(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515096
(P2025-515096A)
(43)公表日　令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 413/06 (2006.01)		C07D	413/06	CSP　4C086
A61K 31/4439(2006.01)		A61K	31/4439	
A61P 1/00 (2006.01)		A61P	1/00	
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00	
A61P 9/10 (2006.01)		A61P	9/10	

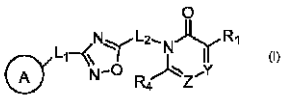
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全119頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-564931(P2024-564931)
(86)(22)出願日　令和5年5月3日(2023.5.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月20日(2024.12.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/066533
(87)国際公開番号　WO2023/215775
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/338,181
(32)優先日　令和4年5月4日(2022.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

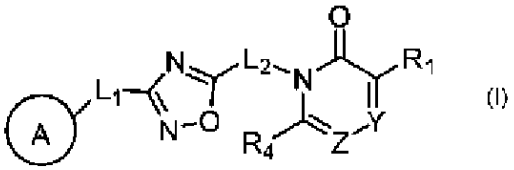
(71)出願人　522138227
ディー．イー．ショウ リサーチ，エル エルシー
アメリカ合衆国，ニューヨーク州　１０００３６，ニューヨーク，１２０ ウエスト フォーティーフィフス ストリート － サーティーナインス フロア
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100128484
弁理士　井口 司
(72)発明者　ジョルダネット，ファブリツィオ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州　１００
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＴＲＰＡ１阻害剤としてのピリドン化合物

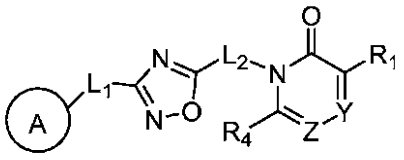
(57)【要約】
式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩が記載され、置換基は、本明細書で定義される通りである。疼痛、皮膚障害、呼吸器疾患、線維性疾患、内耳障害、熱または温度調節の別の障害を含む医学的状態の治療のための、これを含む医薬組成物およびこれを使用する方法も記載される。


(I)

【化１】


(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその互変異性体：
【化１】



Ｉ

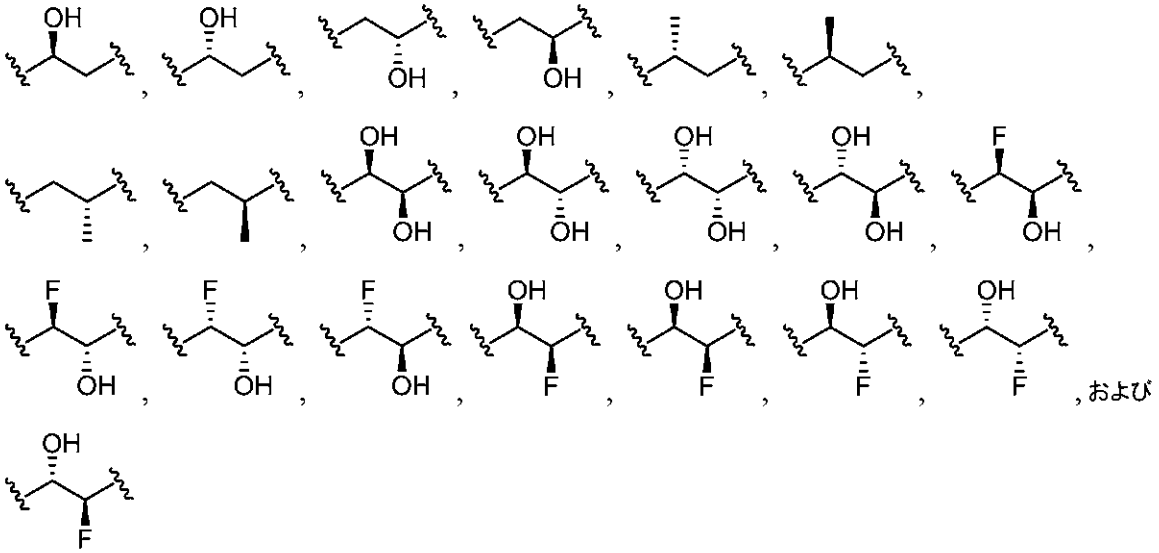
（式中、
Ｙは、ＮまたはＣＲ$_2$であり；
Ｚは、ＮまたはＣＲ$_3$であり；
Ｒ$_1$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、またはＮＲ$_a$Ｒ$_b$であり；
Ｒ$_2$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ＣＮ、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、ＮＲ$_b$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$ＣＯＲ$_b$、Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_a$、またはＮＲ$_a$－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_b$であり；
Ｒ$_3$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ＣＮ、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、ＮＲ$_b$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$ＣＯＲ$_b$、Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_a$、またはＮＲ$_a$－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_b$であり；
Ｒ$_4$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、飽和複素環、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、またはＮＲ$_a$Ｒ$_b$であり；
【化２】



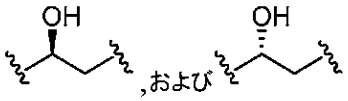
は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、または－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$からなる群からそれぞれ独立して選択される１～５個の置換基によってそれぞれ任意選択で置換されたアリールまたはヘテロアリールであり；
Ｌ$_1$は、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_n$－であり；
Ｒ$_5$の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、ＯＲ$_a$、または－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ

$_a$であり；
R_6の各出現は、独立してH、D、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、CN、OR_a、または－$C_{1～4}$アルキル－OR_aであり；
nは、２または３であり；
L_2は、－CR_7R_8－であり；
R_7は、H、D、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、CN、または－$C_{1～4}$アルキル－OR_aであり；
R_8は、H、D、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、CN、または－$C_{1～4}$アルキル－OR_aであり；
R_aおよびR_bの各出現は、独立してH、アルキル、（C＝O）R_x、（C＝O）$N(R_x)_2$、SO_2R_x、$NR_x(C=O)NR_x{}_2$、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ヘテロアルキル、ハロゲン化ヘテロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、N、O、およびSからなる群からそれぞれ選択される１～３個のヘテロ原子を含む飽和複素環、アリール、もしくはヘテロアリールであり；または代替的には、R_aおよびR_bは、それらが結合している炭素原子もしくは窒素原子と一緒に、シクロアルキル、もしくは前記窒素原子と、N、O、およびSからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む飽和複素環を形成しており；
適用可能な場合、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_a、またはR_b中の前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、およびアルキルヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、CN、OR_x、－$(CH_2)_{1～2}OR_x$、$N(R_x)_2$、－$(CH_2)_{1～2}N(R_x)_2$、（C＝O）R_x、（C＝O）$N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されており；
R_xの各出現は、独立してH、D、アルキル、もしくは任意選択で置換された複素環であり；または代替的には、２個のR_x基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アルキルによって任意選択で置換されており、前記窒素原子と、N、O、およびSからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む複素環を形成しており；
ただし、ZがNであるとき、R_4はOHではない）。
【請求項２】
Yが、CR_2である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Yが、Nである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Zが、CR_3である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
Zが、Nである、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
nが、２である、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
R_5の各出現が、独立してシクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、－$C_{1～4}$アルキル－OR_a、またはCNである、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
R_5の各出現が、独立してH、D、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルである、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
R_5の各出現が、独立してH、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、またはBrである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】
Ｒ$_6$の各出現が、独立してシクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、またはＣＮである、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｒ$_6$の各出現が、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ＯＲ$_a$、またはフッ素化アルキルである、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｒ$_6$の各出現が、独立してＨ、Ｄ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｌ$_1$が、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、－ＣＨ$_2$－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＯＨ）－、
【化３】

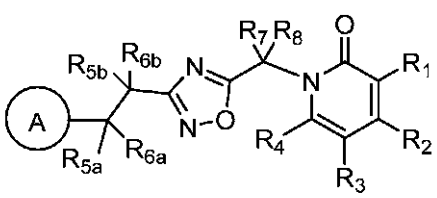


からなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｌ$_1$が、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、
【化４】



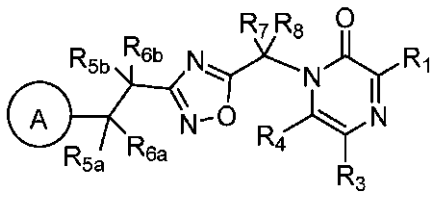
からなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
式Ｉａ、Ｉｂ、またはＩｃ：

【化５】



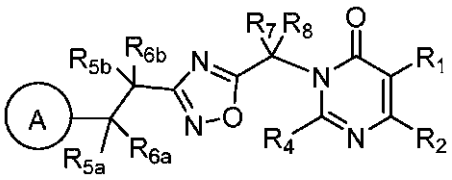
Ia

,



Ib

,または



Ic

（式中、
R_{5a}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；
R_{5b}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；
R_{6a}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；
R_{6b}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルである）
の構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】
R_7が、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７】
R_7が、Ｈ、Ｄ、アルキル、またはフッ素化アルキルである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】
R_7が、Ｈ、Ｄ、CH_3、またはCH_2CH_3である、請求項１７に記載の化合物。

【請求項１９】
R_8が、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】
R_8が、Ｈ、Ｄ、アルキル、またはフッ素化アルキルである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】
R_8が、Ｈ、CH_3、またはCH_2CH_3である、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】
L_2が、－CH_2－、－CH（CH_3）－、－C（CH_3）$_2$－、および－CH（CH_2CH_3）からなる群から選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】
L_2が、－CH_2－である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２４】

【化６】

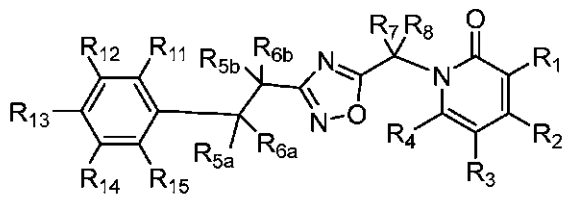


が、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、および－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａからなる群からそれぞれ独立して選択される１～５個の置換基によって任意選択で置換されたフェニルである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

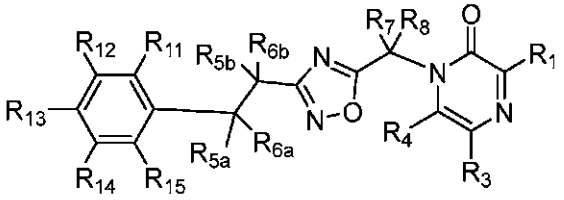
式ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃ：

【化７】



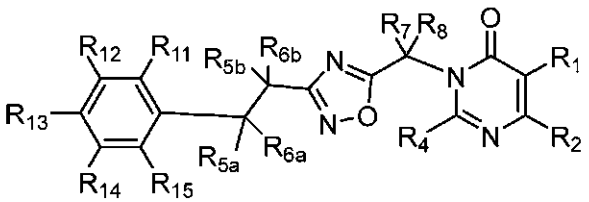
IIa

,



IIb

,または



IIc

（式中、

Ｒ５ａの各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ＯＲａ、またはフッ素化アルキルであり；

Ｒ５ｂの各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ＯＲａ、またはフッ素化アルキルであり；

Ｒ６ａの各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ＯＲａ、またはフッ素化アルキルであり；

Ｒ６ｂの各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ＯＲａ、またはフッ素化アルキルであり；

Ｒ１１の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；

Ｒ１２の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；

Ｒ１３の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；

Ｒ１４の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、

シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；

Ｒ１５の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａである）

の構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項２６】

Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１４、およびＲ１５が、Ｈであり；Ｒ１３が、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ＣＮ、ＣＦ３、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａである、請求項２５に記載の化合物。

【請求項２７】

Ｒ１３が、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＣＨ３、ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＦ３、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、または

【化８】



である、請求項２６に記載の化合物。

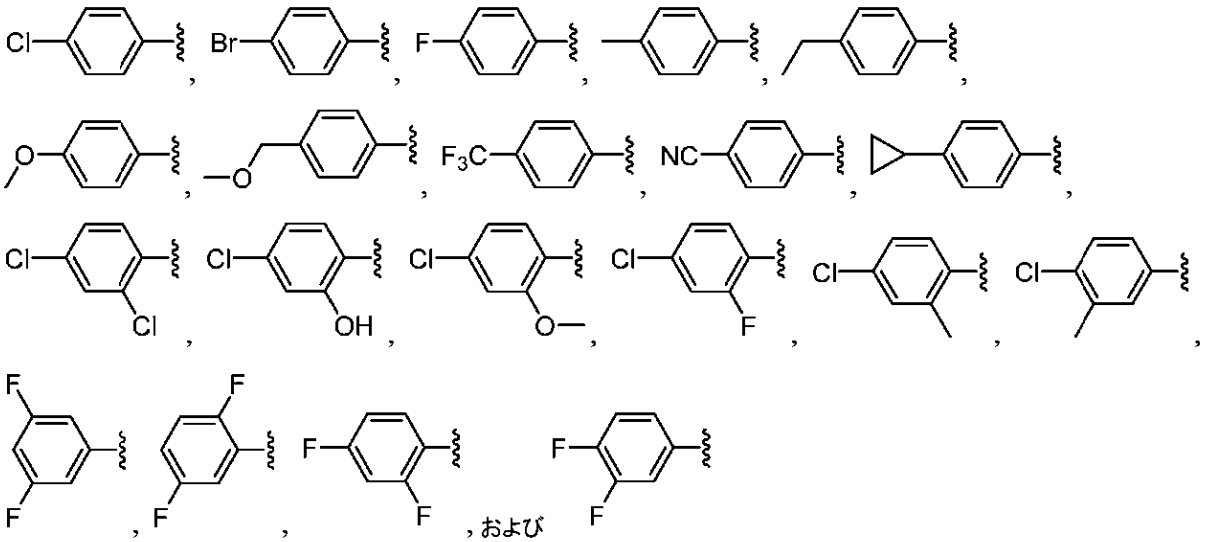
【請求項２８】

【化９】



が、

【化１０】



からなる群から選択される、請求項１から２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

【化１１】



が、Ｈ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、および－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$からなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換された５または６員ヘテロアリールである、請求項１から２３のいずれか一項に記載の化合物。

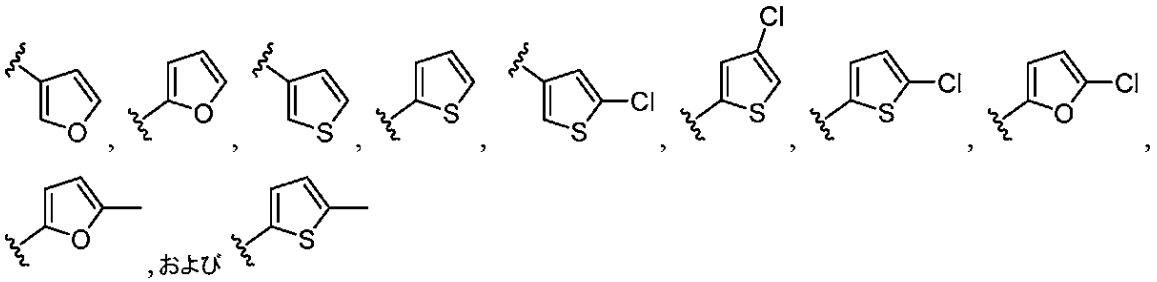
【請求項３０】

【化１２】



が、

【化１３】



からなる群から選択される、請求項２９に記載の化合物。

【請求項３１】

Ｒ$_1$が、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルである、請求項１から３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３２】

Ｒ$_1$が、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、またはＮＲ$_a$Ｒ$_b$である、請求項１から３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３３】

Ｒ$_1$が、Ｈ、Ｄ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＮ、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＨ$_3$、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、および

【化１４】



からなる群から選択される、請求項１から３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３４】

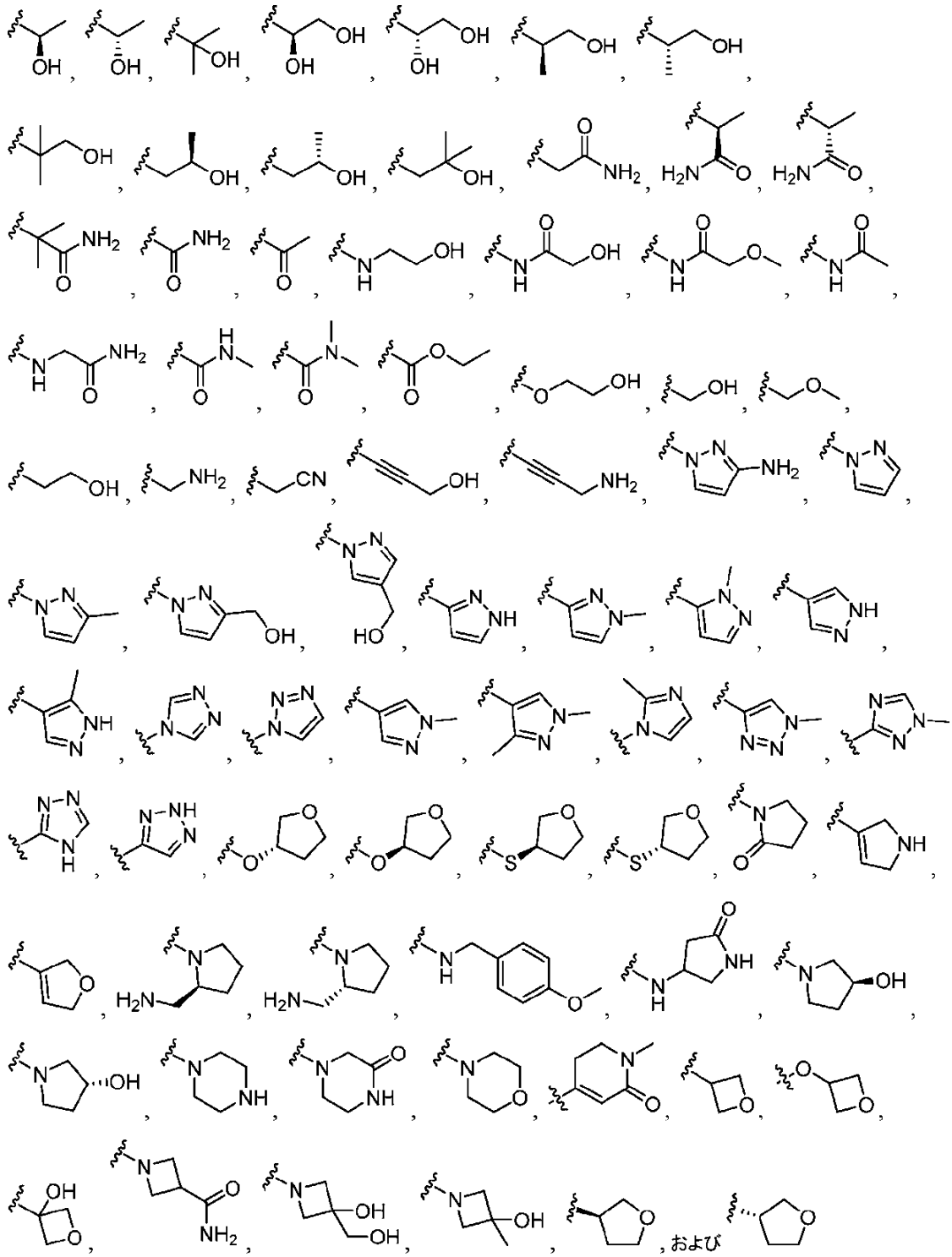
Ｒ$_2$が、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、ＮＲ$_b$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＮ、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$ＣＯＲ$_b$、Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_a$、またはＮＲ$_a$－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_b$である、請求項１から３３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３５】

Ｒ$_2$が、原子価が許す場合、ハロゲン、アルキル、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{1～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群から選択される１～３個の置換基でそれぞれ任意選択で置換された飽和複素環、部分飽和複素環、またはヘテロアリールである、請求項１から３３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３６】
R_2が、原子価が許す場合、ハロゲン、ＣＮ、OR_x、－（CH_2）$_{1～2}OR_x$、N（R_x）$_2$、－（CH_2）$_{1～2}N(R_x)_2$、（Ｃ＝Ｏ）R_x、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（R_x）$_2$、NR_x（Ｃ＝Ｏ）R_x、およびオキソからなる群から選択される１～３個の置換基でそれぞれ任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項１から３３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
R_2が、シクロアルキル、アリール、またはアルキルアリール、アルキルヘテロアリールである、請求項１から３３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
R_2が、Ｈ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、OCH_3、CF_3、ＣＮ、NH_2、$NHCH_3$、N（CH_3）$_2$、$CH=CH_2$、

【化１５】



からなる群から選択される、請求項１から３３のいずれか一項に記載の化合物。

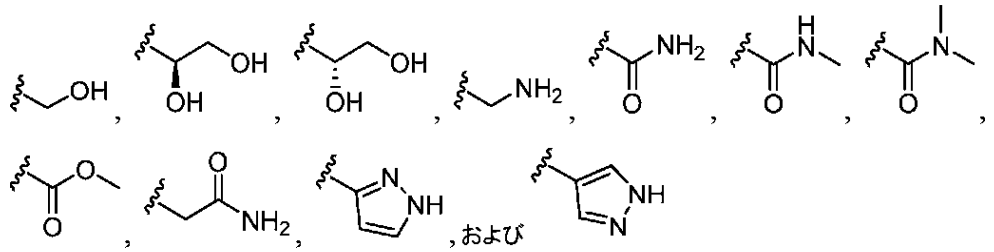
【請求項３９】

R_3が、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル、ヘテロアリール、またはＣＮである、請求項１から３８のいずれか一項に記載の化合物。

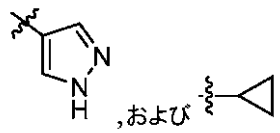
【請求項４０】

R_3が、OR_a、SR_a、NR_aR_b、（Ｃ＝Ｏ）NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－ＣＮ、－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－NR_aR_b、または－$C_{1\sim4}$アルキル－$CONR_aR_b$である、請求項１から３８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４１】
R_3が、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、NR_b（C＝O）R_a、（C＝O）R_a、（C＝O）OR_a、－$C_{1～4}$アルキル－$COOR_a$、－$C_{1～4}$アルキル－NR_aCOR_b、O－$C_{1～4}$アルキル－R_a、またはNR_a－$C_{1～4}$アルキル－R_bである、請求項１から３８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４２】
R_3が、H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、CH_2CN、$CH=CH_2$、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、
【化１６】

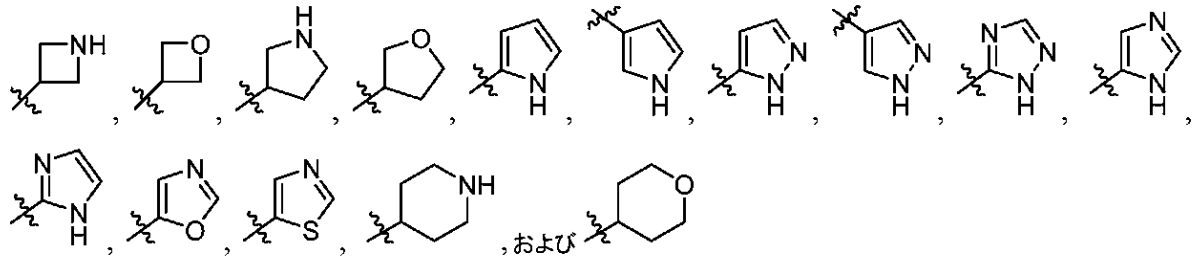


からなる群から選択される、請求項１から３８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４３】
R_4が、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルである、請求項１から４２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４４】
R_4が、H、D、ハロゲン、アルキル、CN、CF_3、OR_a、SR_a、－$C_{1～4}$アルキル－OR_a、またはNR_aR_bである、請求項１から４２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４５】
R_4が、H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_2OH、
【化１７】



からなる群から選択される、請求項１から４２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４６】
R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現が、独立してH、アルキル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである、請求項１から４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４７】
R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現が、独立してH、D、Me、Et、Pr、CH_2CH_2OH、フェニル、または

【化１８】

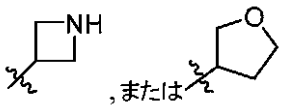


からなる群から選択される複素環であり；前記複素環は、原子価が許す場合、アルキル、ＯＨ、オキソ、または（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1～4}$アルキルによって任意選択で置換されている、請求項４６に記載の化合物。

【請求項４８】

ＲａまたはＲｂの少なくとも１つの出現が、Ｈ、Ｍｅ、フェニル、

【化１９】



である、請求項４７に記載の化合物。

【請求項４９】

ＲａおよびＲｂが、それらが結合している窒素原子と一緒に、前記窒素原子と、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む任意選択で置換された複素環を形成している、請求項１から４５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５０】

Ｒ$_x$の各出現が、独立してＨ、アルキル、またはアルキル、ハロゲン、もしくはＯＨによって任意選択で置換された複素環である、請求項１から４９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５１】

Ｒ$_x$の各出現が、独立してＨまたはアルキルである、請求項５０に記載の化合物。

【請求項５２】

Ｒ$_x$の各出現が、独立してＨまたはＭｅである、請求項５１に記載の化合物。

【請求項５３】

実施例２～５および表１～５の化合物からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項５４】

請求項１から５３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項５５】

それを必要とする哺乳類種における状態を治療する方法であって、前記哺乳類種に治療有効量の請求項１から５３のいずれか一項に記載される少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記状態が、疼痛、皮膚障害、呼吸器疾患、線維性疾患、内耳障害、熱または温度調節の別の障害、尿路または膀胱障害、自己免疫疾患、虚血、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、炎症性障害、胃腸病学障害、および心血管性障害からなる群から選択される、方法。

【請求項５６】

前記疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、複合性局所疼痛症候群、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、術後疼痛、関節リウマチ疼痛、変形性関節症疼痛、背部痛、内臓痛、がん性疼痛、痛

覚過敏、神経痛、片頭痛、ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、坐骨神経痛、ＨＩＶ関連ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛、線維筋痛症、神経損傷、ストック後疼痛、または歯および歯の損傷に関連した疼痛である、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

前記尿路または膀胱障害が、骨盤過敏症、尿失禁、膀胱炎、不安定膀胱、または膀胱下尿道閉塞である、請求項５５に記載の方法。

【請求項５８】

前記皮膚障害が、熱傷、乾癬、湿疹、または掻痒である、請求項５５に記載の方法。

【請求項５９】

前記皮膚障害が、アトピー性皮膚炎または乾癬誘発性のかゆみである、請求項５５に記載の方法。

【請求項６０】

前記呼吸器疾患が、炎症性気道疾患、気道過敏症、特発性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性喘息、気管気管支もしくは横隔膜機能障害、咳、または慢性咳嗽である、請求項５５に記載の方法。

【請求項６１】

前記虚血が、ＣＮＳ低酸素またはＣＮＳへの血流減少に関連する障害である、請求項５５に記載の方法。

【請求項６２】

前記自己免疫疾患が、関節リウマチまたは多発性硬化症である、請求項５５に記載の方法。

【請求項６３】

前記中枢神経系障害が、神経変性に関連する、請求項５５に記載の方法。

【請求項６４】

前記胃腸病学障害が、炎症性腸疾患、食道炎、胃食道逆流障害、過敏性腸症候群、嘔吐症、または胃十二指腸潰瘍である、請求項５５に記載の方法。

【請求項６５】

前記心血管性障害が、脳卒中、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、または心肥大である、請求項５５に記載の方法。

【請求項６６】

前記哺乳類種が、ヒトである、請求項５５に記載の方法。

【請求項６７】

それを必要とする哺乳類種における一過性受容体電位アンキリン１（ＴＲＰＡ１）を阻害する方法であって、前記哺乳類種に治療有効量の請求項１から５３のいずれか一項に記載される少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項６８】

前記哺乳類種が、ヒトである、請求項６７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

この特許開示は、著作権保護の対象となる資料を含む。著作権の所有者は、米国特許商標局の特許ファイルまたは記録に記載されている特許文書または特許開示の複写に異議はないが、そうでない場合、ありとあらゆる著作権を留保する。

【０００２】

関連出願の相互参照

この出願は、その内容が参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、２０２２年５月４日に出願された米国仮出願第６３／３３８，１８１号の利益および優先権を主張する。

【０００３】

参照による組込み

本明細書に引用されるすべての文書は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００４】

本発明は、一般に薬学の分野に関する。より具体的には、本発明は、カリウムチャネル遮断薬としての医薬として有用な化合物および組成物に関する。

【背景技術】

【０００５】

一過性受容体電位チャネル（ＴＲＰチャネル）は、哺乳類細胞の細胞膜に主に位置する電位開口型イオンチャネルのファミリーである。およそ３０種の構造的に関連するＴＲＰチャネルがあり、いくつかのグループ：ＴＲＰＡ、ＴＲＰＣ、ＴＲＰＭ、ＴＲＰＭＬ、ＴＲＰＮ、ＴＲＰＰ、およびＴＲＰＶに細分される。ＴＲＰＡサブファミリーの一員である一過性受容体電位アンキリン１（ＴＲＰＡ１）は、カチオン選択的な、カルシウム透過性イオンチャネルである（Montell, C., 2005, Sci. STKE, 272:re3）。

【０００６】

ＴＲＰＡチャネルは、大きな細胞内ドメインを形成する複数のＮ末端アンキリンリピートの存在によって構造的に特徴付けられる（Montell, C., 2005, Sci. STKE, 272:re3）。ヒトＴＲＰＡ１は、およそ１４個のＮ末端アンキリンリピートを有する。ＴＲＰＡ１タンパク質は、ホモ四量体である。各サブユニットは６個の膜貫通らせん体を有し、これは中央の孔を形成し、その孔は電位センサー様ドメイン（voltage-sensor-like domain）によって取り囲まれている。ＴＲＰＡ１タンパク質は、Ｃ末端伸長も含む（Terrett, J.A. et al., 2021, J. Med. Chem. 64, 7, 3843-3869）。

【０００７】

ＴＲＰＡ１は、一次感覚ニューロンの細胞膜に高発現しており、そこで、外因性および内因性刺激のポリモーダルセンサーとして機能している。これらの感覚ニューロンは、後根および節上神経節にあり、皮膚、肺、小腸、結腸、膵臓、骨格筋、心臓、脳、膀胱、ならびに好中球、好酸球、マスト細胞、樹状細胞、マクロファージ、ならびにＴリンパ球およびＢリンパ球を含むいくつかの免疫細胞とつながっている（Naert, R. et al., 2021, Int. J. Mol. Sci. 22, 11460, 1-17）。ＴＲＰＡ１発現は、小径の感覚ニューロンにおいて最もよく見られ、これは、ＴＲＰＶ１などのペプチド作動性侵害受容器のマーカー、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（ＣＧＲＰ）、およびサブスタンスＰと共局在化する（Kaneko, Y. et al., 2013, Curr. Top. Med. Chem. 13, 3, 241-243）。ＴＲＰＡ１は、環境刺激物のセンサーとして主に機能し、疼痛、寒さ、かゆみなどの体性感覚モダリティーを生じさせると考えられている。

【０００８】

ＴＲＰＡ１は、疼痛および炎症に関する、様々な内因性および外因性刺激によって活性化される。具体的には、ＴＲＰＡ１は、アリルイソチオシアネート（ＡＩＴＣ）およびアリシンなどの外部刺激物によって活性化されうる。ＴＲＰＡ１は、桂皮アルデヒドによっても活性化されることがあり、これは、Ｎ末端アンキリンリピートにおけるシステイン残基の共有結合修飾によってチャネルを活性化するアゴニストとして機能する（Terrett, J.A. et al., 2021, J. Med. Chem. 64, 7, 3843-3869）。ＴＲＰＡ１は、低温ならびにマスタード、シナモン、およびニンニクなどの刺激性天然化合物を含む侵害性刺激によっても活性化されうる。

【０００９】

ＴＲＰＡ１ノックアウト（ＫＯ）マウスモデルによると、このイオンチャネルは疼痛のシグナル伝達と関係していることが示唆された。ＴＲＰＡ１活性は、患者のいくつかの病気において役割を果たしている。ヒトにおける機能獲得型ＴＲＰＡ１変異は、家族性突発性疼痛症候群（familial episodic pain syndrome）（ＦＥＰＳ）に関連している（Kremeyer, B. et al., 2010, Neuron 66, 5, 671-680）。ＴＲＰＡ１とＦＥＰＳの間にヒトの遺伝的関連性が発見されたことは、ＴＲＰＡ１がヒトの疼痛において重要な

役割を果たしていることを示唆する。ＴＲＰＡ１において単一の機能獲得型変異を有する患者は、絶食、寒さ、および疲労によって引き起こされる衰弱性の上半身の疼痛を経験することが知られている。イソフルランを含むいくつかの麻酔薬がＴＲＰＡ１アゴニストであることが知られており（Matta, J.A. et al., 2008, PNAS 105, 25, 8784-8789）、術後疼痛緩和のためのＴＲＰＡ１阻害剤の根拠を提供している。

【００１０】

ＴＲＰＡ１活性化は、喘息および咳を含む慢性呼吸器疾患の発症に関係している（Caceres, A.I. et al., 2009, Proc. Natl. Acad. Sci. 106, 22, 9099-104; Reese, R.M. et al., 2020, Scientific Reports 10, 979, 1-11）。喘息における気道過敏症、気管支収縮、および気道炎症は、気道平滑筋細胞に発現するＴＲＰＡ１の活性によって引き起こされるように思われ、感覚神経系および臨床症状をＴＲＰＡ１アンタゴニストによって緩和することができる（Balestrini, A. et al., 2021, J. Exp. Med. 218, 4, e20201637, 1-23; van den Berg, M.P.M. et al., 2021, Respir. Res. 22, 48, 1-15; Terrett, J.A. et al., 2021, J. Med. Chem. 64, 7, 3843-3869）。咳は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、および特発性肺線維症（ＩＰＦ）に関連する場合がある。咳はまた、ウイルス感染後の咳、または慢性の突発性の咳、および敏感な患者における咳でありうるが（Song, W.-J. and Chang, Y.-S., 2015, Clin. Transl. Allergy 5, 24, 1-10; Grace, M.S. and Belvisi, M.G., 2011, Pulm. Pharmacol. Ther. 24, 3, 286-288）、ＩＰＦにおけるＴＲＰＡ保護効果も報告されている（Virk, H.S. et al., 2021, Br J Pharmacol. 178, 2948-2962）。ＴＲＰＡ１アンタゴニストは、タバコ煙抽出物（ＣＳＥ）酸化ストレスなどの咳誘発因子によって引き起こされるカルシウムシグナル伝達、炎症性メディエーターの放出、および抗酸化物質遺伝子発現の下方制御を阻害することができる（Lin, Y.-J. et al., 2015, J. Appl. Physiol. 118, 273-281; Wang, Z. et al., 2019, Front. Pharmacol. 10, 1253, 1-11）。

