

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-527692

(P2021-527692A)

(43) 公表日 令和3年10月14日 (2021. 10. 14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 204 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-570933 (P2020-570933)	(71) 出願人	516227205
(86) (22) 出願日	令和1年6月20日 (2019. 6. 20)		ニューロポア セラピーズ インコーポレ イテッド
(85) 翻訳文提出日	令和3年2月10日 (2021. 2. 10)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル ニア州 サンディエゴ ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5 スイート 2 3 O
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/038328	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開番号	W02019/246454		弁理士 清水 初志
(87) 国際公開日	令和1年12月26日 (2019. 12. 26)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	62/687, 733		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成30年6月20日 (2018. 6. 20)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 山口 裕孝
(31) 優先権主張番号	62/752, 265	(74) 代理人	100119507
(32) 優先日	平成30年10月29日 (2018. 10. 29)		弁理士 刑部 俊
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
		最終頁に続く	

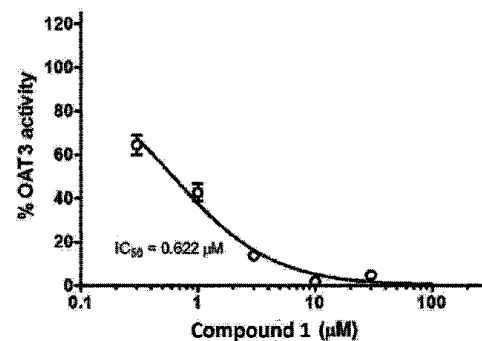
(54) 【発明の名称】 O A T 3 の阻害剤を用いた神経変性に関連する状態の処置方法

(57) 【要約】

本開示は、神経変性障害および／または神経炎症の処
置および予防に有用であり得る治療剤に関する。

【選択図】 図 1

FIG. 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

その必要がある対象において、脳における神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する疾患または状態を処置する方法であって、前記方法は、イオントランスポーター阻害剤の有効量を前記対象に投与することを含み、前記イオントランスポーター阻害剤は、前記対象の血液脳関門（BBB）を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する、方法。

【請求項 2】

前記神経変性に関連する疾患または状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、または神経炎症である、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

その必要がある対象において、血液脳関門（BBB）を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する方法であって、その必要がある前記対象にイオントランスポーター阻害剤を投与することを含む、方法。

【請求項 4】

その必要がある対象において神経保護を改善する方法であって、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節するイオントランスポーター阻害剤の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 5】

その必要がある対象において神経炎症を軽減させる方法であって、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節するイオントランスポーター阻害剤の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項 6】

前記イオントランスポーター阻害剤が、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記イオントランスポーター阻害剤が、他のイオントランスポータータンパク質と比較して、OAT3を選択的に阻害する、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記イオントランスポーター阻害剤が、約1 μ M以下のOAT3に対するIC₅₀を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記イオントランスポーター阻害剤が、有機アニオントランスポーター1（OAT1）に対するそのIC₅₀と比較して、少なくとも約10倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記イオントランスポーター阻害剤の投与後、前記BBBを通過する前記1つ以上の生体活性内因性代謝産物の前記流出が低減される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記イオントランスポーター阻害剤の投与後、前記脳間質空間における前記1つ以上の生体活性内因性代謝産物の局所濃度が増加する、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記イオントランスポーター阻害剤の投与後、前記1つ以上の生体活性内因性代謝産物の血漿レベルが減少する、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記1つ以上の生体活性内因性代謝産物が、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、および／またはセロトニンのアニオン性神経伝達物質代謝産物である、請求項1～

50

1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 1 つ以上の生体活性内因性代謝産物が、尿酸、グルタチオン、デヒドロエピアノドロステロン (dehydroepiandrosterone) (DHEA)、および DHEA 硫酸 (DHEAS) からなる群から選択される、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記 1 つ以上の生体活性内因性代謝産物が、神経保護特性および／または抗神経炎症特性を有する、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

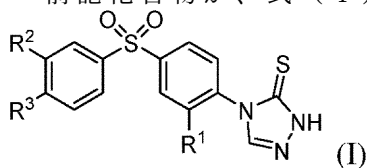
前記抗神経炎症特性が、前記対象の前記脳における炎症誘発性応答の低減を含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

プロテアーゼ抵抗性タンパク質の凝集もしくは蓄積を防止するか、または除去を増強する方法であって、前記方法は、前記プロテアーゼ抵抗性タンパク質を、有機アニオントランスポート 3 (OAT3) の阻害剤である化合物の有効量と接触させることを含み、前記接触が、インビトロ、エクスピボ、またはインビボである、方法。

【請求項 1 8】

前記化合物が、式 (I) の化合物：



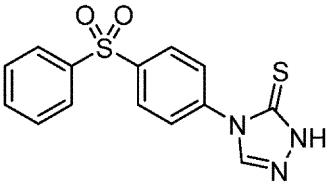
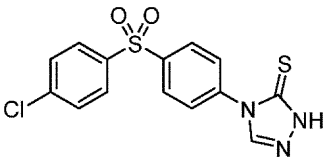
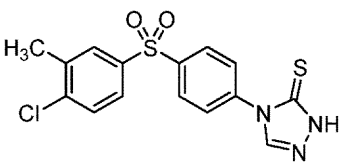
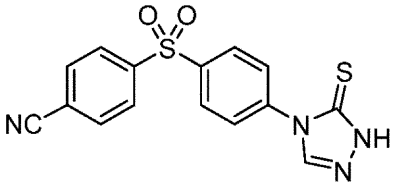
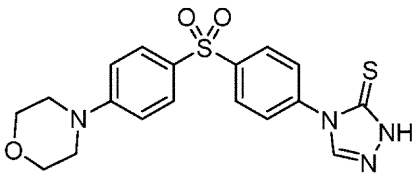
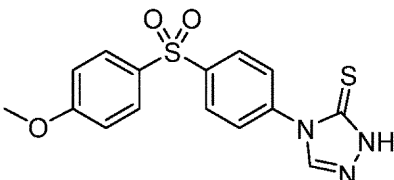
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 、 R^2 、および R^3 が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、または $-NR^yR^z$ であり、 R^x 、 R^y 、および R^z が、それぞれ独立して、H もしくは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、または R^y および R^z が、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成している、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記化合物が、以下：

化合物 番号	構造	名称
1		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
2		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-モルホリノフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

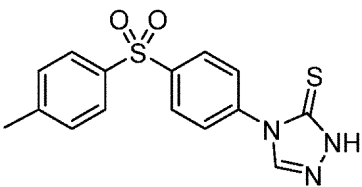
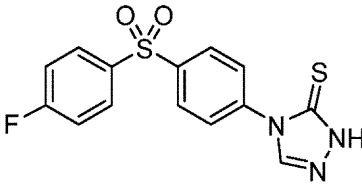
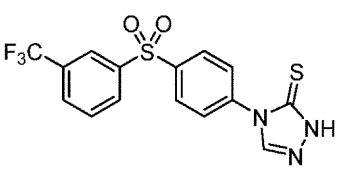
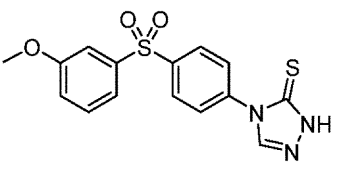
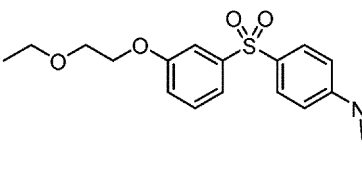
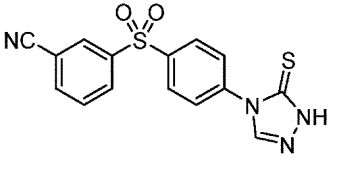
3		4-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
4		4-(4-((4-クロロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
5		4-(4-((4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
6		4-((4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル、
7		4-(4-((4-モルホリノフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
8		4-(4-((4-メトキシフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

40

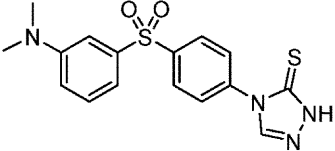
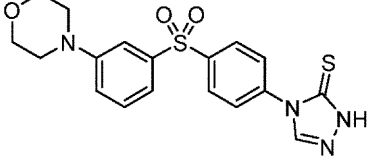
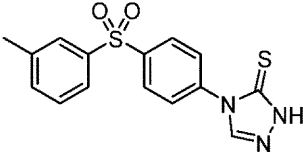
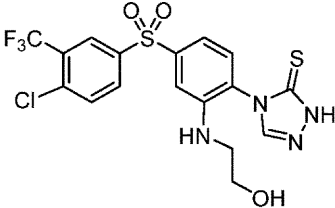
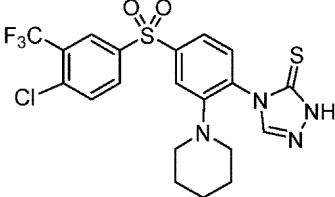
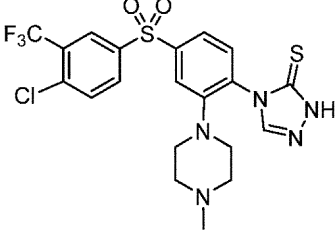
9		4-(4-トシルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
10		4-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
11		4-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
12		4-(4-((3-メトキシフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
13		4-(4-((3-(2-エトキシエトキシ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
14		3-((4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル、

10

20

30

40

15		4-(4-((3-(ジメチルアミノ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
16		4-(4-((3-モルホリノフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
17		4-(4-(m-トリルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
18		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
19		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
20		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

40

21		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ジエチルアミノ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
22		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(2-エトキシエトキシ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
23		4-(4-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
24		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、および
25		4-(4-((3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

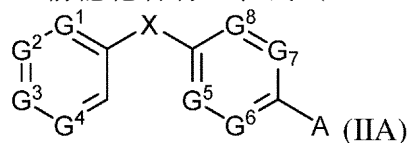
20

30

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記化合物が、式 (IIA) の化合物：



40

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G^1 が、CH または N であり、

G^2 が、 CR^{2a} または N であり、

G^3 が、 CR^{3a} または N であり、

G^4 が、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下が、N であり、

G^5 が、CH または N であり、

50

G^6 が、 CR^{1a} または N であり、

G^7 が、 CH または N であり、

G^8 が、 CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下が、 N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^x および R^y が、それぞれ独立して、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

10

あるいは R^{1a} および R^{2a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成し、

X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ であり、

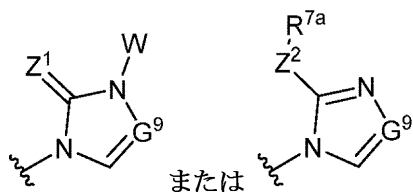
R^{4a} および R^{5a} が、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員のシクロアルキル環を形成し、

各 R^{6a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、

20

A が、



であり、

G^9 が、 CH または N であり、

Z^1 および Z^2 が、独立して、 S または O であり、

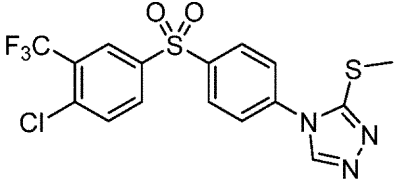
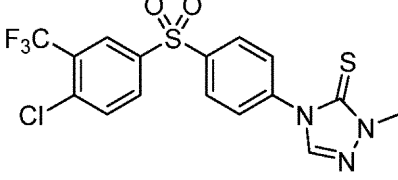
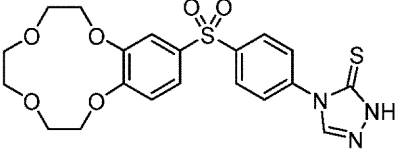
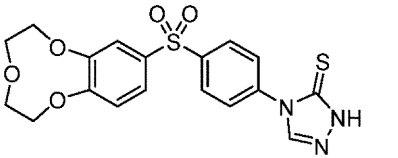
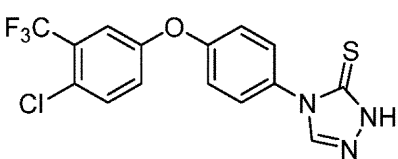
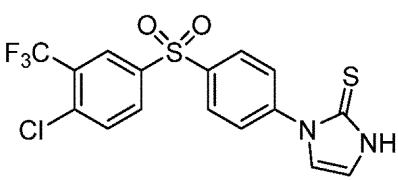
W および R^{7a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルである、

30

請求項 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記化合物が、以下：

化合物 番号	構造	名称
26		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-3-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール、
27		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
28		4-(4-((2,3,5,6,8,9-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシン-12-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
29		4-(4-((2,3,5,6-テトラヒドロベンゾ[b][1,4,7]トリオキソニン-9-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
30		4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェノキシ)-フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
31		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-チオン、

