

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6601916号
(P6601916)

(45) 発行日 令和1年11月6日(2019.11.6)

(24) 登録日 令和1年10月18日(2019.10.18)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 401/06 (2006.01) C O 7 D 401/06
A 6 1 K 31/454 (2006.01) A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/513 (2006.01) A 6 1 K 31/513
C O 7 D 403/06 (2006.01) C O 7 D 403/06 C S P
A 6 1 K 31/403 (2006.01) A 6 1 K 31/403

請求項の数 44 (全 202 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-561780 (P2016-561780)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月6日(2015.4.6)
 (65) 公表番号 特表2017-510611 (P2017-510611A)
 (43) 公表日 平成29年4月13日(2017.4.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/024537
 (87) 国際公開番号 W02015/157182
 (87) 国際公開日 平成27年10月15日(2015.10.15)
 審査請求日 平成30年3月5日(2018.3.5)
 (31) 優先権主張番号 61/976,350
 (32) 優先日 平成26年4月7日(2014.4.7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 514284693
 シンクロニシティ ファーマ, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 951
 29, サンノゼ, プロスペクト ロード
 5205, ナンバー135-133
 (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

最終頁に続く

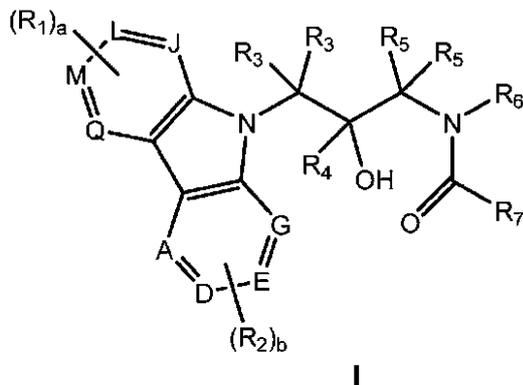
(54) 【発明の名称】 クリプトクロム調節薬としてのカルバゾール含有アミド、カルバメート、および尿素

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化95】



(式中

A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々は独立して、窒素または炭素であり；

R₁およびR₂の各々は、A、D、E、G、J、L、MまたはQが炭素のとき、独立して、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、トリフルオロメ

トキシ、アジド、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=O)-O-R_8$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-(C=O)-R_{10}$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-(NR_8R_9)O$ 、 $-S(O)_cNR_8R_9$ 、 $-S(O)_d(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-O-SO_2-R_8$ 、 $NR_8-S(O)_c$ 、 $-(CR_8R_9)_d(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルから選択され；

10

R_3 および R_5 の各々は独立して、水素、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=O)-O-R_8$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-S(O)_cNR_8R_9$ 、 $-S(O)_d(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-(CR_8R_9)_d(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルから選択され；

20

このとき、各 R_3 基は、任意に、4～12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

このとき、各 R_5 基は、任意に、4～12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

R_4 は、水素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=O)-O-R_8$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-(CR_8R_9)_d(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルから選択され；

30

このとき、 R_6 と R_7 が、ピロリジノン環、イミダゾリジノン環、7員の単環式または二環式の環、あるいは 10員の単環式または二環式の環として互いに連結されており、任意に、1つ以上のハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで置換されており；

40

R_8 、 R_9 および R_{10} の各々は独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_g(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_{11}R_{12})_g(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルから選択され；

前述の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキ

50

シル、 $-O-R_{15}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{15}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}R_{15}$ 、 $-NR_{11}OR_{12}$ 、 $-NR_{11}OR_{15}$ 、 $-S(O)_cNR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_cNR_{11}R_{15}$ 、 $-S(O)_d(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_dR_{15}$ 、 $-O-SO_2-R_{11}$ 、 $-O-SO_2-R_{15}$ 、 $-NR_{11}-S(O)_c$ 、 $-NR_{15}-S(O)_c$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルから独立して選択される1~3個の R_{14} 置換基で任意に置換されており；

10

前述の R_{14} の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、 $(CH_2)_eOH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、および $-NR_{11}R_{15}$ から独立して選択される1~3個の R_{16} 置換基で任意に置換されており；

20

前述の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{14} の $(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の窒素原子は独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルで任意に置換されており；

30

各 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立して、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R_{15} は、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $-(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルであり；

40

aおよびbは各々、独立して、1、2、3または4であり；

cは1または2であり；

dは0、1または2であり；そして

e、fおよびgは各々、独立して、0、1、2、3、4または5である）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項2】

A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々が炭素であり； R_1 および R_2 の各々が独立して、水素またはハロから選択され； R_4 が水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_3 と R_5 が水素であり； R_6 と R_7 がピロリジノン環として互いに連結されている、請求項1に記載の化合物。

50

【請求項3】

A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々が炭素であり；R₁およびR₂の各々が独立して、水素またはハロゲンから選択され；R₄が水素または(C₁~C₆)アルキルであり、R₃とR₅が水素であり；R₆とR₇がイミダゾリジノン環として互いに連結されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々が炭素であり；R₁およびR₂の各々が独立して、水素またはハロゲンから選択され；R₄が水素または(C₁~C₆)アルキルであり、R₃とR₅が水素であり；R₆とR₇が7員の単環式または二環式の環として互いに連結されている、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項5】

A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々が炭素であり；R₁およびR₂の各々が独立して、水素またはハロゲンから選択され；R₄が水素または(C₁~C₆)アルキルであり、R₃とR₅が水素であり；R₆とR₇が10員の単環式または二環式の環として互いに連結されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

2 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン；

20

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン；

(1 R, 4 S) - 2 - ((R) - 3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン；

(R) - 1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン；

(R) - 1 - ((R) - 3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

30

(S) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピロリジン - 2 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピロリジン - 2 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3, 3 - ジメチルピロリジン - 2 - オン；

40

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - エチルピロリジン - 2 - オン；

3 - シクロペンチル - 1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピロリジン - 2 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソプロピルピロリジン - 2 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ

50

- プロピル) - 3 - フェニルイミダゾリジン - 2 - オン ;
1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ
プロピル) - 3 - イソプロピルイミダゾリジン - 2 - オン ;
1 - シクロペンチル - 3 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イ
ル) - 2 - ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン - 2 - オン ;
1 - シクロプロピル - 3 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イ
ル) - 2 - ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン - 2 - オン ;
1 - シクロブチル - 3 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル
) - 2 - ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン - 2 - オン ;
1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - シク
ロブチルイミダゾリジン - 2 - オン ;
1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - シク
ロプロピルイミダゾリジン - 2 - オン ;
1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソ
プロピルイミダゾリジン - 2 - オン ;
3 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ
- 2 - メチルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1 H) - オン ;
3 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ
プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1 H) - オン ;
(1 S , 4 R) - 2 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9
- イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 -
オン ;
(1 S , 4 R) - 2 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロ
キシプロピル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オン ;
(1 R , 4 S) - 2 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロ
キシプロピル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オン ;
(1 R , 4 S) - 2 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロ
キシプロピル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オン ;
(R) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル)
- 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(S) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル)
- 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロ
ピル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(S) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロ
ピル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(R) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロ
ピル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(S) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル)
- 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(R) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル)
- 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(S) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロ
ピル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロ
ピル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン ;
(S) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル)
- 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン ;
(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロ
ピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン ;

(S) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン ;

(R) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン ;

(S) - 1 - ((S) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン ;

(R) - 1 - ((S) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン ;

(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン ;

(S) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン ;

(S) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン ;

(R) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン ; および

(S) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン ;

からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 7】

1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オンである、請求項 6 に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

2 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オンである、請求項 6 に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 9】

1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) イミダゾリジン - 2 - オンである、請求項 6 に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 10】

(1 R , 4 S) - 2 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オンである、請求項 6 に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 11】

(R) - 1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) イミダゾリジン - 2 - オンである、請求項 6 に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 12】

(R) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オンである、請求項 6 に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 13】

(S) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オンである、請求項 6 に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

(R) - 1 - ((R) - 3 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オンである、請求項 6 に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 15】

A、D、E、G、J、L、M、および Q が炭素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R₁ および R₂ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R₁ および R₂ がフッ素であり、そして a および b が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R₃ および R₅ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R₃、R₄ および R₅ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

R₆ および R₇ が連結して、任意に置換されたピロリジノン環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R₆ および R₇ が連結して、任意に置換されたイミダゾリジノン環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

R₆ および R₇ が連結して、任意に置換された 7 員の単環式または二環式の環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

R₆ および R₇ が連結して、任意に置換された 10 員の単環式または二環式の環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

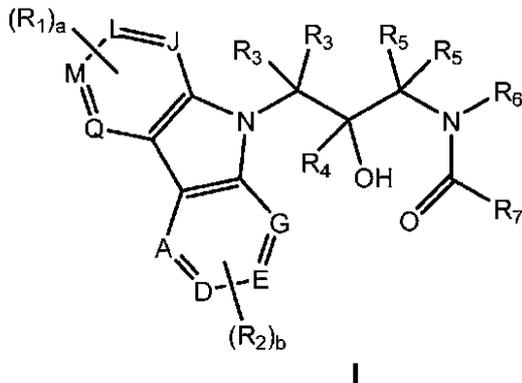
【請求項 24】

R₆ および R₇ により形成される環が、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、C₃ ~ C₆ シクロアルカン、またはフェニル基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

式 I

【化 95A】



(式中)

A、D、E、G、J、L、M および Q の各々は、炭素であり；

R₁ および R₂ の各々は、独立して、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、-(C=O)-R₈、-(C=O)-O-R₈、-O-(C=O)-R₈、-NR₈

10

20

30

40

50

(C=O) - R₁₀、 - (C=O) - NR₈R₉、 - NR₈R₉、 - NR₈OR₉、 - S(O)_cNR₈R₉、 - S(O)_d(C₁~C₈)アルキル、 - O-SO₂-R₈、 NR₈-S(O)_c、 - (CR₈R₉)_d(3~10)員のシクロアルキル、 - (CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 および - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリルから選択され；

10

R₃およびR₅の各々は独立して、水素、シアノ、 - CF₃、 - CHF₂、 - CH₂F、 (C₁~C₆)アルキル、 (C₂~C₆)アルケニル、 (C₂~C₆)アルキニル、 - (C=O)-R₈、 - (C=O)-O-R₈、 - (C=O)-NR₈R₉、 - S(O)_cNR₈R₉、 - S(O)_d(C₁~C₈)アルキル、 - (CR₈R₉)_d(3~10)員のシクロアルキル、 - (CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 および - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリルから選択され；

20

このとき、各R₃基は、任意に、4~12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

このとき、各R₅基は、任意に、4~12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

R₄は、水素、 - CF₃、 - CHF₂、 - CH₂F、 (C₁~C₆)アルキル、 (C₂~C₆)アルケニル、 (C₂~C₆)アルキニル、 - (C=O)-R₈、 - (C=O)-O-R₈、 - (C=O)-NR₈R₉、 - (CR₈R₉)_d(3~10)員のシクロアルキル、 - (CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 および - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリルから選択され；

30

このとき、R₆とR₇が、ピペリジノン環として互いに連結されており、任意に、1つ以上のハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、または(C₆~C₁₀)アリールで置換されており；

R₈、R₉およびR₁₀の各々は独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、 - (CR₁₁R₁₂)_e(3~10)員のシクロアルキル、 - (CR₁₁R₁₂)_g(C₆~C₁₀)アリール、 および - (CR₁₁R₁₂)_g(4~10)員のヘテロシクリルから選択され；

40

前述のR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀の(C₁~C₆)アルキル、(3~10)員のシクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリールおよび(4~10)員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、 - CF₃、 - CHF₂、 - CH₂F、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシル、 - O-R₁₅、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、 - (C=O)-R₁₁、 - (C=O)-R₁₅、 - (C=O)-O-R₁₁、 - (C=O)-O-R₁₅、 - O-(C=O)-R₁₁、 - O-(C=O)-R₁₅、 - NR₁₁(C=O)-R₁₃、 - (C=O)-NR₁₁

50

$R_{11}R_{12}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{15}$ 、 $-(NR_{11}R_{12})_e$ 、 $-(NR_{11}R_{15})_e$ 、 $-(NR_{11}OR_{12})_e$ 、 $-(NR_{11}OR_{15})_e$ 、 $-(S(O))_cNR_{11}R_{12}$ 、 $-(S(O))_cNR_{11}R_{15}$ 、 $-(S(O))_d(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(S(O))_dR_{15}$ 、 $-O-SO_2-R_{11}$ 、 $-O-SO_2-R_{15}$ 、 $-(NR_{11}-S(O))_c$ 、 $-(NR_{15}-S(O))_c$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3\sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6\sim C_{10})$ アリーール、 $-(CR_{11}R_{12})_e(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6\sim C_{10})$ アリーール、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(C_6\sim C_{10})$ アリーール、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(C_6\sim C_{10})$ アリーール、および $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1～3 個の R_{14} 置換基で任意に置換されており；

前述の R_{14} の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(3\sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリーールおよび $(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、 $(CH_2)_eOH$ 、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(NR_{11}(C=O)-R_{13})_e$ 、 $-(NR_{11}R_{12})_e$ 、 $-(NR_{11}R_{12})_e$ 、および $-(NR_{11}R_{15})_e$ から独立して選択される 1～3 個の R_{16} 置換基で任意に置換されており；

前述の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{14} の $(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の窒素原子は独立して、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3\sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6\sim C_{10})$ アリーール、 $-(CR_{11}R_{12})_e(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6\sim C_{10})$ アリーール、または $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルで任意に置換されており；

各 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立して、水素または $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり；

R_{15} は、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3\sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6\sim C_{10})$ アリーール、または $-(CR_{11}R_{12})_e(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルであり；

a および b は各々、独立して、1、2、3 または 4 であり；

c は 1 または 2 であり；

d は 0、1 または 2 であり；そして

e、f、および g は各々、独立して、0、1、2、3、4 または 5 である）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 26】

R_1 および R_2 が各々、水素またはハロである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R_3 、 R_4 および R_5 は各々、独立して、水素およびメチルから選択される、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 28】

前記化合物が、以下：

1 - (3 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 2 - オン (1)；

10

20

30

40

50

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メトキシピペリジン - 2 - オン (6 0) ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルピペリジン - 2 - オン (6 1) ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン (6 2) ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 6 - メチルピペリジン - 2 - オン (6 3) ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチルピペリジン - 2 - オン (6 4) ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 2 - オン (6 6) ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 2 - オン (6 9) ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピペリジン - 2 - オン (7 0) ;

(S) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン (1 2 9) ;

(S) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン (1 3 0) ;

(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン (1 3 1) ;

(S) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン (1 3 2) ;

(R) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン (1 3 3) ; および

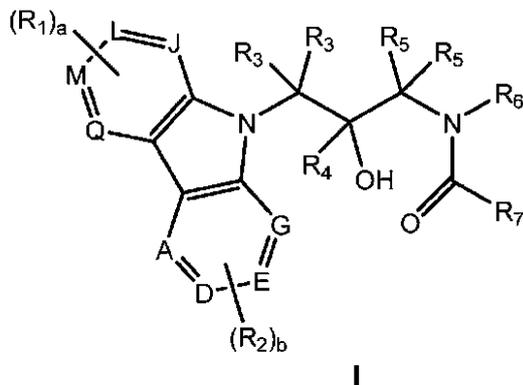
(R) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン (1 3 4)

から選択される、請求項 2 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 2 9】

式 1 :

【化 9 5 B】



(式中)

A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々は、炭素であり；

R₁およびR₂の各々は、フルオロであり；

R₃およびR₅の各々は独立して、水素、シアノ、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、-

10

20

30

40

50

(C=O) - R₈、 - (C=O) - O - R₈、 - (C=O) - NR₈R₉、 - S(O)_c NR₈R₉、 - S(O)_d(C₁~C₈)アルキル、 - (CR₈R₉)_d(3~10)員のシクロアルキル、 - (CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、および - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリルから選択され；

このとき、各R₃基は、任意に、4~12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

このとき、各R₅基は、任意に、4~12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

R₄は、水素、 - CF₃、 - CHF₂、 - CH₂F、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、 - (C=O) - R₈、 - (C=O) - O - R₈、 - (C=O) - NR₈R₉、 - (CR₈R₉)_d(3~10)員のシクロアルキル、 - (CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_f(C=O)(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₈R₉)_eO(CR₈R₉)_f(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(C₆~C₁₀)アリール、および - (CR₈R₉)_fS(O)_d(CR₈R₉)_e(4~10)員のヘテロシクリルから選択され；

このとき、R₆とR₇が、飽和ピリミジノン環として互いに連結されており、任意に、1つ以上の八口、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、または(C₆~C₁₀)アリールで置換されており；

R₈、R₉およびR₁₀の各々は独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、 - (CR₁₁R₁₂)_e(3~10)員のシクロアルキル、 - (CR₁₁R₁₂)_g(C₆~C₁₀)アリール、および - (CR₁₁R₁₂)_g(4~10)員のヘテロシクリルから選択され；

前述のR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀の(C₁~C₆)アルキル、(3~10)員のシクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリールおよび(4~10)員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々が八口、シアノ、ニトロ、 - CF₃、 - CHF₂、 - CH₂F、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシル、 - O - R₁₅、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、 - (C=O) - R₁₁、 - (C=O) - R₁₅、 - (C=O) - O - R₁₁、 - (C=O) - O - R₁₅、 - O - (C=O) - R₁₁、 - O - (C=O) - R₁₅、 - NR₁₁(C=O) - R₁₃、 - (C=O) - NR₁₁R₁₂、 - (C=O) - NR₁₁R₁₅、 - NR₁₁R₁₂、 - NR₁₁R₁₅、 - NR₁₁OR₁₂、 - NR₁₁OR₁₅、 - S(O)_cNR₁₁R₁₂、 - S(O)_cNR₁₁R₁₅、 - S(O)_d(C₁~C₆)アルキル、 - S(O)_dR₁₅、 - O - SO₂ - R₁₁、 - O - SO₂ - R₁₅、 - NR₁₁ - S(O)_c、 - NR₁₅ - S(O)_c、 - (CR₁₁R₁₂)_e(3~10)員のシクロアルキル、 - (CR₁₁R₁₂)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₁₁R₁₂)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₁₁R₁₂)_f(C=O)(CR₁₁R₁₂)_e(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₁₁R₁₂)_f(C=O)(CR₁₁R₁₂)_e(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₁₁R₁₂)_eO(CR₁₁R₁₂)_f(C₆~C₁₀)アリール、 - (CR₁₁R₁₂)_eO(CR₁₁R₁₂)_f(4~10)員のヘテロシクリル、 - (CR₁₁R₁₂)_fS(O)_d(CR₁₁R₁₂)_e(C₆~C₁₀)アリール、および - (CR₁₁R₁₂)_fS(O)_d(CR₁₁R₁₂)_e(4~10)員のヘテロシクリルから独立し

10

20

30

40

50

て選択される 1 ~ 3 個の R_{14} 置換基で任意に置換されており；

前述の R_{14} の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、(3 ~ 10) 員のシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリールおよび (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、(CH_2)_e OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、および $-NR_{11}R_{15}$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の R_{16} 置換基で任意に置換されており；

前述の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{14} の (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルの任意の窒素原子は独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e$ (3 ~ 10) 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_e$ (4 ~ 10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f$ ($C=O$) ($CR_{11}R_{12})_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、または $-(CR_{11}R_{12})_f$ ($C=O$) ($CR_{11}R_{12})_e$ (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルで任意に置換されており；

各 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立して、水素または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

R_{15} は、 $-(CR_{11}R_{12})_e$ (3 ~ 10) 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、または $-(CR_{11}R_{12})_e$ (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルであり；

a および b は各々、独立して、1、2、3 または 4 であり；

c は 1 または 2 であり；

d は 0、1 または 2 であり；そして

e、f および g は各々、独立して、0、1、2、3、4 または 5 である）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 30】

前記化合物が、以下：

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン；

1 - シクロヘキシル - 3 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン；

1 - シクロペンチル - 3 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソプロピルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン；

1 - シクロブチル - 3 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - イソプロピルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

；

1 - シクロブチル - 3 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - シクロヘキシル - 3 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - シクロプロピル - 3 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - エチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - エチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 , 5 - ジメチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ; および

1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 , 4 - ジメチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

から選択される、請求項 29 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 31】

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - エチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - シクロプロピルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - シクロブチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) モルホリン - 3 - オン ; および

4 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) モルホリン - 3 - オン

から選択される、化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

【請求項 32】

前記化合物が、Cry 1 または Cry 2 をモジュレートする、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

前記モジュレーションが、以下：

(i) Cry 1 または Cry 2 への結合；

(ii) Cry 1 または Cry 2 の修飾の阻害；

(iii) Cry 1 または Cry 2 の局在の改変；

(iv) Cry 1 または Cry 2 の安定化の増大または低減；

(v) Cry 1 または Cry 2 と標的との間の結合の増大または低減；

(vi) Cry 1 または Cry 2 の活性の増大または低減；および

(vii) Cry 1 または Cry 2 の標的の活性の増大または低減

のうちのいずれか 1 つを含む、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

前記標的が Per 1、Per 2、グルココルチコイド受容体 (GR)、CLOCK、BMAL 1、または CLOCK - BMAL 1 プロモーター配列である、請求項 33 に記載の

10

20

30

40

50

化合物。

【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物、および薬学的に許容され得る担体、佐剤または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 6】

さらに 1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤を含む、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記 1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤が、DPP - IV 阻害薬、SGLT 2 阻害薬、メトホルミン、およびスルホニル尿素からなる群より選択される、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 8】

前記 1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤が、Signifor (登録商標)、ケトコナゾール、メチラボン、ミトタン、エトミデート、Korlym (登録商標)、上皮成長因子受容体阻害薬、アルドステロンシンターゼ / 11 - ヒドロキシラーゼ阻害薬 LCI 699、およびレボケトコナゾール (COR - 003) からなる群より選択される、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

被験体の C r y 媒介性の疾患または障害を処置するための、請求項 3 5 に記載の医薬組成物であって、該被験体に治療有効量の該医薬組成物が投与されることを特徴とする、医薬組成物。

20

【請求項 4 0】

被験体の C r y 媒介性の疾患または障害の症状を緩和するための、請求項 3 5 に記載の医薬組成物であって、該被験体に治療有効量の該医薬組成物が投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記 C r y 媒介性の疾患または障害が、糖尿病、糖尿病、糖尿病性合併症 (糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障形成、緑内障、糖尿病性血管症、アテローム性動脈硬化など) ; 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) ; 非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) ; 喘息 ; 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ; メタボリックシンドローム ; インスリン抵抗性症候群 ; 肥満 ; 緑内障 ; クッシング症候群 ; 精神病性鬱 ; アルツハイマー病 ; 神経障害性疼痛 ; 薬物乱用 ; 骨粗鬆症 ; がん ; 黄斑変性 ; およびミオパシーからなる群より選択される、請求項 3 9 または 4 0 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 4 2】

前記医薬組成物が、1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤と併用して投与されることをさらに特徴とする、請求項 3 9 または 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記 1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤が、DPP - IV 阻害薬、SGLT 2 阻害薬、メトホルミン、およびスルホニル尿素からなる群より選択される、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 4 4】

前記 1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤が、Signifor (登録商標)、ケトコナゾール、メチラボン、ミトタン、エトミデート、Korlym (登録商標)、上皮成長因子受容体阻害薬、アルドステロンシンターゼ / 11 - ヒドロキシラーゼ阻害薬 LCI 699、およびレボケトコナゾール (COR - 003) からなる群より選択される、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

50

本出願は、2014年4月7日に出願された米国仮特許出願第61/976,350号に対する優先権を主張し、この全体は本明細書において参照として援用される。

【0002】

技術分野

本明細書に開示する主題は、とりわけ、カルバゾール含有アミド、カルバメート、および尿素誘導体、これらの化合物を含む医薬組成物、そのクリプトクロム媒介性の疾患または障害の処置における使用方法、ならびにその作製方法に関する。また、本明細書に開示する化合物および組成物を受ける被験体のクリプトクロム依存性疾患を診断する方法、検出する方法、またはその進行をモニタリングする方法も提供する。

【背景技術】

【0003】

背景

体内時計は、多くの生理学的プロセス、例えば、睡眠/目覚めの習性、体温、ホルモンの分泌および代謝の日周リズムを制御する内在性の時間管理機構である (Takahashi, J. S. ら、*Nat. Rev. Genet.* 2008, 9, 764; Green, C. B. ら、*Cell*, 2008, 134, 728; Zhang, E. E. ら、*Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010, 11, 764)。概日リズムは、細胞自律的様式で、時計遺伝子の転写調節ネットワークによって生じる。コアフィードバックループでは、転写因子CLOCKとBMAL1がPeriod (Per1およびPer2) ならびにクリプトクロム (Cry1およびCry2) 遺伝子の発現を活性化させる。翻訳および核局在後、PERおよびCRYタンパク質はCLOCK-BMAL1の機能を阻害し、持続性の律動的な遺伝子発現をもたらす。多くの生理学的経路は体内時計の制御下にある (Panda, S. ら、*Cell*, 2002, 109, 307) (例えば、数多くの肝内プロセスの直接調節 (Rey, G. ら、*PLoS Biol.* 2011, 9, e1000595; Bugge, A. ら、*Genes Dev.* 2012, 26, 657))。

【0004】

概日脱同調は、インスリン感受性の障害 (Spiegel, K. ら、*J. Appl. Physiol.* 2005, 99, 2008; Spiegel, K. ら、*Lancet*, 1999, 354, 1435)、レプチンレベルの低下と関連しており、前糖尿病状態と同等の高血糖症、高インスリン血症および食後グルコース応答をもたらす (Scheer, F. A. ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 4453)。いくつかのゲノムワイド関連解析により、Cry2は哺乳動物のグルコースレベルの調節に重要であり得るという知見が得られた (Dupuis, J. ら、*Nat. Genet.* 2010, 42, 105; Liu, C. ら、*PLoS One*, 2011, 6, e21464; Barker, A. ら、*Diabetes*, 2011, 60, 1805)。

【0005】

血中のグルコース濃度は、膵臓内分泌部のインスリン感受性とインスリン分泌能の変化のため非常に律動的である (Polonsky, K. S. ら、*N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 1231)。Clock¹⁹変異型マウスは年齢依存性高血糖症を発症し、また、この動物は食事誘導性肥満を起こし易く、不適切に低いインスリン濃度を有し (Turek, F. W. ら、*Science*, 2005, 308, 1043)、インスリンでの処置に反応して血糖の急降下を示し、これは、このような動物が向上したインスリン感受性を有し、それにより、その細胞の欠陥が隠されることを示す (Marcheva, B. ら、*Nature*, 2010, 466, 627)。マウスにおけるBmal1の肝臓特異的欠失により耐糖能の障害およびインスリン感受性の増大をもたらされる (Lamia, K. A. ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 15172)。2型糖尿病を有する個体は、一等親血縁者がまだ該疾患に罹患していなくても、耐糖能の律動性の改変を示す (Boden, G. ら、*Diabetes*

10

20

30

40

50

, 1999, 48, 2182)。また、Per2、Per3、およびCry2発現は、2型糖尿病を有するヒトでは該疾患のないヒトと対比して有意に低い (Stamenkovich, J. A. ら、Metabolism, 2012, 61, 978)。糖新生遺伝子ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (Pck1) およびグルコース6-ホスファターゼ (G6pc) は、CRYおよびBmal1遺伝子調節因子REV-ERBによって制御される (Zhang, E. E. ら、Nat. Med. 2010, 16, 1152; Lamia, K. A. ら、Nature, 2011, 480, 552; Yin, L. ら、Science, 2007, 318, 1786)。糖新生は多重のシグナル伝達機構によって厳重に制御されており、さらに、マウスでの研究により、Cry1およびCry2のモジュレーションにより、糖新生が乱され、血糖レベルが調節され得ることが明らかになっている (Zhang, E. E. ら、Nat. Med. 2010, 16, 1152)。

10

【0006】

単独療法または併用療法の状況において、確立されている新しい経口抗糖尿病剤は有効性が一様でなく、限定的である。経口抗糖尿病治療薬は、血糖コントロールが不十分もしくは限定的、または許容され得ない副作用 (浮腫、体重増加、または低血糖症などのさらにより重篤な合併症など) のため患者のコンプライアンスが不十分という欠点を有する。メトホルミン (置換型のピグアニド) は下痢および胃腸の不快感を引き起こし得る。最後に、浮腫、体重増加ならびに一部の 경우에는 肝毒性および心臓毒性は、一部のチアゾリジン-2,4-ジオン抗糖尿病剤 (例えば、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン) の投与と関連している。上記の薬剤の2種類または2種類より多くを用いた併用療法が一般的であるが、一般的に、血糖コントロールの漸進的改善がもたらされるにすぎない。

20

【0007】

また、Cry1およびCry2は、グルココルチコイド受容体 (GR) とも相互作用し、グルココルチコイドに対する転写応答を包括的に改変させる (Lamia, K. A. ら、Nature, 2011, 480, 552)。Cry1および/またはCry2の減損により耐糖能障害および構成的に高レベルの循環コルチコステロンがもたらされ、肝臓におけるグルココルチコイドトランス活性化の増大と呼応する視床下部-下垂体-副腎系の抑制の低減が示唆される。ゲノム的には、Cry1およびCry2は、Pck1プロモーター内のグルココルチコイド応答エレメントとホルモン依存的様式で関連しており、Pck1遺伝子のデキサメタゾン誘導性転写は、クリプトクロム欠損肝臓において著しく増大した。これは、炎症を抑制するために使用されるグルココルチコイドの望ましくない代謝系の副作用 (例えば、高血糖症、インスリン抵抗性および副腎機能の抑制) が、Cry1および/またはCry2を安定化させ得る薬剤と併用することにより緩和され得ることを示唆する。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Takahashi, J. S. ら、Nat. Rev. Genet. 2008, 9, 764

【非特許文献2】Green, C. B. ら、Cell, 2008, 134, 728

40

【非特許文献3】Zhang, E. E. ら、Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2010, 11, 764

【非特許文献4】Panda, S. ら、Cell, 2002, 109, 307

【非特許文献5】Rey, G. ら、PLoS Biol. 2011, 9, e1000595

【非特許文献6】Bugge, A. ら、Genes Dev. 2012, 26, 657

【非特許文献7】Spiegel, K. ら、J. Appl. Physiol. 2005, 99, 2008

【非特許文献8】Spiegel, K. ら、Lancet, 1999, 354, 1435

【非特許文献9】Scheer, F. A. ら、Proc. Natl. Acad. Sci.

50

USA, 2009, 106, 4453

【非特許文献10】Dupuis, J. *Genet.* 2010, 42, 105

【非特許文献11】Liu, C. *PLoS One*, 2011, 6, e21464

【非特許文献12】Barker, A. *Diabetes*, 2011, 60, 1805

【非特許文献13】Polonsky, K. S. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 1231

【非特許文献14】Turek, F. W. *Science*, 2005, 308, 1043

【非特許文献15】Marcheva, B. *Nature*, 2010, 466, 627

【非特許文献16】Lamia, K. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 15172

【非特許文献17】Boden, G. *Diabetes*, 1999, 48, 2182

【非特許文献18】Stamenkovich, J. A. *Metabolism*, 2012, 61, 978

【非特許文献19】Zhang, E. E. *Nat. Med.* 2010, 16, 1152

【非特許文献20】Lamia, K. A. *Nature*, 2011, 480, 552

【非特許文献21】Yin, L. *Science*, 2007, 318, 1786

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

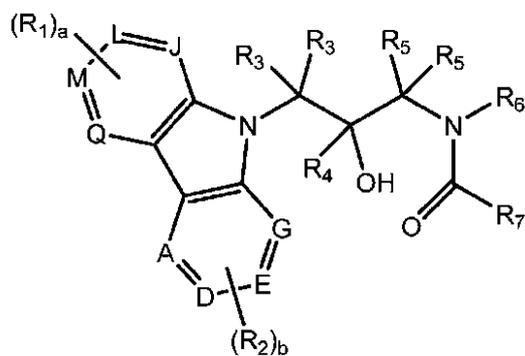
【0009】

概要

本明細書における主題は、クリプトクロム(Cry)モジュレート化合物、Cryモジュレート化合物を含む医薬組成物、ならびにCryモジュレート化合物の投与によるCry関連疾患または障害(例えば、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、クッシング症候群および緑内障など)を処置する方法に関する。

一態様において、本明細書に開示する主題は、式I:

【化1】



(式中:

A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々は独立して、NまたはCであり;

R₁およびR₂の各々は、A、D、E、G、J、L、MおよびQがCのとき、独立して、H、ハロ、シアノ、ニトロ、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、-(C=O)-R₈、-(C=O)-O-R₈、-O-(C=O)-R₈、-NR₈(C=O)-R₁₀、-(C=O)-NR₈R₉、-NR₈OR₉、-S(O)_cNR₈R₉、-S(O)_d(C

10

20

30

40

50

$R_1 \sim C_8$) アルキル、 $-O-SO_2-R_8$ 、 $NR_8-S(O)_c$ 、 $-(CR_8R_9)_d$ (3~10) 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_e$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f$ ($C=O$) (CR_8R_9) $_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_f$ ($C=O$) (CR_8R_9) $_e$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO$ (CR_8R_9) $_f$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_eO$ (CR_8R_9) $_f$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d$ (CR_8R_9) $_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、および $-(CR_8R_9)_fS(O)_d$ (CR_8R_9) $_e$ (4~10) 員のヘテロシクリルから選択され;

R_3 および R_5 の各々は独立して、H、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=O)-O-R_8$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-S(O)_cNR_8R_9$ 、 $-S(O)_d$ ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $-(CR_8R_9)_d$ (3~10) 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_e$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f$ ($C=O$) (CR_8R_9) $_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_f$ ($C=O$) (CR_8R_9) $_e$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO$ (CR_8R_9) $_f$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_eO$ (CR_8R_9) $_f$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d$ (CR_8R_9) $_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、および $-(CR_8R_9)_fS(O)_d$ (CR_8R_9) $_e$ (4~10) 員のヘテロシクリルから選択され;

このとき、各 R_3 基は、任意選択で、4~12 員の単環式または二環式の環として互いに連結されており;

このとき、各 R_5 基は、任意選択で、4~12 員の単環式または二環式の環として互いに連結されており;

R_4 は、H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=O)-O-R_8$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-(CR_8R_9)_d$ (3~10) 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_e$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f$ ($C=O$) (CR_8R_9) $_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_f$ ($C=O$) (CR_8R_9) $_e$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO$ (CR_8R_9) $_f$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR_8R_9)_eO$ (CR_8R_9) $_f$ (4~10) 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d$ (CR_8R_9) $_e$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、および $-(CR_8R_9)_fS(O)_d$ (CR_8R_9) $_e$ (4~10) 員のヘテロシクリルであり;

R_6 と R_7 は、4~12 員の単環式または二環式の環として互いに連結されており;

R_8 、 R_9 および R_{10} の各々は独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e$ (3~10) 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_g$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、および $-(CR_{11}R_{12})_g$ (4~10) 員のヘテロシクリルから選択され;

前述の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、(3~10) 員のシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリールおよび (4~10) 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシル、 $-O-R_{15}$ 、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{15}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}R_{15}$ 、 $-NR_{11}OR_{12}$ 、 $-NR_{11}OR_{15}$ 、 $-S(O)_cNR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_cNR_{11}R_{15}$ 、 $-S(O)_d$ ($C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

6) アルキル、 $-S(O)_d R_{15}$ 、 $-O-SO_2-R_{11}$ 、 $-O-SO_2-R_{15}$ 、 $-NR_{11}-S(O)_c$ 、 $-NR_{15}-S(O)_c$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e (3\sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e (C_6\sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_e (4\sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f (C=O)(CR_{11}R_{12})_e (C_6\sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_f (C=O)(CR_{11}R_{12})_e (4\sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_e O(CR_{11}R_{12})_f (C_6\sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_e O(CR_{11}R_{12})_f (4\sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f S(O)_d (CR_{11}R_{12})_e (C_6\sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_{11}R_{12})_f S(O)_d (CR_{11}R_{12})_e (4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1~3 個の R_{14} 置換基で任意選択的に置換されており；

10

前述の R_{14} の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(3\sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールおよび $(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、 $(CH_2)_e OH$ 、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、および $-NR_{11}R_{15}$ から独立して選択される 1~3 個の R_{16} 置換基で任意選択的に置換されており；

20

前述の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{14} および R_{15} の $(4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の窒素原子は独立して、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e (3\sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e (C_6\sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_e (4\sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f (C=O)(CR_{11}R_{12})_e (C_6\sim C_{10})$ アリール、または $-(CR_{11}R_{12})_f (C=O)(CR_{11}R_{12})_e (4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルで任意選択的に置換されており；

各 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立して、H または $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり；
 R_{15} は、 $-(CR_{11}R_{12})_e (3\sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e (C_6\sim C_{10})$ アリール、または $-(CR_{11}R_{12})_e (4\sim 10)$ 員のヘテロシクリルであり；

30

a および b は各々、独立して、1、2、3 または 4 であり；

c は 1 または 2 であり；

d は 0、1 または 2 であり；

e、f および g は各々、独立して、0、1、2、3、4 または 5 である)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物に関する。

【0010】

一部の実施形態では、A、D、E、G、J、L、M および Q の各々が C であり； R_1 および R_2 の各々が独立して、H またはハロから選択され； R_4 が H または $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり、 R_3 と R_5 が H であり； R_6 と R_7 は、4~12 員の単環式または二環式のアミド環として互いに連結されており； R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、a、b、c、d、e、および f は本明細書に規定したとおりである。

40

【0011】

他の実施形態では、A、D、E、G、J、L、M および Q の各々が C であり； R_1 および R_2 の各々が独立して、H またはハロから選択され； R_4 が H または $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり、 R_3 と R_5 が H であり； R_6 および R_7 が 4~12 員の単環式または二環式の尿素環として互いに連結されており； R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13}

50

、R₁₄、R₁₅、R₁₆、a、b、c、d、e、およびfは本明細書に規定したとおりである。

【0012】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物がC-3において(R)配置を有する単一のエナンチオマーであり、A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々がCであり；R₁およびR₂の各々が独立して、Hまたはハロゲンから選択され；R₄がHまたは(C₁~C₆)アルキルであり、R₃とR₅がHであり；R₆とR₇が4~12員の単環式または二環式のアミド環として互いに連結されており；R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、a、b、c、d、eおよびfは本明細書に規定したとおりである。

10

【0013】

本明細書に開示する主題の他の実施形態では、式Iの化合物がC-3において(R)配置を有する単一のエナンチオマーであり、A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々がCであり；R₁およびR₂の各々が独立して、Hまたはハロゲンから選択され；R₄がHまたは(C₁~C₆)アルキルであり、R₃とR₅がHであり；R₆およびR₇が4~12員の単環式または二環式の尿素環として互いに連結されており；R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、a、b、c、d、e、およびfは本明細書に規定したとおりである。

【0014】

本明細書に記載の主題の他の実施形態は：

20

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

2 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン；

(1R, 4S) - 2 - ((R) - 3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン；

(R) - 1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン；

30

(R) - 1 - ((R) - 3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

(S) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン

からなる群より選択される化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物である。

【0015】

40

別の態様において、本明細書に記載の化合物はCry1またはCry2をモジュレートするものである。Cry1またはCry2のモジュレーションとしては、以下：Cry1またはCry2への結合；Cry1またはCry2の修飾の阻害；Cry1またはCry2の局在の改変；Cry1またはCry2の安定化の増大または低減；Cry1またはCry2と標的との間の結合の増大または低減；Cry1またはCry2の活性の増大または低減；およびCry1またはCry2の標的の活性の増大または低減のうちいずれかが挙げられる。Cry1および/またはCry2の標的としては、限定されないが、Per1、Per2、グルココルチコイド受容体(GR)、CLOCK、BMAL1、またはCLOCK - BMAL1プロモーター配列が挙げられる。

【0016】

50

別の態様において、本明細書に記載の主題により、式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物、および薬学的に許容され得る担体、佐剤または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物に、さらに1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤を含める。さらなる治療用薬剤の例としては、限定されないが、DPP-IV阻害薬（シタグリプチン、アログリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチンおよびリナグリプチンなど）；GLP-1作動薬（エクセナチド、リラグルチドおよびアルビグルチドなど）；SGLT2阻害薬（カナグリフロジン、エルツグリフロジン、およびダパグリフロジンなど）；メトホルミン；およびスルホニル尿素（グリブライドなど）が挙げられる。さらなる治療用薬剤の他の例としては、Signifor（登録商標）、ケトコナゾール、メチラポン、ミトタン、エトミデート、Korlym（登録商標）、上皮成長因子阻害薬、アルドステロンシンターゼ/11-ヒドロキシラーゼ阻害薬LCI699、およびケボケトコナゾール（kevoketocozole）（COR-003）が挙げられる。

10

【0017】

他の態様において、被験体に治療有効量の本明細書に記載の医薬組成物を投与することによる、被験体のCry媒介性の疾患または障害を処置する方法を提供する。さらなる態様において、本発明は、被験体に治療有効量の本明細書に記載の医薬組成物を投与することによる、被験体のCry媒介性の疾患または障害の症状を緩和する方法を提供する。疾患または障害は、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障形成、緑内障、糖尿病性血管症、アテローム性動脈硬化など）；非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）；非アルコール性脂肪肝疾患（NASH）；喘息；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；メタボリックシンドローム；インスリン抵抗性症候群；肥満；緑内障；クッシング症候群；精神病性鬱；アルツハイマー病；神経障害性疼痛；薬物乱用；骨粗鬆症；がん；黄斑変性；およびミオパシーからなる群より選択され得る。

20

【0018】

本明細書に記載の方法のいずれも、1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤の被験体への投与も含むことができる。さらなる治療用薬剤の例としては、限定されないが、DPP-IV阻害薬（シタグリプチン、アログリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチンおよびリナグリプチンなど）；GLP-1作動薬（エクセナチド、リラグルチドおよびアルビグルチドなど）；SGLT2阻害薬（カナグリフロジン、エルツグリフロジン、およびダパグリフロジンなど）；メトホルミン；スルホニル尿素（グリブライドなど）；Signifor（登録商標）；ケトコナゾール；メチラポン；ミトタン；エトミデート；Korlym（登録商標）；上皮成長因子阻害薬；アルドステロンシンターゼ/11-ヒドロキシラーゼ阻害薬LCI699；およびケボケトコナゾール（COR-003）が挙げられる。

30

【0019】

別の態様では、第1の期間に被験体由来の第1の試料における1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロム調節遺伝子の有効量を測定すること；第2の期間に該被験体由来の第2の試料における1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロム調節遺伝子の有効量を測定すること；および第1の試料において検出された1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロム調節遺伝子の量を、第2の試料において検出された1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロム調節遺伝子の量または参照値と比較することを含む、被験体のCry媒介性の疾患または障害の進行または予後をモニタリングする方法を提供する。クリプトクロム調節遺伝子の例としては、そのプロモーター内にE-box配列を含む遺伝子が挙げられる。かかる遺伝子としては、限定されないが、Dbp、Rev-erb、Rev-erb、Ror、Ror、Ror、Per1、Per2、Per3、Cry1、Cry2、Pck1、G6Pc、Avp、Vip、Cck、SP（サブスタンスP）、AA-Nat、PK2（プロキネクチン2）、c-Myc、MyoD、およびNamp1が挙げられる。

40

50

【0020】

一部の実施形態では、モニタリングが、被験体におけるCry媒介性の疾患または障害の発症リスクの変化を評価することを含む。

【0021】

ヒトにおける最適な投与時間は、ヒトCry発現のピークに対応する夕方および活動期間（日中）の終了時であると予想される。

【0022】

被験体には、以前にCry媒介性の疾患もしくは障害の処置を受けたことがある被験体、以前にCry媒介性の疾患もしくは障害の処置を受けたことがない被験体、または以前にCry媒介性の疾患もしくは障害と診断されたことがない被験体が含まれ得る。試料は、全血、血清、血漿、血球、内皮細胞、組織生検材料、リンパ液、腹水液、間質液、骨髄、脳脊髄液（CSF）、精液、唾液、粘膜、痰、汗、または尿であり得る。

10

【0023】

一部の実施形態では、第1の試料を被験体から、Cry媒介性の疾患または障害の処置が行なわれる前に採取し、第2の試料を被験体から、Cry媒介性の疾患または障害の処置が行なわれた後に採取する。他の実施形態では、被験体を本明細書に開示する式Iの化合物を含む医薬組成物で処置する。一部の特定の実施形態では、モニタリングが、さらに、被験体に対する処置を選択すること、および/またはCry媒介性の疾患もしくは障害の処置の有効性をモニタリングすることを含み、該Cry媒介性の疾患または障害の処置が、外科的介入、本明細書において規定した医薬組成物の単独もしくは1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤との併用での投与、本明細書において提供する医薬組成物もしくは1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤との併用での投与の後もしくは前での外科的介入、またはさらなる措置を講じないことを含む。

20

【0024】

他の実施形態では、参照値が、指標値、Cry媒介性の疾患または障害の1種類または1種類より多くのリスク予測アルゴリズムに由来する値、Cry媒介性の疾患もしくは障害を有しない被験体に由来する値、またはCry媒介性の疾患もしくは障害と診断された被験体に由来する値を含む。一部の実施形態では、該測定が、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの有無を検出し、該1種類または1種類より多くのクリプトクロムの量を定量し、該1種類または1種類より多くのクリプトクロムの型を認定し、該1種類または1種類より多くのクリプトクロムの標的に対する結合能を評価することを含む。標的はPer1、Per2、またはCLOCK-BMAL1プロモーター配列であり得る。

30

【0025】

本明細書に開示しているように、Cry媒介性の疾患または障害は、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障形成、緑内障、糖尿病性血管症、アテローム性動脈硬化など）；非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）；非アルコール性脂肪肝疾患（NASH）；喘息；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；メタボリックシンドローム；インスリン抵抗性症候群；肥満；緑内障；クッシング症候群；精神病性鬱；アルツハイマー病；神経障害性疼痛；薬物乱用；骨粗鬆症；がん；黄斑変性；およびミオパシーからなる群より選択され得る。

40

【0026】

1つの実施形態では、本明細書に開示する式Iの化合物において、A、D、E、G、J、L、MおよびQは炭素である。別の実施形態では、式Iの化合物において、R₁およびR₂は水素である。さらなる他の実施形態では、式Iの化合物において、R₁およびR₂はフッ素であり、aおよびbは1である。さらなる実施形態では、式Iの化合物において、R₃およびR₅は水素である。別の実施形態では、式Iの化合物において、R₃、R₄、およびR₅は水素である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物において、R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換された単環式の環を形成している。

【0027】

他の実施形態では、式Iの化合物において、R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換

50

R_3 および R_5 の各々は独立して、 H 、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=O)-O-R_8$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-S(O)_cNR_8R_9$ 、 $-S(O)_d(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-(CR_8R_9)_d(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルから選択され；

10

このとき、各 R_3 基は、任意選択で、4～12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

このとき、各 R_5 基は、任意選択で、4～12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

R_4 は、 H 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=O)-O-R_8$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-(CR_8R_9)_d(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルであり；

20

このとき、 R_6 と R_7 が 4～12員の単環式または二環式の環として互いに連結されており；

R_8 、 R_9 および R_{10} の各々は独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_g(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR_{11}R_{12})_g(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルから選択され；

30

前述の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々が八口、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシル、 $-O-R_{15}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{15}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}R_{15}$ 、 $-NR_{11}OR_{12}$ 、 $-NR_{11}OR_{15}$ 、 $-S(O)_cNR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_cNR_{11}R_{15}$ 、 $-S(O)_d(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_dR_{15}$ 、 $-O-SO_2-R_{11}$ 、 $-O-SO_2-R_{15}$ 、 $-NR_{11}-S(O)_c$ 、 $-NR_{15}-S(O)_c$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e$

40

50

e (C₆ ~ C₁₀) アリール、および - (C R₁₁ R₁₂)_f S (O)_d (C R₁₁ R₁₂)_e (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 ~ 3 個の R₁₄ 置換基で任意選択的に置換されており；

前述の R₁₄ の (C₁ ~ C₆) アルキル、(3 ~ 10) 員のシクロアルキル、(C₆ ~ C₁₀) アリールおよび (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、トリフルオロメトキシ、アジド、(CH₂)_e OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、-(C=O)-R₁₁、-(C=O)-R₁₅、-(C=O)-O-R₁₁、-(C=O)-O-R₁₅、-O-(C=O)-R₁₁、-O-(C=O)-R₁₅、-NR₁₁(C=O)-R₁₃、-(C=O)-NR₁₁R₁₂、-NR₁₁R₁₂、および -NR₁₁R₁₅ から独立して選択される 1 ~ 3 個の R₁₆ 置換基で任意選択的に置換されており；

前述の R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₄ および R₁₅ の (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルの任意の窒素原子は独立して、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、-(C=O)-R₁₁、-(C=O)-O-R₁₁、-(C=O)-NR₁₁R₁₂、-(C R₁₁ R₁₂)_e (3 ~ 10) 員のシクロアルキル、-(C R₁₁ R₁₂)_e (C₆ ~ C₁₀) アリール、-(C R₁₁ R₁₂)_e (4 ~ 10) 員のヘテロシクリル、-(C R₁₁ R₁₂)_f (C=O) (C R₁₁ R₁₂)_e (C₆ ~ C₁₀) アリール、または -(C R₁₁ R₁₂)_f (C=O) (C R₁₁ R₁₂)_e (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルで任意選択的に置換されており；

各 R₁₁、R₁₂ および R₁₃ は独立して、H または (C₁ ~ C₆) アルキルであり；R₁₅ は、-(C R₁₁ R₁₂)_e (3 ~ 10) 員のシクロアルキル、-(C R₁₁ R₁₂)_e (C₆ ~ C₁₀) アリール、または -(C R₁₁ R₁₂)_e (4 ~ 10) 員のヘテロシクリルであり；

a および b は各々、独立して、1、2、3 または 4 であり；

c は 1 または 2 であり；

d は 0、1 または 2 であり；

e、f および g は各々、独立して、0、1、2、3、4 または 5 である）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

(項目 2)

A、D、E、G、J、L、M および Q の各々が C であり；R₁ および R₂ の各々が独立して、H またはハロから選択され；R₄ が H または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、R₃ と R₅ が H であり；R₆ と R₇ が 4 ~ 12 員の単環式または二環式のアミド環として互いに連結されており；R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、a、b、c、d、e および f は本明細書に規定したとおりである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

A、D、E、G、J、L、M および Q の各々が C であり；R₁ および R₂ の各々が独立して、H またはハロから選択され；R₄ が H または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、R₃ と R₅ が H であり；R₆ と R₇ が 4 ~ 12 員の単環式または二環式の尿素環として互いに連結されており；R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、a、b、c、d、e および f は本明細書に規定したとおりである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

前記化合物が、C - 3 において (R) 配置を有する単一のエナンチオマーであり、A、D、E、G、J、L、M および Q の各々が C であり；R₁ および R₂ の各々が独立して、H またはハロから選択され；R₄ が H または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、R₃ と R₅ が H であり；R₆ と R₇ が 4 ~ 12 員の単環式または二環式のアミド環として互いに連結されており；R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、

10

20

30

40

50

a、b、c、d、eおよびfは本明細書に規定したとおりである、項目1に記載の化合物。

(項目5)

前記化合物が、C-3において(R)配置を有する単一のエナンチオマーであり、A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々がCであり；R₁およびR₂の各々が独立して、Hまたはハロゲンから選択され；R₄がHまたは(C₁~C₆)アルキルであり、R₃とR₅がHであり；R₆とR₇が4~12員の単環式または二環式の尿素環として互いに連結されており；R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、a、b、c、d、eおよびfは本明細書に規定したとおりである、項目1に記載の化合物。

(項目6)

1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン

2-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン

1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン

(1R,4S)-2-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン

(R)-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン

(R)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン

(S)-1-((S)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン

(R)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン；

からなる群より選択される化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

(項目7)

1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オンである、項目6に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目8)

2-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オンである、項目6に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

(項目9)

1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オンである、項目6に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

(項目10)

(1R,4S)-2-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オンである、項目6に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

(項目11)

(R)-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オンである、項目6に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

(項目12)

10

20

30

40

50

(R) - 1 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オンである、項目 6 に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

(項目 1 3)

(S) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オンである、項目 6 に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

(項目 1 4)

(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オンである、項目 6 に記載の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物。

10

(項目 1 5)

前記化合物が、C r y 1 または C r y 2 をモジュレートする、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 6)

前記モジュレーションが、以下：

(i) C r y 1 または C r y 2 への結合；

(i i) C r y 1 または C r y 2 の修飾の阻害；

(i i i) C r y 1 または C r y 2 の局在の改変；

(i v) C r y 1 または C r y 2 の安定化の増大または低減；

(v) C r y 1 または C r y 2 と標的との間の結合の増大または低減；

20

(v i) C r y 1 または C r y 2 の活性の増大または低減；および

(v i i) C r y 1 または C r y 2 の標的の活性の増大または低減

のうちのいずれかが 1 つを含む、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 7)

前記標的が P e r 1、P e r 2、グルココルチコイド受容体 (G R)、C L O C K、B M A L 1、または C L O C K - B M A L 1 プロモーター配列である、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物、および薬学的に許容され得る担体、佐剤または希釈剤を含む医薬組成物。

30

(項目 1 9)

さらに 1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤を含む、項目 1 8 に記載の医薬組成物。

(項目 2 0)

前記 1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤が、D P P - I V 阻害薬、S G L T 2 阻害薬、メトホルミン、およびスルホニル尿素からなる群より選択される、項目 1 9 に記載の医薬組成物。

(項目 2 1)

前記 1 種類または 1 種類より多くのさらなる治療用薬剤が、S i g n i f o r (登録商標)、ケトコナゾール、メチラボン、ミトタン、エトミデート、K o r l y m (登録商標)、上皮成長因子受容体阻害薬、アルドステロンシンターゼ / 1 1 - ヒドロキシラーゼ阻害薬 L C I 6 9 9、およびレボケトコナゾール (C O R - 0 0 3) からなる群より選択される、項目 1 9 に記載の医薬組成物。

40

(項目 2 2)

被験体に治療有効量の項目 1 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、該被験体の C r y 媒介性の疾患または障害を処置する方法。

(項目 2 3)

被験体に治療有効量の項目 1 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、該被験体の C r y 媒介性の疾患または障害の症状を緩和する方法。

(項目 2 4)

50

前記Cry媒介性の疾患または障害が、糖尿病、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障形成、緑内障、糖尿病性血管症、アテローム性動脈硬化など）；非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）；喘息；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；メタボリックシンドローム；インスリン抵抗性症候群；肥満；緑内障；クッシング症候群；精神病性鬱；アルツハイマー病；神経障害性疼痛；薬物乱用；骨粗鬆症；がん；黄斑変性；およびミオパシーからなる群より選択される、項目22または23に記載の方法。

（項目25）

さらに、前記被験体に1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤を投与することを含む、項目22または23に記載の方法。

10

（項目26）

前記1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤が、DPP-IV阻害薬、SGLT2阻害薬、メトホルミン、およびスルホニル尿素からなる群より選択される、項目25に記載の方法。

（項目27）

前記1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤が、Signifor（登録商標）、ケトコナゾール、メチラボン、ミトタン、エトミデート、Korlym（登録商標）、上皮成長因子受容体阻害薬、アルドステロンシンターゼ/11-ヒドロキシラーゼ阻害薬LCI699、およびレボケトコナゾール（COR-003）からなる群より選択される、項目25に記載の方法。

20

（項目28）

第1の期間に被験体由来の第1の試料における1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロム調節遺伝子の有効量を測定すること；

第2の期間に該被験体由来の第2の試料における1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロム調節遺伝子の有効量を測定すること；および

該第1の試料において検出された該1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロム調節遺伝子の量を、該第2の試料において検出された該1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロム調節遺伝子の量または参照値と比較すること

を含む、被験体のCry媒介性の疾患または障害の進行または予後をモニタリングする方法。

30

（項目29）

前記1種類または1種類より多くのクリプトクロム調節遺伝子が、そのプロモーター中にE-box配列を含み、Dbp、Rev-erb、Rev-erb、Ror、Ror、Ror、Per1、Per2、Per3、Cry1、Cry2、Pck1、G6Pc、Avp、Vip、Cck、SP（サブスタンスP）、AA-Nat、PK2（プロキネクチン2）、c-Myc、MyoD、およびNamp1からなる群より選択される遺伝子である、項目28に記載の方法。

（項目30）

前記モニタリングが、前記被験体における前記Cry媒介性の疾患または障害の発症リスクの変化を評価することを含む、項目28に記載の方法。

40

（項目31）

前記被験体は、以前に前記Cry媒介性の疾患もしくは障害の処置を受けたことがある被験体、以前に該Cry媒介性の疾患もしくは障害の処置を受けたことがない被験体、または以前に該Cry媒介性の疾患もしくは障害と診断されたことがない被験体を含む、項目28に記載の方法。

（項目32）

前記試料が全血、血清、血漿、血球、内皮細胞、組織生検材料、リンパ液、腹水液、間質液、骨髄、脳脊髄液（CSF）、精液、唾液、粘膜、痰、汗または尿である、項目28に記載の方法。

50

(項目33)

前記第1の試料が前記被験体から、前記Cry媒介性の疾患または障害の処置が行なわれる前に採取される、項目28に記載の方法。

(項目34)

前記第2の試料が前記被験体から、前記Cry媒介性の疾患または障害の処置が行なわれた後に採取される、項目28に記載の方法。

(項目35)

前記被験体が項目18に記載の医薬組成物で処置される、項目28に記載の方法。

(項目36)

前記モニタリングが、さらに、前記被験体に対する処置を選択すること、および/または前記Cry媒介性の疾患もしくは障害の処置の有効性をモニタリングすることを含む、項目28に記載の方法。

10

(項目37)

前記Cry媒介性の疾患または障害の前記処置が、外科的介入、項目18に記載の医薬組成物の単独または1種類もしくは1種類より多くのさらなる治療用薬剤との併用での投与、項目18に記載の医薬組成物の単独または1種類もしくは1種類より多くのさらなる治療用薬剤との併用での投与の後もしくは前での外科的介入、またはさらなる措置を講じないことを含む、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記参照値が、指標値、Cry媒介性の疾患または障害の1種類または1種類より多くのリスク予測アルゴリズムに由来する値、Cry媒介性の疾患もしくは障害を有しない被験体に由来する値、またはCry媒介性の疾患もしくは障害と診断された被験体に由来する値を含む、項目28に記載の方法。

20

(項目39)

前記測定が、前記1種類または1種類より多くのクリプトクロムの有無を検出すること、該1種類または1種類より多くのクリプトクロムの量を定量すること、該1種類または1種類より多くのクリプトクロムの型を認定すること、および1種類または1種類より多くのクリプトクロムの標的に対する結合能を評価することを含む、項目28に記載の方法。

(項目40)

前記標的がPer1、Per2、グルココルチコイド受容体(GR)またはCLOCK-BMAL1プロモーター配列である、項目39に記載の方法。

30

(項目41)

前記Cry媒介性の疾患または障害が、糖尿病、糖尿病性合併症(糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障形成、緑内障、糖尿病性血管症、アテローム性動脈硬化など)；非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)；非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)；喘息；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；メタボリックシンドローム；インスリン抵抗性症候群；肥満；緑内障；クッシング症候群；精神病性鬱；アルツハイマー病；神経障害性疼痛；薬物乱用；骨粗鬆症；がん；黄斑変性；およびミオパシーからなる群より選択される、項目28に記載の方法。

40

(項目42)

A、D、E、G、J、L、MおよびQが炭素である、項目1に記載の化合物。

(項目43)

R₁およびR₂が水素である、項目1に記載の化合物。

(項目44)

R₁およびR₂がフッ素であり、aおよびbが1である、項目1に記載の化合物。

(項目45)

R₃およびR₅が水素である、項目1に記載の化合物。

(項目46)

R₃、R₄、およびR₅が水素である、項目1に記載の化合物。

50

(項目47)

R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換された単環式の環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目48)

R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換された二環式の縮合環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目49)

R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換された二環式の架橋環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目50)

R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換された二環式のスピロ環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目51)

R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換されたピロリジノン環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目52)

R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換されたイミダゾリジノン環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目53)

R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換されたピペリジノン環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目54)

R₆とR₇が連結されて任意選択的に置換されたピリミジノン環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目55)

R₆とR₇によって形成された環が、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、C₃~6シクロアルカン、またはフェニル基で排他的に置換されている、項目48~54のいずれか1項に記載の化合物。

【図面の簡単な説明】**【0030】**

【図1】図1A~Hは、化合物72の投与後のマウスにおけるコア時計遺伝子発現を示す一連のグラフである。コア時計遺伝子Per2(AおよびB)、Bmal1(CおよびD)、Cry1(EおよびF)、およびCry2(GおよびH)のmRNA発現を、ビヒクル(H₂O)または化合物72で処置したC57Bl/6J DIOマウスの肝臓(A、C、E、G)またはBalb/cマウスの肝臓(B、D、F、H)において6時間間隔で24時間にわたって測定した。転写物レベルをRT-qPCRによって決定し、暗期に影響をつけたZT8でビヒクルと比較した。各時点における化合物72処置由来のmRNAレベルを、T検定によってビヒクルと比較した：* < 0.05、** < 0.01、*** < 0.001、**** < 0.0001。

【0031】

【図2】図2A~Dは、化合物72投与後のマウスにおける糖新生遺伝子発現を示す一連のグラフである。ビヒクル(H₂O)または化合物72で処置したC57Bl/6J DIOマウスの肝臓(AおよびC)またはBalb/cマウスの肝臓(BおよびD)における6時間間隔で24時間にわたる糖新生遺伝子Pck1(PEPCK; AおよびB)、G6Pc(グルコース6-ホスファターゼ触媒サブユニット; CおよびD)のmRNA発現。転写物レベルをRT-qPCRによって決定し、暗期に影響をつけたZT8でビヒクルと比較した。各時点における化合物72処置由来のmRNAレベルを、T検定によってビヒクルと比較した：* < 0.05、** < 0.01、*** < 0.001、**** < 0.0001。

【0032】

10

20

30

40

50

【図3】図3A～Cは、化合物72、化合物48、化合物9、または化合物57投与後のICRマウスの肝臓におけるコア時計遺伝子発現を示す一連のグラフである。コア時計遺伝子Per2(A)、Bmal1(B)、およびCry2(C)のmRNA発現を、化合物72、化合物48、化合物9、化合物57、またはビヒクルで1日2回、4日間処置したICRマウスの肝臓において測定した。mRNAレベルを、最終ZT0投薬後にZT6で採取した試料に対するRT-qPCRによって決定した。各時点における化合物72処置由来のmRNAレベルを、T検定によってビヒクルと比較した： $* < 0.05$ 、 $** < 0.01$ 、 $*** < 0.001$ 、 $**** < 0.0001$ 。

【0033】

【図4】図4は、Cry1発現のピークにおける化合物72の連日の3回の投薬後のDbp遺伝子発現を示すグラフである。Dbp mRNA発現を、100mg/kg化合物72の連日の3回の投薬後のdb/dbマウス由来の全血においてZT7.5で測定した。転写物レベルをRT-qPCRによって決定し、ZT7.5でビヒクル(10%コリフォア(kolliphor))処置マウス由来の血液と比較した。各化合物処置由来のmRNAレベルを、T検定によってビヒクルと比較した($***$; $p < 0.001$)。

10

【0034】

【図5】図5A～Dは、Cry1発現のピークまたは最低点での化合物72の単回投薬後のコア時計遺伝子発現を示す一連のグラフである。コア時計遺伝子Per2(A)、Bmal1(B)、Cry1(C)、およびCry2(D)のmRNA発現を、100mg/kg化合物72の単回投薬後のC57Bl/6J DIOマウス由来の肝臓においてZT7.5(Cry1発現のピーク)またはZT17.5(Cry1発現の最低点)で測定した。転写物レベルをRT-qPCRによって決定し、ビヒクル(10%コリフォア)処置由来の肝臓と比較した。各時点における化合物72処置由来のmRNAレベルを、T検定によってビヒクルと比較した： $* < 0.05$ 、 $** < 0.01$ 、 $*** < 0.001$ 、 $**** < 0.0001$ 。

20

【0035】

【図6】図6は、db/dbマウスにおける経口グルコース負荷試験(OGTT)に及ぼす化合物72の影響を示す一連のグラフである。化合物72(50mg/kg、PO)または10%コリフォア(対照)を、Cry1およびBmal1の遺伝子発現のピーク(ZT0)(A)または最低点(ZT10)(B)のいずれかにおける単回用量として投与した。

