 5含有GABA_A Rアゴニストである。

【0633】

高齢障害（A I）ラットにおけるインビボ空間記憶保持に対するエチル3-メトキシ-7-メチル-9-H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレートの効果を、ビヒクルコントロール（25%シクロデキストリン、これを3回試験した：上昇／下降シリーズの最初、中間および終わりに）および6つの異なる用量レベル（0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kgおよび30mg/kg、各用量を2回試験した）のエチル3-メトキシ-7-メチル-9-H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレートを使用して、実施例107（A）に記載されたようなタスクに本質的に似ている放射状迷路（RAM）行動タスクにおいて評価した。同じビヒクルコントロールおよび同じ

【0634】

パラメトリック統計学（対応のあるt検定）を用いて、種々の用量のエチル3-メトキシ-7-メチル-9-H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレートおよびビヒクルコントロールの状況における、4時間の遅延時間バージョンのRAMタスクにおけるA Iラットの記録検査の成績を比較した（図5を参照のこと）。ビヒクルコントロール処置に比べて、エチル3-メトキシ-7-メチル-9-H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレートは、3mg/kg（ $t(7) = 4.13$, $p = 0.004$ または $t(7) = 3.08$, $p = 0.018$ ）および10mg/kg（ $t(7) = 2.82$, $p = 0.026$ ）において記憶能力を有意に改善した。

【0635】

α 5含有GABA_A レセプター占有に対するエチル3-メトキシ-7-メチル-9-H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレートの効果も、実施例107（B）（上記を参照のこと）に記載されたものと本質的に似ている手順に従って調べた。この研究から、エチル3-メトキシ-7-メチル-9-H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレート（0.01~10mg/kg, i.v.）が、海馬におけるRo15-4513の結合をRo15-4513の小脳レベルに影響せずに減少させ（図6）、10mg/kg, i.v.の用量が>90%占有を示すことが実証された（図7）。

実施例109：モーリス水迷路行動タスクを用いたときの高齢障害ラットにおける6,

10

20

30

40

50

6 ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンの効果

【0636】

Chambersら、J. Med. Chem. 46:2227-2240(2003)における化合物44に対応する6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンは、選択的な $\alpha 5$ 含有GABA_ARアゴニストである。

【0637】

高齢障害(AI)ラットのインビボ空間記憶保持に対する6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンの効果をモリス水迷路行動タスクにおいて評価した。水迷路は、迷路に対して新規のパターンセットで囲まれたプールである。この水迷路に対する訓練プロトコルは、海馬依存的であると示された改変水迷路タスク(de Hozら、Eur. J. Neurosci., 22:745-54, 2005; Steele and Morris, Hippocampus 9:118-36, 1999)に基づき得る。

【0638】

認知的に損なわれた高齢ラットの側脳室に片側性でカニューレを挿入した。定位座標は、ブレグマの1.0mm後方、正中線に対して1.5mm側方および頭蓋表面に対して3.5mm腹側だった。約1週間の回復の後、ラットを、水迷路において2日間(1日あたり6回の試行)、プールの表面の下に隠された水中に沈んだ逃避プラットフォームの位置を捜し当てるように事前訓練し、逃避プラットフォームの位置は、日ごと変化させた。事前訓練中は、脳室内(ICV)注入を行わなかった。

【0639】

事前訓練の後、ラットに、5 μ lのDMSO中の100 μ gの6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オン(n=6)またはビヒクルDMSO(n=5)のいずれかを、水迷路訓練および試験の40分前にICV注入した。訓練は、2日間の1日あたり8回の試験からなり、隠された逃避プラットフォームを同じ位置のままにした。ラットには、プラットフォームの位置を捜し当てるために60秒を与え、試行間には60秒間の間隔をあけた。それらのラットに対して、訓練終了の24時間後に、逃避プラットフォームを除去したプローブ試験(120秒)を行った。訓練を4つのブロックに分け、各ブロックにおいて4回の訓練試行を行った。

【0640】

ビヒクルおよび6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンで処置されたラットは、訓練の開始時には、ほぼ同時に逃避プラットフォームを見つけた(ブロック1)。この訓練ブロックでは、ビヒクルおよび6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンで処置されたラットの両方ともが、逃避プラットフォームを見つけるのに約24秒を費やした。しかしながら、6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンで処置されたラットは、訓練の終わり(ブロック4)には、ビヒクルのみで処置されたラットよりも上手に(すなわち、速く)プラットフォームを見つけることができた。ブロック4では、6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンで処置されたラットは、逃避プラットフォームを見つけるのに約9.6秒を費やしたのに対し、ビヒクルで処置されたラットは、約19.69秒を費やした。これらの結果から、6, 6ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)チオール-1-(チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4(5H)-オンが、ラットに