10

20

30

40

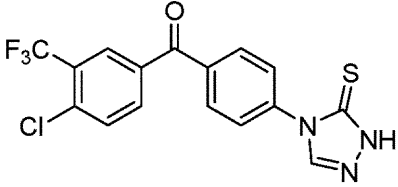
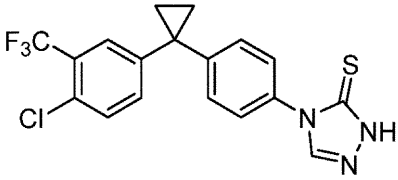
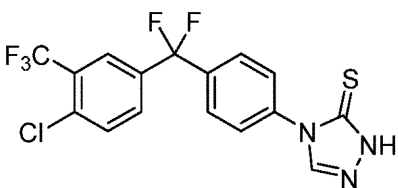
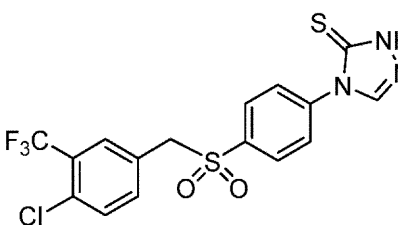
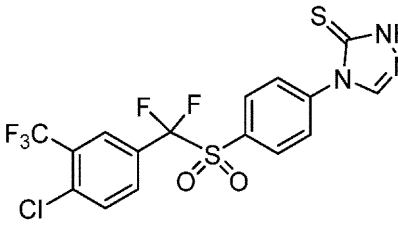
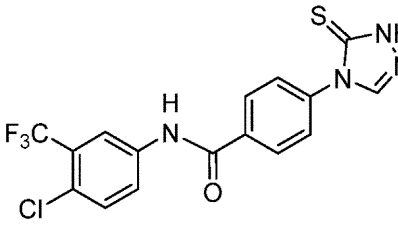
32		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン、
33		N-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、
34		4-(4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
35		4-(4-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
36		4-(5-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
37		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、

10

20

30

40

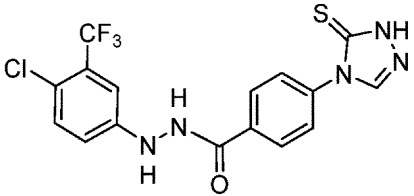
38		(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) (4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4- トリアゾール-4-イル)フェニル)メタノン、
39		4-(4-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)シクロプロピル)フェニル)-2,4- ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
40		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)ジフルオロメチル)フェニル)-2,4- ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
41		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) ベンジル)スルホニル)フェニル)-2,4- ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
42		4-(4-(((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)ジフルオロメチル)スルホニル) フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4- トリアゾール-3-チオン、
43		N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H- 1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド、 および

10

20

30

40

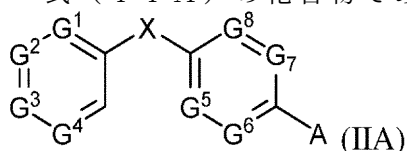
44		N'-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾヒドラジド、
----	---	---

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 22】

式 (IIA) の化合物であって、



式中、

G^1 が、CH または N であり、

G^2 が、 CR^{2a} または N であり、

G^3 が、 CR^{3a} または N であり、

G^4 が、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下が、N であり、

G^5 が、CH または N であり、

G^6 が、 CR^{1a} または N であり、

G^7 が、CH または N であり、

G^8 が、CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下が、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

20

30

R^x および R^y が、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5 ～ 16 員のヘテロシクリル環を形成し、

X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ であり、

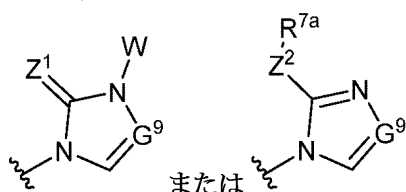
R^{4a} および R^{5a} が、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

40

あるいは R^{4a} および R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3 ～ 6 員のシクロアルキル環を形成し、

各 R^{6a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、

A が、



であり、

50

G^9 が、 CH または N であり、
 Z^1 および Z^2 が、独立して、 S または O であり、
 W および R^{7a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、
 以下：

(i) X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ である、

(ii) G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 1 つまたは 2 つが N である、

(iii) G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つが N である、

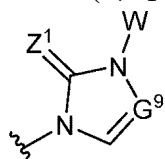
(iv) R^{1a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、 10

(v) R^{2a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、

(vi) R^{3a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、

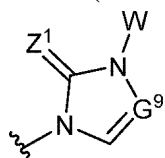
(vii) R^{2a} および R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成している、

(viii) A が



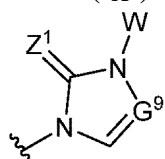
であり、 Z^1 が O である、

(ix) A が



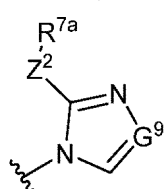
であり、 W が C_{1-4} アルキルである、

(x) A が



であり、 G^9 が CH である、

(xi) A が



である、

のうちの 1 つ以上が該当する、
 前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

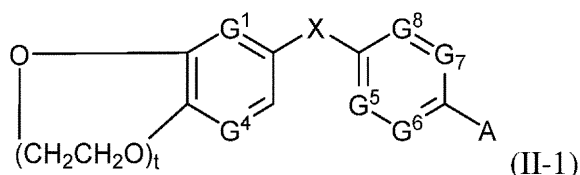
【請求項 23】

前記式 (II A) の化合物が、式 (II-1) の化合物：

20

30

40

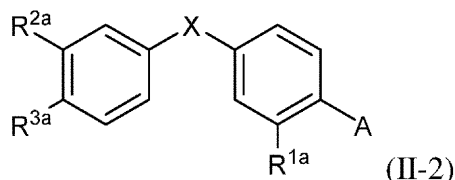


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 G^1 、 G^4 、 G^5 、 G^6 、 G^7 、 G^8 、 X 、および A が、式 (I I A) について定義される通りであり、 t が、1、2、または3である、請求項 22 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

前記式 (I I A) の化合物が、式 (I I - 2) の化合物：

10

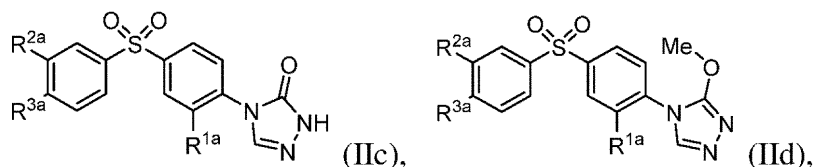
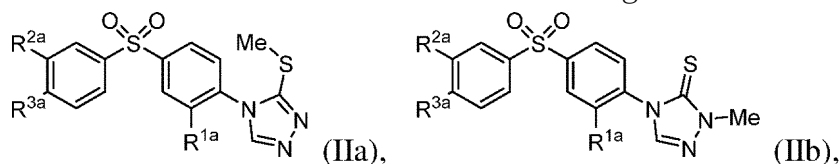


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 X 、および A が、式 (I I A) について定義される通りである、請求項 22 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

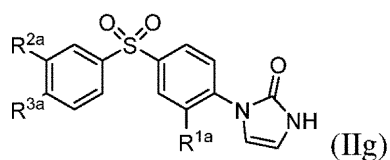
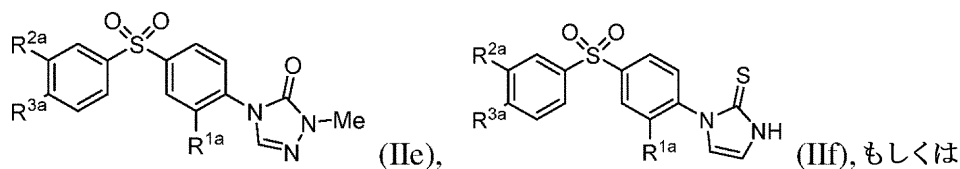
【請求項 25】

前記式 (I I A) の化合物が、式 (I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)、(I I f)、もしくは (I I g) の化合物：

20



30

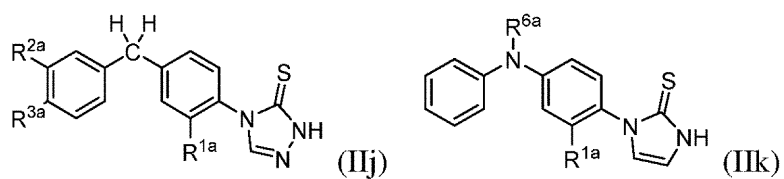
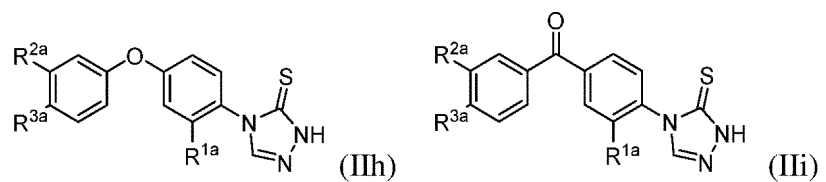


40

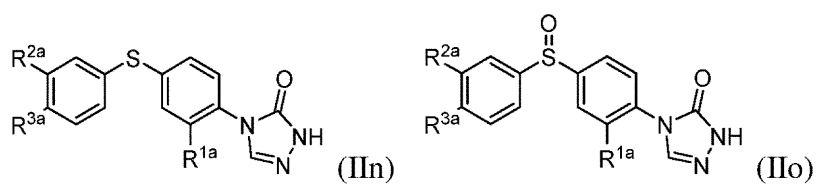
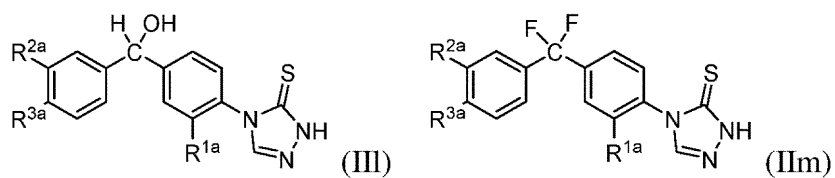
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} が、式 (I I A) について定義される通りである、請求項 22 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

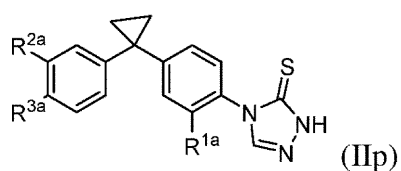
前記式 (I I A) の化合物が、式 (I I h)、(I I i)、(I I j)、(I I k)、(I I l)、(I I m)、(I I n)、(I I o)、もしくは (I I p) の化合物：



10



20

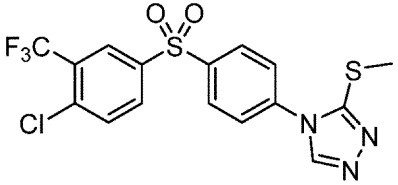
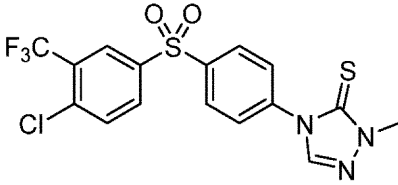
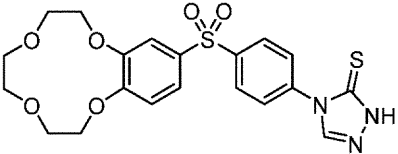
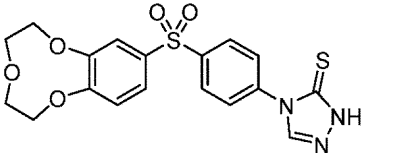
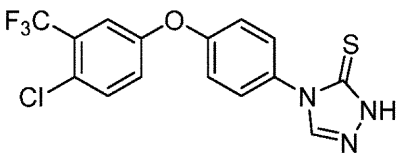


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、および R^{6a} が、式 (IIA) について定義される通りである、請求項 22 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