30

【0036】

【図7】図7は、db/dbマウスにおけるグルコース曲線下面積(AUC)に及ぼす化合物72の影響を示すグラフである。化合物72(50mg/kg、PO)または10%コリフォア(対照)を、Cry1およびBmal1の遺伝子発現のピーク(ZT0)における単回用量として投与した。

【0037】

【図8】図8A～Cは、db/dbマウスにおけるグルコース代謝に及ぼす7日間投与した化合物72の影響を示す一連のグラフである。化合物72(50mg/kg、PO)または10%コリフォア(対照)を、7日間投与した。A)空腹時血中グルコースレベル；B)経口グルコース負荷試験(OGTT)；C)グルコースAUC。

40

【0038】

【図9】図9A～Bは、db/dbマウスにおけるインスリンレベルに及ぼす7日間投与した化合物72の影響を示す一連のグラフである。化合物72(50mg/kg、PO)または10%コリフォア(対照)を投与した。A)グルコース負荷の前(0時間)および後(2時間)のインスリンレベル；B)インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価(Homeostatic model assessment estimated insulin resistance)(HOMA-IR)。

【0039】

【図10】図10は、最終用量の投与(50mg/kg、PO)からおよそ8時間後の血

50

漿および肝臓中で測定された化合物72の化合物レベルを示すグラフである。Per2アッセイにおける化合物72のEC₅₀濃度を、破線でグラフ上に示す。

【0040】

【図11】図11A~Cは、db/dbマウスにおけるグルコース代謝に及ぼす漸増投薬量の化合物72(10mg/kg、50mg/kg、および100mg/kg)の影響を示す一連のグラフである。10%コリフォアを、ビヒクル対照として使用した。A)空腹時血中グルコースレベル; B)OGTT; C)グルコースAUC。

【0041】

【図12】図12A~Bは、db/dbマウスにおけるインスリンレベルに及ぼす漸増投薬量の化合物72(10mg/kg、50mg/kg、および100mg/kg)の影響を示す一連のグラフである。10%コリフォアを、ビヒクル対照として使用した。A)グルコース負荷の前(0時間)および後(2時間)のインスリンレベル; B)インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価(Homeostatic model assessment estimated insulin resistance)(HOMA-IR)。

10

【0042】

【図13】図13は、漸増投薬量(10mg/kg、50mg/kg、および100mg/kg)での最終用量の投与からおよそ8時間後の血漿および肝臓中で測定された化合物72の化合物レベルを示すグラフである。Per2アッセイにおける化合物72のEC₅₀濃度を、破線でグラフ上に示す。

20

【0043】

【図14】図14A~Cは、db/dbマウスにおけるグルコース代謝に及ぼす漸増投薬量の化合物9(30mg/kg、100mg/kg、および300mg/kg)の影響を示す一連のグラフである。10%コリフォアを、対照として使用した。A)空腹時血中グルコースレベル; B)OGTT; C)グルコースAUC。

【0044】

【図15】図15A~Bは、db/dbマウスにおけるインスリンレベルに及ぼす種々の投薬量の化合物9(30mg/kg、100mg/kg、および300mg/kg)の影響を示す一連のグラフである。10%コリフォアを、対照として使用した。A)グルコース負荷の前(0時間)および後(2時間)のインスリンレベル; B)インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価(HOMA-IR)。

30

【0045】

【図16】図16は、漸増投薬量(30mg/kg、100mg/kg、および300mg/kg)での最終用量の投与からおよそ8時間後の血漿および肝臓中の化合物9の化合物レベルを示すグラフである。Per2アッセイにおける化合物9のEC₅₀濃度を、破線でグラフ上に示す。

【0046】

【図17】図17A~Cは、C57/Bl6J DIOマウスにおけるグルコース代謝に及ぼす化合物72の影響を示すグラフである。化合物72(100mg/kg、PO)、10%コリフォア(対照)、またはロシグリタゾン(30mg/kg)を7日間投与した。A)空腹時血中グルコースレベル; B)OGTT; C)グルコースAUC。

40

【0047】

【図18】図18A~Bは、C57/Bl6J DIOマウスにおけるインスリンレベルに及ぼす化合物72の影響を示す一連のグラフである。化合物72(100mg/kg、PO)、10%コリフォア(対照)、またはロシグリタゾン(30mg/kg)を7日間投与した。A)グルコース負荷の前(0時間)および後(2時間)のインスリンレベル; B)インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価(HOMA-IR)。

【0048】

【図19】図19は、コルチゾン誘導性インスリン抵抗性のラットモデルに及ぼす化合物72の影響を示す一連のグラフである。コルチゾン(30mg/kg、SC)を、ビヒク

50

ル、化合物72(50 mg/kg、PO)、またはミフェプリストン(30 mg/kg、PO)のいずれかと共に7日間投与した。(A)空腹血漿グルコースレベルおよび(B)空腹血漿インスリンレベル。

【0049】

【図20】図20は、コルチゾン誘導性インスリン抵抗性のラットモデルにおけるHOMA-IRに及ぼす7日間の化合物72(50 mg/kg、PO)投与の影響を示すグラフである。コルチゾン(30 mg/kg、SC)を、ビヒクル、化合物72(50 mg/kg、PO)、またはミフェプリストン(30 mg/kg、PO)のいずれかと共に7日間投与した。

【0050】

【図21】図21は、CRY1 FAD結合ドメインのインビトロ熱安定性に及ぼす化合物72の影響を示すグラフである。示差走査蛍光定量(「熱シフト」)アッセイによって決定したところ、精製CRY1 FAD結合ドメインの化合物72での処置により、タンパク質融点が用量依存性に増大した。

【0051】

【図22】図22A~Cは、DIOマウスにおけるグルコース代謝に及ぼす漸増投薬量の化合物72(10 mg/kg、30 mg/kg、および100 mg/kg)の影響を示す一連のグラフである。化合物72(100 mg/kg、PO)、10%コリフォア(対照)、またはロシグリタゾン(30 mg/kg)を7日間投与した。A)空腹時血中グルコースレベル; B)OGTT; C)グルコースAUC。

【発明を実施するための形態】

【0052】

詳細説明

本文中に挙げた出願および特許の各々、ならびに該出願および特許の各々に挙げられた各文献または参考文献(各発行済み特許の出願経過中のものを含む;「出願書類に挙げられた文献」、ならびにこれらの出願および特許のいずれかに対応する、および/または優先権を主張する米国および外国の出願または特許の各々、ならびに該出願書類に挙げられた文献の各々で挙げられた、もしくは参照された文献の各々は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。より一般的には、文献または参考文献は本文中に、特許請求の範囲の前の参考文献リスト、またはこの本文中のいずれかにおいて挙げており;これらの文献または参考文献(「本明細書に挙げた参考文献」、ならびに本明細書に挙げた参考文献の各々に挙げられた各文献または参考文献(製造業者の仕様書、使用説明書など(あれば)を含む)の各々は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。参照により本文中に組み込まれる文献は本発明の実施に使用され得る。本明細書全体を通して記載する特長、構造または特徴は、任意の適当な様式で1つまたは1つより多くの実施形態に併合され得る。例えば、語句「例示的な実施形態」、「一例の実施形態」、「一部の実施形態」または他の類似の文言の使用は、本明細書全体を通して、一実施形態に関して記載した具体的な特長、構造または特徴が本明細書に記載の少なくとも1つの実施形態に含まれ得ることをいう。したがって、語句「例示的な実施形態」、「一例の実施形態」、「一部の実施形態では」、「他の実施形態では」または他の類似の文言の出現は、本明細書全体を通して、必ずしもすべてが同じ実施形態の群に言及しているのではなく、記載の特長、構造または特徴が任意の適当な様式で1つまたは1つより多くの実施形態に併合され得る。

【0053】

本開示の理解を容易にするため、いくつかの用語を以下に定義する。本明細書において定義する用語は、本明細書に記載の主題に関連する分野の当業者に一般的に理解されているものと同じ意味を有する。「a」、「an」および「the」などの用語は、単数形の存在体のみを示しているのではなく、具体例が例示に使用したものであり得る一般類型を包含していることを意図している。本明細書における専門用語は、本明細書に記載の主題の具体的な実施形態を説明するために使用しており、特許請求の範囲に概略が示されている場合を除き、その使用によって本主題の範囲は制限されない。

【0054】

本明細書で用いる場合、用語「comprising(～を含む)」、「including(～を含む)」、または「having(～を有する)」は、オープンで非限定的な意味で用いている。

【0055】

用語「ハロ」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0056】

用語「アルキル」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、線状または分枝状の部分をもつ一価の飽和炭化水素原子団を包含している。

10

【0057】

用語「アルケニル」は、本明細書で用いる場合、特に指定のない限り、1つまたは1つより多くの炭素-炭素二重結合を含む2～6個の炭素の直鎖または分枝鎖の一価の基を表し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどが例示される。

【0058】

用語「アルキニル」は、本明細書で用いる場合、炭素-炭素三重結合を含む2～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の一価の基を表し、エチニル、1-プロピニルなどが例示される。

【0059】

用語「アルコキシ」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、O-アルキル基(該アルキルは上記に定義したとおりである)を包含している。

20

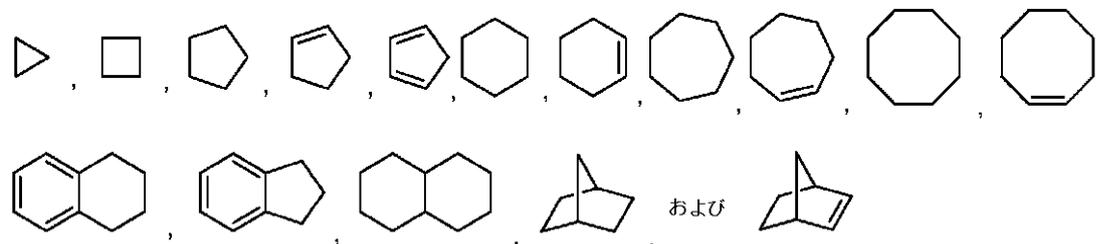
【0060】

用語「Me」はメチルを意味し、「Et」はエチルを意味する。

【0061】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、非芳香族で飽和または部分飽和の単環式または縮合、スピロもしくは非縮合型の二環式もしくは三環式の炭化水素をいい、本明細書では合計3～10個の炭素原子を含むものをいう。シクロアルキルの実例は、限定されないが、以下のもの：

【化2】



30

から誘導されるものである。

【0062】

用語「アリール」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、芳香族炭化水素から1個の水素を除去することによって誘導される有機原子団(フェニルまたはナフチルなど)を包含している。

40

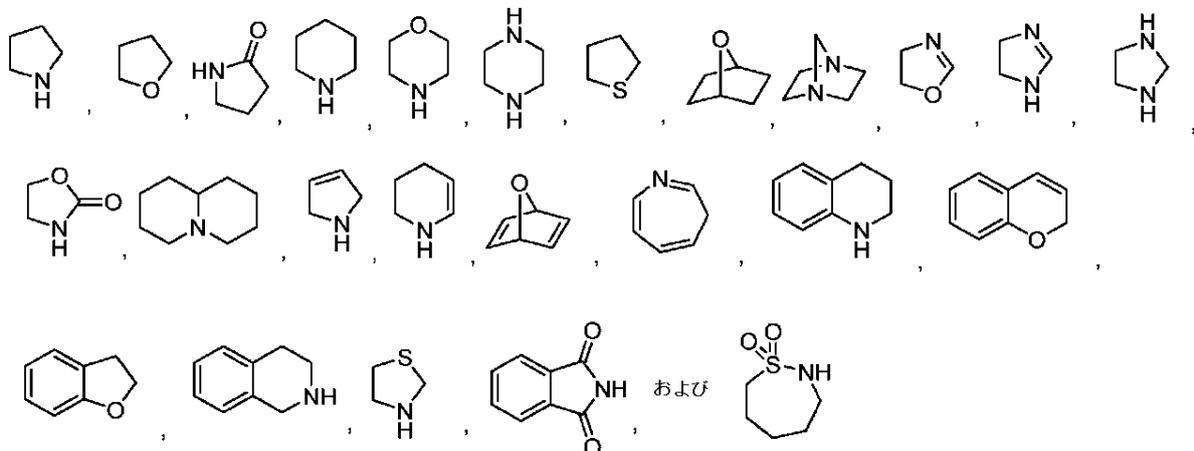
【0063】

用語「(4～12)員のヘテロシクリル」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、各々がO、SおよびNから選択される1～4個のヘテロ原子を含む芳香族および非芳香族の複素環基を包含しており、該複素環基の各々は4～12個の原子をその環系内に有するが、前記基の環は隣接している2個のOまたはS原子を含むものでないものとする。非芳香族の複素環基には、その環系内に3個しか原子を有しない基が包含されるが、芳香族の複素環基は、その環系内に少なくとも5個の原子を有していなければならない。複素環基としてはベンゾ縮合環系が挙げられる。3員の複素環基の一例はアジリジンであり

50

、4員環の複素環基の一例はアゼチジニル（アゼチジンから誘導）である。5員の複素環基の一例はチアゾリルであり、7員環の一例はアゼピニルであり、10員の複素環基の一例はキノリニルである。非芳香族の複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリルおよびキノリジニルである。芳香族の複素環基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル (triazinyl)、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフトリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基（上記に挙げたものから誘導）は、可能な場合はC結合型であってもN結合型であってもよい。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール-1-イル（N結合型）またはピロール-3-イル（C結合型）であり得る。さらに、イミダゾールから誘導される基は、イミダゾール-1-イル（N結合型）またはイミダゾール-3-イル（C結合型）であり得る。4～12員の複素環式部は、環内の任意の炭素、イオウまたは窒素原子（1個または複数）が1つの環あたり1つまたは2つのオキソによって任意選択的に置換されている。2つの環内原子がオキソ部分で置換されている複素環基の一例は1,1-ジオキソ-チオモルホリニルである。4～12員の複素環式部の他の実例は、限定されないが、以下のもの：

【化3】



から誘導されるものである。

【0064】

用語「置換されている」は、本明細書で用いる場合、指定された原子上の任意の1個または1個より多くの水素原子が記載の基の選択肢で置き換えられていることを意味するが、指定された原子の通常の原子価は超えないものとし、該置換によって安定な化合物がもたらされるものとする。置換基がケト（すなわち、=O）である場合、原子上の2個の水素原子が置き換えられる。ケト置換基が芳香族部分上に存在することはない。環内二重結

10

20

30

40

50

合は、本明細書で用いる場合、隣接している2個の環内原子間で形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）である。かかる基の非限定的な例としては、限定されないが、 H 、 CH_3 、 NO_2 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $SO_2N((CH_3)SO_2)$ 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $CO(N(CH_3))$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリーロキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ハロゲン（すなわち、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード）、シアノ、チオ、アミド、エーテル、エステル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、飽和または不飽和の脂肪酸、アジド、ホスホンアミド、スルホンアミド、ラクタム、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノ）、アシルアミノ（例えば、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイド）、アミジノ、イミノ、グアニジノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジドなどが挙げられる。

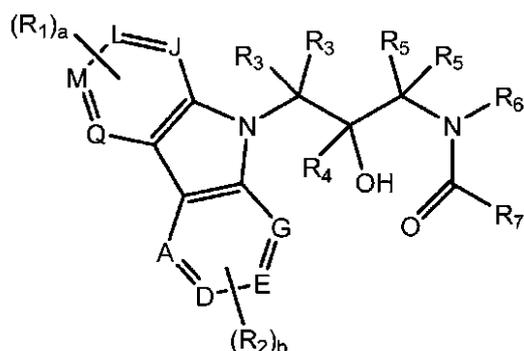
10

20

【0065】

本明細書に開示する主題により、1種類または1種類より多くのクリプトクロム分子をモジュレートするカルバゾール含有スルホンアミド化合物を提供する。このような化合物は、式I：

【化4】



30

(式中

A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々は独立して、NまたはCであり；

R_1 および R_2 の各々は、A、D、E、G、J、L、MおよびQがCのとき、独立して、H、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=O)-O-R_8$ 、 $-(C=O)-O-(C=O)-R_8$ 、 $-NR_8(C=O)-R_{10}$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8OR_9$ 、 $-S(O)_cNR_8R_9$ 、 $-S(O)_d(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-O-SO_2-R_8$ 、 $NR_8-S(O)_c$ 、 $-(CR_8R_9)_d(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_f(C=O)(CR_8R_9)_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、

40

50

$_{12}f(C_6 \sim C_{10})$ アリアル、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリアル、および $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルから独立して選択される1~3個の R_{14} 置換基で任意選択的に置換されており；

前述の R_{14} の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリアルおよび $(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の炭素原子は独立して、各々がハロ、シアノ、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、トリフルオロメトキシ、アジド、 $(CH_2)_eOH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、および $-NR_{11}R_{15}$ から独立して選択される1~3個の R_{16} 置換基で任意選択的に置換されており；

前述の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{14} および R_{15} の $(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルの任意の窒素原子は独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリアル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリル、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリアル、または $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルで任意選択的に置換されており；

各 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立して、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；
 R_{15} は、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3 \sim 10)$ 員のシクロアルキル、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6 \sim C_{10})$ アリアル、または $-(CR_{11}R_{12})_e(4 \sim 10)$ 員のヘテロシクリルであり；

aおよびbは各々、独立して、1、2、3または4であり；

cは1または2であり；

dは0、1または2であり；

e、fおよびgは各々、独立して、0、1、2、3、4または5である）

に示す一般構造を有するものまたはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物である。

【0066】

一部の実施形態では、A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々がCであり； R_1 および R_2 の各々が独立して、Hまたはハロから選択され； R_4 がHまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_3 と R_5 がHであり； R_6 および R_7 が4~12員の単環式または二環式のアミド環として互いに連結されており； R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、a、b、c、d、e、およびfは本明細書に規定したとおりである。

【0067】

いくつかの実施形態では、A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々がCであり； R_1 および R_2 の各々が独立して、Hまたはハロから選択され； R_4 がHまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_3 と R_5 がHであり； R_6 と R_7 が4~12員の単環式または二環式の尿素環として互いに連結されており； R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、a、b、c、d、eおよびfは本明細書に規定したとおりである。

【0068】

本明細書に開示する主題のいくつかの実施形態では、式Iの化合物がC-3において(R)配置を有する単一のエナンチオマーであり、A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々がCであり； R_1 および R_2 の各々が独立して、Hまたはハロから選択され； R_4 が

Hまたは(C₁~C₆)アルキルであり、R₃とR₅がHであり；R₆とR₇が4~12員の単環式または二環式のアミド環として互いに連結されており；R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、a、b、c、d、eおよびfは本明細書に規定したとおりである。

【0069】

他の実施形態では、式Iの化合物がC-3において(S)配置を有する単一のエナンチオマーであり、A、D、E、G、J、L、MおよびQの各々がCであり；R₁およびR₂の各々が独立して、Hまたはハロゲンから選択され；R₄がHまたは(C₁~C₆)アルキルであり、R₃とR₅がHであり；R₆とR₇が4~12員の単環式または二環式の尿素環として互いに連結されており；R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、a、b、c、d、eおよびfは本明細書に規定したとおりである。

10

【0070】

一部の特定の実施形態では、該化合物が：

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

2 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン；

1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン - 2 - オン；

(1R, 4S) - 2 - ((R) - 3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン；

20

(R) - 1 - (3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン - 2 - オン；

(R) - 1 - ((R) - 3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

(S) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン；

(R) - 1 - ((R) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン

30

からなる群より選択されるもの；またはその薬学的に許容され得る塩もしくは水和物であり得る。

【0071】

用語「薬学的に許容され得る」は、本明細書で用いる場合、担体または希釈剤などの物質が本明細書に記載の化合物の生物学的活性または特性を無効にせず、比較的無毒性であることをいう、すなわち、該物質が個体に、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、または内包された組成物中の成分のいずれかと有害な様式で相互作用することなく投与され得る。

【0072】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、本明細書で用いる場合、明記した化合物の遊離の酸および塩基の生物学的有効性を保持しており、生物学的に、または他の様式で望ましくないものでない塩をいう。式Iの化合物の薬学的に許容され得る塩としては、その酸付加塩および塩基の塩が挙げられる。好適な酸付加塩は、無毒性の塩を形成する酸により形成されるものである。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アラビノガラクトンスルホン酸塩(arabogalactanesulfonate)、アスコルビン酸、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、コール酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エストレート(esterolate)、エシレート(esylate)、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトツロン酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ

40

50

化物、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナパジシル酸塩、ナフタル酸塩、2-ナプシル酸塩(napsylate)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、糖酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびトリプトファン塩が挙げられる。

【0073】

好適な塩基の塩は、無毒性の塩を形成する塩基により形成されるものである。例としては、アデニン、アルミニウム、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール、アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、カルシウム、コリン、シトシン、ジエチルアミン、ジオールアミン、エポラミン、エルブミン、エチレンジアミン、グルコサミン、グリシン、グアニジン、グアニン、ヒドラパミン、リシン、マグネシウム、メグルミン、モルホリン、ニコチンアミド、オラミン、オミチン(omithine)、ピペラジン、カリウム、プロカイン、プロリン、ピリドキシン、セリン、銀、ナトリウム、トロラミン、トロメタミン、チロシン、バリウムおよび亜鉛の塩が挙げられる。好適な塩に関する概説については、StahlおよびWermuthによる“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

【0074】

式Iの化合物お薬学的に許容され得る塩は、式Iの化合物と適宜、所望の酸または塩基の溶液を一体に混合することにより容易に調製され得る。該塩は、溶液から析出させて濾過により収集してもよく、溶媒のエバポレーションによって回収してもよい。塩のイオン化の度合いは、完全にイオン化状態からほぼ非イオン化状態まで種々であり得る。

【0075】

また、式Iの化合物は、多形体として知られる種々の結晶性形態として存在する場合があります。多形体には、元素の組成は同じで結晶充填配列が異なる化合物が包含される。多形体は、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、溶媒和物ならびに溶解度を有するものであり得る。種々の要素、例えば、再結晶溶媒、結晶化速度および保存温度によって単一の結晶形が優位になり得る。

【0076】

「溶媒和物」は、明記した化合物の薬学的に許容され得る溶媒和物形態であって、かかる化合物の生物学的有効性を保持しているものを意味することを意図する。溶媒和物の例としては、本発明の化合物と水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸またはエタノールアミンとの組合せが挙げられる。用語「水和物」は、溶媒が水である溶媒和物をいう。用語「アルコール」は、溶媒がアルコールである溶媒和物をいう。水和物は、1分子または1分子より多くの水と1分子の物質との結合によって形成され、このとき、該水は、 H_2O としてのその分子状態を保持している。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。

【0077】

本発明の化合物には、本明細書において規定した式Iの化合物、その多形体、プロドラッグおよび異性体(例えば、光学、幾何および互変異性体)ならびに同位体標識された式Iの化合物が包含される。

【0078】

本発明の化合物をプロドラッグとして投与してもよい。したがって、それ自体は薬理的活性をほとんど、または全くもたないものであり得る式Iの化合物の一部の特定の誘導体は、体内または身体上に投与されると、例えば加水分解による切断によって、所望の活性を有する式Iの化合物に変換され得る。かかる誘導体は「プロドラッグ」と称される。

プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, 第14巻, ACS Symposium Series (T. Higuchi および W. Stella) ならびに “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche 編, American Pharmaceutical Association) において知得され得る。プロドラッグは、例えば、式 I の化合物に存在する適切な官能部を、当業者に「プロ部分」として (is) 知られている、例えば H. Bundgaard による “Design of Prodrugs” (Elsevier, 1985) に記載のような特定の部分で置き換えることにより作製され得る。

10

【0079】

かかるプロドラッグの一例としては、式 I の化合物がカルボン酸官能部 ($-CO_2H$)、そのエステルを含むものである場合 (例えば、水素の ($C_1 \sim C_8$) アルキルでの置き換え); 式 I の化合物がアルコール官能部 ($-OH$)、そのエーテルを含むものである場合 (例えば、水素の ($C_1 \sim C_8$) アルカノイルオキシメチルでの置き換え); および式 I の化合物が第2級アミノ官能部 ($-NHR$ (式中、R は H でない))、そのアミドを含むものである場合 (例えば、1個の水素の ($C_1 \sim C_{10}$) アルカノイルでの置き換え) が挙げられる。前述の例による置き換え基のさらなる例および他のプロドラッグ型の例は当業者に知られている。

【0080】

式 I の化合物は1個または1個より多くの不斉炭素原子を含むものである。式 I の化合物に対応するエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーはすべて、類似の方法によって調製され得ることは理解される。式 I の化合物の光学異性体および立体異性体ならびにその混合物はすべて、本発明の範囲に含まれるとみなす。式 I の化合物に関して、本発明は、ラセミ化合物、1種類または1種類より多くのエナンチオマー形態、1種類または1種類より多くのジアステレオマー形態、またはその混合物の使用を包含する。また、式 I の化合物は互変異性体として存在するものであってもよい。本発明は、かかる互変異性体すべておよびその混合物の使用に関する。

20

【0081】

本発明の化合物中に含まれている特定の官能基を、生物学的等価性の基、すなわち、親の基と同様の空間的または電子的要件を有するが、異なるかまたは改善された物理化学的特性または他の特性を示す基で置換してもよい。好適な例は当業者によく知られており、限定されないが、Patiniら、Chem Rev. 1996, 96, 3147-3176 およびそれに挙げられた参考文献に記載された部分が挙げられる。

30

【0082】

特許請求の範囲に記載の式 I の化合物の範囲には、対イオンが光学活性である薬学的に許容され得る酸付加または塩基の塩、例えば、D-乳酸塩もしくはL-リシン、またはラセミ体、例えば、DL-酒石酸塩もしくはDL-アルギニンも含まれる。シス/トランス異性体は、当業者によく知られた慣用的な手法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶によって分離され得る。個々のエナンチオマーの調製/単離のための慣用的な手法としては、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いたラセミ化合物 (もしくは塩あるいは誘導体のラセミ化合物) の分割が挙げられる。

40

【0083】

あるいはまた、ラセミ化合物 (またはラセミ体前駆物質) を、適当な光学活性化合物 (例えば、アルコール)、または式 I の化合物が酸性部分もしくは塩基性部分を含むものである場合は、酒石酸もしくは1-フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させてもよい。得られたジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって分離され得、ジアステレオマーは、当業者によく知られた手段によって対応する純粋なエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーに変換され得る。本発明のキラ

50

ル化合物（およびそのキラル前駆体）を、不斉樹脂でのクロマトグラフィー（典型的には HPLC）を使用し、0～50%のイソプロパノール（典型的には2～20%）と0～5%のアルキルアミン（典型的には0.1%のジエチルアミン）を含む炭化水素（典型的にはヘプタンまたはヘキサン）からなる移動相を用いて、エナンチオマー富化および/またはジアステレオマー富化形態で得てもよい。溶出液の濃縮により、富化混合物が得られる。エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物は、当業者に知られた慣用的な手法によって分離され得る。例えば、E. L. Elielによる“Stereochemistry of Organic Compounds”（Wiley, New York, 1994）を参照のこと。

【0084】

式Iの化合物を同位体標識してもよく、この場合、1個または1個より多くの原子が、同じ原子番号を有するが原子量または質量数は自然界に通常見られる原子量または質量数と異なる原子で置き換えられる。本発明の化合物に含めるのに好適な同位体の例としては、水素の同位体、例えば、 ^2H および ^3H 、炭素、例えば、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、塩素、例えば、 ^{36}Cl 、フッ素、例えば、 ^{18}F 、ヨウ素、例えば、 ^{123}I および ^{125}I 、窒素、例えば、 ^{13}N および ^{15}N 、酸素、例えば、 ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O 、リン、例えば、 ^{32}P 、ならびにイオウ、例えば、 ^{35}S が挙げられる。一部の特定の式Iの同位体標識化合物、例えば、放射性同位体が組み込まれたものは、薬物および/または基質の組織分布試験に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、組込みの容易さおよび容易な検出手段に鑑みると、この目的に特に有用である。重量同位体（例えば、重水素、すなわち ^2H ）での置換により、代謝安定性が大きくなることによる特定の治療上の利点（例えば、インビボ半減期の増大または必要投薬量の低減）がもたらされ得、したがって、一部の状況において好ましいことであり得る。陽電子放出同位体、例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N での置換は、基質受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影（PET）試験に有用であり得る。式Iの同位体標識化合物は、一般的に、当業者に知られた慣用的な手法によって、または先に使用した非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いた本記載の実施例および調製に記載のものと類似の方法によって調製され得る。

【0085】

本発明の化合物はCry1および/またはCry2をモジュレートするものである。本明細書で用いる場合、「モジュレートすること」は、Cry1およびCry2の機能、活性または内在性の特徴を増大、低減または改変することをいう。Cry1またはCry2のモジュレーションとしては、以下：Cry1もしくはCry2への結合；Cry1もしくはCry2の修飾の阻害；Cry1もしくはCry2の局在の改変；Cry1もしくはCry2の安定化の増大もしくは低減；Cry1もしくはCry2と標的との間の結合の増大もしくは低減；Cry1もしくはCry2の活性の増大もしくは低減；およびCry1もしくはCry2の標的の活性の増大もしくは低減のうちいずれか1つが挙げられる。

【0086】

Cry1およびCry2のモジュレーションには、直接相互作用または間接的相互作用のいずれかによるCry1および/またはCry2に対する本発明の化合物の結合が含まれる。一部の態様では、本発明の化合物は、Cry1および/またはCry2を含む複合体に結合し得る。小分子とタンパク質間の相互作用を検出する方法は当該技術分野で知られており、例えば、免疫沈降手法、クロマトグラフィー、および種々のアレイ形式である。

【0087】

Cry1およびCry2の内在性の特徴、例えば、翻訳後修飾、安定性または局在が本発明の化合物によって改変され得る。Cry1およびCry2の翻訳後修飾は、Cry1およびCry2の活性、安定性または細胞内局在の決定に極めて重要な役割を果たし得る。一部の研究により、リン酸化によってCry1およびCry2の安定性が改変され得る

10

20

30

40

50

ことが示されている。本発明の化合物は、Cry 1およびCry 2の翻訳後修飾、例えば、リン酸化、ユビキチン化、アセチル化、グリコシル化、リポシル化またはSUMO化を妨げるか、または増大させるものであり得る。

【0088】

Cry 1またはCry 2の翻訳後修飾の検出方法は当業者によって容易に行なわれ得る。かかる検出方法としては、ウェスタンブロットおよびラジオイムノアッセイが挙げられる。Cry 1およびCry 2は、特定の条件下で、例えば、Per 1およびPer 2とヘテロ二量体化すると核に局在する。核内に入ると、Cry 1およびCry 2は、転写の開始による核内CLOCK-BMAL1複合体の破壊において役割を果し、それにより、概日振動の維持に不可欠な負のフィードバックループの概日リズム遺伝子を下方調節する。タンパク質の局在は当業者により、例えば、免疫蛍光法、細胞成分分画およびウェスタンブロットアッセイによって容易に測定され得る。また、Cry 1およびCry 2の下方調節も概日振動に極めて重要であり、転写レベルおよびタンパク質レベルで媒介される。Cry 1およびCry 2の安定性は、当該技術分野で知られた方法、ならびに実施例5~8に提示したものによって測定され得る。

10

【0089】

Cry 1およびCry 2の活性は、本明細書で用いる場合、Cry 1またはCry 2と標的との間の結合および下流のCry 1またはCry 2の標的の活性を包含している。本発明の化合物は、Cry 1またはCry 2と標的との間の結合を増大または低減させるものであり得る。Cry 1および/またはCry 2に結合する標的は当該技術分野で知られており、Per 1、Per 2、グルココルチコイド受容体、CLOCK-BMAL1プロモーター配列、およびVEGFプロモーター配列が挙げられる。他の標的としては、発現がCry 1またはCry 2によってモジュレートされる遺伝子（そのプロモーター中にE-box配列を含む遺伝子が挙げられる）が挙げられる。かかる遺伝子としては、限定されないが、Dbp、Rev-erb、Rev-erb、Ror、Ror、Ror、Per 1、Per 2、Per 3、Cry 1、Cry 2、Pck 1、G6Pc、Avp、Vip、Cck、SP（サブスタンスP）、AA-Nat、PK2（プロキネクチン2）、c-Myc、MyoD、およびNamp1が挙げられる。また、本明細書でいうCry 1およびCry 2の標的には、まだ同定されていない標的も包含される。

20

【0090】

Cry 1またはCry 2と標的との間の結合は、例えば、免疫沈降、酵母ツーハイブリッド、アフィニティークロマトグラフィーによって調べることができる。Cry 1またはCry 2の標的の下流活性には、CLOCK-BMAL1媒介性の転写、Cry 1またはCry 2のCLOCK-BMAL1プロモーターに対する結合、Cry 1またはCry 2のVEGFプロモーターに対する結合、Per 1またはPer 2の局在または安定性、CLOCK-BMAL1二量体化、CLOCK-BMAL1標的遺伝子（Cry 1、Cry 2、Per 1、Per 2、Rev-erb および、Rora、TIMタンパク質ならびにVEGFなど）の発現が含まれる。プロモーター活性の検出方法は、クロマチン免疫沈降、電気泳動移動度シフトアッセイ、またはプロモーター-ルシフェラーゼアッセイ（実施例3および4に記載）によって測定され得るものである。標的遺伝子の発現を調べる方法としては遺伝子発現解析およびマイクロアレイが挙げられ、これらは当業者により容易に行なわれ得る。

30

40

【0091】

いくつかの実施形態では、推定される有効性を決定するための方法またはアッセイは、Cry 媒介性の疾患または障害の症状の処置または緩和に適切な、本明細書に記載の化合物の特定の化合物を同定するのに有用であり得る。1つの態様では、特定の曝露時間後のベースラインと最大値との間の応答の半分を誘導する化合物の濃度（本明細書ではEC₅₀値またはEC₅₀濃度と称する）を、コア時計遺伝子発現に及ぼす化合物の影響を測定するインビトロアッセイで決定することができる。コア時計遺伝子プロモーター配列（すなわち、Per 1、Per 2、Cry 1、Cry 2、またはBmal1）に作動可能に連

50

結されたルシフェラーゼレポーターを、本発明の化合物で処理された細胞に導入し（すなわち、トランスフェクション、形質導入、感染）、蛍光（または時計遺伝子駆動発現）を、経時的に測定する。具体的には、概日リズムと相関する予測発現と比較した蛍光の期間、振幅および位相を決定する。化合物の EC_{50} 値を、当業者が容易に利用可能な方法を使用して計算することができる。かかるアッセイの例を、本明細書の実施例3に記載する。 EC_{50} 値は、本発明の化合物の効力の評価に有用である。

【0092】

他の態様において、有効性が增大した本発明の化合物を、インビボアッセイによって決定することができる。化合物を、被験体（すなわち、マウスモデル）に一定期間投与する。生物試料を被験体から単離し、生物試料中に存在する化合物の濃度レベルを測定する。生物試料は、例えば、全血もしくはその任意の画分（すなわち、血清または血漿）、または組織（ Cry 媒介性の疾患または障害に影響を受ける組織など）である。処置した被験体の試料中で検出された濃度を、関連するインビトロアッセイ（上記または実施例3に記載）で試験されるように、同一化合物の EC_{50} 濃度の値と比較する。インビボで測定された化合物濃度が所定の EC_{50} 値よりも高い化合物が、本発明の好ましい化合物である。これらの好ましい化合物は、 Cry 媒介性の疾患または障害の症状の処置または緩和の有効性が增大することを示し得る。

【0093】

本明細書に開示する主題の他の態様において、式Iによる化合物および薬学的に許容され得る担体、佐剤または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。具体的な量の活性化合物が用いられた種々の医薬組成物の調製方法は当業者に知られているか、または明らかである。また、当業者は製剤化および投与の手法を熟知している。かかるトピックスは、例えば、GoodmanおよびGilmanの“*The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*”，現行版，Pergamon Press；ならびに“*Remington's Pharmaceutical Sciences*”，現行版，Mack Publishing, Co., Easton, PAに論考されている。このような手法は、本明細書に記載の方法および組成物の適切な態様および実施形態に使用され得る。医薬組成物は、好ましくはGMP条件下で製造される。以下の実施例は例示の目的で示したものにすぎず、本発明の限定として供することを意図したものではない。

【0094】

本明細書に記載の化合物は医薬組成物における使用が意図されるため、該化合物は各々、好ましくは実質的に純粋な形態で、例えば、少なくとも50%純粋、少なくとも55%純粋、少なくとも60%純粋、少なくとも65%純粋、少なくとも70%純粋、少なくとも75%純粋、少なくとも80%純粋、少なくとも85%、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも96%純粋、少なくとも97%純粋、少なくとも98%純粋、または少なくとも99%純粋な形態で提供されることは容易に理解される。本明細書で示すパーセンテージは重量対重量基準である。該化合物の純粋でない調製物は、医薬組成物に使用されるより純粋な形態の調製に使用され得る；該化合物のこのような低純度の調製物は、少なくとも1%、より好適には少なくとも5%、例えば10~49%の式Iの化合物を含むものであるのがよい。

【0095】

式Iの化合物は、 Cry 媒介性疾患の処置における使用のための適当な局所、経口、経鼻、接眼、経粘膜、経直腸、経膈および非経口医薬製剤で提供され得る。本発明の化合物は、錠剤もしくはカプセル剤として、油性もしくは水性の懸濁剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、散剤、顆粒剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤として経口投与され得る。経口使用のための該組成物には、医薬品として優美で口当たりのよい調製物を作製するために着香、甘味、着色および保存のための1種類または1種類より多くの薬剤が含まれ得る。錠剤には、かかる錠剤の製造における助剤としての薬学的に許容され得る賦形剤、担体、希釈剤および佐剤が含有され得る。当該技術分野において慣用的であるように、このよう

10

20

30

40

50

な錠剤を薬学的に許容され得る腸溶性コーティング（グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートなど）でコーティングし、胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させて長期間にわたる持続作用をもたらしてもよい。水溶性が不十分な化合物の溶解速度は、噴霧乾燥分散剤（例えば、Takeuchi, H.ら、J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39, 769-773に記載のもの）の使用によって向上させ得る。

【0096】

経口使用のための製剤をゼラチン硬カプセル剤の形態にしてもよく、この場合、活性成分は、不活性な固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合される。また、該製剤をゼラチン軟カプセル剤の形態にしてもよく、この場合、活性成分は水または油性媒体、例えば、ピーナッツ油、液状パラフィンもしくはオリーブ油と混合される。

10

【0097】

水性懸濁剤には、通常、活性成分が、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤との混合状態で含有される。かかる賦形剤は懸濁化剤、例えば、Kolliphor、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴム；天然に存在するホスファチドであり得る分散化剤または湿潤剤、例えば、レシチン、エチレンオキシドと長鎖脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（ヘプタデカエチレンオキシセタノールなど）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなど）、または脂肪酸ヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなど）であり得る。

20

【0098】

医薬組成物は、滅菌注射用水性または油性懸濁剤の形態であってもよい。この懸濁剤を既知の方法に従って水性の等張性液剤または懸濁剤として製剤化してもよく、脂肪乳剤または懸濁剤から坐剤を調製してもよい。該組成物は、滅菌されたもの、および/または佐剤、例えば、保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩および/またはバッファーを含有するものであり得る。また、該組成物に他の治療上有益な物質を含有させてもよい。滅菌注射用調製物を、無毒性の非経口に許容され得る希釈剤または溶媒中の懸濁剤（例えば、1, 3-ブタンジオール中の液剤）として製剤化してもよい。中でも、使用可能な許容され得るビヒクルおよび溶媒は水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液である。この目的には、任意の無刺激性の固定油（例えば、合成のモノ-またはジグリセリド）が使用され得る。また、オレイン酸などの脂肪酸も注射用剤の調製に有用性が見い出されている。

30

【0099】

また、式Iの化合物を薬物の経直腸投与のための坐剤の形態で投与してもよい。このような組成物は、薬物を適当な無刺激性の賦形剤と混合することにより調製され得、該賦形剤は約25℃では固形であるが直腸温度では液状となり、したがって直腸内で融解して薬物を放出するものである。かかる物質としては、ココアバターおよび他のグリセリドが挙げられる。

40

【0100】

局所または経皮使用では、本発明の化合物を含有する調製物、例えば、クリーム剤、軟膏、ゼリー剤、液剤または懸濁剤が使用される。経皮適用のための好適な製剤は、有効量の本発明の化合物を担体とともに含むものである。担体としては、宿主の皮膚の通り抜けを補助する吸収性の薬理的に許容され得る溶媒が挙げられ得る。例えば、経皮デバイスは、裏当て部材、該化合物を任意選択で担体とともに内包するレザーバ、任意選択で、該化合物を宿主の皮膚に制御された所定の速度で長期間にわたって送達するための速度制御バリア、および該デバイスを皮膚に固定するための手段を備えた包帯の形態である。また

50

、マトリックス型経皮製剤およびイオン導入デバイスを使用してもよい。例えば皮膚および目への局所適用のための好適な製剤は、好ましくは、当該技術分野でよく知られた水性液剤、軟膏、クリーム剤またはゲル剤である。かかるものには、可溶化剤、安定剤、張度向上剤、バッファーおよび保存料が含有され得る。

【0101】

活性化化合物は、該化合物を体内からの急速な排除から保護する薬学的に許容され得る担体を用いて調製され得る（制御放出製剤など、例えば、埋入物およびマイクロカプセル封入送達系）。生分解性で生体適合性のポリマー、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸が使用される。かかる製剤の調製方法は当業者には明らかである。

10

【0102】

また、式Iの化合物をリポソーム送達系、例えば、小型の単層小胞、大型の単層小胞および多層小胞の形態に調製してもよい。リポソームはさまざまなリン脂質（コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなど）から形成され得る。

【0103】

いずれかの活性医薬成分または両方の好適な長期放出形態はマトリックス錠またはカプセル剤組成物であり得る。好適なマトリックス構成材料としては、例えば、ワックス（例えば、カルナウバ、蜜蝋、パラフィンワックス、セレシン、シェラックワックス、脂肪酸、および脂肪族アルコール）、油、硬化油または脂肪（例えば、硬化ナタネ油、ヒマシ油、牛脂、ヤシ油およびダイズ油）、ならびにポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリエチレングリコール）が挙げられる。他の好適なマトリックス錠形成材料は微晶質セルロース、粉末状セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース（他の担体および充填剤とともに）である。また、錠剤は粒状物、コート粉末またはペレットを含有しているものであってもよい。また、錠剤は多層状であってもよい。多層状錠剤は、活性成分が著しく異なる薬物動態学的プロファイルを有する場合に特に好ましい。任意選択で、完成錠剤はコーティングされていてもよく、コーティングされていなくてもよい。

20

【0104】

コーティング組成物は、典型的には不溶性マトリックスポリマー（コーティング組成物のおよそ15～85重量%）と水溶性物質（例えば、コーティング組成物のおよそ15～85重量%）を含有するものである。任意選択で、腸溶性ポリマー（コーティング組成物のおよそ1～99重量%）を使用するか、または含めてもよい。好適な水溶性物質としては、ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ならびに単量体物質、例えば、糖類（例えば、ラクトース、スクロース、フルクトース、マンニトールなど）、塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウムなど）、有機酸（例えば、フマル酸、コハク酸、乳酸、および酒石酸）、ならびにその混合物が挙げられる。好適な腸溶性ポリマーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタレート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、シェラック、ゼイン、およびカルボキシル基含有ポリメタクリレートが挙げられる。

30

40

【0105】

コーティング組成物は、該コーティングブレンドの特性、例えば、コーティング組成物の適用に使用される主成分または成分の混合物または溶媒のガラス転移温度に応じて可塑化され得る。適当な可塑剤がコーティング組成物の0～50重量%で添加され得、例えば、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、アセチル化クエン酸エステル、ジブチルセバケート、およびヒマシ油が挙げられる。所望により、コーティング組成物に充填剤を含めてもよい。充填剤の量は、コーティング組成物の総重量に対して1%～およそ99重量%であり得、二酸化ケイ素、二酸化チタン、タルク、カオリン、アルミナ、デンプン、粉末状セルロース、MCC、

50

またはポラクリン (polacrilin) カリウムなどの不溶性物質であり得る。コーティング組成物は、有機溶媒または水性溶媒またはその混合物の溶液またはラテックスとして適用され得る。溶液で適用する場合、溶媒は、溶解させる固形物の総重量に対しておよそ 25 ~ 99 重量% の量で存在させ得る。好適な溶媒は水、低級アルコール、低級塩素化炭化水素、ケトン、またはその混合物である。ラテックスで適用する場合、溶媒は該ラテックス中の高分子物質の量に対しておよそ 25 ~ 97 重量% の量で存在させる。溶媒は主に水であり得る。

【 0 1 0 6 】

本発明の化合物の投薬量レベルは約 0 . 5 m g / k g 体重 ~ 約 1 0 0 m g / k g 体重程度、またはその間の任意の増加値である。好ましい投薬量の割合は約 3 0 m g / k g 体重 ~ 約 1 0 0 m g / k g 体重である。総日用量を 1 回の用量で投与しても分割用量で投与してもよい。式 I の化合物の好適な治療用量は、1 日あたりレシピエントの体重 1 キログラムあたり 1 マイクログラム (μ g) ~ 1 0 0 0 ミリグラム (m g) の範囲、およびその間の任意の増加値、例えば、1、2、3、5、10、25、50、75、100、200、300、400、500、600、700、800、900、または 1000 μ g (1 m g) ; 2、3、5、10、25、50、75、100、200、300、400、500、600、700、800、900 または 1000 m g などであり得る。しかしながら、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルは、いくつかの要素、例えば、投与される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与期間、投与経路、排出速度、薬物併用および治療を受ける具体的な疾患の重症度に依存することは理解される。

【 0 1 0 7 】

投薬量レジメンは、所望の最適な応答がもたらされるように調整され得る。例えば、単回ボラスを投与し、数回での分割用量を経時的に投与してもよく、用量を治療状況の事情によって示唆されるとおりに比例的に低減または増加してもよい。非経口組成物を単位投薬形態に製剤化することは、投与の容易性および投薬量の一樣性のため特に好都合である。単位投薬形態は、本明細書で用いる場合、処置対象の哺乳動物被験体に対する投薬ユニットとして適した物理的に独立した単位をいい、各単位は、所望の治療効果がもたらされるように計算された所定の量の活性化化合物を、必要とされる医薬用担体と合わされた状態で含有している。本発明の単位投薬形態の仕様は、(a) 治療用薬剤の固有の特徴および得られる具体的な治療効果または予防効果、ならびに (b) 処置のためのかかる活性化化合物の配合技術分野において内在する個体の感受性という制限によって決定づけられ、これらに直接依存する。したがって、当業者には、本明細書に示した開示に基づいて、用量および投与レジメンが治療技術分野でよく知られた方法に従って調整されることが認識され得る。すなわち、最大耐用量を容易に確立することができ、また、患者に検出可能な治療有益性がもたらされる有効量も決定することができ、患者に検出可能な治療有益性がもたらされるように各薬剤を投与するための一時的要件も決定することができる。したがって、一部の特定の用量および投与レジメンを本明細書において例示しているが、これらの例は、本発明の実施において患者に提供され得る用量および投与レジメンをなんら限定するものでない。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物および組成物を、夜間のおよそ就寝時刻または睡眠時間に被験体に投与する。好ましくは、本明細書に記載の化合物および組成物を、就寝時刻の 6 時間前後以内、5 時間前後以内、4 時間前後以内、3 時間前後以内、120 分前後以内、90 分前後以内、60 分前後以内、45 分前後以内、30 分前後以内、25 分前後以内、20 分前後以内、15 分前後以内、10 分前後以内、5 分前後以内、または直前もしくは直後に被験体に投与する。好ましくは、本発明の化合物および組成物を、就寝時刻の 2 時間前以内から直前までに被験体に投与する。「就寝時刻」は、本明細書で用いる場合、被験体が休息または睡眠を意図して就寝する夜の時間をいう。

【 0 1 0 9 】

他の実施形態では、本明細書に記載の化合物および組成物を、食物と共に投与するか食物を摂取せずに投与することができる。化合物または組成物を食物と共に投与する場合、食事（朝食、昼食、夕食、または軽食など）の4時間前後以内に化合物または組成物を投与することが好ましくあり得る。例えば、本発明の化合物または組成物を、食事の6時間前後以内、5時間前後以内、4時間前後以内、3時間前後以内、120分前後以内、90分前後以内、60分前後以内、45分前後以内、30分前後以内、25分前後以内、20分前後以内、15分前後以内、10分前後以内、5分前後以内、または直前もしくは直後に投与する。好ましくは、本発明の化合物および組成物を、夕食後の4時間以内、3時間以内、120分以内、90分以内、または60分以内に被験体に投与する。

【0110】

本明細書に開示する主題の別の態様では、本明細書における先の実施形態のいずれかに記載の式Iによる治療有効量の化合物を投与することを含む、Cry媒介性の疾患または障害を処置する方法を提供する。本発明の好ましい一実施形態は、Cry媒介性の疾患または障害を処置する方法であって、異常なCryレベルを特徴とする該疾患または障害が、糖尿病、糖尿病に関連する合併症、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性症候群、肥満、緑内障、クッシング症候群、炎症性障害、ミトコンドリア病、フリードライヒ運動失調症、精神病性鬱、アルツハイマー病、神経障害性疼痛、薬物乱用、骨粗鬆症、がん、黄斑変性、およびミオパシーからなる群より選択される、方法である。本明細書に開示の化合物によって処置される特に好ましいCry媒介性の疾患または障害としては、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内 障形成、緑内障、糖尿病性血管症、アテローム性動脈硬化など）；非アルコール性脂肪性 肝炎（NAFLD）；非アルコール性脂肪肝疾患（NASH）；喘息；および慢性閉塞性 肺疾患（COPD）が挙げられる。

【0111】

用語「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、本明細書で用いる場合、化合物または組成物が所望の生物学的作用部位に送達されることを可能にするために使用され得る方法をいう。このような方法としては、限定されないが、経口、非経口、局所、経粘膜、接眼、経眼、経膈および経直腸投与が挙げられる。当業者は、本明細書に記載の化合物および方法で使用され得る投与手法を熟知している（例えば、GoodmanおよびGilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 現行版; Pergamon; ならびにRemington's, Pharmaceutical Sciences (現行版), Mack Publishing Co., Easton, Paに論考)。本明細書で用いる場合、医薬組成物の「非経口投与」には、被験体の組織の物理的破損および組織の該破損部からの医薬組成物の投与を特徴とする任意の投与経路が包含される。したがって、非経口投与としては、限定されないが、組成物の注射、外科的切開部からの組成物の適用、組織浸透性非外科的創傷からの組成物の適用などによる医薬組成物の投与が挙げられる。特に、非経口投与は、限定されないが、皮下、腹腔内、筋肉内および胸骨内注射、ならびに腎臓透析による輸注手法を包含していることが想定される。

【0112】

本発明との関連における「被験体」は好ましくは哺乳動物である。哺乳動物はヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマまたはウシであり得るが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物は、Cry媒介性の疾患または障害の動物モデルとなる被験体として好都合に使用され得る（ob/obマウスなど）。被験体は男性（雄）であっても女性（雌）であってもよい。被験体は、以前にCry媒介性の疾患もしくは障害と診断された被験体または該疾患もしくは障害を有すると認定された被験体、および任意選択で、該疾患または障害の治療的介入または処置を既に受けたか、または受ける予定の被験体であり得る。あるいはまた、被験体は、Cry媒介性の疾患または障害を有すると以前に診断されたことがない被験体であってもよい。例えば、被験体は、Cry媒介性の疾患もしくは障害の1つまたは1つより多くのリスクファクターを示している被験体、ま

10

20

30

40

50

たはCry媒介性の疾患もしくは障害のリスクファクターを示していない被験体、またはCry媒介性の疾患もしくは障害に対して無症候性の被験体であり得る。また、被験体は、Cry媒介性の疾患もしくは障害に苦しんでいるか、または該疾患もしくは障害を発症するリスクのある被験体、またはCry媒介性の疾患もしくは障害の再発に苦しんでいるか、または該再発を起こすリスクのある被験体であり得る。また、被験体は、単独または他の治療用薬剤、手術もしくは前述のものの任意の組合せとの併用のいずれかでの本明細書に開示する化合物および組成物の投与によるものであれ、そうでなけれ、以前にCry媒介性の疾患または障害の処置を受けたことがある被験体であり得る。用語「被験体」および「患者」は、本明細書で用いる場合、交換可能に使用され得る。

【0113】

「Cry媒介性の疾患または障害」としては、限定されないが、糖尿病（例えば限定されないが、インスリン依存性「I型」糖尿病、非インスリン依存性「II型」糖尿病、妊娠糖尿病、および糖尿病関連合併症（糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性心筋症、糖尿病性腎症、歯周疾患、および糖尿病性ケトアシドーシスなど））、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性症候群、肥満、緑内障、クッシング症候群、精神病性鬱、アルツハイマー病、神経障害性疼痛、薬物乱用、骨粗鬆症、がん、黄斑変性、ならびにミオパシーが挙げられ得る。

【0114】

用語「処置すること」、「処置する」、または「処置」は、本明細書で用いる場合、防止的（例えば、予防的）、待機的、補助的および治療的処置を包含している。例えば、2型糖尿病の処置は、本明細書で用いる場合、2型糖尿病を有するか、または2型糖尿病を有するリスクのある患者が本明細書に記載の方法に従って処置され得ることを意味する。防止的処置を受けている患者では、防止的に処置されている疾患状態の発生率の低減がもたらされることが、該防止的処置の測定可能な転帰である。

【0115】

用語「緩和すること」または「緩和する」は、本明細書で用いる場合、障害の徴候または症状の重症度が低減、低下または抑止されるプロセスを示す。重要なことは、症状が解消されることなく緩和される場合があり得ることである。好ましい一実施形態では、本発明の医薬組成物の投与により症状の解消がもたらされるが、解消は必要とされない。治療有効量の明細書に記載の化合物または医薬組成物により症状の重症度が低減されることが予測される。

【0116】

本明細書で用いる場合、用語「症状」は、疾患、病気、傷害、または体内での正常でない何かの兆候と定義する。症状は、その症状が起こっている個体は感じているか、または気付いているが、他者は容易に気付かない場合もあり得る。他者は、保健医療または臨床の専門家と定義する。

【0117】

用語「メタボリックシンドローム」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、乾癬、真性糖尿病、創傷治癒、炎症、神経変性疾患、ガラクトース血症、カエデシロップ尿病、フェニルケトン尿症、高サルコシン血症、チミンウラシル尿症、スルフィン尿症（sulfurinuria）、イソ吉草酸血症（academia）、サッカロピン尿症（saccharopurinuria）、4-ヒドロキシ酪酸尿症、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠損、およびピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損を意味する。

【0118】

用語「肥満」または「肥満の」は、本明細書で用いる場合、一般的に、個体はその年齢、性別および身長での平均体重より少なくとも約20~30%オーバーしていることをいう。専門的には、「肥満の」とは、男性ではボディマス指数が 27.8 kg/m^2 より大きい個体、女性では、ボディマス指数が 27.3 kg/m^2 より大きい個体と定義されている。当業者には、本発明の方法が上記の基準の範囲内である個体に限定されないことが容易に認識される。実際、本発明の方法は、このような従来基準の範囲外である個体、例

10

20

30

40

50

えば、肥満傾向であり得る個体でも好都合に実施され得る。

【0119】

用語「炎症性障害」は、本明細書で用いる場合、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、軟骨石灰化症、痛風、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、線維筋痛症、および悪液質などの障害をいう。

【0120】

用語「クッシング症候群」は、本明細書で用いる場合、高レベルのコルチゾールへの長期間の曝露に起因する様々な徴候および症状をいう。クッシング症候群は、内因性または外因性の原因に起因し得る。内因性クッシング症候群の原因としては、下垂体腫瘍（クッシング病とも呼ばれる）、副腎腫瘍、ならびに他の腫瘍（限定されないが、小細胞肺がんが挙げられる）からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）および/またはコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）の異所性分泌が挙げられる。外因性（または医原性）クッシング症候群は、種々の障害（炎症性障害（限定されないが、喘息、乾癬、および関節リウマチが挙げられる）が挙げられる）の処置のためのコルチコステロイドの使用に起因する。

10

【0121】

用語「ミトコンドリア病」は、本明細書で用いる場合、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（MELAS）、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌス癲癇（MERRF）、カーンズ・セイアー症候群、慢性進行性外眼筋麻痺、レーバー遺伝性視神経症、リー症候群、糖尿病、聴覚消失、神経原性筋力低下・運動失調症・網膜色素変性（NARP）、および筋神経原性胃腸脳症（myoneurogenic gastrointestinal encephalopathy）などの疾患をいう。

20

【0122】

用語「がん」は、本明細書で用いる場合、無制御の細胞成長および/または増殖によって特徴付けられる障害および疾患をいい、良性および悪性のがん、過剰増殖性の障害および疾患、ならびに転移が挙げられる。特に好ましいがんの例としては、充実性腫瘍のがんまたは上皮がんが挙げられ、限定されないが：肺がん；脳のがん；膵臓がん；頭頸部がん（例えば、扁平上皮癌腫）；乳がん；結腸直腸がん；肝臓がん；胃がん；腎臓がん；卵巣がん；前立腺がん；または腺癌腫が挙げられる。他のがんは、VEGF発現の増大、血管新生の増大または低酸素性腫瘍を伴うものである。

【0123】

語句「治療有効量」は、本明細書で用いる場合、研究者、獣医、医師などが得ようとしている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答が誘起される薬物または医薬用薬剤の量をいう。

30

【0124】

語句「血中グルコースレベルを低下させるのに有効な・・・量」は、本明細書で用いる場合、所望の効果が得られるのに十分に高い循環濃度がもたらされるのに十分な化合物レベルをいう。かかる濃度は、典型的には約10nM～2μMまでの範囲であり；約100nM～500nMまでの範囲の濃度が好ましい。先に記載のように、上記に示した式Iの規定に含まれる種々の化合物の活性はかなり異なり得るため、および個々の被験体は幅広い多様な症状の重症度を提示し得るため、処置に対する被験体の応答を調べ、それに応じて投薬量を変更するのは担当医師次第である。

40

【0125】

語句「インスリン抵抗性」は、本明細書で用いる場合、全身または個々の組織、例えば、骨格筋組織、心筋組織、脂肪組織もしくは肝臓組織におけるインスリンの作用に対する感受性の低下をいう。インスリン抵抗性は、真性糖尿病を有する、または有しない多くの個体で起こる。

【0126】

語句「インスリン抵抗性症候群」は、本明細書で用いる場合、インスリン抵抗性、高インスリン血症、非インスリン依存性真性糖尿病（NIDDM）、動脈性高血圧、中心性（内臓）肥満および異常脂質血症を含む一群の臨床像をいう。

50

【0127】

また、本発明の化合物は、グルコース利用障害およびインスリン抵抗性と関連している他の代謝障害、例えば、N I D D Mの主な後期合併症、例えば、糖尿病性血管症、アテローム性動脈硬化、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパシー、ならびに糖尿病性の眼の合併症、例えば、網膜症、白内障形成および緑内障、ならびにN I D D Mと関連する多くの他の合併症、例えば、異常脂質血症、グルココルチコイド誘導性インスリン抵抗性、多嚢胞性卵巣症候群、肥満、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高インスリン血症および高血圧の処置にも有用であり得る。このような病状の簡単な説明は任意の医学辞書、例えば、“Stedman’s Medical Dictionary”（第X版）において得られる。

10

【0128】

本明細書に開示する化合物および組成物を治療有効量で、本明細書において規定した1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤と併用して投与してもよい。例えば、C r y媒介性の疾患または障害の処置に使用される他の物質との相乗効果が生じ得る。本発明の化合物を他の治療薬と併せて投与する場合、共投与される化合物の投薬量は、もちろん、使用される共薬物の型、使用される具体的な薬物、処置対象の病状などに応じて異なる。

【0129】

本明細書で用いる場合、用語「併用処置」、「併用療法」、「処置の併用」または「コンビナトリアル処置」は、互換的に用いており、少なくとも2種類の異なる治療用薬剤での個体の処置を言う。用語「共投与」または「併用投与」などは、本明細書で用いる場合、一人の被験体に対する複数種の選択された治療用薬剤の投与を包含していることを意味し、薬剤が必ずしも同じ投与経路で、または同時に投与されない処置レジメンを包含していることを意図する。本明細書に記載の併用処置は、本明細書に開示の化合物および組成物と1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤との相互作用から有利な効果を得ることを意図する。併用の有益な効果としては、限定されないが、本明細書に開示の化合物と治療用薬剤との組み合わせに起因する薬物動態学的または薬力学的な相互作用が挙げられる。組み合わせによるこれらの治療用薬剤を、典型的には、規定の期間（通常、選択した組み合わせに応じて、分、時間、日、または週）投与する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤と組み合わせて同時または連続の様式で投与する。同時に投与する場合、例えば、さらなる治療用薬剤と同一のカプセル中で本発明の化合物（1つまたは複数）を投与することができる。あるいはまた、本発明の化合物およびさらなる治療用薬剤を、同時に投与されるように個別の組成物（すなわち、カプセル）中に含める。連続的に投与する場合、本発明の化合物（1つまたは複数）を、さらなる治療用薬剤の投与前または投与後に投与することができる。用語「複合医薬」は、1種類より多くの活性成分を混合することまたは合わせることにより得られる製剤を意味し、活性成分の固定の組合せと非固定の組合せの両方を包含する。「固定の組合せ」は、活性成分（例えば、本明細書に開示する化合物）とさらなる治療用薬剤の両方が患者に、単一の存在体または投薬物の形態で同時に投与されることを意味する。「非固定の組合せ」は、活性成分（例えば、本明細書に開示する化合物）とさらなる治療用薬剤の両方が患者に別々の存在体として、同時、並行して、または逐次のいずれかで特に時間の制限なく投与されることを意味し、この場合、かかる投与により患者の体内に治療有効レベルの2種類の化合物がもたらされる。また、後者はカクテル療法（例えば、3種類または3種類より多くの活性成分の投与）にも適用される。

20

30

40

【0130】

糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満、インスリン抵抗性症候群、糖尿病性合併症またはがんの処置のための治療用薬剤としては、限定されないが以下のもの：インスリン、血糖降下剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、脂質低減剤、降圧薬、例えば、カルシウムチャネル遮断薬、 - アドレナリン作動性受容体遮断薬、シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害薬、ア

50

ンジオテンシン系阻害薬、ACE阻害薬、レニン阻害薬、化学療法剤、放射線療法薬、ホルモン調節剤、免疫調節剤、抗血管新生剤、ならびに他の一般的なリスクファクター改良剤が挙げられる。

【0131】

インスリンとしては、速効性形態、例えば、インスリンリスプロrDNA起源：HUMALOG(1.5mL, 10mL, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Ind.)、インスリン注射(レギュラーインスリン)形態、牛および豚(レギュラーILETIN I, Eli Lilly)、ヒト：rDNA：HUMULIN R(Eli Lilly)、NOVOLIN R(Novo Nordisk)、半合成：VELOSULIN ヒト(Novo Nordisk)、rDNA ヒト、緩衝型：VELOSULIN BR、豚：レギュラーインスリン(Novo Nordisk)、精製型、豚：ブタレギュラーILETIN II(Eli Lilly)、レギュラー精製ブタインスリン(Novo Nordisk)およびレギュラー(濃縮型)ILETIN II U-500(500単位/mL, Eli Lilly)；中間作用性形態、例えば、インスリン亜鉛懸濁剤、牛および豚：LENTE ILETIN G I(Eli Lilly)、ヒト、rDNA：HUMULIN L(Eli Lilly)、NOVOLIN L(Novo Nordisk)、精製型、豚：LENTE ILETIN II(Eli Lilly)、イソフェンインスリン懸濁剤(NPH)：牛および豚：NPH ILETIN I(Eli Lilly)、ヒト、rDNA：HUMULIN N(Eli Lilly)、Novolin N(Novo Nordisk)、精製型、豚：ブタNPH Iletin II(Eli Lilly)、NPH-N(Novo Nordisk)；ならびに長期作用性形態、例えば、インスリン亜鉛懸濁剤、長期(ULTRALENTE, Eli Lilly)、ヒト、rDNA：HUMULIN U(Eli Lilly)が挙げられる。