において水迷路タスクの学習を改善したと示唆される（図8（A）を参照のこと）。

【0641】

訓練の24時間後の検査試行では、逃避プラットフォームを除去した。ラットの探索／遊泳パターンを用いて、ラットの長期記憶を試験するために、試行前の訓練中に逃避プラットフォームが配置されていた位置をラットが記憶しているかを判定した。この試行では、「標的環状形」は、試行前の訓練中にプラットフォームが配置されていた領域の周りの、逃避プラットフォームのサイズの1.5倍の指定された領域である。「反対側環状形」は、標的環状形のサイズと同じサイズのコントロール領域であり、プール内の標的環状形と反対側に位置する。ラットが、良好な長期記憶を有している場合、そのラットは、試行前の訓練中にプラットフォームが存在した位置の周囲の領域（すなわち、「標的」環状形であって；「反対側」環状形ではない）を探索する傾向があり得る。「環状形で過ごした時間」は、ラットが標的環状形または反対側環状形の領域で費やした、秒を単位とする時間の長さである。環状形を「横断した回数」は、ラットが標的環状形または反対側環状形の領域を横断して遊泳した回数である。

10

【0642】

ビヒクルを投与したラットは、標的環状形と反対側環状形とにおいて同じ長さの時間を費やしたことから、これらのラットは、試行前の訓練中にプラットフォームが存在した位置を記憶していないとみられることが示唆された。対照的に、6, 6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オンで処置されたラットは、「反対側環状形」において費やした時間または「反対側環状形」を横断した回数と比べて、標的環状形において有意に長い時間を費やし、「標的環状形」をより頻繁に横断した。これらの結果から、6, 6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オンが、水迷路タスクにおいてラットの長期記憶を改善したことが示唆される（図8（B）および8（C）を参照のこと）。

20

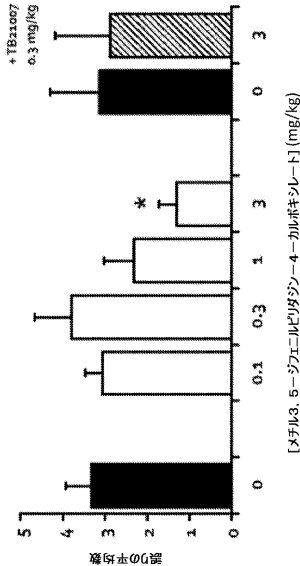
【0643】

本発明の化合物は、GABA_A α5レセプターに対してポジティブアロステリック調節効果を示した（例えば、実施例106を参照のこと）。これらの化合物は、GABA_A α5レセプターにおけるGABAの効果を増強し得る。ゆえに、本発明の化合物は、高齢障害動物（例えば、ラット）において、他のGABA_A α5レセプター選択的アゴニスト（例えば、メチル3, 5-ジフェニルピリダジン-4-カルボキシレート、エチル3-メトキシ-7-メチル-9H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピン-10-カルボキシレートおよび6, 6ジメチル-3-（3-ヒドロキシプロピル）チオ-1-（チアゾール-2-イル）-6, 7-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-4（5H）-オン）によってもたらされる効果（例えば、実施例28～30を参照のこと）と同様の認知増強効果をもたらすはずである。