30

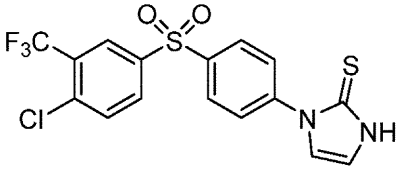
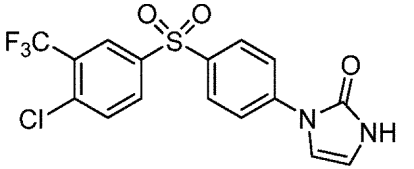
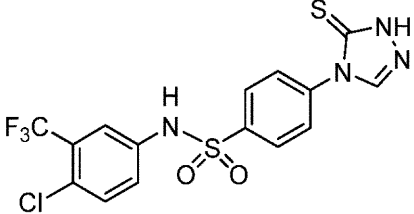
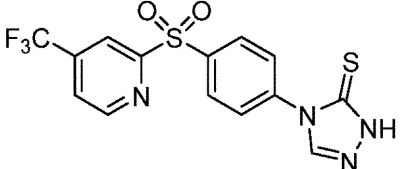
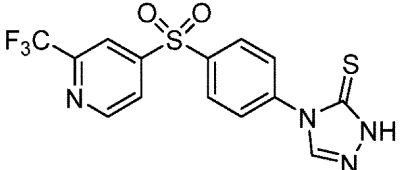
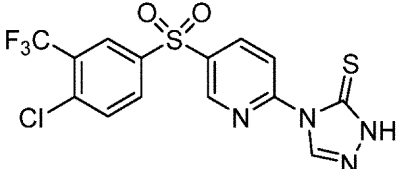
以下：

化合物 番号	構造	名称
26		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-3-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール、
27		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
28		4-(4-((2,3,5,6,8,9-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシン-12-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
29		4-(4-((2,3,5,6-テトラヒドロベンゾ[b][1,4,7]トリオキソニン-9-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
30		4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェノキシ)-フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

31		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-チオン、
32		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン、
33		N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、
34		4-(4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
35		4-(4-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
36		4-(5-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

40

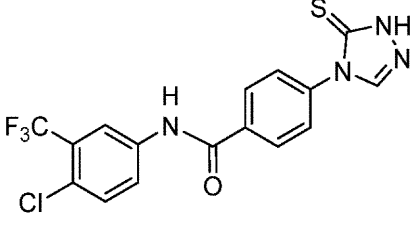
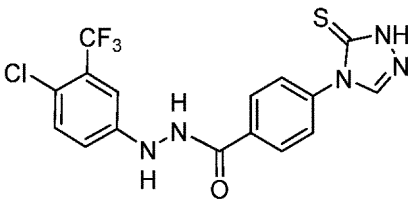
37		4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、
38		(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタノン、
39		4-(4-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
40		4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
41		4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
42		4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

40

43		N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド、および
44		N'-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾヒドラジド

10

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

(a) 請求項 22～27 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 (b) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

20

【請求項 29】

神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態を処置する方法であって、有効量の、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 28 に記載の医薬組成物を、そのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 30】

神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態の処置に使用するための、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態の処置のための医薬の製造における、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 28 に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 32】

前記状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD 認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、癌、感染症、クローン病、心臓病、老化、または外傷性脳損傷 (TBI) である、請求項 29 に記載の方法、請求項 30 に記載の化合物、または請求項 31 に記載の使用。

【請求項 33】

プロテアーゼ抵抗性タンパク質の凝集もしくは蓄積を防止するか、または除去を増強する方法であって、前記方法は、前記プロテアーゼ抵抗性タンパク質を、有効量の、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその塩、または請求項 28 に記載の医薬組成物と接触させることを含み、前記接触が、インビトロ、エクスピボ、またはインビボである、方法。

40

【請求項 34】

前記プロテアーゼ抵抗性タンパク質が、 α シヌクレイン、 α - β 、タウ、ハンチンチン、および TAR DNA 結合タンパク質 43 (TDP43) タンパク質から選択される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

対象における神経炎症を軽減させる方法であって、有効量の、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請

50

求項 28 に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 36】

神経炎症の軽減に使用するための、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

神経炎症を軽減させるための医薬の製造における、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 28 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 38】

神経炎症に関連する疾患または状態を処置する方法であって、有効量の、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 28 に記載の医薬組成物を、そのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法。

10

【請求項 39】

神経炎症に関連する疾患または状態の処置に使用するための、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

神経炎症に関連する疾患または状態の処置のための医薬の製造における、請求項 22～27 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 28 に記載の医薬組成物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018 年 6 月 20 日に出願された「METHOD OF TREATING A CONDITION ASSOCIATED WITH NEURODEGENERATION USING AN INHIBITOR OF OAT3」と題する米国仮出願第 62/687,733 号および 2018 年 10 月 29 日に提出された「METHOD OF TREATING A CONDITION ASSOCIATED WITH NEURODEGENERATION USING AN INHIBITOR OF OAT3」と題する米国仮出願第 62/752,265 号の優先権を主張し、それらの内容は、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

技術分野

本開示は概して、神経変性障害および／または神経炎症の処置および予防に有用であり得る治療剤に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

内皮細胞のタイトな単層によって形成される血液脳関門 (BBB) は、水、いくつかのガス、および特定の脂質溶性分子の受動的拡散を可能にする。しかしながら、有機アニオン等の他の分子は、BBB を通過して選択的に輸送される。BBB における活性流出系は、脳間質空間における外因性化合物の未結合濃度を制御し、それらを血液中に移すことによって神経活性化合物を不活性化する。「溶質担体ファミリー 22 メンバー 8」(SLC22A8) としても既知である有機アニオントランスポーター 3 (OAT3) は、おそらく脳において最も豊富に発現される有機イオントランスポーターサブタイプである (Gasser et al., 2009; Roberts et al., 2008)。OAT3 は、生体活性内因性代謝産物の脳からの活性流出を媒介し、そのうちのいくつかは、

50

抗炎症活性および神経保護活性を有する。

【0004】

脳において見出される生体活性内因性代謝産物の中で、可溶性尿酸、ならびにデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）およびその結合エステルであるDHEA硫酸（DHEAS）は、有益な神経保護作用および抗炎症作用を示すことが様々な動物モデルで示されている。いくつかの動物疾患モデルにおいて、尿酸およびDHEAの有益な作用は、pAktの上方調節およびGFAP等の炎症マーカーの下方調節と関連する。しかしながら、尿酸の全身投与は、血漿中濃度を上昇させ、痛風および高尿酸血症等の他の有害な効果をもたらすであろう。脳における尿酸およびDHEA等の神経保護物質のレベルを、血漿レベルを有意に変化させることなく、局所的に増加させる必要性が存在する。

10

【0005】

OAT3は、DHEASのトランスポーター（Miyajima et al.）、およびおそらく尿酸のトランスポーター（Bakhly et al., 2003; Erally et al., 2008）として報告されている。OAT3を選択的に阻害することによって、OAT3によって通常脳から輸送される尿酸およびDHEA等の神経保護基質が脳に残り、それによって脳間質空間におけるそれらのレベルを上昇させる。

【0006】

本発明は、OAT3を阻害し、それによって脳間質空間からの神経保護物質の流出を阻害し、したがって脳における神経保護物質のレベルを上昇させて、神経保護および抗神経炎症を付与する化合物の使用に関する。特定の実施形態では、化合物（本明細書では「イオントランスポーター阻害剤」とも称される）は、OAT3を選択的に阻害する。例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT6、OAT7、OAT9、OAT10、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、PBP、およびURAT1等の他のイオントランスポータータンパク質に対する活性と比較して、OAT3に対するより強力な阻害活性を示す。

20

【発明の概要】

【0007】

概要

いくつかの態様では、その必要がある対象において、脳における神経変性または神経炎症に関連する疾患または状態を処置する方法であって、前記方法は、イオントランスポーター阻害剤の有効量を対象に投与することを含み、イオントランスポーター阻害剤は、対象の血液脳関門（BBB）を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する、方法が提供される。いくつかの実施形態では、神経変性に関連する状態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、または神経炎症である。

30

【0008】

他の態様では、その必要がある対象において、血液脳関門（BBB）を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する方法であって、その必要がある対象にイオントランスポーター阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。

40

【0009】

別の態様では、その必要がある対象において神経保護を改善する方法であって、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節するイオントランスポーター阻害剤の有効量を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0010】

他の態様では、その必要がある対象において神経炎症を軽減させる方法であって、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節するイオントランスポーター阻害剤の有効量を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0011】

50

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオントランスポーター3 (OAT3) の阻害剤である。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、他のイオントランスポータータンパク質と比較してOAT3を選択的に阻害する。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約1 μ M以下のOAT3に対するIC₅₀を有する。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオントランスポーター1 (OAT1) に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10倍低い、OAT3に対するIC₅₀を有する。

【0012】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤の投与後、BBBを通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出が低減される。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤の投与後、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の局所濃度が増加する。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤の投与後、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物のレベルが、約50%以上増加する。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤の投与後、1つ以上の生体活性内因性代謝産物の血漿レベルが低下する。

【0013】

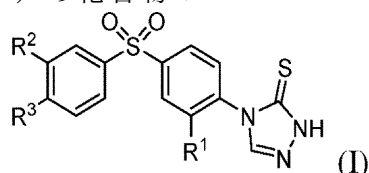
本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルが、50%以下調節される。いくつかの実施形態では、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルが、50%以下低下する。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、1つ以上の生体活性内因性代謝産物は、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、および／またはセロトニンのアニオン神経伝達物質代謝産物である。いくつかの実施形態では、1つ以上の生体活性内因性代謝産物は、尿酸、グルタチオン、デヒドロエピアノドロステロン (dehydroepiandrosterone) (DHEA)、およびDHEA硫酸 (DHEAS) からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の生体活性内因性代謝産物は、神経保護特性および／または抗神経炎症特性を有する。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、抗神経炎症特性は、対象の脳における炎症誘発性応答の低減を含む。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、炎症誘発性応答の低減は、TNF、IL6、IL12/23p40、またはMCP1のうちの1つ以上の遺伝子発現の低減を含む。いくつかの実施形態では、炎症誘発性応答の低減は、対象の脳におけるTrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化を含むプロセスによって媒介される。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化は、対象の脳におけるpTrkAレベルの増加を含む。いくつかの実施形態では、TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化は、対象の脳におけるpAktレベルの増加を含む。いくつかの実施形態では、TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化は、対象の脳におけるpCREBレベルの増加を含む。いくつかの実施形態では、TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化は、対象の脳におけるJmjd3発現の増加を含む。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、抗神経炎症特性は、対象におけるミクログリアの抗炎症表現型の誘導を含む。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、ミクログリアの抗炎症表現型は、アルギナーゼ1、Ym1 (キチナーゼ様タンパク質3)、Fizz1、Klf4 (クルッペル様因子4)、またはIL10のうちの1つ以上を含むM2極性マーカーのうちの1つ以上の増加した遺伝子発現を含む。いくつかの実施形態では、ミクログリアの抗炎症表現型は、対象におけるミクログリアの炎症誘発表現型の阻害を含む。

【0014】

他の態様では、プロテアーゼ抵抗性タンパク質の凝集もしくは蓄積を防止するか、または除去を増強する方法であって、前記方法は、プロテアーゼ抵抗性タンパク質を、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤である化合物の有効量と接触させることを含み、接触が、インビトロ、エクスピボ、またはインビボである、方法が提供される。いくつかの実施形態では、プロテアーゼ抵抗性タンパク質は、 α シヌクレイン、 α - β 、タウ、ハンチンチン、およびTAR DNA結合タンパク質43（TDP43）タンパク質から選択される。

【0015】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、化合物は、式（I）の化合物：

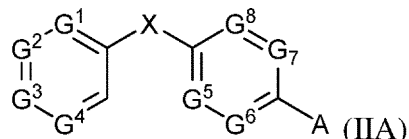


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、または $-NR^yR^z$ であり、 R^x 、 R^y 、および R^z は、それぞれ独立して、Hもしくは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、または R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成している。

【0016】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、化合物は、式（IA）の化合物：



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G^1 は、CHまたはNであり、

G^2 は、 CR^{2a} またはNであり、

G^3 は、 CR^{3a} またはNであり、

G^4 は、CHまたはNであり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの2つ以下は、Nであり、

G^5 は、CHまたはNであり、

G^6 は、 CR^{1a} またはNであり、

G^7 は、CHまたはNであり、

G^8 は、CHまたはNであり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの1つ以下は、Nであり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^x および R^y は、それぞれ独立して、Hまたは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16員のヘテロシクリル環を形成し、

Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR$

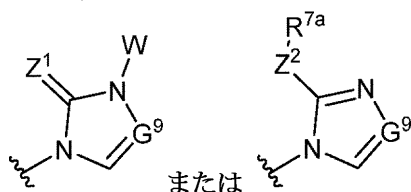
6^a C(O)ー、またはーNHNH C(O)ーであり、

R^{4a} および R^{5a} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員のシクロアルキル環を形成し、