【0132】

血糖降下剤としては、限定されないが、スルホニル尿素：アセトヘキサミド(ジメロール(Dymelor))、クロルプロパミド(ジアビネーゼ(Diabinese))、トルブタミド(オリナーゼ(Orinase))；第2世代スルホニル尿素：グリピジド(グルコトロール, グルコトロールXL)、グリブリド(ダイアベータ(Diabeta))；ミクロナーゼ；グリナーゼ(Glynase)、グリメピリド(アマリール)；ピグアニド：メトホルミン(グルコファージ)； - グルコシダーゼ阻害薬：アカルボース(プレコース(Precose))、ミグリトール(グリセット(Glyset))、チアゾリジンジオン：ロシグリタゾン(アバンディア)、ピオグリタゾン(アクトス)、トログリタゾン(レズリン)；メグリチニド：レバグリニド(プランジン)；および他の血糖降下薬、例えば、アカルボース；ブホルミン；塩酸ブトキサミン；カミグリボース；シグリタゾン；エングリタゾンナトリウム；ダルグリタゾンナトリウム；塩酸エトホルミン(Etformin)；グリアミリド(Gliamilide)；グリボムリド(Glibomuride)；グリセタニル(Glicetanile)グリクラジドナトリウム；グリフルミド(Gliflumide)；グルカゴン；グリヘキサミド；グリミジンナトリウム；グリオクタミド；グリパラミド；リノグリリド(Linoglitride)；フマル酸リノグリリド；メチルパルモキシレート(Palmoxirate)；パルモキシレートナトリウム；酒石酸ピログリリド；プロインスリン、ヒト；；酢酸セグリチド(Seglitide)；トラザミド；トルピラミド(Tolpyrramide)；ゾボルレスタットが挙げられる。

【0133】

抗糖尿病薬としては、限定なしで、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬(シタグリプチン、アログリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、ゲミグリプチン、ズトグリプチン、または現在開発中の任意の他のグリプチン、ベルベリン、およびルベオールなど)；ならびにGLP-1作動薬(エクセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、タスポゲニチド(taspogeni

10

20

30

40

50

t d e)、および A V E 0 0 1 0 など) が挙げられる。

【 0 1 3 4 】

抗炎症剤としては、アルクロフェナク；ジプロピオン酸アルクロメタゾン；アルゲストンアセトニド； - アミラーゼ；アムシナファル (A m c i n a f a l)；アムシナフィド (A m c i n a f i d e)；アムフェナクナトリウム；塩酸アミプリロース；アナキンラ；アニロラク (A n i r o l a c)；アニトラザフェン (A n i t r a z a f e n)；アパゾン；バルサラジドニナトリウム；ベンダザック；ベノキサプロフェン；塩酸ベンジダミン；プロメライン；プロペラモール (B r o p e r a m o l e)；ブデソニド；カルプロフェン；シクロプロフェン；シントゾン；クリプロフェン；プロピオン酸クロベタゾール (C l o b e t a s o l)；酪酸クロベタゾン (C l o b e t a s o n e)；クロピラク (C l o p i r a c)；プロピオン酸クロチカゾン (C l o t i c a s o n e)；酢酸コルメタゾン (C o r m e t h a s o n e)；コルトドキソン；デフラザコート；デソニド；デソキシメタゾン；ジプロピオン酸デキサメタゾン；ジクロフェナクカリウム；ジクロフェナクナトリウム；二酢酸ジフロラゾン；ジフルミドン (D i f l u m i d o n e) ナトリウム；ジフルニサル；ジフルプレドナート；ジフタロン；ジメチルスルホキシド；ドロシノニド；エンドリソン；エンリモマブ (E n l i m o m a b)；エノリカム (E n o l i c a m) ナトリウム；エピリゾール；エトドラク；エトフェナマート；フェルピナク；フェナモール；フェンブフェン；フェンクロフェナク；フェンクロラク；フェンドサール；フェンピパロン；フェンチアザク；フラザロン；フルアザコート；フルフェナム酸；フルミゾール；酢酸フルニソリド；フルニキシム；フルニキシムメグルミン；フルオコルチンブチル；酢酸フルオロメトロン；フルクアゾン；フルルビプロフェン；フルレトフェン；プロピオン酸フルチカゾン；フラプロフェン；フロブフェン；ハルシノニド；プロピオン酸ハロベタゾール；酢酸ハロプレドン；イブフェナク；イブプロフェン；イブプロフェンアルミニウム；イブプロフェンピコノール；イロニダップ；インドメタシン；インドメタシンナトリウム；インドプロフェン；インドキソール；イントラゾール；酢酸イソフルプレドン；イソキセバック；イソキシカム；ケトプロフェン；塩酸ロフェミゾール；ロルノキシカム；ロテプレドノールエタボナート；メクロフェナム酸ナトリウム；メクロフェナム酸；メクロリソンジブチラート (M e c l o r i s o n e D i b u t y r a t e)；メフェナム酸；メサラミン；メセクラゾン；スレプタン酸メチルプレドニゾロン；モルニフルマート；ナブメトン；ナプロキセン；ナプロキセンナトリウム；ナプロキソール；ニマゾン；オルサラジンナトリウム；オルゴテイン；オルパノキシム；オキサプロジン；オキシフェンブタゾン；塩酸パラニリン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；フェンブタゾンナトリウムグリセラート；ピルフェニドン；ピロキシカム；桂皮酸ピロキシカム；ピロキシカムオラミン；ピルプロフェン；プレドナザート (P r e d n a z a t e)；プリフェロン (P r i f e l o n e)；プロドール酸；プロクアゾン；プロキサゾール；クエン酸プロキサゾール；リメキシロン；ロマザリット (R o m a z a r i t)；サルコレックス (S a l c o l e x)；サルナセジン；サルサラート；サリチラート；塩化サンギナリン；セクラゾン；セルメタシン；スドキシカム (S u d o x i c a m)；スリンダク；スプロフェン；タルメタシン；タルニフルマート；タロサラート；テブフェロン；テニダップ；テニダップナトリウム；テノキシカム；テシカム；テシミド；テトリダミン；チオピナク (T i o p i n a c)；ピバリン酸チキソコルトール；トルメチン；トルメチンナトリウム；トリクロニド；トリフルミダート；ジドメタシン；グルココルチコイド；ゾメピラクナトリウムが挙げられる。重要な抗炎症剤はアスピリンである。

【 0 1 3 5 】

他の抗炎症剤は、サイトカイン阻害薬、例えば、サイトカイン拮抗薬 (例えば、IL - 6 受容体拮抗薬)、アザ - アルキルリゾリン脂質 (A A L P)、ならびに腫瘍壊死因子 - (T N F -) 阻害薬、例えば、抗 T N F - 抗体、可溶性 T N F 受容体、T N F - 、アンチセンス核酸分子、多価グアニルヒドラゾン (C N I - 1 4 9 3)、N - アセチルシステイン、ペントキシフィリン、オクスペンチフィリン、炭素環式ヌクレオシドアナログ、小分子 S 9 a、R P 5 5 7 7 8 (T N F - 合成阻害薬)、デキサナビノール (H

10

20

30

40

50

U - 211)、MDL 201,449A(9-[(1R,3R) - トランス - シクロペンタン - 3 - オール] アデニン、およびトリコジメロール (trichodimerol) (BMS - 182123) である。他のTNF - 阻害薬としては、エタネルセプト (ENBREL, Immunex, Seattle) およびインフリキシマブ (REMICADE, Centocor, Malvern, Pa.) が挙げられる。

【0136】

脂質低減剤としては、ゲムフィブロジル、コレステラミン (cholystryramine)、コレステポール、ニコチン酸、およびHMG - CoAレダクターゼ阻害薬が挙げられる。投与または本発明による他の薬剤との共投与に有用なHMG - CoAレダクターゼ阻害薬としては、限定されないが、シムバスタチン (米国特許第4,444,784号)、ロバスタチン (米国特許第4,231,938号)、プラバスタチンナトリウム (米国特許第4,346,227号)、フルバスタチン (米国特許第4,739,073号)、アトルバスタチン (米国特許第5,273,995号)、およびセリバスタチンが挙げられる。

10

【0137】

カルシウムチャネル遮断薬としては、ジヒドロピリジン (ニフェジピンなど)、フェニルアルキルアミン (ベラパミルなど)、およびベンゾチアゼピン (ジルチアゼムなど) が挙げられる。他のカルシウムチャネル遮断薬としては、限定されないが、アムリノン、アムロジピン、ベンシクラン、フェロジピン、フェンジリン、フルナリジン、イスラジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ペルヘキシリン、ガロパミル、チアパミルおよびチアパミル類似体 (1993RO - 11 - 2933など)、フェニトイン、バルピツレート、ならびにペプチドダイノルフィン、 α -コノトキシン、および β -アガトキシンなど、および/またはその薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

20

【0138】

- アドレナリン作動性受容体遮断剤としては、限定されないが、アテノロール、アセブトロール、アルプレノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ブニトロロール、カルテオロール、セリプロロール、ヘドロキサロール (hedroxalol)、インデノロール、ラベタロール、レボプロロール、メピンドロール、メチプラノロール、メチンドール、メトプロロール、メトリゾラノロール (metrizoranolol)、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、プラクトロール、プラクトロール、ソタロールナドロール (sotalolnadolol)、チプレノロール、トマロロール (tomalolol)、チモロール、ブプラノロール、ペンブトロール、トリメプラノール、2 - (3 - (1,1 - ジメチルエチル) - アミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 3 - ピリデンカルボニトリルHCl、1 - ブチルアミノ - 3 - (2,5 - ジクロロフェノキシ) - 2 - プロパノール、1 - イソプロピルアミノ - 3 - (4 - (2 - シクロプロピルメトキシエチル) フェノキシ) - 2 - - プロパノール、3 - イソプロピルアミノ - 1 - (7 - メチルインダン - 4 - イルオキシ) - 2 - ブタノール、2 - (3 - t - ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロピルチオ) - 4 - (5 - カルバモイル - 2 - チエニル) チアゾル、7 - (2 - ヒドロキシ - 3 - t - ブチルアミノプロポキシ) フタリドが挙げられる。上記の化合物は、異性体混合物として、またはそのそれぞれの左旋性もしくは右旋性形態で使用され得る。

30

40

【0139】

いくつかの選択的COX - 2阻害薬が当該技術分野で知られており、限定されないが、米国特許第5,474,995号；米国特許第5,521,213号；米国特許第5,536,752号；米国特許第5,550,142号；米国特許第5,552,422号；米国特許第5,604,253号；米国特許第5,604,260号；米国特許第5,639,780号；米国特許第5,677,318号；米国特許第5,691,374号；米国特許第5,698,584号；米国特許第5,710,140号；米国特許第5,733,909号；米国特許第5,789,413号；米国特許第5,817,700号；米国特許第5,849,943号；米国特許第5,861,419号；米国特許第5,9

50

22, 742号; 米国特許第5, 925, 631号; および米国特許第5, 643, 933号に記載されたCOX-2阻害薬が挙げられる。上記のいくつかのCOX-2阻害薬は選択的COX-2阻害薬のプロドラッグであり、WO95/00501、WO95/18799、および米国特許第5, 474, 995号(1995年12月12日発行)に記載のものが挙げられる。

【0140】

アンギオテンシンII拮抗薬の例としては: ペプチド系化合物(例えば、サララシン、[(San1)(Val5)(Ala8)]アンギオテンシン-(1-8)オクタペプチドおよび関連類似体); N-置換イミダゾール-2-オン(米国特許第5, 087, 634号); 酢酸イミダゾール誘導体、例えば、2-N-ブチル-4-クロロ-1-(2-クロロベンジル)イミダゾール-5-酢酸(Longら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 247(1), 1-7(1988)参照); 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸および類似体誘導体(米国特許第4, 816, 463号); N2-テトラゾール-グルクロニド類似体(米国特許第5, 085, 992号); 置換ピロール、ピラゾール、およびトリアゾール(triazole)(米国特許第5, 081, 127号); フェノールおよび複素環式の誘導体、例えば、1, 3-イミダゾール(米国特許第5, 073, 566号); イミダゾ縮合7員環複素環(米国特許第5, 064, 825号); ペプチド(例えば、米国特許第4, 772, 684号); アンギオテンシンIIに対する抗体(例えば、米国特許第4, 302, 386号); ならびにアラルキルイミダゾール化合物、例えば、ピフェニル-メチル置換イミダゾール(例えば、EP253, 310, 1988年1月20日); ES8891(N-モルホリノアセチル-(1-ナフチル)-L-アラニル-1-(4, チアゾリル)-L-アラニル(35, 45)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-5-シクロ-ヘキサペンタノイル--N-ヘキシルアミド, 第一三共株式会社(Sankyo Company, Ltd.), 東京, 日本); SKF108566(E--2-[2-ブチル-1-(カルボキシフェニル)メチル]1H-イミダゾール-5-イル[メチラン-e]-2-チオフェンプロパン酸, Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, Pa.); ロサルタン(DUP753/MK954, DuPont Merck Pharmaceutical Company); レミキリン(Remikirin)(RO42-5892, F. Hoffman La Roche AG); A₂作動薬(Marion Merrill Dow)および特定の非ペプチド複素環(G. D. Searle and Company)が挙げられる。

【0141】

アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬としては、アミノ酸およびその誘導体、ペプチド、例えば、ジ-およびトリ-ペプチド、ならびにACEの活性を阻害し、それにより前駆物質アンギオテンシンIIの形成を低減または排除することによりレニン-アンギオテンシン系内に介在するACEに対する抗体が挙げられる。他のACE阻害薬としては、アシルメルカプトおよびメルカプトアルカノイルプロリン、例えば、カプトプリル(米国特許第4, 105, 776号)およびゾフェノプリル(米国特許第4, 316, 906号)、カルボキシアシルジペプチド、例えば、エナラプリル(米国特許第4, 374, 829号)、リシノプリル(米国特許第4, 374, 829号)、キナプリル(米国特許第4, 344, 949号)、ラミプリル(米国特許第4, 587, 258号)、およびペリンドプリル(米国特許第4, 508, 729号)、カルボキシアシルジペプチド模倣物、例えば、シラザプリル(米国特許第4, 512, 924号)およびベナゼプリル(米国特許第4, 410, 520号)、ホスフィニルアルカノイルプロリン、例えば、フォシノプリル(米国特許第4, 337, 201号)およびトランドロプリル(trandolopril)が挙げられる。

【0142】

レニン阻害薬としては、アミノ酸およびその誘導体、ペプチドおよびその誘導体、ならびにレニンに対する抗体が挙げられる。他のレニン阻害薬としては、ペプチドの尿素誘導

10

20

30

40

50

体（米国特許第5, 116, 835号）；非ペプチド結合で連結されたアミノ酸（米国特許第5, 114, 937号）；ジ-およびトリ-ペプチド誘導體（米国特許第5, 106, 835号）；アミノ酸およびその誘導體（米国特許第5, 104, 869号および同第5, 095, 119号）；ジオールスルホンアミドおよびスルフィニル（米国特許第5, 098, 924号）；修飾ペプチド（米国特許第5, 095, 006号）；ペプチジル-アミノアシルアミノジオールカルバメート（米国特許第5, 089, 471号）；ピロルイミダゾロン（米国特許第5, 075, 451号）；フッ素および塩素スタチンまたはスタトン（statone）含有ペプチド（米国特許第5, 066, 643号）；ペプチジルアミノジオール（米国特許第5, 063, 208号および同第4, 845, 079号）；N-モルホリノ誘導體（米国特許第5, 055, 466号）；ペプスタチン誘導體（米国特許第4, 980, 283号）；N-複素環式アルコール（米国特許第4, 885, 292号）；レニンに対するモノクローナル抗体（米国特許第4, 780, 401号）；ならびにさまざまな他のペプチドおよびその類似体（米国特許第5, 071, 837号、同第5, 064, 965号、同第5, 063, 207号、同第5, 036, 054号、同第5, 036, 053号、同第5, 034, 512号、および同第4, 894, 437号）が挙げられる。

【0143】

糖尿病および関連障害の処置に有用な他の治療用薬剤としては、限定されないが、リパーゼ阻害薬、例えば、セチリスタット（ATL-962）；合成アミリン類似体、例えば、組換えレプチンを有する、またはなしのシムリン プラムリンチド；ナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害薬（セルグリフロジン（869682；KGT-1251）、YM543、カナグリフロジン、エルツグリフロジン、ダパグリフロジン、GlaxoSmithKline社の分子189075、およびSanofi-Aventis社の分子AVE2268など）；二重脂肪（dual adipose）トリグリセリドリパーゼおよびPI3キナーゼ活性化薬（アジビア（Adyvia）（ID 1101）など）；神経ペプチドY2、Y4およびY5受容体の拮抗薬（Nasstech社の分子PYY3-36、ヒトホルモンPYY3-36の合成類似体および膵臓ポリペプチド（7TM分子TM30338）など）；シオノギ製薬の分子S-2367；カンナビノイドCB1受容体拮抗薬、例えば、リモナバント（Acomplia）、タラナバント、CP-945,598、Solvay社の分子SLV319、Vernalis社の分子V24343；ホルモン様オレイル-エストロン；セロトニン、ドーパミンおよびノルエピネフリンの阻害薬（当該技術分野では三重モノアミン再取込み阻害薬としても知られている）（テソフェンシン（Neurosearch社の分子NS2330）など）；ノルエピネフリンおよびドーパミン再取込みの阻害薬（コントレイブ（ブプロピオン+オピオイド拮抗薬ナルトレキソン）およびエクスカリア（Excalia）（ブプロピオン+抗痙攣薬ゾニサミド（zonisamide））など；11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型（11b-HSD1）の阻害薬（Incyte社の分子INCB13739など）；コルチゾール合成の阻害薬、例えば、ケトコナゾール（DiObex社の分子DIO-902）；糖新生の阻害薬、例えば、メタバシス（Metabasis）/Daiichi社の分子CS-917；グルコキナーゼ活性化薬（Roche社の分子R1440など）；タンパク質チロシンホスファターゼ-1Bのアンチセンス阻害薬、例えば、ISIS 113715；ならびにNicOx社の分子NCX 4016などの他の薬剤；ガストリンおよび上皮細胞増殖因子（EGF）類似体、例えば、Islet Neogenesis Therapy（E1-INT.）の注射；ベタヒスチン（Obecure社の分子OBE101）；胆汁酸隔離剤（例えば、コレステラミンおよびコレステポール）、ビタミンB₃（ニコチン酸またはナイアシンとしても知られている）、ビタミンB₆（ピリドキシン）、ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）、フィブリン酸誘導體（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート）、プロブコール、ニトログリセリン、ならびにコレステロール吸収の阻害薬（例えば、シトステロールおよびアシルCoA-コレステロールアシルトランスフェラー

10

20

30

40

50

ゼ (ACAT) 阻害薬、例えば、メリナミド)、HMG-CoAシターゼ阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬およびスクアレンシターゼ阻害薬が挙げられる。

【0144】

クッシング症候群を処置するために使用される薬剤の例としては、限定なしで、神経調節薬 (Signifor (登録商標) (パシレオチド)、カベルゴリン); 副腎ステロイド生成阻害薬 (ケトコナゾール、メチラポン、ミトタン、エトミデート); および核内受容体調節薬 (Korlym (登録商標) (ミフェプリストン)、レチノイン酸) が挙げられる。他の薬剤としては、限定なしで、上皮成長因子受容体阻害薬 (例えば、ゲフィチニブ)、アルドステロンシターゼ/11-ヒドロキシラーゼ阻害薬 LCI699、およびレボケトコナゾール (levoketocozazole) (COR-003) が挙げられる。

10

【0145】

疼痛 (例えば、神経障害性疼痛) を処置するために多くの場合で使用される鎮痛剤の例としては、限定されないが、オピオイドまたは非オピオイド鎮痛剤が挙げられる。好適なオピオイド鎮痛剤としては、限定されないが、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシモルホン、オキシコドン、メトポン、アポモルヒネ、ノルモルヒネ、エトルフィン、ブプレノルフィン、メペリジン、ロペラミド (loperamide)、アニレリジン、エトヘプタジン、ピミノジン (piminidine)、ベタプロジン (betaprodine)、ジフェノキシレート、フェンタニル (fentanyl)、スフェンタニル、アルフェンタニル、レミフェンタニル、レボルファノール、デキストロメトルファン、フェナゾシン、ペンタゾシン、シクラゾシン、メタドン、イソメタドンおよびプロポキシフェンが挙げられる。好適な非オピオイド鎮痛剤としては、限定されないが、アスピリン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ジクロフェナク (diclofenac)、ジフルシナル、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、メクロフェナメート、メフェナム酸、ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカムおよびスリダクが挙げられる。

20

【0146】

緑内障を処置するためによく使われる治療用薬剤の例としては、コリン作動薬 (例えば、ピロカルピンおよびカルバコール)、コリンエステラーゼ阻害薬 (例えば、フィゾスチグミン、ネオスチグミン、デマカリウム (demecarium)、ヨウ化エコチオフェートおよびイソフルロフェート (isofluorophate)、炭酸脱水酵素阻害薬 (例えば、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、エトキスゾラミドおよびドルゾラミド)、非選択的アドレナリン作動薬 (例えば、エピネフリンおよびジピペフリン)、 α_2 -選択的アドレナリン作動薬 (例えば、アブラクロニジンおよびブリモニジン)、 β -遮断薬 (例えば、チモロール、ベタゾロール (betaxolol)、レボブノロール、カルテオロールおよびメチプラノロール)、プロスタグランジン類似体 (例えば、ラタノプロスト) ならびに浸透圧性利尿薬 (例えば、グリセリン、マンニトールおよびイソソルビド); コルチコステロイド、例えば、ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン (prednisolone)、デキサメタゾン、フルチカゾンおよびヒドロコルチゾン、ならびにコルチコステロイド類似体、例えば、ブデソニドが挙げられる。

30

40

【0147】

アルツハイマー病を処置するためによく使われる治療用薬剤の例としては、 α -セクレターゼ阻害薬または β -セクレターゼ阻害薬; グリシン輸送阻害薬、tauリン酸化阻害薬; A β オリゴマー形成の遮断薬; p25/CDK5阻害薬; HMG-CoAレダクターゼ阻害薬; PPAR γ 作動薬、例えば、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾン; NK1/NK3受容体拮抗薬; NSAID、例えば、イブプロフェン; ビタミンE; 抗アミロイド抗体、例えば、抗アミロイドヒト化モノクローナル抗体; COX-2阻害薬; 抗炎症化合物、例えば、(R)-フルルビプロフェン; CB-1受容体拮抗薬またはCB-1受容体逆作動薬; 抗生物質、例えば、ドキシサイクリンおよびリファンピン; N-メチル-D-

50

アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬、例えば、メマンチンおよびネラメキサン； NR2B 拮抗薬；アンドロゲン受容体調節薬；アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、例えば、ガランタミン (galantamine)、リバスチグミン、ドネペジル、およびタクリン； mGluR5 調節薬；成長ホルモン分泌促進薬、例えば、イブタモレン、メシル酸イブタモレン、およびカプロモレリン；ヒスタミン H₃ 拮抗薬； AMPA 作動薬； PDE IV 阻害薬； GABA_A 逆作動薬； GABA_A 5 受容体リガンド； GABA_B 受容体リガンド；カリウムチャンネル遮断薬；神経ニコチン酸作動薬； P-450 阻害薬、例えば、リトナビルが挙げられる。

【0148】

情動障害 (例えば、鬱) を処置するためによく使われる治療用薬剤の例としては、限定されないが、アミトリプチリン、アミトリプチリンオキシド、デシプラミン、ジベンゼピン、ドスレピン、ドキセピン、クロロイミプラミン、イミプラミン、ノルトリプチリン、ミアンセリン、マプロチリン、トリミプラミン、CP-122721、エルザソナン、PD-171729、MK-869、DOV-216303、DOV-21947、リカルバゼピン、アンフェブタモン、ラダファキシン、ピラゾドン、GSK-679769、GW-597599、NS-2359、GSK-876008、プラミペキソール、デュロキセチン、アトモキセチン、LY-628535、デスベンラファキシン、エスタロプラム、LU-AA21004、サレデュタント (saregutant)、SR-58611、SSR-149415、SSR-146977、モクロベミド、R-673、R-1204、BMS-469458、DPC-368、Org-34517、Org-34850、CRH 受容体の阻害薬、ONO-2333Ms、NBI-876008、AAG-561、NBI-34041、DPC-368、PD-171729、SSR-125543、ピロキサジン (viloxazine)、トラゾドン、ネファゾドン、ミルタザピン、ベンラファキシン、レボキセチン、トランシルプロミン、プロファロミン、モクロベミド、シタロプラム、エスタロプラム、パロキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、オトギリソウ属 (セント・ジョーンズ・ワート)、アルプラゾラム、クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、ハラゼパム、クロルジアゼポキシド、および他の薬物、例えば、ブスピロン、クロニジン、パゴクロン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ジプラシドン、セレコキシブ、ピロキシカム、パレコキシブ、バルデコキシブ、PMI-001、PH-686464、SC-58236、エトリコキシブ、ロフェコキシブ、L-776967、ルミラコキシブ、GW-406381、GW-644784、メロキシカム、SVT-2016、PAC-10649、CS-706、LAS-34475、シミコキシブ、A-183827.0、またはニメスリドが挙げられる。

【0149】

依存症および薬物乱用を処置するためによく使われる治療用薬剤の例としては、限定されないが、フェネルジン、フェニルアルキルヒドラジン (米国特許第 4,786,653 号)、ジスルフィラム (「アンタピュース」)、2-イミノ-5-フェニル-4-オキサゾリジノン、 α -メチル-パラ-チロシンまたはフザリン酸、ピペラジン誘導体 (米国特許第 4,325,952 号)、クロニジンと三環系抗鬱薬との併用 (米国特許第 4,788,189 号)、 α -ピロン、例えば、マルツールまたはエチルマルツール (米国特許第 4,276,890 号)、アカンプロセート、ガバペンチン、ピガバトリン、バクロフェン、N-アセチルシステイン、ノカイン (nocaïne)、モダナフィル (modanafil)、パロキセチン、ブプロピオン、ミルタザピン、トピラマート、オンダンセトロン、バレニクリン、オピオイド受容体の拮抗薬、例えば、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフィン (nalmephine)、アンタキソン (antaxone)、L-アセチルメタドール、ペンタゾシン、ブトルファノール、ナルブフィン、ブプレノルフィン、およびメタドンが挙げられる。

【0150】

骨粗鬆症処置によく使われ、骨塩含量を調節し得る治療用薬剤の例としては、限定されないが、ビスホスホネート、例えば、アレンドロネート (Fosamax (登録商標))

10

20

30

40

50

、リセドロネート (Actonel (登録商標))、エチドロネート (etidronate) (Didronel (登録商標))、パミドロネート、チルドロネート (Skelid (登録商標))、クロドロネート (Bonafos (登録商標)) ; Loron (登録商標))、ネリドロネート、オルパドロネート、ゾレドロネート (Zometax (登録商標))、およびイバンドロネート (Boniva (登録商標))、選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM)、例えば、ラロキシフェン (Evista (登録商標))、アルゾキシフェン、クロミフェン、バゼドキシフェン、ラソホキシフェン、オルメロキシフェン、タモキシフェン、およびトレミフィン (toremifene)、同化療法 (anabolic therapy)、例えば、テリパラチド (Forteo (登録商標)) ; 組換え副甲状腺ホルモン)、およびラネル酸ストロンチウム、ならびに副甲状腺ホルモンの組換えペプチド断片、エストロゲン/プロゲステロン補充療法、モノクローナル抗体、核因子κBリガンド (RANKL) の受容体活性化薬の阻害薬、例えば、デノスマブ、オステオプロテゲリンおよびペプスタチンA、カテプシンKの阻害薬、例えば、限定されないが、OST-4077 (フラン-2-カルボン酸-(1-{1-[4-フルオロ-2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-3-オキソ-ピペリジン-3-イルカルバモイル}-シクロヘキシル)-アミド)、ロイペプチン、Cbz-Phe-Ala-CHN₂、Cbz-Leu-Leu-Leu-アルデヒド、シスタチン、不可逆的システインプロテアーゼ阻害薬 (ペプチドハロメチルケトン、ペプチドジアゾメチルケトン、およびエポキシドなど)、休止 (quiescent) 不可逆的システインプロテアーゼ阻害薬、例えば、アシルオキシメチルケトン、アザペプチド、マイケル受容体 (ペプチドピニルエステル、スルホンおよびスルホネートなど)、可逆的システインプロテアーゼ阻害薬、例えば、ペプチドアルデヒド、α-ケトエステルおよびα-ケトアミド、ペプチドメチルケトンおよびヒドロキシル、アルキルオキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、ならびにそのアリアルチオ誘導体、1,3-ビス-(アシルアミノ)-2-プロパノン、1,3-ビス-(アシルヒドラジノ)-カルボニル、アシルアミノ-ピラゾロン、ピペリジノン、およびチアゾン-カルボニル-ヒドラジド、インテグリンA_vb₃の拮抗薬 (当該技術分野ではビトロネクチンとしても知られている)、カルシリティック (calcilytic) 化合物 (PTHの分泌を増大させるCa²⁺受容体拮抗薬)、カルシトニン (Miacalcin[®])、ナイトレート、例えば限定されないが、一硝酸イソソルビド (ISM[®]) またはニトログリセリン軟膏 (NTG)、ならびにダイエタリーサプリメント、例えば、カルシウムおよびビタミンD、ならびにその組合せが挙げられる。

【0151】

本発明の別の実施形態は、被験体から採取した試料における時計遺伝子 (例えば、Cry1およびCry2) の発現レベルの測定に基づいて処置を必要とする患者を認定する方法である (Bjarnason, G. A. ら、Am. J. Pathol. 2001, 158, 1793; Akashi, M. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107, 15643)。被験体由来の試料で測定されるヒト時計遺伝子 (例えば、Cry1およびCry2) の律動的mRNA発現プロファイルは、末梢組織に体内時計が存在することを示す (Mohawk, J. A. ら、Ann. Rev. Neurosci. 2012, 出版前に電子公開)。該試料における体内時計関連遺伝子の発現は、1日のうちで変動することが示されている。さらに、末梢血単核細胞における時計遺伝子 (例えば、Cry1およびCry2) の発現パターンはヒトにおいて、肥満などの疾患によって改変される。 (Tahira, K. ら、Arch. Med. Sci. 2011, 7, 933)。末梢単核血球における時計遺伝子 (例えば、Cry1およびCry2) 発現の変化は、血清レプチン、アジポネクチン、インスリンおよびhsCRPレベル、血漿脂質、グルコース、メラトニンおよびコルチゾールレベルと相関し得る (動物では、肝臓、脂肪、膵臓および骨格筋などの組織における時計遺伝子 (例えば、Cry1およびCry2) の発現)。処置対象の被験体から採取した試料を式Iの化合物と接触させ、律動的なmRNAまたはタンパク質発現プロファイルを調べることにより、処置を必要とする患者が認定され得、薬理活性が評価され得る。他の実施形態では、1種類または1種類より多く

10

20

30

40

50

のクリプトクロムの活性、例えば、クリプトクロムが標的、例えば、Per 1、Per 2、グルコシルチコイド受容体 (GR)、またはCry 認識部位を含むプロモーター配列 (例えば、CLOCK - BMAL1プロモーターなど) に結合する能力が評価され得る。

【0152】

したがって、本明細書に開示する主題の一態様は、第1の期間に被験体由来の第1の試料における1種類または1種類より多くのクリプトクロムの作用量を測定すること；第2の期間に該被験体由来の第2の試料における1種類または1種類より多くのクリプトクロムの作用量を測定すること；および第1の試料において検出された該1種類または1種類より多くのクリプトクロムの量を、第2の試料において検出された該1種類または1種類より多くのクリプトクロムの量または参照値と比較することを含む、被験体のCry 媒介性の疾患または障害の進行または予後をモニタリングする方法に関する。

10

【0153】

「診断」、「診断する」、「予後診断する」または「予後」は、個体が疾患を有するという確定判断またはほぼ確定判断に限定されず、個体が健常個体または一般母集団と比べて疾患を有するかまたは発症する尤度が高いという判断も包含する。

【0154】

本明細書で用いる場合、「発現」および「発現レベル」には、限定されないが、以下：前駆体mRNAへの遺伝子の転写；前駆体mRNAのスプライシングおよび他のプロセッシングによる成熟mRNAの生成；mRNAの安定性；成熟mRNAのタンパク質への翻訳 (コドン出現頻度およびtRNA利用可能性を含む)；ならびに適正な発現および機能に必要とされる場合は翻訳産物のグリコシル化および/または他の修飾のうちの1種類または1種類より多くが包含される。

20

【0155】

「式」、「アルゴリズム」、または「モデル」は、任意の数学的方程式、アルゴリズム処理、解析処理もしくはプログラムされた処理、または1つまたは1つより多くの連続入力もしくはカテゴリー入力を行ない (本明細書では「パラメータ」と称する)、出力値 (場合によっては「指標」もしくは「指標値」と称される) を計算する統計学的手法である。「アルゴリズム」の非限定的な例としては、和、比および回帰演算子、例えば、係数または指数、値の変換および正規化 (例えば限定されないが、性別、年齢、ボディマス指数または人種などの臨床パラメータに基づいた正規化スキーム)、規則およびガイドライン、統計分類モデル、ならびに歴史的母集団に照準を合わせたニューラルネットワークが挙げられる。本明細書において規定したCryの測定に特に有用であるのは、被験体の試料において検出されたCryレベルとCry 媒介性の疾患または障害を発症する被験体のリスクとの関係を「相関させる」線形および非線形方程式ならびに統計分類解析である。

30

【0156】

「測定すること」または「測定」は、臨床試料中または被験体由来試料中のいずれかの所与の物質の存在、非存在、量 ("quantity" または "amount" (これは有効量であってもよい)) を評価すること、例えば、かかる物質の定性的または定量的濃度レベルの誘導、あるいは被験体の臨床パラメータの値またはカテゴリー化を評価することを意味する。また、測定または測定することは、型を認定すること、または物質を同定することを伴うものであってもよい。また、測定または測定することは、1種類または1種類より多くのCryが標的に結合する能力を伴うものであってもよく、この場合、標的はperiod遺伝子またはタンパク質Per 1およびPer 2、グルコシルチコイド受容体 (GR)、またはCLOCK - BMAL1遺伝子のプロモーター領域であり得る。Cryの測定は、被験体のCry 媒介性の疾患もしくは障害を診断、検出もしくは認定するため、被験体のCry 媒介性の疾患もしくは障害の進行もしくは予後をモニタリングするため、被験体のCry 媒介性の疾患もしくは障害の再発を予測するため、または被験体を、Cry 媒介性の疾患もしくは障害を発症するか、あるいはCry 媒介性の疾患もしくは障害が再発するリスクが低い、もしくはリスクが高いかに分類するために使用され得る。

40

【0157】

50

本発明との関連における「リスク」は、C r y 媒介性の疾患または障害の発症の場合のような具体的な期間に事象が起こる確率に関するものであり、被験体の「絶対」リスクまたは「相対」リスクを意味し得る。絶対リスクは、該当する期間コホートに関する測定後の実際の観測結果を参照して、または該当する期間で追跡された統計学的に有効な歴史的コホートから得られた指標値を参照してのいずれかで測定され得る。相対リスクは、低リスクコホートの絶対リスクまたは平均母集団リスクのいずれかと比較したときの被験体の絶対リスクの比率をいい、これは、どのようにして臨床的リスクファクターが評価されるかによって異なり得る。また、所与の試験結果について事象が起こらなかった場合に対する事象が起こった場合の割合であるオッズ比も、無変換で一般的に使用される（オッズは式 $p / (1 - p)$ に従うものであり、式中、 p は事象の確率であり、 $(1 - p)$ は非事象の確率である）。本発明との関連において評価され得る別の連続測定値としては、C r y 媒介性の疾患もしくは障害の発症までの期間、またはC r y 媒介性の疾患もしくは障害の異なる病期への進行、例えば、C r y 媒介性の疾患もしくは障害の進行もしくは発症、および治療変更リスク低下比が挙げられる。

【0158】

本明細書に開示する主題との関連における「リスク評価」または「リスクの評価」には、事象または疾患状態が起こり得る確率、オッズまたは尤度の予測、事象またはある疾患状態から別の疾患状態への変換、すなわち、「正常」状態からC r y 媒介性の疾患または障害の発症リスクのある状態への変換、あるいはリスクのある状態からC r y 媒介性の疾患もしくは障害または再発性疾患もしくは障害の発症への変換の発生率の予測を行なうことが包含される。また、リスク評価には、絶対的観点または以前に測定された母集団を参照にした相対的観点のいずれかでのC r y 媒介性の疾患または障害の他の指標の予測も包含され得る。本発明の方法は、C r y 媒介性の疾患または障害への転換リスクの連続測定またはカテゴリー的測定を行ない、したがって、該疾患または障害を発症するリスクがあると定義されるカテゴリーの被験体を診断し、そのリスク範囲を画定するために使用され得る。カテゴリー的シナリオでは、本発明は、正常被験体コホートとリスクのある被験体コホートを識別するために使用され得る。他の実施形態では、本発明は、リスクのある状態が疾患状態と、または疾患状態が正常と識別されるように使用され得る。

【0159】

「試料」は、本明細書で用いる場合、被験体から単離された生物学的試料であり、一例として限定されないが、全血、血清、血漿、血球、内皮細胞、組織生検材料、リンパ液、腹水液、間質液（「細胞外液」としても知られており、細胞間の空間内にみられる液、とりわけ、歯肉溝滲出液などが包含される）、骨髄、精液、脳脊髄液（CSF）、唾液、粘膜、痰、汗、尿、もしくは任意の他の分泌液、排出液、または他の体液が挙げられ得る。

【0160】

「統計学的に有意な」により、改変が偶然だけで起こる（これは「偽陽性」であり得る）と予測され得るものより大きいことを意図する。統計学的有意性は、当該技術分野で知られた任意の方法によって判定され得る。一般的に使用される有意性の測定値としては p 値が挙げられ、これは、所与のデータ点を偶然だけの結果であると仮定し、該データ点と少なくとも同程度に極端な結果が得られる確率を表す。結果は、多くの場合、0.05以下の p 値で有意性が高いとみなされる。

【0161】

C r y 媒介性の疾患または障害のリスクは、試料（例えば、被験体由来の試料）における1種類または1種類より多くのクリプトクロムの「作用量」を測定し、該作用量を参照値と比較することにより検出され得、多くの場合、大勢の個体の結果による情報を単一の測定値に統合するために数学的アルゴリズムまたは数式が用いられる。C r y 媒介性の疾患または障害のリスクが高いと認定された被験体は、任意選択で、処置レジメンまたは治療的介入、例えば、本明細書において規定した式Iの化合物の単独療法として、もしくは1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤との併用での投与、または外科的介入の実施（この後もしくは前に式Iの化合物を、単独もしくはさらなる治療用薬剤あるいは

10

20

30

40

50

他の治療薬との併用で投与してもよい)を受けるために選択され得る。

【0162】

試料中のこのようなクリプトクロムを検出するための方法は多くの応用を有する。例えば、1種類または1種類より多くのクリプトクロムは、Cry媒介性の疾患または障害の診断または予後診断を補助するために測定され得る。別の例では、クリプトクロムの検出方法は、Cry媒介性の疾患または障害の処置に対する被験体の応答をモニタリングするために使用され得る。別の例では、該方法は、インピボまたはインピトロでクリプトクロムの発現をモジュレートする化合物をアッセイし、同定するために使用され得る。

【0163】

本発明は、Cry媒介性の疾患または障害への転換リスクの連続測定またはカテゴリー的測定を行ない、したがって、該疾患または障害を発症するリスクがあると定義されるカテゴリーの被験体を診断し、そのリスク範囲を画定するために使用され得る。カテゴリー的シナリオでは、本発明の方法は、正常被験体コホートとリスクのある被験体コホートを識別するために使用され得る。他の実施形態では、本発明は、リスク有が疾患と、または疾患が正常と識別されるように使用され得る。かかる種々の使用では、個々のパネルもしくはプロフィール、数学的アルゴリズムおよび/またはカットオフ点において異なる組合せが必要とされ得るが、意図される使用のための前述の同じ測定精度に供され得る。

【0164】

リスクのある被験体の認定により、該被験体のCry媒介性の疾患または障害への転換を遅延、低減または予防するための種々の治療的介入または処置レジメンの選択および開始が可能となる。また、クリプトクロムタンパク質、核酸、多型、代謝産物または他の解析物の作用量レベルによっても処置過程をモニタリングすることが可能である。この方法では、Cry媒介性の疾患または障害の処置レジメン(例えば、治療的処置)を受けている被験体から生物学的試料が採取され得る。かかる処置レジメンとしては、限定されないが、外科的介入およびCry媒介性の疾患または障害と診断または認定された被験体を使用される治療用薬剤(例えば、本明細書に記載の式Iの化合物)での処置が挙げられ得る。所望により、生物学的試料を被験体から、処置前、処置中または処置後の種々の時点で採取する。例えば、被験体のクリプトクロムプロフィールと参照クリプトクロムプロフィールとの比較による疾患状態の判定は1回より多く反復され得、この場合、被験体のプロフィールは、該方法を反復した各時点で採取された別々の試料から得られるものであり得る。試料は被験体から、規則的な時間間隔(例えば、4時間、8時間、12時間、24時間、48時間、72時間など)で採取してもよく、当業者によって行なわれ得る任意の適当な時間間隔で採取してもよい。

【0165】

被験体の遺伝子構成の違いにより、Cry媒介性の疾患または障害の症状またはリスクファクターをモジュレートし得る種々の薬物を代謝する相対能力に差が生じ得る。Cry媒介性の疾患もしくは障害を有する被験体、またはCry媒介性の疾患もしくは障害を発症するリスクがある被験体は、年齢、人種および他のパラメータが種々であり得る。したがって、薬物代謝に対する本明細書において規定した1種類または1種類より多くのクリプトクロムの作用量を、単独および既知の遺伝的要素との組合せと一緒に両方で測定することにより、選択された被験体で試験される推定治療薬または予防薬が、該被験体においてCry媒介性の疾患または障害の処置または予防に適しているという所定のレベルの予測が可能となる。

【0166】

また、具体的な被験体に適切な治療用薬剤または薬物を同定するため、該被験体由来の試験試料を治療用薬剤または薬物に曝露し、クリプトクロムのタンパク質、核酸、多型、スプライスバリエント、代謝産物または他の解析物のうちの1種類または1種類より多くのレベルまたは活性を調べてもよい。また、1種類または1種類より多くのクリプトクロム(例えば、Per1、Per2、GR、CLOCK-BMAL1プロモーターなど)に影響されるか、または直接もしくは間接的に結合する他の遺伝子またはタンパク質を測定

10

20

30

40

50

してもよい。1種類または1種類より多くのクリプトクロムのレベルは、Cry媒介性の疾患もしくは障害に関する被験体のマネージメント、例えば、治療用薬剤もしくは薬物での処置もしくは曝露の前および後の被験体由来の試料と比較され得るか、またはかかる処置もしくは曝露の結果としてリスクファクターの改善が示された1例または1例より多くの被験体に由来する試料と比較され得る。

【0167】

核酸は試料から、当業者に知られた多くの様式で、例えば、抽出法（例えば、溶媒抽出など）、アフィニティー精製および遠心分離で採取され得る。また、選択的沈降によっても核酸が精製され得る。また、クロマトグラフィー法、例えば、ゲル濾過、イオン交換、選択的吸着または親和性結合も使用され得る。核酸は、例えば、RNA、DNAであってもよく、cDNAに合成してもよい。核酸は、当該技術分野でよく知られたマイクロアレイ手法（例えば、Affymetrixアレイ）、続いて多次元尺度構成手法を用いて検出され得る。R. Ekins, R. および Chu, F. W. (1999) Trends Biotechnol. 17: 217 - 218; D. D. Shoemakerら, (2001) Nature 409 (6822): 922 - 927ならびに米国特許第5,750,015号参照。

10

【0168】

所望により、試料は、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの検出可能性が向上するように、例えば予備分別によって調製され得る。予備分別の方法としては、例えば、Cibacron blueアガロスクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ヘパリンクロマトグラフィー、レクチンクロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、一本鎖DNAアフィニティークロマトグラフィー、逐次抽出、ゲル電気泳動および液体クロマトグラフィーが挙げられる。また、解析物を検出前に修飾してもよい。試料は、多量に存在するタンパク質または試料中の目的分子の検出を妨げ得るタンパク質を除去することにより予備分別され得る。例えば、血清試料中には、血清アルブミンが多量に存在し、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの解析を不明瞭にし得る。したがって、血清試料は、例えば、血清アルブミンに特異的に結合する吸着剤を備えた基材を用いて血清アルブミンを除去することにより予備分別され得、アフィニティークラムまたは抗血清アルブミン抗体が使用され得る。

20

【0169】

他の実施形態では、試料中の目的分子が高分解能電気泳動、例えば、一次元または二次元ゲル電気泳動によって分離され得る。画分を単離し、気相イオン分光法によってさらに解析してもよい。好ましくは、二次元ゲル電気泳動を使用し、1種類または1種類より多くのクリプトクロムを含むスポットの二次元アレイを作製する。例えば、JungblutおよびThiede, (1997) Mass Spectr. Rev. 16: 145 - 162を参照のこと。二次元ゲル電気泳動は、当該技術分野で知られた方法を用いて行なわれ得る。例えば、Deutscher編, Methods in Enzymology 第182巻を参照のこと。典型的には、試料は、例えば等電点電気泳動法によって分離され得、この間、試料中の1種類または1種類より多くのクリプトクロムがpH勾配で、正味電荷がゼロになるスポット（すなわち、等電点）に達するまで分離される。この第1分離工程により一次元アレイが得られる。一次元アレイ内の分子を、一般的には第1分離工程に使用したものと相違する手法を用いてさらに分離する。例えば、二次元目では、等電点電気泳動法によって分離した目的分子をポリアクリルアミドゲルを用いて、例えば、ドデシル硫酸ナトリウムの存在下でのポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）を用いてさらに分離する。SDS-PAGEゲルにより、分子量に基づいたさらなる分離が可能となる。典型的には、二次元ゲル電気泳動により、複雑な混合物中の1000~200,000Daの分子量範囲の化学的に異なる目的分子が分離され得る。

30

40

【0170】

二次元アレイ内の目的分子は、当該技術分野で知られた任意の適当な方法を用いて検出され得る。例えば、ゲル中の目的分子を標識または染色してもよい（例えば、クマシーブ

50

ルーもしくは銀染色)。ゲル電気泳動によって本発明の1種類または1種類より多くのクリプトクロムの分子量に対応するスポットが得られたら、該スポットは切り出され、例えば、気相イオン分光法、質量分析または高速液体クロマトグラフィーによってさらに解析され得る。あるいはまた、目的分子を含むゲルを、電界を負荷することによって不活性膜に移してもよい。次いで、ほぼ目的分子の分子量に対応する膜上のスポットは、例えば、気相イオン分光法、質量分析またはHPLCによって解析され得る。

【0171】

任意選択で、目的分子を解析前に、その分解能を改善するため、またはその実体を調べるために修飾してもよい。例えば、試料は、解析前にタンパク質分解性消化に供され得る。任意のプロテアーゼが使用され得る。タンパク質を個々のいくつかの断片に切断し易いプロテアーゼ(トリプシンなど)が特に有用である。消化によって生じた断片は、目的分子のフィンガープリントとしての機能を果たし得、それにより、その間接的検出が可能になる。これは、対象の好ましい分子(すなわちクリプトクロム)と混同し得る同様の分子量を有する目的分子が存在する場合に特に有用である。また、小分子の方がより容易に質量分析によって分離されるため、タンパク質分解性断片化は高分子量分子に有用である。別の例では、該分子は、検出分解能を改善するために修飾され得る。例えば、ノイラミニダーゼを使用して糖タンパク質から末端シアル酸残基を除去すると、アニオン吸着剤(例えば、カチオン交換アレイ)に対する結合が改善され、検出分解能が改善され得る。別の例では、該分子は、別の分子存在体に特異的に結合する特定の分子量のタグを結合することによって修飾すると、該分子はさらに識別され得る。任意選択で、かかる修飾目的分子の検出後、さらに、タンパク質データベース(例えば、SwissProt)内の修飾型の物理的および化学的特徴とマッチングさせることにより、該分子の実体を調べてもよい。

【0172】

基材(例えば、バイオチップまたは抗体)上に捕捉されたら、任意の適当な方法(例えば、本明細書に記載のものならびに当該技術分野で知られた他の方法)を用いて、試料中の1種類または1種類より多くのクリプトクロムが測定され得る。かかる分子のレベルまたは量の実際の測定は、当該技術分野で知られた任意の方法を用いて行なわれ得る。このような方法としては、限定されないが、質量分析(例えば、レーザー脱離/イオン化質量分析)、蛍光(例えば、サンドイッチイムノアッセイ)、表面プラズモン共鳴、偏光解析法および原子間力顕微鏡使用が挙げられる。該方法に、さらに、マイクロアレイ、PCR法、質量分析(例えば限定されないが、ESI-MS、ESI-MS/MS、ESI-MS/(MS)_n、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析(MALDI-TOF-MS)、表面増強レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析(SELDI-TOF-MS)、シリコン上での脱離/イオン化(DIOS)、二次イオン質量分析(SIMS)、四重極型飛行時間型(Q-TOF)、大気圧化学イオン化質量分析(APCI-MS)、APCI-MS/MS、APCI-(MS)_n、大気圧光イオン化質量分析(APPI-MS)、APPI-MS/MS、およびAPPI-(MS)_n、四重極型質量分析、フーリエ変換質量分析(FTMS)、ならびにイオントラップ質量分析など)、核酸チップ、ノザンプロットハイブリダイゼーション、TMA、SDA、NASBA、PCR、リアルタイムPCR、逆転写酵素PCR、リアルタイム逆転写酵素PCR、インサイチュPCR、質量分析と対にしたクロマトグラフィーによる分離、固定化抗体を用いたタンパク質捕捉、あるいは従来のイムノアッセイのうちの1つまたは1つより多くによるものを含めてもよい。例えば、米国特許第5,723,591号;同第5,801,155号および同第6,084,102号ならびにHiguchi,1992および1993を参照のこと。PCRアッセイは、例えば、マルチウェルプレート形式またはチップ(BioTrove OPEN ARRAY Chips(BioTrove, Woburn, MA)など)にて行なわれ得る。

【0173】

例えば、配列データベースエントリー内のクリプトクロムに相当する配列を使用し、例

10

20

30

40

50

えば、ノザンプロットハイブリダイゼーション解析または特定の核酸配列を特異的に好ましくは定量的に増幅させる方法においてRNA配列を検出するためのプローブが構築され得る。別の例として、該配列は、クリプトクロム配列に特異的または選択的にハイブリダイズし、かつかかる配列を、例えば、増幅系検出法（逆転写系ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）など、例えば、定量的リアルタイムRT-PCR）にて増幅させるために使用されるプライマーを構築するために使用され得る。遺伝子発現の改変を遺伝子の増幅、欠失、多型および変異と関連させる場合、試験集団と参照集団の配列比較は、被験体の細胞集団と参照細胞集団中の試験対象DNA配列の相対量を比較することにより行なわれ得る。本明細書で用いる場合、用語「特異的に（または選択的に）ハイブリダイズする」とは、核酸に言及している場合、核酸の不均一系集団中における当該核酸の存在を決定づける結合反応をいう。したがって、指定されたアッセイ条件下において、明記した核酸プローブ（阻害性核酸を含む）は目的の具体的な核酸に、バックグラウンドの少なくとも2倍結合またはハイブリダイズし得るが、試料中に存在する他の核酸には有意な量で実質的に結合またはハイブリダイズしない。

10

【0174】

クリプトクロムレベルはイムノアッセイによっても測定することができる。抗体は、モノクローナルであってもポリクローナルであってもキメラであっても前述のものの断片であってもよく（本明細書において詳細に論考している）、反応生成物の検出工程は、任意の適当なイムノアッセイを用いて行なわれ得る。抗体に「特異的に（または選択的に）結合する」または「～と特異的に（または選択的に）免疫反応性である」という語句は、タンパク質またはペプチドに言及している場合、タンパク質および他の生体物質の不均一系集団中における当該タンパク質の存在を決定づける結合反応をいう。したがって、指定されたイムノアッセイ条件下において、明記した抗体は具体的なタンパク質に、バックグラウンドの少なくとも2倍結合するが、試料中に存在する他のタンパク質には有意な量で実質的に結合しない。かかる条件下での抗体に対する特異的結合には、具体的なタンパク質に対するその特異性で選択される抗体が必要とされ得る。例えば、特定の種、例えば、ラット、マウスまたはヒトに由来するクリプトクロムに対して生成させるポリクローナル抗体は、該クリプトクロムと特異的に免疫反応性であるが、他のタンパク質（クリプトクロムの多型バリエーションおよび対立遺伝子を除く）とはそうでないポリクローナル抗体のみが得られるように選択され得る。この選択は、他の種に由来するクリプトクロムと交差反応する抗体を除くことにより行なわれ得る。

20

30

【0175】

本発明に従って行なわれるイムノアッセイは均一系アッセイであっても不均一系アッセイであってもよい。均一系アッセイでは、免疫反応は、通常、特異的抗体（例えば、抗クリプトクロムタンパク質抗体）、標識解析物および対象試料を伴う。該標識から生じたシグナルは、該抗体が標識解析物に結合すると直接または間接的に修飾される。免疫反応およびその程度の検出はどちらも均一系溶液中で行なわれ得る。使用され得る免疫化学的標識としては、フリーラジカル、放射性同位体、蛍光色素、酵素、バクテリオファージまたは補酵素が挙げられる。

【0176】

不均一系アッセイアプローチでは、試薬は通常、試料、抗体、および検出可能なシグナルを生成する手段である。上記の試料が使用され得る。抗体は支持体上、例えば、ビーズ（プロテインAおよびプロテインGアガロースビーズなど）、プレートまたはスライド上に固定化され、抗原を含んでいると思われる被検物と液相中で接触させ得る。次いで、支持体を液相から分離し、支持体相または液相のいずれかを、かかるシグナルを生成する手段を用いて検出可能なシグナルについて調べる。シグナルは、試料中における解析物の存在と関連している。検出可能なシグナルを生成する手段としては、検出可能な標識の使用が挙げられる。例示的な検出可能な標識としては、磁気ビーズ（例えば、DYNABEA DS（商標））、蛍光色素、酵素（例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼおよびELISAに一般的に使用される他のもの）、放射性標識（例

40

50

えば、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{131}I ）、ならびに蛍光標識（例えば、フルオレセイン、Alexa、緑色蛍光タンパク質、ローダミン）ならびに比色標識、例えば、コロイド金または色ガラスまたはプラスチックビーズが挙げられる（既知の手法に従う）。

【0177】

あるいはまた、試料中の目的分子は間接アッセイを用いて（この場合、例えば、標識二次抗体を用いてクリプトクロム - 特異的抗体複合体を検出する）、および/または競合もしくは阻害アッセイにて（この場合、例えば、クリプトクロムの相違するエピトープに結合するモノクローナル抗体を混合物とともに同時にインキュベートする）検出され得る。例えば、検出対象の抗原が第2の結合部位を含む場合、該部位に結合する抗体が検出可能な基にコンジュゲートされ、分離工程の前に該液相反応溶液に添加され得る。固相支持体上の検出可能な標識の存在は試験試料中における抗原の存在を示す。抗体 - 抗原複合体の量または存在の測定方法としては、例えば、蛍光、発光、化学発光、吸光度、反射率、透過率、複屈折または屈折率の検出（例えば、表面プラズモン共鳴、偏光解析法、共振ミラー法、格子カプラ導波路（grating coupler waveguide）法または干渉分光法）が挙げられる。光学方法としては、顕微鏡使用（共焦点および非共焦点の両方）、イメージング法ならびに非イメージング法が挙げられる。電気化学的方法としては、ボルタンメトリーおよびアンペロメトリー法が挙げられる。ラジオ周波数法としては多重共鳴分光法が挙げられる。適当なイムノアッセイの例としては、限定されないが、イムノプロットティング（例えば、ウエスタンプロットティング、スロットプロットアッセイ）、免疫沈降、免疫蛍光法、化学発光法、電気化学発光（ECL）または酵素結合イムノアッセイ、例えば、酵素免疫測定法（ELISA）およびラジオイムノアッセイ（RIA）が挙げられる。一般的に、E. Maggio, Enzyme - Immunoassay, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.) を参照のこと；また、米国特許第4,727,022号；同第4,659,678号；同第4,376,110号；同第4,275,149号；同第4,233,402号；および同第4,230,767号も参照のこと。また、これらの方法は、例えば、Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology, 第37巻 (Asai編 1993)；Basic and Clinical Immunology (Stites & Terr編, 第7版 1991)；および Harlow & Lane (上掲) にも記載されている。これらはすべて、引用により本明細書に組み込まれる。

【0178】

イムノアッセイは、試料中の1種類または1種類より多くのクリプトクロムの有無ならびに試料中のその量を調べるために使用され得る。抗体 - マーカー複合体の量は標準と比較することにより測定され得る。標準は、例えば、既知の化合物または試料中に存在することがわかっている別のタンパク質であり得る。上記のように、測定単位が対照と比較され得る限り、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの試験量を絶対単位で測定する必要はない。

【0179】

タンパク質は、多くの場合、検出可能に異なる質量を特徴とする複数の異なる形態で試料中に存在している。このような形態は、翻訳前修飾および翻訳後修飾のいずれかまたは両方に起因し得る。翻訳前修飾形態としては、対立遺伝子バリエーション、スプライス（splice）バリエーションおよびRNAエディティング形態が挙げられる。翻訳後修飾形態としては、タンパク質分解性切断（例えば、親タンパク質の断片）、グリコシル化、リン酸化、脂質化、酸化、メチル化、シスチニル化、スルホン化およびアセチル化により生じる形態が挙げられる。また、抗体もタンパク質の翻訳後修飾、ポリペプチド、変異および多型、例えば、チロシンのリン酸化、トレオニンのリン酸化、セリンのリン酸化、グリコシル化（例えば、O-GlcNAc）の検出に有用であり得る。かかる抗体は、目的のタンパク質（1種類または複数種）中のリン酸化アミノ酸を特異的に検出するものであり、本明細書に記載のイムノプロットティング、免疫蛍光法およびELISAアッセイに使用され得

10

20

30

40

50

る。このような抗体は当業者によく知られており、市販されている。また、翻訳後修飾は、リフレクターマトリックス支援レーザー脱離イオン化 - 飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF) でメタステーブルイオンを用いて調べることができる (Wirth, U.ら、(2002) Proteomics 2(10): 1445-51)。特定のタンパク質およびそのすべての修飾形態を含むタンパク質の集合体を、本明細書では「タンパク質クラスター」と称する。特定のタンパク質のすべての修飾形態の集合体 (特定の該タンパク質そのものは除く) を、本明細書では「修飾タンパク質クラスター」と称する。また、いずれかのクリプトクロムの修飾形態も、それ自体が本明細書に開示する方法に使用され得る。一部の特定の場合では、修飾形態は、本明細書に示した具体的な形態よりも診断においてより良好な識別力を示すことがあり得る。修飾形態は、当該技術分野で知られた任意の方法論によって最初に検出され得る。

10

【0180】

あるいはまた、クリプトクロムタンパク質および核酸の代謝産物を測定してもよい。用語「代謝産物」には、代謝プロセスの任意の化学的または生化学的生成物、例えば、生体分子 (例えば、タンパク質、核酸、糖質または脂質) のプロセッシング、切断または消費によって生じる任意の化合物が包含される。代謝産物は、当業者に知られたさまざまな様式で、例えば、屈折率分光法 (RI)、紫外分光法 (UV)、蛍光解析、放射化学的解析、近赤外線分光法 (近-IR)、核磁気共鳴分光法 (NMR)、光散乱解析 (LS)、質量分析、熱分解質量分析、比濁法、分散ラマン分光法、ガスクロマトグラフィーと質量分析の併用、液体クロマトグラフィー (例えば、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)) (これを質量分析と併用してもよい)、マトリックス支援レーザー脱離イオン化 - 飛行時間型 (MALDI-TOF) と質量分析の併用、イオンスプレー分光法と質量分析の併用、キャピラリー電気泳動、イオン移動度分光法、表面増強レーザー脱離/イオン化 (SELDI)、光学的方法、電気化学的方法、原子間力顕微鏡使用、高周波法、表面プラズモン共鳴、偏光解析法、NMRおよびIR検出で検出され得る (国際特許出願公開公報番号WO04/056456およびWO04/088309参照、これらは各々、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる)。これとの関連において、他の解析物は、上記の検出方法または当業者に知られた他の方法を用いて測定され得る。例えば、循環カルシウムイオン (Ca²⁺) は試料中において、蛍光色素、とりわけFluoシリーズのFura-2A、Rhod-2などを用いて検出され得る。他の代謝産物も、かかる代謝産物を検出するために特異的に設計または個別調整された試薬を用いて同様に検出され得る。

20

30

【0181】

Cry媒介性の疾患または障害は、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの活性、または1種類または1種類より多くのクリプトクロムの標的に対する結合能の変化を伴うことがあり得る。理論に拘束されることを望まないが、クリプトクロムタンパク質は、Periodタンパク質Per1および/またはPer2にヘテロ二量体として結合し、次いで、これがCLOCK-BMAL1遺伝子のプロモーター領域に結合し、数多くの代謝プロセスに影響を及ぼし得るフィードバックループにおいて転写抑制を助長すると考えられる。したがって、本発明の方法に従って1種類または1種類より多くのクリプトクロムの作用量を測定することは、Per1および/またはPer2、グルココルチコイド受容体 (GR)、あるいは当業者に知られたCryの任意の他の結合標的に対するCryタンパク質の結合能の増大または低減を評価することを伴うものであってもよい。タンパク質 - タンパク質相互作用の測定は、当該技術分野で知られた任意の方法、例えば、共免疫沈降、酵母ツーハイブリッドアッセイ、表面プラズモン共鳴、二分子蛍光相補性、タンデムアフィニティー精製、ファージディスプレイ、蛍光偏光/異方性、二重偏光干渉分光法、蛍光相関分光法、蛍光共鳴エネルギー移動などによって容易になり得る。

40

【0182】

また、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの活性は、DNA配列、すなわちCLOCK-BMAL1遺伝子または1種類または1種類より多くのクリプトクロムによって認識される結合部位を含む他の遺伝子のプロモーター領域に対する結合能の増大また

50

は低減によっても測定され得る。「プロモーター」、「プロモーター配列」、または「プロモーター領域」は、細胞内でRNAポリメラーゼに結合し、下流(3'方向)のコード配列の転写を開始し、それによりその発現を制御し得るDNA配列をいう。本発明の規定の解釈上、プロモーター配列の3'末端には転写開始部位が結合しており、上流(5'方向)に延び、バックグラウンドより上の検出可能なレベルで転写の開始に必要な最小限の数の塩基またはエレメントを含んでいる。プロモーター配列内には、転写開始部位(簡便には、例えばヌクレアーゼS1でのマッピングによって規定される)、ならびにRNAポリメラーゼの結合を担うタンパク質結合ドメイン(コンセンサス配列)がみられる。プロモーターは、その全体が天然遺伝子に由来するものであってもよく、天然にみられる種々のプロモーターに由来する種々のエレメントで構成されていてもよく、さらには合成DNAセグメントを含むものであってもよい。ほとんどの場合、調節配列の厳密な境界は完全には規定されておらず、種々の長さのDNA断片が同一のプロモーター活性を有し得る。

【0183】

CLOCK-BMAL1プロモーター(またはCryの結合部位もしくは認識部位を含む任意の他のプロモーター領域)はレポーター遺伝子に「作動可能に連結され」得る。用語「作動可能に連結されている」とは、一方の機能が他方の影響を受けるような単一の核酸断片上における核酸配列同士の連関をいう。例えば、プロモーターは、コード配列の発現に影響を及ぼし得る(すなわち、コード配列が該プロモーターの転写制御下にある)場合、該コード配列と作動可能に連結されている。コード配列は調節配列にセンスまたはアンチセンス方向に作動可能に連結され得る。用語「レポーター遺伝子」は、レポーター遺伝子の効果に基づいて同定され得る同定因子をコードしている核酸を意味しており、この場合、該効果は、対象核酸の遺伝を追跡するため、対象核酸が遺伝した細胞もしくは生物体を認定するため、および/または遺伝子発現の誘導もしくは転写を調べるために使用される。当該技術分野で知られ、使用されているレポーター遺伝子の例としては:ルシフェラーゼ(Luc)、緑色蛍光タンパク質(GFP)、アルカリホスファターゼ(ALP)、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)、 β -ガラクトシダーゼ(LacZ)、 β -グルクロニダーゼ(Gus)などが挙げられる。また、選択可能マーカー遺伝子もレポーター遺伝子とみなされ得る。プロモーター-レポーター遺伝子構築物を、細胞に移入またはトランスフェクトするプラスミドまたは発現ベクター内に含めてもよい。レポーター遺伝子の発現は、遺伝子産物の活性、例えば、上記に例示したレポーター遺伝子を使用する場合は酵素活性を調べることにより検出され得る。