【００１１】

ＴＲＰＡ１は、皮膚炎およびかゆみに関係している。ＴＲＰＡ１アンタゴニストは、アトピー性皮膚炎（Wilson, S.R. et al., 2013, J. Neurosci. 33, 22, 9283-9294）、接触皮膚炎（Liu, B. et al., 2013, FASEB J. 27, 9, 3549-3563）、乾癬に伴うかゆみ（Wilson, S.R. et al., 2013 J. Neurosci. 33, 22, 9283-9294）、およびＩＬ－３１依存的かゆみ（Cevikbas, F. et al., 2014, J. Allergy Clin. Immunol. 133, 2, 448-460）に効果的である。ＴＲＰＡ１の特異的阻害によってＡＩＴＣ誘発性のかゆみが緩和されるという直接的な臨床的裏付けも報告されている（Balestrini, A. et al., 2021, J. Exp. Med. 218, 4, e20201637, 1-23）。さらに、ＴＲＰＡｌアンタゴニストは、片頭痛関連アロディニアの行動モデルにおいて効果的である（Edelmayer, R.M. et al., 2012, Pain 2012, 153, 9, 1949-1958）。

【００１２】

ＴＲＰＡ１発現は、炎症性メディエーターおよびその後の神経損傷によって増加し、炎症におけるＴＲＰＡ１活性の役割を示唆している。例えば、ＴＲＰＡ１は、炎症性疼痛モデルにおいて観察される過敏症に必要とされる（Bautista, D.M. et al. 2013, Annu. Rev. Physiol. 75, 181-200; Julius, D. 2013, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 29, 355-384）。糖尿病の疾患モデルでは、ＴＲＰＡ１がこの代謝障害に関連する炎症性疼痛において役割を果たしていることが示される。ＴＲＰＡ１は、がんおよび他の炎症性疾患の病態形成においても役割がある可能性がある。研究によって、ＴＲＰＡ１が神経原性炎症の結果としての片頭痛の疼痛に関係していることがさらに示唆されている（Edelmayer, R.M. et al., 2012, Pain 153, 9, 1949-1958）。これは、ＴＲＰＡ１活性化因子の経鼻適用による三叉神経ＴＧニューロンの活性化によるものである可能性がある。

【００１３】

ＴＲＰＡ１は、関節炎および変形性関節症疼痛においても役割を果たしている（Horv

ath, A. et al., 2016, Arthritis Res. Ther. 18, 6, 1-14）。ＴＲＰＡ１の活性化は、変形性関節症軟骨細胞において炎症応答を誘発することが示されている（Nummenmaa, E. et al., 2016, Arthritis Res. Ther. 18, 185）。これは、ＴＲＰＡ１阻害および遺伝子欠失が、変形性関節症マウス軟骨細胞およびマウス軟骨における膝膨張、病理組織的破壊、および炎症性メディエーターを減少させるという観察によって支持される（Nummenmaa, E. et al., 2016, Arthritis Res. Ther. 18, 185, 1-11; Horvath, A. et al., 2016, Arthritis Res. Ther. 18, 6, 1-14）。さらに、ＴＲＰＡ１　ＫＯマウスは、膝膨張モデルにおいて変形性関節症の肢の体重負荷を改善することが示されている（Horvath, A. et al., 2016, Arthritis Res. Ther. 18, 6）。

【００１４】

ＴＲＰＡ１は、大腸炎および内臓過敏症、ならびに機械的刺激への胃腸（ＧＩ）過敏症の媒介においても役割を有する。ＴＲＰＡ１発現は、炎症を起こしたマウスの腸において上昇する（Cseko, K. et al., 2019, Pharmaceuticals 12, 48, 1-19; Izzo, A. et al., 2012, Br. J. Pharmacol. 166, 4, 1444-1460）。さらに、ジニトロベンゼンスルホン酸（ＤＮＢＳ）によって誘発される大腸炎は、ＴＲＰＡ１の薬理学的遮断または遺伝子不活性化後に減弱し（Engel, M.A. et al., 2011, Gastroenterology 141, 4, 1346-1358）、ＴＲＰＡ１がＧｌの炎症状態、例えば炎症性腸疾患、クローン病、および潰瘍性大腸炎の標的となりうることを示唆している（Cseko, K. et al., 2019, Pharmaceuticals 12, 48, 1-19; Blackshaw, L.A. et al., 2013, The Open Pain Journal 6, (Suppl 1: M4) 23-30）。

【００１５】

ＴＲＰＡ１は、膀胱を神経支配している感覚ニューロンで高発現しており、ＴＲＰＡ１が不安定膀胱、尿失禁、および膀胱炎などの膀胱障害の有望な薬物標的であることを示唆している（Streng, T. et al., 2008, Eur. Urol. 53, 391-399）。ＴＲＰＡ１は、膀胱下尿道閉塞の患者の膀胱粘膜で上方制御されている（Du, S. et al., 2008, Urology 72, 2, 450-455）。

【００１６】

したがって、いくつかの状態、障害、および疾患の治療のための医薬品としての新規ＴＲＰＡ１阻害剤の開発の必要性が残っている。

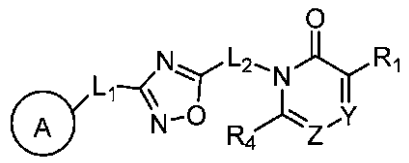
【発明の概要】

【００１７】

一態様において、式Ｉ

【００１８】

【化１】



（　　Ｉ　　）

の構造を有するＴＲＰＡ１阻害剤として有用な化合物が記載され、ここで、様々な置換基が本明細書で定義される。本明細書に記載される式Ｉの化合物は、ＴＲＰＡ１をブロック阻害し、様々な状態の治療に使用することができる。これらの化合物を合成するための方法も本明細書に記載される。本明細書に記載される医薬組成物およびこれらの組成物を使用する方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏで状態を治療するのに有用である。そのような化合物、医薬組成物、および治療の方法には、疼痛、皮膚障害、呼吸器疾患、線維性疾患、内耳障害、熱もしくは温度調節の別の障害、尿路障害、自己免疫疾患、虚血、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、炎症性障害、胃腸病学障害、および心血管性障害、また

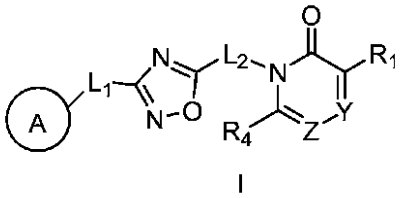
はそれらの組合せを治療するための薬学的活性剤および方法としてを含む、いくつかの臨床的応用がある。

【００１９】

一態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩、または互変異性体が記載される

【００２０】

【化２】



Ｉ

（式中、

Ｙは、ＮまたはＣＲ$_2$であり；

Ｚは、ＮまたはＣＲ$_3$であり；

Ｒ$_1$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、またはＮＲ$_a$Ｒ$_b$であり；

Ｒ$_2$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ＣＮ、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、ＮＲ$_b$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$ＣＯＲ$_b$、Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_a$、またはＮＲ$_a$－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_b$であり；

Ｒ$_3$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ＣＮ、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、ＮＲ$_b$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$ＣＯＲ$_b$、Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_a$、またはＮＲ$_a$－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_b$であり；

Ｒ$_4$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、飽和複素環、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａ、またはＮＲ$_a$Ｒ$_b$であり；

【００２１】

【化３】



は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、または－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$からなる群からそれぞれ独立して選択される１～５個の置換基によってそれぞれ任意選択で置

換されたアリールまたはヘテロアリールであり；
L_1は、－（CR_5R_6）$_n$－であり；
R_5の各出現は、独立してH、D、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、CN、OR_a、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aであり；
R_6の各出現は、独立してH、D、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、CN、OR_a、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aであり；
nは、2または3であり；
L_2は、－CR_7R_8－であり；
R_7は、H、D、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、CN、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aであり；
R_8は、H、D、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、CN、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aであり；
R_aおよびR_bの各出現は、独立してH、アルキル、（C＝O）R_x、（C＝O）N（R_x）$_2$、SO_2R_x、NR_x（C＝O）NR_{x2}、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ヘテロアルキル、ハロゲン化ヘテロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、N、O、およびSからなる群からそれぞれ選択される1～3個のヘテロ原子を含む飽和複素環、アリール、もしくはヘテロアリールであり；または代替的には、R_aおよびR_bは、それらが結合している炭素原子もしくは窒素原子と一緒に、シクロアルキル、もしくは窒素原子と、N、O、およびSからなる群からそれぞれ選択される0～3個の追加のヘテロ原子とを含む飽和複素環を形成しており；
適用可能な場合、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_a、またはR_b中のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、およびアルキルヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、CN、OR_x、－（CH_2）$_{1\sim2}OR_x$、N（R_x）$_2$、－（CH_2）$_{1\sim2}$N（R_x）$_2$、（C＝O）R_x、（C＝O）N（R_x）$_2$、NR_x（C＝O）R_x、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されており；
R_xの各出現は、独立してH、D、アルキル、もしくは任意選択で置換された複素環であり；または代替的には、2個のR_x基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アルキルによって任意選択で置換されており、窒素原子と、N、O、およびSからなる群からそれぞれ選択される0～3個の追加のヘテロ原子とを含む複素環を形成しており；
ただし、ZがNであるとき、R_4はOHではない）。

【００２２】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Yは、CR_2である。

【００２３】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Yは、Nである。

【００２４】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Zは、CR_3である。

【００２５】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Zは、Nである。

【００２６】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、nは、２である。

【００２７】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_5の各出現は、独立してシクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、またはCNである。

【００２８】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_5の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルである。

【００２９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_5の各出現は、独立してＨ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒである。

【００３０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_6の各出現は、独立してシクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、$-C_{1\sim4}$アルキル$-OR_a$、またはＣＮである。

【００３１】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_6の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルである。

【００３２】

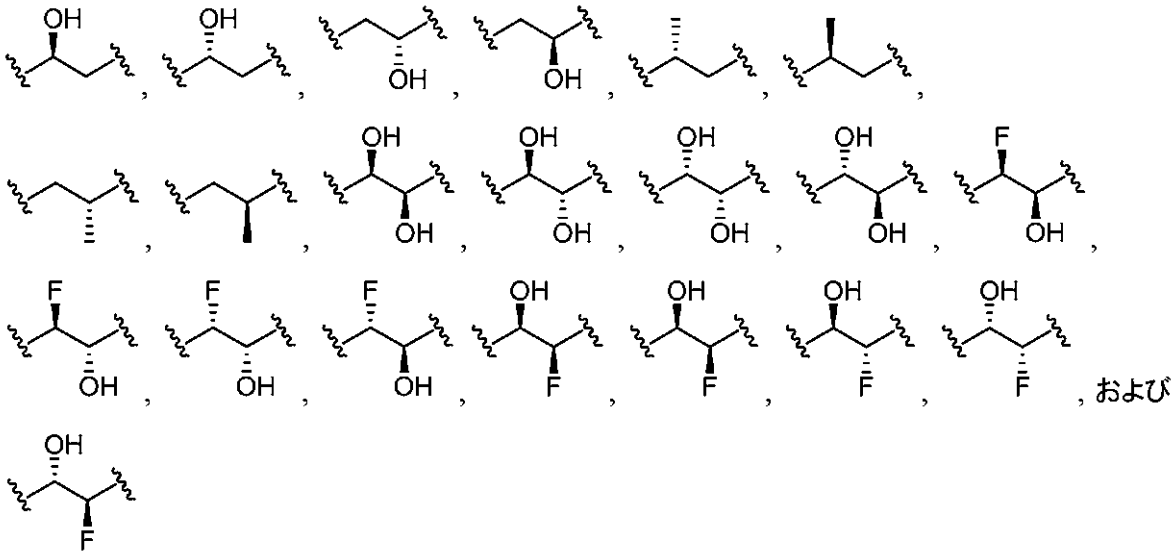
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_6の各出現は、独立してＨ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒである。

【００３３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、L_1は、$-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(OH)-$、

【００３４】

【化４】



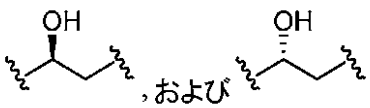
からなる群から選択される。

【００３５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、L_1は、$-CH_2-CH_2-$、

【００３６】

【化５】



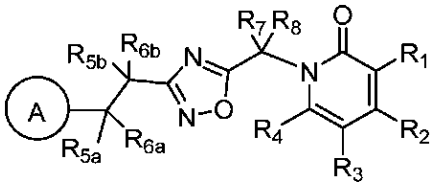
からなる群から選択される。

【００３７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、化合物は、式Ｉａ、Ｉｂ、またはＩｃ：

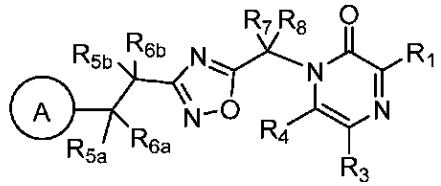
【００３８】

【化６】



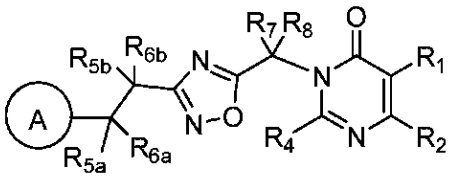
Ia

,



Ib

,または



Ic

（式中、

R_{5a}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{5b}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{6a}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{6b}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルである）

の構造を有する。

【００３９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_7は、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aである。

【００４０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_7は、Ｈ、Ｄ、アルキル、またはフッ素化アルキルである。

【００４１】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_7は、Ｈ、Ｄ、CH_3、またはCH_2CH_3である。

【００４２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_8は、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aである。

【００４３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_8は、Ｈ、Ｄ、アルキル、またはフッ素化アルキルである。

【００４４】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_8は、Ｈ、CH_3、またはCH_2CH_3である。

【００４５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、構造部分L_2は、－CH_2－、－CH（CH_3）－、－C（CH_3）$_2$－、および－CH（CH_2CH_3）からなる群

から選択される。

【００４６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、L_2は、－CH_2－である。

【００４７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、

【００４８】

【化７】



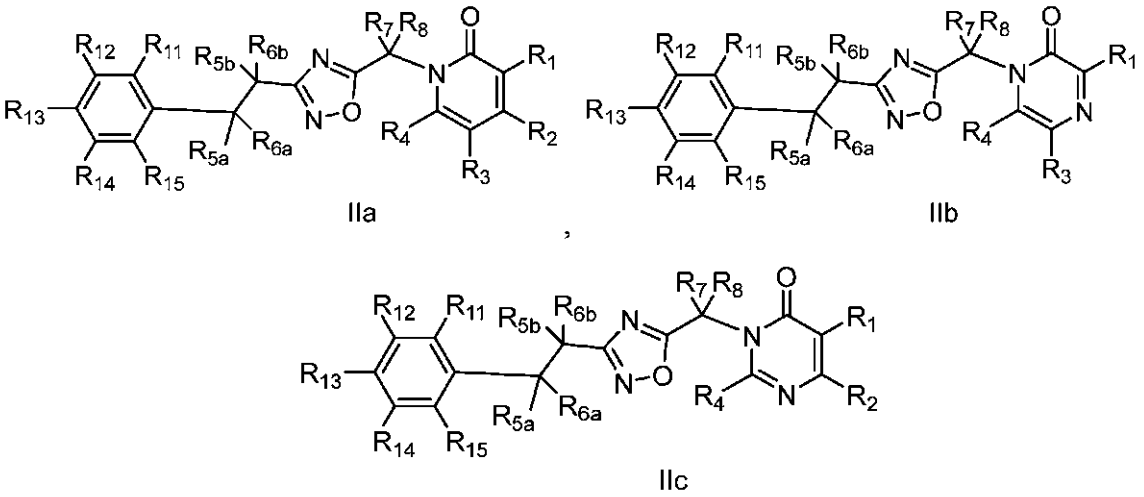
は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、OR_a、SR_a、NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、および－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aからなる群からそれぞれ独立して選択される１～５個の置換基によって任意選択で置換されたフェニルである。

【００４９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、化合物は、式ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃ：

【００５０】

【化８】



（式中、

R_{5a}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{5b}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{6a}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{6b}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{11}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、OR_a、SR_a、NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aであり；

R_{12}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、

シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；
Ｒ１３の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；
Ｒ１４の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；
Ｒ１５の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａである）
の構造を有する。

【００５１】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１４、およびＲ１５は、Ｈであり；Ｒ１３は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ＣＮ、ＣＦ３、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａである。

【００５２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Ｒ１３は、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＣＨ３、ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＦ３、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、または

【００５３】

【化９】



である。

【００５４】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、

【００５５】

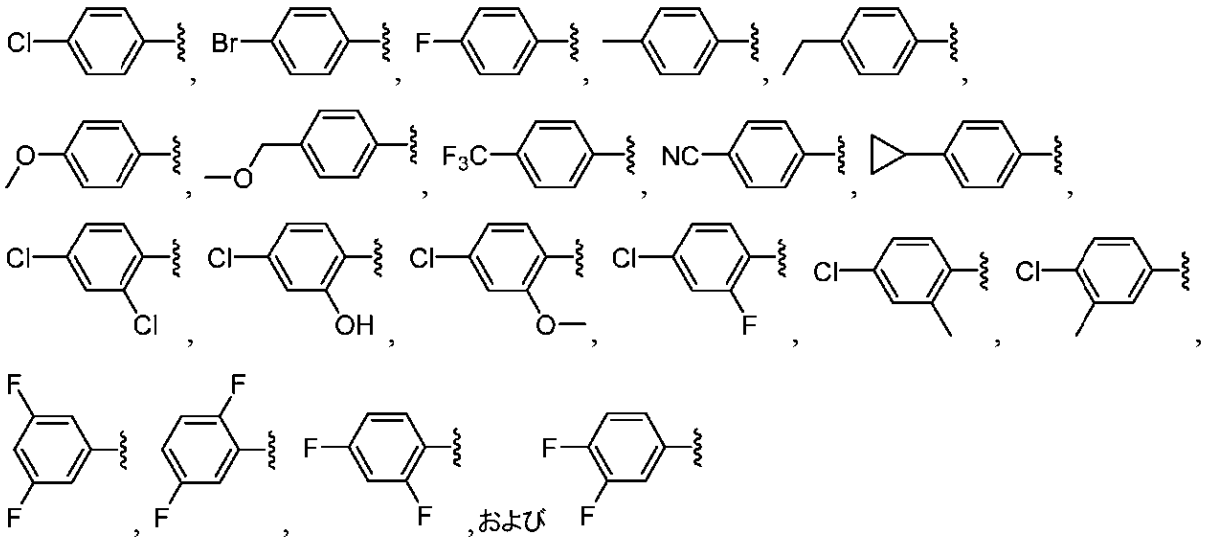
【化１０】



は、

【００５６】

【化１１】



からなる群から選択される。

【００５７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、

【００５８】

【化１２】



は、Ｈ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、OR_a、SR_a、NR_aR_b、および－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換された５または６員ヘテロアリールである。

【００５９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、

【００６０】

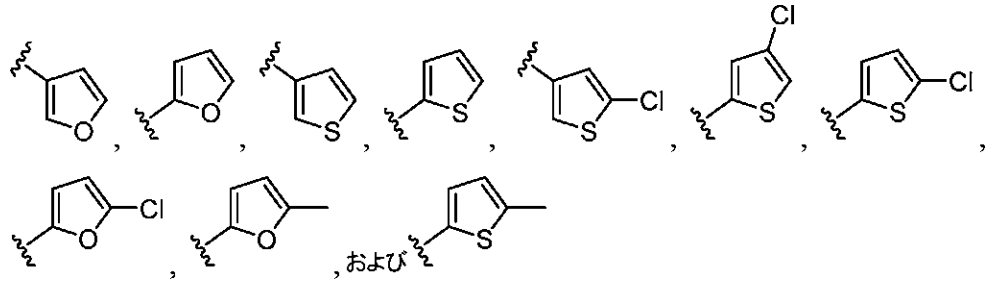
【化１３】



は、

【００６１】

【化１４】

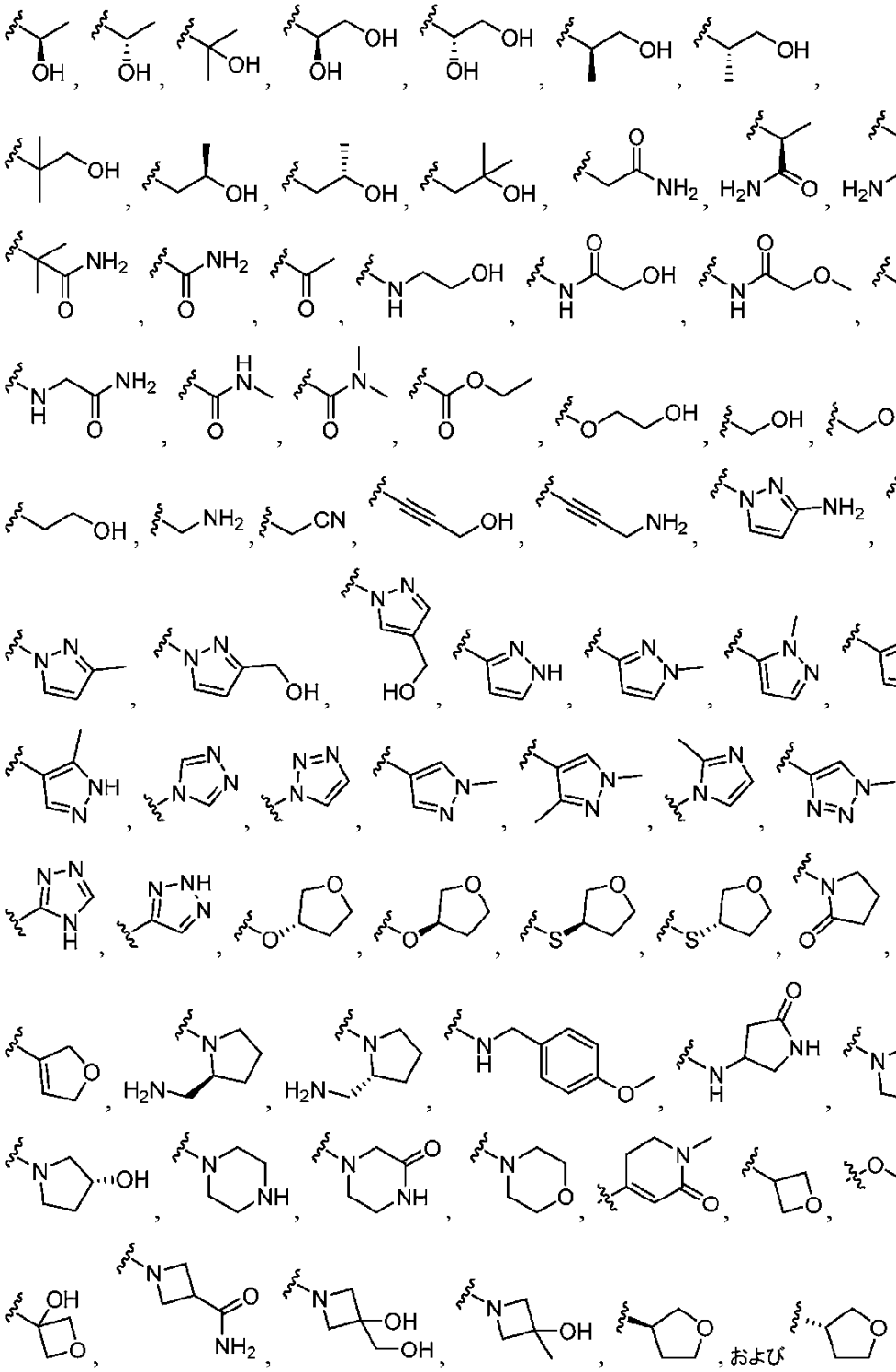


からなる群から選択される。
【００６２】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_1は、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルである。
【００６３】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_1は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ＣＮ、CF_3、OR_a、SR_a、またはNR_aR_bである。
【００６４】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_1は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、OCH_3、CF_3、ＣＮ、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、および
【００６５】
【化１５】



からなる群から選択される。
【００６６】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_2は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＣＮ、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル－ＣＮ、$-C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、$-C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、$-C_{1\sim4}$アルキル－NR_aR_b、$-C_{1\sim4}$アルキル－$COOR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル－$CONR_aR_b$、$-C_{1\sim4}$アルキル－NR_aCOR_b、Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル－R_a、または$NR_a-C_{1\sim4}$アルキル－R_bである。
【００６７】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_2は、原子価が許す場合、ハロゲン、アルキル、ＣＮ、OR_x、$-(CH_2)_{1\sim2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1\sim2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$、およびオキソからなる群から選択される１～３個の置換基でそれぞれ任意選択で置換された飽和複素環、部分飽和複素環、またはヘテロアリールである。
【００６８】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_2は、原子価が許す場合、ハロゲン、ＣＮ、OR_x、$-(CH_2)_{1\sim2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1\sim2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$、およびオキソからなる群から選択される１～３個の置換基でそれぞれ任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、またはアルキニルである。
【００６９】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_2は、シクロアルキル、アリール、またはアルキルアリール、アルキルヘテロアリールである。
【００７０】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_2は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、OCH_3、CF_3、ＣＮ、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、
【００７１】

【化１６】



からなる群から選択される。

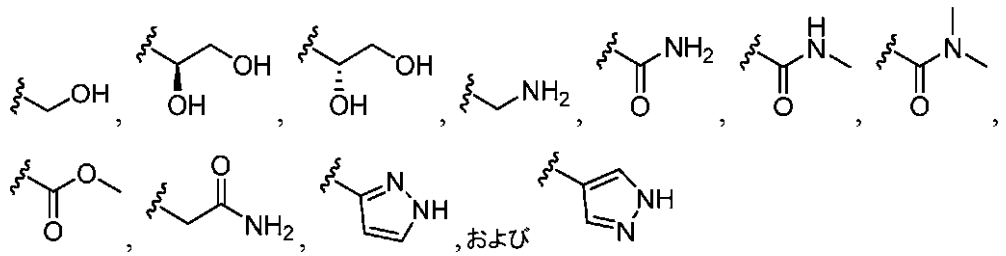
【００７２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_3は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル、ヘテロアリール、またはＣＮである。

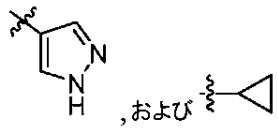
【００７３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_3は、OR_a、SR_a、NR_aR_b、（Ｃ＝Ｏ）NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－ＣＮ、－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－NR_aR_b、または－$C_{1\sim4}$アルキル－$CONR_aR_b$である。

【００７４】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_3は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル－$COOR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル－NR_aCOR_b、O－$C_{1\sim4}$アルキル－R_a、または$NR_a-C_{1\sim4}$アルキル－R_bである。
【００７５】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_3は、H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、CH_2CN、$CH=CH_2$、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、
【００７６】
【化１７】

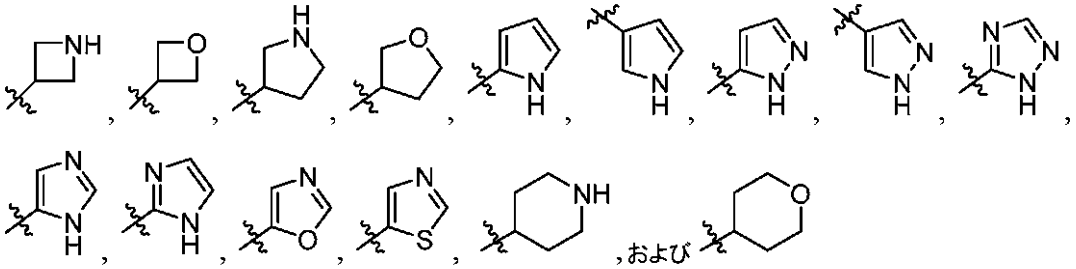


からなる群から選択される。
【００７７】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_4は、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルである。
【００７８】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_4は、H、D、ハロゲン、アルキル、CN、CF_3、OR_a、SR_a、$-C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、またはNR_aR_bである。
【００７９】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_4は、H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_2OH、
【００８０】
【化１８】



からなる群から選択される。
【００８１】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立してH、アルキル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである。
【００８２】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立してH、D、Me、Et、Pr、CH_2CH_2OH、フェニル、または
【００８３】

【化１９】



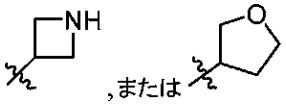
からなる群から選択される複素環であり；複素環は、原子価が許す場合、アルキル、ＯＨ、オキソ、または（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1～4}$アルキルによって任意選択で置換されている。

【００８４】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Ｒ$_a$またはＲ$_b$の少なくとも１つの出現は、Ｈ、Ｍｅ、フェニル、

【００８５】

【化２０】



である。

【００８６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Ｒ$_a$およびＲ$_b$は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子と、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む任意選択で置換された複素環を形成している。

【００８７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Ｒ$_x$の各出現は、独立してＨ、アルキル、またはアルキル、ハロゲン、もしくはＯＨによって任意選択で置換された複素環である。

【００８８】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Ｒ$_x$は、独立してＨまたはアルキルである。

【００８９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、Ｒ$_x$は、独立してＨまたはＭｅである。

【００９０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、化合物は、実施例２～５および表１～５の化合物からなる群から選択される。

【００９１】

別の態様において、本明細書に記載される実施形態のいずれか１つによる少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物が記載される。

【００９２】

さらに別の態様において、それを必要とする哺乳類種における状態を治療する方法であって、哺乳類種に治療有効量の本明細書に記載される実施形態のいずれか１つによる少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含み、状態が、疼痛、皮膚障害、呼吸器疾患、線維性疾患、内耳障害、熱または

温度調節の別の障害、尿路または膀胱障害、自己免疫疾患、虚血、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、炎症性障害、胃腸病学障害、および心血管性障害からなる群から選択される、方法が記載される。

【００９３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、疼痛は、急性疼痛、慢性疼痛、複合性局所疼痛症候群、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、術後疼痛、関節リウマチ疼痛、変形性関節症疼痛、背部痛、内臓痛、がん性疼痛、痛覚過敏、神経痛、片頭痛、ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、坐骨神経痛、ＨＩＶ関連ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛、線維筋痛症、神経損傷、ストック後疼痛（post stock pain）、または歯および歯の損傷に関連した疼痛である。

【００９４】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、尿路または膀胱障害は、骨盤過敏症（pelvic hypersensitivity）、尿失禁、膀胱炎、不安定膀胱、または膀胱下尿道閉塞である。

【００９５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、皮膚障害は、熱傷、乾癬、湿疹、または掻痒である。

【００９６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、皮膚障害は、アトピー性皮膚炎または乾癬誘発性のよるかゆみである。

【００９７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、呼吸器疾患は、炎症性気道疾患、気道過敏症、特発性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性喘息、気管気管支もしくは横隔膜機能障害、咳、または慢性咳嗽である。

【００９８】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、虚血は、ＣＮＳ低酸素またはＣＮＳへの血流減少に関連する障害である。

【００９９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、自己免疫疾患は、関節リウマチまたは多発性硬化症である。

【０１００】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、中枢神経系障害は、神経変性に関連する。

【０１０１】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、胃腸病学障害は、炎症性腸疾患、食道炎、胃食道逆流障害、過敏性腸症候群、嘔吐症、または胃十二指腸潰瘍である。

【０１０２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、心血管性障害は、脳卒中、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、または心肥大である。

【０１０３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、哺乳類種は、ヒトである。

【０１０４】

さらに別の態様において、それを必要とする哺乳類種における一過性受容体電位アンキリン１（ＴＲＰＡ１）を阻害する方法であって、哺乳類種に治療有効量の本明細書に記載される実施形態のいずれか１つによる少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法が記載される。

【０１０５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つにおいて、哺乳類種は、ヒトである。

【０１０６】

本明細書に開示される実施形態のいずれか１つは、本明細書に開示される任意の他の実

施形態と適切に組み合わされうる。本明細書に開示される実施形態のいずれか１つの、本明細書に開示される任意の他の実施形態との組合せは、明示的に企図される。具体的には、１個の置換基についての１つまたは複数の実施形態の選択は、任意の他の置換基についての１つまたは複数の特定の実施形態の選択と適切に組み合わされうる。そのような組合せは、本明細書に記載される本出願の任意の１つまたは複数の実施形態、または本明細書に記載される任意の式において行うことができる。

【発明を実施するための形態】

【０１０７】

定義

以下は、本明細書で使用される用語の定義である。本明細書において基または用語に対して提供される最初の定義は、別段に指示されない限り、本明細書全体を通してその基または用語に個別に、または別の基の一部として適用される。別段に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての専門用語および科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で使用される用語法は、特定の実施形態を説明する目的のためにすぎず、限定することを意図していないことが理解されるべきである。

【０１０８】

「アルキル」および「ａｌｋ」という用語は、１～１２個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルカン（炭化水素）基を指す。例示的な「アルキル」基として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチルペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、４，４－ジメチルペンチル、オクチル、２，２，４－トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどが挙げられる。「（C_1～C_x）アルキル」または「$C_{1～x}$アルキル」という用語は、１～ｘ個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルカン（炭化水素）基を指す。例えば、「（C_1～C_4）アルキル」という用語は、１～４個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルカン（炭化水素）基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、およびイソブチルを指す。「置換アルキル」は、任意の利用可能な結合点において、１個または複数の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されたアルキル基を指す。例示的な置換基として、以下の基：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基または複数のハロ置換基、後者の場合、CF_3などの基またはCCl_3を有するアルキル基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、＝Ｏ）、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$、または$NR_bP(=O)_2R_e$の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されず、R_aの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；R_b、R_c、およびR_dの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合しているＮと一緒に任意に複素環を形成しており、R_eの各出現は、独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。いくつかの実施形態において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環、およびアリールなどの基は、それ自体が任意選択で置換されうる。

【０１０９】

「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例示的なそのような基として、エテニルまたはアリルが挙げられる。「C_2～C_xアルケニル」または「$C_{2～x}$アル

ケニル」という用語は、２～ｘ個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例えば、「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル」という用語は、２～６個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基、例えばエチレニル、プロペニル、２－プロペニル、（Ｅ）－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２－メチ（Ｅ）－ブタ－２－エニル、２－メチ（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２，３－ジメチ－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ペンタ－２－エニル、（Ｅ）－ペンタ－１－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｅ）－ペンタ－２－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－２－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－２－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－３－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－３－エニル、および（Ｅ）－ヘキサ－１，３－ジエニルを指す。「置換アルケニル」は、任意の利用可能な結合点において、１個または複数の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されたアルケニル基を指す。例示的な置換基として、以下の基：水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル（すなわち、単一のハロゲン置換基またはＣＦ$_{3}$もしくはＣＣｌ$_{3}$などの複数のハロゲン置換基を有するアルキル基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、＝Ｏ）、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、ＯＲ$_{a}$、ＳＲ$_{a}$、Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$_{e}$、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＲ$_{e}$、Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＲ$_{e}$、ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$、ＮＲ$_{b}$Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_{d}$、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{a}$、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$_{a}$、ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_{e}$、ＮＲ$_{d}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{d}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{d}$Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{a}$、またはＮＲ$_{b}$Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されず、Ｒ$_{a}$の各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$、およびＲ$_{d}$の各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、または前記Ｒ$_{b}$およびＲ$_{c}$は、それらが結合しているＮと一緒に任意に複素環を形成しており；Ｒ$_{e}$の各出現は、独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。