各 R^{6a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、

A は、



10

であり、

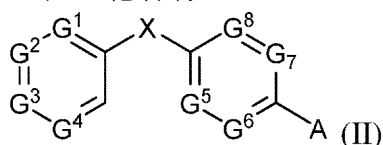
G^9 は、CH または N であり、

Z^1 および Z^2 は、独立して、S または O であり、

W および R^{7a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルである。

【0017】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、化合物は、式 (I) の化合物：



20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G^1 は、CH または N であり、

G^2 は、 CR^{2a} または N であり、

G^3 は、 CR^{3a} または N であり、

G^4 は、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの2つ以下は、N であり、

G^5 は、CH または N であり、

G^6 は、 CR^{1a} または N であり、

G^7 は、CH または N であり、

G^8 は、CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの1つ以下は、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、ーCN、ーC(O) R^x 、ーC(O)OR x 、ーS(O) $_2R^x$ 、ーNR xR^y 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^x および R^y は、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

40

あるいは R^{1a} および R^{2a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16員のヘテロシクリル環を形成し、

X は、ーC $R^{4a}R^{5a}$ ー、ーOー、ーSー、ーS(O)ー、ーNR ^{6a} ー、ーS(O) $_2$ ー、またはーC(O)ーであり、

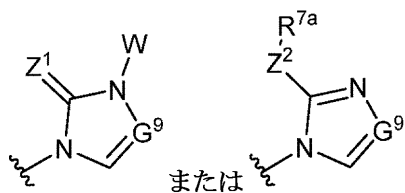
R^{4a} および R^{5a} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員のシクロアルキル環を形成し、

R^{6a} は、水素または C_{1-4} アルキルであり、

A は、

50



であり、

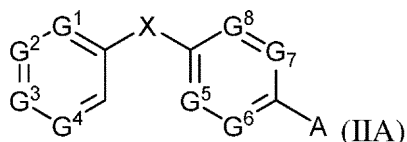
G^9 は、CH または N であり、

Z^1 および Z^2 は、独立して、S または O であり、

W および R^{7a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルである。

【0018】

他の態様では、式 (IIA) の化合物：



またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、

G^1 は、CH または N であり、

G^2 は、 CR^{2a} または N であり、

G^3 は、 CR^{3a} または N であり、

G^4 は、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下は、N であり、

G^5 は、CH または N であり、

G^6 は、 CR^{1a} または N であり、

G^7 は、CH または N であり、

G^8 は、CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下は、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^x および R^y は、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} は、それらが結合している炭素と一緒に、5～16 員のヘテロシクリル環を形成し、

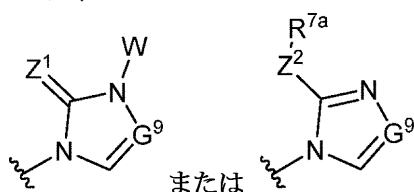
X は、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ であり、

R^{4a} および R^{5a} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員のシクロアルキル環を形成し、

各 R^{6a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、

A は、



であり、

G^9 は、CH または N であり、

10

20

30

40

50

Z^1 および Z^2 は、独立して、S または O であり、
 W および R^{7a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、
 以下：

(i) X は、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ である、

(ii) G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 1 つまたは 2 つが N である、

(iii) G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つが N である、

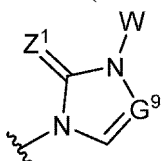
(iv) R^{1a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点は、炭素原子を介する、

(v) R^{2a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点は、炭素原子を介する、

(vi) R^{3a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点は、炭素原子を介する、

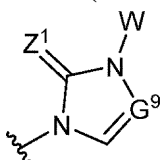
(vii) R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成している、

(viii) A は



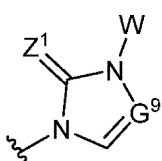
であり、 Z^1 は O である、

(ix) A は



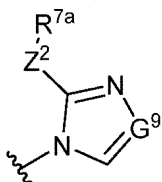
であり、 W は C_{1-4} アルキルである、

(x) A は



であり、 G^9 は CH である、

(xi) A は

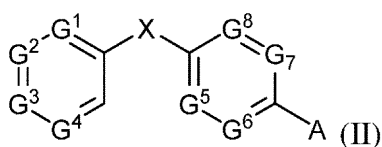


である、

のうちの 1 つ以上が該当する。

【0019】

他の態様では、式 (II) の化合物：



またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、

G^1 は、CH または N であり、

10

20

30

40

50

G^2 は、 CR^{2a} または N であり、

G^3 は、 CR^{3a} または N であり、

G^4 は、 CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下は、 N であり、

G^5 は、 CH または N であり、

G^6 は、 CR^{1a} または N であり、

G^7 は、 CH または N であり、

G^8 は、 CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下は、 N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

10

R^x および R^y は、それぞれ独立して、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成し、

X は、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-C(O)-$ であり、

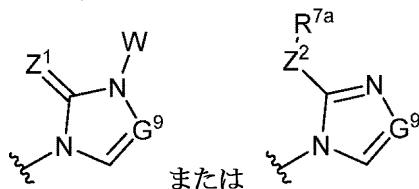
R^{4a} および R^{5a} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

20

あるいは R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員のシクロアルキル環を形成し、

R^{6a} は、水素または C_{1-4} アルキルであり、

A は、



30

であり、

G^9 は、 CH または N であり、

Z^1 および Z^2 は、独立して、 S または O であり、

W および R^{7a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、

以下：

(i) X は、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^a-$ 、または $-C(O)-$ である、

(ii) G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 1 つまたは 2 つが N である、

(iii) G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つが N である、

(iv) R^{1a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点は、炭素原子を介する、

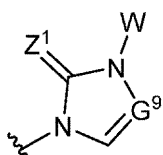
40

(v) R^{2a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点は、炭素原子を介する、

(vi) R^{3a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点は、炭素原子を介する、

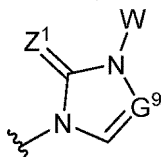
(vii) R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成している、

(viii) A は



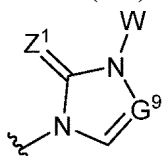
であり、 Z^1 は O である、

(i x) A は



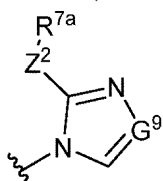
であり、W は C_{1-4} アルキルである、

(x) A は



であり、 G^9 は CH である、

(x i i) A は



である、

のうちの 1 つ以上が該当する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1】O A T 3 発現ベクターをトランスフェクトされた M D C K - I I を使用した 3 H - P A H の取り込みの有機アニオントランスポーター 3 (O A T 3) の阻害における化合物 1 の活性の用量応答曲線を示す。

【図 2】O A T 1 発現ベクターをトランスフェクトされた M D C K - I I を使用した 3 H - P A H の取り込みの有機アニオントランスポーター 1 (O A T 1) の阻害における化合物 1 の活性の用量応答曲線を示す。

【図 3】図 3 A は、5 0 m g / k g の化合物 1 を投与した (p . o .) マウスの脳における尿酸の濃度を示す。図 3 B は、5 0 m g / k g の化合物 1 を投与した (p . o .) マウスの血漿中の尿酸の濃度を示す。

【図 4】図 4 A は、5 0 m g / k g の化合物 1 を投与した (p . o .) マウスの脳における D H E A S の濃度を示す。図 4 B は、5 0 m g / k g の化合物 1 を投与した (p . o .) マウスの血漿中の D H E A S の濃度を示す。

【図 5】図 5 A は、5 0 m g / k g の化合物 1 を投与した (p . o .) マウスの脳における D H E A の濃度を示す。図 5 B は、5 0 m g / k g の化合物 1 を投与した (p . o .) マウスの血漿中の D H E A の濃度を示す。

【図 6 A】D M S O - d 6 (4 0 0 M H z) 中の化合物 1 の ^1H N M R スペクトルを示す。

【図 6 B】経路 B から合成した D M S O - d 6 (4 0 0 M H z) 中の化合物 1 の 2 D N O E S Y スペクトルを示す。

【図 6 C】経路 B から合成した D M S O - d 6 (5 0 0 m H z) 中の化合物 1 の 2 D N O E S Y スペクトルの拡大を示す。

【図 6 D】経路 C から合成した D M S O - d 6 (4 0 0 M H z) 中の化合物 1 の 2 D N O E S Y スペクトルを示す。

【図 6 E】経路 C から合成した DMSO-d₆ (400 MHz) 中の化合物 1 の H M B C を示す。

【図 7】図 7 A は、化合物 1 の P X R D 回折図を示す。図 7 B は、化合物 1 の 4 つの異なるスプレー乾燥製剤の重ね合わせ P X R D 回折図を示す。

【図 8 A】化合物 1 についての D S C および T G A サーモグラムの重ね合わせを示す。

【図 8 B】図 8 B および図 8 C は、スプレー乾燥分散体 (S D D) # 1 の T G A および D S C サーモグラムをそれぞれ示す。

【図 8 C】図 8 B の説明を参照のこと。

【図 8 D】図 8 D および図 8 E は、スプレー乾燥分散体 (S D D) # 2 の T G A および D S C サーモグラムをそれぞれ示す。

10

【図 8 E】図 8 D の説明を参照のこと。

【図 8 F】図 8 F および図 8 G は、スプレー乾燥分散体 (S D D) # 3 の T G A および D S C サーモグラムをそれぞれ示す。

【図 8 G】図 8 F の説明を参照のこと。

【図 8 H】図 8 H および図 8 I は、スプレー乾燥分散体 (S D D) # 4 の T G A および D S C サーモグラムをそれぞれ示す。

【図 8 I】図 8 H の説明を参照のこと。

【図 9】図 9 A は、遊離塩基形態 (F B) の化合物 1 および化合物 1 の 2 つのスプレー乾燥分散体 (S D D # 1 および S D D # 3) の薬物動態曲線を示す。図 9 B は、遊離塩基形態 (F B) の化合物 1 および化合物 1 の 2 つのスプレー乾燥分散体 (S D D # 1 および S D D # 3) の A U C 対用量を示す。

20

【図 10 A】化合物 1 (4-((4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン) の単結晶構造分析を示す。

【図 10 B】化合物 1 の非対称単位の単結晶構造分析を示す。

【図 11】化合物 1 の X 線粉末回折図 (X R P D) を示す。

【図 12】図 12 A ~ C は、化合物 1 (1 日当たり 1、5、または 10 mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) の 1 ヶ月間の i. p. 投与後の L 61 A S Y N トランスジェニックマウスの (12 A) 皮質、(12 B) 海馬、および (12 C) 線条体における総 α-シヌクレイン沈着の光学密度を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物 1 (1 日当たり 10 mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を 1 ヶ月間投与 (i. p.) した。

30

【図 13】化合物 1 (1 日当たり 1、5、または 10 mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) の 1 ヶ月間の i. p. 投与後の L 61 A S Y N トランスジェニックマウスの皮質、海馬、および線条体の断面の代表的な画像における総 α-シヌクレイン沈着を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、ビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を 1 ヶ月間投与 (i. p.) した。

【図 14】図 14 A ~ C は、化合物 1 (1 日当たり 1、5、または 10 mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) の 1 ヶ月間の i. p. 投与後の L 61 A S Y N トランスジェニックマウスの (14 A) 皮質、(14 B) 海馬、および (14 C) 線条体における不溶性 α-シヌクレイン沈着 (PK + 抵抗性) の光学密度を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物 1 (1 日当たり 10 mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を 1 ヶ月間投与 (i. p.) した。

40

【図 15】化合物 1 (1 日当たり 1、5、または 10 mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) の 1 ヶ月間の i. p. 投与後の L 61 A S Y N トランスジェニックマウスの皮質、海馬、および線条体の断面の代表的な画像における不溶性 α-シヌクレイン沈着 (PK + 抵抗性) を示す。

50

非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、ビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）を1ヶ月間投与（i.p.）した。

【図16】図16A～Bは、化合物1（1日当たり1、5、または10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）の1ヶ月間のi.p.投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの（16A）前頭皮質および（16B）海馬における単量体ASYNの脳レベルの生化学的評価を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、ビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）を1ヶ月間投与（i.p.）した。

10

【図17】図17A～Cは、化合物1（1日当たり1、5、または10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）の1ヶ月間のi.p.投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの（17A）皮質、（17B）海馬、および（17C）線条体における微小管関連タンパク質1A/1B軽鎖3（LC3）の光学密度を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物1（1日当たり10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）を1ヶ月間投与（i.p.）した。

【図18】化合物1（1日当たり1、5、または10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）の1ヶ月間のi.p.投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの皮質、海馬、および線条体の断面の代表的な画像におけるIHCによるLC3免疫標識のレベルを示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、ビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）を1ヶ月間投与（i.p.）した。