【0184】

用語「プラスミド」は、多くの場合、細胞の中央代謝の一部でない遺伝子を担持しており、通常、環状の二本鎖DNA分子の形態である染色体外要素をいう。かかる要素は、自己複製配列、ゲノム組み込み配列、ファージまたはヌクレオチド配列であり、線状、環状または超らせん状の一本鎖または二本鎖のDNAまたはRNAであり、任意の供給源に由来するものであり得、その内部ではいくつかのヌクレオチド配列が接続または再結合されて特殊な構成物となっており、該構成物によって、選択された遺伝子産物のためのプロモーター断片およびDNA配列が適切な3'非翻訳配列とともに細胞内に導入され得る。用語「発現ベクター」は、宿主内への形質転換後、挿入核酸配列の発現が可能となるように設計されたベクター、プラスミドまたは媒体を意味する。ベクターは所望の宿主細胞内に、当該技術分野で知られた方法、例えば、トランスフェクション、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、形質導入、細胞融合、DEAEデキストラン、リン酸カルシウム沈降、リポフェクション(リソソーム融合)、遺伝子銃の使用、またはDNAベクター輸送体によって導入され得る。任意の細胞、例えば、原核生物細胞または真核生物細胞がレポーターアッセイの実施に使用され得る。好ましくは、細胞は、細菌細胞、真菌細胞、酵母細胞、線虫細胞、昆虫細胞、魚類細胞、植物細胞、鳥類細胞、動物細胞、および哺乳動物細胞であり得る。細胞は、一次細胞であってもよく、細胞系として連続的に継代培養したものであってもよい。例示的な細胞および細胞系は当業者に知られている。

【0185】

10

20

30

40

50

1種類または1種類より多くのクリプトクロムがDNA配列に結合する活性または能力を測定する他の方法としては、クロマチン免疫沈降アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、DNAプルダウンアッセイ、マイクロプレートでの捕捉および検出などが挙げられる。

【0186】

次いで、クリプトクロムタンパク質、核酸、多型、代謝産物、もしくは他の解析物の作用量レベル、またはクリプトクロムタンパク質あるいはクリプトクロムタンパク質に直接もしくは間接的に結合する標的の活性が測定され、参照値、例えば、対照被験体もしくは疾患状態が既知の集団、または指標値もしくはベースライン値と比較され得る。参照試料または指標値もしくはベースライン値は、処置に曝露された1例または1例より多くの被験体から採取または誘導したものであってもよく、Cry媒介性の疾患または障害を発症するリスクが低い1例または1例より多くの被験体から採取または誘導したものであってもよく、処置への曝露の結果として疾患のリスクファクターの改善が示された被験体から採取または誘導したものであってもよい。あるいはまた、参照試料または指標値もしくはベースライン値は、処置に曝露されていない1例または1例より多くの被験体から採取または誘導したものであってもよい。例えば、試料は、Cry媒介性の疾患または障害に対する最初の処置、および該処置の進行をモニタリングするための該疾患または障害に対する後続処置を受けた被験体から収集され得る。一部の実施形態では、第1の試料が被験体から第1の期間に、例えば、本明細書において規定した式Iの化合物での単独または1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤との併用のいずれかでの処置の前に採取され、続いて、本明細書に記載の1種類または1種類より多くのクリプトクロム（またはクリプトクロムの標的）が測定または検出され得る。その後、第2の試料が該被験体から第2の期間に、例えば、本明細書において規定した式Iの化合物での単独または1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤との併用のいずれかでの処置の後に採取され、1種類または1種類より多くのクリプトクロムまたはクリプトクロムの標的が測定され得る。任意の数の試料が処置過程の間に任意の時間間隔で採取され、その有効性が評価され得る。

【0187】

また、参照値には、本明細書に開示するものなどの集団試験によるリスク予測アルゴリズムまたはコンピュータ算出指標から誘導される値が含まれ得る。これとの関連における同様の用語は「対照」であり、これは、例えば、正常被験体または非疾患被験体（例えば、Cry媒介性の疾患もしくは障害が検出不可能である場合）における正常被験体の同等試料中に存在するクリプトクロムの平均量または中央量であり得る。対照量は、試験量の測定と同じまたは実質的に同様の実験条件下で測定される。相関には、試験試料中のクリプトクロムの有無および対照における同じ分子の検出頻度が考慮され得る。相関には、疾患状態の判定を容易にするため、かかる要素の両方が考慮され得る。

【0188】

また、Cry媒介性の疾患または障害を有していないが、Cry媒介性の疾患または障害を発症することが予測され得ない被験体の参照プロフィールを、本明細書に開示する方法に従って作成してもよい。また、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの測定を用いて、Cry媒介性の疾患または障害を有する被験体から得られる「被験体プロフィール」を作成することもできる。被験体プロフィールと参照プロフィールとの比較により、Cry媒介性の疾患または障害を発症するリスクがある被験体が診断または認定され、疾患の進行とともに疾患の進行速度がモニタリングされ、処置モダリティまたは被験体のマネージメントの有効性がモニタリングされ得る。

【0189】

本発明の参照プロフィールおよび被験体プロフィールは、機械可読媒体、例えば限定されないが、とりわけ、アナログまたはデジタルテープ（VCRによって可読のものなど）、CD-ROM、DVD-ROM、USBフラッシュ媒体に内包され得る。また、かかる機械可読媒体にさらなる試験結果、例えば限定されないが、臨床パラメータの測定値およ

10

20

30

40

50

識プロセスを用いて分類され得る。一部の実施形態では、「既知試料」などの試料を用いて得られたデータが、次いで、分類モデルを「トレーニング」するために使用され得る。「既知試料」は事前に分類された試料である（例えば、疾患または疾患なし）。既知試料を用いて得られたデータは、次いで、分類モデルを「トレーニング」するために使用され得る。「既知試料」は事前に分類された試料である。該データは分類モデルの形成に使用され得、「トレーニングデータセット」と称され得る。トレーニングしたら、分類モデルにより、未知試料を用いて得られたデータのパターンが認識され得る。次いで、分類モデルは、未知試料を緒類型に分類するために使用され得る。これは、例えば、具体的な生物学的試料が特定の生物学的状態と関連しているか否かの予測に有用であり得る（例えば、疾患状態対非疾患状態）。分類モデルを形成するために使用されるトレーニングデータセットは、未加工データを含むものであっても前処理データを含むものであってもよい。一部の実施形態では、未加工データが飛行時間型スペクトルまたは質量スペクトルから直接得られ得、次いで任意選択で、任意の適当な様式で「前処理」され得る。このようなものなどの前処理工程は、分類モデルのトレーニングに使用されるデータ量を減らすために使用され得る。

【0194】

分類モデルは、大量のデータを該データ内に存在する目的パラメータに基づいた緒類型に分離することを試みる任意の適当な統計分類（または「学習」）方法を用いて形成され得る。分類方法は、教師付きまたは教師なしのいずれかであり得る。教師付きおよび教師なし分類法の例は、Jain, "Statistical Pattern Recognition: A Review", IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 第22巻, 第1号, 2000年1月（これは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。教師付き分類では、既知カテゴリーの例を含むトレーニングデータが学習機構に提示され、該機構で、各既知類型を規定するもう1つの組の関係が学習される。次いで新たなデータが学習機構に適用され得、次いで、この新たなデータが学習された該関係を用いて分類される。

【0195】

教師付き分類法の例としては、線形回帰法（例えば、多重線形回帰（MLR）、部分的最小二乗法（PLS）回帰および主成分回帰（PCR））、二分決定木（例えば、再帰分割法、例えば、CART - 分類および回帰木）、人工ニューラルネットワーク、例えば、誤差逆伝播ネットワーク、判別分析（例えば、ベイジアン分類器またはフィッシャー解析）、ロジスティック分類器、ならびにサポートベクター分類器（サポートベクターマシン）が挙げられる。好ましい教師付き分類方法は再帰分割法である（米国特許出願公開公報第20020138208号）。教師なし分類は、トレーニングデータセットを導き出したスペクトルを事前に分類せずにトレーニングデータセット内の類似性に基づいて分類を学習することを試みるものである。教師なし学習方法としてはクラスター分析が挙げられる。クラスター分析は、データを、理想的には互いに非常に類似しており、かつ他のクラスターの構成員とは非常に非類似である構成員を有するものであるのがよい「クラスター」または群に分けることを試みるものである。次いで、なんらかの距離計量（これによりデータ項目間の距離が測定される）を用いて類似性を調べ、互いに近いデータ項目をまとめてクラスター化する。クラスター化手法としては、MacQueenのK平均法アルゴリズムおよびKohonenの自己組織化マップアルゴリズムが挙げられる。生物学的情報の分類における使用に主張される学習アルゴリズムは、例えば、国際特許出願公開公報番号WO01/31580ならびに米国特許出願公開公報第20020193950号、同第20030004402号、および同第20030055615号に記載されている。別の分類方法は、非線形型のUnified Maximum Separability Analysis（「USMA」）分類器を使用する多変量予測モデルを伴うものである。USMA分類器の詳細は米国特許出願公開公報第20030055615号に記載されている。

10

20

30

40

50

【0196】

他の分類アルゴリズムおよび式としては、限定されないが、とりわけ、主成分分析（PCA）、相互相関、因子軸の回転、ロジスティック回帰（Log Reg）、線形判別分析（LDA）、Eigengene線形判別分析（ELDA）、ランダムフォレスト（RF）、再帰的分割木（RPART）、ならびに他の関連決定木分類手法、Shrunken Centroids（SC）、StepAIC、K近傍法、ブースティング、決定木、ニューラルネットワーク、ベイジアンネットワーク、サポートベクターマシン、一個抜き（LOO）、10分割交差検証（10分割CV）、および隠れマルコフモデルが挙げられる。

【0197】

また、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの検出および相関を、ソフトウェアパッケージ、例えば、Applied Maths, GenExplore（商標）、二元配置クラスター分析、主成分分析、判別分析、自己組織化マップ；BioDiscovery, Inc., Los Angeles, California（ImaGene（商標）、特殊画像処理およびデータ抽出ソフトウェア（MatLab（登録商標）に装備）；GeneSight：階層的クラスター分析、人工ニューラルネットワーク（SOM）、主成分分析、時系列；AutoGene（商標）；CloneTracker（商標）；GeneData AG（Basel, Switzerland）；MITのWhitehead Genome Centerの分子パターン認識ウェブサイト；Rosetta Inpharmatics, Kirkland, Washington. Resolver（商標）発現データ解析システム；Scanalytics, Inc., Fairfax, VAなどの任意の適当な手段を用いて解析してもよい。そのMicro Array Suiteにより、研究者が遺伝子発現マイクロアレイデータを取得、可視化、処理および解析することが可能であり；TIGR（The Institute for Genome

Research）はアレイ解析のためのソフトウェアツールを提供している。例えば、EisenおよびBrown, (1999) Methods Enzymol. 303: 179-205も参照のこと。

【0198】

疾患状態の認定方法の一部の特定の実施形態において、該方法は、さらに、疾患または障害の状態に基づいて被験体の臨床処置をマネジメントまたは修正することを含む。例えば、本発明の方法の結果が確定的でないか、または状態の確認が必要な理由が存在する場合、医師は、さらなる検査（例えば、CTスキャン、PETスキャン、MRIスキャン、PET-CTスキャン、X線、生検、血液検査を命じてもよい。あるいはまた、状態によって処置が適切であることが示唆される場合、医師は被験体に処置を予定してもよい。他の場合では、被験体は手術の代わりに、または手術に加えてのいずれかで治療的処置（治療用薬剤（例えば、本明細書において規定した式Iの化合物などの単独もしくは1種類または1種類より多くのさらなる治療用薬剤との併用のいずれかでの投与など）を受けてもよい。さらなる対応を保証しなくてもよい。さらに、結果により処置が好成績であることが示された場合、維持療法を必要としてもよく、さらなるマネジメントを必要としな

【0199】

また、本明細書に開示する主題により、被験体の臨床処置後に再度クリプトクロムを測定するかかる方法を提供する。このような場合では、該方法は、Cry媒介性の疾患または障害の状態、例えば、処置に対する応答、該疾患の寛解または該疾患の進行をモニタリングするために使用される。該方法は、医師が処置過程の有効性を追跡することが可能となるように、被験体が受ける各処置後に反復され得る。結果により処置が有効でないことが示された場合、処置過程はそれに応じて変更され得る。

【0200】

本発明は、疾患状態を認定するため、および/または疾患を検出もしくは診断するため

10

20

30

40

50

のキットを提供し、該キットは、1種類または1種類より多くのクリプトクロムを検出するために使用され得る。例えば、該キットは、本明細書に記載のクリプトクロムのうちの任意の1種類または1種類より多くを検出するために使用され得、該1種類または1種類より多くのクリプトクロムは疾患被験体と正常被験体の試料中で差別的に存在している。本発明のキットは多くの用途を有する。例えば、該キットは、本明細書に記載の本発明の方法のうちのいずれか1つにおいて、例えば、とりわけ、被験体がCry媒介性の疾患もしくは障害を有するかどうか、または陰性診断を有するかどうかを区別するため、したがって診断を補助するために使用され得る。別の例では、該キットは、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの発現をモジュレートする化合物、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの活性をモジュレートする(すなわち、1種類または1種類より多くのクリプトクロムの標的、例えば、Per 1、Per 2、グルココルチコイド受容体(GR)、またはクリプトクロムによって認識されるプロモーター配列(CLOCK-BMAL1プロモーターなど)もしくは任意の他のプロモーター配列に対する結合能に影響を及ぼす)化合物を、Cry媒介性の疾患または障害のインビトロまたはインビボ動物モデルを使用することにより同定するために使用され得る。別の例では、該キットは、本明細書において規定した1種類または1種類より多くのクリプトクロムタンパク質の標的の結合を確認するために使用され得る。

【0201】

本発明のキットは、検出試薬、例えば、1種類または1種類より多くのクリプトクロム核酸の一部に相補的な相同核酸配列(オリゴヌクレオチド配列、プライマーもしくはアダプター)を有することにより該核酸を特異的に同定する核酸、または1種類または1種類より多くのクリプトクロム核酸にコードされたタンパク質に対する抗体を、一緒にパッケージングされた状態で含むものであり得る。該オリゴヌクレオチドは遺伝子の断片であってもよい。該オリゴヌクレオチドは一本鎖であっても二本鎖であってもよい。例えば、該オリゴヌクレオチドは、200、150、100、50、25、10またはそれ以下のヌクレオチド長であり得る。あるいはまた、検出試薬は、1種類または1種類より多くのクリプトクロムタンパク質またはその標的に特異的または選択的に結合する1種類または1種類より多くの抗体であり得る。該キットは、別々の容器内に、核酸または抗体(既に固相マトリックスに結合されているか、またはこれらをマトリックスに結合させるための試薬と別々にパッケージングされているかのいずれか)、対照製剤(陽性および/または陰性)、および/または検出可能な標識(とりわけ、フルオレセイン、緑色蛍光タンパク質、ローダミン、シアニン染料、Alexa染料、ルシフェラーゼ、放射性標識など)を内包するものであってもよい。アッセイを行なうため、および疾患状態と関連させるための使用説明書(例えば、書面、テープ、VCR、CD-ROMなど)をキットに含めてもよい。

【0202】

例えば、検出試薬は、少なくとも1つの検出部位を形成するために多孔質ストリップなどの固相マトリックス上に固定化され得る。多孔質ストリップの測定領域または検出領域は、核酸を含む複数の部位を含むものであり得る。また、テストストリップに陰性および/または陽性対照の部位を含めてもよい。あるいはまた、対照部位をテストストリップとは別のストリップ上に存在させてもよい。任意選択で、種々の異なる検出部位に種々の量の固定化核酸を含めてもよい(例えば、第1の検出部位には多量、後続の部位には少量)。試験試料を添加したら、検出可能なシグナルを示す部位の数により、試料中に存在するクリプトクロムの量の定量的表示が得られる。検出部位は、好適に検出可能な任意の形状に構成され得、典型的にはテストストリップ幅全体に広がる帯または点の形状である。基材アレイは、例えば固相基材上、例えば、米国特許第5,744,305号に記載のような「チップ」上に存在させ得る。あるいはまた、基材アレイを、溶液アレイ、例えば、xMAP(Luminex, Austin, TX)、Cyvera(Illumina, San Diego, CA)、CellCard(Vitro Bioscience, Mountain View, CA)および量子ドットモザイク(Quantum Dot

10

20

30

40

50

s' Mosaic) (Invitrogen, Carlsbad, CA) にしてもよい。また、該キットに、試料DNAを増幅させるため、または単離するための試薬および/または酵素を含めてもよい。該キットは、リアルタイムPCRのための試薬、例えば、TaqManプローブおよび/またはプライマー、ならびに酵素を含むものであり得る。

【0203】

一部の実施形態では、キットは：(a) 上面に吸着剤を備えた基材、該吸着剤は、クリプトクロムを保持するか、あるいはクリプトクロムの結合に適したものである、および(b) 試料を該吸着剤と接触させ、該吸着剤によって保持されたクリプトクロムを検出することによりクリプトクロムを検出するための使用説明書を備えたものである。一部の実施形態では、キットは、溶離剤(使用説明書の代替物として、もしくは使用説明書との組合せで)または溶離剤を作製するための使用説明書を備えたものであり得、この場合、吸着剤と溶離剤の組合せにより、気相イオン分光法を用いたクリプトクロムの検出が可能になる。

10

【0204】

他の実施形態では、キットは、上面に吸着剤(例えば、吸着剤で機能性付与された粒子)を備えた第1基材と、上面に第1基材が配置されてプローブが形成され得る第2基材とを備えたものであり得、該プローブは取り外して機械(例えば、気相イオン分光計など)内に挿入され得る。他の実施形態では、キットは単一の基材を備えたものであり得、該基材は、その上面に吸着剤を有するプローブの形態であり、これは、取り外して機械内に挿入され得る。また別の実施形態では、該キットは、さらに予備分別スピカラム(例えば、Cibacron blueアガロースカラム、抗HSAアガロースカラム、K-30サイズ排除カラム、Q-アニオン交換スピカラム、一本鎖DNAカラム、レクチンカラムなど)を備えたものであり得る。別の実施形態では、キットは、(a) 1種類または1種類より多くのクリプトクロムに特異的に結合する抗体; および(b) 検出試薬を備えたものである。抗体は、例えば、クリプトクロム遺伝子の遺伝子産物に対して指向される抗体であり得る。

20

【0205】

任意選択で、該キットは、さらに標準または対照の情報を備えていてもよく、それにより、試験試料を対照の情報の標準と比較し、試料中に検出された1種類または1種類より多くのクリプトクロムの試験量がCry媒介性の疾患または障害の診断と整合する診断量であるかどうかを判定することができる。

30

【0206】

いくつかのバリエーションを上記において詳細に説明したが、他の修正または追加も可能である。特に、本明細書に示したものに加えてさらなる特長および/またはバリエーションが提供され得る。例えば、上記の実施は、開示した特長の種々の組合せおよび下位の組合せ、および/または上記に開示したいくつかのさらなる特長の組合せおよび下位の組合せに指向され得る。また、本明細書に記載の論理の流れは、望ましい結果を得るために、示した具体的な順序または逐次順序を必要とするものではない。他の実施形態は、特許請求の範囲の範囲に含まれ得るものである。

40

【実施例】

【0207】

実施例

実施例1：化合物の合成の反応スキーム

以下の反応スキーム、反応スキームI、II、III、IV、V、およびVIは、式Iの化合物の合成方法を示す。式Iの化合物の調製の一般法において、可変部R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、aおよびbは、特に記載のない限り、式Iの化合物について先に規定したとおりである。本明細書に記載の反応スキームは、示した化合物の多くの調製に使用される方法論の一般説明を示すことを意図したものである。しかしながら、詳細な説明から、使用した調製様式が、本明細書に記載した一般手順からさらに拡張されることは明白であろう。特に、本発明の範囲に含まれる新たな実施例を得るために、本ス

50

キームに従って調製される化合物をさらに修飾してもよいことは認識される。以下の化合物に使用した試薬および中間体は、市販されているもの、または標準的な文献の手順に従って有機合成分野の当業者によって調製され得るもののいずれかである。

【0208】

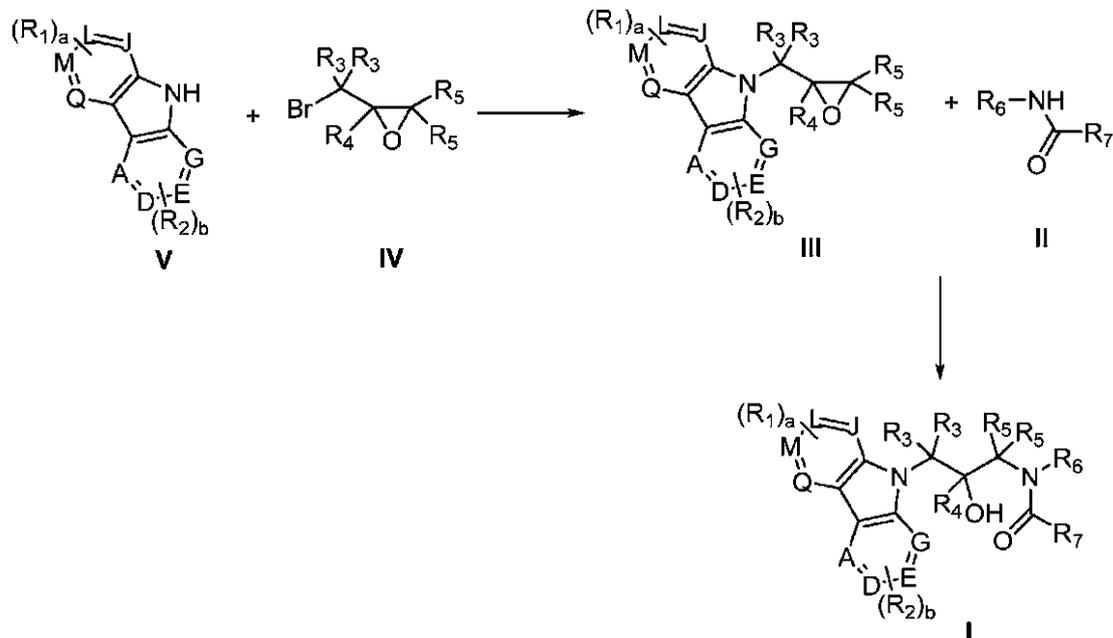
以下の反応スキーム I は式 I の化合物の合成を示す。適切に置換された式 V の臭化物誘導体を適切な式 V のカルバゾールで、適切な溶媒（例えば、N, N - ジメチルホルムアミドまたは N, N - ジメチルアセトアミド）中、およそ 0 ~ 150 の温度範囲内でおよそ 5 分間 ~ 24 時間の期間処理すると、対応する式 III のオキシラン化合物が得られる。式 V の臭化物化合物を式 V のカルバゾールと反応させて式 III の化合物を得るための好ましい条件としては、反応を N, N - ジメチルホルムアミド中、0 ~ 室温にて水酸化カリウムの存在下で 20 ~ 24 時間行なった後、抽出操作を行なうことが挙げられる。式 III の化合物を適切な式 II のアミドまたは尿素で、適切な溶媒（例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、または N, N - ジメチルアセトアミド）中、およそ室温 ~ 150 の温度範囲内でおよそ 5 分間 ~ 3 日間の期間処理すると、対応する式 I のアミド化合物または尿素化合物が得られる。式 III のオキシラン化合物を反応させて式 I の化合物を得るための好ましい条件としては、水素化ナトリウムとの反応を N, N - ジメチルホルムアミド中で室温にて 20 ~ 24 時間行なった後、抽出操作を行なうことが挙げられる。あるいはまた、式 III のオキシラン化合物を式 II のアミドまたは尿素と適切な溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中、適切な塩基（例えば、カリウム tert - ブトキシド）と共に室温で 3 日間反応させて式 I の化合物を得ることができる。

10

20

反応スキーム I

【化 5】



30

40

【0209】

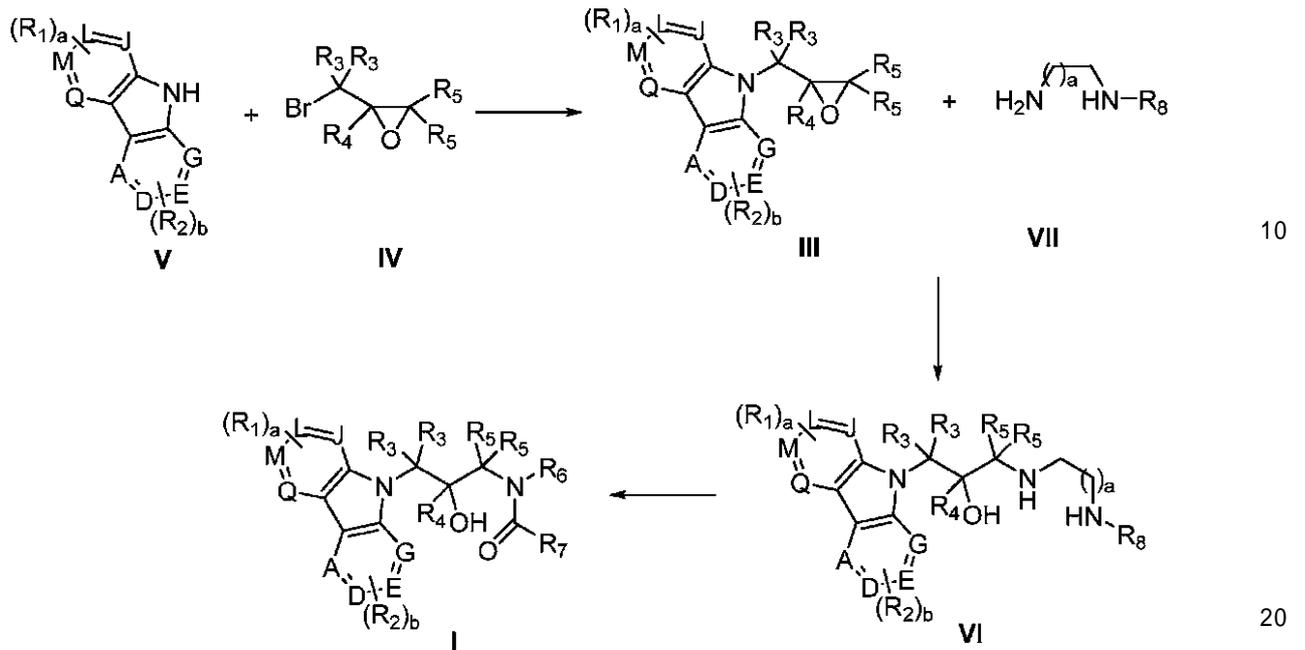
以下の反応スキーム II は、式 I の化合物の代替の合成を示す。適切に置換された式 III のオキシラン誘導体を適切な式 V II のジアミンで、適切な溶媒（例えば、エタノール）中、0 ~ 150 の温度範囲内でおよそ 5 分間 ~ 24 時間の期間処理すると、対応する式 VI のジアミン化合物が得られる。式 III のオキシラン化合物を式 V II のジアミンと反応させて式 VI の化合物を得るための好ましい条件としては、反応をエタノール中、40 °C にて 20 ~ 24 時間行うことが挙げられる。式 VI の化合物を適切なカルボニル化剤（例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾール）で、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、室温にて 5 分間 ~ 24 時間処理すると、対応する式 I の化合物が得

50

られる。

反応スキーム I I I

【化 6】



【 0 2 1 0 】

以下の反応スキーム I I I は、式 I の化合物の代替の合成を示す。式 I I のアミド化合物または尿素化合物を適切に置換された式 I X の臭化物誘導体で、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、およそ 0 ~ 65 の温度範囲内でおおよそ 5 分間 ~ 24 時間の期間処理すると、対応する式 V I I I のオキシラン化合物が得られる。式 I X の臭化物化合物を式 I I のアミドまたは尿素と反応させて式 V I I I の化合物を得るための好ましい条件としては、反応をテトラヒドロフラン中、0 ~ 室温にて水素化ナトリウムの存在下で 20 ~ 24 時間行った後、抽出操作を行なうことが挙げられる。式 V I I I の化合物を適切な式 V のカルバゾールで、適切な溶媒（例えば、N, N - ジメチルホルムアミド）中、0 ~ 70 の温度範囲内でおおよそ 5 分間 ~ 24 時間の期間処理すると、対応する式 I の化合物が得られる。式 V I I I のオキシラン化合物を式 V のカルバゾールと反応させて式 I の化合物を得るための好ましい条件としては、反応を N, N - ジメチルホルムアミド中、室温 ~ 70 にて水素化ナトリウムの存在下で 20 ~ 24 時間行って式 I の化合物を得ることが挙げられる。

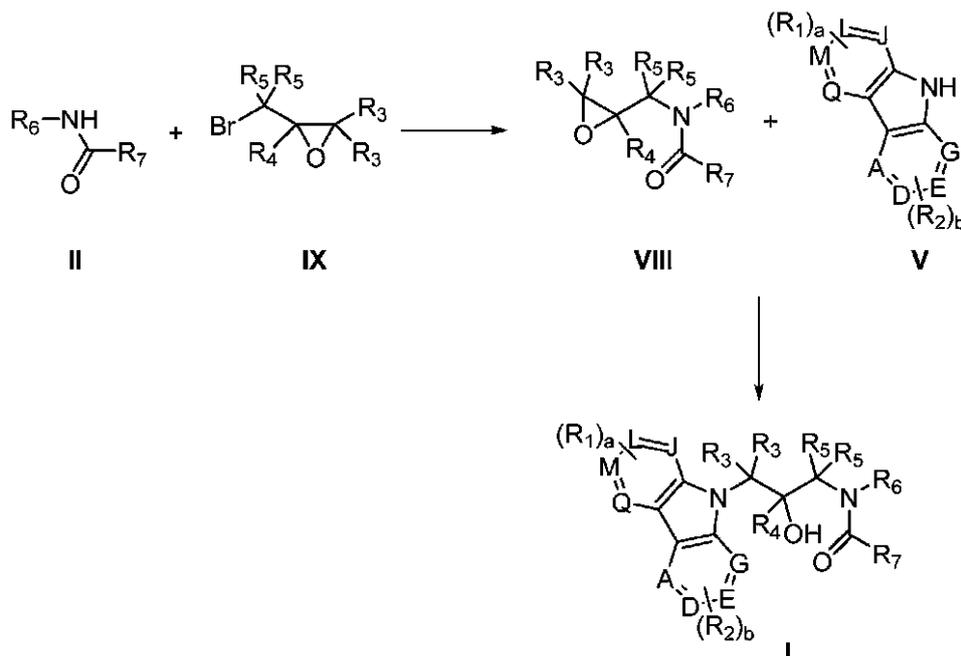
反応スキーム I I I

10

20

30

【化7】



10

20

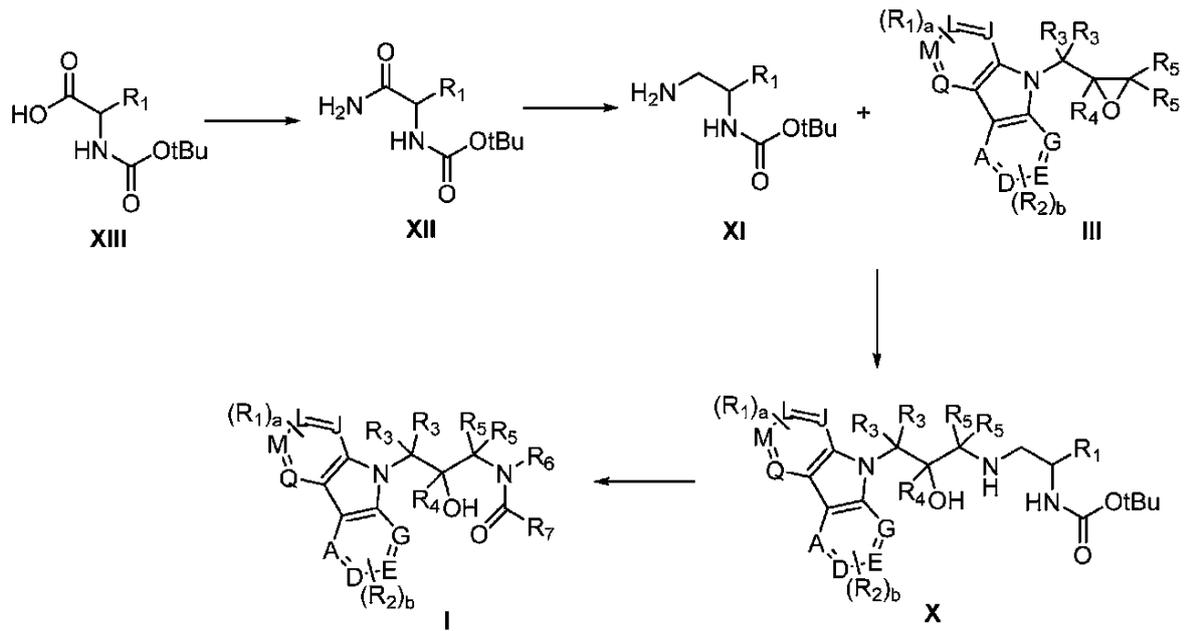
【0211】

以下の反応スキームIVは、式Iの化合物の代替の合成を示す。式XIIIのBoc保護アミノ酸化合物をアンモニア、適切なカップリング試薬（例えば、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、適切な塩基（例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン）、および適切な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）で、およそ0～65の温度範囲内でおよそ5分間～24時間の期間処理すると、対応する式XIのアミド化合物が得られる。式XIのBoc保護アミノアミド化合物を適切な還元剤（例えば、ボラン）で、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、およそ0～100の温度範囲内でおよそ5分間～24時間の期間処理すると、対応する式XのBoc保護ジアミン化合物が得られる。式IIIのオキシラン化合物を式XのBoc保護ジアミンと反応させて式Xの化合物を得るための好ましい条件としては、反応をエタノール中、70にて16～24時間行うことが挙げられる。式Xの化合物を適切な塩基（例えば、カリウムtert-ブトキシド）で、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（tetrahydrofuran））中、およそ0～100の温度範囲内でおよそ5分間～24時間の期間処理すると、対応する式Iの化合物が得られる。

30

反応スキームIV

【化 8】



10

【 0 2 1 2 】

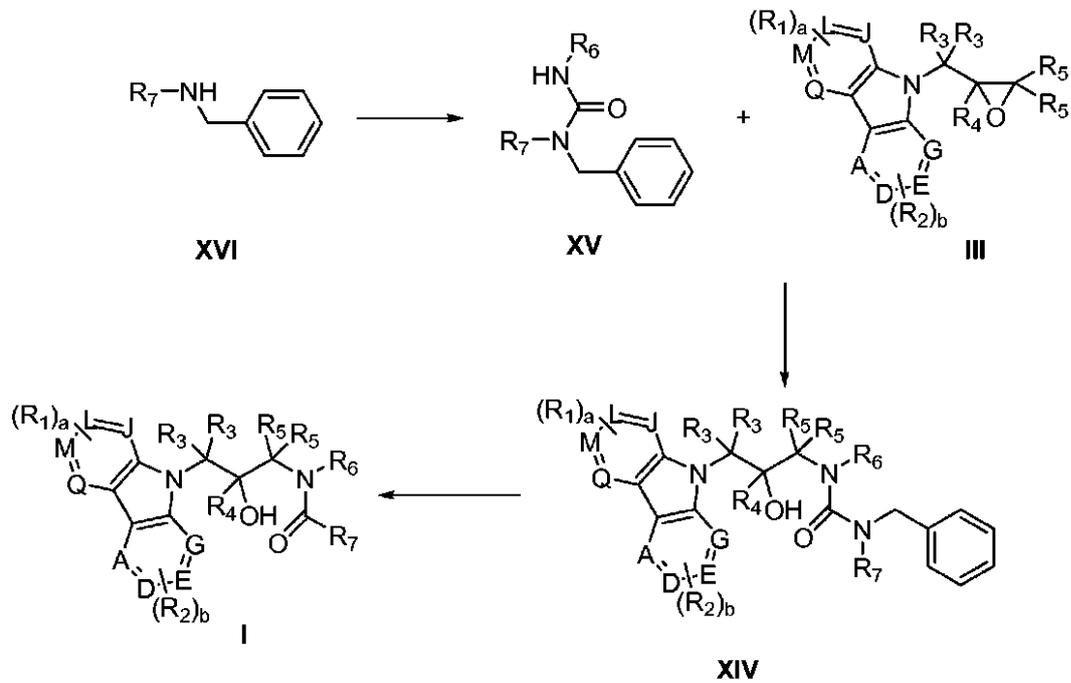
以下の反応スキーム V は、式 I の化合物の代替の合成を示す。式 X V I のベンジル保護ジアミン化合物を適切なカルボニル化剤（例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール）で、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、室温で 5 分間 ~ 24 時間の期間処理すると、対応する式 X V の化合物が得られる。式 I I I のオキシラン化合物を式 X V のベンジル保護尿素と反応させて式 X I V の化合物を得るための好ましい条件としては、反応を N, N - ジメチルホルムアミド中、室温 ~ 70 °C にて水素化ナトリウムの存在下で 16 ~ 24 時間行うことが挙げられる。式 X I V のベンジル保護尿素化合物を 1 ~ 50 psi 水素で、適切な触媒（例えば、水酸化パラジウム担持炭素）の存在下にて、適切な酸（例えば、酢酸）と共に、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、およそ室温 ~ 100 °C の温度範囲内でおおよそ 5 分間 ~ 5 日間の期間処理すると、対応する式 I の化合物が

20

30

反応スキーム V

【化9】



10

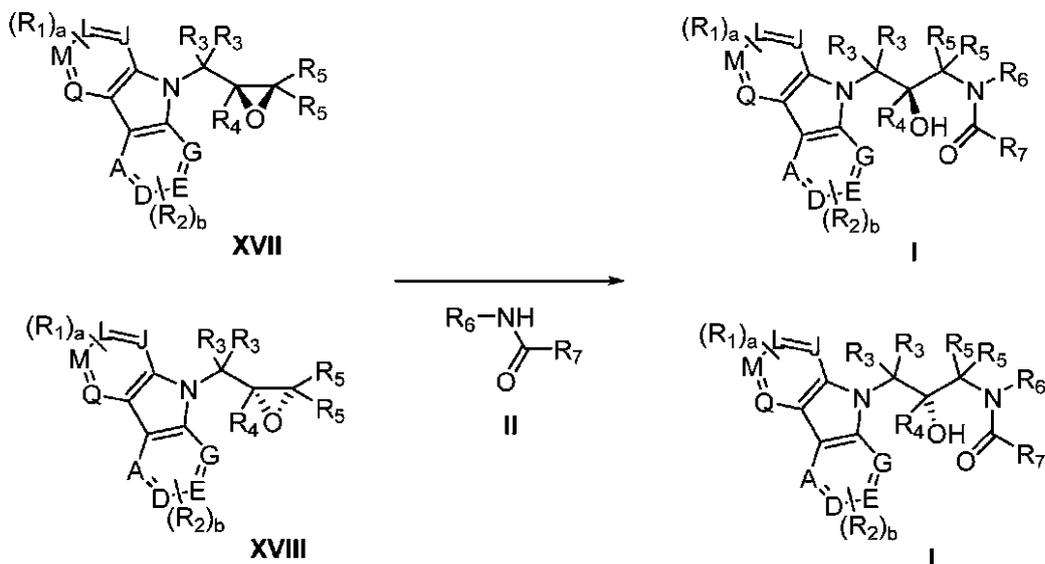
20

【0213】

以下の反応スキームV Iは、式Iの化合物の代替の合成を示す。適切に置換された式X V I IまたはX V I I Iのキラルオキシラン誘導体を適切な式I Iのアミド化合物または尿素化合物で、適切な塩基（例えば、水素化ナトリウム）と共に、適切な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中、0 ~ 150 の温度範囲内でおよそ5分間~ 24時間の期間処理すると、対応する式Iのキラルアミド化合物または尿素化合物が得られる。

反応スキームV I

【化10】



30

40

【0214】

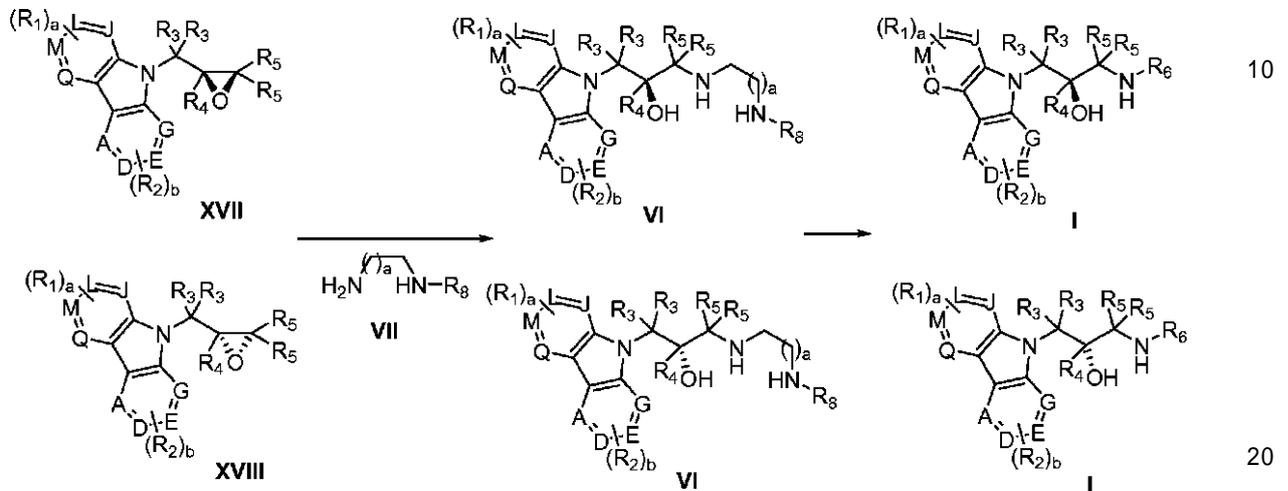
以下の反応スキームV I Iは、式Iの化合物の代替の合成を示す。適切に置換された式X V I IまたはX V I I Iのキラルオキシラン誘導体を適切な式V I I Iのジアミンで、適切な溶媒（例えば、エタノール）中、0 ~ 150 の温度範囲内でおよそ5分間~ 24時間の期間処理すると、対応する式V Iのキラルジアミン化合物が得られる。式X V I I

50

またはXVIIのオキシラン化合物を式VIのジアミンと反応させて式Iの化合物を得るための好ましい条件としては、反応をエタノール中、55℃で5～24時間行うことが挙げられる。式Iの化合物を適切なカルボニル化剤（例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール）で、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、室温で5分間～24時間の期間処理すると、対応する式Iの化合物が得られる。

反応スキームVII

【化11】



【0215】

本明細書に記載の反応スキームにおいて、式Iの化合物の調製に有用な中間体のヒドロキシル基は、必要に応じて、当業者に知られた慣用的な基によって保護され得ることを理解されたい。例えば、ヒドロキシル基を含む中間体は、対応するtert-ブチルジメチルシリルエーテルとして保護され、続いて、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドでの処理によって脱保護され、遊離のヒドロキシル誘導体が得られ得る。好適な保護基およびその除去方法は“Protective Groups in Organic Synthesis”, 第3版, T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts (Wiley & Sons, 1999)に例示されている。

【0216】

¹H核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、すべての場合で、提示した構造と整合した。特性化学シフト()は、主要ピークの表示のための慣用的な略号：例えば、s, 一重線；d, 二重線；t, 三重線；q, 四重線；m, 多重線；br, ブロードを用いて、テトラメチルシランの低磁場側に100万分の1分率で示している。質量スペクトル(m/z)は、エレクトロスプレーイオン化(ESI)または大気圧化学イオン化(APCI)のいずれかを用いて記録した。薄層クロマトグラフィー(TLC)が使用されている場合、これは、シリカゲル60 F₂₅₄プレートをを用いたシリカゲルTLCを示し、R_fは、TLCプレート上において化合物が移動した距離を溶媒フロントが移動した距離で除算したものである。HPLCは、高速液体クロマトグラフィーを示す。

【0217】

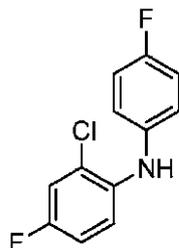
以下の具体的な実施例は、例示の目的で含めており、本開示に対する限定と解釈されるべきでない。

【0218】

中間体の調製

調製1：2-クロロ-4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)アニリン

【化 1 2】

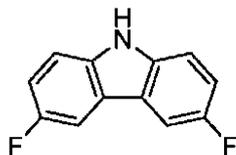


【 0 2 1 9】

丸底フラスコに、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(13.0g, 74.3mmol)、2-クロロ-4-フルオロアニリン(11.354g, 78.0mmol)、無水トルエン(200mL)、およびカリウムtert-ブトキシド(10.003g, 89.1mmol)を仕込んだ。混合物を脱気し、窒素を充填し、次いで、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(2.041g, 2.2mmol)およびトリ-tert-ブチルホスフィン(0.902g, 4.5mmol)を添加し、反応液を窒素下で100にて16時間撹拌した。冷却した後、混合物を6M水性塩酸で処理して酸性pHにし、次いで、固体炭酸ナトリウムで調整して塩基性pHに戻した。混合物を乾燥させ(無水硫酸マグネシウム)、セライトに通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(0から20%までの酢酸エチル/ヘキサン)、黄色がかった油状物を得た(14g, 79%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.14 (dd, 1H, J = 8.4, 3.0 Hz), 7.12-6.98 (m, 5H), 6.88 (td, 1H, J = 8.7, 3.0 Hz), 5.80 (br s, 1H).

調製 2 : 3, 6-ジフルオロ-9H-カルバゾール

【化 1 3】

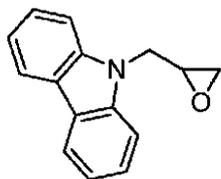


【 0 2 2 0】

炭酸カリウム(26.528g, 191.9mmol)、2-クロロ-4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)アニリン(23.0g, 96.0mmol)、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート(3.534g, 9.6mmol)、二酢酸パラジウム(1.077g, 4.8mmol)、および無水N,N-ジメチルアセトアミド(200mL)の混合物を、窒素下にて130で16時間撹拌した。冷却した後、混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで処理し、セライトに通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を短いシリカゲルカラムによって精製し(20から50%までの塩化メチレン/ヘキサン)、粗製生成物を得た。これをヘキサン-塩化メチレンから再結晶し、純粋な生成物を白色粉末として得た(17.2g, 88%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.00 (br s, 1H), 7.67 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.36 (dd, 2H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.19 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz).

調製 3 : 9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール

【化 1 4】

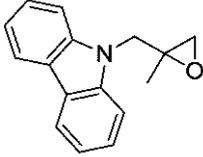
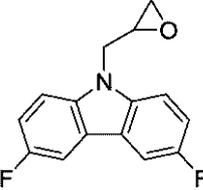
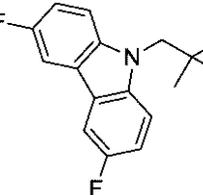


【 0 2 2 1】

粉末状水酸化カリウム (3.36 g, 60 mmol) を、カルバゾール (8.36 g, 50 mmol) を含む無水 N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) の溶液に添加し、
10 周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、エピプロモヒドリン (10.3 mL, 125 mmol) を添加した。氷浴を除き、反応液を室温で 20 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水と飽和水性塩化ナトリウムの溶液で連続的に洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮した。粗製物質をヘキサンを用いて磨砕し、酢酸エチル / ヘキサンで再結晶させ、所望の生成物を白色針状物として得た (6.41 g, 58% 収率)。2 回目の結晶収集物を母液から晶出させ、さらなる生成物を得た (1.2 g, 11%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.11-8.08 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.68-4.62 (dd, 1H, J = 3.1, 15.8 Hz) 4.45-4.38 (dd, 1H, J = 4.8, 15.9 Hz), 3.37 (m, 1H), 2.84-2.81 (dd, 1H, J = 4.2, 4.3 Hz), 2.60-2.57 (dd, 1H, J = 2.5, 5.0 Hz); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 7.83 min, 98.7%.

以下の化合物を同様に調製した:

【表 1 A】

構造	名称	特徴付け
	9-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)-9H-カルバゾール	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.07 (dt, 2H, J = 0.9, 7.5 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.63-4.58, 4.32-4.27 (ABq, 2H, J = 15.6 Hz), 2.69 (s, 2H), 1.34 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.6 min, 97%.
	3, 6-ジフルオロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 2H, J = 9.0, 3.9 Hz), 7.24 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 15.9, 3.0 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 15.9, 5.1 Hz), 3.35 (m, 1H), 2.84 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.55 (dd, 1H, J = 4.5, 2.7 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.6 min, >98%.
	3, 6-ジフルオロ-9-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)-9H-カルバゾール	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.62 and 4.22 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 2.71 and 2.66 (AB, 2H, J = 4.5 Hz), 1.33 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 14.2 min, 100%.

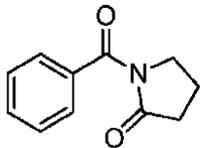
10

20

【 0 2 2 2 】

調製 4 : 1 - ベンゾイルピロリジン - 2 - オン

【化 1 5】



30

【 0 2 2 3 】

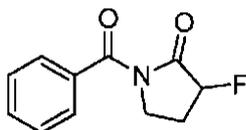
2 - ピロリジノン (4 . 4 g , 5 1 . 7 m m o l , 1 . 0 当量) およびトリエチルアミン (1 5 . 4 m L , 1 1 1 . 2 m m o l , 2 . 1 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (1 2 0 m L) の 0 の冷溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 0 7 5 g) および塩化ベンゾイル (6 . 9 m L , 5 9 . 5 m m o l , 1 . 1 当量) を添加した。得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機画分を 0 . 1 M の水性塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウム、および飽和水性塩化ナトリウムの各溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、赤色油状物を得た。粗製生成物を、20 から 65 % までの酢酸エチルを含むヘキサンのグラジエントで溶出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、オフホワイト色の固形物を得た (5 . 6 3 g , 5 8 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.61-7.57 (m, 2H), 7.53-7.47 (tt, 1H, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.42-7.37 (m, 2H), 3.98-3.94 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.61-2.58 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.20-2.10 (quint, 2H, J = 7.5 Hz). ESI (m/z): 190.1 (M+H).

40

調製 5 : 1 - ベンゾイル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン

50

【化16】

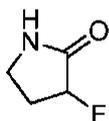


【0224】

1 - ベンゾイルピロリジン - 2 - オン (1 g , 5 . 3 m m o l , 1 . 0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (2 6 m L) の - 7 8 の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (3 . 3 8 2 m L の 2 M テトラヒドロフラン溶液、 6 . 8 m m o l , 1 . 3 当量) を添加し、混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。N - フルオロベンゼンスルホンイミド (2 . 5 g , 7 . 9 m m o l , 1 . 5 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (5 m L) の溶液を - 7 8 でゆっくり添加し、反応液を - 4 0 で 1 時間攪拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、溶液を室温まで昇温させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、黄色固形物を得た。粗製生成物を、15 から 60 % までの酢酸エチルを含むヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルから溶出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、白色固形物を得た (0 . 5 9 5 g , 5 4 %) 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.64 - 7.61 (m , 2H) , 7.57 - 7.52 (tt , 1H , J = 1.5 , 7.5 Hz) , 7.45 - 7.39 (m , 2 H) , 5.28 - 5.06 (dt , 1H , J = 7.8 , 51 Hz) , 4.15 - 4.07 (m , 1H) , 3.87 - 3.78 (m , 1H) , 2.68 - 2.56 (m , 1H) , 2.45 - 2.27 (m , 1H) 。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) : -188.9 to -189.2 (ddd , J = 12.1 , 24.2 , 51.8 Hz) 。

調製 6 : 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン

【化17】

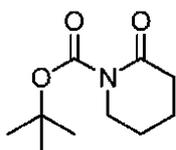


【0225】

1 - ベンゾイル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - オン (0 . 2 8 2 g , 1 . 4 m m o l , 1 . 0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (5 m L) の溶液に、オクチルアミン (0 . 2 5 9 m L , 1 . 6 m m o l , 1 . 1 当量) を添加し、反応液を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、黄色油状物を得た。粗製生成物を、70 から 100 % までの酢酸エチルを含むヘキサンのグラジエントで溶出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、白色固形物を得た (0 . 1 0 4 g , 7 4 % 収率) 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.81 (br s , 1H) , 5.11 - 4.89 (ddd , 1H , J = 6.3 , 7.8 , 52.8 Hz) , 3.49 - 3.42 (m , 1H) , 3.36 - 3.27 (m , 1H) , 2.57 - 2.41 (m , 1H) , 2.34 - 2.13 (m , 1H) 。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 173.5 - 173.3 (d , J = 20 Hz) , 89.9 - 87.4 (d , J = 182 Hz) , 39.1 (d , J = 4 Hz) , 28.6 - 28.4 (d , J = 20 Hz) 。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) : -190.1 to -190.4 (ddd , J = 15 , 27 , 52 Hz) 。

調製 7 : tert - ブチル 2 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化18】



【0226】

10

20

30

40

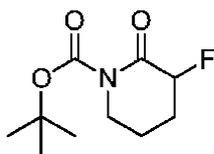
50

ピペリジン - 2 - オン (5 g , 50 . 4 mmol , 1 . 0 当量)、トリエチルアミン (14 . 022 mL , 100 . 9 mmol , 2 . 0 当量)、および N , N - 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 123 g , 1 . 0 mmol) を含む塩化メチレン (100 mL) の攪拌溶液に 0 で、二炭酸ジ - tert - ブチル (16 . 512 g , 75 . 7 mmol , 1 . 5 当量) を添加した。混合物を室温までゆっくり昇温させ、48時間攪拌した。反応液を水でクエンチし、有機層を、逐次、1Nの水性塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウム、および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾過し、真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製し (0 から 100 % までの酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を黄色油状物として得た (8 . 5 g , 85 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.72-3.62 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.55 (s, 9H).

10

調製 8 : tert - ブチル 3 - フルオロ - 2 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 19】



20

【0227】

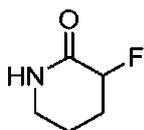
tert - ブチル 2 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 g , 15 . 1 mmol , 1 . 0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (70 mL) の攪拌溶液に窒素下にて - 78 で、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (22 . 586 mL の 1 M テトラヒドロフラン溶液、22 . 6 mmol , 1 . 5 当量) を 30 分間にわたって滴下した。得られた溶液を - 78 で 45 分間攪拌し、次いで、N - フルオロベンゼンスルホンイミド (7 . 122 g , 22 . 6 mmol , 1 . 5 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (30 mL) の溶液を、30分間にわたって滴下した。反応液を - 78 で 1 時間攪拌し、次いで、2 時間にわたって室温までゆっくり昇温させ、室温で 1 時間攪拌した。反応液を、飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテルで処理し、固形物を捨てた。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し (0 から 100 % までの酢酸エチル / ヘキサン)、粗製生成物画分およびジフルオロ副生成物を白色固形物として得た (1 . 5 g)。粗製生成物画分を、シリカゲルクロマトグラフィーの 2 回目の実行によってさらに精製し、所望の生成物を粘稠性油状物として得た (0 . 46 g , 14 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.92 (ddd, 1H, J = 47.4, 8.7, 6.3 Hz), 3.78-3.60 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 3H), 1.55 (s, 9H).¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -185.2 (dt, J = 45.7, 15.5 Hz).

30

調製 9 : 3 - フルオロピペリジン - 2 - オン

40

【化 20】



【0228】

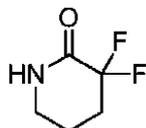
tert - ブチル 3 - フルオロ - 2 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 450 g , 2 . 1 mmol , 1 . 0 当量) を含む塩化メチレン (5 mL) の 0 の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL , 13 . 5 mmol , 6 . 5 当量) を添加し、得られた溶液

50

を3時間撈拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによって精製し(0から100%までの酢酸エチル/ヘキサン、次いで0から20%までのメタノール/酢酸エチル)、所望の生成物を白色粉末として得た(0.23g, 95%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.36 (br s, 1H), 4.85 (ddd, 1H, J = 46.8, 8.1, 5.4 Hz), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.40-1.70 (m, 4H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -186.5 (dt, J = 46.5, 15.5 Hz)。

調製10: 3, 3-ジフルオロピペリジン-2-オン

【化21】



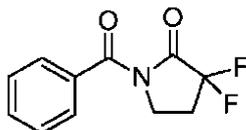
10

【0229】

3, 3-ジフルオロピペリジン-2-オンを、報告された手順に従って調製した(Kim, B. C.ら, Synthesis 2012, 44, 3165-3170)。

調製11: 1-ベンゾイル-3, 3-ジフルオロピロリジン-2-オン

【化22】



20

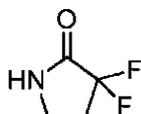
【0230】

調製21B由来の1-ベンゾイル-3-フルオロピロリジン-2-オン(0.3g, 1.4 mmol, 1.0当量)およびN-フルオロベンゼンスルホンイミド(0.639g, 2.0 mmol, 1.4当量)を含む無水テトラヒドロフラン(10 mL)の-78の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(0.905 mLの2 Mテトラヒドロフラン溶液、1.8 mmol, 1.3当量)を添加し、混合物を-78で30分間撈拌した。追加分のリチウムジイソプロピルアミド溶液(0.5当量)およびN-フルオロベンゼンスルホンイミド(0.5当量を含む0.5 mLの無水テトラヒドロフラン)を添加し、混合物を-78で1時間撈拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、混合物を室温まで昇温させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗製生成物を、15から50%までの酢酸エチルを含むヘキサンのグラジエントで溶出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、白色固形物を得た(0.09g, 23%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.66-7.61 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 2.70-2.56 (tt, 2H, J = 6.6, 14.7 Hz)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -106.0 to -106.1 (t, J = 15 Hz)。

30

調製12: 3, 3-ジフルオロピロリジン-2-オン

【化23】



40

【0231】

1-ベンゾイル-3, 3-ジフルオロピロリジン-2-オン(0.085g, 0.4 mmol, 1.0当量)を含む無水テトラヒドロフラン(1 mL)の溶液に、オクチルアミン(0.075 mL, 0.5 mmol, 1.1当量)を添加し、反応液を室温で16時間

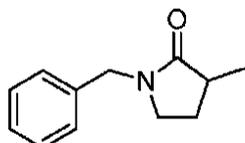
50

攪拌した。混合物を減圧濃縮し、黄色油状物を得た。粗製残渣を、50から100%までの酢酸エチルを含むヘキサンのグラジエントで溶出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、白色固形物を得た(0.024g, 52%収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.93 (br s, 1H), 3.50-3.46 (br t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.63-2.48 (tt, 2H, J = 6.6, 15.2 Hz). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -107.33 to -107.44 (t, J = 15.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 167.5-166.7 (t, J = 31 Hz), 121.1-114.4 (t, J = 248 Hz), 37.1 (t, J = 3.3 Hz), 31.2-30.6 (t, J = 23.1 Hz).

調製13: 1-ベンジル-3-メチルピロリジン-2-オン; 一般手順

【化24】

10



【0232】

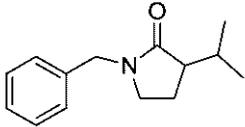
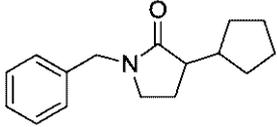
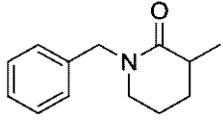
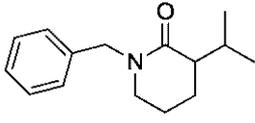
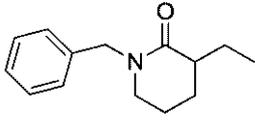
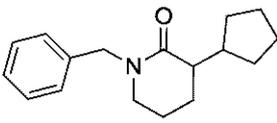
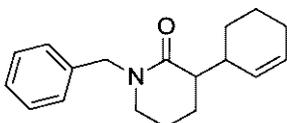
1-ベンジル-2-ピロリジノン(0.422g, 2.4mmol, 1.0当量)を含む無水テトラヒドロフラン(15mL)の-78の冷溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(2.4mLの2M溶液, 4.8mmol, 2.0当量)を添加し、得られた赤色溶液を-78で30分間攪拌し、ヨードメタン(0.6mL, 9.6mmol, 4.0当量)を添加した。溶液を-78で1時間攪拌し、16時間にわたり室温までゆっくり昇温させた。飽和水性塩化アンモニウムを添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機画分を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗製生成物を、35から80%までの酢酸エチルを含むヘキサンのグラジエントで溶出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、生成物を黄褐色の液状物として得た(0.374g, 82%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.37-7.34 (m, 5H), 4.52-4.41 and 4.46-4.41 (ABq, 2H, J = 14.6 Hz), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.60-2.46 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.28-1.25 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

20

30

以下の化合物を同様に調製した:

【表 1 B】

構造	名称	特徴付け
	1-ベンジル-3-イソプロピルピロリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.20 (m, 5H), 4.56–4.51 and 4.39–4.34 (ABq, 2H, $J = 14.6$ Hz), 3.18–3.13 (m, 2H), 2.51–2.43 (td, 1H, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.05–1.92 (m, 1H), 1.83–1.74 (m, 1H), 1.02–1.00 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.89–0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).
	1-ベンジル-3-シクロペンチルピロリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.19 (m, 5H), 4.54–4.49 and 4.39–4.34 (ABq, 2H, $J = 14.6$ Hz), 3.20–3.13 (m, 2H), 2.57–2.49 (m, 1H), 2.26–1.90 (m, 4H), 1.77–1.51 (m, 5H), 1.41–1.19 (m, 2H); ESI (m/z): 244.2 (M+H).
	1-ベンジル-3-メチルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.20 (m, 5H), 4.68–4.63, 4.52–4.47 (ABq, 2H, $J = 14.7$ Hz), 3.23–3.18 (dd, 2H, $J = 5.3, 7.2$ Hz), 2.52–2.45 (m, 1H), 2.02–1.68 (m, 3H), 1.59–1.47 (m, 1H), 1.31–1.29 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz); ESI (m/z): 204.1 (M+H).
	1-ベンジル-3-イソプロピルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33–7.21 (m, 5H), 4.71–4.65 and 4.56–4.21 (ABq, 2H, $J = 14.7$ Hz), 3.20–3.16 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 1H), 2.36–2.29 (m, 1H), 1.91–1.48 (m, 4H), 0.99–0.97 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.88–0.86 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ESI (m/z): 232.2 (M+H).
	1-ベンジル-3-エチルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33–7.21 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 3.21–3.17 (dd, 2H, $J = 5.0, 6.9$ Hz), 2.05–1.53 (m, 6H), 1.00–0.95 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); ESI (m/z): 218.2 (M+H).
	1-ベンジル-3-シクロペンチルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33–7.20 (m, 5H), 4.71–4.67 and 4.51–4.46 (ABq, 2H, $J = 14.7$ Hz), 3.20–3.16 (m, 2H), 2.52–2.39 (m, 2H), 1.94–1.54 (m, 10H), 1.53–1.19 (m, 2H); ESI (m/z): 258.2 (M+H).
	1-ベンジル-3-(シクロヘキサ-2-エン-1-イル)ピペリジン-2-オン	ESI (m/z): 270.2 (M+H).

10

20

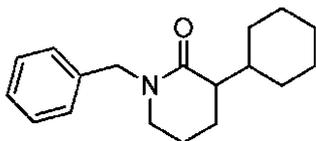
30

40

【 0 2 3 3 】

調製 1 4 : 1 - ベンジル - 3 - シクロヘキシルピペリジン - 2 - オン

【化25】



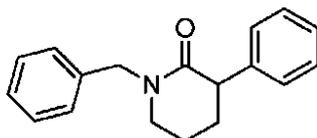
【0234】

窒素雰囲気下で、10%パラジウム担持炭素(0.09g)を、1-ベンジル-3-(シクロヘキサ-2-エン-1-イル)ピペリジン-2-オン(0.6g, 2.3mmol)を含むエタノール(10mL)の溶液に添加した。混合物を水素雰囲気下に置き、2日間攪拌した。懸濁液をセライトに通して濾過し、減圧濃縮し、所望の生成物を透明な液状物として得た(0.578g, 98%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.33-7.22 (m, 5H), 4.66-4.61 and 4.59-4.54 (ABq, 2H, J = 14.7 Hz), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 2H), 1.86-1.52 (m, 9H), 1.39-1.04 (m, 5H); ESI (m/z): 272.2 (M+H).