【０１１０】

「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例示的な基として、エチニルが挙げられる。「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{x}$アルキニル」または「Ｃ$_{2}$～$_{x}$アルキニル」という用語は、２～ｘ個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例えば、「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル」という用語は、２～６個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基、例えばエチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ペンタ－１－イニル、ペンタ－２－イニル、ヘキサ－１－イニル、ヘキサ－２－イニル、またはヘキサ－３－イニルを指す。「置換アルキニル」は、任意の利用可能な結合点において、１個または複数の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されたアルキニル基を指す。例示的な置換基として、以下の基：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基または複数のハロ置換基、後者の場合、ＣＦ$_{3}$などの基またはＣＣｌ$_{3}$を有するアルキル基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、＝Ｏ）、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、ＯＲ$_{a}$、ＳＲ$_{a}$、Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$_{e}$、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＲ$_{e}$、Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＲ$_{e}$、ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$、ＮＲ$_{b}$Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_{d}$、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{a}$、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$_{a}$、ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_{e}$、ＮＲ$_{d}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{d}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{d}$Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{a}$、またはＮＲ$_{b}$Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{e}$

の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されず、R_aの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；R_b、R_c、およびR_dの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合しているＮと一緒に任意に複素環を形成しており；R_eの各出現は、独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。

【０１１１】

「シクロアルキル」という用語は、１～４個の環および１環あたり３～８個の炭素を含有する完全飽和環式炭化水素基を指す。「C_3～C_7シクロアルキル」または「$C_{3\sim7}$シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルを指す。「置換シクロアルキル」は、任意の利用可能な結合点において、１個または複数の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されたシクロアルキル基を指す。例示的な置換基として、以下の基：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基または複数のハロ置換基、後者の場合、CF_3などの基またはCCl_3を有するアルキル基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、＝Ｏ）、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$、または$NR_bP(=O)_2R_e$の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されず、R_aの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；R_b、R_c、およびR_dの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合しているＮと一緒に任意に複素環を形成しており；R_eの各出現は、独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。例示的な置換基として、スピロ付加または縮合環式置換基、特にスピロ付加シクロアルキル、スピロ付加シクロアルケニル、スピロ付加複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも挙げられ、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリール置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。

【０１１２】

「シクロアルケニル」という用語は、１～４個の環および１環あたり３～８個の炭素を含有する部分的不飽和環式炭化水素基を指す。例示的なそのような基として、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。「置換シクロアルケニル」は、任意の利用可能な結合点において、１個または複数の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されたシクロアルケニル基を指す。例示的な置換基として、以下の基：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基または複数のハロ置換基、後者の場合、CF_3などの基またはCCl_3を有するアルキル基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、＝Ｏ）、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$、または$NR_bP(=O)_2R_e$の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されず、R_aの各

出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；R_b、R_c、およびR_dの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合しているNと一緒に任意に複素環を形成しており；R_eの各出現は、独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。例示的な置換基として、スピロ付加または縮合環式置換基、特にスピロ付加シクロアルキル、スピロ付加シクロアルケニル、スピロ付加複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも挙げられ、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリール置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。

【０１１３】

「アリール」という用語は、１～５個の芳香環を有する環式の芳香族炭化水素基、特にフェニル、ビフェニル、またはナフチルなどの単環式または二環式基を指す。２個以上の芳香環を含有する場合（二環式など）、アリール基の芳香環は、１点で接合していても（例えば、ビフェニル）、縮合していても（例えば、ナフチル、フェナントレニルなど）よい。「縮合芳香環」は、２個以上の芳香環を有し、２個の隣接する芳香環が２個の炭素原子を共通に有する、分子構造を指す。「置換アリール」は、任意の利用可能な結合点において、１個または複数の置換基、好ましくは１～３個の置換基によって置換されたアリール基を指す。例示的な置換基として、以下の基：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基または複数のハロ置換基、後者の場合、CF_3などの基またはCCl_3を有するアルキル基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、＝Ｏ）、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$、または$NR_bP(=O)_2R_e$の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されず、R_aの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；R_b、R_c、およびR_dの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合しているNと一緒に任意に複素環を形成しており；R_eの各出現は、独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。例示的な置換基として、縮合環式基、特に縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも挙げられ、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリール置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。

【０１１４】

「ビアリール」という用語は、単結合によって連結された２個のアリール基を指す。「ビヘテロアリール」という用語は、単結合によって連結された２個のヘテロアリール基を指す。同様に、「ヘテロアリール－アリール」という用語は、単結合によって連結されたヘテロアリール基とアリール基を指し、「アリール－ヘテロアリール」という用語は、単結合によって連結されたアリール基とヘテロアリール基を指す。特定の実施形態において、ヘテロアリール環および／またはアリール環の環原子の数は、置換基中のアリール環またはヘテロアリール環のサイズを特定するために使用される。例えば、５，６－ヘテロアリール－アリールは、５員ヘテロアリールが６員アリール基に連結された置換基を指す。他の組合せおよび環のサイズも同様に規定することができる。

【０１１５】

「炭素環」または「炭素環式」は、１～４個の環および１環あたり３～８個の炭素を含有する完全飽和もしくは部分飽和環式炭化水素基、または１～５個の芳香環を有する環式の芳香族炭化水素基、特にフェニル、ビフェニル、またはナフチルなどの単環式または二環式基を指す。「炭素環」という用語は、本明細書で上記に定義されるシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアリールを包含する。「置換炭素環」という用語は、任意の利用可能な結合点において、１個または複数の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換された炭素環または炭素環式基を指す。例示的な置換基として、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換シクロアルキニル、および置換アリールに関して上述したものが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換基として、任意の利用可能な結合点におけるスピロ付加または縮合環式置換基、特にスピロ付加シクロアルキル、スピロ付加シクロアルケニル、スピロ付加複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも挙げられ、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリール置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。

【０１１６】

「複素環」および「複素環式」という用語は、少なくとも１個の炭素原子含有環に少なくとも１個のヘテロ原子を有する芳香族（すなわち、「ヘテロアリール」）環式基（例えば、３～７員単環式、７～１１員二環式、または８～１６員三環式環系）を含む完全飽和または部分不飽和もしくは完全不飽和を指す。複素環式基の各環は、独立して飽和であっても、部分的にまたは完全に不飽和であってもよい。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する場合があり、窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化されていてもよい。（「ヘテロアリーリウム（heteroarylium）」という用語は、第四級窒素原子を有し、したがって正電荷を有するヘテロアリール基を指す。）複素環式基は、環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子で分子の残部に結合していてもよい。例示的な単環式複素環式基として、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロロジニル、２－オキソアゼピニル、アゼピニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、４－ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、１，３－ジオキソラン、およびテトラヒドロ－１，１－ジオキソチエニルなどが挙げられる。例示的な二環式複素環式基として、インドリル、インドリニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル（フロ［２，３－ｃ］ピリジニル、フロ［３，２－ｂ］ピリジニル］、またはフロ［２，３－ｂ］ピリジニルなど）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－キナゾリニルなど）、トリアジニルアゼピニル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。例示的な三環式複素環式基として、カルバゾリル、ベンジドリル（benzidolyl）、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

【０１１７】

「置換複素環」および「置換複素環式」（「置換ヘテロアリール」など）は、任意の利用可能な結合点において、１個または複数の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換された複素環または複素環式基を指す。例示的な置換基として、以下の基：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基または複数のハロ置換基、後者の場合、CF_3などの基またはCCl_3を有するアルキル基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、＝Ｏ）、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$、または$NR_bP(=O)_2R_e$の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されず、R_aの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；R_b、R_c、およびR_dの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合しているＮと一緒に任意に複素環を形成しており；R_eの各出現は、独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。例示的な置換基として、任意の利用可能な結合点におけるスピロ付加または縮合環式置換基、特にスピロ付加シクロアルキル、スピロ付加シクロアルケニル、スピロ付加複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも挙げられ、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリール置換基は、それ自体が任意選択で置換されうる。

【０１１８】

「オキソ」という用語は、

【０１１９】

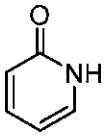
【化２１】



置換基を指し、これは、炭素環または複素環上の炭素環原子に結合していてもよい。オキソ置換基が芳香族基、例えばアリールまたはヘテロアリール上の炭素環原子に結合している場合、芳香環上の結合は原子価要件を満たすように再配置される可能性がある。例えば、２－オキソ置換基を有するピリジンは、

【０１２０】

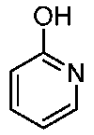
【化２２】



の構造を有する可能性があり、これはその互変異性形態である

【０１２１】

【化２３】



も含む。

【０１２２】

「アルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＨＲ’を有する基を指し、Ｒ’は、水素、本明細書で定義されるアルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。アルキルアミノ基の例として、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、ｉｓｏ－プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、ｎ－ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２３】

「ジアルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＲＲ’を有する基を指し、ＲおよびＲ’は、それぞれ独立して本明細書で定義されるアルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル、アリールまたは置換アリール、複素環または置換複素環である。ＲおよびＲ’は、ジアルキルアミノ部分において同一であっても異なっていてもよい。ジアルキルアミノ基の例として、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ（ｎ－プロピル）アミノ、ジ（ｉｓｏ－プロピル）アミノ、ジ（シクロプロピル）アミノ、ジ（ｎ－ブチル）アミノ、ジ（ｔｅｒｔ－ブチル）アミノ、ジ（ネオペンチル）アミノ、ジ（ｎ－ペンチル）アミノ、ジ（ヘキシル）アミノ、ジ（シクロヘキシル）アミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、ＲおよびＲ’は、連結されて環構造を形成する。得られる環構造は、芳香族であっても非芳香族であってもよい。得られる環構造の例として、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、１，２，４－トリアゾリル、およびテトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２４】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素、またはヨウ素を指す。

【０１２５】

「置換された」という用語は、分子、分子部分、または置換基（例えば、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリール基、または本明細書に開示される任意の他の基）が、任意の利用可能な結合点において、原子価が許す場合、１個または複数の置換基、好ましくは１～６個の置換基で置換されている実施形態を指す。例示的な置換基として、以下の基：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基または複数のハロ置換基、後者の場合、CF_3などの基またはCCl_3を有するアルキル基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、＝Ｏ）、CF_3、OCF_3、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$、または$NR_bP(=O)_2R_e$の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されず、R_aの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニ

ル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；R_b、R_c、およびR_dの各出現は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合しているNと一緒に任意に複素環を形成しており；R_eの各出現は、独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。前述の例示的な置換基において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環、およびアリールなどの基は、それ自体が任意選択で置換されうる。「任意選択で置換された」という用語は、分子、分子部分、または置換基（例えば、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリール基、または本明細書に開示される任意の他の基）が前述の１個または複数の置換基で置換されていてもされていなくてもよい実施形態を指す。

【０１２６】

別段に指示されない限り、満たされていない原子価を有するいずれのヘテロ原子も、原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると想定される。

【０１２７】

本発明の化合物は、塩を形成することができ、これもまたこの発明の範囲内である。本発明の化合物への言及は、別段に指示されない限り、その塩への言及を含むと理解される。本明細書で用いられる「塩」という用語は、無機および／または有機の酸および塩基で形成される酸性塩および／または塩基性塩を意味する。さらに、本発明の化合物が、塩基性部分、例えば、これらに限定されないがピリジンまたはイミダゾールと、酸性部分、例えば、これらに限定されないがフェノールまたはカルボン酸の両方を含有する場合、双性イオン（「分子内塩」）が形成される場合があり、これは本明細書で使用される「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容される（すなわち、非毒性の、生理的に許容される）塩が好ましいが、例えば、調製中に用いられる可能性がある単離または精製ステップにおいて、他の塩も有用である。本発明の化合物の塩は、例えば、本明細書に記載される化合物を、塩が沈殿するものなどの媒体中、または水性媒体中で、等量などの、ある量の酸または塩基と反応させ、続いて凍結乾燥させることによって形成することができる。

【０１２８】

塩基性部分、例えば、これらに限定されないがアミンまたはピリジンもしくはイミダゾール環を含有する本発明の化合物は、様々な有機酸および無機酸と塩を形成する可能性がある。例示的な酸付加塩として、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されるものなど）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩（例えば、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩（例えば、２－ナフタレンスルホン酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩（pectinates）、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩（例えば、３－フェニルプロピオン酸塩）、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸と形成されるものなど）、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

【０１２９】

酸性部分、例えば、これらに限定されないがフェノールまたはカルボン酸を含有する本発明の化合物は、様々な有機塩基および無機塩基と塩を形成する可能性がある。例示的な塩基性塩として、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、有機塩基（例えば、有機アミン）、例えばベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（hydrabamine）（Ｎ，Ｎ－ビス（デヒドロアビエチル）エチレンジアミン（N,N-bis

(dehydroabietyl) ethylenediamine）と形成される）、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グリカミド（N-methyl-D-glycamide）、ｔ－ブチルアミンとの塩、ならびにアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）、およびその他などの薬剤で四級化されうる。

【０１３０】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も本明細書において企図される。本明細書で用いられる「プロドラッグ」という用語は、対象に投与すると、代謝または化学的過程による化学変換を経て、本発明の化合物またはその塩および／もしくは溶媒和物をもたらす化合物を意味する。本発明の化合物の溶媒和物として、例えば、水和物が挙げられる。

【０１３１】

本発明の化合物およびその塩または溶媒和物は、その互変異性形態で（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在する場合がある。すべてのそのような互変異性形態が、本発明の一部として本明細書において企図される。本明細書で使用される場合、化合物のいずれの描写された構造も、その互変異性形態を含む。

【０１３２】

本化合物のすべての立体異性体（例えば、様々な置換基上の不斉炭素によって存在しうるもの）、鏡像異性形態およびジアステレオマー形態を含めて、この発明の範囲内で企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、実質的に他の異性体を含まなくてもよく（例えば、特定の活性を有する純粋または実質的に純粋な光学異性体として）、あるいは例えば、ラセミ化合物として、または他のすべての、もしくは他の選択された立体異性体と混和されていてもよい。本発明のキラル中心は、国際純正応用化学連合（ＩＵＰＡＣ）１９７４年勧告によって定義されるＳまたはＲ立体配置を有することができる。ラセミ形態は、例えば、分別晶出、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは晶出、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的方法によって分解することができる。個々の光学異性体は、従来の方法、例えば、光学活性酸との塩形成とその後の晶出などを含むがこれらに限定されるものではない、任意の適切な方法によって、ラセミ化合物から得ることができる。

【０１３３】

本発明の化合物は、その調製の後で、好ましくは単離および精製されて、９０重量％以上、例えば、９５重量％以上、９９重量％以上の量の化合物（「実質的に純粋な」化合物）を含有する組成物を得て、これは次に本明細書に記載されるように使用または製剤化される。そのような、本発明の「実質的に純粋な」化合物も、本発明の一部として本明細書において企図される。

【０１３４】

本発明の化合物のすべての立体配置異性体が、混和物でまたは純粋もしくは実質的に純粋な形態で企図される。本発明の化合物の定義は、ｃｉｓ（Ｚ）とｔｒａｎｓ（Ｅ）アルケン異性体の両方、および環式炭化水素または複素環のｃｉｓとｔｒａｎｓ異性体を包含する。

【０１３５】

本明細書を通して、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように選択されうる。

【０１３６】

特定の官能基および化学用語の定義が、本明細書により詳細に記載される。この発明の目的のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version,

Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside coverに従って同定され、特定の官能基は、通常、そこに記載されている通りに定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに特定の官能基部分および反応性は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)に記載され、その全体の内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３７】

本発明の特定の化合物は、特定の幾何学的または立体異性体形態で存在しうる。本発明は、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－異性体、Ｒ－およびＳ－鏡像異性体、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、それらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含むすべてのそのような化合物を、本発明の範囲内に入るものとして企図している。さらなる不斉炭素原子がアルキル基などの置換基に存在する可能性がある。すべてのそのような異性体およびそれらの混合物がこの発明に含まれることが意図される。

【０１３８】

様々な異性体比のいずれかを含有する異性体混合物を本発明に従って利用することができる。例えば、２種の異性体のみが組み合わされる場合、５０：５０、６０：４０、７０：３０、８０：２０、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１、または１００：０の異性体比を含有する混合物が本発明によってすべて企図される。当業者であれば、より複雑な異性体混合物についても類似の比が企図されることを容易に理解するであろう。

【０１３９】

本発明は、本明細書に開示される化合物と同一であるが、１個または複数の原子が、自然界で通常見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位体、例えばそれぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、および^{36}Ｃｌが挙げられる。前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、この発明の範囲内である。本発明の特定の同位体標識化合物、例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃなどの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および／または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム同位体、すなわち^{3}Ｈ（Ｔ）、および炭素－１４同位体、すなわち^{14}Ｃは、容易な調製および検出性のため、特に好ましい。さらに、重水素、すなわち、^{2}Ｈ（Ｄ）などのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、ｉｎ ｖｉｖｏ半減期の増加または必要投薬量の減少から生じる特定の治療的利点を得ることができるため、ある状況においては好まれる可能性がある。同位体標識化合物は、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることにより、下記のスキームおよび／または実施例に開示される手順を実行することによって一般に調製することができる。

【０１４０】

例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体が望ましい場合、不斉合成によって、またはキラル補助基を用いた誘導によって調製することができ、ここで、得られたジアステレオマー混合物は分離され、補助基が切断されて純粋な望ましい鏡像異性体が提供される。あるいは、分子が、アミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、ジアステレオマー塩が適切な光学活性酸または塩基で形成され、続いて、このようにして形成されたジアステレオマーを、当技術分野で周知の分別晶出またはクロマトグラフ手段によって分割し、その後、純粋な鏡像異性体を回収する。

【０１４１】

本明細書に記載される化合物は、任意の数の置換基または官能基部分で置換されていてもよいことを理解されよう。一般に、「任意選択で」という用語が先行するか否かにかかわらず、「置換された」という用語、およびこの発明の式に含有される置換基は、所与の構造中の水素基の特定の置換基の基との置換を指す。任意の所与の構造における２つ以上

の位置が、特定の基から選択される２個以上の置換基で置換されうる場合、置換基はすべての位置で同一であっても異なっていてもよい。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物のすべての容認できる置換基を含むことが企図される。広範な態様において、認容できる置換基として、有機化合物の非環式および環式、分岐状および非分岐状、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族の置換基が挙げられる。この発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および／またはヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載される有機化合物の任意の認容できる置換基を有してもよい。さらに、この発明は、有機化合物の認容できる置換基によっていかなる方法でも限定されることが意図されない。この発明によって想像される置換基と変数の組合せは、好ましくは、例えば、増殖性障害の治療に有用な安定化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、検出されるのに十分な期間、好ましくは本明細書に詳述される目的のために有用であるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を好ましくは指す。

【０１４２】

本明細書で使用される場合、「がん」および同等に「腫瘍」という用語は、宿主起源の異常複製細胞が、対象において検出可能な量で存在する状態を指す。がんは、悪性または非悪性のがんでありうる。がんまたは腫瘍として、胆道がん；脳がん；乳がん；子宮頸がん；絨毛癌；結腸がん；子宮内膜がん；食道がん；胃（ｇａｓｔｒｉｃ、ｓｔｏｍａｃｈ）がん；上皮内新生物；白血病；リンパ腫；肝臓がん；肺がん（例えば、小細胞および非小細胞）；メラノーマ；神経芽腫；口腔がん；卵巣がん；膵臓がん；前立腺がん；直腸がん；腎臓（ｒｅｎａｌ、ｋｉｄｎｅｙ）がん；肉腫；皮膚がん；精巣がん；甲状腺がん；および他の癌腫および肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。がんは、原発性または転移性でありうる。がん以外の疾患は、Ｒａｓシグナル伝達経路の構成要素の変異性変化に関連する可能性があり、本明細書に開示される化合物は、これらの非がん疾患を治療するために使用することができる。そのような非がん疾患として、神経線維腫症；レオパード症候群；ヌーナン症候群；レジウス症候群；コステロ症候群；心臓・顔・皮膚症候群；遺伝性歯肉線維腫症１型；自己免疫性リンパ増殖症候群；および毛細血管奇形－動静脈奇形を挙げることができる。

【０１４３】

本明細書で使用される場合、「有効量」は、所望の転帰を達成または促進するために必要または十分な任意の量を指す。ある場合では、有効量は、治療有効量である。治療有効量は、対象において所望の生物学的応答を促進または達成するために必要または十分な任意の量である。いずれの特定の適用の有効量も、治療される疾患もしくは状態、投与される特定の薬剤、対象のサイズ、または疾患もしくは状態の重症度などの要因に応じて変化しうる。当業者であれば、過度の実験を必要とすることなく、特定の薬剤の有効量を経験的に決定することができる。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、脊椎動物を指す。一実施形態において、対象は、哺乳類または哺乳類種である。一実施形態において、対象は、ヒトである。他の実施形態において、対象は、限定することなく、非ヒト霊長類、実験動物、家畜、競走馬、飼い慣らされた動物、および飼い慣らされていない動物を含む非ヒト脊椎動物である。

【０１４５】

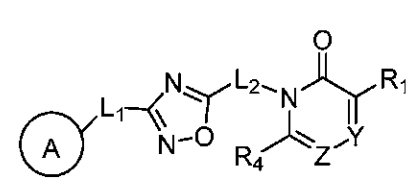
化合物

ＴＲＰＡ１阻害剤としての新規化合物が記載される。本明細書に開示される化合物がＴＲＰＡ１阻害特性を示すことが驚くべきことに発見された。さらに、本明細書に開示される化合物がＴＲＰＡ１を選択的に阻止し、ｈＥＲＧチャネルを阻止せず、したがって、望ましい心血管安全性プロファイルを有することが驚くべきことに発見された。

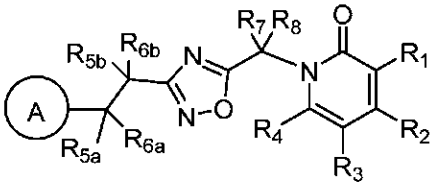
【０１４６】

一態様において、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、もしくはＩＩｃ

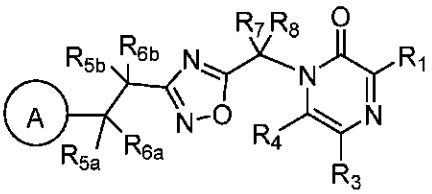
【０１４７】
【化２４】



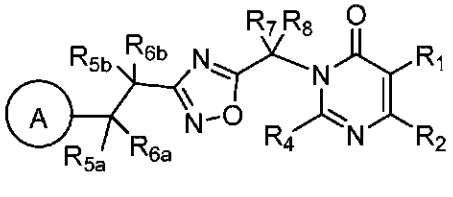
I



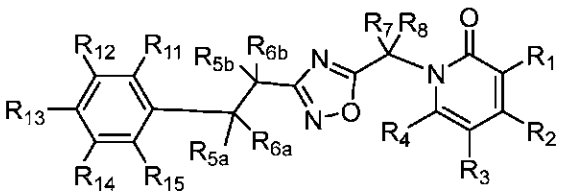
Ia



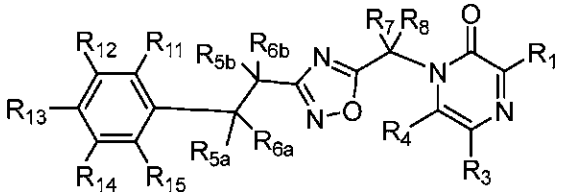
Ib



Ic

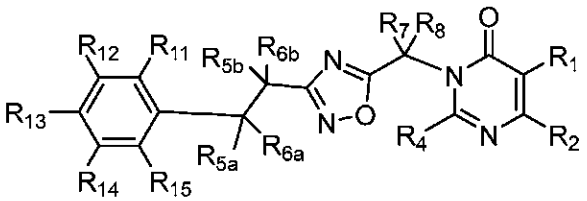


IIa



IIb

または



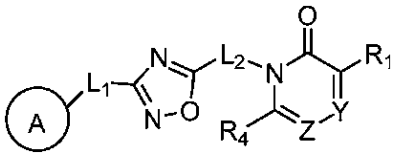
IIc

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその互変異性体が記載され、様々な置換基は、本明細書で定義される。本明細書に記載される式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの化合物は、ＴＲＰＡ１を阻止または阻害し、様々な状態の治療に使用することができる。これらの化合物を合成するための方法も本明細書に記載される。本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物および本明細書に記載されるこれらの化合物を使用する方法は、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏで状態を治療するのに有用である。そのような化合物、医薬組成物、および治療の方法には、疼痛、皮膚障害、呼吸器疾患、線維性疾患、内耳障害、熱もしくは温度調節の別の障害、尿路障害、自己免疫疾患、虚血、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、炎症性障害、胃腸病学障害、および心血管性障害、またはそれらの組合せを治療するための薬学的活性剤および方法としてを含む、いくつかの臨床的応用がある。

【０１４８】
一態様において、式Ｉの化合物または薬学的に許容される塩、またはその互変異性体が記載される

【０１４９】

【化２５】



I

（式中、
Ｙは、ＮまたはＣＲ$_2$であり；
Ｚは、ＮまたはＣＲ$_3$であり；
Ｒ$_1$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、またはＮＲ$_a$Ｒ$_b$であり；
Ｒ$_2$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ＣＮ、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、ＮＲ$_b$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$ＣＯＲ$_b$、Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_a$、またはＮＲ$_a$－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_b$であり；
Ｒ$_3$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ＣＮ、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、ＮＲ$_b$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$ＣＯＲ$_b$、Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_a$、またはＮＲ$_a$－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_b$であり；
Ｒ$_4$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、またはＮＲ$_a$Ｒ$_b$であり；
【０１５０】
【化２６】



は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、または－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$からなる群からそれぞれ独立して選択される１～５個の置換基によってそれぞれ任意選択で置換されたアリールまたはヘテロアリールであり；
Ｌ$_1$は、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_n$－であり；
Ｒ$_5$の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、ＯＲ$_a$、または－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$であり；
Ｒ$_6$の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シクロア

ルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、ＯＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；
ｎは、２または３であり；
Ｌ２は、－ＣＲ７Ｒ８－であり；
Ｒ７は、Ｈ、Ｄ、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；
Ｒ８は、Ｈ、Ｄ、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；
ＲａおよびＲｂの各出現は、独立してＨ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒｘ、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒｘ）２、ＳＯ２Ｒｘ、ＮＲｘ（Ｃ＝Ｏ）ＮＲｘ２、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ヘテロアルキル、ハロゲン化ヘテロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される１～３個のヘテロ原子を含む飽和複素環、アリール、もしくはヘテロアリールであり；または代替的には、ＲａおよびＲｂは、それらが結合している炭素原子もしくは窒素原子と一緒に、シクロアルキル、もしくは窒素原子と、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む飽和複素環を形成しており；
適用可能な場合、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒａ、またはＲｂ中のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、およびアルキルヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲｘ、－（ＣＨ２）１～２ＯＲｘ、Ｎ（Ｒｘ）２、－（ＣＨ２）１～２Ｎ（Ｒｘ）２、（Ｃ＝Ｏ）Ｒｘ、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒｘ）２、ＮＲｘ（Ｃ＝Ｏ）Ｒｘ、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されており；
Ｒｘの各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、もしくは任意選択で置換された複素環であり；または代替的には、２個のＲｘ基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アルキルによって任意選択で置換されており、窒素原子と、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む複素環を形成しており；
ただし、ＺがＮであるとき、Ｒ４はＯＨではない）。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、Ｙは、ＣＲ２である。いくつかの実施形態において、Ｙは、Ｎである。いくつかの実施形態において、Ｚは、ＣＲ３である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｎである。いくつかの実施形態において、Ｙは、ＣＲ２であり、Ｚは、Ｎである。いくつかの実施形態において、Ｙは、Ｎであり、Ｚは、ＣＲ３である。いくつかの実施形態において、Ｙは、ＣＲ２であり、Ｚは、ＣＲ３である。いくつかの実施形態において、Ｙは、Ｎであり、Ｚは、Ｎである。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、ｎは、２である。いくつかの実施形態において、ｎは、３である。

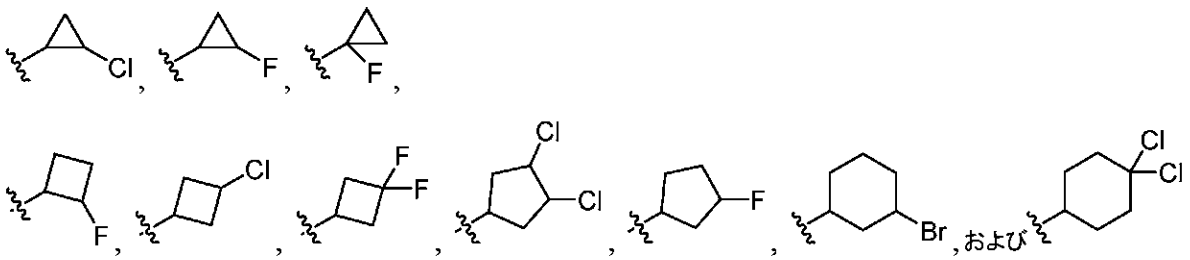
【０１５３】

いくつかの実施形態において、Ｒ５の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、ＯＲａ、－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａ、またはハロゲンである。いくつかの実施形態において、Ｒ５の各出現は、独立してシクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはＣＮである。いくつかの実施形態において、Ｒ５の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、ＯＲａ、またはフッ素化アルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ５の少なくとも１つの出現は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、Ｒ５の少なくとも１つの出現は、ＯＲａ、例えば、ＯＨ、ＯＭｅ、またはＯＥｔである。いくつかの実施形態において、Ｒ５の少なくとも１つの出現は、－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａ、例えば、ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、またはＣＨ２ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ５の少

なくとも１つの出現は、アルキルである。アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_5の少なくとも１つの出現は、シクロアルキルである。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_5の少なくとも１つの出現は、ハロゲンである。ハロゲンの非限定的な例として、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_5の少なくとも１つの出現は、ハロゲン化アルキルである。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、および$CHClCHClCH_3$が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_5の少なくとも１つの出現は、ハロゲン化シクロアルキルである。ハロゲン化シクロアルキルの非限定的な例として、

【０１５４】

【化２７】

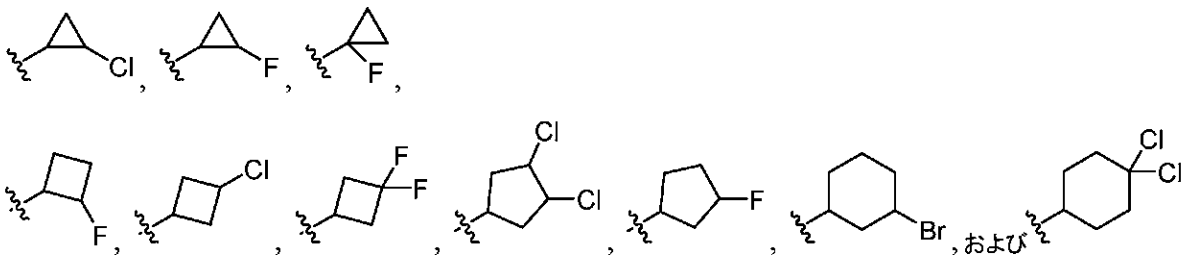


が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_5の各出現は、独立してＨ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒである。

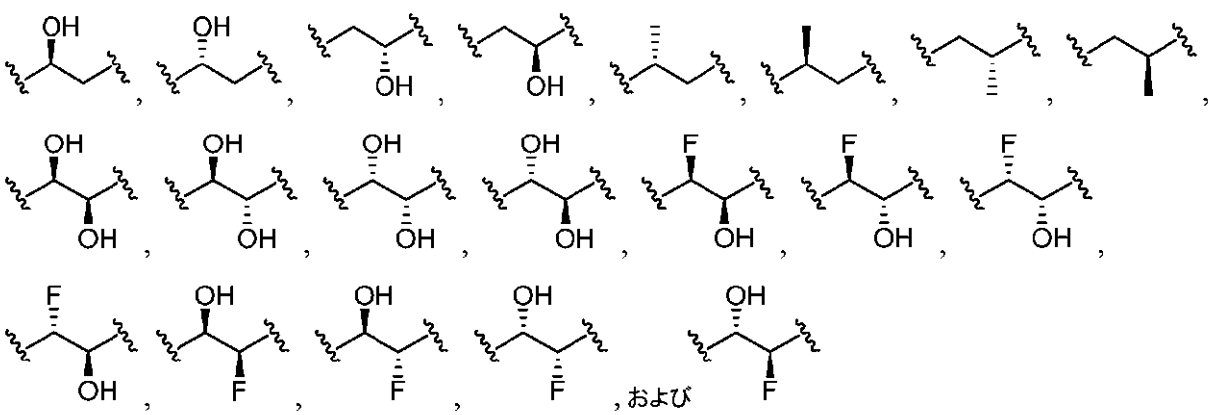
【０１５５】

いくつかの実施形態において、R_6の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、OR_a、$-C_{1\sim4}$アルキル$-OR_a$、またはハロゲンである。いくつかの実施形態において、R_6の各出現は、独立してシクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはＣＮである。いくつかの実施形態において、R_6の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルである。いくつかの実施形態において、R_6の少なくとも１つの出現は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、R_6の少なくとも１つの出現は、OR_a、例えば、ＯＨ、ＯＭｅ、またはＯＥｔである。いくつかの実施形態において、R_6の少なくとも１つの出現は、$-C_{1\sim4}$アルキル$-OR_a$、例えば、CH_2OH、CH_2CH_2OH、またはCH_2OCH_3である。いくつかの実施形態において、R_6の少なくとも１つの出現は、アルキルである。アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_6の少なくとも１つの出現は、シクロアルキルである。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_6の少なくとも１つの出現は、ハロゲンである。ハロゲンの非限定的な例として、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_6の少なくとも１つの出現は、ハロゲン化アルキルである。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、および$CHClCHClCH_3$が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_6の少なくとも１つの出現は、ハロゲン化シクロアルキルである。ハロゲン化シクロアルキルの非限定的な例として、

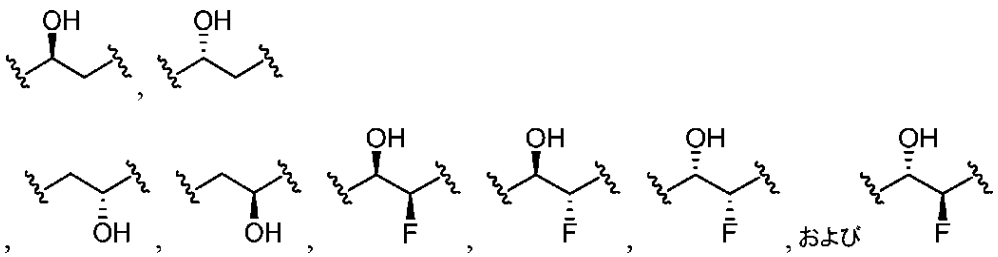
【０１５６】
【化２８】



が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_6の各出現は、独立してＨ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒである。
【０１５７】
いくつかの実施形態において、L_1は、$-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(OH)-$、
【０１５８】
【化２９】

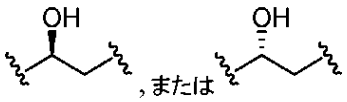


からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、構造部分L_1は、$-CH_2-CH_2-$、
【０１５９】
【化３０】