20

【図19】化合物1（5または10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）の3ヶ月間投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの把持力評価を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物1（1日当たり10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）を3ヶ月間投与（i.p.）した。

30

【図20】図20Aは、化合物1（5または10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）の3ヶ月間投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの前頭皮質の断面の代表的な画像におけるトランスロケータータンパク質（18kDa）（TSPO）のレベルを示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物1（1日当たり10mg/kg—データは示していない）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）を3ヶ月間投与（i.p.）した。図20Bは、図20AのTSPO画像の定量化を示す。

【図21】化合物1（1日当たり1、5、もしくは10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）の1ヶ月間のi.p.投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの海馬の代表的な画像におけるGFAPのIHC染色を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物1（1日当たり10mg/kg—データは示していない）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）を3ヶ月間投与（i.p.）した。

40

【図22】化合物1（1日当たり1、5、もしくは10mg/kg）またはビヒクル（5% DMSO+20% Cremphor EL+0.9%通常生理食塩水）の3ヶ月間のi.p.投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの海馬におけるGFAPのIHC染色での光学密度を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物1（1日当たり10mg/kg—データは示していない）またはビヒクル（5%

50

DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を1ヶ月間投与 (i. p.) した。

【図23】化合物1 (5または10mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) の3ヶ月間投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの線条体の断面の代表的な画像におけるDATのIHC染色を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物1 (1日当たり10mg/kg—データは示していない) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水—データは示していない) を3ヶ月間投与 (i. p.) した。

【図24】化合物1 (5または10mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) の3ヶ月間投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスの線条体および参照領域 (皮質) の断面の代表的な画像におけるDATのIHC染色の光学密度から得られる線条体対参照比を示す。非トランスジェニックマウスを対照群として使用し、化合物1 (1日当たり10mg/kg) またはビヒクル (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を1ヶ月間投与 (i. p.) した。

【図25】5mg/kgのビヒクルもしくは化合物1またはビヒクルを70日間毎日i. p. 注射した後のL41 APPトランスジェニックマウスの代表的な脳切片における、TSPO免疫蛍光染色の定量化を示す。ビヒクルを毎日ip注射で投与した非トランスジェニックマウスのデータも示した。

【図26】5mg/kgのビヒクルもしくは化合物1またはビヒクルを70日間毎日i. p. 注射した後のL41 APPトランスジェニックマウスの代表的な脳切片における、6E10抗体を使用したアミロイドβの免疫蛍光染色の定量化を示す。ビヒクルを毎日ip注射で投与した非トランスジェニックマウスのデータも示した。

【発明を実施するための形態】

【0021】

詳細な説明

本開示は、神経変性障害および／または神経炎症の処置および予防に有用であり得る治療剤に関する。

【0022】

血液脳関門 (BBB) を通過する生体活性分子の輸送は、脳間質空間におけるそれらのレベルを正確に制御するために厳密に調節される。BBBは、内皮細胞のタイトな単層によって形成され、化合物を交換するための境界面であり、水、いくつかのガス、および特定の脂質溶性分子の受動的拡散を可能にする。しかしながら、有機アニオン等の他の分子は、BBBを通過して選択的に輸送される。BBBにおける活性流出系は、脳間質空間における外因性化合物の未結合濃度を制御し、それらを血液中に移すことによって神経活性化合物を不活性化する。タンパク質の有機アニオントランスポーター (OAT) ファミリーには、様々な膜を通過して有機イオンを輸送するメンバーが含まれる。おそらく脳において最も豊富に発現されている有機イオントランスポーターサブタイプである有機アニオントランスポーター3 (OAT3) (Gasser et al., 2009; Roberts et al., 2008) は、生物活性内因性代謝産物の脳からの活性流出を媒介し、該生物活性内因性代謝産物のいくつかは、抗炎症活性および神経保護活性を有する。

【0023】

脳において見出される生体活性内因性代謝産物の中で、可溶性尿酸、ならびにデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) およびその結合エステルであるDHEA硫酸 (DHEAS) は、有益な神経保護および抗炎症作用を示すことが様々な動物モデルで示されている。

【0024】

尿酸は、細胞系および神経変性障害の幅広い動物モデルにおいて堅固な神経保護作用お

10

20

30

40

50

よび抗炎症作用を有することが広く示されている。細胞ベースの系では、尿酸は、神経保護作用を有し、これは、ニューロン細胞との共培養においてアストログリア細胞を介して、かつ、ドーパミン作動性細胞株に直接的に媒介される (Bakshi et al., 2015; Du et al., 2007; Zhang et al., 2014)。この神経保護作用は、結果としてグルタチオンおよび他の抗酸化遺伝子産物の上方調節を伴う、Nrf2 安定性および核移行の結果である可能性が高い (Bakshi et al., 2015; Zhang et al., 2014)。特に、炎症性および神経病理学的評価項目に対する有益な効果が、多くの異なる研究者により、パーキンソン病については 6-OHDA または MPTP 病変モデルのいずれかを使用して実証されている (Crotty et al., 2017; Chen et al., 2013; Gong et al., 2012; Huang et al., 2017)。有益な効果のいくつかは、これらの毒素ベースのパーキンソン病モデルにおける、グリア原線維酸性タンパク質 (GFAP) 等の炎症性マーカーのレベルの低下、ドーパミン系の完全性の改善、およびリン酸化 Akt (pAkt) の関連する上方調節によって例示される。

【0025】

DHEA および DHEAS は、ヒトにおいて最も豊富な循環ステロイドホルモンである。脳では、DHEA はニューロンおよびアストロサイトによって合成され、したがって、神経ステロイドとみなされる。親油性 DHEA とは異なり、DHEAS は親水性であり、BBB を容易に通過しない。OAT3 が、脳間質空間から血液中への DHEAS の流出に大きな役割を果たすことが示されている (Miyajima et al., 2011)。循環 DHEAS の加齢に伴う低下は、循環 DHEAS のレベルの低下と関連している (Maninger et al., 2009, Callier et al., 2003, Belanger et al., 2006, Li et al., 2001, Charalampopoulos et al., 2004, Gravanis et al., 2012, Charalampopoulos et al., 2008)。DHEA 処置が、TrkA-Akt1/2-CREB-Jmjd3 経路の活性化によって急性ミクログリア媒介神経炎症を阻害することが示されている。したがって、DHEAS によって付与される抗炎症作用は、他の結果として生じる表現型の中でも、pAkt の増加、Jmjd3 の活性化、抗炎症ミクログリア表現型の促進、および炎症誘発ミクログリア表現型の阻害と関連している (Alexaki et al., 2016)。

【0026】

それにもかかわらず、これらの生体活性代謝産物の濃度の全身的な増加は、それらの生体活性特性が脳間質空間の外側にあるため、有害な効果をもたらし得る。例えば、尿酸の血漿レベルの上昇は、痛風のリスクの増加、および高尿酸血症の他の結果をもたらす (Roddy and Choi 2015, Terkeltaub et al., 2006)。

【0027】

結果として、対応する血漿レベルを上昇させることなく、脳間質空間における神経保護物質の濃度を選択的に増加させる必要性が存在する。OAT3 は、脳間質空間から血液中への尿酸および DHEAS の一次流出トランスポーターであり得るが、他の器官では、その機能 (腎臓における尿酸分泌等) は、構造的に類似したアニオントランスポーター (OAT1 等) によって大部分が補完され得 (Riedmaier et al., 2012, Wu et al., 2017, Eraly et al., 2008)、OAT3 の選択的遮断は、対応する血漿レベルを有意に変化させることなく、脳間質空間における神経保護物質のレベルを上昇させるであろう。そのような選択的 OAT3 遮断はまた、標的化送達に限られる代わりに、全身投与で対象を処置するという選択肢を利用するであろう。したがって、OAT1 等の他のアニオントランスポーターによって媒介される輸送を大きく変化させることなく、OAT3 媒介流出を遮断する選択的阻害剤を利用する必要性が存在する。OAT3 を遮断して脳間質空間における DHEAS およびおそらく尿酸のレベルを増加させるためのプロベネシドまたはタウロコール酸塩等の分子が存在するが、これ

らの分子はまた、OAT1等の構造的に類似したアニオントランスポーターを阻害する (Yin and Wang 2016, Wu et al., 2017)。具体的には、プロベネシドおよびタウロコール酸塩は、OAT3を遮断することに加えて、他のアニオントランスポーターを遮断することができ (Miyajima et al., 2011)、特定の治療剤の血漿レベルを変更し得、これは薬物-薬物相互作用の懸念をもたらす (Yin and Wang 2016, Klatte et al., 2011)。同様に、OAT3を競合的に阻害するために使用されるパラアミノ馬尿酸塩 (PAH) 等のインビトロ基質 (Miyajima et al., 2011) はまた、OAT1の基質であり (Nigam et al., 2015, Nozaki et al., 2007)、腎臓による身体からの薬物の除去を低減させるために長期で使用されてきた (Beyer et al., 1944)。

10

【0028】

本開示の一態様は、脳間質空間から血液中への生体活性内因性代謝産物の流出を選択的に遮断する化合物を伴う。いくつかの実施形態では、遮断は、BBBを通過するイオントランスポーター媒介流出の阻害によって媒介される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、BBBを通過する生体活性内因性化合物の流出を媒介するイオントランスポーターを選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーターは、OAT3を含む。いくつかの実施形態では、生体活性内因性代謝産物は、神経保護活性および／または抗神経炎症活性を示す分子を含む。さらなる実施形態では、生体活性内因性代謝産物は、DHEA、DHEAS、および／または尿酸を含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、有機アニオントランスポーター3 (OAT3) の阻害剤である。例えば、いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、約1 μ M以下のOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、OAT3を阻害するための本開示の化合物の効力は、構造的に類似するOAT1の効力よりも約20倍高い。一態様では、OAT3に対する本開示の化合物の強力な阻害機能を利用して、BBBを通過するOAT3媒介流出を遮断し、したがって、神経保護および／または抗神経炎症を付与する、脳間質空間における生体活性分子の局所レベルを増加させる。いくつかの実施形態では、神経保護および／または抗神経炎症を付与する生体活性分子は、デヒドロエピアノドロステロン (DHEAS)、DHEA硫酸 (DHEAS)、グルタチオン、および尿酸のうちの1つ以上を含む。上記のように、神経保護および抗神経炎症のそのような利点は、TrkA-Akt1/2-CREB-Jmjd3経路の活性化、炎症性マーカー (GFAP) のレベルの低減、ドーパミン系の完全性の改善、およびpAktの関連する上方調節を伴う。興味深いことに、系統61トランスジェニックモデルは、本開示の特定の化合物で処置した場合、炎症性マーカー (GFAP等) の発現の低減、およびドーパミン系の完全性の改善、ならびにpAktの関連する上方調節の同様の有益な効果を示した。これらの結果は、マウスモデルにDHEA/DHEASおよび／または尿酸を投与したときの一般的な効果と相関し、尿酸で処置したときにパーキンソン病の毒素ベースモデルによって示される表現型と非常に類似している。さらに、OAT3を選択的に遮断することによって、本開示の化合物は、OAT3に加えて複数のイオントランスポーターを阻害する分子から生じる尿酸またはDHEA/DHEASレベルの全身的な増加によってもたらされる有害な副作用なく、神経保護および抗神経炎症を付与することができる。理論に束縛されるものではないが、本明細書に記載の化合物は、血液脳関門 (BBB) を通過するイオントランスポーターによる活性流出を選択的に阻害することによって、脳間質空間からの神経保護物質の流出を選択的に遮断し、それにより、脳間質空間における神経保護物質の局所濃度を増加させる。いくつかの実施形態では、阻害されるイオントランスポーターは、OAT3を含む1つ以上のイオントランスポーターを含む。いくつかの実施形態では、阻害されるイオントランスポーターは、アニオントランスポーターOAT3を含む。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。一態様では、その必要がある対象において、脳における神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態を処置する方法であって、有機アニオントランスポータ

20

30

40

50

ー 3 (O A T 3) の阻害剤である化合物の治療有効量を対象に投与することを含む、方法が提供される。別の態様では、神経炎症に関連する疾患または状態を処置する方法であって、有機アニオントランスポーター 3 (O A T 3) の阻害剤である化合物の有効量を、その必要がある対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、O A T 3 を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、全身投与される。他の実施形態では、化合物は、標的送達により脳間質空間に投与される。