10

調製15: 1-ベンジル-3-フェニルピペリジン-2-オン

【化26】



20

【0235】

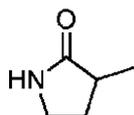
de Filippis, A.ら、Tetrahedron, 2004, 60, 9757の手順に従って合成した。N-ベンジル-2-ピペリジノン(1.326g, 7.0mmol, 2.2当量)を含む無水テトラヒドロフラン(14mL, 0.5M)の冷(-20)攪拌溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(6.4mLの1M無水テトラヒドロフラン溶液, 6.4mmol, 2.0当量)を添加し、混合物を-20で20分間攪拌した。塩化亜鉛(0.955g, 7.0mmol, 2.2当量)を含む無水テトラヒドロフラン(8mL)の溶液を添加し、溶液を-20で20分間攪拌した。得られた溶液を、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル(0.094g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.092g)、およびプロモベンゼン(0.335mL, 3.2mmol, 1.0当量)を含む無水テトラヒドロフラン(6mL)の溶液にカニューラで移送し、得られた混合物を70で6時間加熱した。反応液を水性塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機画分を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗製生成物を、15から60%までの酢酸エチルを含むヘキサンのグラジエントで溶出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、黄色液状物を得た(0.629g, 74%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.38-7.21 (m, 10H), 4.74-4.69 and 4.66-4.61 (AB, 2H, J = 14.4 Hz), 3.77-3.72 (d, 1H, J = 6.0, 8.1 Hz), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-1.69 (m, 3H).

30

40

調製16: 3-メチルピロリジン-2-オン

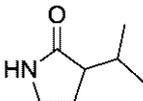
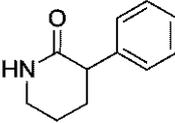
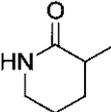
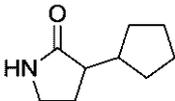
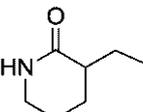
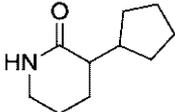
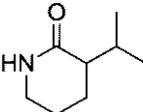
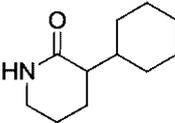
【化 2 7】



【0 2 3 6】

トリフルオロメタンスルホン酸 (0.604 mL, 6.8 mmol, 4.0 当量) を、1-ベンジル-3-メチルピロリジン-2-オン (0.323 g, 1.7 mmol, 1.0 当量) を含むトルエン (2 mL, 1 M) の溶液に添加した。混合物を、マイクロ波反応器内にて 195 で 25 分間加熱した。混合物を、少量の飽和水性重炭酸ナトリウムに注入し、酢酸エチルで抽出し、飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、合わせた水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗製残渣を、0 から 10 % までのメタノールを含む塩化メチレンで溶出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、所望の生成物を得た (0.087 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.49 (br s), 3.37-3.26 (m, 2H), 2.53-2.28 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.21-1.19 (d, 3H, J = 6.6 Hz)。
以下の化合物を同様に調製した：

【表 1 C】

構造	名称	特徴付け
	3-イソプロピルピロリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.01 (br s, 1H), 3.30–3.28 (m, 2H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.27–2.05 (m, 2H), 1.99–1.86 (m, 1H), 1.02–0.99 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.91–0.88 (d, 3H, $J=6.6$ Hz). ESI (m/z): 128.2 (M+H).
	3-フェニルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38–7.13 (m, 5H), 6.02 (br s, 1H), 3.67–3.63 (dd, 1H, $J=6.3, 8.3$ Hz), 3.49–3.41 (m, 2H), 2.25–1.75 (m, 4H). ESI (m/z): 176.2 (M+H).
	3-メチルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.83 (br s, 1H), 3.33–3.28 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 1H), 2.02–1.69 (m, 3H), 1.59–1.46 (m, 1H), 1.26–1.24 (d, 3H, $J=7.2$ Hz).
	3-シクロペンチルピロリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.56 (br s, 1H), 3.34–3.28 (m, 2H), 2.44–2.36 (m, 1H), 2.27–2.13 (m, 2H), 1.96–1.87 (m, 2H), 1.77–1.54 (m, 5H), 1.40–1.26 (m, 2H). ESI (m/z): 154.2 (M+H).
	3-エチルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.91 (br s, 1H), 3.31–3.26 (m, 2H), 2.27–2.17 (m, 1H), 1.99–1.47 (m, 6H), 1.00–0.93 (t, 3H, $J=7.8$ Hz).
	3-シクロペンチルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.75 (br s, 1H), 3.31–3.24 (m, 2H), 2.46–2.29 (m, 2H), 1.94–1.19 (m, 12H); ESI (m/z): 168.2 (M+H).
	3-イソプロピルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (br s, 1H), 3.34–3.15 (m, 2H), 2.60–2.49 (m, 1H), 2.28–2.21 (m, 1H), 1.94–1.47 (m, 4H), 0.98–0.95 (d, 3H, $J=6.9$ Hz), 0.88–0.85 (d, 3H, $J=7.2$ Hz); ESI (m/z): 142.2 (M+H).
	3-シクロヘキシルピペリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.89 (br s, 1H), 3.30–3.19 (m, 2H), 2.26–2.10 (m, 2H), 1.91–1.03 (m, 14H); ESI (m/z): 182.2 (M+H).

10

20

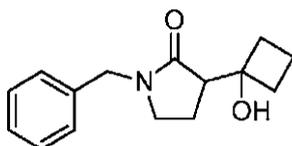
30

40

【 0 2 3 7 】

調製 17 : 1 - ベンジル - 3 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ピロリジン - 2 - オン

【化28】



【0238】

1-ベンジル-2-ピロリジノン(1.0g, 5.7mmol, 1.0当量)を含む無水テトラヒドロフラン(19mL)の冷(-78)溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(3.15mLの2Mテトラヒドロフラン溶液, 1.1当量)を添加し、混合物を-78で1時間攪拌した。シクロブタノン(0.426mL, 5.7mmol, 1.0当量)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(0.704mL, 5.7mmol, 1.0当量)を添加し、反応混合物を-78で4時間攪拌した。反応物を、飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機画分を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗製生成物を、50から100%までの酢酸エチルを含むヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルから溶出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、白色固形物を得た(0.714g, 51%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.36-7.20 (m, 5H), 4.56-4.51 and 4.42-4.37 (AB, 2H, J = 14.7 Hz), 4.24 (s, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.78-2.72 (t, 1H, J = 2.7 Hz), 2.34-1.89 (m, 7H), 1.66-1.52 (m, 1H); ESI (m/z): 246.0 (M+H).

以下の化合物を同様に調製した:

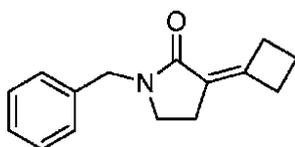
【表1D】

構造	名称	特徴付け
	1-ベンジル-3-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピペリジン-2-オン	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.38-7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 4.67-4.62 and 4.55-4.50 (ABq, 2H, J = 14.3 Hz), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.20-1.57 (m, 9H); ESI (m/z): 260.1 (M+H).

【0239】

調製18: 1-ベンジル-3-シクロブチリデンピロリジン-2-オン:

【化29】



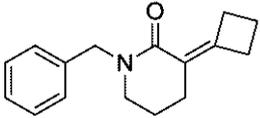
【0240】

1-ベンジル-3-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピロリジン-2-オン(0.7g, 2.9mmol, 1.0当量)を含む無水塩化メチレン(12mL)の冷(0)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.485mL, 14.3mmol, 5.0当量)、N,N-4-ジメチルアミノピリジン(0.07g, 0.6mmol, 0.2当量)、およびメタンスルホニルクロリド(0.331mL, 4.3mmol, 1.5当量)を添加した。混合物を、0で2時間、室温で16時間攪拌し、3時間還流した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和水性塩化アンモニウムに分配した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、橙

色油状物を得た。粗製生成物を、20から60%までの酢酸エチルを含むヘキサンของグラジエントで溶出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、黄色油状物を得た(0.25g, 38%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.33-7.23 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.27-3.19 (m, 4H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.18-2.08 (quint, 2H, J = 7.8 Hz); ESI (m/z): 228.2 (M+H).

以下の化合物を同様に調製した:

【表 1 E】

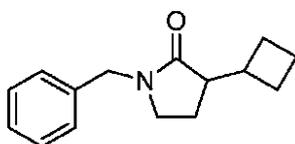
構造	名称	特徴付け
	1-ベンジル-3-シクロブチリデンピペリジン-2-オン	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.30-7.23 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.12-2.02 (quint, 2H, J = 6.9 Hz), 1.82-1.76 (m, 2H); ESI (m/z): 242.2 (M+H).

10

【0241】

調製 19: 1-ベンジル-3-シクロブチルピロリジン-2-オン

【化 30】



20

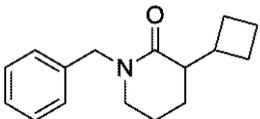
【0242】

1-ベンジル-3-シクロブチリデンピロリジン-2-オン(0.25g, 1.0 mmol)を含むエタノール(11 mL)の溶液に、10%パラジウム担持炭素(0.05g)を添加し、反応混合物を水素雰囲気下で72時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、減圧濃縮し、透明な油状物を得た(0.242g, 100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.34-7.20 (m, 5H), 4.49-4.47 and 4.40-4.35 (ABq, 2H, J = 14.4 Hz), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.69-2.47 (m, 2H), 2.20-1.64 (m, 8H); ESI (m/z): 230.2 (M+H).

30

以下の化合物を同様に調製した:

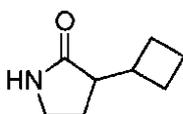
【表 1 F】

構造	名称	¹ H NMR
	1-ベンジル-3-シクロブチルピロリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.34-7.20 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.19-3.14 (dd, 2H, J = 5.4, 6.9 Hz), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.39-1.47 (m, 11H).

【0243】

調製 20: 3-シクロブチルピロリジン-2-オン:

【化 31】



40

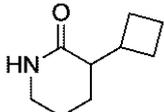
【0244】

調製 18と同様に1-ベンジル-3-シクロブチルピロリジン-2-オンから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.45 (br s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.28-1.79 (m, 8H).

50

以下の化合物を同様に調製した：

【表 1 G】

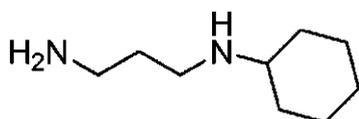
構造	名称	¹ H NMR
	3-シクロブチルピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 5.47 (br s, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.30-1.66 (m, 10H), 1.57-1.44 (m, 1H).

【 0 2 4 5 】

調製 2 1 : N 1 - シクロヘキシルエタン - 1 , 2 - ジアミン

10

【化 3 2】



【 0 2 4 6 】

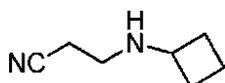
シクロヘキサノン (6 . 2 6 g , 6 3 . 8 m m o l) 、 エチレンジアミン (4 2 . 6 4 m L , 6 3 7 . 8 m m o l , 1 0 . 0 当量) 、 酢酸 (3 6 . 5 1 5 m L , 6 3 7 . 8 m m o l , 1 0 . 0 当量) 、 および 4 のモレキュラーシーブス (2 5 g) を含む無水メタノール (2 5 0 m L) の混合物に、ナトリウムシアノボロヒドリド (8 . 0 1 7 g , 1 2 7 . 6 m m o l , 2 . 0 当量) を添加した。混合物を 4 8 時間攪拌し、濾過して固形物を除去し、半固形物になるまで濃縮した。粗製物質を 3 N 水性水酸化ナトリウム (1 5 0 m L) に溶解させ、塩化メチレンで 3 回抽出した。合わせた有機画分を、わずかに塩基性の飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、薄黄色の液状物を得た。これを真空蒸留によって精製し、透明な液状物を得た (4 . 1 g , 4 5 %) 。 ¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 2.80-2.76 (td, 2H, J = 0.9, 6.0 Hz), 2.68-2.64 (td, 2H, J = 0.9, 6.0 Hz), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.32-0.98 (m, 8H).

20

30

調製 2 2 : 3 - (シクロブチルアミノ) プロパンニトリル

【化 3 3】



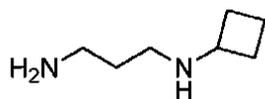
【 0 2 4 7 】

室温で、シクロブチルアミン (5 . 9 0 m L , 5 9 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を 1 5 分間にわたって、アクリロニトリル (4 . 7 6 g , 8 9 . 7 m m o l 、 1 . 5 当量) を含むメタノール (7 m L) の溶液に滴下した。混合物を室温で 3 0 分間および還流下で 1 時間攪拌し、室温まで冷却し、減圧濃縮した。所望の生成物を真空蒸留によって透明な液状物として得た (7 . 7 g , 9 8 %) 。 ¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 3.29-3.21 (m, 1H), 2.88-2.83 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.50-2.46 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.30 (br s, 1H).

40

調製 2 3 : N 1 - シクロブチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン

【化34】



【0248】

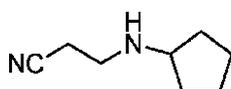
水素化アルミニウムリチウム (3.056 g, 80.5 mmol, 2.0 当量) を含む無水エーテル (120 mL) の冷 (0) 懸濁液に、3 - (シクロプロチルアミノ) プロパンニトリル (5.0 g, 40.3 mmol, 1.0 当量) を含む無水ジエチルエーテル (40 mL) の溶液を45分間にわたって滴下した。反応混合物を室温で15分間および還流下で4時間攪拌し、室温まで冷却し、1時間攪拌した。混合物を0 まで冷却し、激しく攪拌し、この間、水 (3.1 mL) を滴下した後、15%水性水酸化ナトリウム (3.1 mL)、最後に水 (9.3 mL) を滴下した。得られたスラリーを室温まで昇温させ、15分間攪拌し、硫酸マグネシウムを添加し、さらに15分間攪拌した。固形物質をガラスフリットフィルターを介した濾過によって除去し、温塩化メチレンで多数回洗浄し、有機溶液を減圧濃縮し、所望の生成物を薄黄色液状物として得た (3.44 g, 66%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.14 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.33 (br s, 3H).

10

調製24: 3 - (シクロペンチルアミノ) プロパンニトリル

20

【化35】



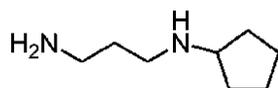
【0249】

室温で、シクロペンチルアミン (5.794 mL, 58.7 mmol, 1.0 当量) を、アクリロニトリル (5.79 mL, 88.1 mmol, 1.5 当量) を含むメタノール (7 mL) の溶液に滴下した。この溶液を室温で30分間および還流下で1時間攪拌し、室温まで冷却し、減圧濃縮し、所望の生成物を真空蒸留によって透明な液状物として得た (7.4 g, 91%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.14-3.04 (quin, 1H, J = 6.3 Hz), 2.91-2.87 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.53-2.48 (td, 2H, J = 0.9, 6.9 Hz), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.73-1.49 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.19 (br s, 1H).

30

調製25: N1 - シクロペンチルプロパン - 1, 3 - ジアミン

【化36】



40

【0250】

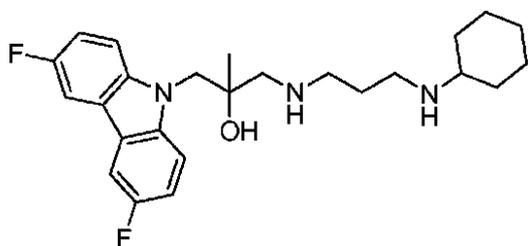
水素化アルミニウムリチウム (3.295 g, 86.8 mmol, 2.0 当量) を含む無水ジエチルエーテル (150 mL) の冷 (0) 懸濁液に、3 - (シクロペンチルアミノ) プロパンニトリル (6.0 g, 43.4 mmol, 1.0 当量) を含む無水ジエチルエーテル (40 mL) の溶液を45分間にわたって滴下した。反応混合物を室温で15分間および還流下で4時間攪拌し、室温まで冷却し、1時間攪拌した。混合物を0 まで冷却し、激しく攪拌し、この間、水 (3.4 mL) を滴下した後、15%水性水酸化ナトリウム (3.4 mL)、最後に水 (10.2 mL) を滴下した。得られたスラリーを室温まで昇温させ、15分間攪拌し、硫酸マグネシウムを添加し、さらに15分間攪拌した。固形物質をガラスフリットフィルターを介した濾過によって除去し、温塩化メチレンで多数

50

回洗浄し、有機溶液を減圧濃縮し、所望の生成物を透明な油状物として得た (4.5 g, 73%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.05-2.96 (quint, 1H, J = 6.6 Hz), 2.74-2.71 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.68-2.58 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.85-1.68 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 6H), 1.34 (br s, 3H), 1.30-1.21 (m, 2H).

調製 26 : 1 - ((3 - (シクロヘキシルアミノ)プロピル)アミノ) - 3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール; 一般手順

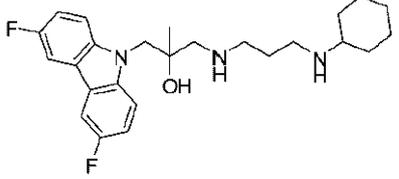
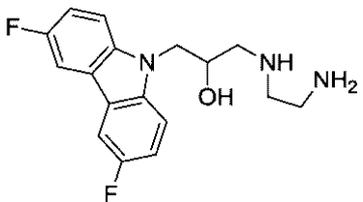
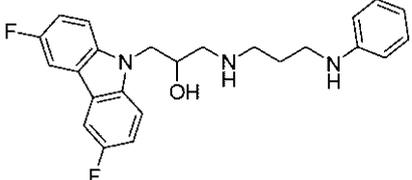
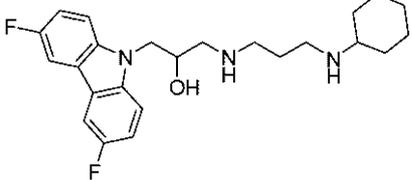
【化 37】



【0251】

N - シクロヘキシル - 1, 3 - プロパンジアミン (または他の N 官能化 1, 3 - プロパンジアミン、8.0 当量) を含むエタノール (1 M) の溶液に、3, 6 - ジフルオロ - 9 - ((2 - メチルオキシラン - 2 - イル)メチル) - 9H - カルバゾール (1.0 当量、あるいはまた、3, 6 - ジフルオロ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9H - カルバゾール) を添加し、反応混合物を 70 で 16 時間または LCMS によって反応の完了が決定されるまで攪拌し、室温まで冷却し、真空濃縮し、粗製残渣を得た。これを、メタノールを含む塩化メチレンおよび 0.1% トリエチルアミンの適切なグラジエントを用いる HP シリカゲルから溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。

【表 1 H - 1】

構造	名称	特徴付け
	1-((3-(シクロヘキシルアミノ)プロピル)アミノ)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-メチルプロパン-2-オール	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63-7.60 (dd, 2H, $J=2.6, 8.6$ Hz), 7.49-7.45 (dd, 2H, $J=4.2, 9.0$ Hz), 7.20-7.13 (td, 2H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 2.68-2.53 (m, 6H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.84-1.50 (m, 6H), 1.30-0.94 (m, 6H), 1.23 (s, 3H); ESI (m/z): 430.3 (M+H).
	1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, $J=2.3, 9.0$ Hz), 7.41-7.37 (dd, 2H, $J=4.0, 9.0$ Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 4.33-4.31 (d, 2H, $J=5.7$ Hz), 4.16-4.09 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 3H), 1.74 (br s, 4H); ESI (m/z): 320.1 (M+H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 7.39 min, 97%.
	1-(3-(フェニルアミノ)プロピル)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65-7.62 (dd, 2H, $J=2.7, 8.7$ Hz), 7.45-7.41 (dd, 2H, $J=4.2, 9.0$ Hz), 7.25-7.13 (m, 3H), 6.72-6.66 (tt, 1H, $J=1.1, 8.7$ Hz), 6.59-6.55 (m, 2H), 4.34-4.32 (d, 2H, $J=5.4$ Hz), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.17-3.13 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.81-2.56 (m, 6H), 1.79-1.70 (m, 2H); ESI (m/z): 410.2 (M+H).
	1-((3-(シクロヘキシルアミノ)プロピル)アミノ)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール:	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J=2.7, 8.7$ Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, $J=4.2, 9.0$ Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, $J=2.5, 9.0$ Hz), 4.29-4.27 (d, 2H, $J=5.4$ Hz), 4.11-4.06 (m, 1H), 2.72-2.62 (dd, 1H, $J=3.6, 12.0$ Hz), 2.68-2.47 (m, 5H), 2.35-2.26 (tt, 1H, $J=3.6, 10.7$ Hz), 1.80-1.49 (m, 7H), 1.26-0.93 (m, 7H).

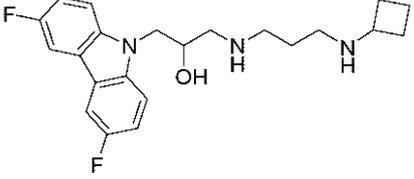
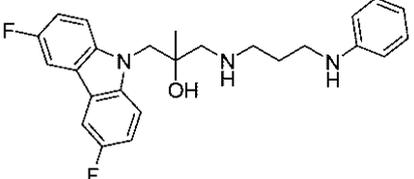
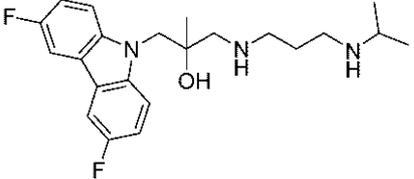
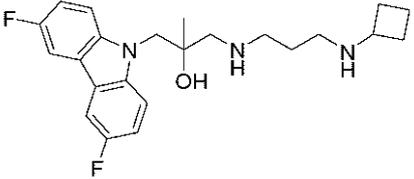
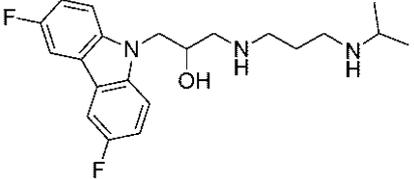
10

20

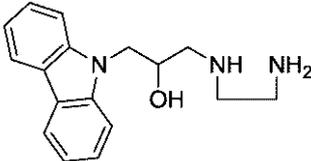
30

40

【表 1 H - 2】

	<p>1-((3-(シクロブチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.61 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.14-1.44 (m, 10H).</p>	
	<p>1-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-メチル-3-((3-(フェニルアミノ)プロピル)アミノ)プロパン-2-オール</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.63 (dd, 2H, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.50-7.45 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.22-7.14 (m, 4H), 6.73-6.67 (tt, 1H, J = 1.0, 7.4 Hz), 6.57-6.54 (m, 2H), 4.27 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 3.12-3.07 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.73-2.63 (m, 5H), 1.79-1.67 (quint, 2H, J = 6.8 Hz), 1.28 (s, 3H); ESI (m/z): 424.2 (M+H).</p>	10
	<p>1-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-((3-(イソプロピルアミノ)プロピル)アミノ)プロパン-2-オール</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.60 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.48-7.44 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.19-7.13 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.20 (s, 2H), 2.78-2.51 (m, 8H), 1.62-1.53 (quint, 2H, J = 6.7 Hz), 1.22 (s, 3H), 1.05-1.03 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.04-1.02 (d, 3H, J = 6.3 Hz); ESI (m/z): 390.2 (M+H).</p>	20
	<p>1-((3-(シクロブチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 7.55-7.51 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.38-4.27 (m, 2H), 3.38-3.29 (quint, 1H, J = 8.0 Hz), 3.00-2.96 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.24-1.66 (m, 6H), 1.28 (s, 3H); ESI (m/z): 402.2 (M+H).</p>	30
	<p>1-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-((3-(イソプロピルアミノ)プロピル)アミノ)プロパン-2-オール</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.21-7.15 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.29-4.27 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 4.12-4.04 (m, 1H), 2.75-2.44 (m, 8H), 1.57-1.48 (quint, 2H, J = 6.9 Hz), 1.01-0.98 (d, 6H, J = 6.3 Hz); ESI (m/z): 376.2 (M+H).</p>	40

【表 1 H - 3】

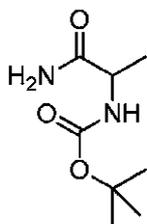
	<p>1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)プロパン-2-オール</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 7H), 1.64 (br s, 3H); ESI (m/z): 284.1 (M+H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 6.5 min, 94%.</p>
---	---	---

10

【0252】

調製 27 : tert - ブチル (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート

【化 38】



20

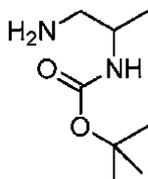
【0253】

Boc - DL - アラニン (5 . 0 g , 26 . 4 mmol , 1 . 0 当量)、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (15 . 033 g , 39 . 6 mmol , 1 . 5 当量)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (8 . 735 mL , 52 . 9 mmol , 2 . 0 当量)、および無水ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を、室温で 20 分間攪拌し、次いで、氷水で冷却し、アンモニア (2 . 250 g , 132 . 1 mmol , 5 . 0 当量) を混合物中にゆっくりバブリングした。反応液を密封容器内で室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた固形物を冷酢酸エチルおよびエーテルで洗浄し、乾燥させ、生成物を白色粉末として得た (2 . 9 g , 58 %)。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 6.20 (br s , 1H) , 5.50 (br s , 1H) , 5.00 (br s , 1H) , 4.20 (m , 1H) , 1.47 (s , 9H) , 1.40 (d , 3H , J = 7.2 Hz)。

30

調製 28 : tert - ブチル (1 - アミノプロパン - 2 - イル) カルバメート

【化 39】



40

【0254】

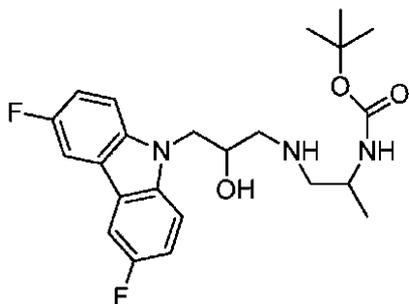
tert - ブチル (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (2 . 2 g) を、無水テトラヒドロフラン (100 mL) に溶解させ、ボラン (40 mL の 1 M テトラヒドロフラン溶液) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、90 で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応液を、泡が生成されなくなるまでメタノール

50

でクエンチした。混合物を、90 で1時間加熱し、次いで、乾燥するまで濃縮し、粗製生成物をシロップとして得た(2.2g)。これを次の工程反応のために直接使用した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.60 (br s, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, $J = 12.9, 5.1$ Hz), 2.64 (dd, 1H, $J = 12.9, 6.3$ Hz), 1.47 (s, 9H), 1.14 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

調製29: tert-ブチル(1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバメート【化40】



10

【0255】

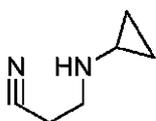
窒素雰囲気下で、3,6-ジフルオロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール(0.7g)およびtert-ブチル(1-アミノプロパン-2-イル)カルバメート(1.5g)を含むエタノール(50mL)の溶液を、70 で16時間撹拌した。混合物を減圧濃縮し、0から20%までのメタノールを含む塩化メチレンのグラジエントで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト色の泡状物を得た(1.28g)。生成物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.67 (dd, 2H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22 (td, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 4.55-4.30 (m, 3H), 4.13 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 2.88 and 2.82 (dd, 1H, $J = 12.0, 3.6$ Hz), 2.70-2.50 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 and 1.11 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz); ESI (m/z): 434.0 (M+H).

20

調製30: 3-(シクロプロピルアミノ)プロパンニトリル

【化41】



30

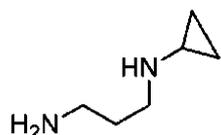
【0256】

シクロプロピルアミン(4.214mL, 60.8mmol, 1.0当量)を、アクリロニトリル(4.840g, 91.2mmol, 1.5当量)を含むメタノール(7mL)の溶液に室温でゆっくりと添加し、30分間撹拌した。反応液を還流加熱し、1時間撹拌し、冷却し、濃縮し、真空蒸留し、5.5gの透明な液状物を得た(5.5g, 82%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3): 2.99 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.51 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.12 (m, 1H), 1.78 (br s, 1H), 0.49-0.32 (m, 4H); ESI (m/z): 111.5 (M+H).

40

調製31: N1-シクロプロピルプロパン-1,3-ジアミン

【化42】



【0257】

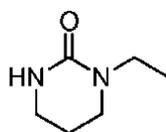
水素化アルミニウムリチウム (3.445 g, 90.8 mmol, 2.0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (120 mL) の冷 (0) 懸濁液に、3 - (シクロプロピルアミノ) プロパンニトリル (5.000 g, 45.4 mmol, 1.0 当量) を含む無水テ
 トラヒドロフラン (20 mL) の溶液を10分間にわたってゆっくり添加した。反応液を
 室温で15分間攪拌し、次いで (t h a n)、還流加熱し、3時間攪拌した。混合物を室
 温まで冷却し、発泡が停止するまで硫酸ナトリウム十水和物を添加した。懸濁液を10分
 間攪拌し、固体を濾別した (テトラヒドロフランで洗浄した)。溶液を減圧濃縮し、粗製
 生成物を得た。これを次の工程で直接使用した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 2.74-2
 .69 (m, 4H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 0.43-0.27 (m, 4H);
 ESI (m/z):115.4 (M+H).

10

調製32: 1 - エチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン; ジアミン由来の
 尿素の一般的な合成方法

【化43】

20

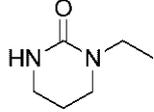
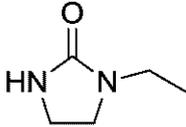
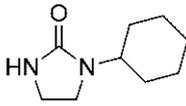
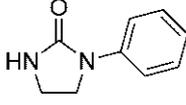
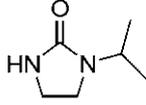
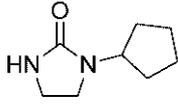
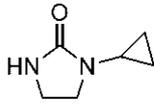
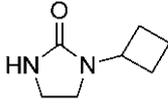


【0258】

激しく攪拌しながら、適切なN官能化した1,3 - プロパンジアミンまたは1,2 - エ
 チレンジアミン (10.0 mmol, 1.0 当量) を、1,1' - カルボニルジイミダゾ
 ール (1.622 g, 10.0 mmol, 1.0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (0 . 0 5 M) の溶液 (これは、外部氷浴で0 に維持した) に添加した。溶液を室温ま
 でゆっくり昇温させ、16時間攪拌した。混合物を、以下のいずれかによって後処理した
 : i) 混合物を減圧濃縮し、メタノールを含む塩化メチレンのグラジエントでシリカゲル
 から溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た; または i
 i) 混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 水性塩酸で2回および飽和水性塩化ナトリウムで
 1回連続的に洗浄し、有機層を酢酸エチルで1回逆抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸
 ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、所望の生成物を得た。これをさらに精製せ
 ずに使用した。

30

【表 1 I - 1】

構造	名称	特徴付け
	1-エチルテトラヒドロピリミジン -2(1H)-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.74 (br s, 1H), 3.40-3.33 (q, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.29-3.23 (m, 4H), 1.97-1.89 (quin, 2H, $J=5.9$ Hz), 1.14-1.09 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).
	1-エチルイミダゾリジン-2- オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.44 (br s, 4H), 3.28-3.21 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.08 (s 1H), 1.15-1.10 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).
	1-シクロヘキシルイミダゾリジ ン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.47 (s, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 4H), 1.81-1.63 (m, 5H), 1.45-1.26 (m, 4H), 1.14-1.04 (m, 1H).
	1-フェニルイミダゾリジン-2- オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.52 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.61-3.56 (t, 2H, $J=7.7$ Hz).
	1-イソプロピルイミダゾリジン -2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.70 (s, 1H), 4.20-4.07 (sept, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.40-3.35 (m, 4H), 1.14-1.12 (d, 6H, $J=6.9$ Hz).
	1-シクロペンチルイミダゾリジ ン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.45 (s, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.45 (m, 6H).
	1-シクロプロピルイミダゾリジ ン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.72 (s, 1H), 3.39-3.32 (m, 4H), 2.51-2.36 (m, 1H), 0.76-0.63 (m, 4H).
	1-シクロブチルイミダゾリジン -2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.80 (s, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 4H), 2.19-2.03 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 2H).

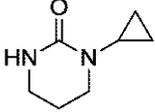
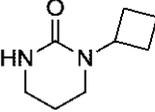
10

20

30

40

【表 1 I - 2】

	<p>1-シクロプロピルテトラヒドロピ リミジン-2(1H)-オン</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.57-3.52, 3.06-3.01 (ABq, 2H, J= 14.4 Hz), 3.42 (m, 4H), 2.68-2.67, 2.61-2.60 (ABq, 2H, J= 4.5 Hz), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.74-0.62 (m, 4H); ESI (m/z): 197.1 (M+H).</p>
	<p>1-シクロブチルテトラヒドロピ リミジン-2(1H)-オン</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.98-4.87 (quin, 1H, J= 8.9 Hz), 4.76 (br s, 1H), 3.30-3.23 (m, 4H), 2.13-2.04 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H).</p>

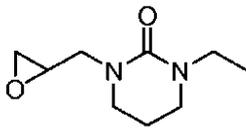
10

【 0 2 5 9 】

調製 3 1 : 1 - エチル - 3 - (オキシラン - 2 - イルメチル) テトラヒドロピリミジン
- 2 (1 H) - オン ; (オキシラン - 2 - イルメチル) 官能化尿素の一般的調製方法。

【 化 4 4 】

20

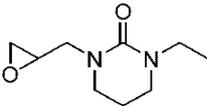
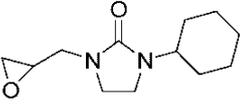
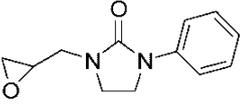
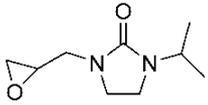
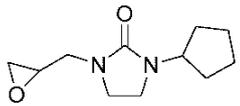
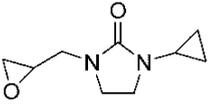


【 0 2 6 0 】

1 - エチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン、あるいはまた、調製 6 で生成
された環状尿素 (1 . 0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (t e t r a h d r o f u
r a n) (0 . 2 M) の溶液に、鉱油中 6 0 % の水素化ナトリウム (1 . 1 当量) を添
加し、得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。エピプロモヒドリン (3 . 0 当量) を添
加し、混合物を室温または 3 5 のいずれかで 2 4 時間攪拌した。シリカゲルを添加し、
懸濁液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって直接精製し、メタノ
ールを含む塩化メチレンの適切なグラジエントで所望の生成物を溶出させた。

30

【表 1 J - 1】

構造	名称	特徴付け
	1-エチル-3-(オキシラン-2-イルメチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.95-3.90 (m, 1H), 3.44-3.20 (m, 6H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 3H).
	1-シクロヘキシル-3-(オキシラン-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.78-3.72 (dd, 1H, J = 2.6, 14.6 Hz), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.98-2.90 (dd, 1H, J = 6.6, 14.7 Hz), 2.78-2.75 (dd, 1H, J = 4.1, 4.5 Hz), 2.57-2.54 (dd, 1H, J = 2.3, 5.0 Hz), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.09-1.05 (m, 1H).
	1-(オキシラン-2-イルメチル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.83-2.80 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 2.63-2.60 (dd, 1H, J = 2.6, 4.7 Hz).
	1-イソプロピル-3-(オキシラン-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.21-4.08 (sept, 1H, J = 6.8 Hz), 3.78-3.73 (dd, 1H, J = 2.7, 14.7 Hz), 3.52-3.24 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.98-2.91 (dd, 1H, J = 6.6, 14.7 Hz), 2.79-2.76 (dd, 1H, J = 3.6, 4.8 Hz), 2.57-2.55 (dd, 1H, J = 2.7, 4.5 Hz), 1.47-1.12 (dd, 6H, J = 1.2, 6.9 Hz).
	1-シクロペンチル-3-(オキシラン-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.32-4.22 (quint, 1H, J = 8.0 Hz), 3.78-3.72 (dd, 1H, J = 2.7, 14.7 Hz), 3.51-3.26 (m, 4H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.97-2.90 (dd, 1H, J = 6.5, 14.6 Hz), 2.78-2.75 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 2.57-2.54 (dd, 1H, J = 2.6, 4.7 Hz), 1.84-1.47 (m, 8H).
	1-シクロプロピル-3-(オキシラン-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.76-3.70 (dd, 1H, J = 3.0, 14.7 Hz), 3.47-3.28 (m, 4H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.97-2.90 (dd, 1H, J = 6.3, 14.7 Hz), 2.77-2.74 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.56-2.53 (dd, 1H, J = 2.7, 4.8 Hz), 2.43-2.36 (m, 1H), 0.73-0.61 (m, 4H).

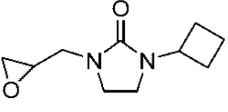
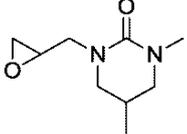
10

20

30

40

【表 1 J - 2】

	1-シクロブチル-3-(オキシラン-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.50-4.38 (quint, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.77-3.71 (dd, 1H, $J = 2.6, 14.6$ Hz), 3.51-3.33 (m, 5H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.98-2.91 (dd, 1H, $J = 6.6, 14.7$ Hz), 2.78-2.75 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.57-2.54 (dd, 1H, $J = 2.6, 5.0$ Hz), 2.18-2.04 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 2H).
	1, 5-ジメチル-3-(オキシラン-2-イルメチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	ESI (m/z) : 185.1 (M+H).

10

【0261】

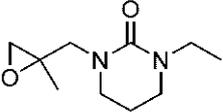
調製 32 : 1-エチル-3-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン ; N-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)官能化尿素の一般的な調製方法

【0262】

調製 7 で生成された環状尿素 (1.0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (0.2 M) の溶液に、鉱油中 60% の水素化ナトリウム (1.1 当量) を添加し、得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。2-(クロロメチル)-2-メチルオキシラン (4.0 当量) を室温で添加し、混合物を密封チューブ内で 70 ~ 90 にて一晩攪拌した。シリカゲルを添加し、懸濁液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって直接精製し、メタノールを含む塩化メチレンのグラジエントで所望の生成物を溶出させた。

20

【表 1 K】

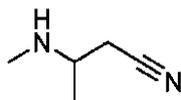
構造	名称	特徴付け
	1-エチル-3-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.78-3.73 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz), 3.40-3.24 (m, 7H), 2.63-2.61 and 2.59-2.57 (ABq, 2H, $J = 4.8$ Hz), 1.97-1.89 (quint, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.31 (s, 3H), 1.11-1.08 (m, 3H).

30

【0263】

調製 33 : 3-(メチルアミノ)ブタンニトリル

【化 45】



40

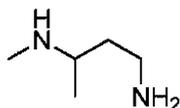
【0264】

メチルアミン (158.584 mL の 40% w/w 水性液、1842.3 mmol, 10.0 当量) およびクロトノニトリル (15 mL, 184.2 mmol, 1.0 当量) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応液を塩化メチレン (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、所望の生成物を無色油状物として得た (18 g, 100%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.96 (m, 1H), 2.47 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.46 (s, 3H), 1.36 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).

調製 34 : N3-メチルブタン-1,3-ジアミン

50

【化46】



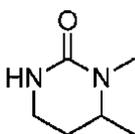
【0265】

Parr 振盪フラスコに、メタノール(100 mL)を仕込み、0℃まで冷却し、アンモニアをバブリングした。3-(メチルアミノ)ブタンニトリル(4.8 g, 48.9 mmol, 1.0当量)および1さじのラネーNiを添加した。反応液を水素下にて50 psiで10時間振盪した。反応液をセライトに通して濾過し、濾液を真空濃縮し、透明な油状物を得た(5.0 g, 100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.90-2.60 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.08 (d, 3H, J = 6.0 Hz).

10

調製35: 1, 6-ジメチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【化47】



20

【0266】

N3-メチルブタン-1,3-ジアミン(5.0 g, 48.9 mmol, 1.0当量)を含む無水テトラヒドロフラン(100 mL)の攪拌溶液に0℃で、1,1'-カルボニルジイミダゾール(7.935 g, 48.9 mmol, 1.0当量)を添加した。混合物を室温までゆっくり昇温させ、16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和水性塩化アンモニウムで処理し、塩化メチレンで2回抽出した。合わせた有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製し(0から20%までのエタノール/塩化メチレン)、所望の生成物を白色固形物として得た(1.8 g, 29%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.66 (br s, 1H), 3.53-3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.24 (d, 3H, J = 6.3 Hz).

30

調製36: 2-(アミノメチル)-N-ベンジルアニリン

【化48】



【0267】

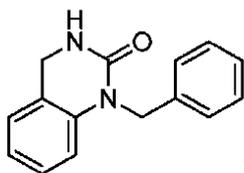
窒素雰囲気下で、2-(ベンジルアミノ)ベンゾニトリル(4.0 g, 19.2 mmol, 1.0当量)を含む無水テトラヒドロフラン(25 mL)の溶液を、水素化アルミニウムリチウム(2.187 g, 57.6 mmol, 3.0当量)を含む無水テトラヒドロフラン(60 mL)の冷(0℃)懸濁液にゆっくり添加した。混合物を冷却し、硫酸ナトリウム十水和物を、(外部水/氷浴で冷却しながら)発泡が停止するまで添加した。混合物を濾過して固形物を除去し、溶液を真空濃縮し、透明な液状物を得た(3.2 g, 79%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.42-7.23 (m, 5H), 7.17-7.11 (td, 1H, J = 1.8, 7.5 Hz), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.31 (br s, 2H).

40

調製37: 1-ベンジル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

50

【化49】



【0268】

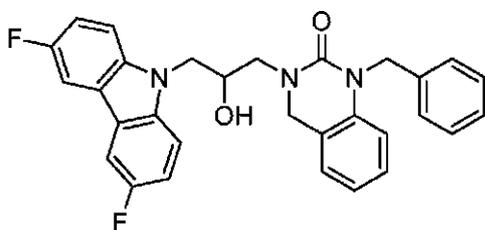
2-(アミノメチル)-N-ベンジルアニリン(1.5g, 7.1mmol, 1.0当量)を含む無水テトラヒドロフラン(142mL)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.318g, 8.1mmol, 1.1当量)を添加し、溶液を室温で24時間攪拌した。1N水性塩酸(20mL)を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、白色固形物を得た(1.68g, 99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.33-7.20 (m, 5H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.74-6.71 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.13 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 1.60 (br s, 2H).ESI (m/z): 239.2 (M+H).

10

調製38: 1-ベンジル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【化50】

20



【0269】

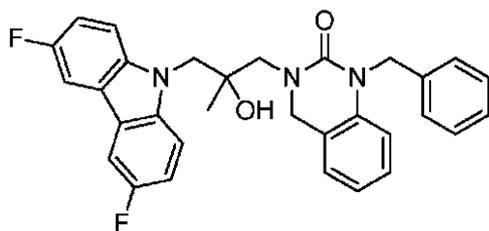
1-ベンジル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(0.105g, 0.4mmol, 1.8当量)を含む無水ジメチルホルムアミド(1mL)の攪拌溶液に、鉍油中60%の水素化ナトリウム(0.01g, 0.3mmol, 1.0当量)を添加し、混合物を30分間攪拌した。3,6-ジフルオロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール(0.065g, 0.3mmol, 1.0当量)を添加し、混合物を55で16時間攪拌した。混合物を飽和水性塩化アンモニウムに注入し、酢酸エチルで3回抽出した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄褐色油状物を得た。粗製残渣を、20から60%までの酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントで溶出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、生成物を得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した(35%)。ESI (m/z):498.2 (M+H);HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min:retention time, % area at 254 nm):15.2 mins, 51%.

30

40

調製39: 1-ベンジル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【化51】



【0270】

10

1 - ベンジル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 9 9 g , 0 . 4 mmol , 1 . 8 当量) を含む無水ジメチルホルムアミド (1 mL) の攪拌溶液に、鉱油中 60 % の水素化ナトリウム (0 . 0 1 g , 0 . 3 mmol , 1 . 0 当量) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。3 , 6 - ジフルオロ - 9 - ((2 - メチルオキシラン - 2 - イル) メチル) - 9 H - カルバゾール (0 . 0 6 5 g , 0 . 2 mmol , 1 . 0 当量) を添加し、混合物を 55 で 16 時間攪拌した。混合物を飽和水性塩化アンモニウムに注入し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄褐色油状物を得た。粗製残渣を、20 から 60 % までの酢酸エチル / ヘキサンのグラジエントで溶出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、オフホワイト色の固形物を得た (0 . 0 8 6 g , 6 5 %) 。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 7.66-7.62 (dd , 2H , J = 2.4 , 8.7 Hz) , 7.45-7.40 (dd , 2H , J = 4.1 , 8.9 Hz) , 7.30-7.09 (m , 8H) , 7.04-6.93 (m , 2H) , 6.75-6.72 (d , 1H , J = 8.1 Hz) , 5.20-5.15 and 5.08-5.03 (ABq , 2H , J = 16.6 Hz) , 4.74-4.69 and 4.59-4.54 (ABq , 2H , J = 14.3 Hz) , 4.39-4.34 and 4.32-4.26 (ABq , 2H , J = 15.3 Hz) , 4.09 (s , 1H) , 3.97-3.93 and 3.51-3.47 (ABq , 2H , J = 14.4 Hz) , 1.36 (s , 3H) ; ESI (m/z) : 512.3 (M+H) .

20

調製 40 : (R) - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) メタノール

【化52】



30

【0271】

破碎した 4 の活性化モレキュラーシーブス (15 . 0 g) および塩化メチレン (300 mL) の混合物を、 - 10 まで冷却し、チタン (IV) イソプロポキシド (2 . 0 7 2 mL , 7 . 0 mmol , 0 . 0 5 当量) および (-) - ジエチル - D - タートレート (2 . 1 2 6 g , 1 0 . 3 mmol , 0 . 0 7 当量) をシリンジで添加後、80 % クメンヒドロペルオキシド (50 . 0 0 0 g , 2 6 2 . 8 mmol , 1 . 8 当量) を添加した。混合物を - 10 で 30 分間攪拌した。混合物を - 35 まで冷却し、2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - オール (10 . 6 2 0 g , 1 4 7 . 3 mmol , 1 . 0 当量) を含むジクロロメタン (dichloromethane) (10 mL) の溶液をシリンジで、1 ~ 2 mL ずつ 30 分間にわたって添加した。反応混合物を、 - 35 で 1 時間攪拌し、次いで、 - 20 のフリーザー内に 3 日間置いた。混合物を 0 まで昇温させ、水を添加し、室温で 30 分間攪拌した。混合物を 0 まで冷却し、30 % 水酸化ナトリウムを含む飽和水性塩化ナトリウム (10 mL) の溶液を添加し、この温度で 1 時間攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、塩化メチレン (50 mL) で洗浄した。水性部分を分離し、塩化メチレン (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ (無水硫酸マグネシウム) 、濾過し、無色の液状物になるまで真空濃縮した。粗製残渣を、20 から 100 % までのジエチルエーテル / ヘキサンのグラジエントで溶出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、無色油状物を得た (6 . 2 3 4 9 g 4 8 %) 。¹H NM

40

50

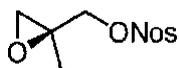
R (300 MHz, CDCl_3): 3.76 (dd, 1H, $J = 4.5, 12.3$ Hz), 3.6 (dd, 1H, $J = 8.1, 12.3$ Hz), 2.92 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 2.66 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 1.79 (br m, 1H), 1.36 (s, 3H).

【0272】

(S)エナンチオマーを、同様の様式で(+)-ジエチルタートレートから合成した。

調製41: (S)-(2-メチルオキシラン-2-イル)メチル3-ニトロベンゼンスルホネート

【化53】



10

【0273】

(R)-(2-メチルオキシラン-2-イル)メタノール(5.000 g, 56.8 mmol, 1.0当量)、N,N-4-ジメチルアミノピリジン(0.100 g, 0.8 mmol, 1.4 mol%)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(15.776 mL, 88.9 mmol, 2.0当量)を含む無水塩化メチレン(100 mL)の攪拌溶液に-20で、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(15.092 g, 68.1 mmol, 1.2当量)を少量に分けて15分間にわたってゆっくり添加した。混合物を0に到達させ、3時間攪拌した。反応液を水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を、逐次、水、1N水性塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウム、および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮した。粗製残渣を、シリカゲルカラムによって精製し(0から80%までの酢酸エチル/ヘキサン(hexane))、所望の生成物を黄色油状物として得た(6.73 g, 43.4%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.77 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.54 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.84 (t, 1H, $J = 7.95$ Hz), 4.29 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz), 4.05 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz), 2.73 (dd, 2H, $J = 17.7, 4.8$ Hz), 1.37 (s, 3H).

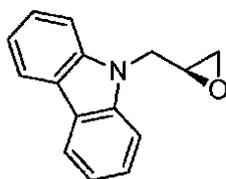
20

【0274】

(R)エナンチオマーを同様の様式で合成した。

調製42: (S)-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール

【化54】



30

【0275】

カルバゾール(5.15 g, 30.8 mmol, 1.0当量)を含む無水ジメチルホルムアミド(100 mL)の攪拌溶液に0で、鉱油中60%の水素化ナトリウム(1.355 g, 33.9 mmol, 1.1当量)を添加し、混合物を0で1時間攪拌した。(R)-(-)-グリシジルノシレート(9.981 g, 38.5 mmol, 1.3当量)を添加し、反応混合物を1時間攪拌し、次いで、室温までゆっくり昇温させ、16時間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧濃縮し、赤色油状物を得た。粗製残渣を、シリカゲルカラム(15から80%までの塩化メチレン/ヘキサン)によって精製し、所望の生成物を白色固形物として得た(4.95 g, 72%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.11-8.08 (dt, 2H, $J = 0.9, 7.5$ Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.67-4.61 (dd, 1H, $J = 2.4, 15.9$ Hz), 4.45-4.38 (dd, 1H, $J = 5.0, 15.9$ Hz), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.83-2.80 (t, 1H, J

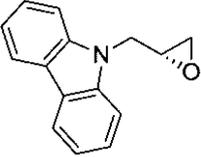
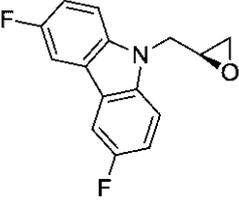
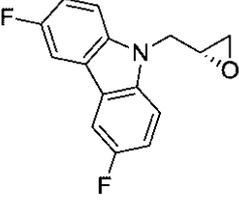
40

50

= 4.2 Hz), 2.60-2.57 (dd, 1H, J = 2.4, 4.8 Hz). HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.2 mins, 99.5%. Chiral HPLC analysis: (Chiralcel AD-H, 5-15% isopropanol in hexanes over 20 mins: retention time, % area at 254 nm): 8.12 mins, 3.8 %; 8.54 mins, 96.1% (92.2% ee).

以下の化合物を同様に調製した:

【表 1 L - 1】

構造	名称	特徴付け
	(R)-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.11-8.08 (dt, 2H, J = 0.9, 7.5 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.67-4.61 (dd, 1H, J = 2.4, 15.9 Hz), 4.45-4.38 (dd, 1H, J = 5.0, 15.9 Hz), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.83-2.80 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 2.60-2.57 (dd, 1H, J = 2.4, 4.8 Hz); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.2 mins, 99.4%; Chiral HPLC analysis: (Chiralcel AD-H, 5-15% isopropanol in hexanes over 20 mins: retention time, % area at 254 nm): 8.13 mins, 94.9%; 8.55 mins, 5.0% (89.9% ee).
	(S)-3,6-ジフルオロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.65 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.69-4.62 (dd, 1H, J = 2.9, 5.0 Hz), 4.33-4.26 (dd, 1H, J = 5.0, 16.1 Hz), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.84-2.81 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 2.54-2.52 (dd, 1H, J = 2.6, 4.7 Hz); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.8 mins, 100%; Chiral HPLC analysis: (Chiralcel OD-H, 25% isopropanol in hexanes over 20 mins: retention time, % area at 254 nm): 7.7 mins, 1.8%; 10.1 mins, 98.2% (96.4% ee).
	(R)-3,6-ジフルオロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.65 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.69-4.62 (dd, 1H, J = 2.9, 5.0 Hz), 4.33-4.26 (dd, 1H, J = 5.0, 16.1 Hz), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.84-2.81 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 2.54-2.52 (dd, 1H, J = 2.3, 4.7 Hz); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.7 mins, 100%; Chiral HPLC analysis: (Chiralcel OD-H, 25% isopropanol in hexanes over 20 mins: retention time, % area at 254 nm): 7.7 mins, 98.8%; 10.2 mins, 1.2% (97.5% ee).

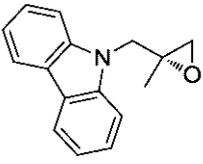
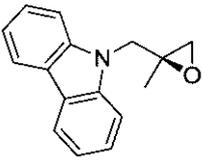
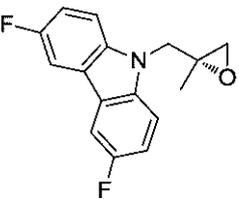
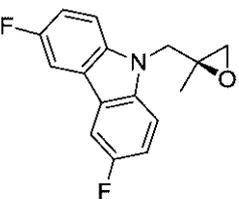
10

20

30

40

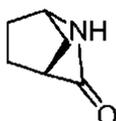
【表 1 L - 2】

	<p>(R)-9-((2-メチル オキシラン-2-イル)メ チル)-9H-カルバゾー ル</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09–8.12 (m, 2H), 7.49 (d, 4H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 7.23–7.28 (m, 2H), 4.63 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 4.32 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 2.69 (s, 2H), 1.33 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10–90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.65 min, 89.2%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 4% isopropanol in hexanes over 20 mins: retention time, % area at 254 nm): 6.94 min, 90.0%, 7.83 min, 10.0% (80.0% ee).</p>	10
	<p>(S)-9-((2-メチル オキシラン-2-イル)メ チル)-9H-カルバゾー ル</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09–8.12 (m, 2H), 7.49 (d, 4H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 7.23–7.28 (m, 2H), 4.63 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 4.32 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 2.69 (s, 2H), 1.33 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10–90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.68 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 4% isopropanol in hexanes over 20 mins: retention time, % area at 254 nm): 6.95 min, 7.1%, 7.83 min, 92.9% (85.8% ee).</p>	20
	<p>(R)-3, 6-ジフルオロ -9-((2-メチルオキ シラン-2-イル)メチル)-9H-カルバゾール</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.42 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz), 7.25 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.63 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 4.23 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 2.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 15.3, 4.8 Hz), 1.31 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10–90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 14.1 min, 98.4%; Chiral HPLC analysis: (Chiralcel AD-H, 4% ethanol in hexanes over 20 mins: retention time, % area at 254 nm): 11.7 mins, 95.4%; 15.7 mins, 4.6% (90.8% ee).</p>	30
	<p>(S)-3, 6-ジフルオロ -9-((2-メチルオキ シラン-2-イル)メチル)-9H-カルバゾール</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.42 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz), 7.25 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.63 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 4.23 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 2.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 15.3, 4.8 Hz), 1.31 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10–90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 14.1 min, 100%; Chiral HPLC analysis: (Chiralcel AD-H, 4% ethanol in hexanes over 20 mins: retention time, % area at 254 nm): 11.7 mins, 4.4%; 15.9 mins, 95.6% (91.2% ee).</p>	40

【 0 2 7 6 】

調製 4 3 : (1 S , 4 R) - 2 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オン

【化55】



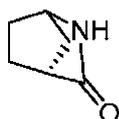
【0277】

(1R) - (-) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン - 3 - オン (1 . 0 g , 9 . 2 mmol) および 10 % パラジウム担持炭素 (0 . 4 g) を含むメタノール (50 mL) の混合物を、水素雰囲気下で 3 時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。合わせた有機部分を真空濃縮し、必要とされる生成物 (require product) を得た (1 g , 98 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.91 (br s, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 1.96-1.59 (m, 5H), 1.42-1.37 (m, 1H).

10

調製 44 : (1 R , 4 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オン

【化56】



20

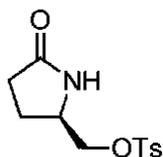
【0278】

(1S) - (+) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン - オン (1 . 0 g , 9 . 2 mmol , 1 . 0 当量) および 10 % パラジウム担持炭素 (0 . 4 g) を含むメタノール (40 mL) の混合物を、水素雰囲気下で周囲温度にて 2 時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。合わせた有機部分を真空濃縮し、必要とされる生成物を得た (1 g , 98 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.83 (br s, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 1.96-1.59 (m, 5H), 1.42-1.38 (m, 1H).

調製 45 : (R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ピロリジノン p - トルエンスルホネート

30

【化57】



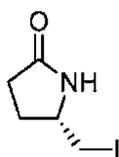
【0279】

(R) - (-) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ピロリジノン (1 . 0 g , 8 . 7 mmol , 1 . 0 当量) を、塩化メチレン (40 mL) に溶解させた。トリエチルアミン (1 . 569 mL , 11 . 3 mmol , 1 . 3 当量)、p - トルエンスルホニルクロリド (1 . 904 g , 10 . 0 mmol , 1 . 1 当量)、および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0 . 12 g) を氷冷下で添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、0 . 5 N 水性塩酸を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、0 . 5 N 水性塩酸、水、飽和水性炭酸水素ナトリウム、および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機画分を乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧濃縮し、白色固形物を得た (1 . 91 g , 81 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.79-7.76 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 5.73 (br s, 1H), 4.08-4.04 (dd, 1H, J = 3.5, 9.5 Hz), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85-3.82 (dd, 1H, J = 7.5, 9.5 Hz), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 1H).

40

50

調製 46 : (S) - 5 - (ヨードメチル)ピロリジン - 2 - オン
【化 58】

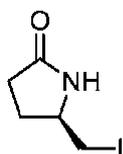


【0280】

(S) - (5 - オキソピロリジン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (4.5 g, 16.7 mmol, 1.0 当量) を、無水アセトニトリル (140 mL) に溶解させ、ヨウ化ナトリウム (5.009 g, 33.4 mmol, 2.0 当量) を添加し、混合物を 8 時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和水性チオ硫酸ナトリウム、水、および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機画分を乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮し、標題化合物を白色固形物として得た (2.0 g, 53%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.42 (br s, 1H), 3.90-3.82 (s, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.53-2.29 (m, 3H), 1.88-1.17 (m, 1H).

10

調製 47 : (R) - 5 - (ヨードメチル)ピロリジン - 2 - オン
【化 59】



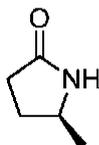
20

【0281】

(R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ピロリジノン p - トルエン sulfonate (1.9 g, 7.1 mmol, 1.0 当量) を、無水アセトニトリル (60 mL) に溶解させ、ヨウ化ナトリウム (2.09 g) を添加し、混合物を 8 時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和水性チオ硫酸ナトリウム、水、および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機画分を乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮し、標題化合物をオフホワイト色の固形物として得た (0.97 g, 61%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.92 (br s, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.53-2.30 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H).

30

調製 48 : (R) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン
【化 60】



40

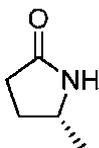
【0282】

(S) - 5 - (ヨードメチル)ピロリジン - 2 - オン (2.0 g, 8.9 mmol, 1.0 当量) を、エタノール (60 mL) に溶解させ、炭酸ナトリウム (1.036 g, 9.8 mmol, 1.1 当量) および 10% パラジウム担持炭素 (0.4 g) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧濃縮し、橙色の半固形物を得た。得られた残渣に 5% 水性チオ硫酸ナトリウムを添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮し、標題化合物を薄黄色油状物として得た (0.564 g, 64%)。¹H NMR (

50

300 MHz, CDCl_3): 6.61 (br s, 1H), 3.82-3.72 (sext, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.45-2.22 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.23-1.21 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).

調製 49 : (S) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン
【化 6 1】



10

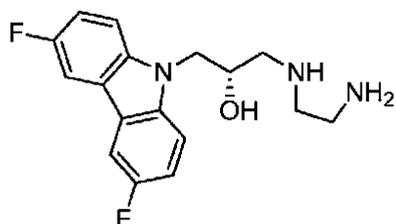
【0283】

(S) - 5 - ヨードメチルピロリジン - 2 - オン (1.12 g) をエタノール (30 mL) に溶解させ、炭酸ナトリウム (0.53 g) および 10% パラジウム担持炭素 (0.22 g) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 8 時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に 5% 水性チオ硫酸ナトリウムを添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮し、標題化合物を得た (0.263 g, 61%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 6.34 (br s, 1H), 3.83-3.72 (sext, 1H, $J = 6.3$ Hz), 2.46-2.21 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.23-1.21 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz).

調製 50 : (S) - 1 - ((2 - アミノエチル) アミノ) - 3 - (3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) プロパン - 2 - オール

20

【化 6 2】



30

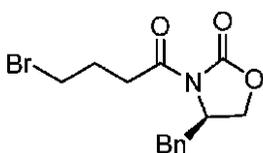
【0284】

(R) - 3, 6 - ジフルオロ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9 H - カルバゾール (0.1 g, 0.4 mmol, 1.0 当量) およびエチレンジアミン (0.232 g, 3.9 mmol, 10.0 当量) を含むエタノール (2 mL) の混合物を、55 で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空濃縮し、淡黄色のシロップを得た。これをゆっくり固化し、オフホワイト色の固形物を形成させた (0.122 g, 96%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.68 (dd, 2H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.7, 4.2$ Hz), 7.22 (td, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 4.33-4.31 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.15 (m, 1H), 2.85-2.55 (m, 6H), 1.84 (br s, 4H). ESI (m/z): 320.2 (M+H).

40

調製 51 : (R) - 4 - ベンジル - 3 - (4 - ブロモブタノイル) オキサゾリジン - 2 - オン

【化 6 3】



【0285】

50

丸底フラスコに、4-ブロモ酪酸(19.226 g, 115.1 mmol, 1.0当量)および乾燥ジエチルエーテル(500 mL)を仕込んだ。得られた溶液を、-78℃まで冷却し、トリエチルアミン(16.473 mL, 118.5 mmol, 1.1当量)を添加した後、トリメチルアセチルクロリド(14.596 mL, 118.5 mmol, 1.1当量)を添加した。白色析出物が形成され、その際に冷浴を除き、反応混合物を0℃まで昇温させ、2時間攪拌し、スラリーを-78℃まで再冷却した。個別の反応槽内で、2.5 Mのn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(45.146 mL, 112.9 mmol, 1.0当量)を、-78℃にて無水テトラヒドロフラン(170 mL)中で攪拌した((R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(20.000 g, 112.9 mmol, 1.0当量)の溶液)に滴下した。10分後、得られたスラリーを、広口径のカニューラによって、混合無水物(およそ100 mLの無水テトラヒドロフランで洗浄した)に添加した。-78℃で15分後、混合物を30分間にわたって0℃まで昇温させ、次いで、この温度を1時間維持した。次いで、スラリーを水(180 mL)で注意深くクエンチし、さらに5分間攪拌し、次いで、室温まで昇温させた。得られた溶液を、酢酸エチル(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、飽和水性重炭酸ナトリウム(500 mL)、飽和水性塩化ナトリウム(400 mL)で洗浄し、乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮した。粗製残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、10から50%までの酢酸エチル/ヘキサン)、透明な油状物を得た(26.0 g, 71%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.19-7.37 (m, 5H), 4.63-4.71 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 3.3, 13.5 Hz), 3.08-3.18 (m, 2H), 2.78 (dd, 1H, J = 9.6, 13.5 Hz), 2.21-2.30 (m, 2H).

10

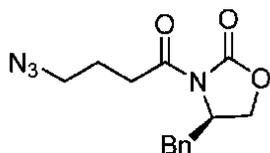
20

【0286】

(S)エナンチオマーを同様の様式で合成した。

調製52: (R)-3-(4-アジドブタノイル)-4-ベンジロキサゾリジン-2-オン

【化64】



30

【0287】

アジ化ナトリウム(7.623 g, 117.3 mmol, 1.5当量)を、(R)-4-ベンジル-3-(4-プロモブタノイル)オキサゾリジン-2-オン(25.500 g, 78.2 mmol, 1.0当量)を含む無水N,N-ジメチルホルムアミド(225 mL)の攪拌溶液に添加した。得られた溶液を、55℃で15分間および70℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、溶液を飽和水性塩化ナトリウム/酢酸エチル(1.4 L)に注入し、水および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮し、油状物を得た(22.0 g, 98%)。これをさらに精製せずに使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.36-7.19 (m, 5H), 4.62-4.72 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 3.41 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 3.3, 13.2 Hz), 2.99-3.10 (m, 2H), 2.79 (dd, 2H, J = 9.9, 13.5 Hz), 1.93-2.02 (m, 2H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.3 min, 95%.

40

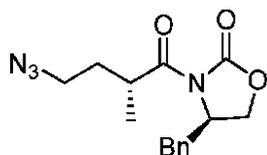
【0288】

(S)エナンチオマーを同様の様式で合成した。

調製53: (R)-3-((R)-4-アジド-2-メチルブタノイル)-4-ベンジロキサゾリジン-2-オン

50

【化65】



【0289】

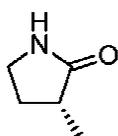
- 78 の無水テトラヒドロフラン (125 mL) 中で撹拌した (R) - 3 - (4 - アジドブタンイル) - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン (20.600 g, 71.5 mmol, 1.0 当量) の溶液に、1.0 M のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドを含むテトラヒドロフラン溶液 (119.088 mL, 71.5 mmol, 1.0 当量) をゆっくり添加した。15 分後、得られた溶液を、ヨードメタン (4.671 mL, 75.0 mmol, 1.0 当量) で処理した。冷浴を除き、5 分後、反応槽を氷水浴に入れ、さらに 15 分間撹拌した。反応液を飽和水性重炭酸ナトリウム (300 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和水性塩化ナトリウム (2 × 200 mL) で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸マグネシウム)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により (400 g シリカゲル、10 から 50 % までの酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を透明な油状物として得た (9.7 g, 4.5%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.20-7.38 (m, 5H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.35 (app.t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.25 (dd, 1H, J = 13.5, 3.6Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 13.0 Hz, 9.0 Hz), 2.04-2.18 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, J = 6.9 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.0min, 99.4%.