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、L_1は、$-CH_2-CH_2-$、
【０１６０】

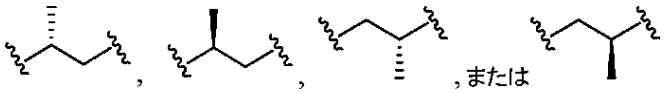
【化３１】



である。いくつかの実施形態において、L_1は、－CH_2－CH_2－、－CH（CH_3）－CH_2－、－CH_2－CH（CH_3）－、および－CH_2－C（CH_3）$_2$－からなるリストから選択される。いくつかの実施形態において、L_1は、－CH_2－CH_2－である。いくつかの実施形態において、L_1は、

【０１６１】

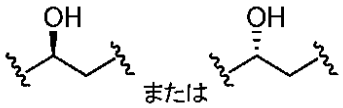
【化３２】



である。いくつかの実施形態において、L_1は、

【０１６２】

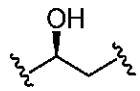
【化３３】



である。いくつかの実施形態において、L_1は、

【０１６３】

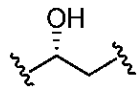
【化３４】



である。いくつかの実施形態において、L_1は、

【０１６４】

【化３５】



である。

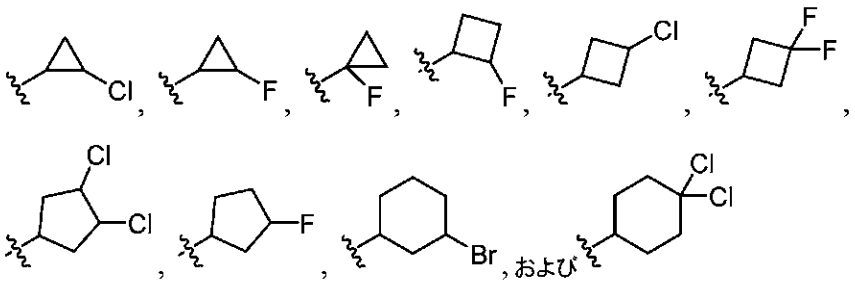
【０１６５】

いくつかの実施形態において、R_7は、Ｈ、Ｄ、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ＣＮ、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aである。いくつかの実施形態において、R_7は、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはＣＮである。いくつかの実施形態において、R_7は、Ｈ、Ｄ、アルキル、またはフッ素化アルキルである。いくつかの実施形態において、R_7は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、R_7の少なくとも１つの出現は、－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、例えば、CH_2OH、CH_2CH_2OH、またはCH_2OCH_3である。いくつかの実施形態において、R_7は、アルキルである。アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_7は、シクロアルキルである。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピ

ル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_7の少なくとも１つの出現は、ハロゲン化アルキルである。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、および$CHClCHClCH_3$が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_7の少なくとも１つの出現は、ハロゲン化シクロアルキルである。ハロゲン化シクロアルキルの非限定的な例として、

【０１６６】

【化３６】



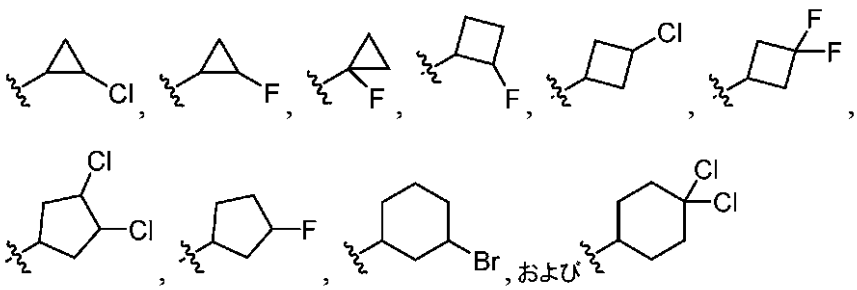
が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_7は、H、CH_3、またはCH_2CH_3である。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、R_8は、H、D、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、CN、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aである。いくつかの実施形態において、R_8は、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはCNである。いくつかの実施形態において、R_8は、H、D、アルキル、またはフッ素化アルキルである。いくつかの実施形態において、R_8は、HまたはDである。いくつかの実施形態において、R_8の少なくとも１つの出現は、－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、例えば、CH_2OH、CH_2CH_2OH、またはCH_2OCH_3である。いくつかの実施形態において、R_8は、アルキルである。アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_8は、シクロアルキルである。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_8の少なくとも１つの出現は、ハロゲン化アルキルである。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、および$CHClCHClCH_3$が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_8の少なくとも１つの出現は、ハロゲン化シクロアルキルである。ハロゲン化シクロアルキルの非限定的な例として、

【０１６８】

【化３７】



が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_8は、H、CH_3、またはCH_2CH_3である。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、L_2は、$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、および$-CH(CH_2CH_3)-$からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、構造部分L_2は、$-CH_2-$である。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、

【０１７１】

【化３８】



は、H、D、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$-C_{1\sim4}$アルキル$-SR_a$、および$-C_{1\sim4}$アルキル$-OR_a$からなる群からそれぞれ独立して選択される１～５個の置換基によって任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、

【０１７２】

【化３９】



は、H、D、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$-C_{1\sim4}$アルキル$-SR_a$、および$-C_{1\sim4}$アルキル$-OR_a$からなる群からそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基によって任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、

【０１７３】

【化４０】



は、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、CN、C≡CH、および

【０１７４】

【化４１】



からなる群からそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基によって任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、

【０１７５】

【化４２】



は、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＣＨ３、ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＦ３、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、および

【０１７６】

【化４３】



からなる群から選択される少なくとも１個の置換基で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、

【０１７７】

【化４４】



は、少なくとも１個のハロゲンで置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、

【０１７８】

【化４５】



は、１個の塩素で置換されたフェニルである。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、

【０１８０】

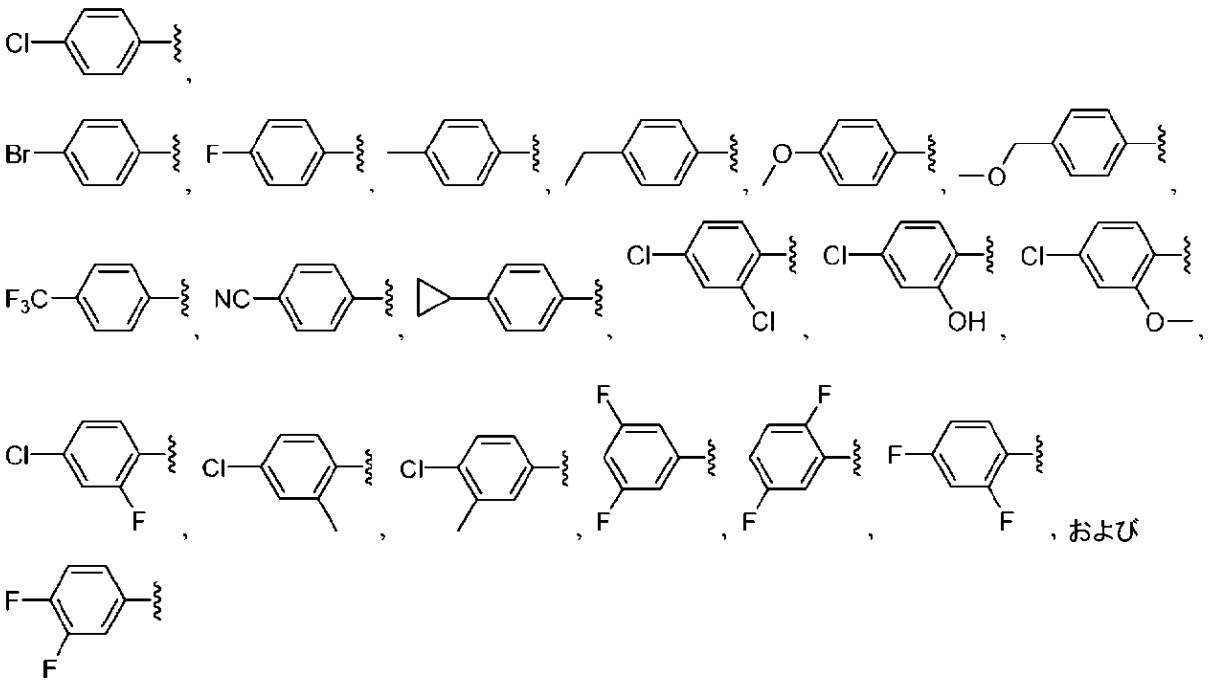
【化４６】



は、

【０１８１】

【化４７】



からなる群から選択される。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、

【０１８３】

【化４８】



は、Ｈ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換された５または６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、

【０１８４】

【化４９】



は、ＯおよびＳからなる群からそれぞれ選択される１～３個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された５または６員ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、

【０１８５】

【化５０】



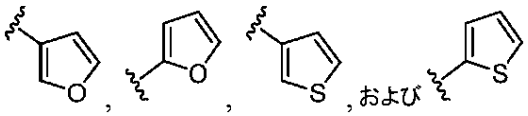
は、任意選択で置換されたチオフェンまたはフランである。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、
【０１８７】
【化５１】



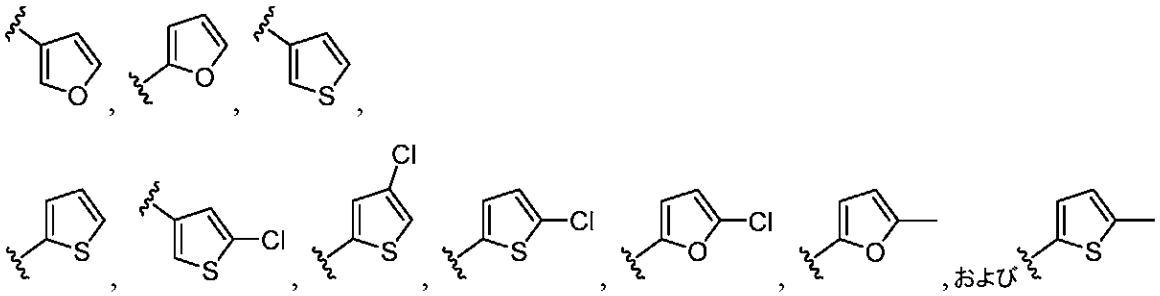
は、５員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、ハロゲン、ＯＨ、またはオキソによって任意選択で置換されている。５員ヘテロアリールの非限定的な例として、
【０１８８】
【化５２】



が挙げられる。いくつかの実施形態において、
【０１８９】
【化５３】



は、
【０１９０】
【化５４】



からなる群から選択される。
【０１９１】
いくつかの実施形態において、
【０１９２】
【化５５】



は、任意選択で置換された５もしくは６員ヘテロアリールまたはフェニルである。いくつかの実施形態において、
【０１９３】

【化５６】



は、任意選択で置換された５員ヘテロアリールである。

【０１９４】

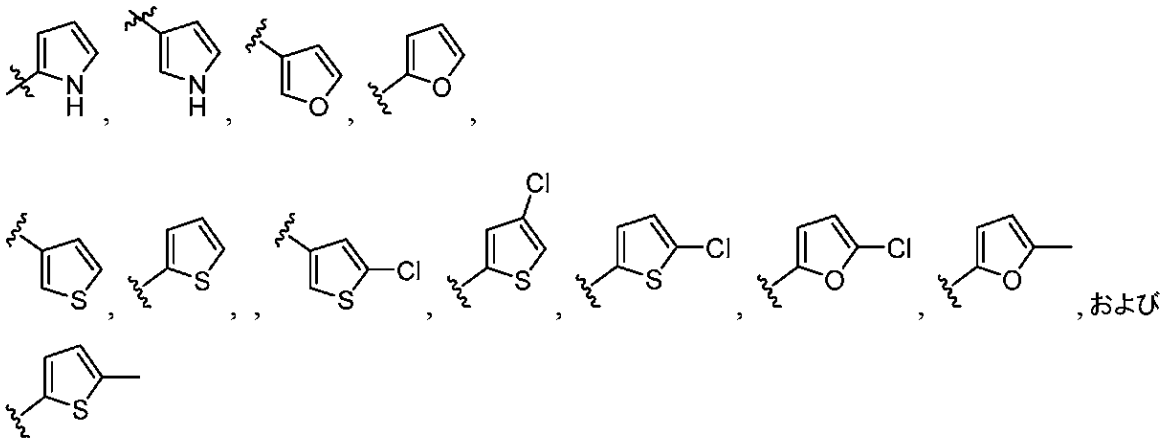
【化５７】



は、

【０１９５】

【化５８】



からなる群から選択される。いくつかの特定の実施形態において、

【０１９６】

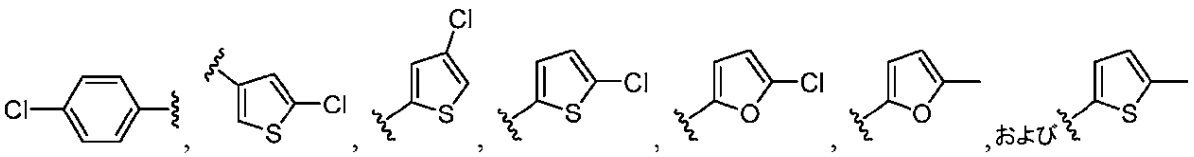
【化５９】



は、

【０１９７】

【化６０】



からなる群から選択される。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、

【０１９９】

【化６１】



は、任意選択で置換された７～１１員の二環式、または８～１６員の三環式アリールまたはヘテロアリールである。二環式または三環式環の非限定的な例として、ビフェニル、ナフチル、フェナントレニル、ベンゾチエニル、クロモニル、およびクマリニルが挙げられる。

【０２００】

いくつかの実施形態において、

【０２０１】

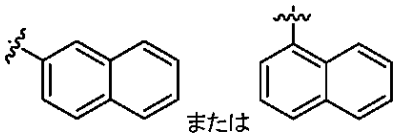
【化６２】



は、任意選択で置換された

【０２０２】

【化６３】



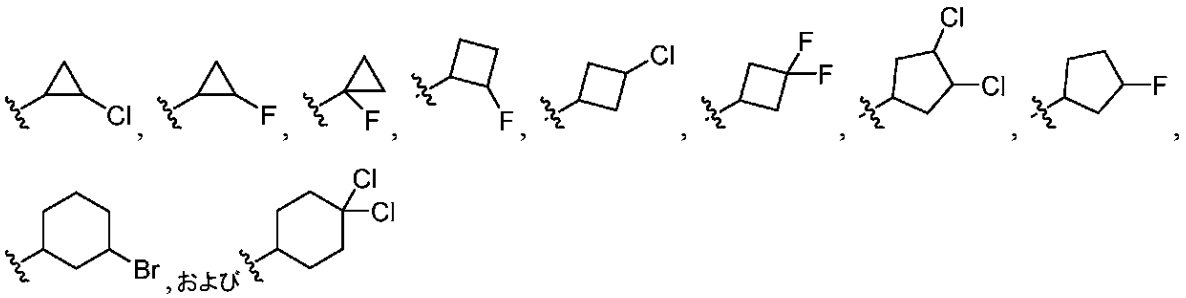
からなる群から選択される。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、R_1は、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、R_1は、アルキルまたはハロゲン化アルキルである。アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、および$CHClCHClCH_3$が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_1は、シクロアルキルまたはハロゲン化シクロアルキルである。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_1は、ハロゲンである。ハロゲンの非限定的な例として、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_1は、ハロゲン化アルキルである。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、および$CHClCHClCH_3$が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_1は、ハロゲン化シクロアルキルである。ハロゲン化シクロアルキルの非限定的な例として、

【０２０４】

【化６４】



が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_1は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、R_1は、ＣＮ、OR_a、SR_a、またはNR_aR_bである。いくつかの実施形態において、R_1は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ＣＮ、CF_3、OR_a、SR_a、またはNR_aR_bである。いくつかの実施形態において、R_1は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、OCH_3、CF_3、ＣＮ、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、および

【０２０５】

【化６５】



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R_1は、Ｈ、CH_3、Ｃｌ、Ｂｒ、NH_2、およびCF_3からなるリストから選択される。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、R_2は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＣＮ、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-OR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-SR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-NR_aR_b$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-COOR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-CONR_aR_b$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-NR_aCOR_b$、$O-C_{1\sim4}$アルキル$-R_a$、または$NR_a-C_{1\sim4}$アルキル$-R_b$である。いくつかの実施形態において、R_2は、原子価が許す場合、ハロゲン、アルキル、ＣＮ、OR_x、$-(CH_2)_{1\sim2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1\sim2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$、およびオキソからなる群から選択される１～３個の置換基でそれぞれ任意選択で置換された飽和複素環、部分飽和複素環、またはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R_2は、原子価が許す場合、ハロゲン、ＣＮ、OR_x、$-(CH_2)_{1\sim2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1\sim2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$、およびオキソからなる群から選択される１～３個の置換基でそれぞれ任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、またはアルキニルである。いくつかの実施形態において、R_2は、シクロアルキル、アリール、またはアルキルアリール、アルキルヘテロアリールである。

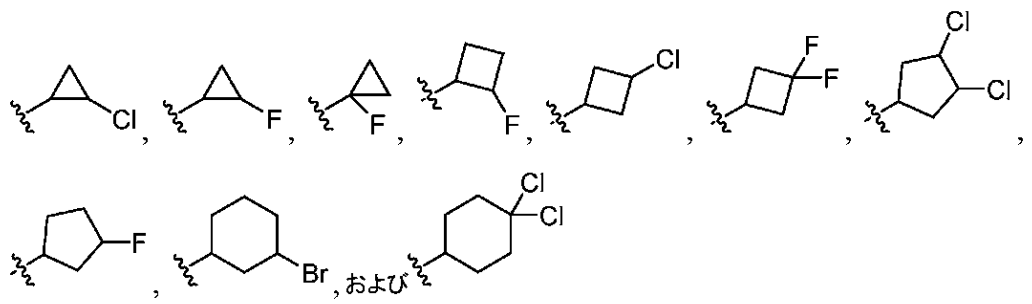
【０２０７】

いくつかの実施形態において、R_2は、Ｈ、Ｄ、またはアルキルであり、アルキルは、ＯＨ、オキソ、またはNH_2によって任意選択で置換されている。アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_2は、アルケニルまたはアルキニルであり、アルケニルおよびアルキニルは、ＯＨ、オキソ、またはNH_2によって任意選択で置換されている。アルケニルの非限定的な例として、エチレニル、プロペニル、２－プロペニル、（Ｅ）－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２－メチ（Ｅ）－ブタ－２－エニル、２－メチ（

Ｚ）－ブタ－２－エニル、２，３－ジメチ－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ペンタ－２－エニル、（Ｅ）－ペンタ－１－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｅ）－ペンタ－２－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－２－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－２－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－３－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－３－エニル、および（Ｅ）－ヘキサ－１，３－ジエニルが挙げられる。アルキニルの非限定的な例として、エチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ペンタ－１－イニル、ペンタ－２－イニル、ヘキサ－１－イニル、ヘキサ－２－イニル、またはヘキサ－３－イニルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_2は、シクロアルキルである。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_2は、ハロゲンである。ハロゲンの非限定的な例として、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_2は、ハロゲン化アルキルである。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、および$CHClCHClCH_3$が挙げられる。いくつかの実施形態において、R_2は、ハロゲン化シクロアルキルである。ハロゲン化シクロアルキルの非限定的な例として、

【０２０８】

【化６６】



が挙げられる。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、R_2は、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-OR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-SR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-NR_aR_b$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-COOR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-CONR_aR_b$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-NR_aCOR_b$、$O-C_{1\sim4}$アルキル$-R_a$、または$NR_a-C_{1\sim4}$アルキル$-R_b$である。いくつかの実施形態において、R_2は、OR_a、SR_a、またはNR_aR_bである。いくつかの実施形態において、R_2は、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、または$(C=O)OR_a$である。いくつかの実施形態において、R_2は、$-C_{1\sim4}$アルキル$-OR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-SR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-NR_aR_b$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-COOR_a$、$-C_{1\sim4}$アルキル$-CONR_aR_b$、または$-C_{1\sim4}$アルキル$-NR_aCOR_b$である。いくつかの実施形態において、R_2は、$O-C_{1\sim4}$アルキル$-R_a$または$NR_a-C_{1\sim4}$アルキル$-R_b$である。

【０２１０】

いくつかの特定の実施形態において、R_2は、NH_2、CH_2NH_2、または$CH_2CH_2NH_2$である。他の特定の実施形態において、R_2は、ＯＨ、CH_2OH、またはCH_2CH_2OHである。

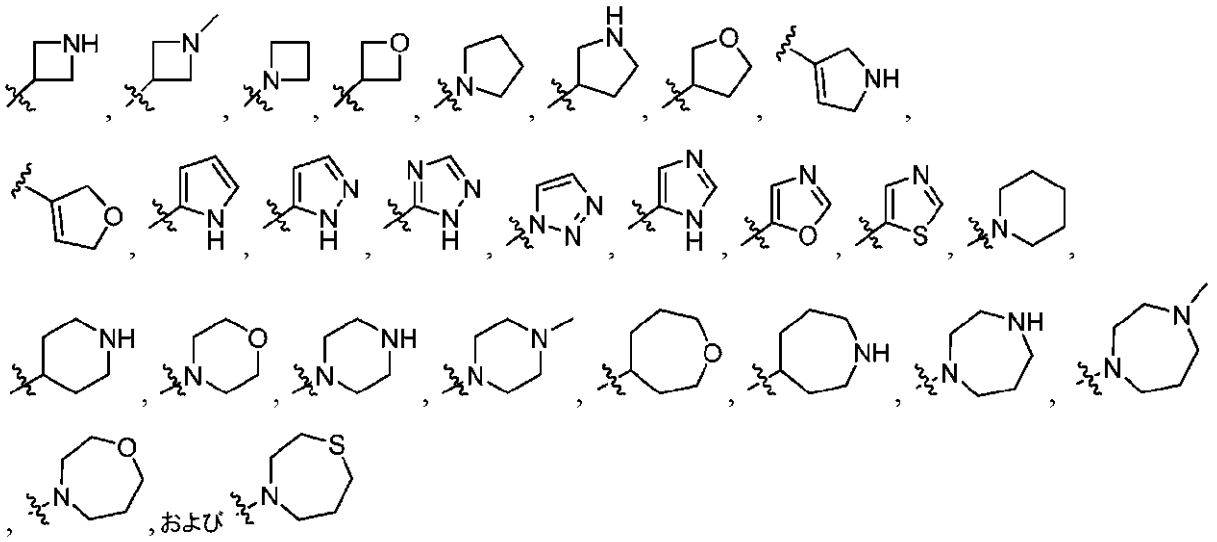
【０２１１】

さらに他の実施形態において、R_2は、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される１～３個のヘテロ原子をそれぞれ含有する任意選択で置換された４、５、６、または７員の複素環、部分飽和複素環、またはヘテロアリールである。さらなる実施形態にお

いて、R_2は、

【０２１２】

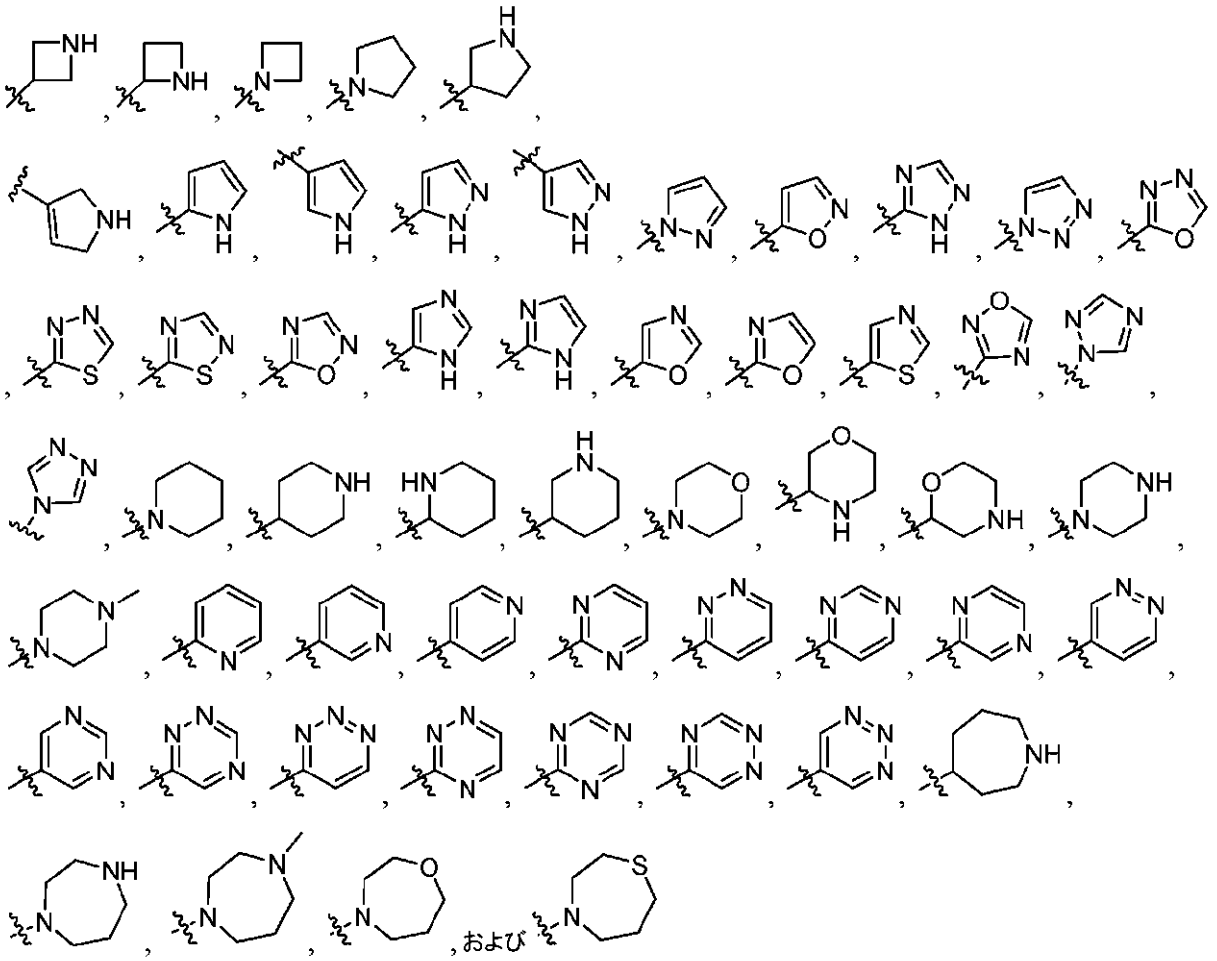
【化６７】



からなる群から選択され；それぞれは、原子価が許す場合、アルキル、ＯＨ、NH_2、またはオキソによって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、R_2は、Ｎ含有複素環、部分飽和複素環、またはヘテロアリールであり、それぞれは、原子価が許す場合、アルキル、ＯＨ、NH_2、またはオキソによって任意選択で置換されている。Ｎ含有複素環、部分飽和複素環、およびヘテロアリールの非限定的な例として、

【０２１３】

【化６８】



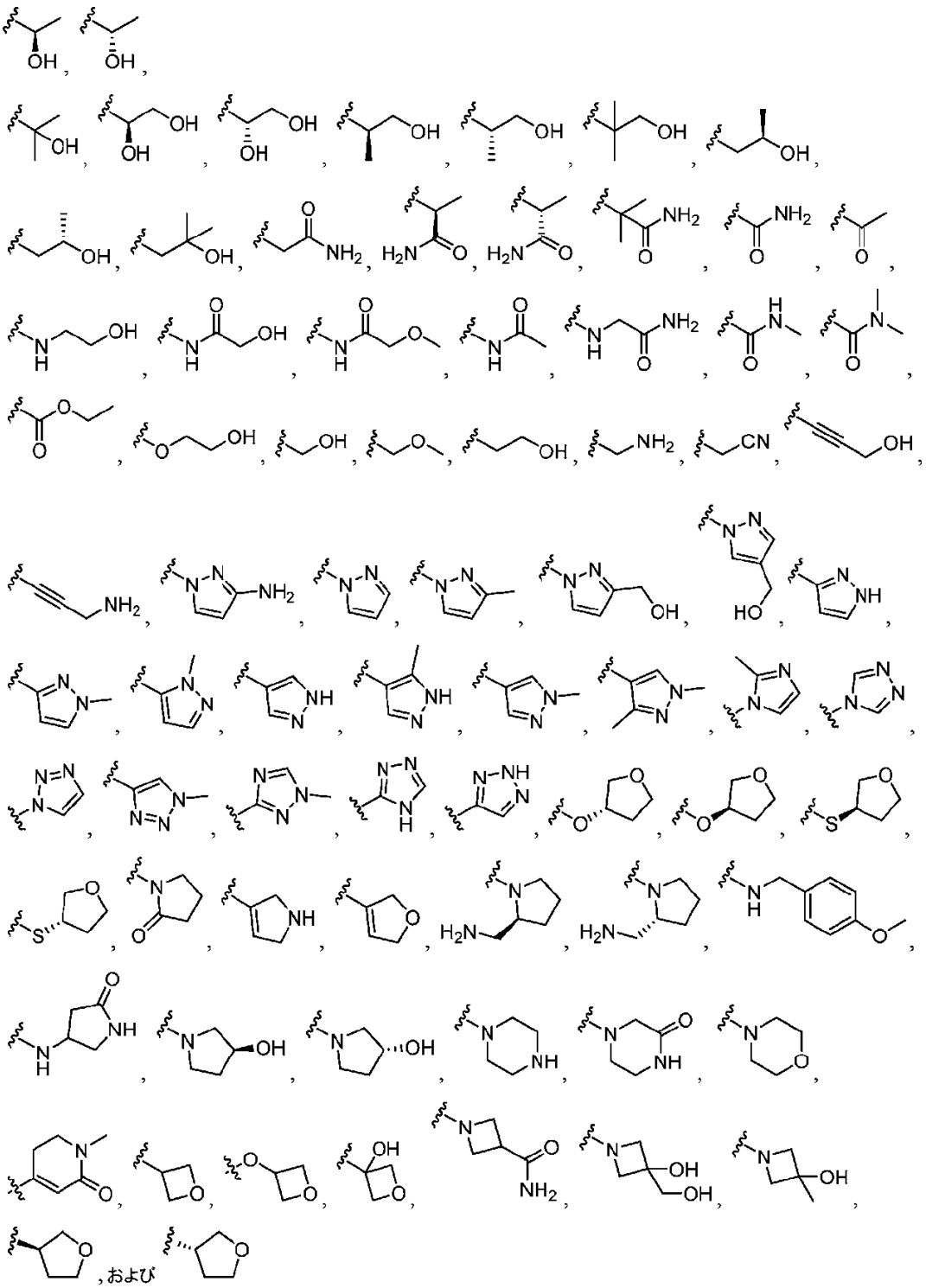
が挙げられる。

【０２１４】

いくつかの実施形態において、R_2は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、OCH_3、CF_3、ＣＮ、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、

【０２１５】

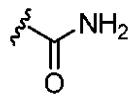
【化６９】



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R_2は、H、CH_3、Cl、OCH_3、CH_2OH、CN、CH_2CN、NH_2、

【０２１６】

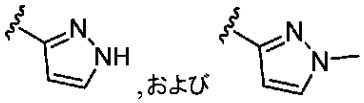
【化７０】



、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ＝ＣＨ$_2$、

【０２１７】

【化７１】



からなる群から選択される。

【０２１８】

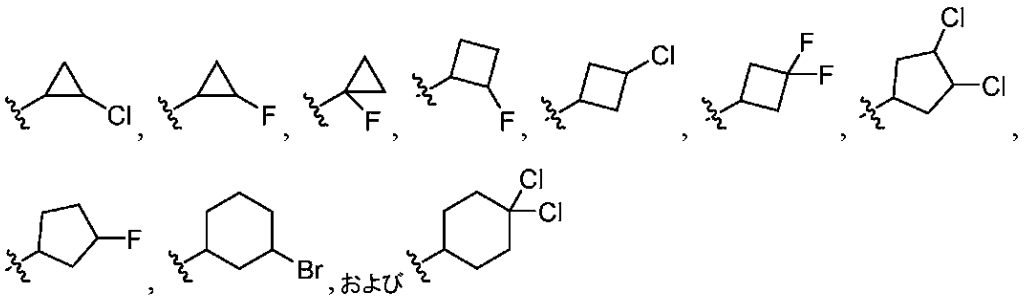
いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル、ヘテロアリール、またはＣＮである。いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＳＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、または－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＮＲ$_a$Ｒ$_b$である。いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ＮＲ$_b$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_a$、（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＣＯＯＲ$_a$、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ$_a$ＣＯＲ$_b$、Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_a$、またはＮＲ$_a$－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ$_b$である。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、Ｈ、Ｄ、またはアルキルであり、アルキルは、ＯＨ、オキソ、またはＮＨ$_2$によって任意選択で置換されている。アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、アルケニルまたはアルキニルであり、アルケニルおよびアルキニルは、ＯＨ、オキソ、またはＮＨ$_2$によって任意選択で置換されている。アルケニルの非限定的な例として、エチレニル、プロペニル、２－プロペニル、（Ｅ）－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２－メチ（Ｅ）－ブタ－２－エニル、２－メチ（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２，３－ジメチ－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ペンタ－２－エニル、（Ｅ）－ペンタ－１－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｅ）－ペンタ－２－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－２－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－２－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－１－エニル、（Ｚ）－ヘキサ－３－エニル、（Ｅ）－ヘキサ－３－エニル、および（Ｅ）－ヘキサ－１，３－ジエニルが挙げられる。アルキニルの非限定的な例として、エチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ペンタ－１－イニル、ペンタ－２－イニル、ヘキサ－１－イニル、ヘキサ－２－イニル、またはヘキサ－３－イニルが挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、シクロアルキルである。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、ハロゲンである。ハロゲンの非限定的な例として、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩが挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、ハロゲン化アルキルである。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨ$_2$Ｃｌ、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨＦＣＨ$_3$、ＣＨＦＣＨ$_2$Ｆ、ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨＣｌＣＨ$_3$、ＣＣｌ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨＢｒＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、およびＣＨＣｌＣＨＣｌＣＨ$_3$が挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$は、ハロゲン化シクロアルキルである。ハロゲン化シクロアルキルの非限定的な例として、

【０２２０】

【化７２】



が挙げられる。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、R_3は、OR_a、SR_a、NR_aR_b、（C＝O）NR_aR_b、NR_b（C＝O）R_a、（C＝O）R_a、（C＝O）OR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－$COOR_a$、－$C_{1\sim4}$アルキル－$CONR_aR_b$、－$C_{1\sim4}$アルキル－NR_aCOR_b、O－$C_{1\sim4}$アルキル－R_a、またはNR_a－$C_{1\sim4}$アルキル－R_bである。いくつかの実施形態において、R_3は、OR_a、SR_a、NR_aR_b、（C＝O）NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－CN、－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－NR_aR_b、または－$C_{1\sim4}$アルキル－$CONR_aR_b$である。いくつかの実施形態において、R_3は、OR_a、SR_a、またはNR_aR_bである。いくつかの実施形態において、R_3は、（C＝O）NR_aR_b、NR_b（C＝O）R_a、（C＝O）R_a、または（C＝O）OR_aである。いくつかの実施形態において、R_3は、－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－$COOR_a$、－$C_{1\sim4}$アルキル－$CONR_aR_b$、または－$C_{1\sim4}$アルキル－NR_aCOR_bである。いくつかの実施形態において、R_3は、O－$C_{1\sim4}$アルキル－R_aまたはNR_a－$C_{1\sim4}$アルキル－R_bである。