【0029】

本発明の一態様は、脳間質空間から血液中への神経保護物質の流出を選択的に遮断する化合物を伴う。いくつかの実施形態では、遮断は、B B B を通過する O A T 3 媒介流出の阻害によって媒介される。いくつかの実施形態では、神経保護物質は、デヒドロエピアノドロステロン (D H E A S)、D H E A 硫酸 (D H E A S)、グルタチオン、および尿酸のうちの 1 つ以上を含む。本明細書に記載の特定の化合物は、本出願人によって開発され、強力かつ選択的な O A T 3 阻害剤である。O A T 3 を阻害するこれらの化合物のうちのいくつかの効力は、構造的に類似する O A T 1 の効力よりも約 20 倍高いことが示されている。O A T 3 に対するこれらの化合物の強力な阻害機能は、B B B を通過する O A T 3 媒介流出を遮断するために利用され、したがって、神経保護および／または抗神経炎症を付与する脳間質空間における生体活性分子の局所レベルを増加させる。いくつかの実施形態では、神経保護および／または抗神経炎症を付与する生体活性分子は、デヒドロエピアノドロステロン (D H E A S)、D H E A 硫酸 (D H E A S)、グルタチオン、および尿酸のうちの 1 つ以上を含む。上記のように、神経保護および抗神経炎症のそのような利点は、T r k A - A k t 1 / 2 - C R E B - J m j d 3 経路の活性化、炎症性マーカー (G F A P) のレベルの低減、ドーパミン系の完全性の改善、および p A k t の関連する上方調節を伴う。興味深いことに、本明細書に記載の特定の化合物で処置した場合、系統 61 トランスジェニックモデルは、p A k t の関連する上方調節とともに、炎症マーカー (G F A P 等) の発現の低減およびドーパミン系の完全性の改善の同様の有益な効果を示す。これらの結果は、マウスモデルに D H E A / D H E A S および／または尿酸を投与したときの一般的な効果と相関し、尿酸で処置したときにパーキンソン病の毒素ベースモデルによって示される表現型と非常に類似している。さらに、O A T 3 を選択的に遮断することによって、本明細書に記載のこれらの化合物は、O A T 3 に加えて複数のイオントランスポーターの阻害から生じる尿酸または D H E A / D H E A S レベルの全身的な上昇によってもたらされる有害な副作用なしに、神経保護および抗神経炎症を与えることができる。

【0030】

理論に束縛されるものではないが、本明細書に記載の化合物は、血液脳関門 (B B B) を通過するイオントランスポーターによる活性流出を選択的に阻害することによって、脳間質空間からの神経保護物質の流出を選択的に遮断し、それにより、脳間質空間における神経保護物質の局所濃度を増加させる。いくつかの実施形態では、阻害されるイオントランスポーターは、O A T 3 を含む 1 つ以上のイオントランスポーターを含む。いくつかの実施形態では、阻害されるイオントランスポーターは、アニオントランスポーター O A T 3 を含む。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物 1 を含む。一態様では、その必要がある対象において、脳における神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態を処置する方法であって、有機アニオントランスポーター 3 (O A T 3) の阻害剤である化合物の治療有効量を対象に投与することを含む、方法が提供される。別の態様では、神経炎症に関連する疾患または状態を処置する方法であって、有機アニオントランスポーター 3 (O A T 3) の阻害剤である化合物の有効量を、その必要がある対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、O A T 3 を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤 (例えば、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩) は、全身投与される。他の実施形態では、化合物は、標的送達により脳間質空間に投与される。

【0031】

本開示の別の態様は、OAT3によって排除される他の薬物の作用を増強するOAT3阻害剤を伴う。例えば、OAT3の強力かつ選択的な阻害剤は、脳癌等の特定の癌に対する癌化学療法を増強し得る。脳癌または脳におけるウイルス感染症を処置するために使用される特定の治療剤は、脈絡叢に位置するOAT3トランスポーターによって脳から排除される。脳からのこれらの治療剤の能動輸送は、それらの効能を制限する。したがって、脈絡叢におけるOAT3トランスポーターの遮断は、これらの治療剤の脳からの流出を遅らせ、それによって、脳における癌および感染症を処置する際のそれらの効能を増加させる。(Li et al., Clin Cancer Res. 2017, Dec 15; 23(24): 7454-7466; Nagle et al., Neurosci Lett. 2013, Feb 8; 534: 133-8; および Ose et al., Drug Metab Dispos. 2009, Feb; 37(2): 315-21を参照のこと)。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物等のOAT3阻害剤は、OAT3によって脳から排除される他の薬物の作用を増強する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物等のOAT3阻害剤は、癌化学療法剤(例えば、メチルトレキサート)および抗ウイルス剤(例えば、HIV治療剤)を含むがこれらに限定されない薬物の作用を増強する。

10

【0032】

本開示の別の態様は、腎臓細胞へのそのような薬剤の取り込みを遮断することによって、癌化学療法剤および他のOAT3基質の腎毒性を防止するOAT3阻害剤を伴う。いくつかの癌剤およびいくつかの抗ウイルス剤では、完全な効能の達成を妨げる用量制限毒性は、腎毒性(腎近位尿細管細胞におけるそれらの蓄積によって引き起こされる)である。特定の細胞毒性薬物(例えば、シスプラチンおよびメトトレキサート)は、用量制限性腎毒性を引き起こす。いくつかの場合では、これらの癌治療剤の腎近位尿細管細胞への取り込みは、OAT3によって媒介される。薬物は、(受動濾過とは対照的に)能動輸送によって血液から尿中に排除される。これらの薬物のための血液から尿への経路には、腎尿細管側底膜(血液側)を通過して腎細胞内に能動輸送すること、次いで頂端(尿)側の異なるトランスポーターによって腎細胞から輸送することが含まれる。薬物が細胞毒性であり、薬物が腎尿細管細胞に蓄積する(頂端側の輸送よりも基底側の輸送の方が多い)場合、それらは腎毒性を引き起こし得る。これらの薬物の基底側輸送の遮断薬は、腎尿細管細胞への取り込みを遅らせ、したがって、これらの細胞におけるそれらの蓄積を防止し、したがって、腎毒性を防止する。これらの細胞毒性薬物の基底側トランスポーターの1つは、OAT3である。したがって、OAT3阻害剤は、これらの毒性薬物の腎近位尿細管細胞への取り込みを遅らせ、それによってそれらの腎毒性を防止し得る。(Hu et al., Clin Transl Sci. 2017, Sep; 10(5): 412-420; Xue et al., Mol Pharm. 2011, Dec 5; 8(6): 2183-92; Hagos et al., Toxins (Basel). 2010, Aug; 2(8): 2055-82; および Jung et al., Life Sci. 2002, Mar 8; 70(16): 1861-74を参照のこと)。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、細胞毒性薬物(例えば、癌化学療法剤)によるより高く、かつ、より長期間の投与を可能にしながら、腎臓を損傷から予防するように作用するであろう。

20

30

40

【0033】

用語

本明細書に記載される化合物、組成物、方法、および使用は、記載される特定の実施形態に限定されず、したがって、当然に変化し得ると理解すべきである。本明細書に記載の化合物、組成物、方法、および使用の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるので、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを意図するものではないことも理解すべきである。

【0034】

50

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈が明らかに別段で指示しない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。特許請求の範囲は、あらゆる任意選択的な要素を除外するように記載され得ることにさらに留意されたい。したがって、この記述は、特許請求の範囲の要素の記載に関する「単に」、「のみ」等の排他的な用語の使用、または「否定的」限定の使用の先行詞としての役割を果たすことが意図される。

【0035】

本明細書で使用する場合、「含む(including)」、「含む(containing)」、および「含む(comprising)」という用語は、それらの開放型の非限定的な意味で使用される。

10

【0036】

以下の用語は、別段で指示がない限り、以下の意味を有する。定義されていない任意の用語は、当該技術分野で認識されている意味を有する。

【0037】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、症状の1つ以上を改善、緩和、軽減、および／または遅延させるために、神経変性または神経炎症に関連する疾患または状態等の特定の障害、状態または疾患を処置するのに十分な化合物または組成物の量を指す。

【0038】

本明細書で使用する場合、「処置」は、有益なまたは所望の臨床結果を得るための手法である。本明細書で使用される「処置」は、ヒトを含む哺乳類における疾患用治療剤の任意の投与または適用を包含する。本発明の目的のために、有益または所望の臨床結果には、1つ以上の症状の緩和、疾患の程度の減少、疾患進行の遅延または遅延、疾患状態の改善、疾患または疾患の進行の阻害、疾患またはその進行の阻害または遅延、その発症の停止、および寛解（部分または完全にかかわらない）のうちのいずれか1つ以上が含まれるが、これらに限定されない。増殖性疾患の病理学的結果の低減も「処置」によって包含される。本発明の方法は、処置のこれらの態様のうちのいずれか1つ以上を企図する。本明細書で使用する場合、「予防」という用語は、疾患の発生もしくは拡散の予防もしくは遅延、疾患の再発の予防もしくは遅延、または疾患の進行の予防もしくは遅延を含むが、これらに限定されない手法である。

20

【0039】

本明細書で使用する場合、「阻害する」という用語は、特定の標的の存在または活性を遮断する、低減する、排除する、またはその他では拮抗する作用を指し得る。阻害は、部分的な阻害または完全な阻害を指し得る。例えば、イオントランスポータータンパク質を阻害することは、イオントランスポータータンパク質の活性の遮断、低減、排除、または任意の他の拮抗作用をもたらす任意の作用を指し得る。いくつかの例では、標的（例えば、タンパク質）の活性は、小分子等の基質によって阻害される。いくつかの実施形態では、基質による標的の阻害は、競合的である。他の実施形態では、基質による標的の阻害は、非競合的である。いくつかの実施形態では、基質による標的の阻害は、可逆的である。他の実施形態では、基質による標的の阻害は、不可逆的である。

30

【0040】

本明細書で使用する場合、「調節する」という用語は、特定の標的の存在または活性を変化させる、変更する、変動させる、またはその他では修飾する作用を指し得る。例えば、特定の分子の流出を調節することは、分子の流出を変化させる、変更する、変動させる、またはその他では修飾することにもたらす任意の作用を指し得る。例えば、神経保護物質の局所濃度を調節することは、神経保護物質の局所濃度を変化させる、変更する、変動させる、またはその他では修飾することにもたらす任意の作用を指し得る。いくつかの例では、「調節する」は、特定の標的の存在または活性を増強することを指す。他の例では、「調節する」は、特定の標的の存在または活性を抑制することを指す。いくつかの例では、特定の分子の流出を調節することは、分子の流出を増加させる任意の作用を指し得る。他の例では、特定の分子の流出を調節することは、分子の流出を低減させる任意の作用

40

50

を指し得る。

【0041】

別途明示しない限り、本明細書で使用される「対象」は、霊長類、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、またはげっ歯類を含むがこれらに限定されない、哺乳類を意図する。1つの変型では、対象はヒトである。

【0042】

本明細書で使用する場合、「内因性代謝産物」は、対象の細胞内で生じる化学反応により形成される代謝産物である。例えば、尿酸は、対象の細胞内のプリンスクレオチドの分解の化学反応から産生され得る内因性代謝産物である。例えば、DHEAは、対象の副腎および脳におけるアンドロゲンおよびエストロゲンの化学合成の化学反応における中間代謝産物として産生され得る内因性代謝産物である。内因性代謝産物の他の例は、当該技術分野で既知である。

10

【0043】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語には、任意および全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等が含まれる。薬学的に活性な物質のためのそのような培地および薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来の培地または薬剤が活性成分と不適合でない限り、治療用組成物におけるその使用が企図される。補足的活性成分も組成物に組み込むことができる。

【0044】

いくつかの態様では、半阻害濃度 (IC_{50}) は、特定の生物学的機能または生化学的機能を阻害する物質の有効性の尺度である。いくつかの態様では、 IC_{50} は、所与の生物学的プロセスまたはプロセス成分、例えば、酵素、細胞、細胞受容体、または微生物を半分阻害するためにどの程度の阻害剤が必要かを示す定量的尺度である。インビトロおよびインビボでの IC_{50} を決定する方法は、当該技術分野で既知である。

20

【0045】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」または「薬理学的に適合する」とは、生物学的ではないかまたはその他では望ましくない材料を意味し、例えば、該材料は、任意の有意の望ましくない生物学的効果を引き起こすことがないか、またはそれが含まれる組成物の他の構成要素のいずれかと有害な方法で相互作用することなく、患者に投与される医薬組成物中に組み込まれ得る。薬学的に許容される担体または賦形剤は、好ましくは、毒性学的試験および製造試験の必要な基準を満たし、かつ／または米国食品医薬品局によって提供される不活性成分ガイドに含まれる。

30

【0046】

「アルキル」という用語は、鎖中に1～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル（炭化水素）基を指す。アルキル基の例には、メチル (Me)、エチル (Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル (tBu)、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、および当業者および本明細書で提供される教示に照らして、前述の例のいずれか1つと同等とみなされる基が含まれる。いくつかの場合では、アルキル基は、 C_{1-4} アルキルである。