30

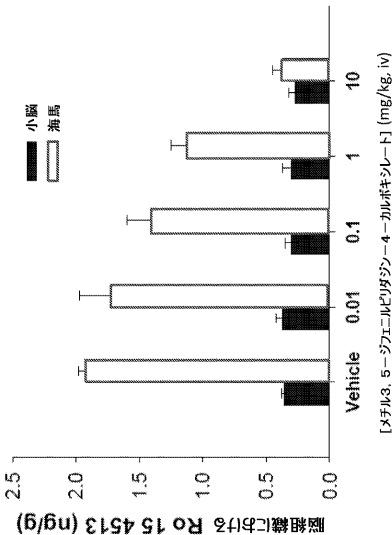
【図 1】

Figure 1



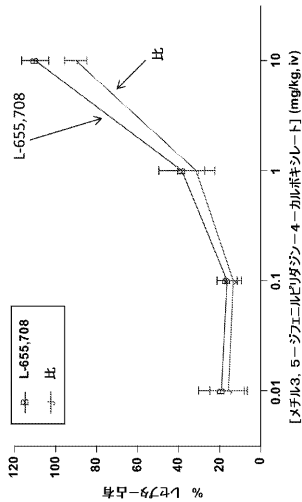
【図 2】

Figure 2



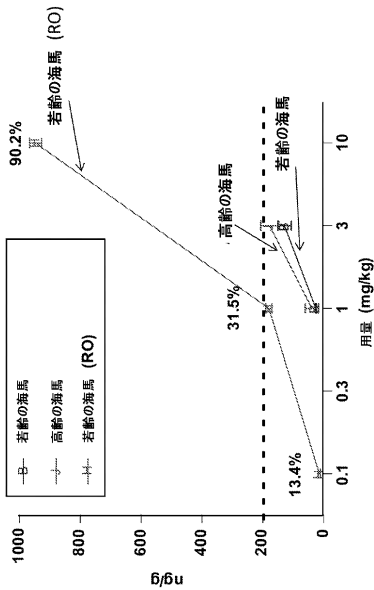
【図 3】

Figure 3



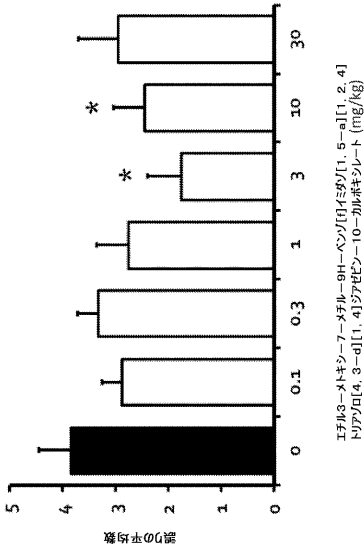
【図 4】

Figure 4



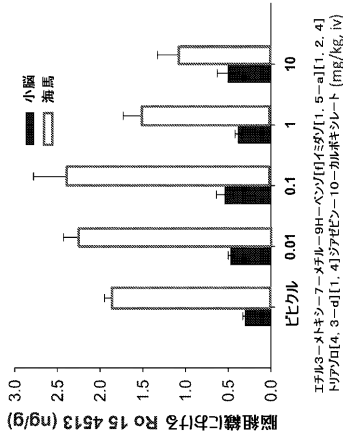
【図 5】

Figure 5



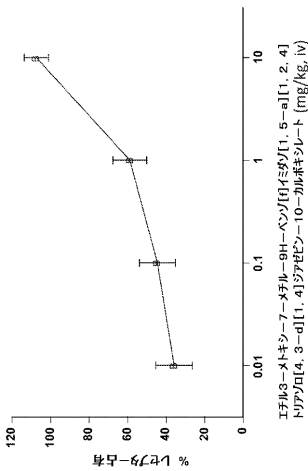
【図 6】

Figure 6



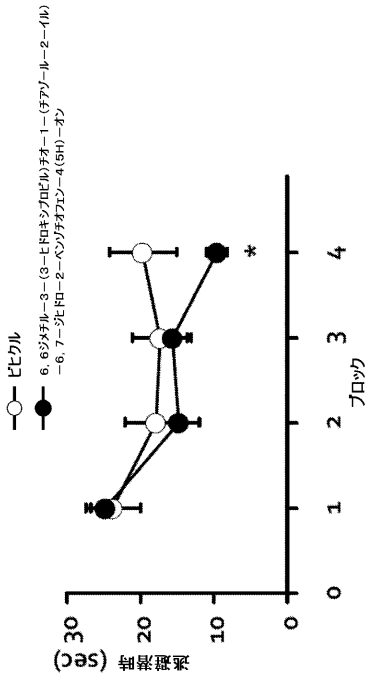
【図 7】

Figure 7

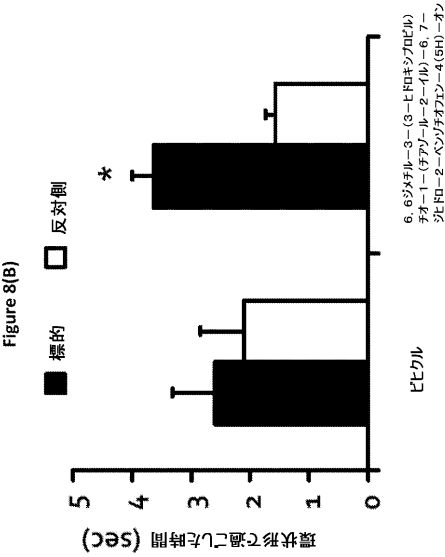


【図 8 A】

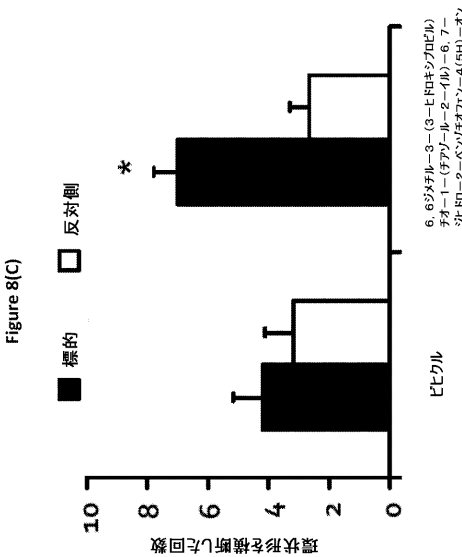
Figure 8(A)