【０２２２】

いくつかの特定の実施形態において、R_3は、NH_2、CH_2NH_2、または$CH_2CH_2NH_2$である。他の特定の実施形態において、R_3は、OH、CH_2OH、またはCH_2CH_2OHである。

【０２２３】

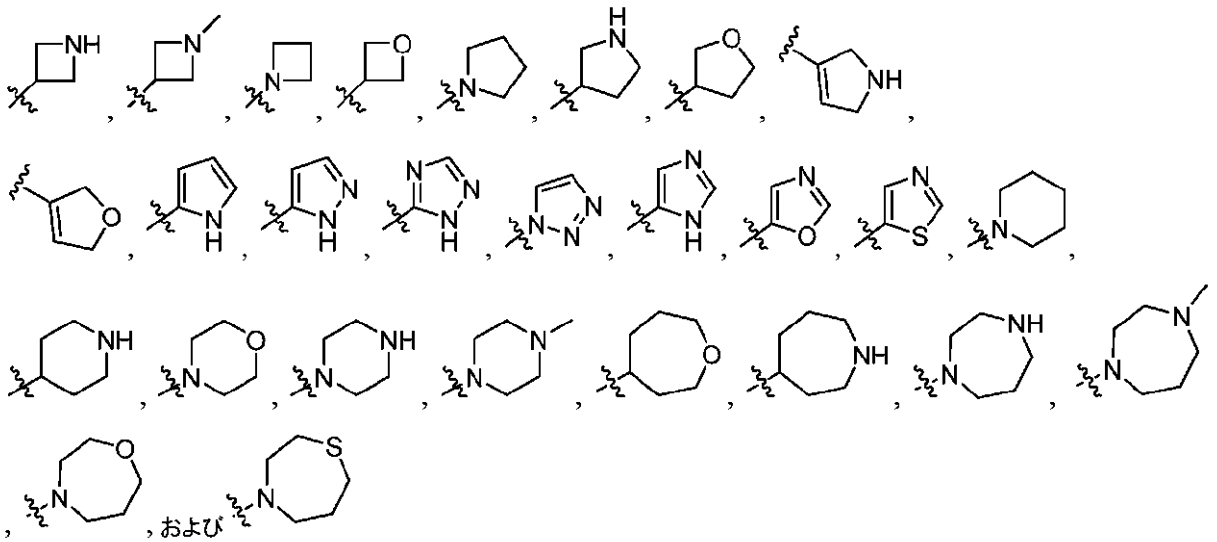
いくつかの特定の実施形態において、R_3は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、NR_b（C＝O）R_a、（C＝O）R_a、（C＝O）OR_a、－$C_{1\sim4}$アルキル－$COOR_a$、－$C_{1\sim4}$アルキル－NR_aCOR_b、O－$C_{1\sim4}$アルキル－R_a、またはNR_a－$C_{1\sim4}$アルキル－R_bである。

【０２２４】

さらに他の実施形態において、R_3は、N、O、およびSからなる群からそれぞれ選択される１～３個のヘテロ原子をそれぞれ含有する任意選択で置換された４、５、６、または７員の複素環、部分飽和複素環、またはヘテロアリールである。さらなる実施形態において、R_3は、

【０２２５】

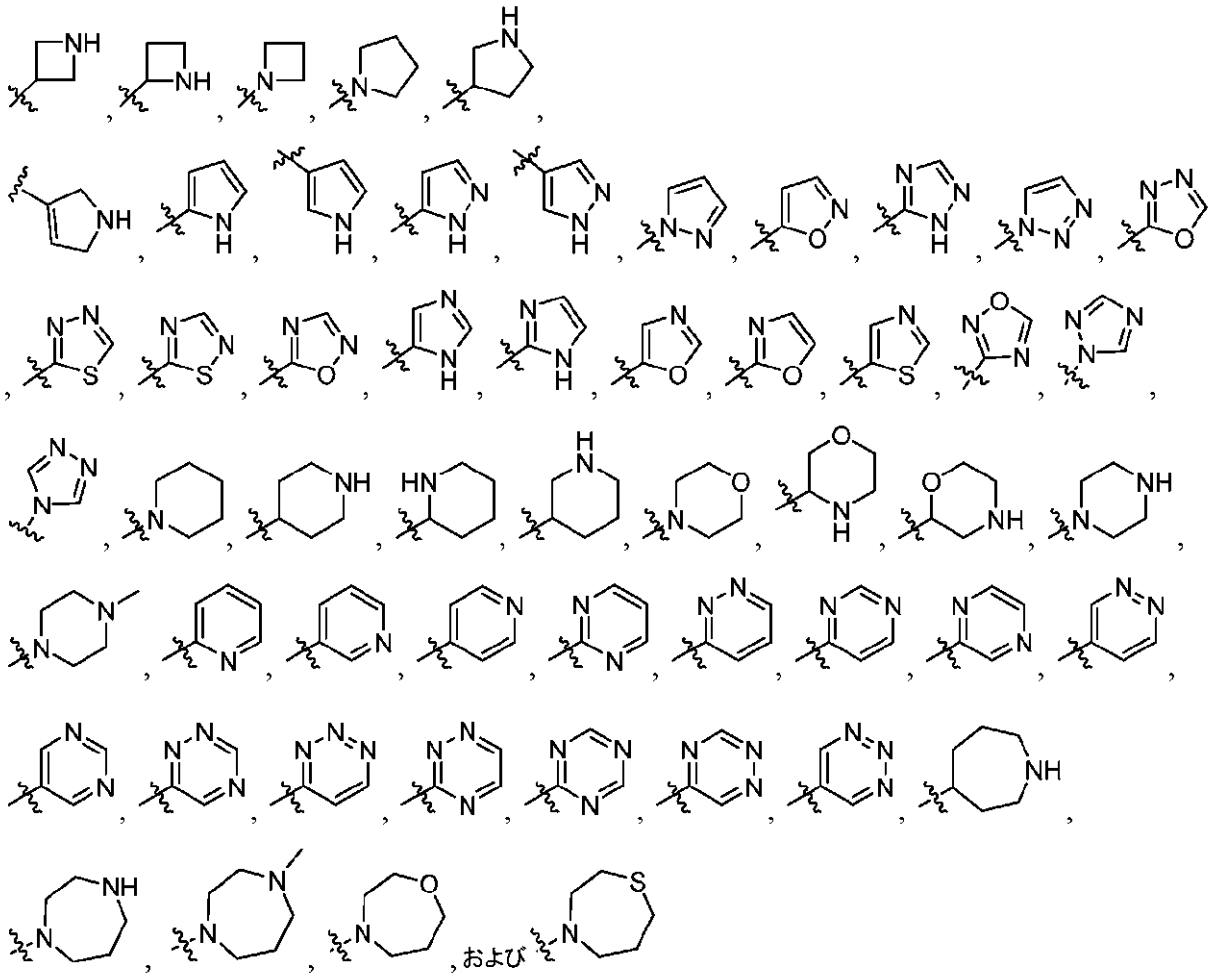
【化７３】



からなる群から選択され；それぞれは、原子価が許す場合、アルキル、ＯＨ、NH_2、またはオキソによって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、R_3は、Ｎ含有複素環、部分飽和複素環、またはヘテロアリールであり、それぞれは、原子価が許す場合、アルキル、ＯＨ、NH_2、またはオキソによって任意選択で置換されている。Ｎ含有複素環、部分飽和複素環、およびヘテロアリールの非限定的な例として、

【０２２６】

【化７４】



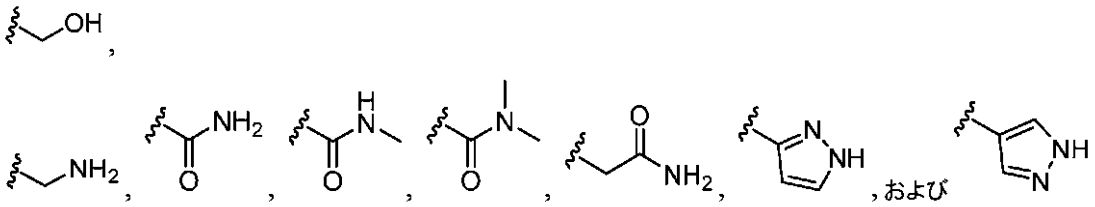
が挙げられる。

【０２２７】

いくつかの実施形態において、R_3は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、OCH_3、CF_3、ＣＮ、CH_2CN、$CH=CH_2$、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【０２２８】

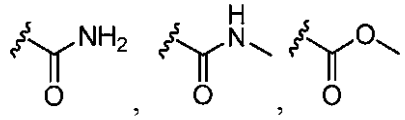
【化７５】



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R_3は、Ｈ、NH_2、CH_3、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、

【０２２９】

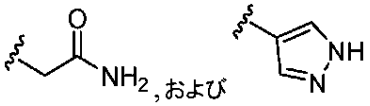
【化７６】



、ＣＨ２ＣＮ、ＣＨ２ＯＨ、

【０２３０】

【化７７】



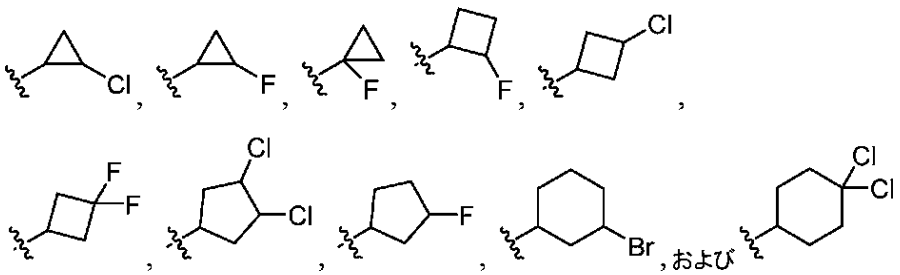
からなる群から選択される。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、Ｒ４は、アリール、ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、アルキルまたはハロゲン化アルキルである。アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、ＣＦ３、ＣＨ２Ｆ、ＣＨ２Ｃｌ、ＣＨ２ＣＦ３、ＣＨＦＣＨ３、ＣＨＦＣＨ２Ｆ、ＣＦ２ＣＨ３、ＣＨＣｌＣＨ３、ＣＣｌ２ＣＨ３、ＣＨＢｒＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ２ＣＦ３、およびＣＨＣｌＣＨＣｌＣＨ３が挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、シクロアルキルまたはハロゲン化シクロアルキルである。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、ハロゲンである。ハロゲンの非限定的な例として、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩが挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、ハロゲン化アルキルである。ハロゲン化アルキルの非限定的な例として、ＣＦ３、ＣＨ２Ｆ、ＣＨ２Ｃｌ、ＣＨ２ＣＦ３、ＣＨＦＣＨ３、ＣＨＦＣＨ２Ｆ、ＣＦ２ＣＨ３、ＣＨＣｌＣＨ３、ＣＣｌ２ＣＨ３、ＣＨＢｒＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ２ＣＦ３、およびＣＨＣｌＣＨＣｌＣＨ３が挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、ハロゲン化シクロアルキルである。ハロゲン化シクロアルキルの非限定的な例として、

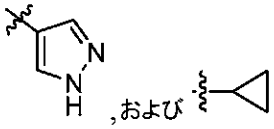
【０２３２】

【化７８】



が挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、またはＮＲａＲｂである。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ＣＮ、ＣＦ３、ＯＲａ、ＳＲａ、－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａ、またはＮＲａＲｂである。いくつかの実施形態において、Ｒ４は、Ｈ、Ｄ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＣＨ３、ＣＦ３、ＣＮ、ＮＨ２、ＮＨＣＨ３、Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２ＯＨ、

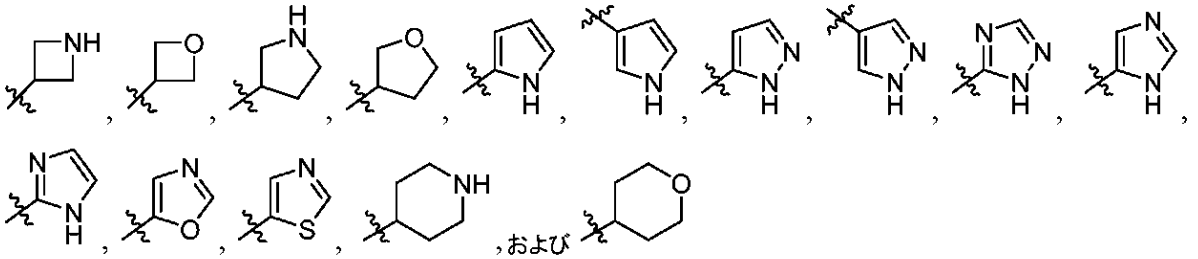
【０２３３】
【化７９】



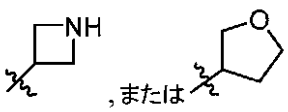
からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R_4は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、OCH_3、CF_3、ＣＮ、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_2OH、および
【０２３４】
【化８０】



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R_4は、Ｈ、CH_3、NH_2、CH_2OH、Ｆ、Ｂｒ、およびＣＮからなる群から選択される。
【０２３５】
いくつかの実施形態において、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立してＨ、Ｄ、Ｍｅ、Ｅｔ、Ｐｒ、CH_2CH_2OH、フェニル、または複素環である。いくつかの実施形態において、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立してＨ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立してＨ、アルキル、またはアルケニルである。いくつかの実施形態において、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立してＨ、Ｍｅ、Ｅｔ、Ｐｒ、またはＢｕである。いくつかの実施形態において、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立して$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、SO_2R_x、$NR_x(C=O)NR_{x2}$、または$(C=O)R_x$である。いくつかの実施形態において、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立して、
【０２３６】
【化８１】



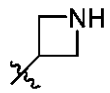
からなる群から選択される複素環であり、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、ＯＨ、オキソ、または$(C=O)C_{1\sim4}$アルキルによって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、Ｈ、Ｍｅ、フェニル、
【０２３７】
【化８２】



である。いくつかの実施形態において、R_aまたはR_bの少なくとも１つの出現は、独立してＨまたは

【０２３８】

【化８３】



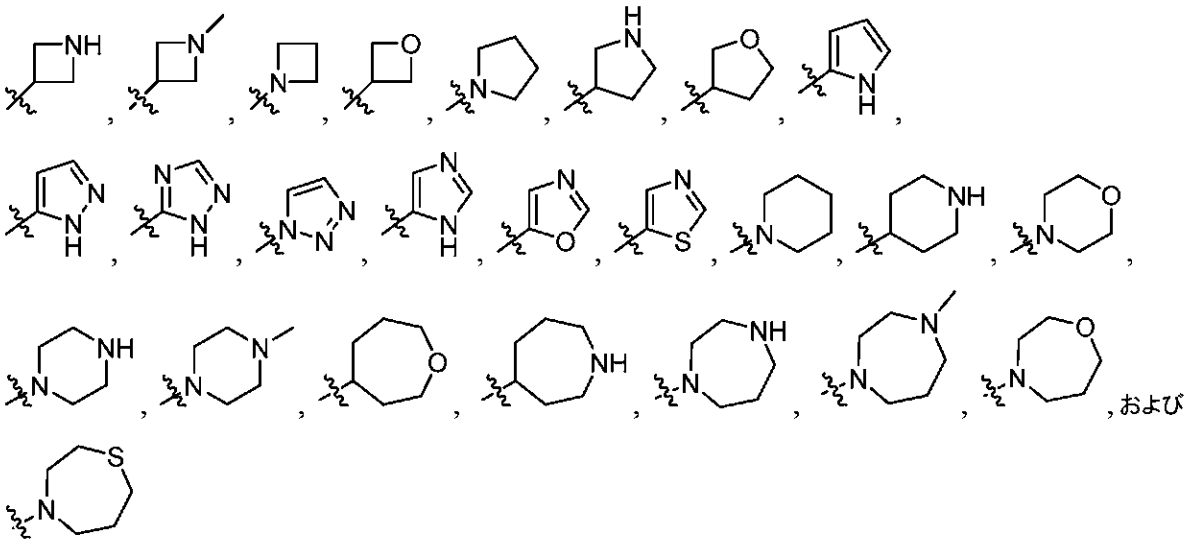
である。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、R_aおよびR_bは、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子と、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む任意選択で置換された複素環を形成している。いくつかの実施形態において、R_aおよびR_bは、それらが結合している炭素原子と一緒に、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、OR_x、－（CH_2）$_{0～2}OR_x$、Ｎ（R_x）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）R_x、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（R_x）$_2$、NR_x（Ｃ＝Ｏ）R_x、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されたシクロアルキルを形成している。シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。いくつかの実施形態において、R_aおよびR_bは、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子と、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む、任意選択で置換された複素環を形成しており、このような複素環は、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、OR_x、－（CH_2）$_{0～2}OR_x$、Ｎ（R_x）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）R_x、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（R_x）$_2$、NR_x（Ｃ＝Ｏ）R_x、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換される。複素環の非限定的な例として、

【０２４０】

【化８４】



が挙げられる。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、R_1中のアルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、および複素環は、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、OR_x、

－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_2$中のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、およびアルキルヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_3$中のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、飽和複素環、部分飽和複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、およびアルキルヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_4$中のアルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、および複素環は、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_5$中のアルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、およびハロゲン化シクロアルキルは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_6$中のアルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、およびハロゲン化シクロアルキルは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_7$中のアルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、およびハロゲン化シクロアルキルは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_8$中のアルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、およびハロゲン化シクロアルキルは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_a$およびＲ$_b$中のアルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ヘテロアルキル、ハロゲン化ヘテロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、および飽和複素環は、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$_x$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_x$）$_2$、ＮＲ$_x$（Ｃ＝Ｏ）Ｒ$_x$、およびオキソからなる群からそれぞれ独立して選

択される１～４個の置換基によって任意選択で置換されている。

【０２４２】

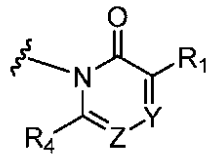
いくつかの実施形態において、R_xの各出現は、独立してＨ、アルキル、またはアルキル、ＯＨ、もしくはアルコキシによって任意選択で置換された複素環である。いくつかの実施形態において、R_xの各出現は、独立してＨまたはアルキルである。いくつかの実施形態において、R_xの各出現は、置換複素環である。いくつかの実施形態において、２個のR_x基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子と、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群からそれぞれ選択される０～３個の追加のヘテロ原子とを含む任意選択で置換された複素環を形成している。いくつかの特定の実施形態において、R_xの各出現は、独立してＨまたはＭｅである。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、

【０２４４】

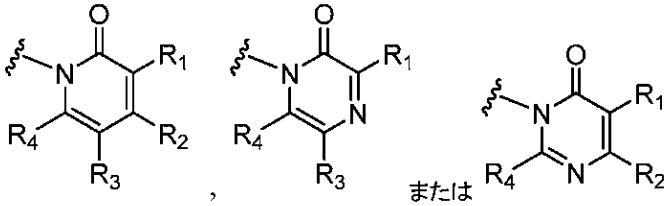
【化８５】



は、

【０２４５】

【化８６】



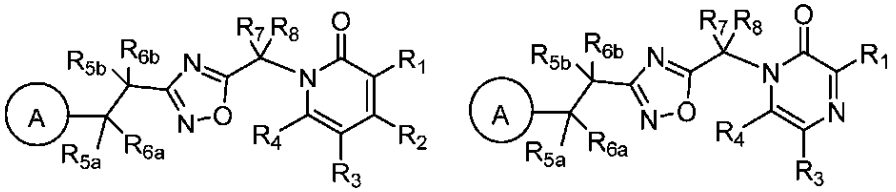
である。

【０２４６】

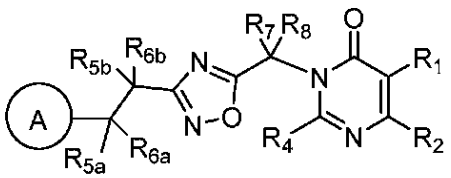
いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉａ、Ｉｂ、またはＩｃ：

【０２４７】

【化８７】



Ia , Ib ,または



Ic

（式中、
R_{5a}の各出現は、独立してH、D、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；
R_{5b}の各出現は、独立してH、D、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；
R_{6a}の各出現は、独立してH、D、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；
R_{6b}の各出現は、独立してH、D、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルである）
の構造を有する。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、式Ｉａ、Ｉｂ、およびＩｃ中の

【０２４９】

【化８８】



、R_1、R_2、R_3、R_4、R_7、およびR_8は、式Ｉの化合物について上で定義した通りである。他の置換基は、本明細書で定義される。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、R_{5a}の少なくとも１つの出現は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、R_{5a}の少なくとも１つの出現は、OR_a、例えば、ＯＨまたはＯＭｅである。いくつかの実施形態において、R_{5a}の少なくとも１つの出現は、アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、またはオクチルである。いくつかの実施形態において、R_{5a}の少なくとも１つの出現は、ハロゲン、例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態において、R_{5a}の少なくとも１つの出現は、フッ素化アルキル、例えば、CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、CF_2CH_3、またはCH_2CHF_2である。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、R_{5b}の少なくとも１つの出現は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、R_{5b}の少なくとも１つの出現は、OR_a、例えば、ＯＨまたはＯＭｅである。いくつかの実施形態において、R_{5b}の少なくとも１つの出現は、アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、またはオクチルである。いくつかの実施形態において、R_{5b}の少なくとも１つの出現は、ハロゲン、例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態において、R_{5b}の少なくとも１つの出現は、フッ素化アルキル、例えば、CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、CF_2CH_3、またはCH_2CHF_2である。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、R_{6a}の少なくとも１つの出現は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、R_{6a}の少なくとも１つの出現は、OR_a、例えば、ＯＨまたはＯＭｅである。いくつかの実施形態において、R_{6a}の少なくとも１つの出現は、アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、またはオクチルである。いくつかの実施形態において、R_{6a}の少なくとも１つの出現は、ハロゲン、例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態において、R_{6a}の少なくとも１つの出現は、フッ素化アルキル、例えば、CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、CF_2CH_3、またはCH_2CHF_2である。

【０２５３】

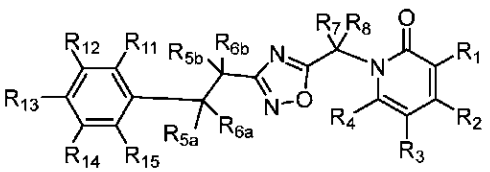
いくつかの実施形態において、R_{6b}の少なくとも１つの出現は、ＨまたはＤである。いくつかの実施形態において、R_{6b}の少なくとも１つの出現は、OR_a、例えば、ＯＨまたはＯＭｅである。いくつかの実施形態において、R_{6b}の少なくとも１つの出現は、アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、またはオクチルである。いくつかの実施形態において、R_{6b}の少なくとも１つの出現は、ハロゲン、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態において、R_{6b}の少なくとも１つの出現は、フッ素化アルキル、例えば、CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、CF_2CH_3、またはCH_2CHF_2である。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、化合物は、式ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃ：

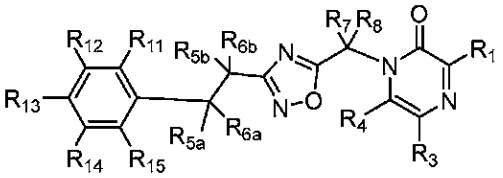
【０２５５】

【化８９】



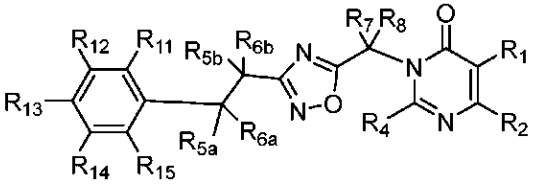
IIa

,



IIb

, または



IIc

（式中、

R_{5a}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{5b}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{6a}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{6b}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、アルキル、ハロゲン、OR_a、またはフッ素化アルキルであり；

R_{11}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$-C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、または$-C_{1\sim4}$アルキル－OR_aであり；

R_{12}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$-C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、または$-C_{1\sim4}$アルキル－OR_aであり；

R_{13}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$-C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、または$-C_{1\sim4}$アルキル－OR_aであり；

R_{14}の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン

化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａであり；

Ｒ１５の各出現は、独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ＣＮ、ＯＲａ、ＳＲａ、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａである）

の構造を有する。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、式ＩＩａ、ＩＩｂ、およびＩＩｃ中のＲ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ７、およびＲ８は、式Ｉの化合物について上で定義した通りである。他の置換基は、本明細書で定義される。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、Ｈではない。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも２つは、Ｈではない。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、Ｈ、アルキル、ＣＦ３、またはハロゲンである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、ＣＮ、ＣＦ３、ＯＣＦ３、ＯＲａ、またはＳＲａである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、ハロゲン、ＮＲａＲｂ、－Ｃ１～４アルキル－ＳＲａ、または－Ｃ１～４アルキル－ＯＲａである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、ＯＲａ、ＳＲａ、またはＮＲａＲｂである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、Ｈ、ハロゲン、フッ素化アルキル、アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＣＨ３、ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＦ３、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、または

【０２５９】

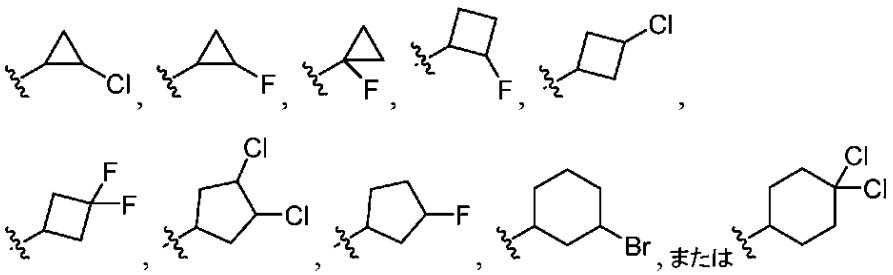
【化９０】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ、ｉ－Ｐｒ、ｎ－Ｂｕ、ＣＦ２Ｈ、ＣＦ２Ｃｌ、またはＣＦ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＣＨ２ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、ハロゲン、例えば、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、Ｃｌである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、ハロゲン化アルキル、例えば、ＣＦ３、ＣＨ２Ｆ、ＣＨ２Ｃｌ、ＣＨ２ＣＦ３、ＣＨＦＣＨ３、ＣＨＦＣＨ２Ｆ、ＣＦ２ＣＨ３、ＣＨＣｌＣＨ３、ＣＣｌ２ＣＨ３、ＣＨＢｒＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ２ＣＦ３、またはＣＨＣｌＣＨＣｌＣＨ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、およびＲ１５のうちの少なくとも１つは、ハロゲン化シクロアルキル、例えば、

【０２６０】

【化９１】



である。いくつかの実施形態において、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、およびR_{15}のうちの少なくとも１つは、アルケニル、例えば、エチレニル、プロペニル、２－プロペニル、（Ｅ）－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２－メチル（Ｅ）－ブタ－２－エニル、２－メチル（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２，３－ジメチル－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ペンタ－２－エニル、または（Ｅ）－ペンタ－１－エニルである。いくつかの実施形態において、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、およびR_{15}のうちの少なくとも１つは、アルキニル、例えば、エチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ペンタ－１－イニル、ペンタ－２－イニル、ヘキサ－１－イニル、ヘキサ－２－イニル、またはヘキサ－３－イニルである。いくつかの実施形態において、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、およびR_{15}のうちの少なくとも１つは、ＣＮである。いくつかの実施形態において、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、およびR_{15}のうちの少なくとも２つは、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、または

【０２６１】

【化９２】



からなる群から独立して選択される。

【０２６２】

いくつかの実施形態において、R_{11}、R_{12}、R_{14}、およびR_{15}は、Ｈであり；R_{13}は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ＣＮ、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aである。いくつかの実施形態において、R_{13}は、ＣＮ、CF_3、OCF_3、OR_a、またはSR_aである。いくつかの実施形態において、R_{13}は、ハロゲン、NR_aR_b、－$C_{1\sim4}$アルキル－SR_a、または－$C_{1\sim4}$アルキル－OR_aである。いくつかの実施形態において、R_{13}は、OR_a、SR_a、またはNR_aR_bである。いくつかの実施形態において、R_{13}は、Ｈ、ハロゲン、フッ素化アルキル、またはアルキルである。いくつかの実施形態において、R_{13}は、CH_3、CH_2CH_3、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、または

【０２６３】

【化９３】

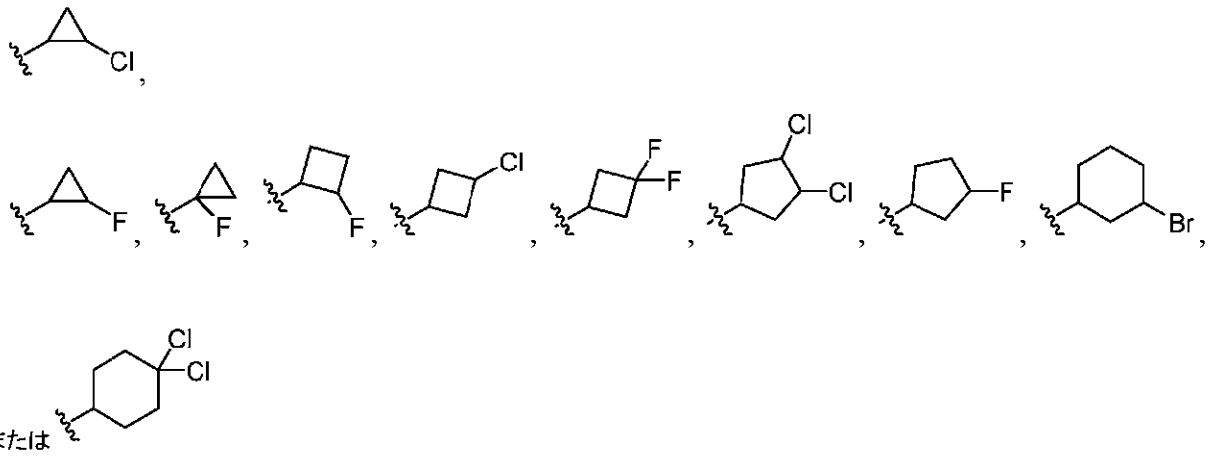


である。いくつかの実施形態において、R_{13}は、Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ、ｉ－Ｐｒ、ｎ－Ｂｕ、CF_2H、CF_2Cl、またはCF_3である。いくつかの実施形態において、R_{13}は、ＯＨ、OCH_3、CH_2OCH_3である。いくつかの実施形態において、R_{13}は、ハロゲン、例えば、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態において、R_{13}は、Ｃｌである。いくつかの実施形態において、R_{13}は、ハロゲン化アルキル、例え

ば、ＣＦ３、ＣＨ２Ｆ、ＣＨ２Ｃｌ、ＣＨ２ＣＦ３、ＣＨＦＣＨ３、ＣＨＦＣＨ２Ｆ、ＣＦ２ＣＨ３、ＣＨＣｌＣＨ３、ＣＣｌ２ＣＨ３、ＣＨＢｒＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ２ＣＦ３、またはＣＨＣｌＣＨＣｌＣＨ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ１３は、ハロゲン化シクロアルキル、例えば、

【０２６４】

【化９４】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ１３は、ＣＮである。いくつかの実施形態において、Ｒ１３は、アルケニル、例えば、エチレニル、プロペニル、２－プロペニル、（Ｅ）－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２－メチル（Ｅ）－ブタ－２－エニル、２－メチル（Ｚ）－ブタ－２－エニル、２，３－ジメチル－ブタ－２－エニル、（Ｚ）－ペンタ－２－エニル、または（Ｅ）－ペンタ－１－エニルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１３は、エチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ペンタ－１－イニル、ペンタ－２－イニル、ヘキサ－１－イニル、ヘキサ－２－イニル、またはヘキサ－３－イニルである。

【０２６５】

いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの化合物は、本明細書に記載される化合物のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの化合物は、実施例２～５および表１～５の化合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの化合物は、実施例２～５ならびに表１、２、および３の化合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの化合物は、表４～５の化合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｃの化合物は、実施例２～５ならびに表１および３の化合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの化合物は、表２の化合物からなる群から選択される。表１～５に列挙された化合物は、本明細書に開示される実施形態の代表的で非限定的な化合物である。

【０２６６】

【表Ｘ】

略語

ACN	アセトニトリル
DCM	ジクロロメタン
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
MeOH	メタノール
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
PE	石油エーテル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

【０２６７】

調製方法

以下は、本発明の化合物を製造するための一般合成スキームである。これらのスキームは例証となるものであり、当業者が本明細書に開示される化合物を製造するために使用しうると考えられる技術を限定することを意味するものではない。異なる方法は、当業者には明らかであろう。さらに、所望の化合物を得るために、合成における様々なステップを代替的な順序または順番で行ってもよい。本明細書で引用されるすべての文書は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。例えば、以下の反応は、本明細書に開示される出発物質および化合物のいくつかの調製を例証するものであるが、限定するものではない。

【０２６８】

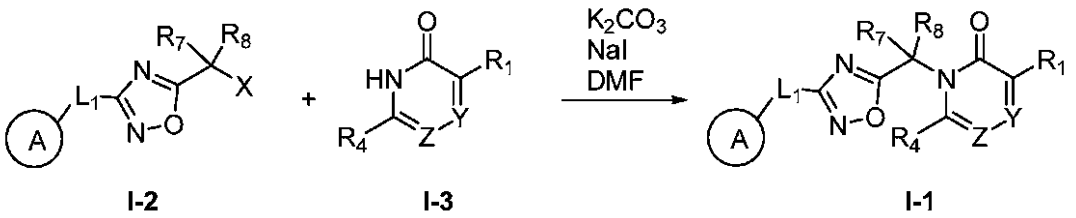
下記のスキーム１～８は、本発明の化合物、例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、もしくはＩＩｃの構造を有する化合物、またはそれらの前駆体の合成に使用されうる合成経路を説明する。下に示される発明のものと同様の結果を達成するために、これらの方法に対する様々な改変が当業者には想像されうる。下記の実施形態において、合成経路は、例として、式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、もしくはＩＩｃの構造を有する化合物、またはそれらの前駆体を使用して記載される。スキーム１～８に記載される一般合成経路および下記の実施例セクションに記載される実施例は、本明細書に記載される化合物の調製のために使用される方法を説明する。

【０２６９】

スキーム１に示される化合物Ｉ－３は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、かつ／または市販されている。Ｘは、脱離基を指す。脱離基の非限定的な例として、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩが挙げられる。他の置換基は、本明細書で定義される。スキーム１に示されるように、Ｉ－１などの式Ｉの化合物は、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、ＤＭＦまたはＮＭＰなどの溶媒中、任意にヨウ化ナトリウムなどの触媒を用いて、適切に置換されたピリダジノンＩ－３をハロメチルオキサジアゾールＩ－２でアルキル化することにより調製することができる。