40

【0047】

「アルケニル」は、示された数の炭素原子（例えば、2～8個または2～6個の炭素原子）を有し、少なくとも1つのオレフィン不飽和部位（少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する）を有する、不飽和分枝状または直鎖炭化水素基を指す。アルケニル基は、二重結合（複数可）についてシス配置またはトランス配置（ZまたはE配置）のいずれかであり得る。アルケニル基には、エテニル、プロベニル（例えば、プロパー1-エン-1-イル、プロパー1-エン-2-イル、プロパー2-エン-1-イル（アリル）、プロパー2-エン-2-イル）、およびブテニル（例えば、ブター1-エン-1-イル、ブター1-エン-2-イル、2-メチルプロパー1-エン-1-イル、ブター2-エン-1-

50

イル、ブター 2-エン-1-イル、ブター 2-エン-2-イル、ブター 1, 3-ジエン-1-イル、ブター 1, 3-ジエン-2-イル) が含まれるが、これらに限定されない。

【0048】

「アルキニル」は、示された数の炭素原子（例えば、2～8 個または 2～6 個の炭素原子）を有し、少なくとも 1 つのアセチレン不飽和部位（少なくとも 1 つの炭素-炭素三重結合を有する）を有する、不飽和分枝状もしくは直鎖炭化水素基を指す。アルキニル基には、エチニル、プロピニル（例えば、プロパー 1-イン-1-イル、プロパー 2-イン-1-イル）、およびブチニル（例えば、ブター 1-イン-1-イル、ブター 1-イン-3-イル、ブター 3-イン-1-イル）が含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書で使用される「アリール」または「Ar」は、単環（例えば、フェニル）または多縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する不飽和芳香族炭素環式基を指し、該縮合環は、炭素環式であり、多縮合環構造中の少なくとも 1 つの環が芳香族であることを条件として、芳香族であってもなくてもよい。特定のアリール基は、6～14 個の環状炭素原子を有するもの（「C₆-C₁₄アリール」）である。少なくとも 1 つの環が非芳香族である、2 つ以上の環を有するアリール基は、芳香族環位置または非芳香族環位置のいずれかで親構造に連結される。1 つの変型では、少なくとも 1 つの環が非芳香族である、2 つ以上の環を有するアリール基は、芳香環位置において親構造に連結される。

【0050】

「アルコキシ」は、-O-アルキル基を指し、アルキルは、本明細書で定義される通りである。アルコキシには、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ等が含まれる。「アルコキシ」という用語はまた、アルケニル-O-、シクロアルキル-O-、シクロアルケニル-O-、およびアルキニル-O-基を指し、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアルキニルは、本明細書で定義される通りである。

【0051】

本明細書で使用される「シクロアルキル」は、別段の定めがない限り、指定された炭素原子数を有する（すなわち、C₃-C₁₀は、3～10 個の炭素原子を意味する）、飽和または部分的な不飽和な非芳香族環状一価炭化水素構造を指し、それを含み得る。シクロアルキルは、シクロヘキシル等の単環、またはアダマンチル等の多環からなることができる。2 つ以上の環を含むシクロアルキルは、縮合、スピロ、もしくは架橋、またはそれらの組み合わせであり得る。特定のシクロアルキル基は、3～12 個の環状炭素原子を有するものである。好ましいシクロアルキルは、3～8 個の環状炭化水素原子を有する環状炭化水素（「C₃-C₈シクロアルキル」）、3～6 個の環状炭化水素原子を有する環状炭化水素（「C₃-C₆シクロアルキル」）、または 3～4 個の環状炭化水素原子を有する環状炭化水素（「C₃-C₄シクロアルキル」）である。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0052】

「シアノ」または「ニトリル」は、-CN 基を指す。

【0053】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0054】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OH 基を指す。

【0055】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環を含み、かつ、1～10 個のヘテロ原子を含む 3～20 個の環原子を有する、単環または多縮合環を有する、飽和または部分不飽和基を指す。これらの環原子は、炭素、窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択され、縮合環系では、結合点が非芳香族環を介することを条件として、環のうちの 1 つ以上が、シクロアルキル、アリール、またはヘ

10

20

30

40

50

テロアリールである。特定の実施形態では、ヘテロシクリル基の窒素および／または硫黄原子（複数可）は、酸化されて、N-オキシド、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 部分を提供する。ヘテロシクロアルキルの例には、アゼチジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ジヒドロインドール、インダゾール、キノリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、インドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン等が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの場合では、ヘテロシクロアルキル基は、4、5、または6員環である。いくつかの場合では、ヘテロシクロアルキルは、縮合フェニル環を含む。

【0056】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」は、1～14個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄等のヘテロ原子を含むがこれらに限定されない、少なくとも1つの環状ヘテロ原子を有する、不飽和芳香族環状基を指す。ヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジル、フリル）または多縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル）を有してもよく、該縮合環は、炭素環式であってもよく、または1個以上の環状ヘテロ原子を含んでもよく、多縮合環構造中の少なくとも1つの環が、両方とも芳香族であり、少なくとも1個の環状ヘテロ原子を含むことを条件とし、かつ、結合点が、少なくとも1個の環状ヘテロ原子を含む芳香族環を介することを条件として、芳香族であってもなくてもよい。ヘテロアリール基は、環炭素原子または環ヘテロ原子で親構造に連結され得る。特定のヘテロアリール基は、1～12個の環状炭素原子ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する5～14員環、1～8個の環状炭素原子および窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する5～10員環、または1～5個の環状炭素原子および窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する5、6、もしくは7員環である。1つの変型では、特定のヘテロアリール基は、1～6個の環状炭素原子ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する、単環式芳香族5員、6員または7員環である。別の変型では、特定のヘテロアリール基は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～12個の環状炭素原子ならびに1～6個の環状ヘテロ原子を有する多環式芳香族環である。

【0057】

「オキソ」は、 $(=O)$ または (O) 基を指す。

【0058】

本明細書の開示に加えて、「置換された」という用語は、指定された基（group）または基（radical）を修飾するために使用される場合、指定された基（group）または基（radical）の1個以上の水素原子が、互いに独立して、以下に定義されるのと同じかまたは異なる置換基で置き換えられることを意味することができる。

【0059】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、指定された基（group）または基（radical）における飽和炭素原子上の1つ以上の水素（単一炭素上の任意の2つの水素は、 $=O$ 、 $=NR^{70}$ 、 $=N-OR^{70}$ 、 $=N_2$ 、または $=S$ で置き換えることができる）を置換するための置換基は、別段で指定されない限り、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $=O$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメタン、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^{70}$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-S(O)_2O^-M^+$ 、 $-S(O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OS(O)_2O^-M^+$ 、 $-OS(O)_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)O^-M^+$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)O^-M^+$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)$

$\text{O}^- \text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{O}) \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{S}) \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{O}) \text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{NR}^{70}) \text{R}^{70}$ 、および $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{NR}^{70}) \text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ であり、 R^{60} は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各 R^{70} は、独立して、水素または R^{60} であり、各 R^{80} は、独立して、 R^{70} であり、あるいは、2つの R^{80} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員、4員、5員、6員、または7員のヘテロシクロアルキルを形成し、該ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、1～4個の、O、N、およびSからなる群から選択される同じまたは異なる追加のヘテロ原子を含み得、該Nは、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}_1 - 4$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OC}_1 - 4$ アルキル、または $-\text{S}(\text{O})_2 \text{C}_1 - 4$ アルキル置換を有し得、各 M^+ は、正味の単一正電荷を有する対イオンである。各 M^+ は、独立して、例えば、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 等のアルカリイオン、 $^+ \text{N}(\text{R}^{60})_4$ 等のアンモニウムイオン、または $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$ 、 $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ 、もしくは $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ 等のアルカリ土類イオンであり得る（「下付き文字0.5は、そのような二価アルカリ土類イオンの対イオンのうちの1つが、本明細書に提供される化合物のイオン化形態であり得、他方が、塩化物等の典型的な対イオンであり得ることを意味するか、または本明細書に開示される2つのイオン化化合物が、そのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとして機能し得るか、または本明細書に提供される二重イオン化化合物が、そのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとして機能し得る）。具体例として、 $-\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ には、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -アルキル、 N -ピロリジニル、 N -ピペラジニル、4- N -メチル-ピペラジニ-1-イル、および N -モルホリニルが含まれることを意味する。

10

20

【0060】

本明細書の個々の用語に関して開示される置換基に加えて、「置換された」ヘテロシクロアルキル基における窒素原子上の水素の置換基は、別段で指定されない限り、 $-\text{R}^{60}$ 、 $-\text{O}^- \text{M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{S}^- \text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ 、トリハロメチル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}) \text{R}^{70}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{70}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{O}^- \text{M}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2 \text{R}^{70}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2 \text{O}^- \text{M}^+$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2 \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2 (\text{M}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70}) \text{O}^- \text{M}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) \text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70}) \text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70}) \text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S}) \text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S}) \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{O}) \text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{S}) \text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{O}) \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{S}) \text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{O}) \text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ 、 $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{NR}^{70}) \text{R}^{70}$ 、および $-\text{NR}^{70} \text{C}(\text{NR}^{70}) \text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ であり、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 、および M^+ は、上記で定義された通りである。ヘテロシクロアルキル基が「置換された」場合、ヘテロシクロアルキル置換基についての定義によって別段の制約がない限り、そのような基は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルエステル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、スルホニルアミノ、 $-\text{S}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{S}(\text{O})$ -アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ -ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})$ -ヘテロシクリル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、および $-\text{S}(\text{O})_2$ -ヘテロシクリルから選択される1～5つまたは

30

40

50

1～3つの置換基で置換され得る。

【0061】

基が「置換された」と示される場合、1つ以上の置換基で置換され得、置換基は、系上の価許容位置 (valency-allowed position) のいずれかまたは全てに存在し得ることを理解されたい。いくつかの実施形態では、置換された基は、1、2、3、もしくは4つの置換基、1、2、もしくは3つの置換基、1もしくは2つの置換基、または1つの置換基を有する。

【0062】

「置換されていてもよい」は、別段で指定されない限り、基が非置換であり得、または置換基が異なり得るその基について列挙された置換基のうちの1つ以上（例えば、1、2、3、4、または5つ）によって置換され得ることを意味する。一実施形態では、置換されていてもよい基は、1つの置換基を有する。別の実施形態では、置換されていてもよい基は、2つの置換基を有する。別の実施形態では、置換されていてもよい基は、3つの置換基を有する。別の実施形態では、置換されていてもよい基は、4つの置換基を有する。いくつかの実施形態では、置換されていてもよい基は、1～2、2～5、3～5、2～3、2～4、3～4、1～3、1～4、または1～5つの置換基を有する。一実施形態では、「置換されていてもよい」基は、置換されていない。

10

【0063】

別段で示さない限り、本明細書で明示的に定義されない置換基の命名は、結合点に向かって、官能基の末端部分に続いて隣接官能基を命名することによって達成される。

20

【0064】

1つ以上の置換基を含む本明細書に開示される基のいずれかに関して、そのような基は、立体的に実施不可能であり、および／または合成的に実現不可能である任意の置換または置換パターンを当然に含まないことを理解されたい。さらに、主題の化合物には、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学異性体が含まれる。

【0065】

「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳類等の患者への投与に許容される塩（その投与レジメンについて許容される哺乳類安全性を有する対イオンを有する塩）を意味する。そのような塩は、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基、ならびに薬学的に許容される無機酸または有機酸に由来し得る。「薬学的に許容される塩」は、化合物の薬学的に許容される塩を指し、その塩は、当該技術分野で周知の様々な有機および無機対イオンに由来し、例としてのみ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム等を含み、分子が塩基性官能基を含む場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩等の有機または無機酸の塩を含む。

30

【0066】

「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせによって形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、または両方の混合物であり得る。溶媒のいくつかの例には、メタノール、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が含まれるが、これらに限定されない。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。

40

【0067】

「立体異性体 (stereoisomer)」および「立体異性体 (stereoisomers)」は、同じ原子連結性を有するが、空間における異なる原子配置を有する化合物を指す。立体異性体には、シーストランス異性体、EおよびZ異性体、鏡像異性体、ならびにジアステレオマーが含まれる。非対称中心を有する化合物は、任意の比率の1つ以上の鏡像異性体、1つ以上のジアステレオマー体、1つ以上のアトロプ異性体、およびそれらの混合物として存在することができる。