【0290】

(S) エナンチオマーを同様の様式で合成した。

調製 54: (R) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン

【化66】



【0291】

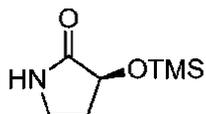
室温にて無水テトラヒドロフラン (125 mL) 中で撹拌した (R) - 3 - ((R) - 4 - アジド - 2 - メチルブタンイル) - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン (9.650 g, 31.9 mmol, 1.0 当量) の溶液に、トリフェニルホスフィン (16.744 g, 63.8 mmol, 2.0 当量) を添加した。5 分後 (溶液が黄色になり、発泡する)、水 (0.575 mL, 31.9 mmol, 1.0 当量) を添加し、反応混合物を 25 で 18 時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し (シリカゲル、75 から 100 % までの酢酸エチル / ヘキサン、次いで、100 % から 90 % までの酢酸エチル / メタノールのグラジエント)、所望の生成物を得た (2.98 g, 9.5%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.10 (br.s, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.27-2.50 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.20 (d, 3H, J = 7.5 Hz).

【0292】

(S) エナンチオマーを同様の様式で合成した。

調製 55: (S) - 3 - ((トリメチルシリル)オキシ)ピロリジン - 2 - オン

【化67】



【0293】

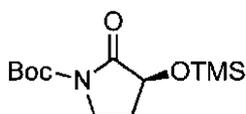
Harris, B. D.ら、Synth. Commun. 1986, 16, 1815の手順に従った。トリメチルシリルクロリド(0.805 mL, 6.3 mmol, 0.1当量)を、(S)-()-4-アミノ-2-ヒドロキシ酪酸(15.000 g, 125.9 mmol, 1.0当量)を含むキシレン(1 L)とヘキサメチルジシラザン(184.757 mL, 881.5 mmol, 7.0当量)との攪拌混合物に室温で添加した。反応混合物を、4時間還流加熱し、室温まで冷却させ、無水エタノール/メタノール(1 L)で希釈した。溶媒を減圧下で除去し、粗製生成物を得た。これを、溶出液として酢酸エチル/塩化メチレン(30から80%までのグラジエント)を使用してカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物を得た(17.9 g, 82%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.49 (br s, 1H), 4.28-4.23 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 0.18 (s, 9H).

10

調製56: (S)-tert-ブチル2-オキシ-3-((トリメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

20

【化68】



【0294】

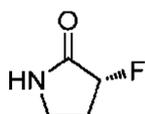
DiRocco, D. A.ら、J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 10872およびDiRocco, D. A.ら、WO 2012/009372の手順に従った。(S)-3-(トリメチルシリルオキシ)ピロリジン-2-オン(6.00 g, 34.62 mmol, 1.0当量)を含む無水塩化メチレン(150 mL)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(15.11 g, 69.24 mmol, 2.0当量)、トリエチルアミン(4.82 mL, 34.62 mmol, 1.0当量)、および4-ジメチルアミノピリジン(4.23 g, 34.62 mmol, 1.0当量)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、1 N水性塩酸(100 mL)を添加し、層を分離した。有機層を、1 N水性塩酸(2 x 50 mL)および飽和水性塩化ナトリウム(1 x 50 mL)で洗浄し、乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過した。溶液を真空濃縮して粗製油状物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(0から15%までの酢酸エチル/ヘキサンで溶出)、透明な粘性油状物を得た。これをフリーザー内で固化させた(3.93 g, 42%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.32-4.26 (dd, 1H, J = 8.4, 9.3 Hz), 3.82-3.74 (ddd, 1H, J = 2.1, 9.0, 11.1 Hz), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.18 (s, 9H).

30

40

調製57: (R)-3-フルオロピロリジン-2-オン

【化69】



50

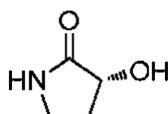
【0295】

(S) - tert - ブチル 2 - オキシ - 3 - ((トリメチルシリル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (3 g , 11 mmol) を含む無水塩化メチレン (55 mL) の溶液を - 78 °C まで冷却し、その時点でジエチルアミノスルファートリフルオリド (2.9 mL , 22 mmol , 2.0 当量) を滴下した。次いで、溶液を、室温までゆっくり昇温させ、次いで、飽和水性重炭酸ナトリウム (50 mL) を添加して反応物をクエンチした。層を分離し、次いで、有機層を、飽和水性塩化アンモニウム (2 × 25 mL) で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム) 、濾過し、真空蒸留し、粗製固形物を得た。次いで、この粗製物質を塩化メチレン (40 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (2.5 mL , 33 mmol , 3.0 当量) を添加した。溶液を 3 時間攪拌し、その時点でガスの発生が静まっていた。真空濃縮によって黄褐色の液状物が得られた。これを、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (0 から 10 % までのメタノール / 塩化メチレンで溶出) 、所望の生成物を白色固形物として得た (0.77 g , 68 %) 。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 7.35 (br s, 1H) , 5.15-4.93 (dt, 1H, J = 7.6, 53.4 Hz) , 3.50-3.34 (m, 2H) , 2.53 (m, 1H) , 2.39-2.21 (m, 1H) .

10

調製 58 : (R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン

【化 70】



20

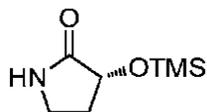
【0296】

4 - ニトロ安息香酸 (9.273 g , 55.5 mmol , 1.1 当量) および (S) - (-) - 3 - ヒドロキシ (3 y d r o x y) - 2 - ピロリドン (5.100 g , 50.4 mmol , 1.0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (175 mL) の攪拌混合物に窒素雰囲気下で、トリフェニルホスフィン (26.461 g , 100.9 mmol , 2.0 当量) を添加した。この反応混合物に、ジイソプロピル (d i s o p r o p y l) アゾジカルボキシレート (14.898 mL , 75.7 mmol , 1.5 当量) を滴下した (冷水浴で外部冷却する) 。反応液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、粗製残渣を得た。室温でメタノール (130 mL) を残渣に添加した後、炭酸カリウム (0.38 g) を添加した。反応混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、セライトを通して濾過した。セライトベッドを、1%メタノールを含む塩化メチレンで洗浄した。濾液を合わせ、乾燥するまで濃縮した。残渣を、酢酸エチル : 水性希塩酸 (20 mL , 9 : 1) の間で分配し、15 分間攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回洗浄した。水層を乾燥するまで濃縮し、固形残渣を得た。粗製残渣を、1 から 2 % までのメタノールを含む塩化メチレン (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム) 、濾過し、濃縮し、黄褐色油状物を得た (3.3 g , 60 %) 。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 4.32-4.27 (t, 1H, J = 8.5 Hz) , 3.36-3.19 (m, 2H) , 2.48-2.40 (m, 1H) , 2.07-1.93 (m, 1H) , 1.16-1.14 (d, 1H, J = 6.3 Hz) .

30

調製 59 : (R) - 3 - ((トリメチルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - オン

【化 71】



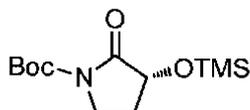
【0297】

トリメチルシリルクロリド (0.405 mL , 3.2 mmol , 0.1 当量) を、(R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリドン (3.200 g , 31.7 mmol , 1.0 当量)

50

、キシレン(45 mL)、およびヘキサメチルジシラザン(39.8 mL, 189 mmol, 6.0当量)の攪拌懸濁液に室温で添加した。反応混合物を、還流温度で5時間加熱し、無水エタノール(50 mL)で希釈した。減圧下で溶媒を除去した。粗製生成物を、溶出液として酢酸エチルを含む塩化メチレン(30から80%までのグラジエント)を使用したカラムクロマトグラフによって精製し、透明な油状物を得た。これを静置してオフホワイト色の固形物に固化させた(2.57 g, 47%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.89 (br s, 1H), 4.28-4.23 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 0.18 (s, 9H).

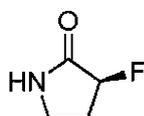
調製60: (R)-tert-ブチル2-オキソ-3-((トリメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート
【化72】



【0298】

(R)-3-((トリメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン(2.770 g, 16.0 mmol, 1.0当量)を含む無水塩化メチレン(75 mL)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(6.971 g, 31.9 mmol, 2.0当量)、トリエチルアミン(2.222 mL, 16.0 mmol, 1.0当量)、およびN,N-4-ジメチルアミノピリジン(1.953 g, 16.0 mmol, 1.0当量)を添加した。混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで、塩化メチレンで希釈し、0.1 N水性塩酸(100 mL)で洗浄した。有機層を0.1 N水性塩酸(2 x 100 mL)および飽和水性塩化ナトリウム(1 x 100 mL)で洗浄し、乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過した。溶液を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(0から15%までの酢酸エチル/ヘキサンで溶出)、透明な粘性油状物を得た(2.1 g, 48%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.32-4.26 (dd, 1H, J = 8.1, 9.3 Hz), 3.82-3.74 (ddd, 1H, J = 2.1, 9.0, 11.1 Hz), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 0.18 (s, 9H).

調製61: (S)-3-フルオロピロリジン-2-オン
【化73】



【0299】

(R)-tert-ブチル2-オキソ-3-((トリメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.100 g, 7.7 mmol, 1.0当量)を含む無水塩化メチレン(37 mL)の溶液を、-78℃まで冷却し、その時点で、ジエチルアミノスルファートリフルオリド(2.030 mL, 15.4 mmol, 2.0当量)を滴下した。次いで、溶液を室温までゆっくり昇温し、次いで、飽和水性重炭酸ナトリウム(33 mL)を添加して反応物をクエンチした。層を分離し、有機層を、飽和水性塩化アンモニウム(2 x 16 mL)で洗浄し、乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮し、粗製固形物を得た。次いで、この粗製物質をジクロロメタン(30 mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(1.7 mL, 33 mmol, 3.0当量)を添加した。溶液を3時間攪拌し、その時点で、発泡が静まっていた。真空濃縮およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製により(0から10%までのメタノール/塩化メチレンでのグラジエント)、所望の生成物をオフホワイト色の固形物として得た(0.71 g, 90%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.35 (br s, 1H), 5.15-4.93 (dt, 1H, J = 7.6, 53.

10

20

30

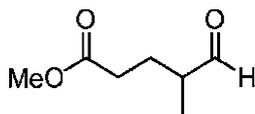
40

50

4 Hz), 3.50-3.34 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 1H).

調製 6 2 : メチル 4 - メチル - 5 - オキソペンタノエート

【化 7 4】



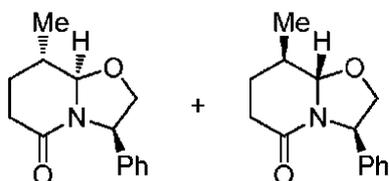
【0300】

Oikawa, M.ら、Tetrahedron, 1995, 51, 62377の手順に従った。ピペリジン (54.425 mL, 551.0 mmol, 2.0当量) および炭酸カリウム (13.774 g, 99.7 mmol, 0.4当量) を含むフラスコを、水浴に浸し、プロピオンアルデヒド (16.000 g, 275.5 mmol, 1.0当量) を、強く攪拌しながら 20 分間にわたって添加した。18 時間の攪拌後、不溶性物質を、セライトパッドを通した濾過によって除去した (パッドをジエチルエーテルで洗浄する)。濾液を乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮した。このようにして得られた粗製エナミンを、アセトニトリル (150 mL) に溶解させ、これにメチルアシレート (47.433 g, 551.0 mmol, 2.0当量) を滴下した。反応混合物を、攪拌しながら 24 時間還流した後、酢酸 (31.541 mL, 551.0 mmol, 2.0当量) および水 (150 mL) を添加した。攪拌しながら 24 時間還流した後、これを塩化ナトリウムで飽和し、ジエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (無水硫酸マグネシウム)、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により (0 から 20 % までの酢酸エチル / ヘキサン)、付加物を無色の油状物として得た (22 g, 55%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

9.64 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 3.69 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 3H), 2.07 (sext, 1H, J = 7.2 Hz), 1.71 (sext, 1H, J = 7.2 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

調製 6 3 : (3R, 8S, 8aR) - 8 - メチル - 3 - フェニルテトラヒドロ - 2H - オキサゾロ [3, 2-a] ピリジン - 5 (3H) - オンおよび (3R, 8R, 8aS) - 8 - メチル - 3 - フェニルテトラヒドロ - 2H - オキサゾロ [3, 2-a] ピリジン - 5 (3H) - オン

【化 7 5】



【0301】

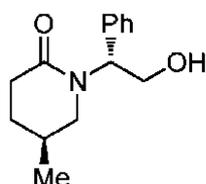
Amat, M.ら、J. Org. Chem. 2014, 79, 2792の手順に従った。メチル 4 - メチル - 5 - オキソペンタノエート (5.780 g, 40.1 mmol, 1.0当量) を含むトルエン (100 mL) の攪拌溶液に、(R) - (-) - フェニルグリシノール (5.500 g, 40.1 mmol, 1.0当量) を添加した。反応混合物を、ディーン・スターク装置で生成された水を共沸除去しながら、25 時間還流加熱した。冷却した後、混合物を真空濃縮し、残渣を、シリカゲルカラム (カラムを TEA で前処理し、次いで、0 から 70 % までの酢酸エチル / ヘキサンで溶出する) によって精製し、以下の所望の生成物を得た：淡黄色固形物としての (3R, 8S, 8aS) - 8 - メチル - 3 - フェニルテトラヒドロ - 2H - オキサゾロ [3, 2-a] ピリジン - 5 (3H) - オン (1.3 g, 14%) および無色シロップとしての (3R, 8S, 8aR) - 8 - メチル

- 3 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - オキサゾロ [3 , 2 - a] ピリジン - 5 (3 H) - オン (6 . 5 g , 7 0 %) 。 (3 R , 8 S , 8 a S) - 8 - メチル - 3 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - オキサゾロ [3 , 2 - a] ピリジン - 5 (3 H) - オン : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.40-7.20 (m , 5H) , 5.25 (t , 1H , $J = 7.5$ Hz) , 4.61 (d , 1H , $J = 8.4$ Hz) , 4.48 (t , 1H , $J = 8.7$ Hz) , 3.75 (dd , 1H , $J = 9.0$, 7.8 Hz) , 2.55 (dd , 1H , $J = 18.0$, 6.0 Hz) , 2.46-2.33 (m , 1H) , 1.88-1.51 (m , 3H) , 1.19 (d , 3H , $J = 5.7$ Hz) ; ESI (m/z) : 232.7 (M+H) .

(3 R , 8 S , 8 a R) - 8 - メチル - 3 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - オキサゾロ [3 , 2 - a] ピリジン - 5 (3 H) - オン : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.40-7.20 (m , 5H) , 4.93 (d , 1H , $J = 6.3$ Hz) , 4.44 (d , 1H , $J = 9.3$ Hz) , 4.14 (dd , 1H , $J = 8.7$, 6.3 Hz) , 4.01 (dd , 1H , $J = 8.7$, 1.2 Hz) , 2.47-2.25 (m , 2H) , 2.05-1.87 (m , 2H) , 1.60-1.43 (m , 1H) , 1.20 (d , 3H , $J = 6.6$ Hz) ; ESI (m/z) : 232.7 (M+H) .

調製 6 4 : (S) - 1 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン

【化 7 6】

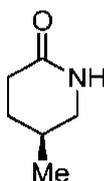


【 0 3 0 2 】

A mat , M . ら、 J . Org . Chem . 2 0 1 4 , 7 9 , 2 7 9 2 の手順に従った。(3 R , 8 S , 8 a R) - 8 - メチル - 3 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - オキサゾロ [3 , 2 - a] ピリジン - 5 (3 H) - オン (3 . 6 0 0 g , 1 5 . 6 m m o l , 1 . 0 当量) を含む無水塩化メチレン (1 0 0 m L) の攪拌溶液に、トリエチルシラン (7 . 4 5 8 m L , 4 6 . 7 m m o l , 3 . 0 当量) および塩化チタン (I V) (7 . 6 9 7 m L , 7 0 . 0 m m o l , 4 . 5 当量) を添加し、混合物を 5 0 で 2 4 時間攪拌した。次いで、さらなる塩化チタン (I V) (7 . 7 m L) およびトリエチルシラン (7 . 5 m L) を添加し、5 0 で 2 4 時間攪拌し続けた。混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム (1 0 0 m L) に注入した。水相をセライトで濾過し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (無水硫酸ナトリウム) 、濾過し、真空濃縮し、残渣を得た。これを、シリカゲルでクロマトグラフィーを行って (0 から 1 0 0 % までの酢酸エチル / ヘキサン、次いで、純粋な酢酸エチル) 、所望の生成物を無色の油状物として得て (1 . 6 g , 4 4 %) 、出発物質 (0 . 6 g) を回収した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.40-7.20 (m , 5H) , 5.80 (dd , 1H , $J = 9.6$, 4.8 Hz) , 4.20-4.00 (m , 2H) , 2.97 (ddd , 1H , $J = 11.7$, 4.8 , 2.4 Hz) , 2.84 (dd , 1H , $J = 11.7$, 9.9 Hz) , 2.70 (br s , 1H) , 2.59 (ddd , 1H , $J = 17.7$, 6.3 , 3.0 Hz) , 2.47 (ddd , 1H , $J = 17.7$, 11.1 , 6.6 Hz) , 1.90-1.75 (m , 2H) , 1.50 (m , 1H) , 0.93 (d , 3H , $J = 6.3$ Hz) .

調製 6 5 : (S) - 5 - メチルピペリジン - 2 - オン

【化 7 7】



10

20

30

40

50

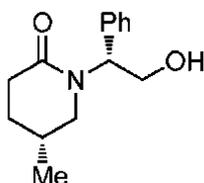
【0303】

ドライアイス冷却器を取り付けた二口フラスコ中に、(S)-1-((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-5-メチルピペリジン-2-オン(1.600g, 6.9mmol, 1.0当量)および無水テトラヒドロフラン(20mL)を仕込んだ。混合物を、窒素雰囲気下で-78℃まで冷却し、次いで、アンモニア(50mL)を凝縮した。反応温度を-33℃まで昇温させた。金属ナトリウム小片を青色が持続するまで添加し、混合物を-33℃で5分間攪拌した。反応液を、青色が消失するまで固体塩化アンモニウムを添加することによってクエンチした。混合物を室温で5時間攪拌し、塩化メチレンを添加した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製し(0から100%までの酢酸エチル/ヘキサン、次いで、20%メタノール/酢酸エチル)、所望の生成物を無色の油状物として得た(0.480g, 6.2%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.84 (br s, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.94 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

10

調製66: (R)-1-((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-5-メチルピペリジン-2-オン

【化78】



20

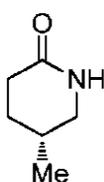
【0304】

Amat, M.ら、J. Org. Chem. 2014, 79, 2792の手順に従った。(3R, 8R, 8aS)-8-メチル-3-フェニルテトラヒドロ-2H-オキサゾロ[3,2-a]ピリジン-5(3H)-オン(1.000g, 4.3mmol, 1.0当量)を含む無水塩化メチレン(50mL)の攪拌溶液に、トリエチルシラン(2.072mL, 13.0mmol, 3.0当量)および塩化チタン(IV)(2.138mL, 19.5mmol, 4.5当量)を添加し、混合物を50℃で6時間攪拌した。混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム(50mL)に注入した。水相をセライトで濾過し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮し、残渣を得た。これにクロマトグラフィーを行い(0から100%までの酢酸エチル/ヘキサン、次いで、酢酸エチル)、所望の生成物を無色のシロップとして得た(0.200g, 20%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40-7.20 (m, 5H), 5.67 (d, 1H, J = 7.8, 6.3 Hz), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 3H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 0.89 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

30

調製67: (R)-5-メチルピペリジン-2-オン

【化79】



40

【0305】

ドライアイス冷却器を取り付けた二口フラスコ中に、(R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-5-メチルピペリジン-2-オン(0.200g, 0.9mmol, 1.0当量)および無水テトラヒドロフラン(5mL)を仕込んだ。混合物

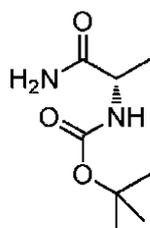
50

を、窒素雰囲気下で - 78 °C まで冷却し、次いで、アンモニア (15 mL) を凝縮した。反応温度を - 33 °C まで昇温させた。金属ナトリウム小片を青色が持続するまで添加し、混合物を - 33 °C で 5 分間攪拌した。反応液を、青色が消失するまで固体塩化アンモニウムを添加することによってクエンチした。混合物を室温で 5 時間攪拌し、塩化メチレンを添加した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製し (0 から 100 % までの酢酸エチル / ヘキサン、次いで、20 % メタノール / 酢酸エチル)、所望の生成物を黄色油状物として得た (0.080 g, 82 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.85 (br s, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.93 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

10

調製 68 : (S) - tert - ブチル (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート

【化 80】



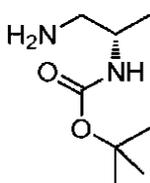
20

【0306】

Boc - Ala - OMe (5.000 g, 24.6 mmol, 1.0 当量) および 28 % 水性水酸化アンモニウム (100.00 mL, 1479.7 mmol, 60.1 当量) を含むメタノール (100 mL) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、所望の生成物を白色固形物として得た (4.65 g, 100 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.15 (br, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.20 (br, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

調製 69 : (S) - tert - ブチル (1 - アミノプロパン - 2 - イル) カルバメート

【化 81】



30

【0307】

Boc - Ala - NH₂ (4.600 g, 24.4 mmol, 1.0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (100 mL) の攪拌溶液に窒素下で、1.0 M ボラン - テトラヒドロフラン錯体を含むテトラヒドロフラン (85.536 mL, 85.5 mmol, 3.5 当量) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、70 °C で 2 時間加熱した。冷却した後、反応液を、発泡しなくなるまでメタノールでクエンチした。混合物を 70 °C で 2 時間加熱し、次いで、真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製し (0 から 100 % までの酢酸エチル / ヘキサン、次いで、0 から 30 % までのメタノール / 塩化メチレン)、所望の生成物を半固形物として得た (1.4 g, 33 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.60 (br s, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, J = 12.9, 4.8 Hz), 2.64 (dd, 1H, J = 12.9, 6.6 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.13 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

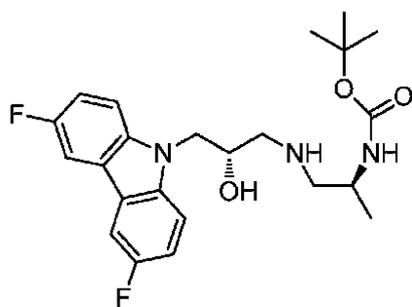
40

調製 70 : tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 3 - (3,6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) プロパン - 2 - イ

50

ル)カルバメート

【化82】



10

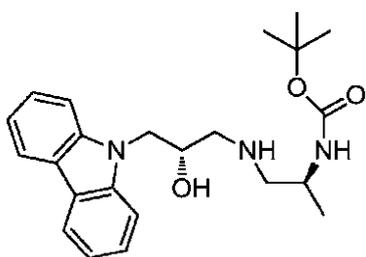
【0308】

(R)-3,6-ジフルオロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール(0.600g, 2.3mmol, 1.0当量)および(S)-tert-ブチル-(1-アミノプロパン-2-イル)カルバメート(1.210g, 6.9mmol, 3.0当量)を含むエタノール(10mL)の混合物を、70 で攪拌した。15時間後、反応混合物を真空濃縮し、シリカゲルカラムによって精製し(0から100%までの酢酸エチル/ヘキサン、次いで、0から30%までのメタノール/塩化メチレン)、所望の生成物を白色泡状物として得(0.750g, 75%)、アミン出発物質を回収した(0.2g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.67 (dd, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.42 (dd, 2H, J = 8.7, 3.9 Hz), 7.22 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.50-4.25 (m, 3H), 4.13 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 2.86 (dd, 1H, J = 12.0, 3.6 Hz), 2.70-2.50 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.10 (d, 3H, J = 6.3 Hz);ESI (m/z):434.0 (M+H).

20

調製71: tert-ブチル((S)-1-((S)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバメート

【化83】



30

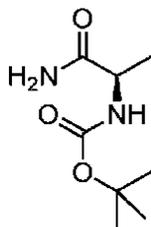
【0309】

(R)-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール(0.150g, 0.7mmol, 1.0当量)および(S)-tert-ブチル(1-アミノプロパン-2-イル)カルバメート(0.200g, 1.1mmol, 1.7当量)を含むエタノール(5mL)の混合物を、70 で攪拌した。15時間後、反応混合物を真空濃縮し、シリカゲルカラムによって精製し(0から100%までの酢酸エチル/ヘキサン)、所望の生成物を白色泡状物として得た(0.120g, 45%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.09 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, J = 11.7, 3.6 Hz), 2.66-2.47 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.08 (d, 3H, J = 6.6 Hz);ESI (m/z):398.1 (M+H).

40

調製72: (R)-tert-ブチル(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート

【化 8 4】



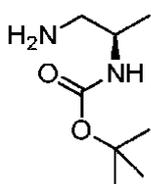
【 0 3 1 0】

Boc-D-Ala-OMe (5.000 g, 24.6 mmol, 1.0 当量) および 28% 水性水酸化アンモニウム (100 mL, 1479.7 mmol, 60.1 当量) を含むメタノール (100 mL) の混合物を、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、所望の生成物を白色固形物として得た (4.65 g, 100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.15 (br, 1H), 5.60 (br, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.20 (br, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

10

調製 73 : (R)-tert-ブチル(1-アミノプロパン-2-イル)カルバメート

【化 8 5】



20

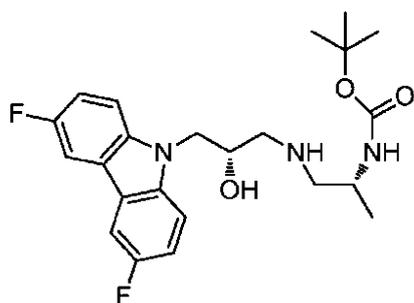
【 0 3 1 1】

Boc-D-Ala-NH₂ (4.600 g, 24.4 mmol, 1.0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (100 mL) の撹拌溶液に窒素下で、1.0 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体を含むテトラヒドロフラン (97.756 mL, 97.8 mmol, 4.0 当量) を添加した。混合物を室温で 16 時間撹拌し、次いで、70 で 2 時間加熱した。冷却した後、反応液を、発泡しなくなるまでメタノールでクエンチした。混合物を 70 で 2 時間加熱し、次いで、真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製し (0 から 30% までのメタノール/塩化メチレン)、所望の生成物を無色の油状物として得た (1.5 g, 35%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.60 (br s, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H, J = 12.9, 5.1 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 12.9, 6.6 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.41 (s, 2H), 1.12 (d, 3H, J = 6.3 Hz).

30

調製 74 : tert-ブチル((R)-1-((S)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバメート

【化 8 6】



40

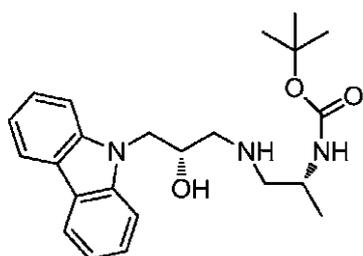
【 0 3 1 2】

50

(R) - 3, 6 - ジフルオロ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9 H - カルバゾール (0.200 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) および (R) - tert - ブチル (1 - アミノプロパン - 2 - イル) カルバメート (0.403 g, 2.3 mmol, 3.0 当量) を含むエタノール (10 mL) の混合物を、70 で攪拌した。15 時間後、反応混合物を真空濃縮し、シリカゲルカラムによって精製し (0 から 30 % までのメタノール / 塩化メチレン)、所望の生成物を白色粉末として単離した (0.250 g, 75 %)。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.68 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 9.3, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, J = 9.3, 2.4 Hz), 4.43 (br s, 1H), 4.35 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.12 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 2.80 (dd, 1H, J = 12.3, 3.6 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 12.3, 5.7 Hz), 2.57 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.11 (d, 3H, J = 6.6 Hz); ESI (m/z): 434.0 (M+H).

10

調製 75 : tert - ブチル ((R) - 1 - ((S) - 3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) プロパン - 2 - イル) カルバメート
 【化 87】



20

【0313】

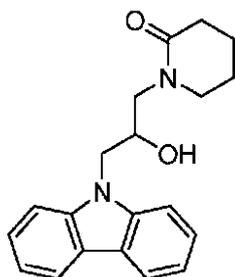
(R) - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9 H - カルバゾール (0.150 g, 0.7 mmol, 1.0 当量) および (R) - tert - ブチル (1 - アミノプロパン - 2 - イル) カルバメート (0.351 g, 2.0 mmol, 3.0 当量) を含むエタノール (10 mL) の混合物を、70 で攪拌した。15 時間後、反応混合物を真空濃縮し、シリカゲルカラムによって精製し (0 から 30 % までのメタノール / 塩化メチレン)、所望の生成物を白色泡状物として単離した (0.210 g, 78 %)。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.10 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.60-4.30 (m, 3H), 4.16 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H, J = 12.3, 3.6 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 12.0, 8.4 Hz), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.10 (d, 3H, J = 6.6 Hz); ESI (m/z): 398.1 (M+H).

30

実施例 2 : 式 I の化合物の調製

化合物 1 : 1 - (3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 2 - オン

【化 88】



40

【0314】

ピペリジン - 2 - オン (0.133 g, 1.3 mmol) を含むジメチルスルホキシド

50

(5 mL)の攪拌溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド(0.151 g, 1.3 mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール(0.150 g, 0.7 mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(50から100%までの酢酸エチル/ヘキサン)、次いで、分取用HPLC(C18、30から80%までのアセトニトリル/水+0.1%ギ酸、0~8分にわたる)によって精製し、生成物を白色泡状物として得た(0.098 g, 45%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.28-7.18 (m, 2H), 4.60-4.25 (m, 4H), 3.87 (dd, 1H, J = 14.1, 7.8 Hz), 3.15-2.95 (m, 3H), 2.36 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 1.85-1.55 (m, 4H); ESI (m/z): 323.2 (M+H).

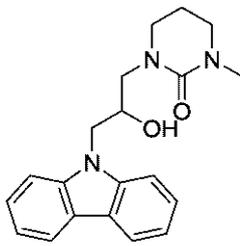
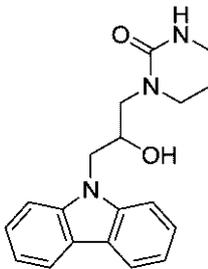
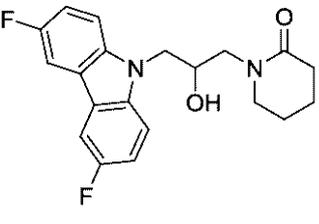
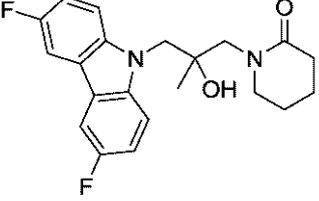
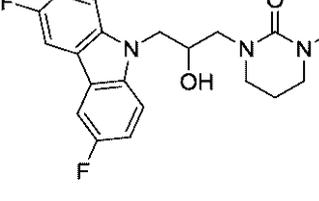
10

化合物2~72の化合物:

【0315】

化合物2~72を、化合物1のために使用した手順に類似する手順またはカリウム *tert*-ブトキシドの代わりに水素化ナトリウム(0.4当量)を使用することにより調製した。あるいは、ホスファゼン塩基P4-t-Buを、カリウム *tert*-ブトキシドの代わりに使用することもできる。以下の標的のための出発物質が市販されていない場合、合成は前述の実施例に記載されている。

【表 1 M - 1】

化合物	構造	名称	¹ H NMR	ESI (m/z)
2		1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.55-4.25 (m, 3H), 3.88 (dd, 1H, J=14.4, 8.4 Hz), 3.30-2.85 (m, 8H), 2.00-1.80 (m, 2H).	338.2 (M+H)
3		1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.50-4.28 (m, 3H), 3.87 (dd, 1H, J=14.7, 8.1 Hz), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H).	324.2 (M+H)
4		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (dd, 2H, J=8.4, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 2H, J=9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J=9.0, 2.7 Hz), 4.50-4.25 (m, 4H), 3.91 (dd, 1H, J=14.4, 8.1 Hz), 3.25-3.08 (m, 2H), 3.02 (d, 1H, J=14.1 Hz), 2.50-2.38 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 4H).	359.1 (M+H)
5		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (dd, 2H, J=8.7, 2.7 Hz), 7.46 (dd, 2H, J=9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, J=9.0, 2.7 Hz), 4.88 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.99 (d, 1H, J=14.1 Hz), 3.55-3.30 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, J=14.4 Hz), 2.47 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.30 (s, 3H).	373.0 (M+H)
6		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (dd, 2H, J=8.7, 2.7 Hz), 7.40 (dd, 2H, J=8.7, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, J=8.7, 2.7 Hz), 5.27 (br s, 1H), 4.50-4.20 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.32-3.00 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.92 (dd, 1H, J=14.4, 1.5 Hz), 1.91 (5 peaks, 2H, J=6.0 Hz).	374.1 (M+H)

10

20

30

40

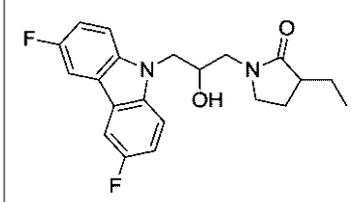
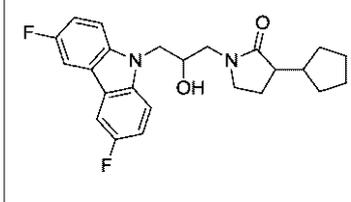
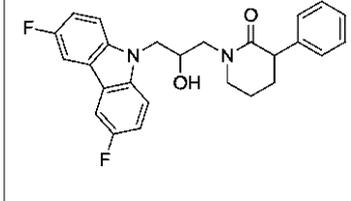
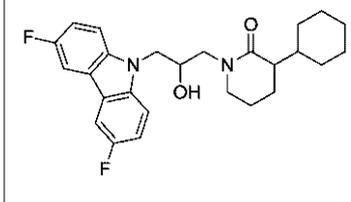
【表 1 M - 2】

7		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.37 (dd, 2H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.89 (br s, 1H), 3.60-3.25 (m, 4H), 2.45 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.15-1.95 (m, 2H).	345.0 (M+H)	
8		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-メチルプロピル)ピロリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.44 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.34 and 4.28 (AB, 2H, J = 15.3 Hz), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.38 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.29 (s, 3H).	359.0 (M+H)	10
9		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.36 (dd, 2H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 5.14 (dm, 1H, J = 52.2 Hz), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.62-3.30 (m, 4H), 3.12 and 3.05 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 2.60-2.10 (m, 2H).	363.1 (M+H)	20
10		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-メチルプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.42 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 5.15 (ddd, 1H, J = 52.5, 7.5, 5.7 Hz), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 3H), 2.70-2.20 (m, 3H), 1.32 and 1.30 (s, 3H).	377.0 (M+H)	30
11		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.67 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.38 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.27-7.18 (m, 2H), 4.84 (dm, 1H, J = 47.1 Hz), 4.50-4.25 (m, 3H), 3.80-3.10 (m, 5H), 2.30-1.90 (m, 3H), 1.80 (m, 1H).	377.1 (M+H)	40

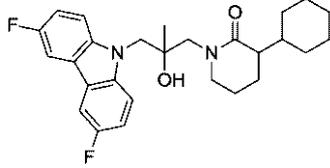
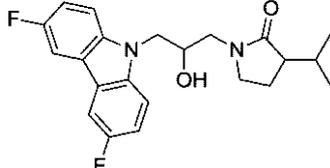
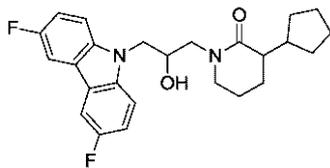
【表 1 M - 3】

12		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フルオロピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.67 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.21 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.91 (dm, 1H, J = 46.5 Hz), 4.32 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 19.8, 13.8 Hz), 3.70-3.30 (m, 4H), 2.35-1.80 (m, 4H), 1.31 (s, 3H).	391.1 (M+H)	10
13		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,3-ジフルオロピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.38 (dd, 2H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.50 (m, 1H), 4.39 (dd, 1H, J = 15.0, 4.8 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 15.0, 7.8 Hz), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.75 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H).	395.1 (M+H)	20
14		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,3-ジフルオロピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.42 (dd, 2H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.32 (s, 2H), 3.78 and 3.60 (ABq, 2H, J = 13.8 Hz), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.32 (s, 3H).	409.0 (M+H)	30
15		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,3-ジメチルピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.65 (dd, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.37-4.28 (m, 3H), 3.98-3.97 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.56-3.49 (dd, 1H, J = 7.1, 14.4 Hz), 3.34-3.17 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).	373.1 (M+H)	40
16		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,3-ジメチルピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.67-7.64 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.54-4.53 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.36-4.25 (m, 3H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).	387.1 (M+H)	

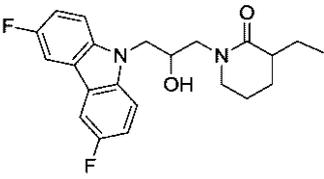
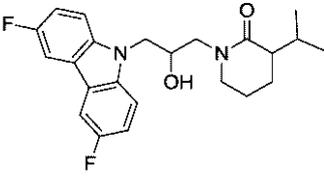
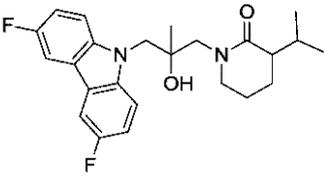
【表 1 M - 4】

17		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-エチルピロリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J=2.7, 8.7 Hz), 7.37-7.33 (dd, 2H, J= 4.1, 9.0 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, J= 2.6, 9.0 Hz), 4.36-4.26 (m, 3H), 4.06-4.05 (d, 1H, J= 3.0 Hz), 3.57-3.16 (m, 4H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 0.99-0.94 (td, 3H, J= 1.9, 7.5 Hz).	373.1 (M+H)	10
18		3-シクロペンチル-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.63-7.64 (dd, 2H, J=2.6, 8.6 Hz), 7.37-7.33 (dd, 2H, J= 4.1, 8.9 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, J= 2.7, 9.0 Hz), 4.36-4.26 (m, 3H), 4.09-4.00 (dd, 1H, J= 2.7, 24.9 Hz), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.35-3.14 (m, 3H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.94-1.63 (m, 7H), 1.52-1.19 (m, 2H).	413.1 (M+H)	20
19		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, J=2.7, 8.7 Hz), 7.41-7.13 (m, 9H), 4.49-4.15 (m, 4H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 3H).	435.1 (M+H)	30
20		3-シクロヘキシル-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃ , mixture of diastereomers): δ 7.67-7.66 (two overlapping sets of dd, 2H, J= 2.3, 8.7 Hz), 7.39-7.34 (two overlapping sets of dd, 2H, J= 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.16 (two overlapping sets of td, 2H, J= 2.6, 9.0 Hz), 4.90 (s, 0.5H), 4.40-4.23 (m, 3.5H), 4.16-4.15 (d, 0.5H, J= 3.0 Hz), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 0.5H), 3.14-3.02 (m, 2.5H), 2.89-2.84 (dd, 0.5H, J= 1.5, 14.1 Hz), 2.29-2.08 (m, 2H), 1.84-0.99 (m, 14H).	441.2 (M+H)	40

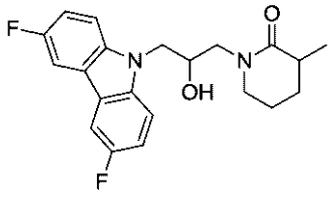
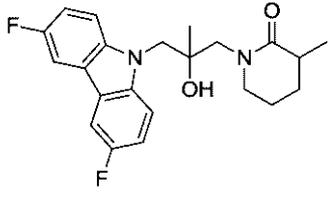
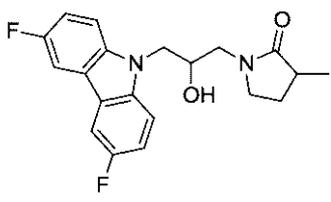
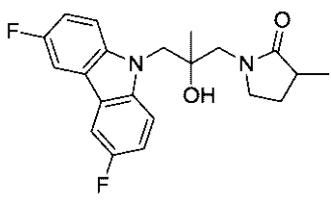
【表 1 M - 5】

21		<p>3-シクロヘキシル -1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.66-7.62 (two overlapping sets of dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.45-7.41 (dd, 2H, J = 3.9, 9.0 Hz), 7.22-7.15 (two sets of overlapping td, 2H, J = 2.4, 9.0 Hz), 5.24 (s, 0.5H), 5.11 (s, 0.5 H), 4.31-4.07 (m, 2H), 4.12-4.07, 3.12-3.07 (ABq, 1H, J = 14.1 Hz), 3.92-3.87, 3.25-3.16 (ABq, 1H, J = 14.1 Hz), 3.55-3.25 (m, 2H), 2.37-2.05 (m, 2H), 1.93-0.84 (m, 14H), 1.24 (s, 3H).</p>	455.1 (M+H)	10
22		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-イソプロピルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.37-7.33 (dd, 2H, J = 4.0, 9.0 Hz), 4.36-4.26 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.61-3.14 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.01-0.98 (two overlapping sets of d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.89-0.86 (two overlapping sets of d, 3H, J = 6.9 Hz).</p>	387.1 (M+H)	20
23		<p>3-シクロペンチル-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.68-7.64 (dd, 1H, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.67-7.63 (dd, 1H, J = 2.3, 9.0 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, J = 4.4, 9.0 Hz), 7.24-7.17 (td, 1H, J = 2.6, 9.0 Hz), 7.23-7.17 (td, 1H, J = 2.4, 9.0 Hz), 4.76-4.75 (d, 0.5H, J = 2.4 Hz), 4.38-4.23 (m, 3.5H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.25-2.90 (m, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 1.87-1.15 (m, 12H).</p>	427.1 (M+H)	30 40

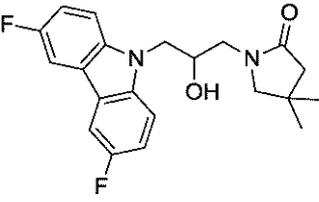
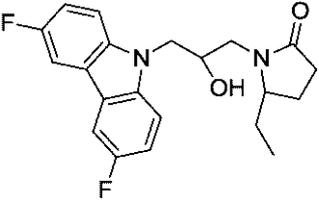
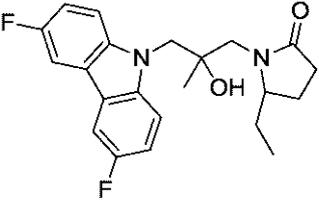
【表 1 M - 6】

24		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-エチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.67-7.64 (dd, 1H, J= 2.4, 8.7 Hz), 7.67-7.64 (dd, 1H, J= 2.4, 8.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 2H, J= 4.2, 9.0 Hz), 7.24-7.17 (td, 1H, J= 2.7, 9.0 Hz), 7.24-7.16 (td, 1H, J= 2.7, 9.0 Hz), 4.70 (br s, 0.5H), 4.38-4.26 (m, 3.5H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.20-2.87 (m, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.00-1.43 (m, 6H), 0.96-0.89 (m, 3H).</p>	387.1 (M+H)	10
25		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-イソプロピルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.67-7.64 (dd, 1H, J= 2.1, 8.7 Hz), 7.67-7.63 (dd, 1H, J= 2.4, 8.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 2H, J= 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.17 (td, 1H, J= 2.4, 9.0 Hz), 7.24-7.16 (td, 1H, J= 2.4, 9.0 Hz), 4.83 (br s, 0.5H), 4.38-4.22 (m, 3H), 4.15 (br s, 0.5H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 0.5H), 3.16-2.86 (m, 2.5H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.87-1.39 (m, 4H), 0.96-0.93 (dd, 3H, J= 2.0, 7.2 Hz), 0.85-0.77 (dd, 3H, J= 6.6, 15.6 Hz).</p>	401.1 (M+H)	20
26		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-イソプロピルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J= 2.6, 8.7 Hz), 7.45-7.41 (two overlapping sets of dd, 2H, J= 4.1, 8.7 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, J= 2.7, 9.0 Hz), 5.14 (s, 0.5H), 5.03 (s, 0.5H), 4.31-4.09 (m, 2.5 H), 3.92-3.87, 3.21-3.17 (ABq, 1H, J= 14.1 Hz), 3.57-3.25 (m, 2H), 3.11-3.06 (d, 0.5H, J= 14.1 Hz), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.95-1.49 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 0.97-0.94 (dd, 3H, J= 2.0, 7.5 Hz), 0.87-0.80 (dd, 3H, J= 6.9, 14.4 Hz).</p>	415.1 (M+H)	30
					40

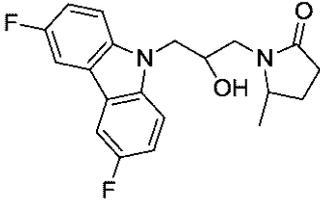
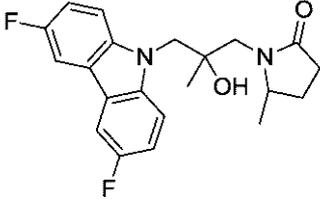
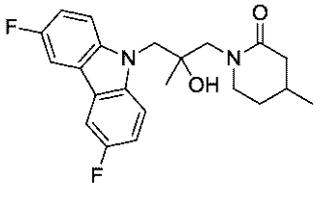
【表 1 M - 7】

27		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.17 (td, 2H, J = 2.4, 9.0 Hz), 4.60-4.59 (d, 0.5H, J = 3.0 Hz), 4.39-4.27 (m, 3.5H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 2.5H), 2.91-2.86 (m, 0.5H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.99-1.62 (m, 3H), 1.55-1.39 (m, 1H), 1.26-1.21 (t, 3H, J = 7.5 Hz).</p>	373.1 (M+H)	10
28		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.65-7.62 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.45-7.40 (dd, 2H, J = 4.2, 9.2 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, J = 2.7, 9.0 Hz), 5.02 (s, 0.5H), 4.88 (s, 0.5H), 4.25 (s, 2H), 3.98-3.89 (t, 1H, J = 14.1 Hz), 3.53-3.30 (m, 2H), 3.21-3.17 (d, 0.5H, J = 14.1 Hz), 3.10-3.05 (d, 0.5H, J = 14.1 Hz), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.03-1.75 (m, 3H), 1.67-1.46 (m, 1H), 1.28 (s, 1.5H), 1.27-1.25 (d, 1.5H, J = 7.5 Hz), 1.26 (s, 1.5H), 1.23-1.21 (d, 1.5H, J = 7.5 Hz).</p>	387.0 (M+H)	20
29		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 4.38-4.28 (m, 3H), 4.00-3.94 (dd, 1H, J = 4.2, 14.7 Hz), 3.56-3.15 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.23-1.21 (d, 3H, J = 6.9 Hz).</p>	359.1 (M+H)	30
30		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.61 (dd, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.43-7.38 (dd, 2H, J = 4.4, 8.9 Hz), 7.20-7.13 (td, 2H, J = 2.6, 8.9 Hz), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.75-3.73 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 3.59-3.27 (m, 4H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 6H).</p>	373.0 (M+H)	40

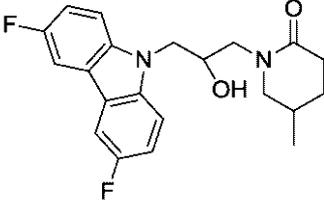
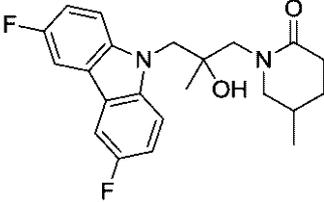
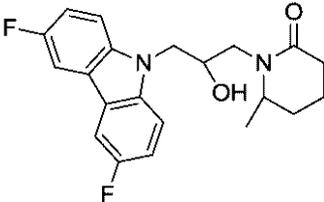
【表 1 M - 8】

31		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4,4-ジメチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 9.1 Hz), 7.25-7.17 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.1 Hz), 4.37-4.33 (m, 3H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.17-3.14, 3.12-3.08 (ABq, 2H, <i>J</i> = 9.4 Hz), 2.25 (s, 2H), 1.16 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 1H).</p>	373.1 (M+H)	10
32		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-エチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃, unequal mixture of diastereomers approx. 1:4): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 4.80-4.79 (d, 0.2H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 4.39-4.26 (m, 3H), 4.09-4.08 (m, 0.8H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.81-0.76 (t, 2.5H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 0.65-0.60 (t, 0.5H, <i>J</i> = 7.4 Hz).</p>	373.0 (M+H)	20
33		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-エチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.3 Hz, 8.9 Hz), 7.46-7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 4.33-4.19 (m, 3H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.28-3.23 (d, 1H, <i>J</i> = 14.4 Hz), 2.94 (s, 0.5H), 2.86-2.86 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.14-1.34 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.91-0.86 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz).</p>	387.0 (M+H)	30

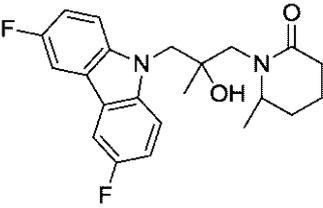
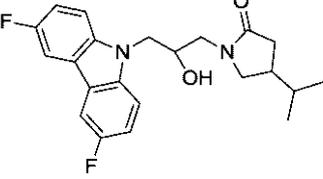
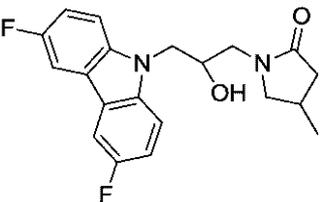
【表 1 M - 9】

34		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.73-4.72 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 4.38-4.25 (m, 3H), 4.08-4.06 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.49-2.01 (m, 3H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.05-1.03 (d, 1.5H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 0.84-0.82 (d, 1.5H, <i>J</i> = 6.3 Hz).</p>	359.1 (M+H)	10
35		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 7.46-7.42 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.34-4.21 (m, 3H), 3.82-3.72 (sext, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.60-3.56, 3.32-3.27 (ABq, 2H, <i>J</i> = 14.4 Hz), 2.49-2.20 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.23-1.21 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz).</p>	373.0 (M+H)	20
36		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 9.0 Hz), 7.46-7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 8.9 Hz), 4.96 (s, 0.5H), 4.72 (s, 0.5H), 4.28 (s, 2H), 4.05-4.01, 3.34-3.29 (ABq, 1H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 3.89-3.84, 3.06-3.01 (ABq, 1H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 3.57-3.37 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.10-1.84 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.05-1.03 (d, 3H, <i>J</i> = 6.3 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.2 min, 98%.</p>	387.1 (M+H)	30

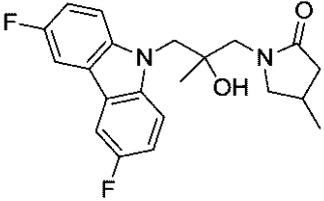
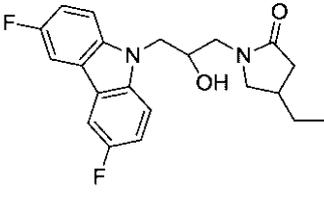
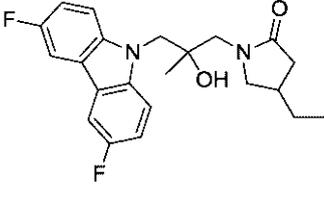
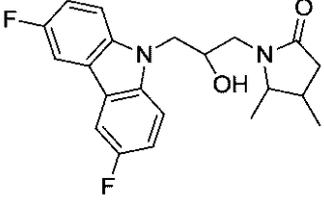
【表 1 M - 1 0】

37		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.62 (m, 2H), 7.38-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.55-4.54 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.37-4.24 (m, 3H), 4.20-4.18 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 3.88-3.81 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 8.6, 14.1 Hz), 3.77-3.70 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 8.4, 14.1 Hz), 3.18-2.76 (m, 2H), 2.49-2.28 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.49-1.30 (m, 1H), 0.94-0.93 (d, 1.5H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 0.92-0.91 (d, 1.5H, <i>J</i> = 3.0 Hz).</p>	373.1 (M+H)	10
38		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 8.9 Hz), 7.46-7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 4.97 (s, 0.5H), 4.76 (s, 0.5H), 4.33-4.22 (m, 2H), 4.02 (d, 0.5H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 3.90-3.85 (d, 0.5H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 3.50-2.95 (m, 3H), 2.57-2.38 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.04-0.99 (t, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz).</p>	387.1 (M+H)	20
39		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-6-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.25-7.18 (td, 1H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 7.25-7.18 (td, 1H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 5.51-5.50 (d, 0.5H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 4.84-4.83 (d, 0.5H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 4.39-4.22 (m, 3H), 4.06-3.98 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 8.6, 14.4 Hz), 3.83-3.76 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 8.0, 14.1 Hz), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.96-2.91 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 0.9, 14.1 Hz), 2.86-2.81 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 1.5, 14.1 Hz), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.87-1.38 (m, 4H), 0.96-0.94 (d, 1.5H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 0.67-0.65 (d, 1.5H, <i>J</i> = 6.6 Hz).</p>	373.1 (M+H)	30 40

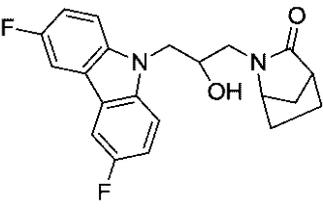
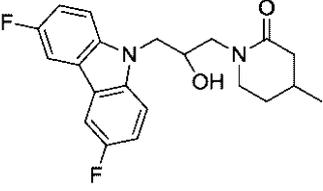
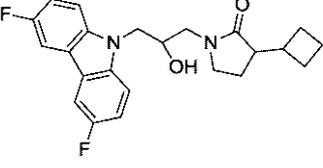
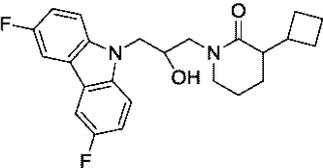
【表 1 M - 1 1】

40		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 9.0 Hz), 7.45-7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.21-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 5.13 (s, 1H), 4.34-4.29, 4.21-4.16 (ABq, 2H, <i>J</i> = 14.9 Hz), 4.05-4.00 (d, 1H, <i>J</i> = 14.7 Hz), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.26-3.21 (d, 1H, <i>J</i> = 14.4 Hz), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 4H), 1.26-1.23 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.22 (s, 3H).</p>	373.1 (M+H)	10
41		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-イソプロピルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.58-3.03 (m, 5H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 2H), 0.92-0.89 (dd, 3H, <i>J</i> = 3.2, 6.8 Hz), 0.86-0.84 (dd, 3H, <i>J</i> = 1.5, 6.3 Hz).</p>	387.1 (M+H)	20
42		<p>4-シクロプロピル-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz), 7.38-7.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 4.40-4.29 (m, 3H), 3.80-3.79 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 3.60-3.17 (m, 4H), 2.61-2.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.9, 17.0 Hz), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.56-0.45 (m, 2H), 0.19-0.08 (m, 2H).</p>	385.1 (M+H)	30
43		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 4.37-4.28 (m, 3H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.64-2.55 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.6, 16.5 Hz), 2.53-2.40 (oct, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 2.12-2.08 (t, 0.5H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 2.06-2.02 (t, 0.5H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 1.13-1.10 (d, 1.5H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.16-1.09 (d, 1.5H, <i>J</i> = 6.6 Hz).</p>	359.1 (M+H)	40

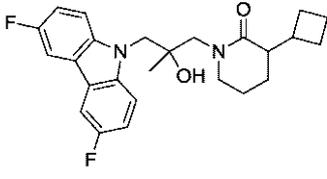
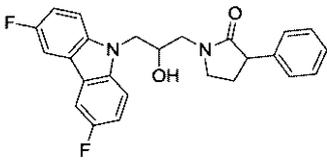
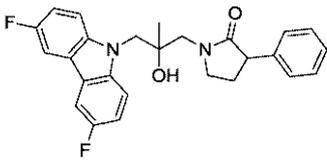
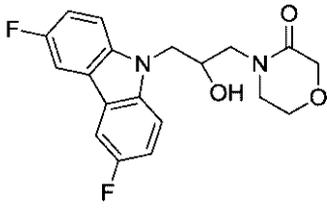
【表 1 M - 1 2】

44		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.64 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.44-7.40 (dd, 2H, J = 3.8, 8.6 Hz), 7.22-7.16 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.34-4.23 (m, 2H), 3.74-3.50 (m, 3H), 3.38-3.32 (dd, 1H, J = 3.6, 14.1 Hz), 3.24-3.19 (dd, 0.5H, J = 5.4, 10.2 Hz), 3.16-3.11 (dd, 0.5H, J = 6.5, 6.6 Hz), 2.66-2.46 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.19-1.17 (d, 1.5H, J = 6.3 Hz), 1.16-1.14 (d, 1.5H, J = 6.3 Hz).</p>	373.0 (M+H)	10
45		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-エチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.37-4.27 (m, 3H), 3.81 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 3.58-3.19 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.60-2.52 (dd, 1H, J = 8.7, 16.2 Hz), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H), 0.93-0.88 (t, 1.5H, J = 7.5 Hz), 0.92-0.97 (t, 1.5H, J = 7.5 Hz).</p>	373.1 (M+H)	20
46		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-エチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J = 2.3, 8.9 Hz), 7.44-7.40 (dd, 2H, J = 4.1, 8.9 Hz), 7.22-7.16 (td, 2H, J = 2.4, 9.0 Hz), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.71-3.53 (m, 3H), 3.39-3.15 (m, 2H), 2.63-2.54 (ddd, 1H, J = 2.7, 8.4, 16.8 Hz), 2.38-2.27 (sept, 1H, J = 7.8 Hz), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 3H).</p>	387.1 (M+H)	30
47		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジメチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.37-7.33 (dd, 2H, J = 4.1, 8.9 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.64-4.59 (m, 0.5H), 4.38-4.24 (m, 3.5H), 3.88-2.97 (m, 3H), 2.63-2.40 (m, 2H), 2.13-1.88 (m, 1H), 1.11-0.77 (m, 6H).</p>	373.1 (M+H)	40

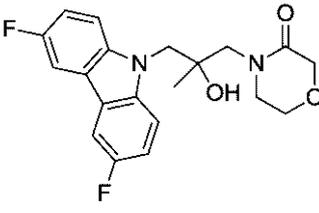
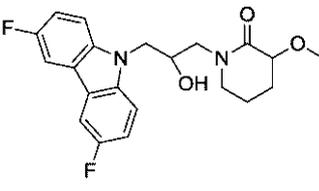
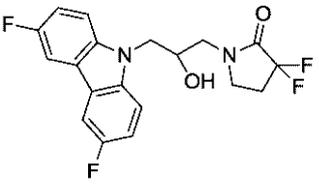
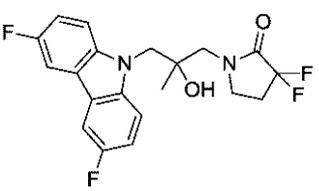
【表 1 M - 1 3】

48		<p>2-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.66 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.1, 8.7 Hz), 7.69-7.65 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.1, 8.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.9, 8.7 Hz), 7.38-7.33 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.1, 8.7 Hz), 7.25-7.18 (td, 1H, <i>J</i> = 3.0, 9.0 Hz), 7.24-7.17 (td, 1H, <i>J</i> = 3.0, 9.0 Hz), 4.40-4.25 (m, 4H), 3.73 (br s, 0.5H), 3.64 (br s, 0.5H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 1.96-1.55 (m, 5H), 1.43-1.36 (m, 1H).</p>	371.1 (M+H)	10
49		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.7, 8.7 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.17 (td, 1H, <i>J</i> = 2.6, 9.0 Hz), 7.23-7.17 (td, 1H, <i>J</i> = 2.6, 9.0 Hz), 4.52 (br s, 0.5H), 4.39-4.27 (m, 3H), 4.20-4.19 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 3.97-3.89 (m, 0.5H), 3.85-3.78 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 8.0, 14.1 Hz), 3.28-3.07 (m, 2.5H), 2.94-2.89 (m, 0.5H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 3H), 1.48-1.33 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, 3H, <i>J</i> = 6.3 Hz).</p>	373.1 (M+H)	20
50		<p>3-シクロプロチル-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.37-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 14.1, 8.9 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 4.36-4.27 (m, 3H), 4.05-4.03 (d, 0.5H, <i>J</i> = 4.5 Hz), 3.95-3.94 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 3H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.15-2.73 (m, 8H).</p>	399.1 (M+H)	30
51		<p>3-シクロプロチル-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.39-7.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.1, 8.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 4.60-4.59 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.38-4.25 (m, 3H), 4.24-4.22 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.17-2.87 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.14-1.39 (m, 9H).</p>	413.1 (M+H)	40

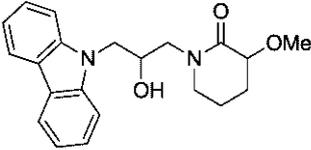
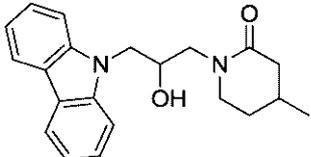
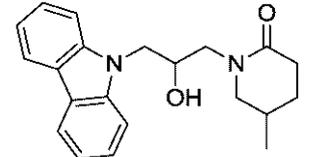
【表 1 M - 1 4】

52		<p>3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 7.45-7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.21-7.15 (td, 1H, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 7.21-7.14 (td, 1H, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 4.92 (s, 0.5H), 4.87 (s, 0.5H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.22-3.18 (ABq, 1H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 3.88-3.83, 3.06-3.02 (ABq, 1H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 3.49-3.27 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.16-1.47 (m, 10H), 1.27 (s, 3H).</p>	413.1 (M+H)	10
53		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.37-7.17 (m, 9H), 4.40-4.32 (m, 3H), 3.80-3.26 (m, 6H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H).</p>	421.1 (M+H)	20
54		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フェニルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 8.7 Hz), 7.44-7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 3.9, 9.0 Hz), 7.36-7.15 (m, 7H), 4.37-4.25 (m, 2H), 3.79-3.31 (m, 6H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.31 (s, 1.5H), 1.30 (s, 1.5H).</p>	435.1 (M+H)	30
55		<p>4-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)モルホリン-3-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 9.0 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.32 (d, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz), 4.18 (s, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.76-3.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.6, 17.4 Hz), 3.53-3.51 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 3.41-3.28 (m, 3H).</p>	361.1 (M+H)	40

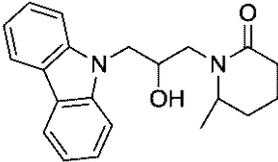
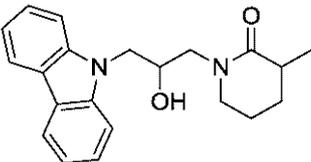
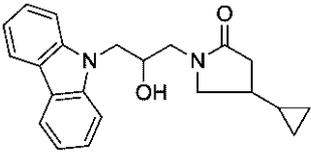
【表 1 M - 1 5】

56		4-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)モルホリン-3-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.67-7.64 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.44-7.40 (dd, 2H, J = 4.1, 8.9 Hz), 7.23-7.16 (td, 1H, J = 2.4, 8.9 Hz), 4.30 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.91-3.86 (m, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.40-3.35 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 1.31 (s, 3H).	375.0 (M+H)	10
57		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J = 2.3, 8.9 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.17 (td, 1H, J = 2.6, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (td, 1H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.38-4.30 (m, 3H), 3.90-3.59 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.32-3.06 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H).	389.1 (M+H)	20
58		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,3-ジフルオロピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.37-7.32 (dd, 2H, J = 3.9, 8.7 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, J = 3.0, 8.7 Hz), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 4H), 2.67-2.66 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.67-2.45 (m, 2H); ¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃): δ -105.1 to -105.2 (m), -123.57 to -123.4 (t, J = 10.7 Hz).	NA	30
59		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,3-ジフルオロピペリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.7, 8.6 Hz), 7.41-7.36 (dd, 2H, J = 4.1, 8.9 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 4.30 (s, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.67-3.62, 3.56-3.51 (ABq, 2H, J = 14.1 Hz), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.30 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (282MHz, CDCl ₃): δ -105.6 to -105.74 (t, J = 15.2 Hz), -123.6 to -123.6 (t, J = 10.6 Hz).	NA	40

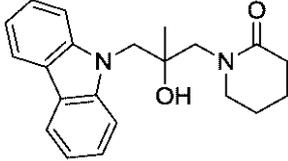
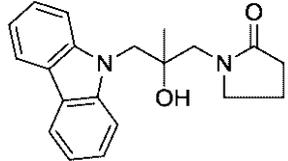
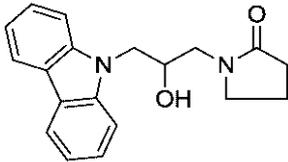
【表 1 M - 1 6】

60		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, 2H, $J=6.9$ Hz), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 2H), 4.41-4.26 (m, 3H), 3.96 (dd, 1H, $J=6.6, 11.1$ Hz), 3.76-3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.29-2.98 (m, 3H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.2 min, 99.6%.</p>	354.1 (M+H)	10
61		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (dd, 2H, $J=1.2, 7.2$Hz), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 2H), 4.54-4.14 (m, 4H), 3.98-3.81 (m, 1H), 3.20-2.64 (m, 3H), 2.50-2.28 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 1H), 0.88, 0.87 (two overlapping dd, 3H, $J=6.6$Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.1 min, 98.7%.</p>	337.7 (M+H)	20
62		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (d, 2H, $J=7.2$Hz), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.52 (br s, 0.5H), 4.44-4.29 (m, 3H), 4.21 (d, 0.5H, $J=3.6$ Hz), 3.99-3.81 (m, 1H), 3.20-2.89 (m, 3H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.03-1.31 (m, 4H), 0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.1 min, 98.5%.</p>	337.9 (M+H)	30

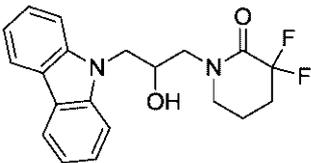
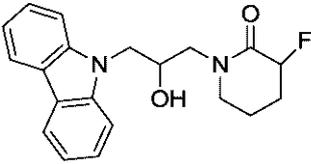
【表 1 M - 17】

63		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-6-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.48-2.45 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.50 (s, 0.6 H), 4.84 (d, 0.4H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 4.46-4.27 (m, 3H), 4.07 (dd, 0.4 H, <i>J</i> = 8.1, 14.1 Hz), 3.82 (dd, 0.6H, <i>J</i> = 7.6, 14.0 Hz), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.97 (d, 0.6H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 2.85 (d, 0.4H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.76-1.32 (m, 4H), 0.86 (d, 1.2H, <i>J</i> = 6.3Hz), 0.59 (d, 1.8 H, <i>J</i> = 6.6 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.1 min, 95.2%.</p>	337.5 (M+H)	10
64		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5Hz), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.59 (br s, 0.4H), 4.43-4.26 (m, 3.6H), 3.94 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 8.0, 13.7 Hz), 3.81 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 7.5, 14.1 Hz), 3.17-2.89 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.94-1.33 (m, 4H), 1.23-1.19 (m, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.2 min, 96.5%.</p>	337.9 (M+H)	20 30
65		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-シクロプロピルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5Hz), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.28-7.21, m, 2H), 4.39-4.29 (m, 3H), 3.87 (d, 1H, <i>J</i> = 14.7 Hz), 3.57-3.10 (m, 4H), 2.52 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 5.1, 9.0 Hz), 2.46 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 8.3, 9.0 Hz), 2.24 (t, 0.5H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 2.18 (t, 0.5H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.49-0.38 (m, 2H), 0.14-0.02 (m, 2H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.4 min, 99.4%.</p>	349.3 (M+H)	40

【表 1 M - 1 8】

66		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (d, 1H, J= 14.1 Hz), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.19 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 2.44 (br t, 1H, J= 6.2 Hz), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.29 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.1 min, 100%.</p>	337.2 (M+H)	10
67		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, 2H, J= 7.5 Hz), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.33 (d, 2H, J= 2.4 Hz), 3.59-3.35 (m, 5H), 2.42 (t, 2H, J= 8.3 Hz), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.3 min, 100%.</p>	323.0 (M+H)	20
68		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 2H), 4.42-4.29 (m, 3H), 3.87 (d, 1H, J= 3.3Hz), 3.51 (dd, 1H, J= 6.9, 14.0 Hz), 3.39-3.20 (m, 3H), 2.40 (t, 2H, J= 8.3 Hz), 1.99 (quin, 2H, J= 7.5 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 10.7 min, 100%.</p>	309.0 (M+H)	30

【表 1 M - 1 9】

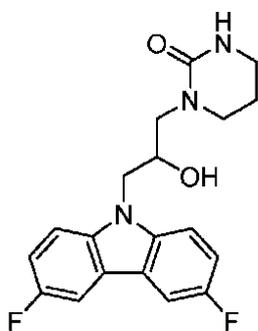
69		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,3-ジフルオロピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.50 (br m, 1H), 4.20-4.38 (d, 2H, <i>J</i> = 6.1 Hz), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.77 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.96 (quin, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.1 min, 98.9%.</p>	359.0 (M+H)	10
70		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 2H), 4.94-4.71 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 3H), 3.73 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 14.4, 34.5 Hz), 3.57-3.07 (m, 4H), 2.15-1.88 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.3 min, 100%.</p>	341.2 (M+H)	20

【 0 3 1 6】

化合物 71 : 1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

30

【化 8 9】



40

【 0 3 1 7】

3,6-ジフルオロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール(0.06 g, 0.2 mmol)および1,3-ジアミノプロパン(0.195 mL, 2.3 mmol)を含むエタノール(2 mL)の混合物を、40 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、淡黄色の油状物を得た。ESI (m/z): 334.2 (M+H)。残渣を塩化メチレン(10 mL)に0 °Cで溶解させ、4-ジメチルアミノピリジン(0.005 g)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.056 g, 0.3 mmol)を添加した。混合物を室温まで昇温させ、16時間攪拌した。反応液を真空濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(0から10%までのメタノール/塩化メチレン)、所望

50

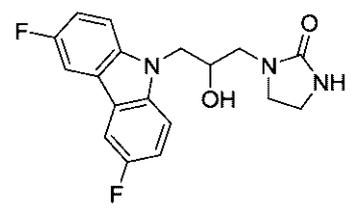
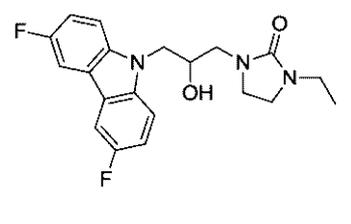
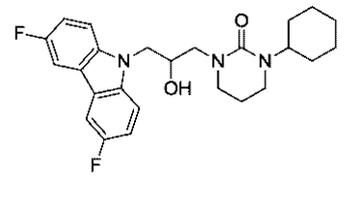
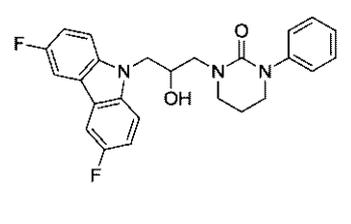
の生成物を白色粉末として得た (0 . 0 6 0 g , 7 2 %) 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DM SO}$): 7.99 (dd, 2H, $J = 9.6, 2.7$ Hz), 7.56 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.30 (td, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 6.29 (s, 1H), 5.24 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.35 (dd, 1H, $J = 15.0, 3.6$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $J = 15.0, 8.1$ Hz), 4.07 (m, 1H), 3.55-3.05 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 2H); ESI (m/z):360.1 (M+H).