【０２７０】

【化９５】



I-2　　I-3　　I-1

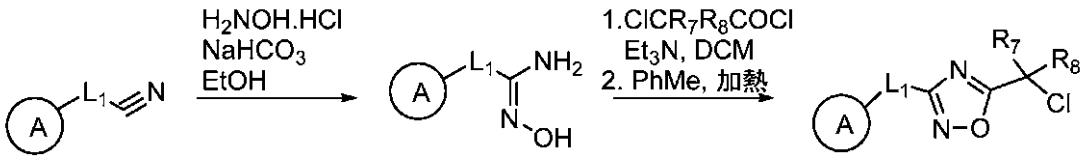
スキーム１

【０２７１】

スキーム２に示される化合物Ｉ－４は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、かつ／または市販されている。スキーム２に示される置換基は、本明細書で定義される。スキーム２に示されるように、オキサジアゾールＩ－２は、スキーム２に示されるニトリルＩ－４から調製することができる。ニトリルＩ－４は、エタノールなどの溶媒中、ヒドロキシルアミン塩酸塩および重炭酸ナトリウムなどの塩基とともに加熱することによってアミドオキシムＩ－５に変換される。代替的に、水中のヒドロキシルアミン溶液を塩基を加えずに使用することができる。アミドオキシムを、塩化クロロアセチルなどのα－ハロアシルハライドおよびトリエチルアミンなどの塩基と反応させる。得られた中間体は、トルエン中、例えば、１００℃で加熱することによって、クロロメチルオキサジアゾールに環化される。

【０２７２】

【化９６】



I-4　　I-5　　I-2

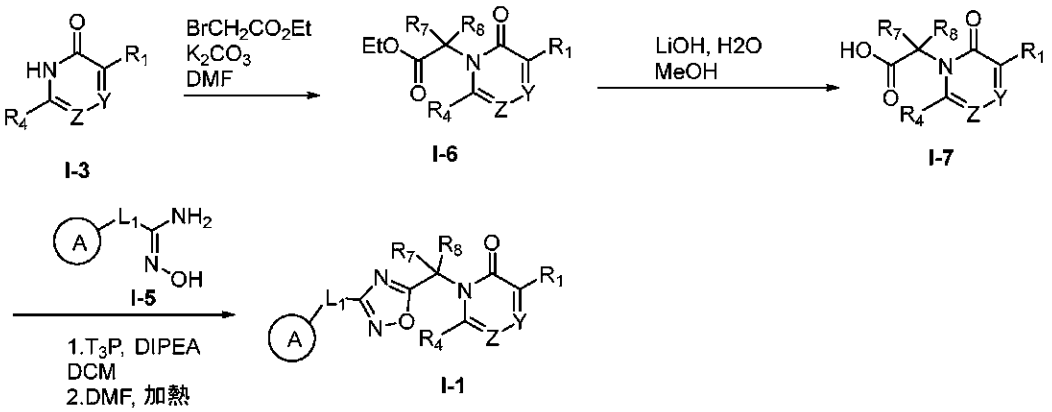
スキーム２

【０２７３】

スキーム３に示される化合物Ｉ－３は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、かつ／または市販されている。スキーム３に示される置換基は、本明細書で定義される。スキーム３に示されるように、Ｉ－１などの式Ｉの化合物を合成する第２の方法は、ピリダジン酢酸およびアミドオキシムからオキサジアゾール環を構築することである。適切に置換されたピリダジノンＩ－３を、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、ブロモ酢酸エチルなどのハロ酢酸エステルと反応させて、エステルＩ－６を得る。次いで、エステルを、例えば水酸化リチウムで加水分解して、カルボン酸Ｉ－７を得る。酸Ｉ－７およびアミドオキシムＩ－５を、プロパンホスホン酸無水物などのカップリング剤およびジイソプロピルエチルアミンなどの塩基と一緒にＤＣＭなどの溶媒中で反応させる。次いで、形成した付加物をＤＭＦなどの溶媒中で加熱し、環化を引き起こして、オキサジアゾールＩ－１を形成させる。

【０２７４】

【化９７】



スキーム３

【０２７５】

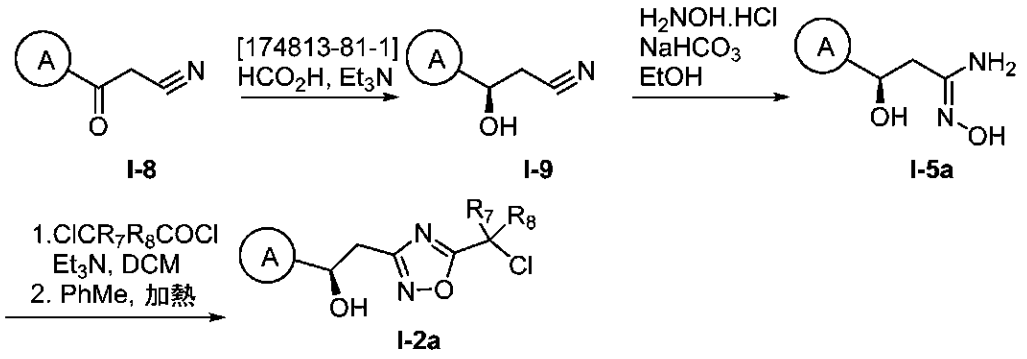
多くの複素環Ｉ－３が利用可能であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の１つまたは複数は、ハロゲンである。これらは、クロスカップリング化学、例えば、鈴木反応によってアルキル、アリールシアノ、または他の官能基化複素環を調製するために使用することができる。このような変換は、Ｉ－２と反応させてＩ－１を得る前に複素環上で実行してもよいし、ハロゲン置換複素環Ｉ－３をＩ－２と反応させて次いでハロゲンを他の置換基へと変換することもできる。同様に、複素環カルボン酸およびエステルＩ－３をアミド置換基、ニトリル置換基、アルコキシメチル置換基、ヒドロキシメチル置換基、およびアミノメチル置換基の前駆体として使用することができる。この化学は、Ｉ－３をＩ－２とカップリングさせてＩ－１を得る前でも後でも実行することができる。

【０２７６】

スキーム４に示される化合物Ｉ－８は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、かつ／または市販されている。スキーム４に示される置換基は、本明細書で定義される。Ｌ$_1$が（Ｓ）－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$である式Ｉの化合物は、ケトニトリルＩ－８から得ることができる。ケトンを適切なキラル還元剤で還元すると、Ｓ－アルコールＩ－９が得られる。そのようなキラル還元剤の１つは、ギ酸およびトリエチルアミンの混合物中の［Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－（アミノ－κＮ）－１，２－ジフェニルエチル］－４－メチルベンゼンスルホンアミダト－κＮ］クロロ［（１，２，３，４，５，６－η）－１，３，５－トリメチルベンゼン］－ルテニウム（ＣＡＳ［１７４８１３－８１－１］）である。次いでアルコールＩ－９は、Ｉ－２を調製するために使用されたのと同じ方法（スキーム２と同様）によって、アミドオキシムＩ－５ａおよびクロロメチルオキサジアゾールＩ－２ａに変換される。

【０２７７】

【化９８】



I-8　I-9　I-5a　I-2a

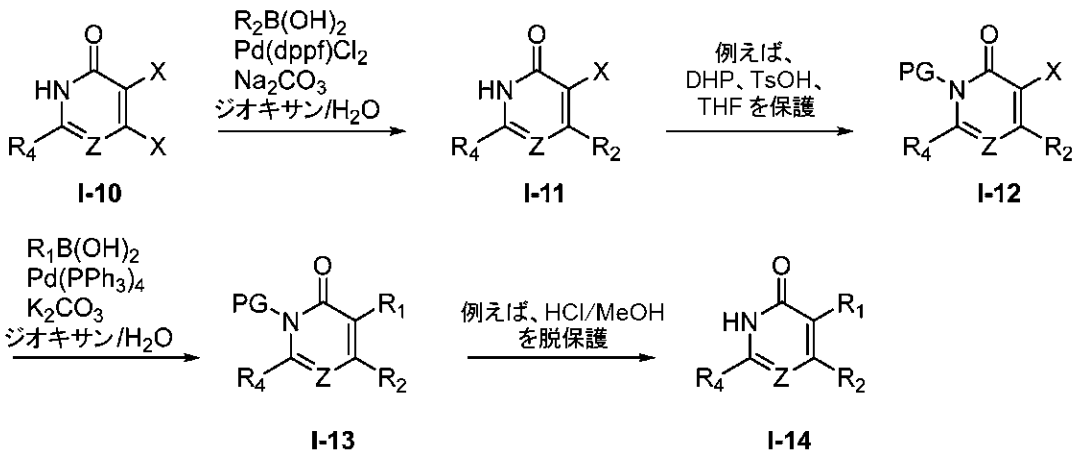
スキーム４

【０２７８】

スキーム５に示されるように、両方のＸ基がハロゲンである複素環Ｉ－１０を、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$などのパラジウム触媒および炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、ジオキサンおよび水などの溶媒中で、アリールまたはビニルボロン酸またはボロン酸エステルＲ$_2$Ｂ（ＯＨ）$_2$と反応させて、Ｒ$_2$がアリールまたはビニルであるＩ－１１を得る。次いで、ＮＨをテトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）などの適切な保護基（ＰＧ）で保護してＩ－１２を形成する。ＰＧがＴＨＰであるとき、それはＩ－１１をジヒドロピランおよびトルエンスルホン酸などの酸で処理することによって導入される。ＰＧは、Ｉ－１０を保護することによって最初に加えてもよい。次いで、Ｉ－１２を、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、ジオキサンおよび水などの溶媒中で、遊離ボロン酸としてのＲ$_1$Ｂ（ＯＨ）$_2$、ボロン酸エステル、またはボロキシンおよびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどのパラジウム触媒と反応させる。Ｉ－１３の脱保護によりＩ－１４が得られ、これはスキーム１またはスキーム３で概要を述べたいずれかの方法によって化合物Ｉ－１へと変換することができる。

【０２７９】

【化９９】



I-10　I-11　I-12　I-13　I-14

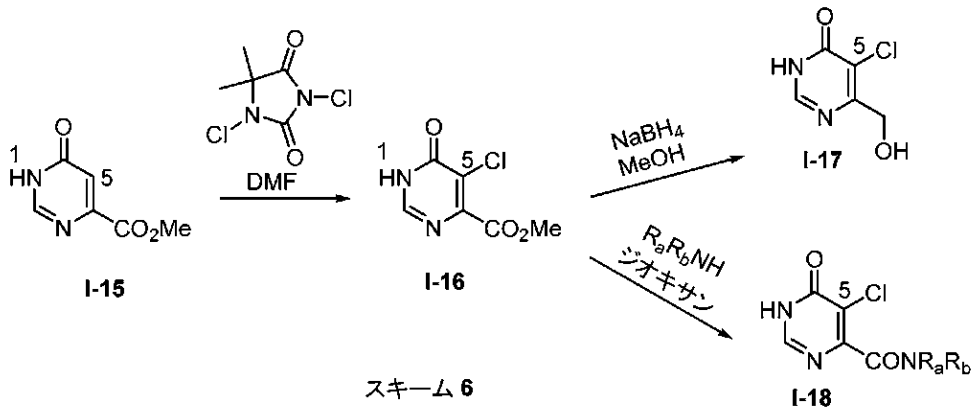
スキーム５

【０２８０】

スキーム６に示されるように、ＹがＣＲ$_2$であり、ＺがＮであり、Ｒ$_2$が酸素を含む置換基である化合物をピリミドンエステルＩ－１５から合成することができる。

【０２８１】

【化１００】



スキーム 6

【０２８２】

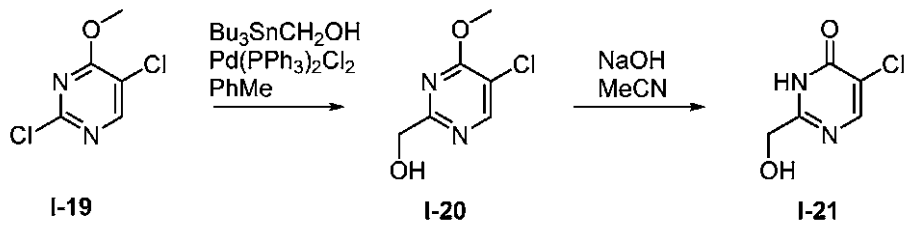
Ｒ１基は、例えば、ＤＭＦなどの溶媒中、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントインでＩ－１５をＣ５においてハロゲン化することによって導入することができる。メタノール中、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤でエステルを還元すると、ヒドロキシメチルピリミジノンＩ－１７が得られる。Ｉ－１６をジオキサンなどの溶媒中、アミンＲａＲｂＮＨで処理すると、アミドＩ－１８が得られる。Ｉ－１６、Ｉ－１７、またはＩ－１８中のＣ５の塩素原子は、鈴木反応などの標準的な方法によって他のＲ１基に変換することができる。

【０２８３】

スキーム７に示されるように、ＹがＣＲ２であり、ＺがＮであり、Ｒ４が酸素を含む置換基である化合物は、２，５－ジクロロ－４－メトキシピリミジンＩ－１９から得られる。

【０２８４】

【化１０１】



スキーム7

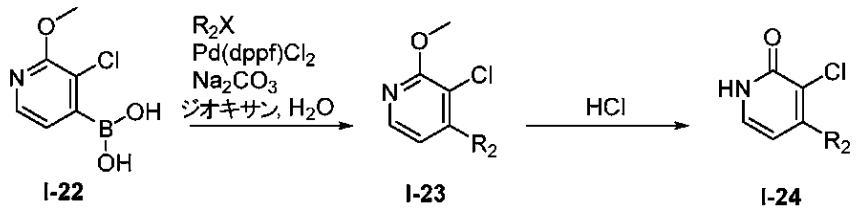
【０２８５】

トルエンなどの溶媒中、ヒドロキシメチルスタンナンおよびビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドなどのパラジウムＩＩ触媒でＩ－１９をスティル反応すると、ヒドロキシメチルピリミジンＩ－２０が得られる。水酸化ナトリウムなどの塩基を用いた加水分解により、ピリミドンＩ－２１が得られる。塩素原子は、標準的な方法によって他のＲ１基に変換することができる。

スキーム８に示されるように、ＹがＣＲ２であり、ＺがＣＨである化合物を調製する１つの方法は、ピリジンボロン酸Ｉ－２２からのものである。

【０２８６】

【化１０２】



スキーム 8

【０２８７】

ボロン酸Ｉ－２２を、ジオキサンおよび水などの溶媒中、ＸがＣｌ、Ｂｒ、またはＩであるハロゲン化アリール（またはヘテロアリール）R_2X、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウムなどの塩基と反応させると、R_2がアリールまたはヘテロアリールであるＩ－２３が得られる。ＨＣｌなどの酸を用いた加水分解により、ピリジンＩ－２４が得られる。

【０２８８】

医薬組成物

この発明は、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のうちの少なくとも１つ、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物も提供する。

【０２８９】

さらに別の態様において、本発明は、本明細書に記載される式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの化合物からなる群から選択される少なくとも１つの化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【０２９０】

特定の実施形態において、組成物は、水和物、溶媒和物、または薬学的に許容される塩の形態である。組成物は、限定することなく、経口および非経口を含む任意の適切な投与の経路によって対象に投与することができる。

【０２９１】

「薬学的に許容される担体」という表現は、本明細書で使用される場合、対象に医薬品をある臓器または体の一部から、別の臓器または体の一部に運ぶまたは輸送するのに関与する、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合し、患者に有害ではないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料のいくつかの例として：糖、例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、およびダイズ油；グリコール、例えば、ブチレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンを含まない水；等張食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに医薬製剤に用いられる他の非毒性適合性物質が挙げられる。「担体」という用語は、活性成分が組み合わされて適用を容易にする、天然または合成の、有機または無機成分を意味する。医薬組成物の構成要素は、所望の薬学的効率を実質的に損なう相互作用がないような方法で、本発明の化合物および互いと混ぜ合わせることも可能である。

【０２９２】
特定の実施形態において、医薬組成物中の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で提供されうる。「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機酸および有機酸の塩を指す。これらの塩は、本発明の化合物を最終的に単離および精製する間にｉｎ　ｓｉｔｕで、またはその遊離塩基形態の本発明の精製化合物を適切な有機酸もしくは無機酸と別々に反応させ、そのようにして形成された塩を単離することによって調製することができる。代表的な塩として、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート（napthylate）、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。例えば、Berge et al., (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1-19（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと。

【０２９３】
対象化合物の薬学的に許容される塩として、例えば、非毒性の有機酸または無機酸からの、化合物の従来の非毒性塩または第４級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来の非毒性塩として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸由来の塩；および酢酸、ブチン酸（butionic）、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸（isothionic）などの有機酸から調製される塩が挙げられる。

【０２９４】
他の場合において、本発明の化合物は、１個または複数の酸性官能基を含有する場合があり、したがって、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの場合における「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機および有機塩基付加塩を指す。これらの塩も同様に、化合物を最終的に単離および精製する間にｉｎ　ｓｉｔｕで、あるいはその遊離酸形態の精製化合物を薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩などの適切な塩基、アンモニア、または薬学的に許容される有機第１級、第２級、もしくは第３級アミンと別々に反応させることによって調製することができる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩の例として、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、およびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとして、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。例えば、Berge et al.（上記）を参照のこと。

【０２９５】
湿潤剤、乳化剤、および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド－ポリブチレンオキシドコポリマー、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および着香剤、保存料、ならびに抗酸化物質も組成物中に存在しうる。

【０２９６】
本発明の製剤には、経口、経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣内、および／または非経口投与に適したものが含まれる。製剤は、好都合には単位剤形で提示される場合があり、調剤学の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。単一剤形を製造するための担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与の様式に応じて異なる。単一剤形を製造するための担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、一般に、治療効果をもたらす化合物の量である。一般

に、１００％のうち、この量は、約１％～約９９％の活性成分、好ましくは約５％～約７０％、最も好ましくは約１０％～約３０％の範囲である。

【０２９７】

これらの製剤または組成物を調製する方法には、本発明の化合物を、担体および任意に１つまたは複数の副成分と合わせるステップが含まれる。一般に、製剤は、本発明の化合物を、液体担体、または微細に分割された固体担体、または両方と均一かつ密接に合わせ、次いで、必要であれば製品を成形することによって調製される。

【０２９８】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤（香味主成分、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用）、散剤、顆粒剤の形態で、または水性もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁液剤として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルションとして、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、または香錠（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤を使用）として、および／または洗口剤などとしてあることができ、それぞれが活性成分として本発明の化合物を所定量含有する。本発明の化合物は、ボーラス剤、舐剤、またはペースト剤として投与することもできる。

【０２９９】

経口投与のための本発明の固体剤形（カプセ剤ル、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）において、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウムなどの１つもしくは複数の薬学的に許容される担体、ならびに／または以下：デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／もしくはケイ酸などの充填剤もしくは増量剤；例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／もしくはアカシアなどの結合剤；グリセロールなどの保湿剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、炭酸ナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶解遅延剤；第４級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、およびポリエチレンオキシド－ポリプチレンオキシドコポリマーなどの湿潤剤；カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの滑沢剤；ならびに着色剤のいずれかと混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、医薬組成物は、緩衝剤も含みうる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟充填ゼラチンカプセルおよび硬充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いることもできる。

【０３００】

錠剤は、圧縮または成形によって、任意に１つまたは複数の副成分を用いて作ることができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプチルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存料、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、または分散剤を使用して調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作ることができる。

【０３０１】

本発明の医薬組成物の錠剤および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、医薬製剤化分野で周知の腸溶性コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて、任意に割線を入れるまたは調製することができる。それらはまた、その中の活性成分が徐放または制御放出されるように、例えば、所望の放出プロファイルをもたらすための様々な割合のヒドロキシプチルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム、および／またはマイクロスフェアを使用して製剤化されうる。それらは、例えば、細菌保持フィルターを通したろ過によって、または滅菌水もしくはいくつかの他の滅菌注射可能媒体に使用の直前に溶解させることができる滅

菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。これらの組成物は、任意に乳白剤を含有することもでき、活性成分を胃腸管の特定部位でのみまたは優先的に、任意に遅れて放出する組成物のものであってもよい。使用することができる埋め込み組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分は、適切であれば、１つまたは複数の上記の賦形剤を用いたマイクロカプセル化形態であることも可能である。

【０３０２】

本発明の化合物の経口投与のための液体剤形として、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソブチルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ブチレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などを含有することができる。さらに、シクロデキストリン、例えば、ヒドロキシブチル－β－シクロデキストリンを、化合物を可溶化するために使用することができる。

【０３０３】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、着香剤、ならびに保存剤などの佐剤も含むことができる。

【０３０４】

懸濁液剤は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、ならびにトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁剤を含有することができる。

【０３０５】

この発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形として、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤、および吸入剤が挙げられる。活性化合物は、滅菌条件下、薬学的に許容される担体と、必要とされる可能性がある任意の保存料、バッファー、または噴霧剤と混合することができる。

【０３０６】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、およびゲル剤は、この発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、ならびに酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含有することができる。

【０３０７】

散剤およびスプレー剤は、この発明の化合物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレー剤は、さらに、通例の噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびブタンを含有することができる。

【０３０８】

経皮パッチ剤は、本発明の化合物を体に制御送達するという付加的な利点を有する。そのような剤形は、医薬品を適切な媒体に溶解または分散させることによって作ることができる。皮膚を横切る本発明の医薬品の流動を増加させるために、吸収促進剤も使用することができる。そのような流動の速度は、速度制御膜を設けるまたはポリマーマトリックスもしくはゲルに化合物を分散させることによって制御することができる。

【０３０９】

眼科製剤、眼軟膏剤、散剤、溶液剤なども、この発明の範囲内にあると企図される。

【０３１０】
非経口投与に適したこの発明の医薬組成物は、１つまたは複数の本発明の化合物を、１つもしくは複数の薬学的に許容される滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液、もしくはエマルション；または使用直前に滅菌注射可能溶液もしくは分散液に再構成することができ、抗酸化物質、バッファー、静菌薬、もしくは製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質、もしくは懸濁剤もしくは増粘剤を含有しうる滅菌粉末と組み合わせて含む。
【０３１１】
いくつかの場合において、薬物の効果を持続させるために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成されうる。したがって、薬物の吸収の速度は、その溶解の速度に依存し、これは今度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存しうる。あるいは、非経口投与薬物形態の遅れた吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。デポー注射の１つの戦略として、ビヒクルが室温で流体であり体温で固まる、ポリエチレンオキシド－ポリプロピレンオキシドコポリマーの使用が挙げられる。
【０３１２】
注射可能なデポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーで対象化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作られる。薬物のポリマーに対する比率、および用いられる特定ポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能製剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルションに薬物を閉じ込めることによっても調製される。
【０３１３】
本発明の化合物が医薬としてヒトおよび動物に投与される場合、それは、それ自体、または例えば、０．１％～９９．５％（より好ましくは、０．５％～９０％）の活性成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として与えられうる。
【０３１４】
本発明の化合物および医薬組成物は、併用療法で用いることができ、すなわち、化合物および医薬組成物は、１つまたは複数の他の所望の治療法または医学的手技と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。併用レジメンに用いるための特定の療法（治療法または手技）の組合せは、所望の治療法および／または手技の適合性ならびに得られる所望の治療効果を考慮する。用いられる療法が、同じ障害に対して所望の効果を達成することができることも理解されよう（例えば、本発明の化合物は、別の抗がん剤と同時に投与されうる）。
【０３１５】
本発明の化合物は、静脈内に、筋肉内に、腹腔内に、皮下に、局所的に、経口的に、または他の許容される手段によって投与することができる。化合物は、哺乳類（例えば、ヒト、家畜、および飼育動物）、競走馬、鳥、トカゲ、および化合物に耐えることができる任意の他の生物における関節炎の状態を治療するために使用することができる。
【０３１６】
本発明は、本発明の医薬組成物の１つまたは複数の成分が充填された１つまたは複数の容器を含む医薬パックまたはキットも提供する。そのような容器に任意に、医薬または生物学的製品の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形式の通知を付随させることができ、その通知はヒトへの投与のための製造、使用、または販売の機関による承認を反映する。
【０３１７】
対象への投与／状態を治療する方法
さらに別の態様において、本発明は、それを必要とする哺乳類種における状態を治療するための方法であって、哺乳類種に治療有効量の式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩ

ｂ、もしくはＩＩｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、または化合物もしくはその薬学的に許容される塩のいずれか１つを含有する医薬組成物からなる群から選択される少なくとも１つの化合物を投与することを含み、状態が、疼痛、皮膚障害、呼吸器疾患、線維性疾患、内耳障害、熱または温度調節の別の障害、尿路または膀胱障害、自己免疫疾患、虚血、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、炎症性障害、胃腸病学障害、および心血管性障害からなる群から選択される、方法を提供する。

【０３１８】

いくつかの実施形態において、疼痛は、急性疼痛、慢性疼痛、複合性局所疼痛症候群、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、術後疼痛、関節リウマチ疼痛、変形性関節症疼痛、背部痛、内臓痛、がん性疼痛、痛覚過敏、神経痛、片頭痛、ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、坐骨神経痛、ＨＩＶ関連ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛、線維筋痛症、神経損傷、ストック後疼痛、または歯および歯の損傷に関連した疼痛である。

【０３１９】

いくつかの実施形態において、尿路または膀胱障害は、骨盤過敏症、尿失禁、膀胱炎、不安定膀胱、または膀胱下尿道閉塞である。いくつかの実施形態において、皮膚障害は、熱傷、乾癬、湿疹、または掻痒である。いくつかの実施形態において、皮膚障害は、アトピー性皮膚炎または乾癬誘発性のかゆみである。

【０３２０】

いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、炎症性気道疾患、気道過敏症、特発性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性喘息、気管気管支もしくは横隔膜機能障害、咳、または慢性咳嗽である。

【０３２１】

いくつかの実施形態において、虚血は、ＣＮＳ低酸素またはＣＮＳへの血流減少に関連する障害である。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は、関節リウマチまたは多発性硬化症である。いくつかの実施形態において、中枢神経系障害は、神経変性に関連する。いくつかの実施形態において、胃腸病学障害は、炎症性腸疾患、食道炎、胃食道逆流障害、過敏性腸症候群、嘔吐症、または胃十二指腸潰瘍である。いくつかの実施形態において、心血管性障害は、脳卒中、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、または心肥大である。

【０３２２】

いくつかの実施形態において、哺乳類種は、ヒトである。

【０３２３】

さらに別の態様において、それを必要とする哺乳類種における一過性受容体電位アンキリン１（ＴＲＰＡ１）を阻害する方法であって、哺乳類種に治療有効量の少なくとも１つの式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、もしくはＩＩｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、または化合物もしくはその薬学的に許容される塩のいずれか１つを含有する医薬組成物を投与することを含む、方法が記載される。

【０３２４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ＴＲＰＡ１を選択的に阻害し、カリウムチャネルに対する、またはカルシウムもしくはナトリウムチャネルに対するオフターゲット阻害活性は、最小限であるか、またはない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ｈＥＲＧチャネルを阻止せず、したがって、望ましい心血管安全性プロファイルを有する。

【０３２５】

本発明のいくつかの態様は、特定の転帰を達成するために対象に有効量の組成物を投与することを含む。本発明の方法による有用な低分子組成物は、したがって、医薬用途に適した任意の方法で製剤化することができる。

【０３２６】

本発明の製剤は、薬学的に許容される溶液で投与され、これは、日常的に、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存料、適合性担体、佐剤、および任意に他の治療成分を含

有することができる。

【０３２７】

療法において使用する場合、化合物が適切な標的細胞によって取り込まれるのを可能にする任意の様式によって、有効量の化合物を対象に投与することができる。本発明の医薬組成物を「投与すること」は、当業者に公知の任意の手段によって達成することができる。具体的な投与の経路として、経口、経皮（例えば、パッチによる）、非経口注射（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内など）、または粘膜（鼻腔内、気管内、吸入、直腸内、膣内など）が挙げられるが、これらに限定されない。注射は、ボーラス注入または持続注入でありうる。

【０３２８】

例えば、本発明による医薬組成物は、多くの場合、静脈内、筋肉内、または他の非経口手段によって投与される。それらは、鼻腔内適用、吸入、局所、経口によって、またはインプラントとしても投与することができ、直腸または膣での使用も可能である。適切な液体または固体の医薬調製物の形態は、例えば、注射もしくは吸入用の水溶液もしくは生理食塩水、マイクロカプセル化されたもの、渦巻き形にされた（encochleated）もの、微細な金粒子にコーティングされたもの、リポソームに含有されたもの、霧状にされたもの、エアロゾル、皮膚への埋め込みのためのペレット、または皮膚に引っかかるように鋭利な物体上に乾燥させたものである。医薬組成物には、顆粒剤、散剤、錠剤、コーティング錠、（マイクロ）カプセル剤、坐剤、シロップ剤、エマルション、懸濁液剤、クリーム剤、点滴剤、または活性化合物が持続的に放出される調製物も含まれ、その調製物において、上述のように、賦形剤および添加剤および／または補助剤、例えば、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨張剤、滑沢剤、香味料、甘味料、または溶解剤が通例使用される。医薬組成物は、様々な薬物送達システムで使用するのに適している。薬物送達のための本方法の簡単な概説に関しては、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるLanger, R. (1990) Science 249:1527-33を参照のこと。

【０３２９】

本発明の方法において使用される組成物に含まれる化合物の濃度は、約１ｎＭ～約１００μＭの範囲でありうる。有効な用量は、約１０ピコモル／ｋｇ～約１００マイクロモル／ｋｇの範囲であると考えられる。

【０３３０】

医薬組成物は、好ましくは用量単位で調製され投与される。液体用量単位は、注射または他の非経口投与用のバイアルまたはアンプルである。固体用量単位は、錠剤、カプセル剤、散剤、および坐剤である。患者の治療のために、化合物の活性、投与の方法、投与の目的（すなわち、予防的であるか治療的であるか）、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に応じて、異なる用量が必要となりうる。所与の用量の投与は、個々の用量単位の形態での単回投与、あるいはいくつかのより少ない用量単位のどちらによっても実行することができる。数日、数週間、または数か月の特定の間隔を空けて繰り返し複数回用量を投与することも、本発明によって企図される。

【０３３１】

組成物は、それ自体（そのまま）または薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。薬で使用されるとき、塩は、薬学的に許容されるべきであるが、薬学的に許容されない塩を好都合に使用してその薬学的に許容される塩を調製することができる。そのような塩として、以下の酸：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン－２－スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸から調製されるものが挙げられるが、これらに限定されない。また、そのような塩は、カルボン酸基のナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩などのアルカリ金属塩またはアルカリ土類塩として調製することができる。

【０３３２】

適切な緩衝剤として、酢酸および塩（１～２％ｗ／ｖ）；クエン酸および塩（１～３％

ｗ／ｖ）；ホウ酸および塩（０．５～２．５％ｗ／ｖ）；ならびにリン酸および塩（０．８～２％ｗ／ｖ）が挙げられるが、これらに限定されない。適切な保存料として、塩化ベンザルコニウム（０．００３～０．０３％ｗ／ｖ）；クロロブタノール（０．３～０．９％ｗ／ｖ）；パラベン（０．０１～０．２５％ｗ／ｖ）；およびチメロサール（０．００４～０．０２％ｗ／ｖ）が挙げられる。

【０３３３】

非経口投与に適した組成物として、レシピエントの血液と等張であることが可能な滅菌水性調製物が好都合に挙げられる。許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル溶液、リン酸緩衝生理食塩水、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の固定油が、溶媒または懸濁媒体として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定鉱物油または非鉱物油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は注射剤の調製に使用される。皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内などの投与に適した担体製剤は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるRemington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAで見つけることができる。

【０３３４】

本発明で有用な化合物は、そのような化合物の３つ以上の混合物で送達することができる。混合物は、化合物の組合せに加えて、１つまたは複数の佐剤をさらに含むことができる。

【０３３５】

様々な投与経路が利用可能である。選択される特定の様式は、当然ながら、選択される特定の化合物、対象の年齢および一般健康状態、治療される特定の状態、ならびに治療効果に必要となる投薬量に依存する。この発明の方法は、一般的に、医学的に許容される任意の投与の様式、すなわち医学的に許容されない有害効果を引き起こすことなく、有効レベルの応答をもたらす任意の様式を使用して実践することができる。好ましい投与の様式は、上で述べている。

【０３３６】

組成物は、好都合には単位剤形で提示され、調剤学の分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。すべての方法は、化合物を１つまたは複数の副成分を構成する担体と合わせるステップを含む。一般に、組成物は、化合物を、液体担体、微細に分割された固体担体、または両方と均一かつ密接に合わせ、次いで、必要であれば製品を成形することによって調製される。

【０３３７】

他の送達システムとして、時間放出型、遅延放出型、または持続放出型送達システムを挙げることができる。そのようなシステムは、化合物の反復投与を避け、対象および医師にとっての利便性を向上させることができる。多くの種類の放出送達システムが利用可能であり、当業者に公知である。それらには、ポリ（ラクチド－グリコリド）、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、およびポリ無水物などのポリマーベースのシステムが含まれる。薬物を含有する前述のポリマーのマイクロカプセルは、例えば、米国特許第５，０７５，１０９号に記載されている。薬物送達システムには、非ポリマーシステム、すなわち、コレステロール、コレステロールエステル、および脂肪酸などのステロールを含む脂質、またはモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドなどの中性脂肪；ハイドロゲル放出システム；シラスティックシステム；ペプチドベースシステム；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠剤；部分融合インプラントなども挙げられる。具体的な例として、（ａ）米国特許第４，４５２，７７５号、同第４，６７５，１８９号、および同第５，７３６，１５２号に記載されるものなどの、本発明の薬剤がマトリックス内の形態で含有される浸食システム、ならびに（ｂ）米国特許第３，８５４，４８０号、同第５，１３３，９７４号、および同第５，４０７，６８６号に記載されるものなどの、活性構成要素が制御された速度でポリマーから浸透する拡散システムが挙げられるが、これ

らに限定されない。さらに、ポンプベースのハードウェア送達システムを使用することができ、そのいくつかは埋め込みに適合している。

【０３３８】

ＴＲＰＡ１チャネル阻害剤の有効性に関するアッセイ

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ＴＲＰＡ１チャネルに対するその活性について試験される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、そのＴＲＰＡ１チャネル電気生理学について試験される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、そのｈＥＲＧ電気生理学について試験される。

【０３３９】

等価物

以下に続く代表的な実施例は、本発明を説明するのを助けることが意図され、本発明の範囲を限定することが意図されるものでも、限定すると解釈されるべきものでもない。実際、本明細書に示され記載されるものに加えて、本発明およびその多くのさらなる実施形態の様々な改変が、以下に続く実施例および本明細書に引用される科学文献および特許文献への参照を含むこの書類の全内容から当業者には明らかになるであろう。これらの引用される参考文献の内容は、最先端の技術を説明するのを助けるために、参照により本明細書に組み込まれることがさらに理解されるべきである。以下の実施例は、この発明の様々な実施形態およびその等価物における、この発明の実践に適合することができる重要な追加の情報、例示、および指導を含む。

【実施例】

【０３４０】

実施例１（実施例１Ａ～１Ｆを含む）は、本明細書に開示される式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの代表的な化合物の合成に使用される例示的な中間体を記載する。

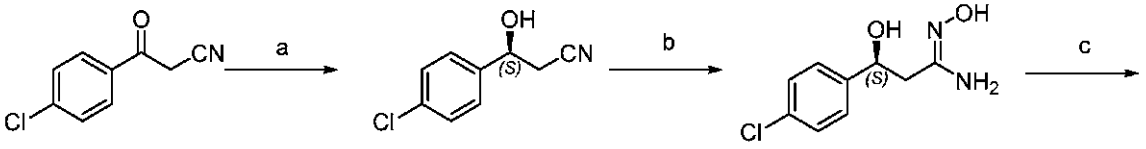
【０３４１】

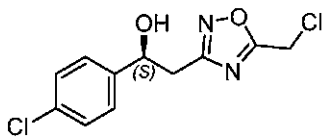
[実施例１Ａ]

中間体１（（１Ｓ）－２－［５－（クロロメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル］－１－（４－クロロフェニル）エタノール）

【０３４２】

【化１０３】





中間体１

【０３４３】

ステップａ：

ＡＣＮ（３００ｍＬ）中の３－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロパンニトリル（３０．０ｇ、１６７ｍｍｏｌ）およびＲｕＣｌ［（Ｓ，Ｓ）－Ｔｓｄｐｅｎ］（メシチレン）（０．４２６ｇ、０．６８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ギ酸トリエチルアミン複合体（５：２）（２４ｍＬ）を窒素雰囲気下、０℃で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ（２００ｍＬ）および水（３００ｍＬ）に溶解させ、ＥＡ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３００ｍＬ）で

洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロパンニトリルを褐色油として得て（３０．０ｇ、粗製）、これを精製することなく次のステップで直接使用した：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50-7.37 (m, 4H), 6.03 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 2.86 (m, 2H).