【図 8 B】



【図 8 C】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/5513	(2006.01)	A 6 1 K 31/5513
A 6 1 K	31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K	31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27

- (72)発明者 メコネン, ブリュ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 5 2 5, ギルバーツビル, ウィンディール ロード 4 5 2
- (72)発明者 プテラ, ジョン エー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 1 0, クラークスバーグ, ローレンス スプリング ロード 6
- (72)発明者 フアン, ジアンシン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 0 1 8, ベスレヘム, 2 エヌディー アベニュー 5 3 2, 2 アールアール

審査官 ▲高▼岡 裕美

- (56)参考文献 特表2004-517070 (JP, A)
特表2013-542266 (JP, A)
特表2013-544808 (JP, A)
特表2009-511534 (JP, A)
特表2008-517011 (JP, A)
特表2008-523125 (JP, A)
特表2008-515941 (JP, A)
特表2008-517010 (JP, A)
特表2015-509935 (JP, A)
特開平05-202051 (JP, A)
特表2017-500334 (JP, A)
Achermann, Guido et al., Discovery of the imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine scaffold as a novel, poten, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009年, 19(19), 5746-5752.
Gerecke, Max et al., New tetracyclic derivatives of imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepines and of imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f], Heterocycles, 1994年, 39(2), 693-721.
Knust, Henner et al., The discovery and unique pharmacological profile of R04938581 and R04882224 as potent and selective, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009年, 19(20), 5940-5944.
Buettelmann, Bernd et al., Imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepines as a potent and highly selective GABAA $\alpha 5$ i, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009年, 19(20), 5958-5961.
Gharaghani, Sajjad et al., A structure-based QSAR and docking study on imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4,]benzodiazepin, Chemical Biology & Drug Design, 2011年, 78(4), 612-621.
Nguyen, Huy H. et al., Facile One-Pot Assembly of Imidazotriazolobenzodiazepines via I

- ndium(III)-Catalyzed Multicomponent R, *Organic Letters*, 2013年, 15(17), 4492-4495.
- Hussain, Mohd. Kamil; Ansari, Mohd. Imran; Kant, Ruchir; Hajela, Kanchan, Tandem C-2 Functionalization-Intramolecular Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: A Conve, *Organic Letters*, 2014年, 16(2), 560-563.
- Donald, James R. et al., Application of a Sequential Multicomponent Assembly Process/Huisgen Cycloaddition Strategy to the Pr, *ACS Combinatorial Science*, 2012年, 14(2), 135-143.
- Di Braccio, Mario et al., 1,5-Benzodiazepines XIV. Synthesis of new substituted 9H-bis-[1,2,4]triazolo[4,3-a:3',4'-d] [1,5]ben, *Il Farmaco*, 2005年, 60(2), 113-125.
- Korakas, Demetrios et al., Synthesis of novel pyrrolo[2,1-d][1,2,5]benzotriazepine, pyrrolo[2,1-e][1,3,6]benzotriazocine and py, *Tetrahedron*, 1996年, 52(32), 10751-10760.
- Essassi, E. M. et al., Research on 1,5-benzodiazepines. Synthesis of [4,3-a; 3,4-d]triazolo-1,5-benzodiazepines, *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, 1991年, 100(3), 277-86.
- El Youssoufi, Jawad et al., Glycosylated benzocycloheptadipyrazoles: a new class of water-soluble heterocyclic compounds, *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1997年, 134(6), 571-581.
- Alajarin, Mateo; Cabrera, Jose; Pastor, Aurelia; Villalgordo, Jose M., A new modular and flexible approach to [1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepines, *Tetrahedron Letters*, 2007年, 48(20), 3495-3499.
- Ried, Walter; Aboul-Fetouh, Saleh, Syntheses of new 1,3-diazepines, *Chemiker-Zeitung*, 1987年, 111(5), 179-80.
- Xiang, Jin-Bao; Zhu, Tong; Dang, Qun; Bai, Xu, Stereochemistry as a Tool in Deciphering the Processes of a Tandem Iminium Cyclization and Smiles Re, *Journal of Organic Chemistry*, 2010年, 75(23), 8147-8154

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAPLUS/REGISTRY (STN)