化合物 7 2 ~ 8 4 :

【 0 3 1 8 】

化合物 7 2 ~ 8 4 を、1, 3 - ジアミノプロパンの代わりに適切なジアミン、例えば、N - メチル - 1, 3 - ジアミノプロパン、エチレンジアミン、N - エチルエチレンジアミン (N - e t h y l e t h l e n e d i a m i n e)、N 1 - シクロヘキシルプロパン - 1, 3 - ジアミン、N 1 - シクロブチルプロパン - 1, 3 - ジアミン、N 1 - シクロペンチルプロパン - 1, 3 - ジアミン、またはプロパン - 1, 2 - ジアミンを使用した、化合物 7 1 のために使用した手順に類似する手順によって調製した。使用した市販されていないジアミンの調製は、中間体の調製に記載されている。

【表 1 N - 1】

化合物番号	構造	名称	¹ H NMR	ESI (m/z)
72		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.40-7.36 (dd, 2H, J = 4.0, 9.0 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, J = 2.7, 9.0 Hz), 4.42-4.35 (m, 4H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.50-3.21 (m, 6H).	346.1 (M+H)
73		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-エチルイミダゾリジン-2-オン	(300MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.23-7.17 (td, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 4.80 (br s, 1H), 4.40-4.30 (m, 3H), 3.34-3.07 (m, 8H), 1.15-1.10 (t, 3H, J = 7.2 Hz).	373.4 (M+H)
74		1-シクロヘキシル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.67-7.64 (dd, 2H, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.40-7.36 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, J = 2.4, 9.0 Hz), 5.66-5.65 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 4.40-4.17 (m, 4H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.21-2.94 (m, 4H), 2.85-2.80 (dd, 1H, J = 1.7, 14.4 Hz), 1.85-1.61 (m, 7H), 1.45-1.26 (m, 4H), 1.10-1.01 (m, 1H).	442.1 (M+H)
75		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.41-7.36 (dd, 2H, J = 4.1, 8.7 Hz), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 5H), 5.07-5.06 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.40-4.26 (m, 3H), 3.93-3.85 (dd, 1H, J = 8.7, 14.7 Hz), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.00-3.95 (dd, 1H, J = 2.0, 14.6 Hz), 2.10-1.99 (m, 2H).	436.2 (M+H)

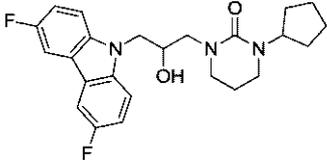
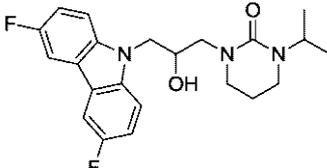
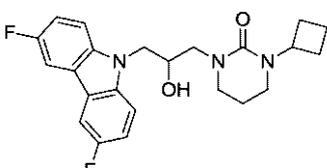
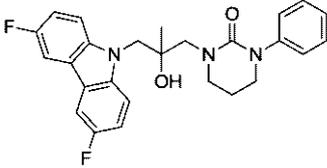
10

20

30

40

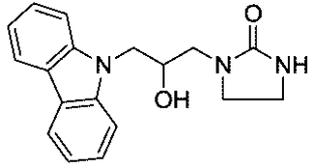
【表 1 N - 2】

76		<p>1-シクロペンチル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, J = 2.4, 9.0 Hz), 5.65-5.65 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 4.84-4.73 (quint, 1H, J = 8.4 Hz), 4.40-4.21 (m, 3H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 4H), 2.85-2.80 (dd, 1H, J = 1.5, 14.7 Hz), 1.88-1.34 (m, 10H).</p>	428.2 (M+H)	10
77		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-イソプロピルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.64 (dd, 2H, J=2.1, 8.9Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, J=4.2, 9.0Hz), 7.23-7.17 (td, 2H, J=2.6, 9.0Hz), 5.65-5.64 (d, 1H, J=2.4Hz), 4.74-4.60 (sept, 1H, J=6.9Hz), 4.41-4.21 (m, 3H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.18-2.84 (m, 4H), 2.85-2.79 (dd, 1H, J=1.7, 14.6Hz), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.09-1.07 (d, 6H, J=6.9Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.5 min, 100%.</p>	402.1 (M+H)	20
78		<p>1-シクロブチル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.64 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.16 (td, 2H, J = 2.2, 8.7 Hz), 5.46-5.45 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 4.90-4.79 (quint, 1H, J = 8.7 Hz), 4.41-4.21 (m, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.31-2.99 (m, 5H), 2.87-2.81 (dd, 1H, J = 1.5, 14.4 Hz), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H).</p>	414.2 (M+H)	30
79		<p>1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.60 (dd, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.46-7.42 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 4.27-4.26 (d, 2H, J = 3.0 Hz), 4.00-3.95-3.86, 3.13-3.08 (ABq, 2H, J = 14.6 Hz), 3.72-3.46 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.33 (s, 3H).</p>	450.1 (M+H)	40

【表 1 N - 3】

80		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.65-7.61 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.7, 8.7 Hz), 7.47-7.43 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.20-7.13 (td, 2H, <i>J</i> = 2.6, 9.0 Hz), 6.07 (s, 1H), 4.70-4.60 (sept, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 4.25-4.21 (d, 2H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 3.92-3.87, 3.03-2.98 (ABq, 2H, <i>J</i> = 14.4 Hz), 3.39-3.10 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.27 (s, 3H).	416.1 (M+H)	10
81		1-シクロブチル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.65-7.61 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.47-7.42 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.20-7.13 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 5.91 (s, 1H), 4.87-4.76 (quint, 1H, <i>J</i> = 8.6 Hz), 4.25-4.24 (d, 2H, <i>J</i> = 4.5 Hz), 3.92-3.87, 3.12-2.96 (ABq, 2H, <i>J</i> = 14.7 Hz), 3.42-3.21 (m, 4H), 2.13-1.91 (m, 6H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.26 (s, 3H).	428.1 (M+H)	20
82		1-シクロヘキシル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.64-7.60 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.7, 8.7 Hz), 7.47-7.43 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.20-7.13 (td, 2H, <i>J</i> = 2.6, 9.0 Hz), 6.07 (s, 1H), 4.25-4.24 (d, 2H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.91-3.87, 3.02-2.97 (ABq, 2H, <i>J</i> = 14.6 Hz), 3.41-3.10 (m, 4H), 1.97-1.62 (m, 6H), 1.38-1.27 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.07-1.00 (m, 1H).	456.2 (M+H)	30
83		1-シクロプロピル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.66-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.3, 9.0 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.22-7.19 (td, 2H, <i>J</i> = 2.6, 9.0 Hz), 5.24 (s, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.87-1.79 (quint, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 0.78-0.65 (m, 2H), 0.64-0.57 (m, 2H).	400.2 (M+H)	40

【表 1 N - 4】

84		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, d^6-DMSO): δ 8.11 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.16 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.30 (s, 1H), 5.16 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.34 (dd, 1H, J = 4.8, 14.7 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 7.5, 15.0 Hz), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.45-3.17 (m, 5H), 3.10 (dd, 1H, J = 7.2, 13.8 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 10.1 min, 100%.</p>	310.0 (M+H)
----	---	---	---	-------------

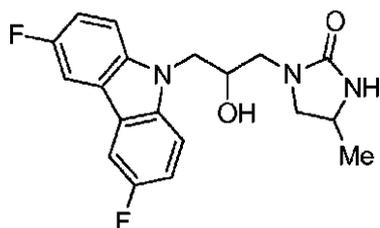
10

【0319】

化合物 85 : 1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン

【化 90】

20



【0320】

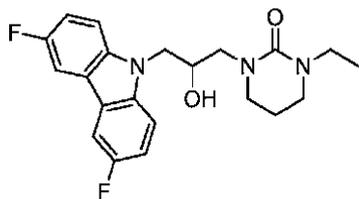
tert - ブチル (1 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) プロパン - 2 - イル) カルバメート (1 . 4 0 0 g , 純度 8 0 % , 2 . 6 m m o l , 1 . 0 当量) およびカリウム tert - ブトキシド (0 . 2 9 0 g , 2 . 6 m m o l , 1 . 0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (2 7 0 m L) の混合物を、攪拌しながら 2 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸 (0 . 1 m L) およびシリカゲルを添加し、混合物をスラリーになるまで減圧濃縮した。粗製残渣を、0 から 1 0 % までのメタノール / 塩化メチレンのグラジエントでの溶出によ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、固形物を得た。固形物を、酢酸エチルから晶出させ、白色固形物を得た (0 . 6 7 3 g , 7 2 %) 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 ; mixture of diastereomers): 7.69-7.65 (dd, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, J = 2.7, 9.0 Hz), 4.47-4.19 (m, 5H), 3.82 (br m, 1H), 3.58-2.93 (m, 4H), 1.26-1.24 (d, 3H, J = 6.3 Hz); ESI (m/z): 360.9 (M+H).

30

40

化合物 86 : 1 - (3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - エチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

【化 9 1】



【 0 3 2 1】

3, 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール (0 . 0 6 5 g , 0 . 3 m m o l) を含む無水 N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 3 m L) の溶液に、鉱油中 6 0 % の水素化ナトリウム (0 . 0 0 9 g , 0 . 2 m m o l) を添加し、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。1 - エチル - 3 - (オキシラン - 2 - イルメチル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 5 5 g , 0 . 3 m m o l) を含む無水 N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 3 m L) の溶液を添加し、混合物を 7 0 °C で 8 時間加熱した。反応混合物をメタノールで希釈し、濾過し、分取用 H P L C によって精製し (C 1 8 , 3 0 から 9 5 % までのアセトニトリルを含む水) 、白色固形物を得た (0 . 0 7 2 g , 6 2 %) 。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 7.67-7.63 (dd, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, J = 2.4, 9.0 Hz), 5.52 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 4.37-4.21 (m, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.43-2.98 (m, 6H), 2.88-2.83 (dd, 1H, J = 1.8, 14.7 Hz), 1.91-1.83 (quin, 2H, J = 5.9 Hz), 1.12-1.07 (t, 3H, J = 7.4 Hz); ESI (m/z) : 388.1 (M+H) ; HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm) : 12.8 min, 100%.

化合物 8 7 ~ 1 0 0 :

【 0 3 2 2】

化合物 8 7 ~ 1 0 0 を、化合物 8 8 のために使用した手順に類似する手順によって調製した。

【表 10 - 1】

化合物番号	構造	名称	¹ H NMR	ESI (m/z)
87		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-エチルテトラヒドロピリミジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.64-7.61 (dd, 2H, J= 2.5, 8.6 Hz), 7.47-7.42 (dd, 2H, J= 4.2, 9.0 Hz), 7.20-7.13 (td, 2H, J= 2.7, 9.0 Hz), 5.97 (s, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.91-3.86, 3.03-2.98 (ABq, 2H, J= 14.9 Hz), 3.46-3.23 (m, 6H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.12-1.07 (t, 3H, J= 7.0 Hz).	402.1 (M+H)
88		1-シクロヘキシル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J= 2.6, 8.6 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J= 4.2, 8.7 Hz), 7.39-7.17 (td, 2H, J= 2.4, 9.0 Hz), 5.14-5.13 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 4.40-4.30 (m, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.30-2.96 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 5H), 1.45-1.24 (m, 4H), 1.13-1.05 (m, 1H).	428.2 (M+H)
89		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.69-7.66 (dd, 2H, J= 2.6, 8.6 Hz), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.39-7.17 (td, 2H, J= 2.5, 9.0 Hz), 7.10-7.05 (br t, 1H, J= 7.4 Hz), 4.43-4.37 (m, 3H), 4.01-3.99 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.53-3.29 (m, 4H).	422.1 (M+H)
90		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J= 2.4, 8.6 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, J= 4.1, 8.9 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, J= 2.5, 9.0 Hz), 5.00-5.00 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 4.37-4.06 (m, 3H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.29-3.00 (m, 6H), 1.15-1.11 (t, 6H, J= 6.3 Hz).	388.2 (M+H)

10

20

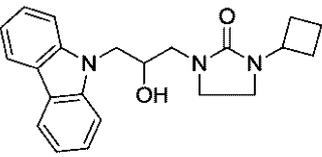
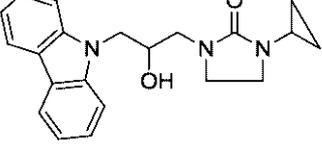
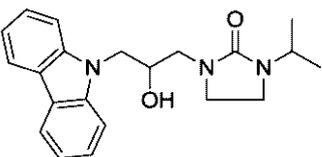
30

40

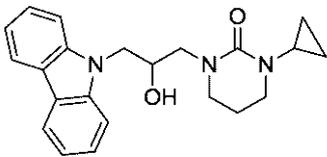
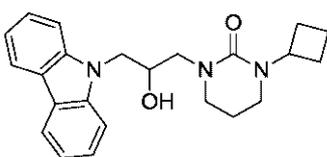
【表 10 - 2】

91		1-シクロペンチル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.66-7.65 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.98-4.97 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 4.41-4.22 (m, 3H), 3.32-3.00 (m, 7H), 1.86-1.48 (m, 10H).	414.2 (M+H)	
92		1-シクロプロピル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.38-7.34 (dd, 2H, J = 4.1, 8.9 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.81-4.80 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 4.37-4.28 (m, 3H), 3.31-3.00 (m, 6H), 2.44-2.37 (m, 1H), 0.76-0.61 (m, 4H).	386.2 (M+H)	10
93		1-シクロブチル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 7.37-7.33 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.80-4.79 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 4.43-4.27 (m, 4H), 3.40-3.04 (m, 6H), 2.16-2.04 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 2H).	400.1 (M+H)	20
94		1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,5-ジメチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.40-7.36 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.23-7.17 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 5.31 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.3H), 4.39-4.21 (m, 3H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.17-2.76 (m, 8H), 2.17-2.12 (m, 1H), 0.93-0.90 (two overlapping d, 3H, J = 6.9 Hz).	388.2 (M+H)	30
95		1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-エチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 8.08 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.44 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.43-4.25 (m, 3H), 3.87 (dd, 1H, J = 14.1, 8.6 Hz), 3.45-2.84 (m, 7H), 1.82 (quin, 2H, J = 6.0 Hz), 1.09 (t, 3H, J = 7.1 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 15 min: retention time, % area at 254 nm): 12.2 min, 98.3%.	352.2 (M+H)	40

【表 10 - 3】

96		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-シクロプロチルイミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11-8.07 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.74-4.73 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 4H), 3.35 (t, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 3.24-2.99 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H); HPLC analysis: (C18, 10-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 15 min: retention time, % area at 254 nm): 12.7 min, 95.1%.</p>	365.0 (M+H)	10
97		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-シクロプロピルイミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.45-4.35 (m, 3H), 3.28-2.94 (m, 6H), 2.45-2.40 (m, 1H), 0.75-0.62 (m, 4H); HPLC analysis: (C18, 10-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 15 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 96.2%.</p>	351.0 (M+H)	20
98		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 3H), 4.13 (sept, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.26-2.94 (m, 6 H), 1.15 (d, 3H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 1.12 (d, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 15 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 98.3%.</p>	353.0 (M+H)	30

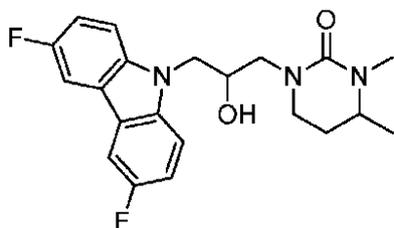
【表 10 - 4】

99		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-シクロプロピルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.25 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.45-4.26 (m, 3H), 3.91-3.83 (dd, 1H, J=9.0, 14.7 Hz), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.04-2.85 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 1H), 1.78 (quint, 2H, J=6.0 Hz), 0.88-0.57 (m, 4H); HPLC analysis: (C18, 10-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 15 min: retention time, % area at 254 nm): 12.1 min, 97.5%.</p>	364.1 (M+H)	10
100		<p>1-(3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-シクロブチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.41 (d, 1H, J=2.4 Hz), 4.85 (quint, 1H, J=9.0 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.87 (dd, 1H, J=8.9, 14.6 Hz), 3.35-3.11 (m, 2H), 3.03-2.87 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H); HPLC analysis: (C18, 10-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 15 min: retention time, % area at 254 nm): 13.3 min, 95.6%.</p>	378.2 (M+H)	20

【0323】

化合物 101: 1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジメチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【化92】



【0324】

3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール(0.38g, 1.9mmol, 1.2当量)を含む無水N,N-ジメチルアセトアミド(2mL)の攪拌溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウム(0.075g, 1.9mmol, 1.2当量)を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られたカルバゾールナトリウム溶液は、使用可能な状態であった。

【0325】

1,6-ジメチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(0.2g, 1.6mmol, 1.0当量)を含む乾燥N,N-ジメチルアセトアミド(3mL)の攪拌溶液に0

で、鉱油中60%の水素化ナトリウム(0.075g, 1.9mmol, 1.2当量)

30

40

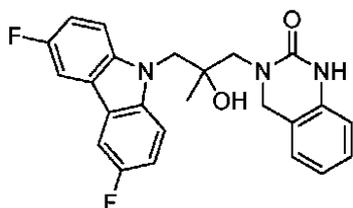
50

を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。エピプロモヒドリン(0.155 mL, 1.9 mmol, 1.2当量)を0 で添加し、混合物を室温までゆっくり昇温させ、16時間攪拌した。カルバゾールナトリウム溶液を添加し、混合物を70 で5時間加熱した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製し(0から100%までの酢酸エチル/ヘキサン)、純粋な生成物を白色泡状物として得た(0.116 g, 19%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (a mixture of two diastereomers) 7.68 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.40 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.27-7.18 (m, 2H), 5.51 and 5.06 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 4.50-4.20 (m, 3H), 3.90-3.74 (m, 1H), 3.50-2.75 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.21 and 1.17 (d, 3H, J = 6.6 Hz); ESI (m/z): 388.2 (M+H).

10

化合物102: 3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【化93】



20

【0326】

1-ベンジル-3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(0.102 g, 0.2 mmol, 1.0当量)と20%水酸化パラジウム担持炭素(0.035 g)とを含む酢酸(4 mL)およびテトラヒドロフラン(2 mL)の混合物を、50 psiの水素下で48時間攪拌した。20%水酸化パラジウム担持炭素(0.02 g)および10%パラジウム担持炭素(0.01 g)を添加し、反応混合物を50 psiの水素下で72時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取用HPLCによって精製し(C18、40から80%までのアセトニトリルを含む水)、白色固形物を得た(0.013 g, 15%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.73-7.70 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.55-7.51 (dd, 2H, J = 4.1, 9.2 Hz), 7.27-7.05 (m, 3H), 7.07-7.05 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.96-6.91 (td, 1H, J = 1.1, 7.5 Hz), 6.81-6.78 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.71 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.75-3.70, 3.59-3.54 (ABq, 2H, J = 14.4 Hz), 1.22 (s, 3H); ESI (m/z): 422.1 (M+H); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 13.5 min, 91.5%.

30

40

【0327】

以下の化合物を、化合物102のために使用した手順に類似する手順によって調製した。

。

【表 1 P】

化合物番号	構造	名称	¹ H NMR & HPLC	ESI (m/z)
103		3-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.75-7.71 (dd, 2H, J= 2.4, 8.7 Hz), 7.51-7.47 (dd, 2H, J= 4.2, 8.9 Hz), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.94-6.89 (td, 1H, J= 1.1, 7.2 Hz), 6.78-6.76 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 4.67-4.62, 4.58-4.53 (ABq, 2H, J= 14.1 Hz), 4.42-4.32 (m, 3H), 3.81-3.75 (dd, 1H, J= 3.9, 14.1 Hz), 3.41-3.34 (dd, 1H, J= 4.2, 14.1 Hz); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.8 min, 96 %.	408.2 (M+H)

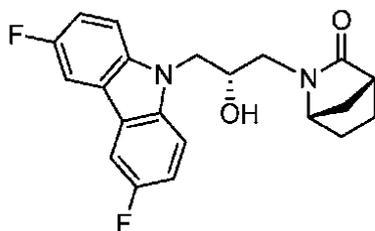
10

20

【 0 3 2 8 】

化合物 104 : (1 S , 4 R) - 2 - ((R) - 3 - (3 , 6 - ジフルオロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オン

【化 9 4】



30

【 0 3 2 9 】

(1 S , 4 R) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オン (0 . 0 5 1 g , 0 . 5 m m o l , 2 . 0 当量) を含む無水テトラヒドロフラン (1 . 5 m L) の攪拌溶液に、鉱油中 6 0 % の水素化ナトリウム (0 . 0 0 9 g , 0 . 2 m m o l , 1 . 0 当量) を添加し、混合物を室温で 6 0 分間攪拌した。(R) - 3 , 6 - ジフルオロ - 9 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 9 H - カルバゾール (0 . 0 6 0 g , 0 . 2 m m o l , 1 . 0 当量) を添加し、混合物を密封チューブ内で 8 0 °C にて 1 6 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、1 N 酢酸 (0 . 0 2 m L) を含むメタノールを添加し、次いで、減圧濃縮した。粗製残渣を分取用 H P L C によって精製し (C 1 8 , 3 0 から 9 5 % までのアセトニトリルを含む水)、白色固形物を得た (0 . 0 5 3 g , 6 1 %)。¹H NMR (300 MHz , C D C l ₃) : 7.68-7.65 (dd , 2H , J = 2.6 , 8.6 Hz) , 7.38-7.33 (dd , 2H , J = 4.1 , 8.9 Hz) , 7.24-7.17 (td , 2H , J = 2.5 , 9.0 Hz) , 4.38-4.28 (m , 4H) , 3.64 (br s , 1H) , 3.43-3.38 (dd , 1H , J = 2.7 , 14.1 Hz) , 3.02-2.96 (dd , 1H , J = 2.7 , 14.4 Hz) , 2.90-2.89 (m , 1H) , 1.96-1.40 (m , 6 H) ; ESI (m / z) : 371.1 (M + H) ; HPLC analysis: (C18 , 5-95% acetonitrile i

40

50

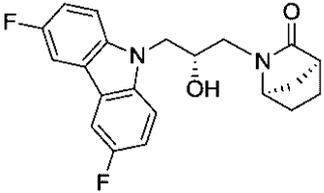
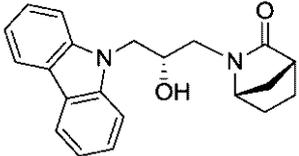
n water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min:retention time, % area at 254 nm):12.2 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 42 mins:retention time, % area at 254 nm):7.7 min, 98.5%;12.6min, 0.7% (98.5% de).

化合物 1 0 5 ~ 1 3 8 :

【 0 3 3 0 】

化合物 1 0 5 ~ 1 3 8 を、化合物 1 0 4 のために使用した手順に類似する手順によって調製した。

【表 1 Q - 1】

化合物番号	構造	名称	¹ H NMR & HPLC	ESI (m/z)
105		(1R, 4S)-2-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 7.69–7.65 (dd, 2H, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.38–7.33 (dd, 2H, J = 3.9, 9.0 Hz), 7.25–7.19 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.40–4.23 (m, 4H), 3.73 (br s, 1H), 3.48–3.41 (dd, 1H, J = 7.4, 14.1 Hz), 2.95–2.90 (dd, 1H, J = 1.7, 13.7 Hz), 2.86–2.85 (dd, 1H, J = 1.2, 3.9 Hz), 1.92–1.36 (m, 6 H); HPLC analysis: (C18, 5–95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.2 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 42 mins: retention time, % area at 254 nm): 21.1 min, 97.6%; 39.0 min, 2.3% (95.2% de).	371.1 (M+H)
106		(1S, 4R)-2-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン	(300 MHz, CDCl ₃): δ 8.10–8.07 (m, 2H), 7.46–7.44 (m, 4H), 7.26–7.21 (m, 2H), 4.35–4.34 (m, 4H), 3.61 (br s, 1H), 3.41–3.36 (m, 1H), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.88–2.86 (m, 1H), 1.97–1.55 (m, 4H), 1.39–1.36 (br d, 1H, J = 10.2 Hz); HPLC analysis: (C18, 5–95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.5 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 9.2 min, 98.1%; 12.0 min, 1.7% (96.4% de).	335.2 (M+H)

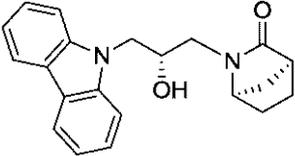
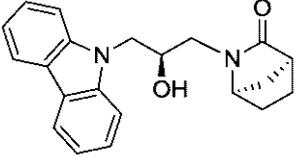
10

20

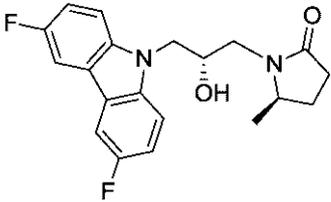
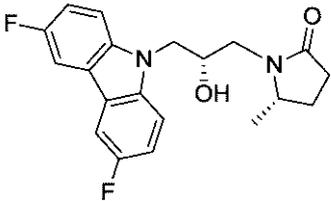
30

40

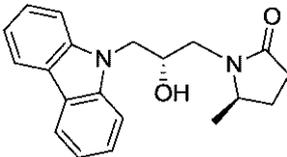
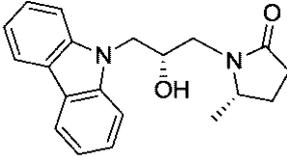
【表 1 Q - 2】

107	 <p>(1R, 4S)-2-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン</p>		<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.12-8.09 (dd, 2H, <i>J</i> = 0.9, 7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.47-4.26 (m, 4H), 3.69 (s, 1H), 3.50-3.43 (s, dd, 1H, <i>J</i> = 7.5, 13.8 Hz), 2.95-2.91 (d, 1H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 2.84-2.83 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 1.89-1.31 (m, 6H); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 98.5%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 9.7 min, 99.0%; 15.3 min, 0.3% (99.4% de).</p>	335.2 (M+H)	10
108	 <p>(1R, 4S)-2-((S)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン</p>		<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11-8.07 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.35-4.34 (m, 4H), 3.62 (br s, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 1H), 1.98-1.55 (m, 4H), 1.40-1.36 (br d, 1H, <i>J</i> = 9.6 Hz); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.5 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 9.9 min, 1.5%, 15.2 min, 98.2% (96.9% de).</p>	335.2 (M+H)	30

【表 1 Q - 3】

109	 <p>(R)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピロリジン-2-オン</p>		<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69–7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.38–7.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 3.9, 9.3 Hz), 7.25–7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 2.6, 9.3 Hz), 4.38–4.28 (m, 3H), 4.07–4.06 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 3.69–3.56 (m, 2H), 3.08–3.04 (d, 1H, <i>J</i> = 13.5 Hz), 2.46–2.18 (m, 3H), 1.66–1.55 (m, 1H), 1.04–1.02 (d, 3H, <i>J</i> = 6.0 Hz); HPLC analysis: (C18, 5–95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.1 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% isopropanol in hexanes over 25 mins: retention time, % area at 254 nm): 8.4 min, 99.2%, 11.5 min, 0.8% (98.4 de).</p>	359.1 (M+H)	10
110	 <p>(S)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピロリジン-2-オン</p>		<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68–7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.3, 8.6 Hz), 7.38–7.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 3.9, 8.7 Hz), 7.25–7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 4.73–4.72 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 4.38–4.28 (m, 3H), 3.47–3.35 (m, 2H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.42–2.27 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.57–1.52 (m, 1H), 0.83–0.81 (d, 3H, <i>J</i> = 6.3 Hz); HPLC analysis: (C18, 5–95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.5 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% isopropanol in hexanes over 25 mins: retention time, % area at 254 nm): 8.4 min, 99.2%, 11.5 min, 0.8% (98.4% de).</p>	359.6 (M+H)	30
					40

【表 1 Q - 4】

111		<p>(R)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 3H), 4.04-4.03 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 3.74-3.69 (dd, 1H, J = 7.2, 14.7 Hz), 3.60-3.51 (sext, 1H, J = 6.3 Hz), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.24-2.00 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 0.97-0.96 (d, 3H, J = 5.7 Hz); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.4 min, 99.5%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 8% isopropanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 42.0 min, 4.9%, 47.8 min, 95.0% (90.0% de).</p>	<p>323.1 (M+H)</p>
112		<p>(S)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.73-4.72 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 4.43-4.28 (m, 3H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 0.76-0.74 (d, 3H, J = 6.0 Hz); HPLC analysis: (C18, 5-95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.4 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 8% isopropanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 40.0 min, 1.1%, 44.1 min, 97.6% (97.8% de).</p>	<p>323.1 (M+H)</p>

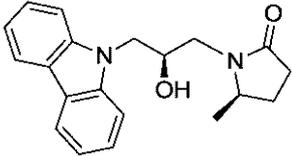
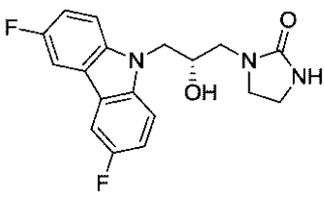
10

20

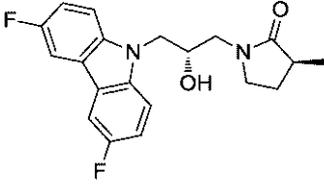
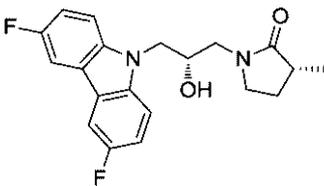
30

40

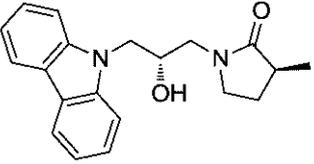
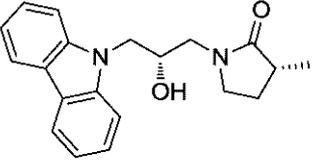
【表 1 Q - 5】

113		<p>(R)-1-((S)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.10–8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.46–7.44 (m, 4H), 7.27–7.22 (m, 2H), 4.73–4.72 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 4.43–4.28 (m, 3H), 3.44–3.34 (m, 2H), 3.12–3.07 (m, 1H), 2.45–2.27 (m, 2H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.57–1.48 (m, 1H), 0.76–0.74 (d, 3H, <i>J</i> = 6.0 Hz); HPLC analysis: (C18, 5–95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.5 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 8% isopropanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 42.6 min, 98.0%, 48.3 min, 1.9% (96.1% de).</p>	323.1 (M+H)	10
114		<p>(R)-1-(3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)イミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68–7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.8, 9.0 Hz), 7.40–7.35 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 9.0 Hz), 7.25–7.17 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.43–4.30 (m, 4H), 3.43–3.14 (m, 6H); HPLC analysis: (C18, 5–95% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 10.8 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 30% ethanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 13.0 min, 99.2%; 21.6 min, 0.7% (98% ee).</p>	346.1 (M+H)	30

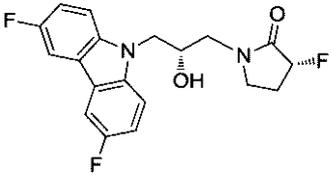
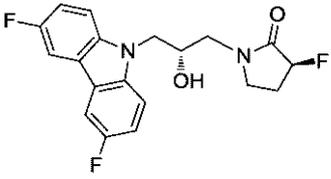
【表 1 Q - 6】

115		<p>(S)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (dd, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.37 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.96 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 14.4, 6.6 Hz), 3.38-3.15 (m, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, J = 6.9 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.2 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 15% isopropanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 14.6 min, 96.9% de, 100% ee.</p>	359.1 (M+H)	10
116		<p>(R)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (dd, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.37 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.01 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 14.1, 6.9 Hz), 3.40-3.15 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, J = 7.2 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.2 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 15% isopropanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 12.3 min, 100% de, 100% ee.</p>	359.2 (M+H)	30

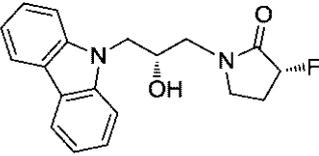
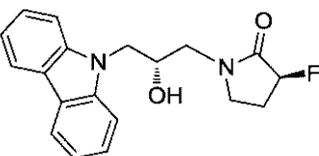
【表 1 Q - 7】

117		<p>(S)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.51 (dd, 1H, J = 14.4, 6.9 Hz), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.14 (td, 1H, J = 9.3, 3.3 Hz), 2.54 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, J = 7.8 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 99.2%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 15% isopropanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 13.6 min, 100% de, 100% ee.</p>	323.2 (M+H)	10
118		<p>(R)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-メチルピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.55 (dd, 1H, J = 14.1, 6.9 Hz), 3.30-3.15 (m, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.22 (d, 3H, J = 7.5 Hz); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 15% isopropanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 13.6 min, 100% de, 100% ee.</p>	323.1 (M+H)	20
					30

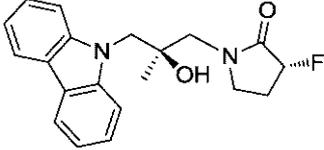
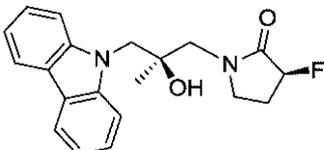
【表 1 Q - 8】

119	 <p>(R)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン</p>		<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69–7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 8.9 Hz), 7.37–7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.9, 4.5 Hz), 7.24–7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 5.20–4.98 (ddd, 1H, <i>J</i> = 6.0, 7.5, 5.2 Hz), 4.45–4.33 (m, 3H), 3.59–3.32 (m, 4H), 3.07–3.06 (d, 1H, <i>J</i> = 4.2 Hz), 2.60–2.10 (m, 2H); HPLC analysis: (C18, 10–90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 15% isopropanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 33.0 min, 98.3%, 47.9 min, 1.6% (96.6% de).</p>	363.3 (M+H)	10
120	 <p>(S)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン</p>		<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68–7.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.7, 8.4 Hz), 7.37–7.33 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 9.5 Hz), 7.24–7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz), 5.17–4.94 (ddd, 1H, <i>J</i> = 6.0, 7.7, 5.3 Hz), 4.38–4.30 (m, 3H), 3.52–3.30 (m, 5H), 2.50–2.11 (m, 2H); HPLC analysis: (C18, 10–90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 98.3%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 30% ethanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 7.3 min, 100% (100% de).</p>	363.4 (M+H)	30

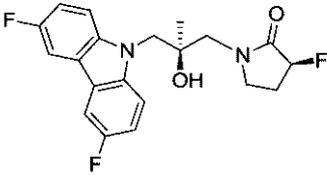
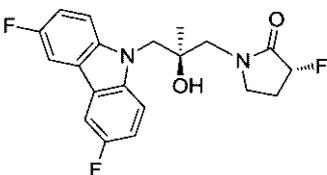
【表 1 Q - 9】

121		<p>(R)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11-8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.19-4.97 (ddd, 1H, <i>J</i> = 52.8, 6.3, 7.5 Hz), 4.48-4.34 (m, 3H), 3.55-3.12 (m, 5H), 2.47-2.13 (m, 2H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.0 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 15% isopropanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 34.4 min, 98.9%, 46.8 min, 1.0% (97.9% de).</p>	NA	10
122		<p>(S)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.09-8.06 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.12-4.90 (ddd, 1H, <i>J</i> = 52.2, 6.0, 8.1 Hz), 4.39-4.32 (m, 3H), 3.48-3.25 (m, 5H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 1H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile + 0.1% trifluoroacetic acid in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.0 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 19.5 min, 100% (100% de).</p>	NA	20 30

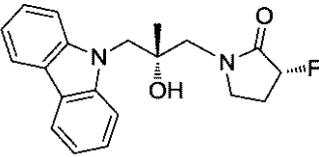
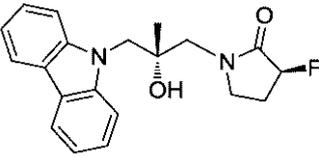
【表 1 Q - 1 0】

123		<p>(R)-1-((S)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.20-4.99 (ddd, 1H, J = 5.9, 7.4, 52.2 Hz), 4.32 (s, 2H), 3.78-3.46 (m, 4H), 2.51 (s, 1H), 2.49-2.18 (m, 2H), 1.30 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% isopropanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 22.0 min, 100% (100% de).</p>	341.1 (M+H)	10
124		<p>(S)-1-((S)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.20-4.99 (dt, 1H, J = 7.1, 52.8 Hz), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.74-3.48 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.53-2.18 (m, 2H), 1.28 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 30% ethanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 8.3 min, 100% (100% de).</p>	341.1 (M+H)	20 30

【表 1 Q - 1 1】

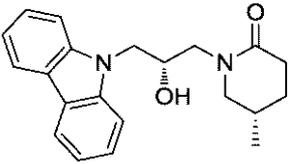
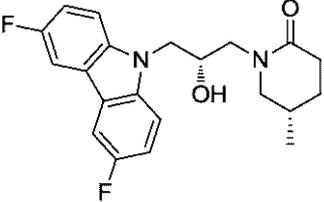
125	 <p>(S)-1-((S)-3- - (3, 6-ジフルオ ロ-9H-カルバゾ ール-9-イル)- 2-ヒドロキシ-2 -メチルプロピル) -3-フルオロピロ リジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.7, 8.4 Hz), 7.42-7.38 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, J = 2.6, 9.3 Hz), 5.23-5.01 (ddd, 1H, J = 52.8, 5.7, 7.5 Hz), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 3H), 2.66-2.19 (m, 2H), 1.26 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.2 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 4% ethanol + 4% methanol in hexanes over 45 mins: retention time, % area at 254 nm): 26.5 min, 97.6%, 30.9 min, 0.4%, 36.5 min, 2.0% (95.5% de, 97.1% ee).</p>	NA	10
126	 <p>(R)-1-((S)-3- - (3, 6-ジフルオ ロ-9H-カルバゾ ール-9-イル)- 2-ヒドロキシ-2 -メチルプロピル) -3-フルオロピロ リジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.65 (dd, 2H, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.20 (td, 2H, J = 2.6, 8.7 Hz), 5.24-4.97 (ddd, 1H, J = 52.8, 5.4, 7.5 Hz), 4.28 (s, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), -3.12 (m, 5H), 2.54 (s, 1H), 2.53-2.22 (m, 2H), 1.28 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10-90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 12.2 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Phenomenex Lux 3 μ cellulose-2, 4% ethanol + 4% methanol in hexanes over 45 mins: retention time, % area at 254 nm): 26.5 min, 3.1%, 36.6 min, 96.9% (93.7% de).</p>	377.0 (M+H)	30
				40

【表 1 Q - 1 2】

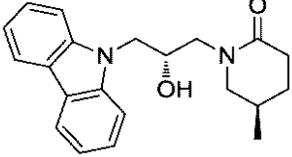
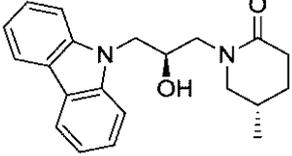
127		<p>(R)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11–8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.52–7.43 (m, 4H), 7.28–7.23 (m, 2H), 5.24–5.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 52.8, 6.2, 7.5 Hz), 4.48–4.31 (m, 3H), 3.75–3.50 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.54–2.23 (m, 2H), 1.29 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10–90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.6 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 30% isopropanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 9.6 min, 0.8%, 15.6 min, 98.7%, 22.0 min, 0.5% (97.3% de).</p>	341.0 (M+H)	10
128		<p>(S)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フルオロピロリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11–8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.51–7.43 (m, 4H), 7.28–7.22 (m, 2H), 5.23–5.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 52.2, 5.1, 7.2 Hz), 4.34 (s, 2H), 3.79–3.46 (m, 4H), 2.55–2.20 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.31 (s, 3H); HPLC analysis: (C18, 10–90% acetonitrile in water + 0.1% trifluoroacetic acid over 20 min: retention time, % area at 254 nm): 11.7 min, 100%; Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 30% ethanol in hexanes over 30 mins: retention time, % area at 254 nm): 9.6 min, 99.6%, 15.9 min, 0.4% (99.2% de).</p>	341.1 (M+H)	20

30

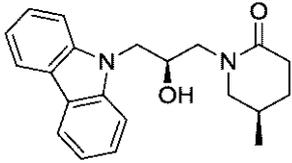
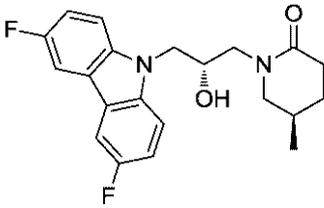
【表 1 Q - 1 3】

129		<p>(S)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.25 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 3.90 (dd, 1H, J = 14.1, 8.1 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 14.1, 2.1 Hz), 2.98 (ddd, 1H, J = 11.7, 5.1, 1.8 Hz), 2.83 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 2.49 (ddd, 1H, J = 18.0, 6.0, 3.0 Hz), 2.36 (ddd, 1H, J = 18.0, 11.1, 6.3 Hz), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.88 (d, 3H, J = 6.6 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 8% ethanol in hexanes over 45 mins: retention time, % area at 254 nm): 25.7 min, 98.6% de, 100% ee.</p>	337.4 (M+H)	10
130		<p>(S)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (dd, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.39 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.18 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 14.1, 8.1 Hz), 3.12 (dd, 1H, J = 14.1, 2.4 Hz), 3.07 (m, 1H), 2.89 (t, 1H, J = 11.1 Hz), 2.50 (ddd, 1H, J = 18.0, 6.3, 3.3 Hz), 2.37 (ddd, 1H, J = 18.0, 11.1, 6.3 Hz), 2.00-1.77 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, J = 6.6 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 40 mins: retention time, % area at 254 nm): 12.2 min, 100% de, 100% ee.</p>	373.5 (M+H)	20 30

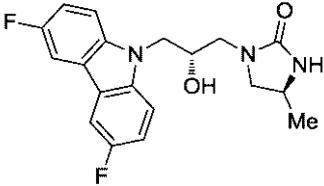
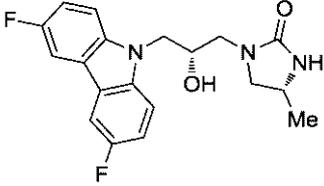
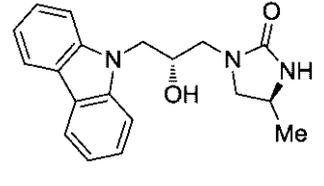
【表 1 Q - 1 4】

131		<p>(R)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H, J = 14.1, 8.7 Hz), 3.00 (dd, 1H, J = 12.0, 5.4 Hz), 2.90 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.73 (t, 1H, J = 11.7 Hz), 2.49 (ddd, 1H, J = 18.0, 6.0, 3.0 Hz), 2.37 (ddd, 1H, J = 18.0, 11.1, 6.0 Hz), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 0.88 (d, 3H, J = 6.6 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 8% ethanol in hexanes over 45 mins: retention time, % area at 254 nm): 37.2 min, 100% de, 100% ee.</p>	338.0 (M+H)	10
132		<p>(S)-1-((S)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H, J = 14.1, 8.7 Hz), 3.00 (ddd, 1H, J = 12.3, 4.8, 1.8 Hz), 2.90 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 2.73 (t, 1H, J = 11.1 Hz), 2.55-2.30 (m, 2H), 1.98-1.72 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 0.89 (d, 3H, J = 6.6 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 8% ethanol in hexanes over 45 mins: retention time, % area at 254 nm): 20.3 min, 100% de, 100% ee.</p>	337.9 (M+H)	20 30

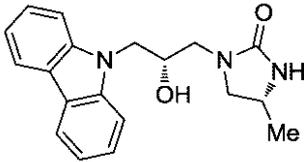
【表 1 Q - 1 5】

133		<p>(R)-1-((S)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.23 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 3.90 (dd, 1H, J = 14.1, 7.8 Hz), 3.10 (dd, 1H, J = 14.1, 2.1 Hz), 2.99 (ddd, 1H, J = 11.7, 4.5, 1.8 Hz), 2.84 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 2.49 (ddd, 1H, J = 18.0, 6.0, 3.0 Hz), 2.36 (ddd, 1H, J = 18.0, 11.1, 6.6 Hz), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.90 (d, 3H, J = 6.6 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 8% ethanol in hexanes over 45 mins: retention time, % area at 254 nm): 21.6 min, 97.8% de, 100% ee.</p>	337.9 (M+H)	10
134		<p>(R)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチルピペリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (dd, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.39 (dd, 2H, J = 9.3, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.3, 2.7 Hz), 4.56 (s, 1H), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.94 (dd, 1H, J = 14.1, 9.0 Hz), 3.06 (dd, 1H, J = 12.0, 5.1 Hz), 2.90 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.80 (t, 1H, J = 11.4 Hz), 2.55-2.30 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 0.93 (d, 3H, J = 7.2 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 40 mins: retention time, % area at 254 nm): 15.7 min, 100% de, 100% ee.</p>	373.9 (M+H)	20 30

【表 1 Q - 1 6】

135		<p>(S)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (dd, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.39 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.52 (s, 1H), 4.45-4.26 (m, 3H), 4.21 (brs, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.55 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 14.7, 7.2 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 15.0, 2.4 Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 9.0, 6.9 Hz), 1.24 (d, 3H, J = 5.7 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 29.1 min, 100% de, 100% ee.</p>	360.2 (M+H)	10
136		<p>(R)-1-((R)-3-(3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (dd, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.39 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.66 (s, 1H), 4.50-4.20 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.38 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.22 (s, 2H), 2.99 (dd, 1H, J = 8.4, 6.6 Hz), 1.24 (d, 3H, J = 5.7 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 27.0 min, 100% de, 100% ee.</p>	360.2 (M+H)	20
137		<p>(S)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (dd, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.39 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.66 (s, 1H), 4.50-4.20 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.38 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.22 (s, 2H), 2.99 (dd, 1H, J = 8.4, 6.6 Hz), 1.24 (d, 3H, J = 5.7 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 28.8 min, 100% de, 100% ee.</p>	324.3 (M+H)	30 40

【表 1 Q - 1 7】

138		<p>(R)-1-((R)-3-(9H-カルバゾール-9-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.35-7.20 (m, 2H), 4.53 (brs, 1H), 4.48-4.30 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 3.34 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H, J = 8.7, 6.9 Hz), 1.23 (d, 3H, J = 6.6 Hz); Chiral HPLC analysis (Chiralcel AD-H, 15% ethanol in hexanes over 60 mins: retention time, % area at 254 nm): 25.1 min, 100% de, 100% ee.</p>	324.2 (M+H)
-----	---	---	---	-------------

10

【 0 3 3 1】

式 I の化合物の評価に有用な具体的なアッセイとしては、後述するような、試験化合物の効力を評価するための Per 2 アッセイおよび試験化合物の標的を評価するための Cr y 1 アッセイが挙げられる。

【 0 3 3 2】

実施例 3：試験化合物の効力を評価するための Per 2 アッセイ

化合物を、Zhang, E. E. ら、Cell, 2009, 139, 199 - 210 に既報のハイスループット概日アッセイ系を使用することによりスクリーニングした。簡単には、Per 2 - dLuc を有する安定な U2OS レポーター細胞を 30,000 細胞/ウェルの密度で、Corning 96 ウェルのソリッドで白色平底の TC 処理済みマイクロプレート (Corning (登録商標)) 内にプレATING し、5% CO₂ の存在下、10% ウシ胎児血清 (FBS) およびペニシリン (100 単位/mL) - ストレプトマイシン (100 μg/mL) を補給したダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) の培地中、37 °C で 48 時間インキュベートした。式 I の化合物を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中にて、典型的には、2 mg/mL の濃度で可溶化する。次いで、DMSO ストックを、DMSO 中で、典型的には、各希釈工程において 3 倍希釈されるように連続希釈する。48 時間後、細胞培養培地を、プレートした細胞から除去し、細胞を、5 μM フォルスコリン (Tocris (登録商標)) および 1 mM ビートルルシフェリン (Promega (登録商標)) を補給した 200 μL/ウェルの完全細胞培養培地 (上記) で同調させた。同調直後に、1 μL の化合物の希釈物を各ウェルに添加する。プレートをシールし、軽く振盪し、35 °C で最低 3 日間連続して発光を測定すること (Tecan (登録商標) Infinite M200 または Tecan (登録商標) Infinite M200 Pro) により遺伝子発現をモニタリングした。発光生データ (カウント) を、Multicycle (商標) ソフトウェア (Actimetrics, Inc.) を使用して最初に分析して、各化合物濃度における振幅 (amp)、期間、および位相 (ph z) を決定した。対照ウェル (すなわち、化合物なし、DMSO のみ) の期間は、26 ~ 30 時間であってよい。次いで、amp データを化合物濃度 (M) の対数に対してプロットし、非線形回帰分析によって解析して EC₅₀ を決定した。

20

30

40

【 0 3 3 3】

以下の表に、明記した化合物の Per 2 EC₅₀ データを示す。EC₅₀ はマイクロモル濃度で報告している。

【表 1 - 1】

表1
Per2アッセイデータ

化合物	Per2 EC ₅₀ (μM)	化合物	Per2 EC ₅₀ (μM)
1	0.171	70	0.061
2	0.736	71	0.188
3	0.299	72	0.389
4	0.192	73	1.111
5	0.536	74	0.284
6	0.719	75	0.171
7	0.625	76	0.609
8	0.527	77	0.620
9	0.300	78	0.440
10	0.487	79	0.923
11	0.120	80	1.105
12	0.909	81	0.816
13	0.288	82	1.192
14	0.541	83	0.147
15	0.164	84	0.325
16	0.463	85	0.667
17	0.417	86	0.497
18	0.338	87	0.317
19	0.547	88	0.310
20	0.379	89	0.438
21	1.042	90	0.605
22	0.261	91	0.621
23	0.399	92	0.527
24	0.332	93	0.129
25	0.079	94	0.833
26	1.051	95	0.568
27	0.478	96	0.493
28	0.824	97	0.315
29	0.422	98	0.269
30	0.895	99	0.555
31	0.832	100	0.721
32	0.539	101	0.417
33	0.625	102	0.455
34	0.286	103	0.940
35	0.678	104	0.115
36	0.760	105	0.054
37	0.224	106	0.220

10

20

30

40

【表 1 - 2】

38	1.216	107	0.089
39	0.342	108	0.750
40	0.484	109	0.226
41	0.373	110	0.830
42	0.420	111	0.095
43	1.033	112	0.470
44	1.060	113	0.948
45	0.052	114	0.287
46	0.618	115	0.500
47	0.299	116	0.311
48	0.120	117	0.188
49	0.137	118	0.120
50	0.204	119	0.184
51	0.265	120	0.302
52	1.355	121	0.210
53	1.337	122	0.263
54	0.808	123	0.311
55	0.738	124	0.309
56	1.057	125	0.451
57	0.329	126	0.958
58	0.716	127	0.535
59	0.986	128	0.172
60	0.331	129	0.748
61	0.710	130	0.895
62	0.370	131	0.280
63	0.541	132	1.133
64	0.462	133	0.838
65	1.030	134	0.397
66	0.523	135	1.129
67	0.225	136	0.826
68	0.288	137	0.766
69	0.137	138	0.520

10

20

30

【0334】

当業者であれば、本明細書に記載の任意の化合物の Per 2 EC₅₀ データを測定するためのこのアッセイを容易に最適化することができる。

【0335】

実施例 4：熱シフト結合アッセイ

ヒトCRY1タンパク質(hCRY1)の単離FAD結合ドメインへの化合物の結合を、示差走査蛍光定量(「熱シフト」)アッセイ(Pantolianoら、(2001) J Biomol Screening 6, 429; Niesenら(2007) Nature Protocols 2, 2212)を使用して決定した。C末端Myc-D DKタグを有するhCRY1(アミノ酸残基1~494)のFAD結合ドメイン(FADBD)を、HEK293T細胞(カタログ番号CRL-3216, American T

40

50

ype Culture Collection)の一過性トランスフェクションによって産生し、抗FLAGアフィニティークロマトグラフィー(カタログ番号A2220, Sigma-Aldrich)によって精製した。FADBD(0.5 μg/ウェル)を、DMSO(反応物中のDMSO最終濃度5%)を含む17.5 μlのトリスバッファー生理食塩水(TBS)中で化合物の希釈物と共に氷上で10分間インキュベートし、次いで、2.5 μlの8×Sypro-Orange Dye(Life Technologies)を各ウェルに添加した。各化合物濃度について3連のウェルをアッセイした。融解温度を、ABI7500定量PCR装置において、融解曲線モードを使用し、25で2分間、その後、ランプ速度1/分で99までの熱プロフィールにて測定した。各ウェルの融解温度を、融解曲線の一次微分から決定した。融解温度の変化(Tm)を、5% DMSOのみにおけるFADBDの融解温度の減算によって得た。図21に示すように、化合物72でTmの用量依存性の増加が認められ、これは、この化合物がhCRY1 FADBDタンパク質と物理的に関連していることを示していた。

10

実施例5：時計遺伝子および糖新生遺伝子の発現に及ぼすインビボでの影響

【0336】

本実施例では、種々のマウスモデルにおける時計遺伝子および糖新生遺伝子の発現に及ぼすカルバゾール含有アミド、カルバメート、および尿素の影響を試験した。具体的には、以下の4種の異なるマウスモデルを使用した：ICRマウス、Balb/cマウス、C57Bl/6J DIO(食餌性肥満)マウス、およびdb/dbマウス。C57Bl/6J DIOマウスおよびdb/dbマウスの両方は、当該分野で認識されている糖尿病、肥満、および異常脂質血症のモデルである。高脂肪食摂取にตอบสนองしてII型糖尿病表現型を示す食餌性肥満症(DIO)マウスは、肥満、高インスリン血症、インスリン抵抗性、および耐糖能障害を発症する(Srinivasan and Ramarao, 2007)。db/dbマウス(lepr^{db}マウス)は、レプチン受容体をコードするdb遺伝子に変異している。db/dbマウスは、一過性の食欲過剰性を示し、肥満症、高血糖、高インスリン症、およびインスリン抵抗性を発症するようになる。

20

【0337】

遺伝子発現に及ぼすCryモジュレーター化合物の影響を試験するインビボ研究を、下記の種々の実験方法を使用して行った。

【0338】

4日間研究。Charles River Laboratories(Hollister, CA)から入手した雄ICRマウス(体重30~35g)を、少なくとも3日間の馴化後に実験のために使用した。マウスに、ビヒクル(WFIまたは10%コリフォア)または化合物(50mg/kg、用量体積5mL/kg、PO)を、第1日目の午後から開始して、BID(1日2回)で4日間投薬した。化合物またはビヒクルの最後の用量を、採取日の朝に投与した。採取日に(最終用量の6時間後)、マウスをCO₂窒息によって安楽死させ、50mgの肝臓組織を切り出し、500 μlのRNAlaterを含むチューブに入れた。

30

【0339】

24時間遺伝子発現研究。17週齢の雄C57Bl/6J DIOマウスを購入し(The Jackson Laboratory, Sacramento, CA)、2週間順化させて実験で使用した。全群サイズは処置あたり15であり、これを5つの時点に分割し、最終的な群サイズはマウス3匹であった。マウスに、ビヒクル(注射用水(WFI))またはCryモジュレーター化合物である化合物72(50mg/kgを含むWFI)を、用量体積5mL/kg、BID、強制経口投与(oral gavage)にて2日間で投薬し、最後の5回目の用量を採取12時間前に投与した。

40

【0340】

合計で、各マウスは、一連の実験にわたって5回の投薬を受けた。マウスの体重を測定し、研究開始前の夕方に体重に基づいて各処置に無作為に割り当てた。3日目の午後3:00に開始し、ビヒクル処置群および化合物72処置群由来の動物群を、CO₂窒息を使

50

用して安楽死させ、50 mgの肝臓、精巢上体脂肪、および骨格筋をそれぞれ切り出し、500 μ lのRNALaterを含むチューブに入れた。残りの時点の群についてその採取時にこの手順を取った。各動物について血漿試料も採取し、凍結してその後の化合物レベルの測定に使用した。

【0341】

マウス肝臓総RNAの調製。E.Z.N.A. (登録商標) HP総RNA単離キット (R6812-01および2010年改訂のマニュアルに記載のプロトコール) を利用して、肝臓試料からRNAを調製および単離した。RNA試料を調製するために、10~30 mgの試料をRNA-Laterから取り出し、1.5 mlの微量遠心管 (microfuge tube) に入れた。GTC溶解バッファー (700 μ l) を組織に添加し、ローター-ステーター方式ホモジナイザー (例えば、Tissue-Tearor, モデル番号985370 BioSpec Products, 4.5 mmプローブ付き, カタログ番号985370-04) でホモジナイズし、次いで、最高速度 (13,000 x g以上) で5分間遠心分離した。透明化となった上清を、2 ml回収チューブに予め挿入したDNAクリアランスカラムにピペティングすることによって移した。組み立てたカラムを、13,000 x gで1分間遠心分離し、フロースルーを確保した。等体積 (700 μ l) の70%エタノールをライセートに添加し、混合した。次いで、試料を2 ml回収チューブに入れたHiBind RNAスピнкаラムに適用し、10,000 x gにて室温で60秒間遠心分離した。RNA洗浄バッファーI (250 μ l) を、新規の2 ml回収チューブに挿入したHiBind RNAカラム上に直接ピペティングすることによって添加した。組み立てたカラムを10,000 x gで60秒間遠心分離した。RNAカラムを、新規の2 ml回収チューブに入れた。DNase I保存液を、各カラム中のHiBind RNA樹脂表面上に直接ピペティングした (75 μ l) (RNaseフリーDNaseセット (E1091) を使用したDNase消化を使用: 各HiBind RNAカラムのために、DNase I保存液を以下のように調製した: E.Z.N.A. (登録商標) DNase I消化バッファー73.5 μ l、RNaseフリーDNase I (20 Kunitz / μ l) 1.5 μ l = 総体積75 μ l)。結合RNAを有するカラムを、室温 (25~30) で15分間インキュベートした。RNA洗浄バッファーI (500 μ l) をカラムに添加し、ベンチトップ上に2分間置いた。10,000 x gで60秒間の遠心分離後、フロースルーを破棄し、500 μ lのRNA洗浄バッファーIIを添加し、10,000 x gで60秒間遠心分離した。別の500 μ lのRNA洗浄バッファーIIを添加し、カラムアセンブリを10,000 x gで60秒間遠心分離した。カラムを最高速度で2分間遠心分離して、HiBindマトリックスを完全に乾燥させた。カラムを、清潔な1.5 mlの微量遠心管に入れ、40~70 μ lの分子生物学グレードの水を添加した。1分間の攪拌後、カラムを最高速度で2分間遠心分離して、RNAを溶出させた。単離RNAを、回収チューブに回収した。