【０３４４】

ステップｂ：

ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロパンニトリル（３０．０ｇ、１６５ｍｍｏｌ）およびNH_2OH（水中５０％）（２４ｍＬ）の溶液を７５℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－Ｎ，３－ジヒドロキシプロパンイミドアミドを褐色油として得て（３０．０ｇ、粗製）、これを精製することなく次のステップで直接使用した：LCMS (ESI) $C_9H_{11}ClN_2O_2$[M + H]$^+$の計算値: 215, 217 (3 : 1) 実測値 215, 217 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 4H), 5.53-5.35 (m, 3H), 4.95-4.79 (m, 1H), 2.39-2.14 (m, 2H).

【０３４５】

ステップｃ：

ＮＭＰ（３００ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－Ｎ，３－ジヒドロキシプロパンイミドアミド（３０．０ｇ、１４０ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４５．２ｇ、３４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、塩化クロロアセチル（１７．４ｇ、１５４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を０℃で２時間撹拌し、９５℃に加熱し、４時間撹拌し、室温に冷却した。混合物をＥＡ（３００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層をさらにＥＡ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。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、ＰＥ／ＥＡ（５／１）で溶出して（１Ｓ）－２－［５－（クロロメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル］－１－（４－クロロフェニル）エタノールを黄色固体として得た（１５．０ｇ、３ステップにわたって３３．０％）；LCMS (ESI) $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_2$[M - H]$^-$の計算値: 271, 273 (3: 2) 実測値271, 273 (3: 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53-7.23 (m, 4H), 5.67 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 2H).

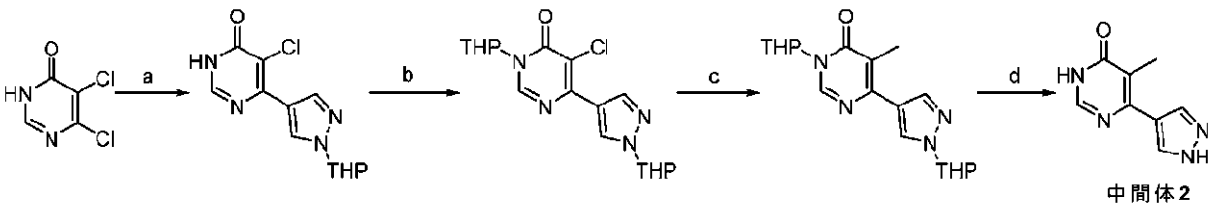
【０３４６】

[実施例１Ｂ]

中間体２（５－メチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－ピリミジン－４－オン）

【０３４７】

【化１０４】



【０３４８】

ステップａ：

ジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の５，６－ジクロロ－３，４－ジヒドロピリミジン－４－オン（０．５００ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）および１－（テトラヒドロピラン－２－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（１．２６ｇ、４．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Na_2C

O_3（０．９６４ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（０．２４７ｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応を減圧下で脱気し、窒素で３回パージし、次いで８０℃で１２時間撹拌した。室温に冷却後、得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（３×３ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（５／１）で溶出して５－クロロ－６－［１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－４－イル］－３Ｈ－ピリミジン－４－オンをオフホワイトの固体として得た（０．４５０ｇ、５２．９％）：LCMS (ESI) $C_{12}H_{13}ClN_4O_2$[M + H]$^+$の計算値: 281, 283 (3 : 1) 実測値281, 283 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.40-8.21 (m, 1H), 8.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.06-3.84 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.79-1.48 (m, 3H).

【０３４９】

ステップｂ：

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の５－クロロ－６－［１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－４－イル］－３Ｈ－ピリミジン－４－オン（０．４５０ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）およびＤＨＰ（０．３３７ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＴｓＯＨ・H_2O（７６．２ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、７０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却後、得られた混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出して５－クロロ－３－（テトラヒドロピラン－２－イル）－６－［１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ピリミジン－４－オンを薄黄色油として得た（０．２６２ｇ、４４．８％）：LCMS (ESI) $C_{17}H_{21}ClN_4O_3$[M + H]$^+$の計算値: 365, 367 (3 : 1) 実測値365, 367 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97-7.77 (m, 3H), 5.90-5.32 (m, 2H), 4.43-4.06 (m, 2H), 3.84-3.62 (m, 2H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 8H).

【０３５０】

ステップｃ：

ジオキサン（１．６ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）中の５－クロロ－３－（テトラヒドロピラン－２－イル）－６－［１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ピリミジン－４－オン（０．１６０ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）およびトリメチルボロキシン（０．２７５ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（０．４２９ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（PPh_3）$_4$（５０．７ｍｇ、０．０４４０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応を減圧下で脱気し、窒素で３回パージし、次いで１００℃で４時間撹拌した。室温に冷却後、得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中３５％ＡＣＮ（＋１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3）で溶出して５－メチル－３－（テトラヒドロピラン－２－イル）－６－［１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ピリミジン－４－オンを黄色油として得た（７４．０ｍｇ、４８．９％）：LCMS (ESI) $C_{18}H_{24}N_4O_3$ [M + H]$^+$の計算値: 345 実測値345; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 5.83-5.65 (m, 1H), 5.50 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.15-3.89 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.03-1.44 (m, 12H).

【０３５１】

ステップｄ：

ＭｅＯＨ（０．８ｍＬ）中の５－メチル－３－（テトラヒドロピラン－２－イル）－６－［１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ピリミジン－４－オン（７４．０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）および塩酸（０．２ｍＬ、６Ｍ）の溶液を室温

で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して５－メチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－ピリミジン－４－オンを黄色油として得て（４６．０ｍｇ、粗製）、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_8H_8N_4O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：１７７、実測値１７７。

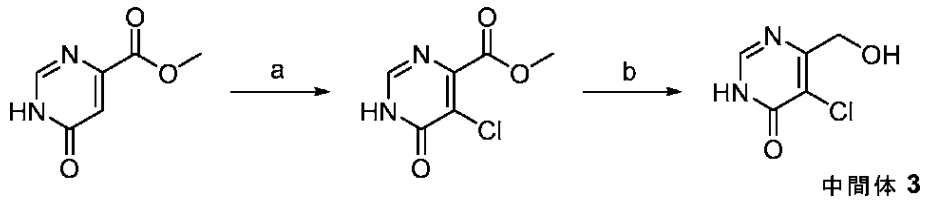
【０３５２】

[実施例１Ｃ]

中間体３（５－クロロ－６－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン）

【０３５３】

【化１０５】



中間体 3

【０３５４】

ステップａ：

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のメチル６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－カルボキシレート（１．００ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（０．７７０ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で１２時間撹拌した。得られた混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中２０％ＡＣＮ（＋０．１％ＴＦＡ）で溶出し、メチル５－クロロ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－カルボキシレートを薄黄色固体として得た（０．７００ｇ、５７．２％）：LCMS (ESI) $C_6H_5ClN_2O_3$ [M + H]$^+$ の計算値: 189, 191 (3 : 1) 実測値189, 191 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

【０３５５】

ステップｂ：

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のメチル５－クロロ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－カルボキシレート（０．３００ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、$NaBH_4$（０．２４１ｇ、６．３６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応を窒素雰囲気下、７０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中１％ＡＣＮ（＋０．１％ＴＦＡ）で溶出して５－クロロ－６－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンを薄黄色固体として得て（０．３００ｇ、粗製）、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_5H_5ClN_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：１６１、１６３（３：１）、実測値１６１、１６３（３：１）。

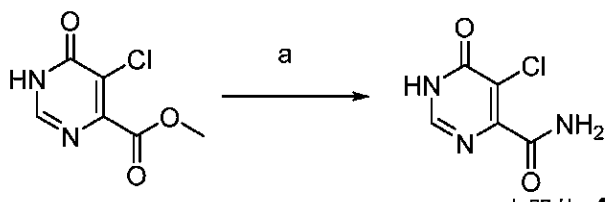
【０３５６】

[実施例１Ｄ]

中間体４（５－クロロ－６－オキソ－１Ｈ－ピリミジン－４－カルボキサミド）

【０３５７】

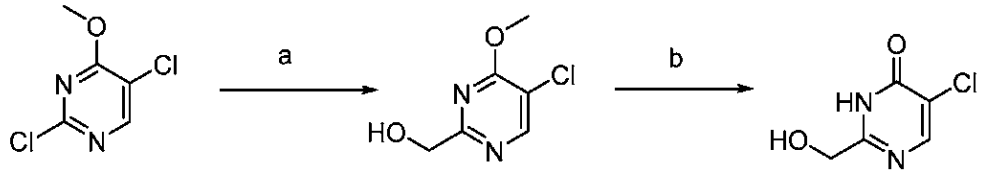
【化１０６】



中間体 4

【０３５８】
ステップａ：
ジオキサン（１ｍＬ）中のメチル５－クロロ－６－オキソ－１Ｈ－ピリミジン－４－カルボキシレート（０．６００ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NH_3 \cdot H_2O$（５ｍＬ、２５％）を室温で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中３％ＡＣＮ（＋０．０５％ＴＦＡ）で溶出して５－クロロ－６－オキソ－１Ｈ－ピリミジン－４－カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た（０．２４０ｇ、４３．５％）：LCMS (ESI) $C_5H_4ClN_3O_2$ [M + H]$^+$の計算値: 174, 176 (3 : 1) 実測値174, 176 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

【０３５９】
[実施例１Ｅ]
中間体５（５－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）－３Ｈ－ピリミジン－４－オン）
【０３６０】
【化１０７】



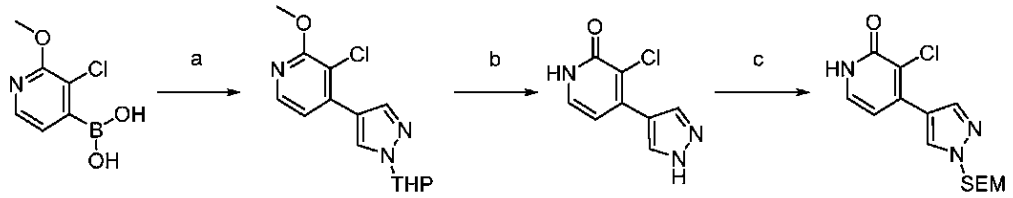
中間体 **5**

【０３６１】
ステップａ：
トルエン（１０ｍＬ）中の２，５－ジクロロ－４－メトキシピリミジン（１．００ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）および（トリブチルスタンニル）メタノール（２．６９ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．３９０ｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応を減圧下で脱気し、窒素で３回パージし、次いで８０℃で２時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中２０％ＡＣＮ（＋１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3）で溶出して（５－クロロ－４－メトキシピリミジン－２－イル）メタノールをオフホワイトの固体として得た（０．３４０ｇ、３４．９％）；LCMS (ESI) $C_6H_7ClN_2O_2$ [M + H]$^+$の計算値: 175, 177 (3 : 1) 実測値175, 177 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 4.90-4.87 (brs, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

【０３６２】
ステップｂ：
ＡＣＮ（１ｍＬ）中の（５－クロロ－４－メトキシピリミジン－２－イル）メタノール（０．１５０ｇ、０．８６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、H_2O（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（０．１００ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ７に中和し、続いて減圧下で濃縮して５－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）－３Ｈ－ピリミジン－４－オンを得て（０．３００ｇ、粗製）、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した：LCMS (ESI) $C_5H_5ClN_2O_2$ [M - H]$^-$の計算値: 159, 161 (3 : 1) 実測値159, 161 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.33 (s, 2H).

【０３６３】
[実施例１Ｆ]
中間体６（３－クロロ－４－（１－｛[２－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル｝ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－オール）
【０３６４】

【化１０８】



中間体6

【０３６５】

ステップａ：

ジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イルボロン酸（０．８００ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（１．３６ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、４－ブロモ－１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール（０．９９０ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)Cl_2$（０．３１２ｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応を減圧下で脱気し、窒素で３回パージし、８０℃で１６時間撹拌した。冷却した混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（２／１）で溶出して３－クロロ－２－メトキシ－４－［１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ピリジンを薄黄色油として得た（０．９００ｇ、７１．８％）：LCMS (ESI) $C_{14}H_{16}ClN_3O_2$[M + H]$^+$の計算値: 294, 296 (3 : 1) 実測値294, 296 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, J = 5.75 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.85 Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 3.74-3.61 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.81-1.44 (m, 3H).

【０３６６】

ステップｂ：

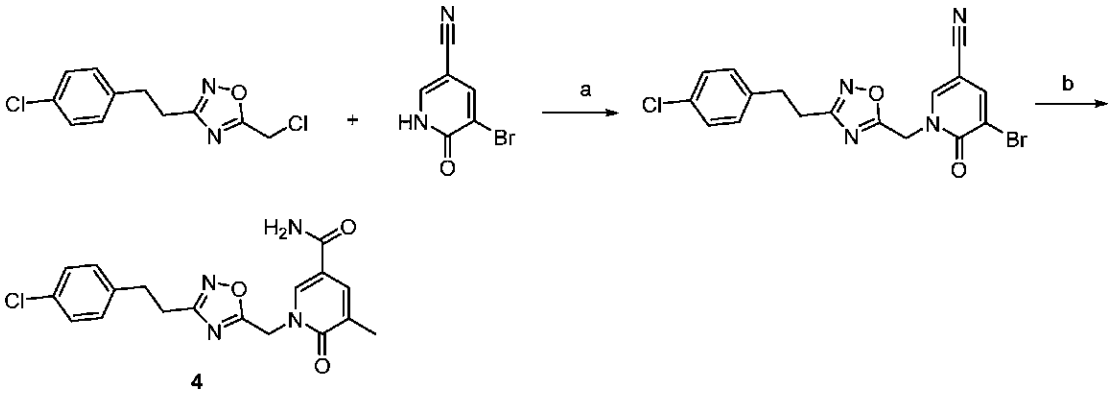
塩酸（３Ｍ，４ｍＬ）中の３－クロロ－２－メトキシ－４－［１－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ピリジン（０．４００ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却後、得られた混合物を減圧下で濃縮して３－クロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－オールを無色油として得て（０．２３０ｇ、粗製）、これを精製することなく次のステップで直接使用した：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_8H_6ClN_3O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：１９６、１９８（３：１）、実測値１９６、１９８（３：１）。

【０３６７】

ステップｃ：

ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の３－クロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－オール（０．２３０ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．４８８ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＳＥＭＣｌ（０．１９６ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を室温で滴下添加した。反応を４時間撹拌し、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１／４）で溶出して３－クロロ－４－（１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－オールをオフホワイトの固体として得た（０．１６０ｇ、４１．８％）：LCMS (ESI) $C_{14}H_{20}ClN_3O_2Si$ [M + H]$^+$の計算値: 326, 328 (3 : 1) 実測値326, 328 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42 (d, J = 6.91 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.93 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０３６８】
実施例２～５は、本明細書に開示される式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、またはＩＩｃの代表的な化合物の合成を記載する。
【０３６９】
[実施例２]
化合物４（１－（｛３－［２－（４－クロロフェニル）エチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－５－メチル－６－オキソピリジン－３－カルボキサミド）
【０３７０】
【化１０９】



4

【０３７１】
ステップａ：
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－（クロロメチル）－３－［２－（４－クロロフェニル）エチル］－１，２，４－オキサジアゾール（０．２００ｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）および５－ブロモ－６－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－カルボニトリル（０．２３２ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．２１５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を２時間撹拌し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中６３％ＡＣＮ（＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）で溶出して５－ブロモ－１－（｛３－［２－（４－クロロフェニル）エチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－オキソピリジン－３－カルボニトリルを褐色固体として得た（０．２８０ｇ、８５．８％）：LCMS (ESI) $C_{17}H_{12}BrClN_4O_2$[M + H]$^+$の計算値: 419, 421, 423 (2 : 3 : 1), 実測値419, 421, 423 (2 : 3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.06-2.87 (m, 4H).
【０３７２】
ステップｂ：
１，４－ジオキサン（１ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中の５－ブロモ－１－（｛３－［２－（４－クロロフェニル）エチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－オキソピリジン－３－カルボニトリル（０．１００ｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（４０．０ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、２，４，６－トリメチルボロキシン（０．１７９ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（１７．４ｍｇ、０．０２４０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で加えた。反応混合物を真空下で脱気し、窒素で３回パージし、次いで８０℃に１６時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で分取ＨＰＬＣに

より精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（＋０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：５分で３５％Ｂから６０％Ｂ、６０％Ｂ；波長：ＵＶ２１０ｎｍ；保持時間：４．９８分。所望の生成物を含有する画分を集め、減圧下で濃縮して１－（｛３－［２－（４－クロロフェニル）エチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－５－メチル－６－オキソピリジン－３－カルボキサミドを黄色固体として得た（２．７０ｍｇ、３．０４％）：LCMS (ESI) $C_{18}H_{17}ClN_4O_3$[M + H]$^+$の計算値: 373, 375 (3 : 1) 実測値373, 375 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.02-2.98 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).

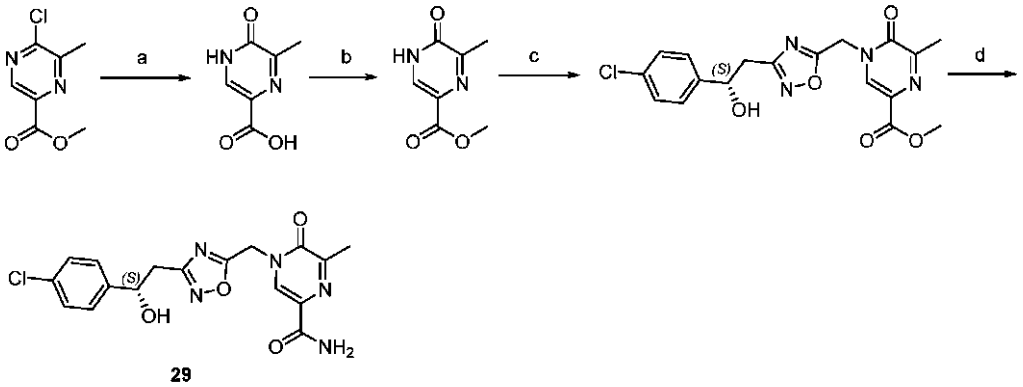
【０３７３】

[実施例３]

化合物２９（４－（｛３－［（２Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－メチル－５－オキソピラジン－２－カルボキサミド）

【０３７４】

【化１１０】



29

【０３７５】

ステップａ：

ＴＨＦ（１４ｍＬ）中のメチル５－クロロ－６－メチルピラジン－２－カルボキシレート（２．００ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（１．２８ｇ、５３．６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、H_2O（７ｍＬ）を室温で滴下添加した。反応混合物を１６時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ５に酸性化した。沈殿物をろ過によって集め、水（４×５ｍＬ）で洗浄して６－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸をオフホワイトの固体として得た（１．５０ｇ、９０．８％）：LCMS (ESI) $C_6H_6N_2O_3$ [M + H]$^+$の計算値: 155 実測値155; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ12.62-12.58 (brs, 2H), 7.93 (s, 1H), 2.28 (s, 3H).

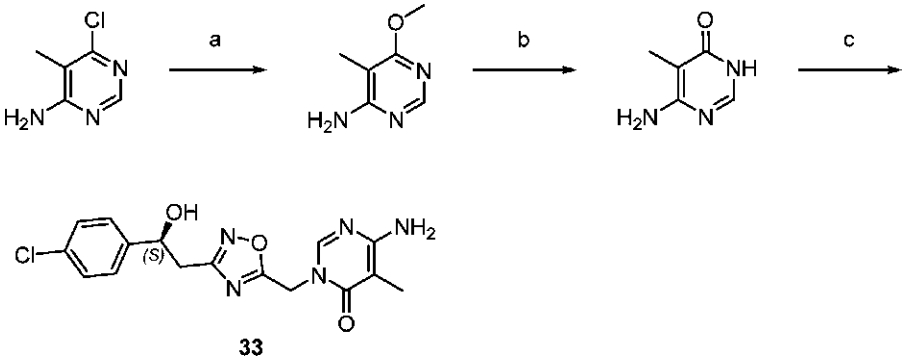
【０３７６】

ステップｂ：

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－ヒドロキシ－６－メチルピラジン－２－カルボン酸（０．５００ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）および塩化オキサリル（２．０５ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＤＭＦ（０．１ｍＬ）を室温で滴下添加した。反応混合物を２時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解させ、０．５時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中３５％ＡＣＮ（＋０．０５％ＴＦＡ）で溶出してメチル６－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボキシレートを黄色固体として得た（０．１００ｇ、１８．３％）：LCMS (ESI) $C_7H_8N_2O_3$ [M + H]$^+$の計算値: 169 実測値169; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

【０３７７】
ステップｃ：
ＤＭＦ（３ｍＬ）中のメチル５－ヒドロキシ－６－メチルピラジン－２－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）および（１Ｓ）－２－［５－（クロロメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル］－１－（４－クロロフェニル）エタノール（０．１５０ｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．１３０ｇ、０．９５０ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（７．１３ｍｇ、０．０５００ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を２時間撹拌し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（４×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中５０％ＡＣＮ（＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）で溶出してメチル４－（｛３－［（２Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－メチル－５－オキソピラジン－２－カルボキシレートを黄色固体として得た（０．１５０ｇ、７７．９％）：LCMS (ESI) $C_{18}H_{17}ClN_4O_5$[M + H]$^+$の計算値: 405, 407 (3 : 1) 実測値405, 407 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 5.16-5.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).
【０３７８】
ステップｄ：
メチル４－（｛３－［（２Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－メチル－５－オキソピラジン－２－カルボキシレート（５０．０ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ中NH_3（７Ｍ、１．５ｍＬ）に加え、反応混合物を４０℃で４時間撹拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物（５０．０ｍｇ）を以下の条件、カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（＋０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：６．５分で４０％Ｂから５０％Ｂ、５０％Ｂ；波長：ＵＶ２５４／２１０ｎｍ；保持時間：５．６８分で分取ＨＰＬＣにより精製した。所望の生成物を含有する画分を集め、減圧下で濃縮して４－（｛３－［（２Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－メチル－５－オキソピラジン－２－カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た（２９．０ｍｇ、６０．２％）。LCMS (ESI) $C_{17}H_{16}ClN_5O_4$ [M + H]$^+$の計算値: 390, 392 (3 : 1) 実測値390, 392 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ 8.45 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 5.56-5.51 (m, 3H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).
【０３７９】
[実施例４]
化合物３３（（Ｓ）－６－アミノ－３－（（３－（２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）－５－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン）
【０３８０】

【化１１１】



【０３８１】

ステップａ：

ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の６－クロロ－５－メチルピリミジン－４－アミン（０．５００ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＮａＯＭｅ（０．２８２ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を９０℃で２４時間撹拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮して６－メトキシ－５－メチルピリミジン－４－アミンをオフホワイトの固体として得て（０．５００ｇ、粗製）、これを精製することなく次のステップで直接使用した：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_6H_9N_3O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：１４０、実測値１４０。

【０３８２】

ステップｂ：

ＨＢｒ（５ｍＬ、ＡｃＯＨ中３３％）中の６－メトキシ－５－メチルピリミジン－４－アミン（０．５００ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）の溶液を１００℃で１時間撹拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。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、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１／１）で溶出して６－アミノ－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－４－オンを黄色固体として得て（１．１０ｇ、シリカを含む粗製）、これを精製することなく次のステップで直接使用した：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_5H_7N_3O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：１２６、実測値１２６。

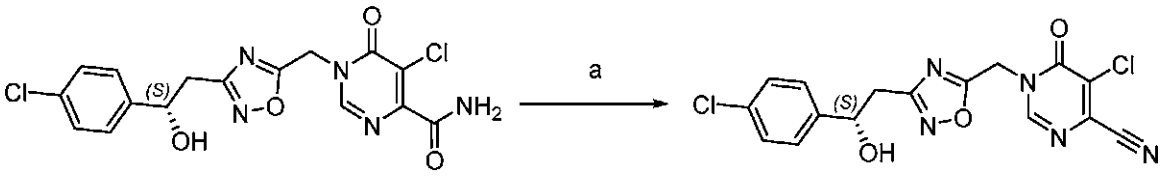
【０３８３】

ステップｃ：

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（１Ｓ）－２－［５－（クロロメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル］－１－（４－クロロフェニル）エタノール（０．１００ｇ、０．３６６ｍｍｏｌ）および６－アミノ－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－４－オン（０．２０６ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物にK_2CO_3（０．１０１ｇ、０．７３２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を１時間撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５×２ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を以下の条件で分取ＨＰＬＣにより精製した：カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：６分で２８％Ｂから４３％Ｂ、４３％Ｂ；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ；保持時間：５．４１分。所望の生成物を含有する画分を集め、減圧下で濃縮して（Ｓ）－６－アミノ－３－（（３－（２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）－５－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オンをオフホワイトの固体として得た（３２．１ｍｇ、２３．７０％）：LCMS (ESI) $C_{16}H_{16}ClN_5O_3$[M + H]$^+$の計算値: 362, 364 (3 : 1) 実測値362, 364 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 5.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.02-4.92 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 1.73 (s, 3H).

【０３８４】

[実施例５]
化合物６３（５－クロロ－１－（｛３－［（２Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－オキソピリミジン－４－カルボニトリル）
【０３８５】
【化１１２】

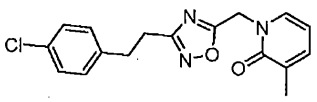
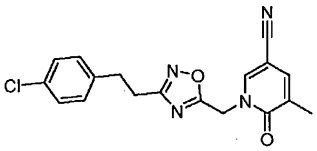
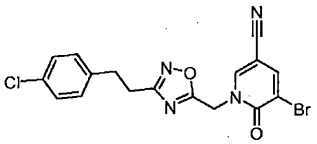
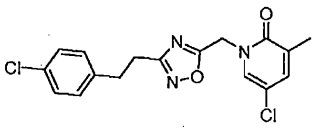
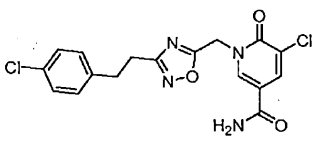


63

【０３８６】
ステップａ：
ピリジン（２ｍＬ）中の５－クロロ－１－（｛３－［（２Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－オキソピリミジン－４－カルボキサミド（７０．０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡＡ（１ｍＬ）を０℃で滴下添加した。反応を窒素下、２５℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、水中５０％ＡＣＮ（＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）で溶出して５－クロロ－１－（｛３－［（２Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝メチル）－６－オキソピリミジン－４－カルボニトリルを褐色固体として得た（２６．０ｍｇ、３８．９％）；LCMS (ESI) $C_{16}H_{11}Cl_2N_5O_3$[M - H]$^-$の計算値: 390, 392 (3 : 2), 実測値390, 392 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 5.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.98-4.92 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H).
【０３８７】
下記の表１の化合物を、スキーム１～８に記載した手順を使用することによって、または実施例２～５で化合物４、２９、３３、もしくは６３について記載したものと類似した方法で調製した。
【０３８８】

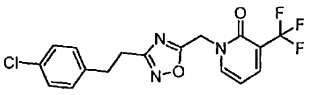
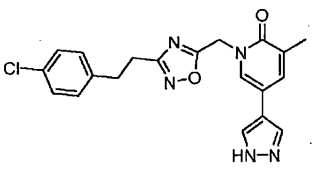
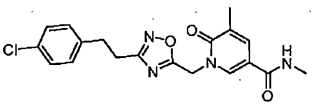
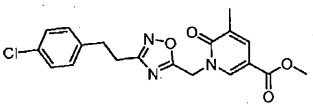
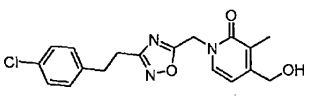
【表１－１】

表１

化合物番号	構造	化学名	MS: $(M+H)^+$ & ^1H MNR
1		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 330, 332 (3:1); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.58 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).
2		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル	$[M+H]^+$: 355, 357 (3:1); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64-8.62 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.04-2.91 (m, 4H), 2.02 (s, 3H).
3		5-ブロモ-1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル	$[M+H]^+$: 419, 421, 423 (3 : 3:1); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.24 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.06-2.89 (m, 4H).
5		5-クロロ-1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 364, 366 (3:2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).
6		5-クロロ-1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	$[M+H]^+$: 393, 395 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 2.37 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.37 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H).

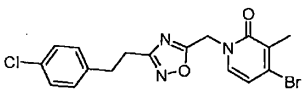
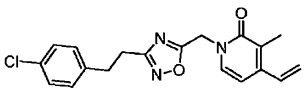
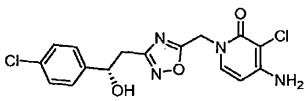
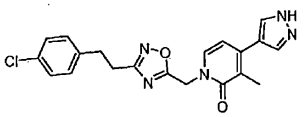
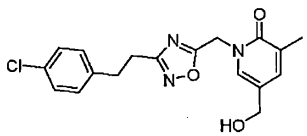
【０３８９】

【表１－２】

7		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1*H*)-オン	$[M + H]^+$: 384, 386 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (dd, J = 6.88, 2.03 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.55-6.51 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64.16 (s, 3F).
8		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-5-(1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2(1*H*)-オン	$[M + H]^+$: 396, 398 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.75 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 3.04-2.91 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).
9		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-*N*,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	$[M + H]^+$: 387, 389 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.04-2.87 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.49 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H).
10		メチル 1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート	$[M + H]^+$: 388, 390 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52-8.47 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.00-2.98 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).
11		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピリジン-2(1*H*)-オン	$[M + H]^+$: 360, 362 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70-7.65 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.47 (d, J = 7.09 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.34 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.54 Hz, 2H), 3.01-2.90 (m, 4H), 1.91 (s, 3H).

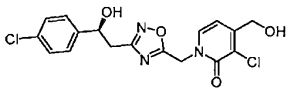
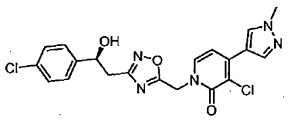
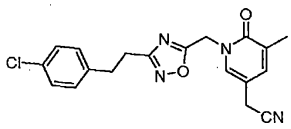
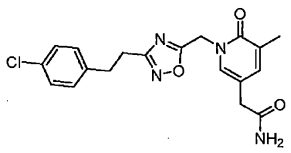
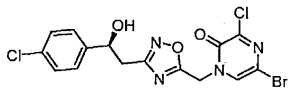
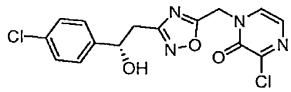
【０３９０】

【表１－３】

12		4-ブロモ-1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2(1*H*)-オン	[M + H]$^+$: 408, 410, 412 (2 : 3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.02-2.90 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).
13		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-4-ビニルピリジン-2(1*H*)-オン	[M + H]$^+$: 356, 358 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.30 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 17.42, 11.04 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 17.40, 1.07 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 11.10, 0.97 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 2.05 (s, 3H).
14		(*S*)-4-アミノ-3-クロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2(1*H*)-オン	[M + H]$^+$: 381, 383 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 4H), 6.57 (s, 2H), 5.98 (d, J = 7.49 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.89 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H).
15		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-4-(1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2(1*H*)-オン	[M + H]$^+$: 396, 398 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 2H), 7.67 (d, J = 7.22 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.18 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).
16		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピリジン-2(1*H*)-オン	[M + H]$^+$: 360, 362 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.59 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.17 (t, J = 5.47 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.46 Hz, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 2.00 (s, 3H).