【0342】

マウス血中総RNAの調製。全血RNA研究のために、雄db/dbマウス (9週齢、The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine) を、各実験群についてn=8マウスを使用した実験のために使用した。マウスに、化合物72 (100 mg/kg, P.O; 用量体積5 ml/kg, 10%コリフォア中) または10%コリフォアを、1日1回ZT0 (午前7:00) に3日間投薬した (ZTはツァイトゲバータイムをいい、マウス施設内で日を刺激するために点灯された時間を示す)。最終日のZT7.5 (午後2:30) に、CO₂室息を使用して動物を安楽死させ、心穿刺によって心臓から血液を回収した。血液をRNALater液に総体積が1.5 mlとなるまで入れた。総RNAを、以下のようにAmbionマウスRibopure血中RNA単離キットAM1951を使用して調製した。試料を、3分間遠心分離し、上清を破棄した。2 mlの溶解液を添加し、ボルテックスし、1.5 mlチューブに移した後、数マイクロリットルの3M酢酸ナトリウムを添加した。溶解バッファーを、総体積が3.8 mlになるまで添加し、ボルテックスした。試料混合物を、1.5 ml酸性フェノール:ク

10

20

30

40

50

ロ口ホルムで抽出し、水相を回収した。0.5体積の100%エタノールの添加およびボルテックス後、試料をキット付属のフィルターカラムに通し、750マイクロリットルの洗浄バッファー1で洗浄した。フィルターを、750マイクロリットルの洗浄バッファー2/3を2回通過させて洗浄し、乾燥させた。RNAを、200マイクロリットルの分子生物学グレードの水(RNaseフリー)にて溶出させた。

【0343】

総RNAの定量。RediPlate 96 RiboGreen RNA定量キット(Invitrogen)のRediPlate検量線を、20 μ lの再構築RNA標準を180 μ lのRediPlate TEバッファー中に再構成したRediPlateウェルに移すことによって作成した。Omega Bio-Tek HP総RNAキットに類似するキットを使用し、50 μ l(マイクロリットル)の体積のRNaseフリー水で溶出した30~100mgの組織から調製した肝臓RNAについて、5 μ lの総RNAを195 μ lのRediPlate TEバッファーで希釈し(RNAを40倍希釈する)、混合した。5 μ lを195 μ lのTEバッファー中で再構成したRediPlateウェルに移し、室温で10分間インキュベートした後、標準および試料を有するウェルの蛍光強度を、励起設定480nmおよび発光設定520nmを使用し、ゲインを約70%に設定したTecan M200で読み取った。あるいは、励起488nmおよび発光525nmならびにカットオフ515nmにてFlexStation3を使用することができる。検量線をGraphPad Prismで作成し、試料の読み取り(未知)を、線形回帰分析を介して内挿し、RNA試料濃度を計算した。

【0344】

cDNAの調製。大容量cDNA逆転写キット(Invitrogen)の10 \times RTバッファー(40~70 μ l)、dNTP、およびランダムプライマーを氷上で解凍した。各試料(通常、0.5~4.0 μ g)について同量のインプットRNAを使用して、反応を、総体積40 μ lで構成した。適量の総RNAおよびNucleaseフリーH₂Oを混合して、総体積を20 μ lとした。各反応について4.2 μ lのRNaseフリーH₂O、2 μ lの10 \times RTバッファー、0.8 μ lの25 \times dNTP、および2 μ lランダムプライマーを使用してマスターミックスを作製した(任意選択的に、10%超を十分な体積を確保するために実施すべき総反応数に添加することができる)。逆転写酵素(1 μ l)を各反応物に添加し、ボルテックスせずに慎重に混合した。いくつかの二連の試料(総数の約10%)をRT(-)組に割り当て、これらの対照を含めるのに十分な逆転写酵素を欠くマスターミックスを調製した。マスターミックス(20 μ l)(またはRT(-)マスターミックス)を、20 μ lの固定インプットRNA試料に添加した。反応物を37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートし、85 $^{\circ}$ Cまで5分間加熱し、氷上に置いた。cDNA試料を、翌日までに使用する場合は4 $^{\circ}$ Cで保存し、またはより長い期間については-20 $^{\circ}$ Cで保存した。

【0345】

RT-PCR。PCR分析について、利用したキットはTaqMan(登録商標)Fast Universal Master Mix(2 \times), No AmpErase(登録商標)UNGであった。ABI7500で実施すべき反応について、2 μ lのcDNAテンプレートまたはRT(-)対照テンプレートを、各ウェルに入れた。実施されるべき各試料に対して1.0 μ lのTaqMan発現アッセイ(プライマー/プローブ)および7 μ lのヌクレアーゼフリーH₂Oを含むマスターミックスを作製し、18 μ lのマスターミックス+発現アッセイ+ヌクレアーゼフリーH₂Oを、各2 μ l試料に添加し、ピペティングによって混合した。プレートを密封し、スピンドウンし、ABI7500に負荷した。少なくとも1つのハウスキーピングmRNA発現アッセイ(例えば、GAPDH; Mm03302249_g1またはHs02758991_g1)を、評価すべき各RNA試料組中に含んだ。

【0346】

コア時計機能に及ぼすCryモジュレーター化合物72の影響を、糖尿病マウスおよび

10

20

30

40

50

非糖尿病マウスで試験した。17週齢の雄C57B1/6J DIOマウス(The Jackson Laboratory, Sacramento, CA)を、高脂肪食(HFD)で維持し、2週間の馴化後、糖尿病および肥満を繰り返すように処置した。3匹のマウスを、それぞれ5つの時点で化合物またはビヒクルで処置した。マウスに、ビヒクル(注射用水(WFI)または化合物72(50mg/kgを含むWFI)を、用量体積5ml/kg、BID(1日2回)、強制経口投与にて投薬した。合計で、各マウスは、一連の実験にわたって5回の投薬を受けた。マウスの体重を測定し、研究開始前の夕方に体重に基づいて各処置に無作為に割り当てた。3日目の午後3:00に開始し、ビヒクル処置群および化合物72処置群由来の動物群を、CO₂窒息を使用して安楽死させ、RNA調製のために50mgの肝臓、精巢上体脂肪、および骨格筋を切り出した。

10

【0347】

24時間にわたる概日性mRNAに及ぼす化合物72の影響も、正常なBalb/cマウスにおいて試験した。マウスは8週齢であり、Charles Riverから入手し、2週間順化させた。マウスへの投薬は、BIDで3日間、各動物について全部で7用量であり、最後の投薬は組織を得る12時間前であった。マウスに、ビヒクル(WFI)または化合物72(50mg/kgを含むWFI)を、用量体積5ml/kg、BID、強制経口投与にて投薬した。3日目の午後3:00に開始し、ビヒクル処置群および化合物72処置群由来の動物群を屠殺し、およそ50mgの肝臓、肺、腎臓、副腎、脾臓、精巢上体脂肪、および褐色脂肪組織を切り出し、RNALaterに入れた。

20

【0348】

ビヒクル処置57B1/6J DIOマウス由来のコア時計mRNAは、特徴的な概日性発現パターンを示した(図1)。しかし、化合物72で処置すると、C57B1/6J DIOマウスおよびBalb/cマウスの両方において24時間にわたってPer2 mRNAが抑制され、これらは、ZT8で最も減少し、24時間後のZT8で再度最も減少した(図1AおよびB)。Bmal1 mRNAは、両マウス系統においてZT8および元のZT0の32時間後の化合物72処置によって実質的に増加した。Bmal1転写物はまた、C57B1/6J DIOマウスにおいて顕著な時期の遅延を示し、Balb/cマウスにおいてより小さな程度の遅延を示した(図1CおよびD)。Cry1のmRNAは、暗期のその発現のピーク中に抑制された(図1EおよびF、影付きの領域)。ビヒクル処置したBalb/cマウスに対し、DIOマウスにおいて認められたビヒクル処置したCry1転写物の時期の前進は、その一部が、多数の日周パターンに及ぼす高脂肪食の既知の影響に起因し得る(Eckel-Mahanら(2013)Cell)。Cry1 mRNAと対照的に、Cry2のmRNAはビヒクル処置マウスにおいては日中にピークに達するが、C57B1/6J DIOマウスおよびBalb/cマウスの両方においては化合物72での処置によってこのmRNAが強く弱められた(図1GおよびH)。

30

【0349】

上記の同一の24時間研究では、糖新生遺伝子Pck1(PEPCK)およびG6Pc(グルコース6-ホスファターゼ触媒サブユニット)のmRNAの概日パターンは、C57B1/6J DIOマウスにおいてビヒクルに対し、化合物72によって実質的に変化した(図2AおよびC)。ビヒクル処置マウスは、他の研究において固形飼料摂取C57B1/6Jマウスについて認められたパターン(Hughesら(2009))よりも平らで時期が前進したパターンを示した。化合物72処置C57B1/6J DIOマウスは、これらの糖新生遺伝子の両方について早い夕方(ZT14)に発現ピークを示し、このピークは、固形飼料摂取マウスで認められたピーク発現時間(Hughesら(2009))に近い。Pck1およびG6Pcの発現の日周パターンは、Balb/cマウスよりもC57B1/6J DIOマウスにおいて、ビヒクルに対し化合物72によってより変化した(図2BおよびD)。

40

【0350】

複数のCryモジュレーター化合物である化合物72、化合物48、化合物9、および

50

化合物 57 の影響を、ICR マウスで試験した。マウスを、50 mg / kg の各化合物 (化合物 72、化合物 48、化合物 9、および化合物 57)、PO (経口投与)、5 ml / kg の用量体積で 4 日間、BID またはビヒクル対照で処置した。各化合物により、肝臓 *Per 2* 発現が抑制された (図 3 A)。化合物 48 での処置により *ZT 6* で *Bmal 1* mRNA が 8 倍増加になり、化合物 72 および化合物 9 で処置したマウスは 4 倍増加を示し、化合物 57 処置マウスでは少なくとも 2 倍増加を示した (図 3 B)。化合物 72、化合物 48、および化合物 9 はまた、*Cry 2* 転写物を減少させた (図 3 C)。

【 0351 】

全血中のコア時計遺伝子 mRNA レベルは、処置した被験体における化合物の影響を決定するための非侵襲性的な方法を提供し得る。雄 db / db マウス (9 週齢、The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine) を、各実験群について $n = 8$ で使用した。マウスに、化合物 72 (100 mg / kg, P.O; 用量体積 5 ml / kg, 10% コリフォア中) または 10% コリフォアを、1 日 1 回 *ZT 0* (午前 7 : 00) に 3 日間投薬した (*ZT* はツァイトゲーバータイムをいい、マウス施設内で日を刺激するために点灯された時間を示す)。最終日の *ZT 7.5* (午後 2 : 30) に、CO₂ 窒息を使用して動物を安楽死させ、心穿刺によって心臓から血液を回収した。RT-qPCR によるアッセイのために、RNA Later を含むチューブに全血を移した。

【 0352 】

D-box 結合タンパク質 *Dbp* は、概日様式で強く制御される。化合物 72 は、本研究において *Dbp* 遺伝子発現を統計的に有意に抑制し (図 4)、かかる化合物で処置したマウスにおける白血球が全生物におけるコア時計機構に及ぼす化合物の影響についての情報を提供することができることを証明した。かかる情報を、コア概日機構に影響を与える *Cry* モジュレーターおよび他の治療用薬剤の影響を評価するための診断マーカーまたはバイオマーカーとして使用してよい。

【 0353 】

コア時計機構と直接相互作用する化合物について、投薬時間は、その効果を最大にするのに極めて重要であり得る。db / db マウスを、単回用量の化合物 72 (50 mg / kg) を *ZT 0* または *ZT 10* のいずれかで投与することによって処置した。前者 (*ZT 0*) はマウス肝臓における *Cry 1* タンパク質および *Bmal 1* タンパク質のピークと一致し、後者 (*ZT 10*) は *Cry 1* および *Bmal 1* の最低点付近に対応する。肝臓組織をそれぞれについて 7.5 時間後に採取し、試料を RT-qPCR によってコア時計遺伝子 mRNA について試験した。化合物 72 が最低点と比較してピークでの時計 mRNA に及ぼす相対的影響が高かった (図 5)、前者付近の時間での投薬が時計機構により大きな影響を及ぼし、これにより、さらに、時計の代謝アウトプットにより大きな影響を及ぼし得る。

実施例 6 : 糖尿病マウスモデルにおける時計遺伝子発現のピークまたは最低点で投与した単回用量の化合物 72 の影響

【 0354 】

II 型糖尿病の db / db マウスモデルにおいてコア時計遺伝子 *Cry 1* / *Bmal 1* 発現のピークまたは最低点のいずれかで単回用量として投与した場合のグルコース代謝に及ぼす化合物 72 の影響を評価した。

【 0355 】

Lepr^{db} がホモ接合である雄 db / db マウス (6 週齢) を、The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine) から入手した。マウスは、正常な明 / 暗期サイクル (点灯 : 07 : 00 ~ 19 : 00 時) に収容した群であり、標準的なペレット状マウス用飼料および水を自由に利用させた。動物を、実験前に 2 週間これらの条件に慣れさせた。マウスを、*Cry 1* および *Bmal 1* の遺伝子発現のピークまたは最低点のいずれかで投薬する 2 つの研究アームに分けた。マウスに、ビヒクル (10% コリフォア、Sigma-Aldrich) または化合物 72 (50 mg / kg を含む 10% コリフォア水溶液) を、用量体積 5 ml / kg、QD、強制経口投与にて、Z

10

20

30

40

50

T0 (ピーク、午前7:00)またはZT10 (最低点、午後5:00)で1回投薬した。0日目に動物の体重を測定し、各群が類似の平均出発体重となるように処置群に無作為に割り当てた。ZT0に投薬したマウスを、午後10:30から一晩絶食させ、この時、マウスを清潔なケージに移し、12時間にわたって水を自由に利用させたが、飼料は与えなかった。ZT10に投薬したマウスを、同一の様式で午前8:30から絶食させた。研究当日に、投薬後、マウスの尾部の切開を、この手順によって起こり得る任意のストレスから回復させるために、空腹時血中グルコース測定の前2時間前に行った。動物由来の空腹時血中グルコース (FBG) を、午前10:30または午後8:30にAlphaTRAK血糖計 (Abbott Laboratories, USA) を使用して評価した。午前11:30 (ピーク投薬マウス) または午後9:30 (最低点投薬マウス) に、各動物に0.5 g/kgのグルコースを投薬し、次いで、血中グルコースを、グルコース負荷後、t = 15、30、60、90、および120分で測定した。最後の血液回収後に動物を死亡させ、他のエンドポイントの決定のために組織および血液を採取した。

10

【0356】

OGTT中に得た空腹時血中グルコース値およびグルコース測定値を平均し、グラフ化した (GraphPad Prism, GraphPad Software, La Jolla, CA)。各々の動物について曲線下面積 (AUC) を計算した。一元配置ANOVAを使用して統計分析を行った後、適切なポストテストを行った。p < 0.05の場合に有意性を認めた。データを、平均およびS.E.M.で示す。

【0357】

20

単回用量でのCry1およびBmal1の遺伝子発現のピークでのdb/dbマウスへの化合物72 (50 mg/kg, PO) の投与は、ビヒクル対照と比較してOGTT測定値に明らかな効果があるが (図6A)、しかし、最低点で投薬した場合は効果がなかった (図6B)。遺伝子発現のピークに投薬した動物のOGTTから計算したAUCは、化合物72での処置がグルコースエクスカージョン (glucose excursion) を14%減少させることを示した (74098 + / - 4194から63842 + / - 4318; 図7)。

実施例7: 糖尿病マウスモデルにおける7日間にわたる単回用量の化合物72の投与の影響

【0358】

30

II型糖尿病のdb/dbマウスモデルにおいて7日間にわたって単回用量を投与した場合のグルコース代謝およびインスリンレベルに及ぼす化合物72の影響を評価した。

【0359】

Lepr^{db}がホモ接合である雄db/dbマウス (6週齢) を、The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine) から入手した。マウスは、正常な明/暗期サイクル (点灯: 07:00 ~ 19:00時) に収容した群であり、標準的なペレット状マウス用飼料および水を自由に利用させた。動物を、実験前に2週間これらの条件に慣れさせた。マウスに、ビヒクル (10% コリフォア、Sigma-Aldrich) または化合物72 (50 mg/kgを含む10% コリフォア水溶液) を、用量体積5 ml/kg、QD、強制経口投与にて、ZT0 (午前7:00) に7日間投薬した。0日目にマウスの体重を測定し、各群が類似の平均出発体重となるようにいずれかの処置群に無作為に割り当てた。エンドポイント測定前の夕方午後10:30に、マウスを清潔なケージに移し、空腹時血中グルコース測定前の12時間にわたって水を自由に利用させたが、飼料は与えなかった。研究最終日に、動物に通常通り投薬し、次いで、尾部の切開を、この手順によって起こり得る任意のストレスから回復させるために、空腹時血中グルコース測定の前2時間前に行った。動物由来の空腹時血中グルコース (FBG) を、午前10:30にAlphaTRAK血糖計 (Abbott Laboratories, USA) を使用して評価した。FBG測定後、尾部ミルクング技術 (milkning technique) を使用して、各マウスから毛細管に血液を回収した。毛細管をヘマトクリット (BD Triac 0200) で遠心分離し、得られた血漿をエッペンドル

40

50

フに移した。t = 0 時間とラベルしたこの試料を、その後インスリンを測定できるように - 80 で凍結した。午前 11 : 30 に、各動物に 0 . 5 g / k g のグルコースを投薬し、次いで、血中グルコースを、グルコース負荷後 t = 15、30、60、90、および 120 分で測定した。OGTT の終了後、上記のように t = 2 時間でのインスリン決定のために血液を回収した。最後の血液回収後に動物を死亡させ、他のエンドポイントの決定のために組織および血液を採取した（他所に詳述）。化合物 72 で処置した動物由来の血漿および肝臓組織を、LC / MS / MS を使用して化合物レベルを測定し、既知の化合物量の検量線と比較するために、CRO に委託した。

【0360】

OGTT 中に得た空腹時血中グルコース値およびグルコース測定値を平均し、グラフ化した (GraphPad Prism, GraphPad Software, La Jolla, CA)。各々の動物について曲線下面積 (AUC) を計算した。血漿インスリンレベルを、超高感度インスリン ELISA (ALPCO, Salem, NH) を使用して決定した。HOMA - IR (インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価) を、以下の式を使用して計算した: $(FPI (\mu U / L) \times FPG (mmol / L)) / 22.5$ (式中、FPI および FPG は、それぞれ空腹時血漿インスリンおよび空腹時血漿グルコースを示す)。インスリンデータを、GraphPad Prism 形式でも示した。一元配置 ANOVA を使用して統計分析を行った後、適切なポストテストを行った。p < 0 . 05 の場合に有意性を認めた。データを、平均および S . E . M . で示す。

【0361】

db / db マウスへの化合物 72 (50 mg / kg, PO) の 7 日間の投与により、ビヒクル対照と比較して FBG が有意に減少した (484 . 9 + / - 34 . 37 mg / dL から 385 . 0 + / - 29 . 69 mg / dL ; 図 8 A)。一連の OGTT 測定中、化合物 72 処置動物は、ビヒクル対照群より低かった (図 8 B)。OGTT から計算した AUC は、化合物 72 投与によってグルコースエクスカッションが有意に減少したことを示した (54845 + / - 4112 から 35942 + / - 3192 ; 図 8 C)。

【0362】

t = 0 および t = 2 時間で採取した試料から血漿インスリンを測定し、図 9 A に示す。インスリンは、化合物 72 での処置によって t = 0 および t = 2 時間の両時点でそれぞれ 20% および 21% 減少した (それぞれ、4 . 70 + / - 0 . 76 から 3 . 78 + / - 0 . 69 ng / mL および 3 . 17 + / - 0 . 67 から 2 . 53 + / - 0 . 50 ng / mL)。HOMA - IR (インスリンに対する再感作の指標) は、139 . 91 + / - 26 . 57 から 93 . 69 + / - 23 . 60 単位に 33% 減少した (図 9 B)。

【0363】

化合物 72 の化合物レベルを研究終了時に採取した試料から評価し、比較目的のために実施例 3 に記載の Per 2 アッセイから決定した EC₅₀ 値と共に図 10 に示す。化合物 72 は、最後の投薬からおよそ 8 時間後に血漿中および肝臓中の両方で見出された (血漿 : 0 . 53 + / - 0 . 03 μM ; 肝臓 : 0 . 67 + / - 0 . 05 μM , 平均および S . E . M として示す)。両方の場合、化合物レベルは、化合物 72 について決定した Per 2 EC₅₀ 値よりもわずかに高かった (0 . 4 μM ; それぞれ、血漿および肝臓における EC₅₀ 値の 1 . 3 倍および 1 . 7 倍)。

実施例 8 : 糖尿病マウスモデルにおける漸増投薬量の化合物 72 の影響

【0364】

II 型糖尿病の db / db マウスモデルにおけるグルコース代謝およびインスリンレベルに及ぼす 7 日間にわたって投与した漸増用量の化合物 72 の影響を評価した。

【0365】

Lepr^{db} がホモ接合である雄 db / db マウス (5 週齢) を、The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine) から入手した。マウスは、正常な明 / 暗期サイクル (点灯 : 07 : 00 ~ 19 : 00 時) に収容した群であり、標準的なペレット状マウス用飼料および水を自由に利用させた。動物を、実験前に 2 週

10

20

30

40

50

間これらの条件に慣れさせた。マウスに、ビヒクル(10%コリフォア、Sigma-Aldrich)または10、50、もしくは100mg/kgの化合物72(10%コリフォア水溶液中)を、用量体積5ml/kg、QD、強制経口投与にて、ZT0(午前7:00)で7日間投薬した。実施した実験方法は、実施例11に詳述の実験方法と同一であった。化合物72で処置した動物由来の血漿および肝臓組織中の化合物レベルを、LC/MS/MSを使用して測定し、既知の化合物量の検量線と比較した。

【0366】

db/dbマウスへの漸増用量での7日間の化合物72の投与により、ビヒクル対照群と比較して、50および100mg/kgで空腹時血中グルコースレベルが減少したが、これは統計的有意性に到達しなかった(ビヒクル対照: 491.0 ± 51.30 mg/dL、50mg/kg: 402.8 ± 25.25 mg/dL、100mg/kg: 420.7 ± 26.44 mg/dL; 図11A)。10mg/kgの用量で投与した化合物72は、空腹時血中グルコースレベルの減少を示さなかった(503.5 ± 49.68 mg/dL)。一連のOGTT測定中で、化合物72で処置した動物は、グルコース負荷後の動物由来のグルコースエクスカッションに対して用量依存性の影響を示した(図11B)。OGTTから計算した曲線下面積は、化合物72の投与により用量依存様式でグルコースAUCが減少し、100mg/kgで最も有意であることを示していた(ビヒクル: 46088 ± 3303 、10mg/kg: 39771 ± 4244 、50mg/kg: 35527 ± 3215 、100mg/kg: 28499 ± 3079 ; 図11C)。

【0367】

t = 0およびt = 2時間で採取した試料の血漿インスリンを測定し、図12Aに示す。インスリンは、100mg/kgで投薬した場合に化合物72での処置によってt = 0で減少した(5.68 ± 0.43 から 4.63 ± 0.17 ng/mL(それぞれ、ビヒクルおよび100mg/kg群))。HOMA-IRは、化合物72の投与後に用量依存様式で減少した(ビヒクル: 169.3 ± 18.41 、10mg/kg: 172.7 ± 16.61 、50mg/kg: 149.2 ± 16.49 、100mg/kg: 111.9 ± 9.02 単位; 図12B)。100mg/kgで、化合物72の影響は有意であった(ビヒクル対照群と比較して34%減少)。

【0368】

化合物72の化合物レベルを研究終了時に採取した試料から評価し、比較目的のためにPer2 EC₅₀値(実施例3に記載)と共に図13に示す。化合物72は、最後の投薬からおよそ8時間後に血漿中および肝臓中の両方で見出され、曝露レベルは投与した用量の増加に対して増加した(血漿、10mg/kg: 0.09 ± 0.01 μM; 50mg/kg: 0.57 ± 0.03 μM; 100mg/kg: 1.22 ± 0.17 μM; 肝臓、10mg/kg: 0.12 ± 0.01 μM; 50mg/kg: 0.78 ± 0.06 μM; 100mg/kg: 1.81 ± 0.22 μM)。血漿および肝臓の両方において、曝露レベルは、それぞれ、血漿および肝臓におけるPer2 EC₅₀値の、50mg/kgで1.4倍および1.95倍、ならびに100mg/kgで3倍および4.5倍であった。

実施例9：糖尿病マウスモデルにおける漸増投薬量の化合物9の影響

【0369】

II型糖尿病のdb/dbマウスモデルにおけるグルコース代謝およびインスリンレベルに対する7日間にわたって投与した漸増用量の化合物9の影響を評価した。

【0370】

Lepr^{db}がホモ接合である雄db/dbマウス(5週齢)を、The Jackson Laboratory(Bar Harbor, Maine)から入手した。マウスは、正常な明/暗期サイクル(点灯: 07:00~19:00時)に収容した群であり、標準的なペレット状マウス用飼料および水を自由に利用させた。動物を、実験前に2週間これらの条件に慣れさせた。マウスに、ビヒクル(10%コリフォア、Sigma-A

10

20

30

40

50

ldrich)または30、100、もしくは300 mg/kgの化合物9 (Compound 9)、または30 mg/kgのロシグリタゾン (10%コリアフォア水溶液中)を、用量体積5 ml/kg、QD、強制経口投与にて、ZT0 (午前7:00)で7日間投薬した。ロシグリタゾンは、陽性対象として使用した抗糖尿病治療用薬剤である。実施した実験方法は、実施例11に詳述の実験方法と同一であった。化合物9で処置した動物由来の血漿および肝臓組織中の化合物レベルを、LC/MS/MSを使用して測定し、既知の化合物量の検量線と比較した。

【0371】

db/dbマウスへの漸増用量での7日間の化合物9の投与により、ビヒクル対照群と比較して100 mg/kgで空腹時血中グルコースレベルが減少したが (492.8 + / - 48.07から403.1 + / - 39.73 mg/dL; 図14A)、全体的に見て、統計的に有意な効果は認められなかった。30および100 mg/kgの用量で投与した化合物9は、OGTT中のグルコースレベル測定値の用量依存性の減少が認められたが、試験した最高用量300 mg/kgでは効果は増加しなかった (図14B)。OGTTから計算した曲線下面積は、化合物9の投与により用量依存様式でグルコースAUCが減少し、100および300 mg/kgの両方で有意であることを示していた (ビヒクル: 56046 + / - 3204、30 mg/kg: 44442 + / - 3895、100 mg/kg: 33643 + / - 4822、300 mg/kg: 33650 + / - 4688; 図8C)。グルコースAUCは、ビヒクル対照群より、それぞれ、30、100、および300 mg/kgで21%、40%、および40%減少した。動物モデルの陽性対象として使用したロシグリタゾンは、空腹時血中グルコース (492.8 + / - 48.07から280.4 + / - 13.66 mg/dL; 図14A) およびグルコースAUC (56046 + / - 3204から11502 + / - 2118単位; 図14C)を有意に障害した。

【0372】

t = 0およびt = 2時間で採取した試料から血漿インスリンを測定し、図15Aに示す。インスリンは、化合物9での処置後、t = 0 (ビヒクル: 14.89 + / - 2.93、30 mg/kg: 10.94 + / - 1.62、100 mg/kg: 7.71 + / - 1.26、300 mg/kg: 10.54 + / - 1.6 ng/mL) およびt = 2時間 (ビヒクル: 7.44 + / - 0.92、30 mg/kg: 5.76 + / - 0.11、100 mg/kg: 3.70 + / - 0.29、300 mg/kg: 4.01 + / - 0.44 ng/mL)の両方で減少した。HOMA-IRは、化合物9の投与後に用量依存様式で減少したが、このエンドポイントにおいて300 mg/kgの化合物の影響はより低かった (ビヒクル: 438.8 + / - 87.88、30 mg/kg: 289.9 + / - 24.40、100 mg/kg: 175.3 + / - 27.52、300 mg/kg: 301.4 + / - 52.66単位; 図15B)。100 mg/kgでは、化合物9の効果は有意であった (ビヒクル対照群と比較して60%減少)。ロシグリタゾンは、t = 0およびt = 2時間でインスリンレベルを減少させ (それぞれ、3.05 + / - 0.14および2.28 + / - 0.08 ng/mLへ; 図15A)、HOMA-IRも有意に減少させた (50.58 + / - 3.52単位へ、図15B)。

【0373】

化合物9の組織レベルを、研究終了時に採取した肝臓試料から評価し、比較目的のためにPer2 EC₅₀値と共に図16に示す。化合物9は、最後の投薬からおよそ8時間後に血漿中および肝臓中 (plasma liver)で見出され、曝露レベルは30 mg/kg ~ 100 mg/kgの間で投与した用量の増加に対して増加した。300 mg/kgでの曝露レベルは、薬物の蓄積を示していた (予想される3倍よりもむしろ7.1倍の増加)。30、100、または300 mg/kgの化合物9を投与した動物の肝臓試料中の化合物レベルは、それぞれ、0.19 + / - 0.02 μM、0.67 + / - 0.05 μM、および4.77 + / - 1.06 μMであった。30 mg/kgの化合物9の投与後の肝臓曝露レベルはPer2 EC₅₀値のおよそ1/1.6 (0.3 μM)であり、100 mg/kgおよび300 mg/kgでのレベルはそれぞれ2.2倍および15.9倍

10

20

30

40

50

であった。

実施例 10：食餌誘導性肥満マウスモデルにおける化合物 72 の影響

【0374】

II 型糖尿病の食餌誘導性肥満 (DIO) マウスモデルにおける化合物 72 の影響を試験した。

【0375】

雄 C57/B16J DIO マウスを、The Jackson Laboratory (Sacramento, CA) から入手した。マウスは、正常な明/暗期サイクル (点灯: 07:00 ~ 19:00 時) に収容した群であり、高脂肪食 (D12492 (60 kcal% 脂肪)、Research Diets, Inc.) および水を自由に利用させた。動物を、実験前に少なくとも 2 週間これらの条件に慣れさせ、およそ 24 週齢で使用した。マウスに、ビヒクル (10% コリフォア、Sigma-Aldrich)、化合物 72 (100 mg/kg を含む 10% コリフォア水溶液)、またはロシグリタゾン (30 mg/kg を含む 10% コリフォア水溶液) を、用量体積 5 ml/kg、QD、強制経口投与にて、ZT0 (午前 7:00) で 7 日間投薬した。ロシグリタゾンは、陽性対象として使用した抗糖尿病治療用薬剤である。0 日目にマウスの体重を測定し、各群が類似の平均出生体重となるようにいずれかの処置群に無作為に割り当てた。エンドポイント測定前の夕方午後 10:30 に、マウスを清潔なケージに移し、空腹時血中グルコース測定前の 12 時間にわたって水を自由に利用させたが、飼料は与えなかった。研究最終日に、動物に通常通り投薬し、次いで、尾部の切開を、この手順によって起こり得る任意のストレスから回復させるために、空腹時血中グルコース測定の前 2 時間前に行った。動物由来の空腹時血中グルコース (FBG) を、午前 10:30 に AlphaTRAK 血糖計 (Abbott Laboratories, USA) を使用して評価した。FBG 測定後、尾部ミルキング技術を使用して、各マウスから毛細管に血液を回収した。毛細管をヘマトクリット (BD Triac 0200) で遠心分離し、得られた血漿をエッペンドルフに移した。t = 0 時間とラベルしたこの試料を、その後インスリンを測定できるように -80 で凍結した。午前 11:30 に、各動物に 1.5 g/kg のグルコースを投薬し、次いで、血中グルコースを、グルコース負荷後 t = 15、30、60、90、および 120 分に測定した。OGTT の終了後、上記のように t = 2 時間でのインスリン決定のために血液を回収した。最後の血液回収後に動物を死亡させ、他のエンドポイントの決定のために組織および血液を採取した。

【0376】

OGTT 中に得た空腹時血中グルコース値およびグルコース測定値を平均し、グラフ化した (GraphPad Prism, GraphPad Software, LA Jolla, CA)。各々の動物について曲線下面積 (AUC) を計算した。血漿インスリンレベルを、超高感度インスリン ELISA (ALPCO, Salem, NH) を使用して決定した。HOMA-IR (インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価) を、以下の式を使用して計算した: $(FPI (\mu U/L) \times FPG (mmol/L)) / 22.5$ (式中、FPI および FPG は、それぞれ空腹時血漿インスリンおよび空腹時血漿グルコースを示す)。インスリンデータを、GraphPad Prism 形式でも示した。一元配置 ANOVA を使用して統計分析を行った後、適切なポストテストを行った。p < 0.05 の場合に有意性を認めた。データを、平均および S.E.M. で示す。

【0377】

C57/B16J DIO マウスへの化合物 72 (100 mg/kg, PO) の 7 日間の投与により、ビヒクル対照と比較して空腹時血中グルコースレベルが有意に減少した (237.2 ± 15.29 mg/dL から 177.1 ± 8.28 mg/dL; 図 17A)。一連の OGTT 測定中、化合物 72 で処置した動物はビヒクル対照群よりはるかに低かった (図 17B)。OGTT から計算した AUC は、化合物 72 の投与によってグルコースエクスカッションが有意に減少したことを示した (31511 ± 1670 から 17055 ± 769.1; 図 17C)。動物モデルの陽性対象として使用したロシ

10

20

30

40

50

グリタゾン、空腹時血中グルコースを $153.9 \pm 5.05 \text{ mg/dL}$ に、グルコースAUCを 11500 ± 1104 単位に減少させた。

【0378】

t = 0 および t = 2 時間で採取した試料から血漿インスリンを測定し、図18Aに示す。インスリンは、t = 0 (ビヒクル: 5.00 ± 0.92 、 100 mg/kg : 3.12 ± 0.24 、 ng/mL) および t = 2 時間 (ビヒクル: 4.82 ± 0.60 、 100 mg/kg : 2.88 ± 0.21 ng/mL) の両方において化合物72での処置後に減少した。HOMA-IRは、化合物72投与後に有意に減少した (ビヒクル: 70.76 ± 11.30 、 100 mg/kg : 32.54 ± 3.37 単位; 図18B)。ロシグリタゾン (30 mg/kg) は、t = 0 および t = 2 時間でインスリンを減少させ (それぞれ、 2.70 ± 0.12 および 2.30 ± 0.06 ng/mL へ)、HOMA-IRを有意に減少させた (24.60 ± 1.42 単位へ)。

10

実施例11: ラットにおけるコルチゾン誘導性インスリン抵抗性の発症に及ぼす化合物72の影響

【0379】

コルチゾンのラットへの6日間の反復投与により、血漿インスリンおよびグルコースの有意な上昇に関連する有意な体重増加を誘導する。これらの影響は、11-HSD1活性によって生成されたコルチゾールによって媒介される。グルココルチコイド受容体拮抗薬、例えばミフェプリストンは、インスリン抵抗性に及ぼすコルチゾールの影響を改善する。これらの実験の目的は、ラットにおけるコルチゾン誘導性インスリン抵抗性の発症に及ぼす化合物72の影響を決定することであった。

20

【0380】

動物に、試験化合物と組み合わせたコルチゾン (30 mg/kg 、皮下、1日1回) を6日間投薬し、次いで、最後のコルチゾン投薬から27時間後に死亡させた。参照基準 (ミフェプリストン) も含めた。コルチゾン21-アセテート (Sigma C-3130) をRenaSciから入手し、1%メチルセルロースの最終懸濁物として用量体積 5 mL/kg で皮下経路にて投与した。化合物72 (50 mg/kg を含む10%コリフォア水溶液) を、QDで用量体積 5 mL/kg を使用して強制経口投与によって投薬した。ミフェプリストン (Sigma M8046) を、RenaSciから入手した。

【0381】

グルコースおよびインスリンの決定を、12時間の絶食後 (最後のコルチゾン投薬のおよそ27時間後) に尾静脈出血から得た血漿試料に対して行った。次いで、動物を死亡させ、終末期 (心臓) 血液試料を採取し、この血液から血漿を調製した。

30

【0382】

34匹の雄Sprague Dawleyラット (体重範囲 $200 \sim 250 \text{ g}$) を、Charles River, Margate, Kent, UKから取り寄せた。ラットは、正常な明/暗期サイクル (点灯: $07:00 \sim 19:00$ 時) に収容した群であり、標準的なペレット状ラット用飼料および水道水を常に自由に利用させた。動物を、実験前に2週間これらの条件に慣れさせた。その後、動物に、t = 0 時間 ($07:00$) に1日1回ビヒクルを投薬する3日間のベースライン期間を施した。この手順は、研究におけるストレスに関連する影響の発生率を減少させることが見出されている。以下の表2に示すように、全薬物を6日間投与した。体重を、 $07:00$ (t = 0 時間) の投薬開始直前に記録した。コルチゾンを、皮下経路 (sc) によって投与し、t = 0 時間でのコルチゾン投与の直後に化合物72およびミフェプリストンを強制的に (via gavage) 経口投与した。

40

【表2】

表2

群	処置(t=0時間; 07:00)		n
A	ビヒクル(1%メチルセルロース; 5 ml/kg sc)	ビヒクル(5 ml/kg po)	8
B	コルチゾン(30 mg/kg sc)	ビヒクル(5 ml/kg po)	8
C	コルチゾン(30 mg/kg sc)	化合物72(50 mg/kg po)	8
D	コルチゾン(30 mg/kg sc)	ミフェプリストン(30 mg/kg po)	8

10

【0383】

投薬6日目に、ラットを、22:30(7日目終了と一致するように調節)から12時間絶食させた。7日目に、ラットに、ビヒクルを投与したがコルチゾン(sc)を投与せず、その後、ビヒクル/化合物72/ミフェプリストンを通常通り07:00に経口投与した。7日目の10:30(コルチゾンの最終投薬から27時間後)に、血液試料(300 μ l)を、外側尾静脈からEDTAを含むチューブ(Sarstedt 16.444)に採取した。血液を遠心分離し、得られた血漿アリコートは-75で保存した。動物をCO₂窒息およびその後の頸椎脱臼によって安楽死させた。終末期血液(およそ10ml)を、心穿刺によってEDTAを含むチューブ(Sarstedt 5ml 32.332)に回収し、次いで、遠心分離し、血漿を-75で保存した。尾静脈血漿を、グルコース(n=2)については市販の臨床試薬(Thermoelectron Infinityグルコース試薬(TR15421))を使用し、インスリン(n=1)についてはMercoDia超高感度ラットインスリンラットELISA(10-1251-10)を使用して分析した。

20

【0384】

血漿グルコースおよび血漿インスリンを、因子としての処置ならびに共変量としての採血の順序(bleeding order)およびベースライン体重を使用したロバスト回帰または一般線形モデルによって分析した。適切な場合、対数変換を使用した。適切な多重比較検定(両側)を使用して、ビヒクル群およびコルチゾン群由来の有意差を決定した。P<0.05を統計的に有意と見なした。

30

【0385】

ラットへの化合物72の投与により、コルチゾン投与による処置に原因する血漿グルコースおよび血漿インスリンの増加量が有意に減少した。血漿グルコースレベルは、コルチゾンでの処置後に6.28+/-0.30mMから10.17+/-0.51mMへ増加し、化合物72(50mg/kg)によって8.55+/-0.3mMへ有意に減少した(p<0.01;平均およびS.E.M)。血漿インスリンレベルは、コルチゾン処置の際に0.70+/-0.11ng/mLから8.19+/-0.91ng/mLへ増加し、化合物72(50mg/kg)によって5.24+/-1.11ng/mLへ減少した(p<0.05;データを平均およびS.E.Mとして示す;図19)。動物モデルの陽性対象として使用したミフェプリストンは、血漿グルコースおよび血漿インスリンを、それぞれ、7.43+/-0.27ng/mLおよび3.62+/-0.29ng/mLへ有意に減少させた。

40

【0386】

HOMA-IR値を化合物9に記載のように計算し、データを図20に示す。コルチゾン処置により、ビヒクルと比較してHOMA-IRが95.57+/-11.4単位へ増加した:ビヒクル対照群(5.27+/-1.04単位)。化合物72(50mg/kg)およびミフェプリストンの投与により、それぞれ、インスリン抵抗性ラットにおけるHOMA-IR値が56.94+/-11.18単位および29.99+/-2.54単位へ有意に減少した。

50

実施例 12 : 化合物 9 および化合物 72 の薬物動態学的 (PK) 分析

【0387】

雄 ICR マウス (体重 30 ~ 40 g、Charles River Laboratories) を、各実験群について n = 3 マウスを用いた実験のために使用した (研究用に合計 27 匹)。マウスに、Cry モジュレーターである化合物 9 または化合物 72 (50 mg / kg, P.O; 用量体積 5 ml / kg, 10 % コリフォア中) を投薬した。血液および肝臓組織を、投与後以下の時点で回収した: 15、30、60、90 分間、3、6、12、および 24 時間。動物の対照群 (T0) も試料採取した。動物を、CO₂ を使用して安楽死させ、心穿刺を使用して心臓から血液を回収し、EDTA チューブに移し、次いで、5400 rpm にて 4 で 5 分間遠心分離した。得られた血漿を、ドライアイスを使用して凍結し、次いで、アッセイの準備ができるまで -80 で保存した。肝臓組織を各動物から取り出し、0.5 g をエッペンドルフに回収し、凍結し、薬物動態学的測定のために委託した。各動物由来の血漿および肝臓組織を、LC / MS / MS を使用して化合物レベルを測定し、ならびに血漿中および肝臓中の両方における既知の化合物量の検量線と比較するために、CRO に委託した。生データを、WinNonLin を使用して PK パラメータ (C_{max}、T_{max}、半減期 $t^{1/2}$ 、MRT (平均滞留時間)、AUC (曲線下面積) - (0 - 最終および外挿率) について分析した。

10

【0388】

雄 SD ラット (体重 250 ~ 300 g、Charles River Laboratories) を、各実験群について n = 4 ラットを用いた実験のために使用した。ラットに、化合物 72 (50 mg / kg, P.O; 用量体積 5 ml / kg, 10 % コリフォア中) を投薬した。投与後以下の時点で血液を回収した: 15、30、60、90 分間、3、6、12、および 24 時間。投薬前の試料も回収した。Reset での送達前に Charles River の技術スタッフによって動物にカニューラ処理を行った。全血 (0.3 ml) を、各時点で右総頸静脈中のカニューラから回収した。全血を EDTA チューブに移し、次いで、5400 rpm にて 4 で 5 分間遠心分離した。得られた血漿を、ドライアイスを使用して凍結し、次いで、アッセイの準備ができるまで -80 で保存した。0.9 % 塩化ナトリウム (0.3 ml) を、各採血後の流動液の補充のために投与した。0.1 ml のヘパリンナトリウム (500 IU / ml) を、12 時間の時点でロック溶液として使用した。試料を上記のようにアッセイした。表 3 および 4 は、分析結果をまとめている。

20

30

【表3】

表3
化合物9および化合物72のPKパラメータ

化合物	試料	動物	PK特性						
			Cmax (ng/ml)	Tmax (時間)	半減期 T1/2 (時間)	MRT (0-最 終, 時 間)	MRT (0-最終; ng. 時間 /mL)	AUC (合計; ng. 時間 /mL)	AUC 外挿 率
化合物9	血漿	マウス	893	0.25	3.18	3.92	1920	1930	0.564
化合物9	肝臓	マウス	33000	0.25	3.12	1.50	26800	26800	0.142
化合物72 *	血漿	マウス	1149 +/- 108.7	0.25 - 0.5	3.13+/- 0.24	5.30+/ - 0.39	4158 +/- 249.7	4236 +/- 264.1	1.74 +/- 1.20
化合物72 *	肝臓	マウス	7890 +/- 972.6	0.25 - 0.5	3.40+/- 0.28	4.74+/ - 0.51	17822 +/- 2187	17961 +/- 2184	0.85 +/- 0.24
化合物72	血漿	ラット	7098	1.7	1.87	4.94	57933	57952	3.3

10

20

【0389】

* は、4回の実験由来のデータを示し、平均およびS.E.Mとして示す。

【表4】

表4
非結合曝露データ

化合物	Cmax (血漿)	Cmax UB (血漿)	Cmax (肝臓)	Cmax UB (肝臓)	総血漿 AUC	非結合 血漿 AUC	総肝臓 AUC	非結合 肝臓 AUC
	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	AUC (0-最 終)	AUC (0-最 終)	AUC (0-最 終)	AUC (0-最 終)
化合物9	893	26.8	33000	990	1910	57	26800	804
化合物72 (m)*	1149 +/- 108.7	41.93 +/- 3.97	7890 +/- 972.6	288.0 +/- 35.51	4158 +/- 249.7	151.5 +/- 9.11	17822 +/- 2187	650.5 +/- 79.81
化合物72 (r)	7098	277			57933	2259		

30

40

【0390】

* は、4回の実験由来のデータを示し、平均およびS.E.Mとして示す。

実施例13：食餌誘導性肥満マウスモデルにおける漸増投薬量の化合物72の影響

【0391】

50

II型糖尿病の食餌性肥満(DIO)マウスモデルにおける漸増用量の化合物72の影響を評価した。

【0392】

雄C57/B16J DIOマウスを、The Jackson Laboratory (Sacramento, CA)から入手した。マウスは、正常な明/暗期サイクル(点灯:07:00~19:00時)に収容した群であり、高脂肪食(D12492(60kcal%脂肪)、Research Diets, Inc.)および水を自由に利用させた。動物を、実験前に少なくとも2週間これらの条件に慣れさせ、およそ26週齢で使用した。マウスに、ピヒクル(10%コリフォア、Sigma-Aldrich)、化合物72(10、30、または100mg/kgを含む10%コリフォア水溶液)、またはロシグリタゾン(30mg/kgを含む10%コリフォア水溶液)を、用量体積5ml/kg、QD、強制経口投与にて、ZT0(午前7:00)で7日間投薬した。実施した実験方法は、実施例10に詳述の実験方法と同一であった。

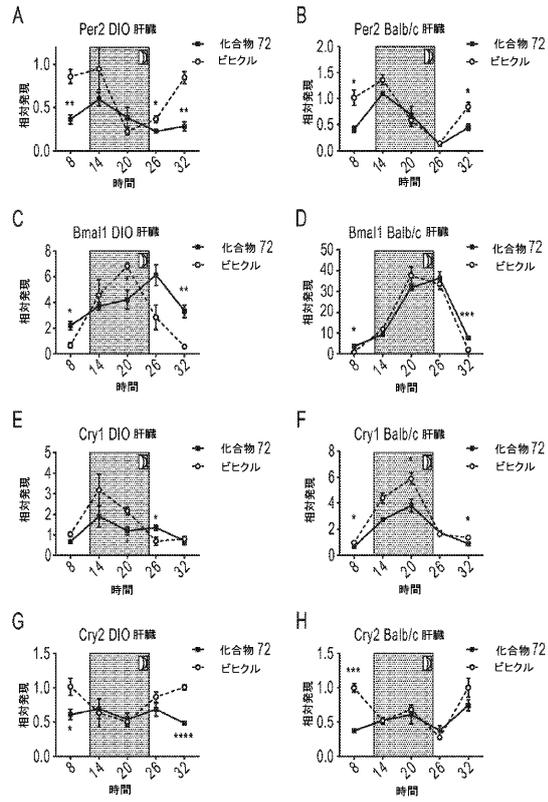
10

【0393】

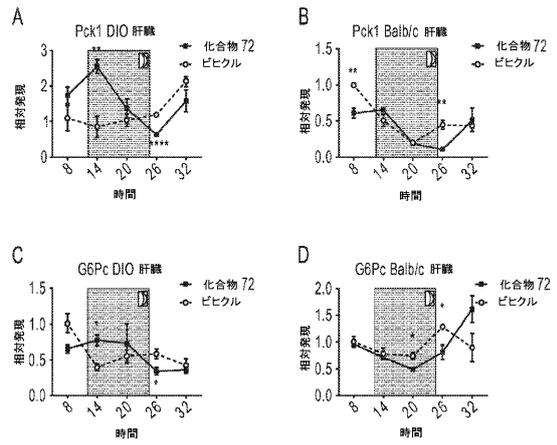
C57/B16J DIOマウスへの漸増用量での7日間の化合物72の投与により、ピヒクル対照と比較して空腹時血中グルコースレベルを減少させ、100mg/kgで有意に到達した(ピヒクル対照:226.9+/-13.11mg/dL、10mg/kg:206.8+/-8.36mg/dL、30mg/kg:197.5+/-12.06mg/dL、100mg/kg:176.3+/-7.83mg/dL、図22A)。一連のOGTT測定中、化合物72で処置した動物は、グルコース負荷後のグルコースエクスカージョンの減少を示した(図22B。OGTTから計算した曲線下面積は、化合物72の投与によってグルコースAUCが減少し、30および100mg/kgで有意性が証明されたことを示した(ピヒクル:26090+/-1917、10mg/kg:22563+/-1224、30mg/kg:19033+/-1934、100mg/kg:19502+/-2404単位;図22C)。動物モデルの陽性対象として使用したロシグリタゾンは、空腹時血中グルコース(226.9+/-13.11から161.1+/-8.06mg/dL;図22A)およびグルコースAUC(26090+/-1917から9858+/-1281単位;図22C)を有意に阻害した。

20

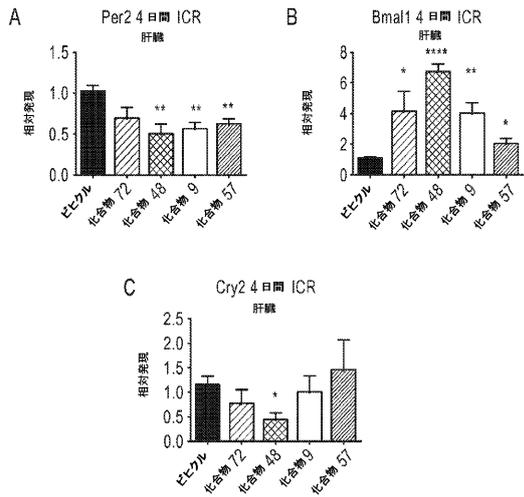
【 図 1 】
Figure 1



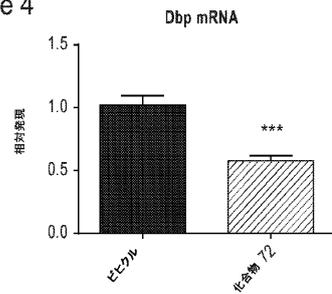
【 図 2 】
Figure 2



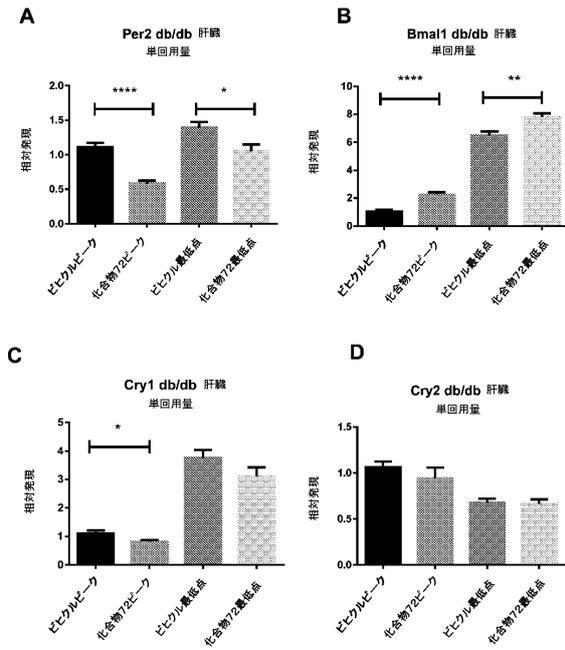
【 図 3 】
Figure 3



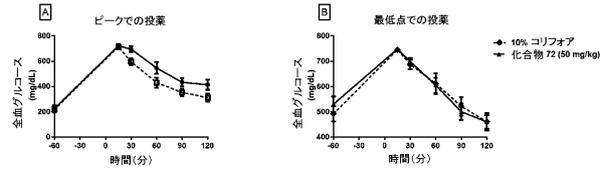
【 図 4 】
Figure 4



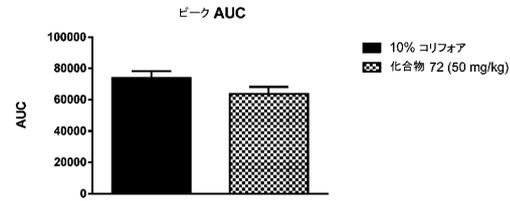
【 図 5 】
Figure 5



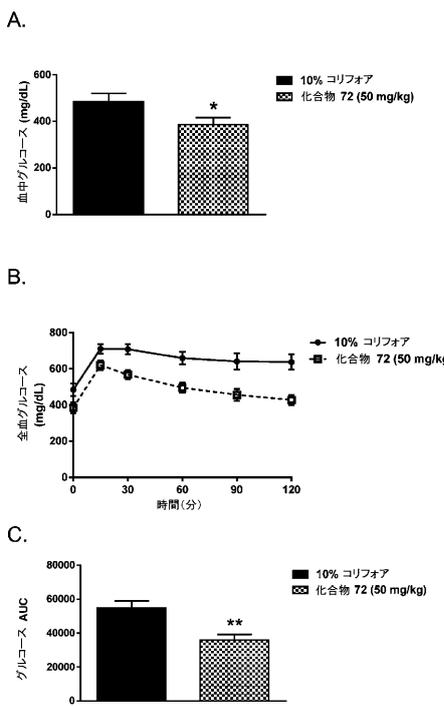
【 図 6 】
Figure 6



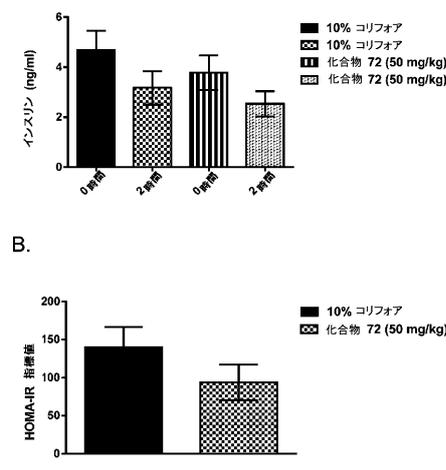
【 図 7 】
Figure 7



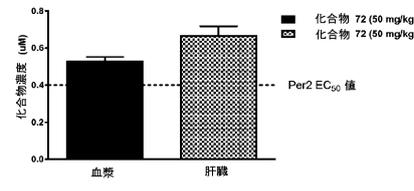
【 図 8 】
Figure 8



【 図 9 】
Figure 9

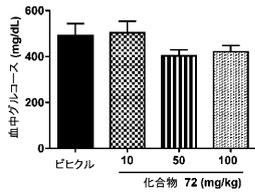


【 図 10 】
Figure 10

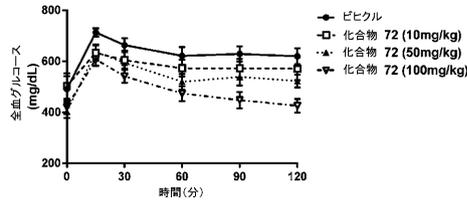


【 図 1 1 】

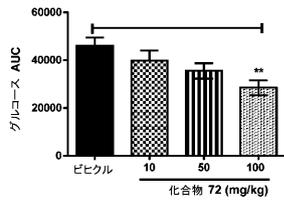
Figure 11
A



B

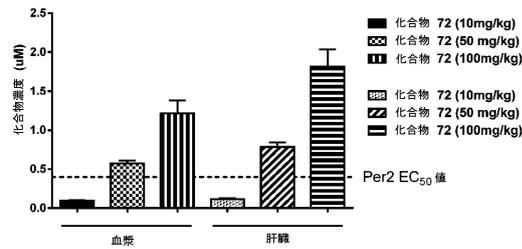


C



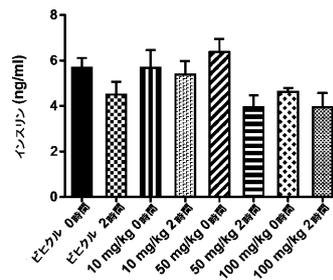
【 図 1 3 】

Figure 13

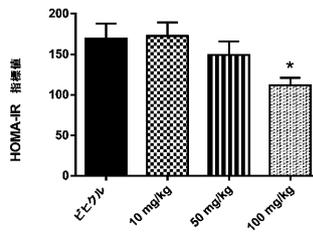


【 図 1 2 】

Figure 12
A

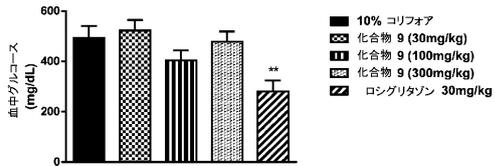


B

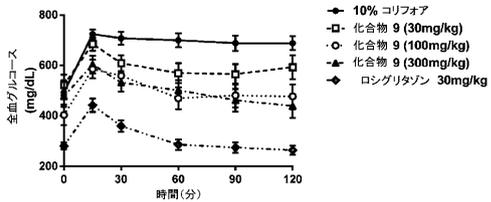


【 図 1 4 】

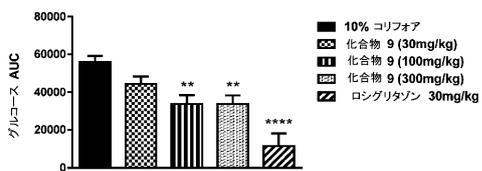
Figure 14
A



B

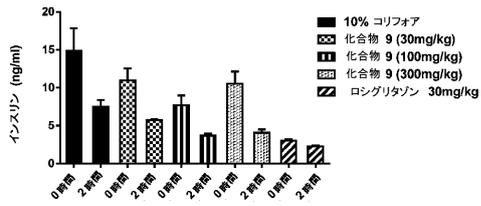


C

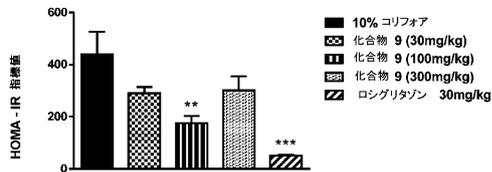


【 15 】

Figure 15
A

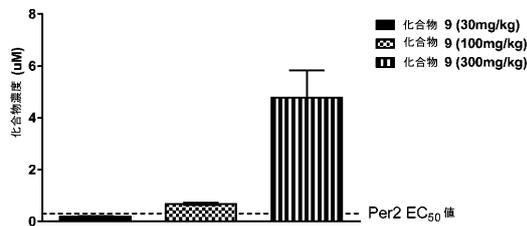


B



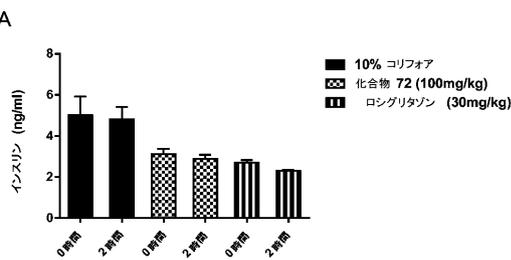
【 16 】

Figure 16

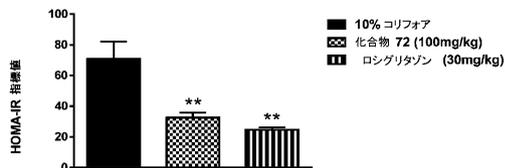


【 18 】

Figure 18
A

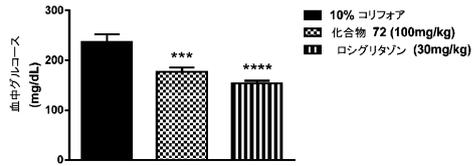


B

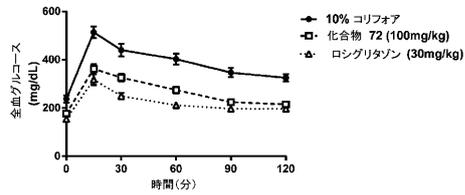


【 17 】

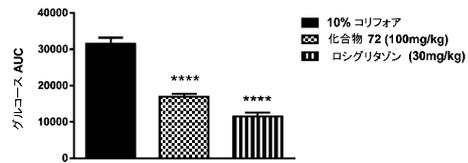
Figure 17
A



B

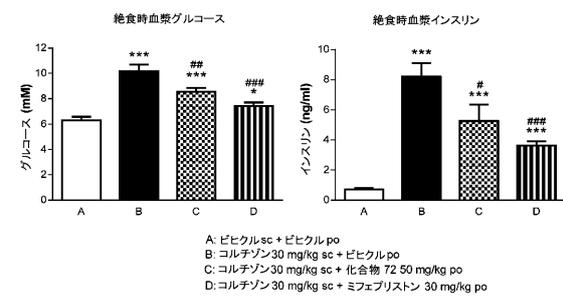


C



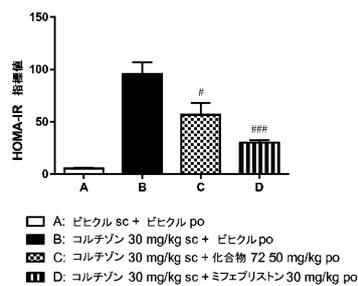
【 19 】

Figure 19



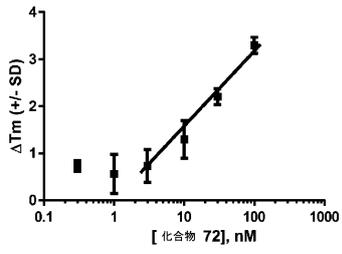
【 20 】

Figure 20



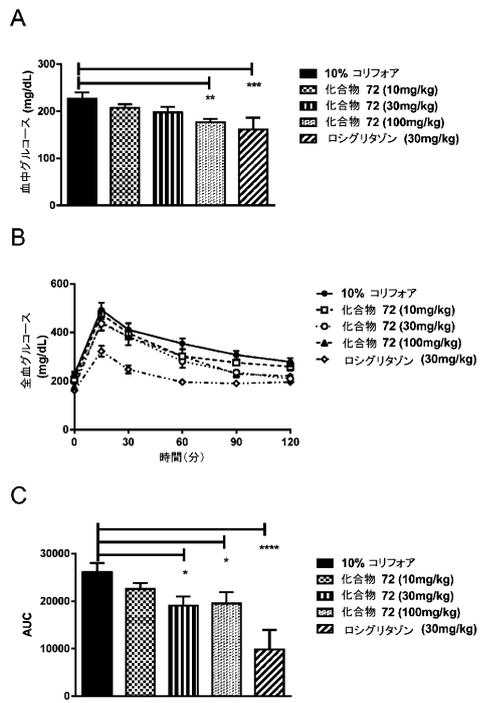
【 2 1 】

Figure 21



【 2 2 】

Figure 22



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/36 (2006.01)

F I

C 0 7 D 413/06
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/36

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 バーソット, ロス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 3, オリнда, ラス ベガス ロード 9

(72)発明者 ハンフリーズ, ポール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 5 4, サンタ クララ, モアランド ウェイ 6 0 7

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表2011-507910(JP,A)

特表2013-541495(JP,A)

国際公開第2003/105759(WO,A2)

国際公開第2014/039515(WO,A2)

米国特許出願公開第2013/0303524(US,A1)

REGISTRY file [online], 2010年 5月13日, retrieved from: STN, Registry No. 122 2876-06-3

JEROME MOLETTE; JULIE ROUTIER; NADA ABLA; DOMINIQUE BESSON; ET AL, IDENTIFICATION AND OPTIMIZATION OF AN AMINOALCOHOL-CARBAZOLE SERIES WITH ANTIMALARIAL PROPERTIES, ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2013年11月14日, VOL:4, NR:11, PAGE(S):1037 - 1041, URL, http://dx.doi.org/10.1021/ml400015f

HIROTA, T. et al., Science, 2012年, Vol. 337, pp. 1094-1097

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)