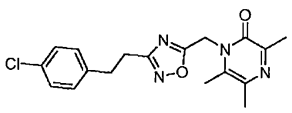
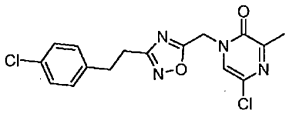
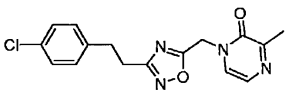
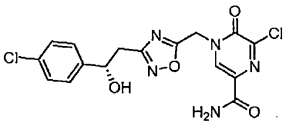
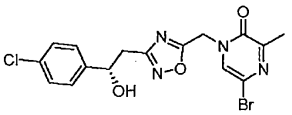
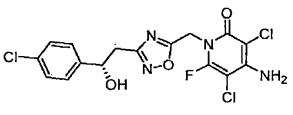
【０３９１】

【表１－４】

17		(*S*)-3-クロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 396, 398 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 6.60 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 5.68-5.60 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.71 Hz, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H).
18		(*S*)-3-クロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 446, 448 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.31 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 6.75 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.99-4.91 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.05-2.91 (m, 2H).
19		2-(1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アセトニトリル	$[M+H]^+$: 369, 371 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.04-2.94 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).
20		2-(1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アセトアミド	$[M+H]^+$: 387, 389 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 1.99 (s, 3H).
21		(*S*)-5-ブロモ-3-クロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピラジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 445, 447, 449 (3 : 5 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 5.64 (d, J = 4.79 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H).
22		(*S*)-3-クロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピラジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 367, 369 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J = 4.31 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.32 (d, J = 4.33 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.84 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.98-

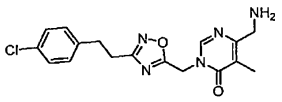
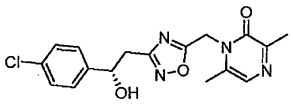
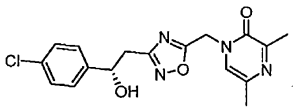
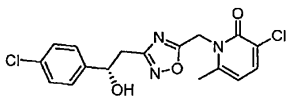
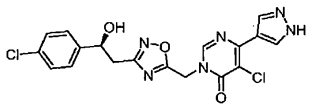
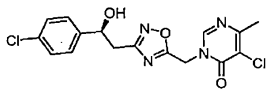
【０３９２】

【表１－５】

			4.91 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H).
23		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3,5,6-トリメチルピラジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 359, 361 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.03-2.99 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
24		5-クロロ-1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピラジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 365, 367 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.03-2.98 (m, 4H), 2.39 (d, *J* = 0.86 Hz, 3H).
25		1-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピラジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 331, 333 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.53 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
26		(*S*)-6-クロロ-4-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボキサミド	$[M+H]^+$: 410, 412 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 5.63 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 2.20 Hz, 2H), 4.97-4.91 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H).
27		(*S*)-5-ブロモ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピラジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 425, 427, 429 (3 : 3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 4H), 5.64 (d, *J* = 4.83 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).
28		(*S*)-4-アミノ-3,5-ジクロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-フルオロピリジン-2(1*H*)-オン	$[M+H]^+$: 433, 435, 437 (3:3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35-7,31 (m, 4H), 7.14 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 4.81 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.03-4.93 (m, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H); ^{19}F

【０３９３】

【表１－６】

			NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -77.60 (s, 1F).
30		6-(アミノメチル)-3-((3-(4-クロロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-メチルピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M + H]^+$: 360, 362 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.38-7.18 (m, 4H), 5.48 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.05-2.89 (m, 4H), 1.98 (s, 3H).
31		(*S*)-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3,6-ジメチルピラジン-2(1*H*)-オン	$[M + H]^+$: 361, 363 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.31 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.15-5.12 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
32		(*S*)-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3,5-ジメチルピラジン-2(1*H*)-オン	$[M + H]^+$: 361, 363 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 5.63 (d, J = 4.75 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.28 (d, J = 3.98 Hz, 6H).
34		(*S*)-3-クロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-メチルピリジン-2(1*H*)-オン	$[M + H]^+$: 380, 382 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 6.28 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.73 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).
35		(*S*)-5-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 8.70-8.11 (m, 3H), 7.43-7.28 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.81 Hz, 1H), 5.56-5.43 (m, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H).
36		(*S*)-5-ｸﾛﾛ-3-((3-(2-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾁﾙ)-1,2,4-ｵｷｻｼﾞｱｿﾞｰﾙ-5-ｲﾙ)ﾒﾁﾙ)-6-ﾒﾁﾙﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ-4(3*H*)-ｵﾝ	$[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 5.63 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

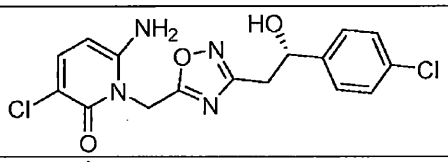
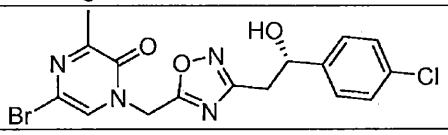
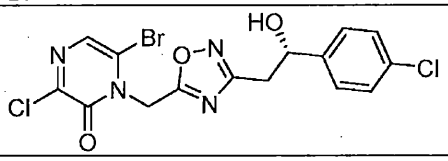
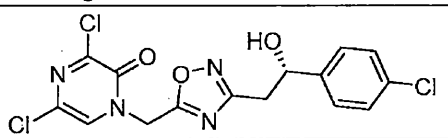
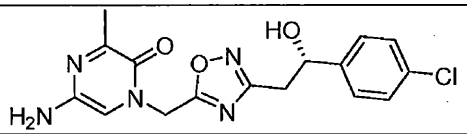
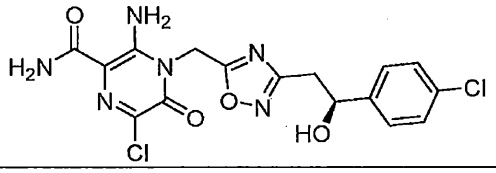
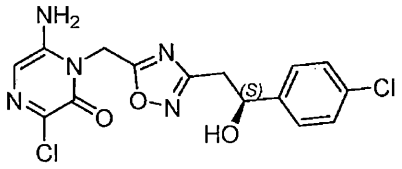
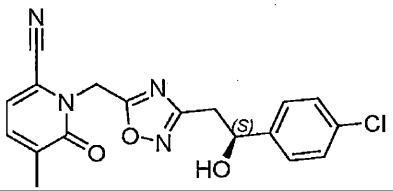
【０３９４】

下記の表２の化合物は、スキーム１～８に記載した手順を使用することによって、または実施例２～５で化合物４、２９、３３、もしくは６３について記載したものと類似した方法で調製することができる。

【０３９５】

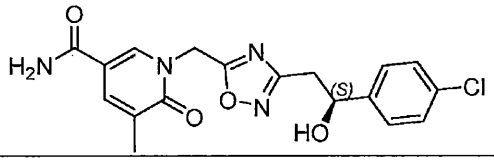
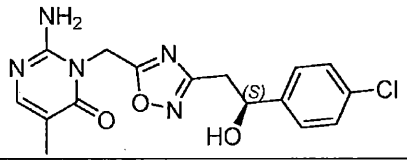
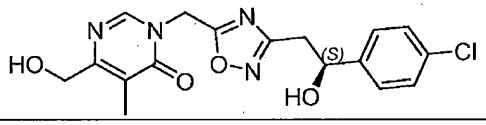
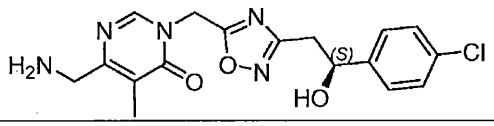
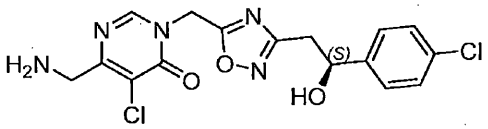
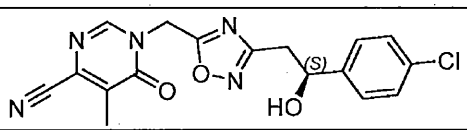
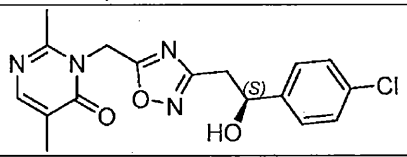
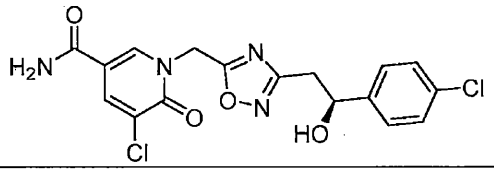
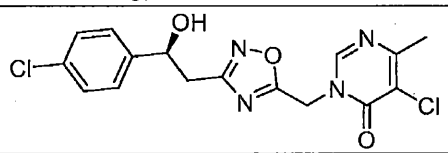
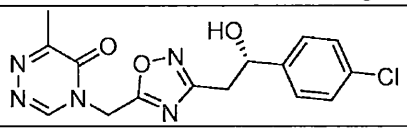
【表２－１】

表２

化合物番号	化学構造
38	
40	
41	
42	
43	
44	
47	
48	

【０３９６】

【表２－２】

49	
51	
52	
53	
55	
56	
57	
59	
60	
61	

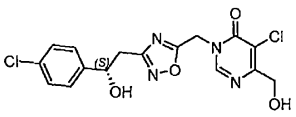
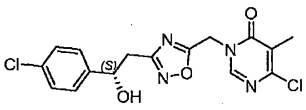
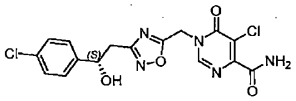
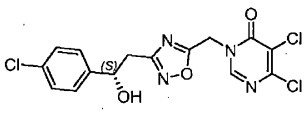
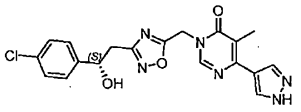
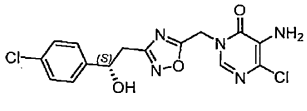
【０３９７】

下記の表３の化合物は、スキーム１～８に記載した手順を使用することによって、または実施例２～５で化合物４、２９、３３、もしくは６３について記載したものと類似した方法で調製することができる。

【０３９８】

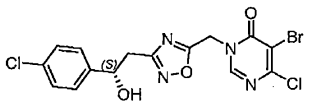
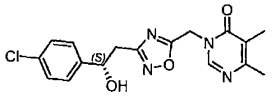
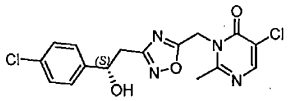
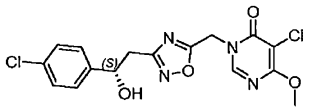
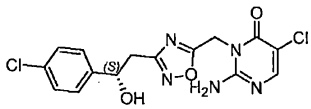
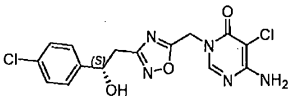
【表３－１】

表３

化合物番号	構造	化学名	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}H MNR
54		(*S*)-5-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M+H]^+$: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 5.63 (t, J = 4.66 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.50-5.43 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.49 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H).
58		(*S*)-6-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-メチルピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M+H]^+$: 381, 383 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).
62		(*S*)-5-クロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-カルボキサミド	$[M+H]^+$: 410, 412 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 5.64 (d, J = 4.78 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).
64		(*S*)-5,6-ジクロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M-H]^-$: 399, 401, 403 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.42-7.27 (m, 4H), 5.64 (d, J = 4.78 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H).
65		(*S*)-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5-メチル-6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M+H]^+$: 413, 415 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.06-4.83 (m, 1H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).
66		(*S*)-5-アミノ-6-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-	$[M+H]^+$: 382, 384 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.47

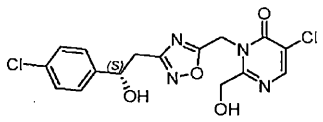
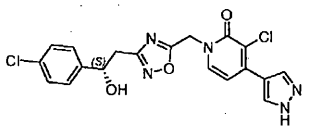
【０３９９】

【表３－２】

		イル)メチル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	(s, 2H), 5.01-4.88 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 2H).
67		(*S*)-5-ブロモ-6-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M + H]^+$: 445, 447, 449 (3 : 3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 5.58-5.46 (m, 2H), 4.97-4.95 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H).
68		(*S*)-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-5,6-ジメチルピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M + H]^+$: 361, 363 (3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.00-4.88 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).
69		(*S*)-5-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.74 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).
70		(*S*)-5-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-メトキシピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 5.63 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.07-2.89 (m, 2H).
71		(*S*)-2-アミノ-5-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M + H]^+$: 382, 384 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.40-7.33 (m, 4H), 5.64 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 5.48-5.35 (m, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H).
72		(*S*)-6-アミノ-5-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	$[M + H]^+$: 382, 384 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 5.63 (d, J = 4.86 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.02-4.88 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 2H).

【０４００】

【表３－３】

73		(*S*)-5-クロロ-3-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4(3*H*)-オン	[M - H]$^-$: 395, 397 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 4H), 5.93 (t, J = 6.01 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.78 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.98 Hz, 2H), 3.06-2.88 (m, 2H).
74		(*S*)-3-クロロ-1-((3-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-4-(1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2(1*H*)-オン	[M + H]$^+$: 432, 434 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H), 8.64-8.03 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.30 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 6.79 (d, J = 7.29 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 2H).

【０４０１】

[実施例６]

ＴＲＰＡ１阻害剤活性の評価

このアッセイは、開示される化合物のヒトＴＲＰＡ１チャネルに対する阻害活性を評価するために使用された。

【０４０２】

細胞培養

ヒトＴＲＰＡ１を誘導的に発現するＣＨＯ細胞を、１０％熱不活性化ＦＢＳ、１ｍＭピルビン酸ナトリウム、２ｍＭのＬ－グルタミン、Ｚｅｏｃｉｎ（１００μｇ／ｍｌ）、およびブラストサイジン（１０μｇ／ｍｌ）を含有するＤＭＥＭ中で成長させた。発現を実験の２４時間前にドキシサイクリン（１μｇ／ｍｌ）の添加によって誘導した。電気生理学で使用するための細胞をプラスチック培養フラスコ中に蒔き、ＣｈａｎＰｈａｒｍのＳＯＰに従って、５％CO_2加湿組織培養インキュベーター内で３７℃で成長させた。ストックは極低温記憶装置で維持した。

【０４０３】

溶液

細胞を、８０ｍＭのＮａＣｌ、６０ｍＭのＮＭＤＧ、４ｍＭのＫＣｌ、２ｍＭの$CaCl_2$、６ｍＭの$MgCl_2$、５ｍＭのグルコース、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、３ｍＭのＨＥＤＴＡを含有する細胞外溶液に浸し；ｐＨをＮａＯＨで７．４に調整し；３０５～３１０ｍＯｓｍであった。すべての化合物は３０ｍＭでＤＭＳＯに溶解した。内溶液は、１０ｍＭのＣｓＣｌ、１１０ｍＭのＣｓＦ、１０ｍＭのＮａＣｌ、１０ｍＭのＥＧＴＡ、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、４ｍＭのＭｇＡＴＰ、０．２５ｍＭのＮａＧＴＰ、４ｍＭのＢＡＰＴＡを含有し；ｐＨをＣｓＯＨで７．２に調整し；２８５～２９０ｍＯｓｍであった。化合物原液は外部溶液で３ｎＭ、１０ｎＭ、３０ｎＭ、１００ｎＭ、３００ｎＭ、１μＭ、３μＭ、１０μＭ、および３０μＭの濃度に新たに希釈した。最も高い含有量のＤＭＳＯ（０．１％）は３０μＭに存在した。

【０４０４】

パッチクランプ記録および化合物適用

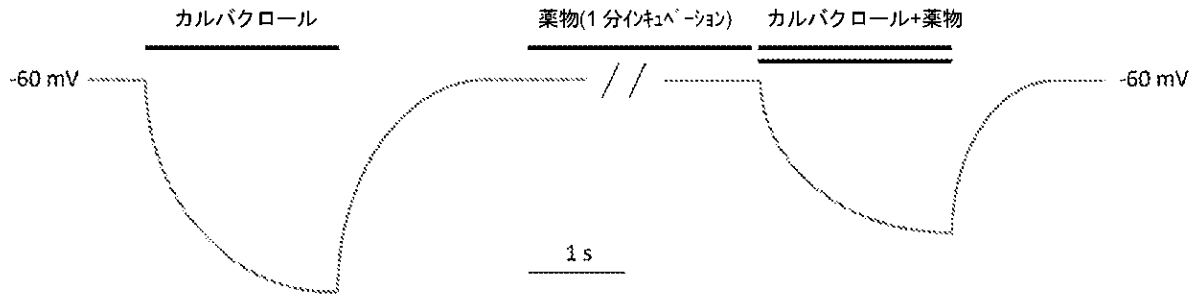
すべての実験は室温で行った。各細胞がそれ自体の対照として機能した。電流記録セッションの準備において、細胞内溶液（上記参照）を自動パッチクランププラットフォームＳｙｎｃｒｏＰａｔｃｈ（Ｎａｎｉｏｎ）チップの細胞内コンパートメントにロードし、細胞懸濁液を細胞外コンパートメントにピペットで移した。全細胞構成の確立後、膜電流

記録および化合物適用をＳｙｎｃｒｏＰａｔｃｈによって可能にした。ＴＲＰＡ１電流は、カルバクロール（３００μＭ）を－６０ｍＶの一定の保持電位で適用することによって誘発した（下記の表Ａ参照）。

【０４０５】

【表Ａ】

表Ａ



【０４０６】

データ分析

ＩＣ$_{50}$値を決定するために、所与の化合物濃度の存在下で得られたＡＵＣおよびピーク値を、化合物の非存在下での対照値に対して正規化した。ＤａｔａＣｏｎｔｒｏｌ３８４（Ｎａｎｉｏｎ専売のソフトウェア）を使用し、正規化したデータをヒルの方程式に当てはめることによってＩＣ$_{50}$値を導き出した。

【０４０７】

[実施例７]

ｈＥＲＧ活性の評価

このアッセイは、開示される化合物のｈＥＲＧチャネルに対する阻害活性を評価するために使用された。

【０４０８】

細胞培養

ｈＥＲＧを安定発現しているＣＨＯ－Ｋ１細胞を、１０％熱不活性化ＦＢＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシン、ハイグロマイシン（１００μｇ／ｍｌ）、およびＧ４１８（１００μｇ／ｍｌ）を含有する、グルタミンを含むハムＦ－１２培地中で成長させた。電気生理学で使用するための細胞をプラスチック培養フラスコ中に蒔き、ＣｈａｎＰｈａｒｍのＳＯＰに従って、５％ＣＯ$_2$加湿インキュベーター内で３７℃で成長させた。ストックは極低温記憶装置で維持した。

【０４０９】

溶液

細胞を、１４０ｍＭのＮａＣｌ、４ｍＭのＫＣｌ、２ｍＭのＣａＣｌ$_2$、１ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、５ｍＭのグルコース、および１０ｍＭのＨＥＰＥＳを含有する細胞外溶液に浸し；ｐＨをＮａＯＨで７．４に調整し；２９５～３０５ｍＯｓｍであった。内溶液は、１０ｍＭのＫＣｌ、１１０ｍＭのＫＦ、１０ｍＭのＮａＣｌ、１０ｍＭのＥＧＴＡ、１０ｍＭのＨＥＰＥＳを含有し；ｐＨをＫＯＨで７．２に調整し；２８０～２８５ｍＯｓｍであった。すべての化合物は３０ｍＭでＤＭＳＯに溶解した。化合物原液は外部溶液で５０μＭおよび１００μＭの濃度に新たに希釈した。最も高い含有量のＤＭＳＯ（０．１５％）は５０μＭに存在した。

【０４１０】

電位プロトコル

すべての実験は室温で行った。各細胞がそれ自体の対照として機能した。記録セッションの準備において、細胞内溶液（上記参照）を自動パッチクランププラットフォームＳｙ

ｎｃｒｏＰａｔｃｈ（Ｎａｎｉｏｎ）チップの細胞内コンパートメントにロードし、細胞懸濁液を細胞外コンパートメントにピペットで移した。全細胞構成の確立後、膜電流記録および化合物適用をＳｙｎｃｒｏＰａｔｃｈによって可能にした。ｈＥＲＧ電流は、固定振幅の電圧パルスパターン（脱分極：＋２０ｍＶ振幅、３００ｍｓ持続；再分極：－５０ｍＶ、３００ｍｓ持続）を－８０ｍＶの保持電位から３ｓ間隔で繰り返すことによって誘発した。

【０４１１】

データ分析

データの取得および分析は、ＤａｔａＣｏｎｔｒｏｌ３８４（Ｎａｎｉｏｎ専売のソフトウェア）を使用して行った。阻害（パーセンテージ）を決定するために、所与の化合物濃度でのパルストレインにおける最後の単一パルス（すなわち、－５０ｍＶへの再分極ステップ；テール電流）を使用した。化合物存在下で得られたＡＵＣおよびピーク値を、化合物の非存在下での対照値に対して正規化した。

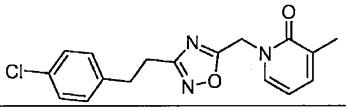
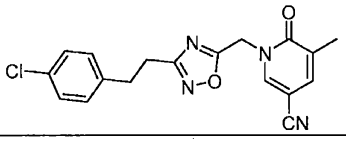
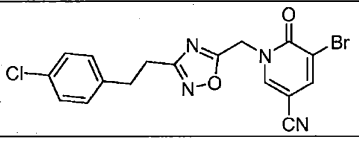
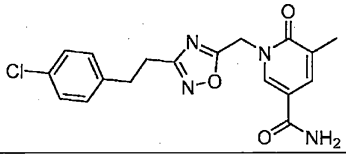
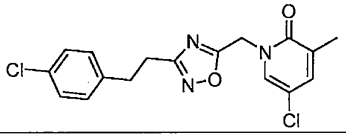
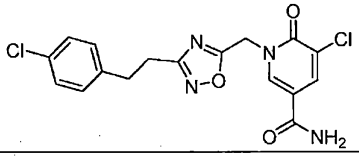
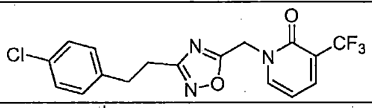
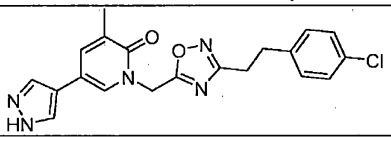
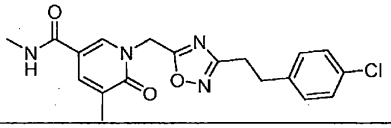
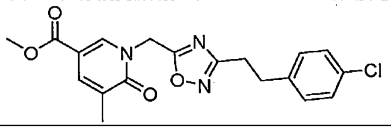
【０４１２】

表４は、ＴＲＰＡ１チャネルおよびｈＥＲＧチャネルに対する本発明の特定の選択化合物の阻害活性の概要を提供する。

【０４１３】

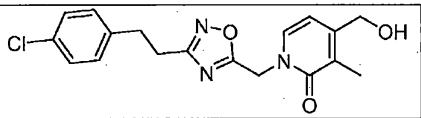
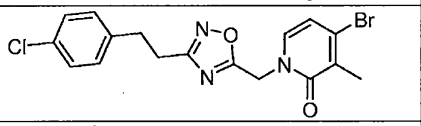
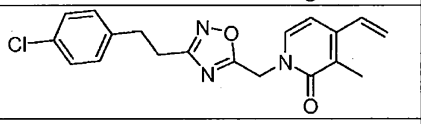
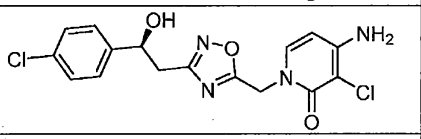
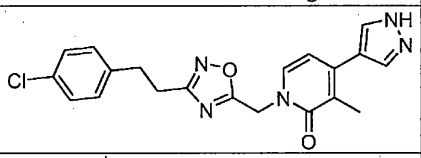
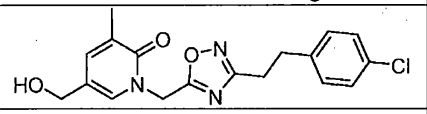
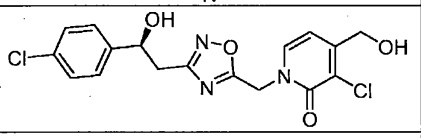
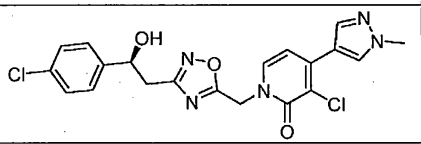
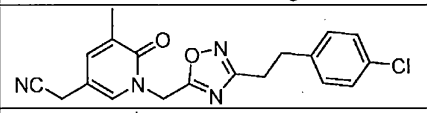
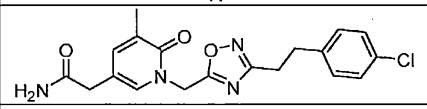
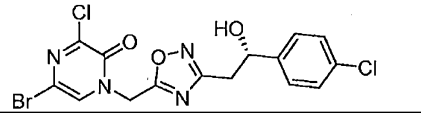
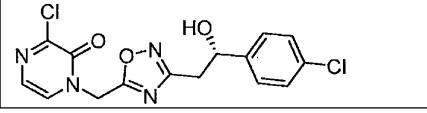
【表４－１】

表 4.TRPA1 チャネルおよび hERG チャネルに対する
特定の例証化合物の IC_{50}(μM)値

化合物番号	化学構造	TrpA1 IC_{50} (μM)	hERG IC_{50} (μM)
1		<10	*
2		<1	*
3		<1	*
4		<1	>50
5		<3	*
6		<0.3	<50
7		<10	*
8		<10	<50
9		<1	*
10		<3	*

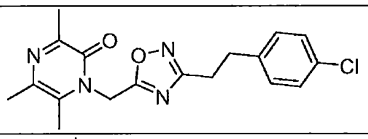
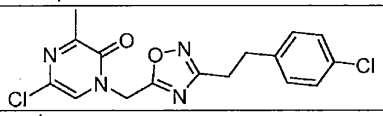
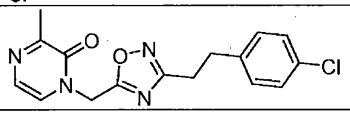
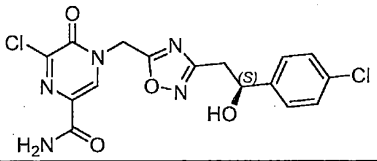
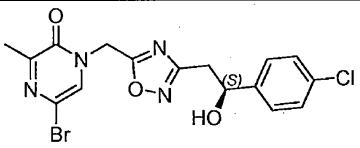
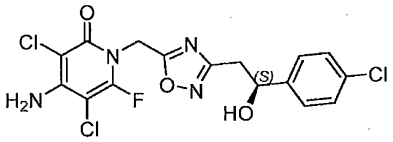
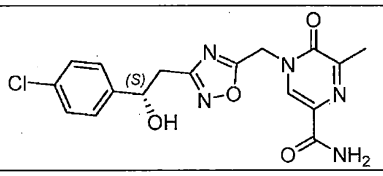
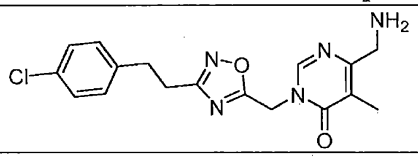
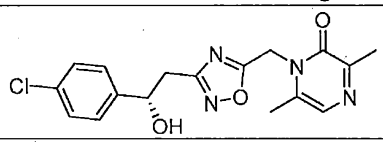
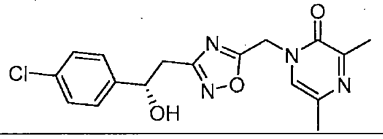
【０４１４】

【表４－２】

11		<3	*
12		<3	*
13		<3	*
14		<3	>50
15		<3	*
16		<3	*
17		<1	>50
18		<1	<50
19		<1	*
20		<10	*
21		<0.3	*
22		<0.3	<50

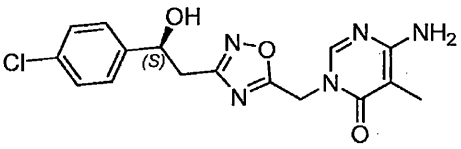
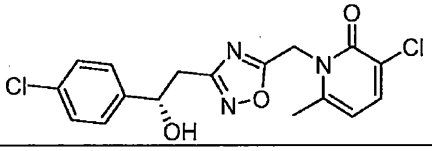
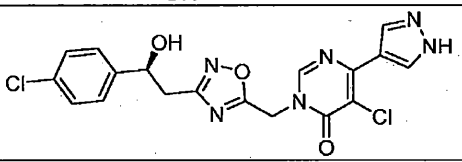
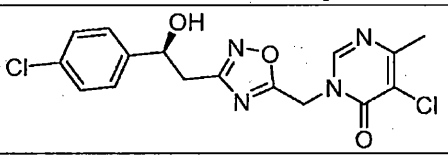
【０４１５】

【表４－３】

23		<1	*
24		<1	*
25		<3	*
26		<1	>50
27		<0.3	<50
28		<1	*
29		<0.3	>50
30		<0.3	<50
31		<1	*
32		<1	*

【０４１６】

【表４－４】

33		<1	*
34		<1	*
35		<0.3	<50
36		<0.1	>50

*検出されず(ND)

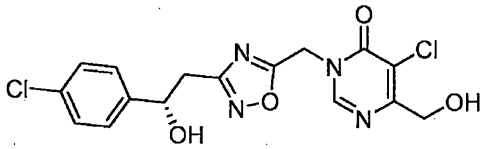
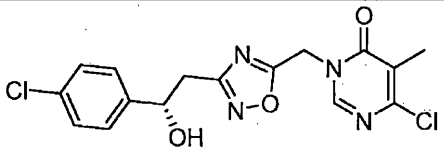
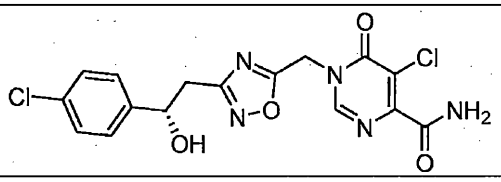
【０４１７】

表５は、ＴＲＰＡ１チャネルおよびｈＥＲＧチャネルに対する本発明の特定の選択化合物の阻害活性の概要を提供する。

【０４１８】

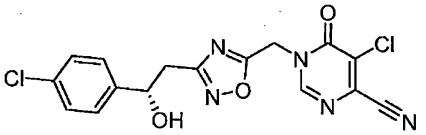
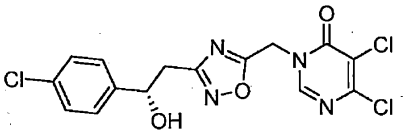
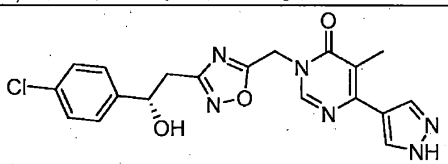
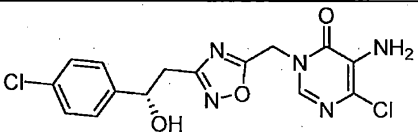
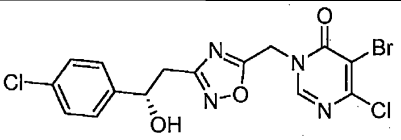
【表５－１】

表 5.TRPA1 チャネルおよび hERG チャネルに対する
特定の例証化合物の IC_{50}(μM)値

化合物番号	化学構造	TrpA1 IC_{50} (μM)	hERG IC_{50} (μM)
54	 5-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.3	>50
58	 6-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-5-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.1	>50
62		<1	*

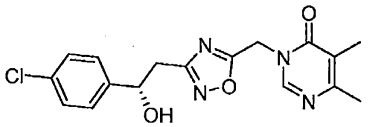
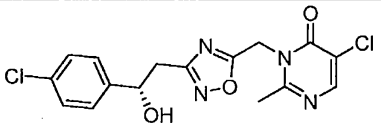
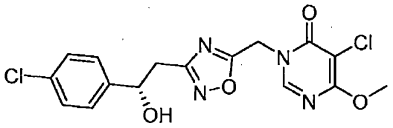
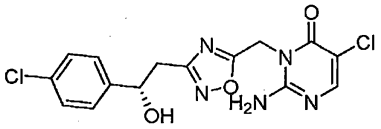
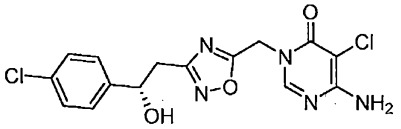
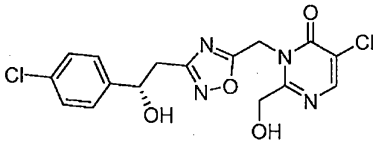
【０４１９】

【表５－２】

	5-クロロ-1-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-カルボキサミド		
63	 5-クロロ-1-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-カルボニトリル	<0.1	<50
64	 5,6-ジクロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.1	*
65	 3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.3	<50
66	 5-アミノ-6-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.3	>50
67	 5-ブロモ-6-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.1	<50

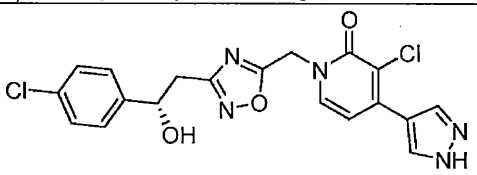
【０４２０】

【表５－３】

68	 3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-5,6-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.3	*
69	 5-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<1	*
70	 5-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.3	>50
71	 2-アミノ-5-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.1	>50
72	 6-アミノ-5-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン	<0.3	*
73	 5-クロロ-3-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾー	<0.1	>50

【０４２１】

【表５－４】

	ル-5-イル}メチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン		
74	 3-クロロ-1-({3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	<1	*

*検出されず(ND)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/66533

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-14, 16-24, 28-52, 54-68
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/66533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. C07D 271/06; A61K 31/4245; A61K 31/4412; A61K 31/443; A61K 31/4439; A61K 31/506; A61K 31/513 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. C07D 271/06; A61K 31/4245; A61K 31/4412; A61K 31/443; A61K 31/4439; A61K 31/506; A61K 31/513; C07D 213/02; C07D 239/24
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- A	(PUBCHEM.) 4-Methyl-2-oxo-1-[[3-(2-phenylethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl]pyridine-3-carbonitrile. SID 378710210. PubChem Entry (online). National Center for Biotechnology Information. 24 January 2019 [retrieved on 2023-08-12]. Retrieved from the Internet URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/378710210; page 2	1-2, 4/1-2, 15, 25-26 — 3, 4/3, 5/3, 27, 53
X — A	(PUBCHEM.) 5,6-Dimethyl-3-[[3-(2-phenylethyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl]methyl]pyrimidin-4-one. SID 378780398. PubChem Entry (online). National Center for Biotechnology Information. 24 January 2019 [retrieved on 2023-08-12]. Retrieved from the Internet URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/378780398; page 2	1-2, 5/1-2 — 3, 4/3, 5/3, 27, 53
A	WO 2017/060488 A1 (ALMIRALL, S.A.) 13 April 2017; page 18, lines 5-10	3, 4/3, 5/3, 27, 53
A	WO 2022/056042 A1 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION) 17 March 2022; paragraph [00506]	3, 4/3, 5/3, 27, 53
A	(PUBCHEM.) 1-[[3-(3-Phenylpropyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl]pyridin-2-one. SID 378547676. PubChem Entry (online). National Center for Biotechnology Information. 24 January 2019 [retrieved on 2023-08-12]. Retrieved from the Internet URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/378547676; page 2	3, 4/3, 5/3, 27, 53

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 August 2023 (13.08.2023)	SEP 11 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61P 11/00 (2006.01)		A61P	9/10	101
A61P 11/06 (2006.01)		A61P	11/00	
A61P 13/10 (2006.01)		A61P	11/06	
A61P 13/02 (2006.01)		A61P	13/10	
A61P 17/00 (2006.01)		A61P	13/02	
A61P 17/02 (2006.01)		A61P	17/00	
A61P 17/04 (2006.01)		A61P	17/02	
A61P 17/06 (2006.01)		A61P	17/04	
A61P 19/02 (2006.01)		A61P	17/06	
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	19/02	
A61P 25/04 (2006.01)		A61P	25/00	
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	25/04	
A61P 27/16 (2006.01)		A61P	25/28	
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	27/16	
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	29/00	
A61P 37/08 (2006.01)		A61P	29/00	101
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	37/02	
A61P 1/04 (2006.01)		A61P	37/08	
A61P 1/08 (2006.01)		A61P	43/00	105
A61P 1/02 (2006.01)		A61P	43/00	111
C07D 413/14 (2006.01)		A61P	1/04	
A61K 31/497 (2006.01)		A61P	1/08	
A61K 31/506 (2006.01)		A61P	1/02	
A61K 31/53 (2006.01)		C07D	413/14	
		A61K	31/497	
		A61K	31/506	
		A61K	31/53	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

３６，ニューヨーク，１２０ ウエスト フォーティーフィフス ストリート － サーティーナインス フロア

(72)発明者 イェンセン，モルテン，エステルガールド
デンマーク国 コペンハーゲン １．ティーブイ １１５０，クブマゲーデ ６０，ティーエムエフ デンマーク アクティエセルスカブ

(72)発明者 ジョギーニ，ビシュワナス
インド国 ハイデラバード ５００００１９ ナラガンドラ，アパーナ サロバー グランデ，シー１００２

(72)発明者 スノウ，ロジャー，ジョン
アメリカ合衆国 コネティカット州 ０６８１１，ダンベリー，イースト ゲート ロード ２９

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA07 ZA08 ZA15 ZA34 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA67 ZA81
ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB21 ZC41