【0068】

本明細書で与えられる任意の式もまた、そのような化合物の水和物、溶媒和物、ならび

50

に非晶質和多形のうちのいずれか1つを、そのような形態が明示的に列挙されていなくても指すことが意図される。

【0069】

本明細書で与えられる任意の式はまた、化合物の非標識形態および同位体標識形態を表すことを意図される。同位体標識化合物は、1個以上の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられることを除いて、本明細書で与えられる式によって示される構造を有する。本明細書に記載の化合物に組み込まれ得る同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、および ^{125}I が含まれる。そのような同位体標識化合物は、代謝研究（例えば、 ^{14}C を用いる）、反応動態研究（例えば、 ^2H または ^3H を用いる）、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含む検出または画像化技術〔陽電子放出断層撮影（PET）または単一光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）等〕、または患者の放射性処置において有用である。いくつかの実施形態では、 ^{18}F または ^{11}C 標識化合物は、PETまたはSPECT研究に使用される。PETおよびSPECT研究は、例えば、Brooks, D. J., "Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development," NeuroRx 2005, 2(2), 226-236、およびそれに引用される参考文献によって記載されるようにして行われ得る。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）等のより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要用量の低減を提供し得る。同位体標識化合物およびそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬に代えて容易に入手可能な同位体標識試薬を用いることで、以下に記載されるスキームまたは実施例および調製に開示される手順を行うことによって調製することができる。

【0070】

より簡潔な記載を提供するために、本明細書で与えられる定量的表現のうちの一部は、「約」という用語を用いることは適格ではない。「約」という用語が明示的に使用されるか否かにかかわらず、本明細書で与えられる全ての量は、実際の所与の値を指すことを意味し、そのような所与の値に対する実験および／または測定条件に起因する同等値および近値を含む、当該技術分野における通常の技量に基づいて合理的に推測されるそのような所与の値との近似値を指すことも意味することが理解される。収率がパーセンテージとして与えられる場合はいつでも、そのような収率は、該収率が特定の化学量論条件下で得ることができる同じ実体の最大量について与えられる実体の質量を指す。パーセンテージとして与えられる濃度は、異なる指示がない限り、質量比を指す。

【0071】

別段で定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。方法および材料が記載されているが、本明細書に記載されるものと同様または同等の任意の方法および材料はまた、本明細書に記載される組成物の化合物の実施または試験に使用することができる。本明細書で言及される全ての刊行物は、引用された刊行物に関連する方法および／または材料を開示および説明するために、参照により本明細書に組み込まれる。

【0072】

別段で留意する場合を除いて、本実施形態の方法および技術は、一般に、当該技術分野で周知の従来方法に従って行われ、かつ、本明細書全体を通じて引用され、論じられる様々な一般的小およびより具体的な参考文献に記載されるようにして行われる。例えば、Loudon, Organic Chemistry, 4th edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mecha

nisms, and Structure, 5th edition, Wiley-Interscience, 2001を参照のこと。

【0073】

主題の化合物を命名するために本明細書で使用される命名法は、本明細書の実施例に例示される。この命名法は、一般に、ChemBioDraw Ultra 13.0.2.3021 (CambridgeSoft, Cambridge, Mass) を使用して得られている。

【0074】

別々の実施形態の文脈において明確にするために記載される本明細書に記載の化合物、組成物、方法および使用の特定の特徴はまた、単一の実施形態の組み合わせで提供され得ることが理解される。反対に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈において記載される本明細書に記載の化合物、組成物、方法および使用の様々な特徴はまた、別々にまたは任意の好適なサブコンビネーションで提供され得る。変数によって表される化学基に属する実施形態の全ての組み合わせは、本開示によって具体的に包含され、そのような組み合わせが、安定した化合物である化合物（すなわち、単離され、特徴付けられ、生物学的活性について試験することができる化合物）を包含する程度に、各々および全ての組み合わせが個別かつ明示的に開示されているかのように、本明細書に開示される。さらに、そのような変数を記載している実施形態に列挙される化学基の全てのサブコンビネーションはまた、本開示によって具体的に包含され、化学基のそのようなサブコンビネーションの各々および全てが本明細書に個別かつ明示的に開示されているかのように、本明細書に開示される。

【0075】

使用方法および使用

その必要がある対象において、脳における神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する疾患または状態を処置する方法であって、前記方法は、イオントランスポーター阻害剤（例えば、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤）の有効量を対象に投与することを含み、イオントランスポーター阻害剤は、対象の血液脳関門（BBB）を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する、方法が本明細書に提供される。神経変性障害は、ニューロンの喪失を特徴とする障害を指してよく、神経炎症プロセスを含んでもまたは含まなくてよい。神経変性障害には、脳卒中、頭部外傷、脳低酸素症、脊髄損傷、老人性認知症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）および他の運動ニューロン疾患、脳アミロイド血管症、HIV関連認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、重症筋無力症、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、フリードライヒ運動失調症、フェルグソン・クリチレイ運動失調症および他の失調症、レーバー遺伝性視神経症糖尿病性ニューロパチー、神経因性疼痛、脳炎、髄膜炎、およびデュシェンヌ型筋ジストロフィー、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、または神経炎症が含まれる。いくつかの実施形態では、神経変性に関連する状態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、または神経炎症である。

【0076】

他の態様では、その必要がある対象において、血液脳関門（BBB）を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する方法であって、その必要がある対象にイオントランスポーター阻害剤（例えば、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤）を投与することを含む、方法が提供される。

【0077】

別の態様では、その必要がある対象において神経保護を改善する方法であって、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節するイオントランスポーター阻害剤（例えば、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤）の有効量を対象に投与することを含む、方法が提供される。「神経保護」は、神経変性障害または疾

患に対抗する作用、メカニズム、機能、または特徴を指してもよく、1つ以上の症状の緩和、疾患の程度の減少、疾患の広がり、予防または遅延、疾患の再発の予防または遅延、疾患進行の遅延または遅延、疾患状態の改善、疾患または疾患の進行の阻害、疾患またはその進行の阻害または遅延、その発症の停止、および寛解（部分的または完全にかかわらない）のうちのいずれか1つ以上であり得る。神経変性疾患または神経学的疾患の病理学的結果の減少も、「神経保護」に包含される。「神経保護物質」は、神経保護を提供することができるか、または神経保護特性を有する薬剤を含む。本発明の方法は、保護のこれらの態様のうちのいずれか1つ以上を企図する。

【0078】

他の態様では、その必要がある対象において神経炎症を軽減させる方法であって、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節するイオントランスポーター阻害剤（例えば、有機アニオントランスポーター3（OAT3））の有効量を対象に投与することを含む、方法が提供される。「神経炎症」または「神経炎症性疾患、障害、または状態」という用語は、活性炎症プロセスを示す、検死脳試料中の多数の反応性ミクログリアを特徴とする疾患、障害、または状態を指してもよい（McGeer E. G. and McGeer P. L., “Neurodegeneration and the immune system”. Calne D. B., ed. Neurodegenerative Diseases, 1994: 277-300）。神経炎症は、脳損傷または自己免疫障害に応答して生じる炎症を指し、健康な神経組織および／または脳組織の破壊を引き起こすことが示されている。神経炎症は、脳卒中、頭部外傷、脳アミロイド血管症、HIV関連認知症、ハンチントン病、プリオン病、髄膜炎、ミエリン分解、てんかん、ダウン症候群、虚血後脳損傷、脳症、パーキンソン病、老人性認知症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ならびに末梢神経系を伴う特定の障害、例えば、重症筋無力症およびデュシェンヌ筋ジストロフィーを含む、広範囲の急性および慢性神経変性障害に関与する機構に関する。

【0079】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約1 μ M以下のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約0.1 μ M～約1 μ MのIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約1 nM～約10 μ M、例えば、約0.5 μ M～約5 μ M、約0.1 μ M～約2 μ M、約50 nM～約1 μ M、約10 nM～約500 nM、約5 nM～約100 nM、または約1 nM～約50 nMのIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約1 nM未満のIC₅₀を有する。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、他のイオントランスポータータンパク質と比較して、OAT3を選択的に阻害する。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約1 μ M以下のOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約0.1 μ M～約1 μ MのOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約1 nM～約10 μ M、例えば、約0.5 μ M～約5 μ M、約0.1 μ M～約2 μ M、約50 nM～約1 μ M、約10 nM～約500 nM、約5 nM～約100 nM、または約1 nM～約50 nMのOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約1 nM未満のOAT3に対するIC₅₀を有する。

【0080】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤である。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約500 nM以下のOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、約1 μ M以下のOAT3に対するIC₅₀を有する。本明細書に記載の方法のうちのいずれ

かのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、他のイオントランスポータータンパク質と比較して、OAT3を選択的に阻害する。例えば、イオントランスポーター阻害剤は、1つ以上の他のイオントランスポータータンパク質（例えば、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT6、OAT7、OAT9、OAT10、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、PBP、またはURAT1）に対するそのIC₅₀よりも低いOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、1つ以上の他のイオントランスポータータンパク質（例えば、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT6、OAT7、OAT9、OAT10、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、PBP、またはURAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。

10

【0081】

特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオントランスポーター1（OAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオントランスポーター1（OAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10～20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオントランスポーター1（OAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオントランスポーター1（OAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20～50倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10～50倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約50倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約100～500倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（OATP1B1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（OATP1B1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10～20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（OATP1B1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（OATP1B1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20～100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（OATP1B1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。

40

【0084】

50

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B3 (OATP1B3) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B3 (OATP1B3) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約10~20倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B3 (OATP1B3) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約20倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B3 (OATP1B3) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約20~100倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、有機アニオン輸送ポリペプチド1B3 (OATP1B3) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約100倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。

10

【0085】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質-1 (multidrug and toxic compound extrusion protein-1) (MATE1/SLC47A1) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質-1 (MATE1/SLC47A1) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約10~20倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質-1 (MATE1/SLC47A1) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約20倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質-1 (MATE1/SLC47A1) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約20~100倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質-1 (MATE1/SLC47A1) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約100倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。

20

【0086】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質2-K (MATE2-K) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質2-K (MATE2-K) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約10~20倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質2-K (MATE2-K) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約20倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質2-K (MATE2-K) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約20~100倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、多剤および毒性化合物排出タンパク質2-K (MATE2-K) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約100倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。

30

40

【0087】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、乳癌抵抗性タンパク質 (BCRP) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、乳癌抵抗性タンパク質 (BCRP) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも約10~20倍低いOAT3に対する IC_{50} を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、乳癌抵抗性タンパク質 (BCRP) に対するその IC_{50} と比較して少なくとも

50

約20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、乳癌抵抗性タンパク質（BCRP）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20～100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、乳癌抵抗性タンパク質（BCRP）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。

【0088】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、p-糖タンパク質（PGP）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、p-糖タンパク質（PGP）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10～20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、p-糖タンパク質（PGP）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、p-糖タンパク質（PGP）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20～100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、p-糖タンパク質（PGP）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。

【0089】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、尿酸トランスポーター1（URAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、尿酸トランスポーター1（URAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約2～10倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、尿酸トランスポーター1（URAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約10～20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。特定の実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、尿酸トランスポーター1（URAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、尿酸トランスポーター1（URAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約20～100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、尿酸トランスポーター1（URAT1）に対するそのIC₅₀と比較して少なくとも約100倍低いOAT3に対するIC₅₀を有する。

【0090】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、1つ以上の他のイオントランスポータータンパク質（例えば、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT6、OAT7、OAT9、OAT10、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、PBP、またはURAT1）に対するそのIC₅₀と比較して、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、少なくとも約60倍、少なくとも約70倍、少なくとも約80倍、少なくとも約90倍、または少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約300倍、少なくとも約400倍、少なくとも約500倍、少なくとも約600倍、少なくとも約700倍、少なくとも約10倍、少なくとも約800倍、少なくとも約900倍、少なくとも約10000倍、少なくとも約5000倍、または少なくとも約10000倍低い、OAT3に対するIC₅₀を有する。

【0091】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤の投与後、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の局所濃度が増加する。例えば、いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤の投与は、脳脊髄液（CSF）から血流への生体活性内因性代謝産物（例えば、OAT3基質）の輸送を遮断す

10

20

30

40

50

る。本明細書で使用する場合、「生体活性」分子は、生体活性を示す分子を指してもよい。例えば、生体活性分子は、 10^{-3} モル以下の溶液濃度で（すなわち、それは阻害活性を有する）、少なくとも15%、酵素もしくは受容体とそのそれぞれの基質（複数可）もしくは内因性リガンド（複数可）との間の相互作用を阻害するか、または微生物の細胞成長を阻害することができる。いくつかの実施形態では、生体活性分子は、 10^{-4} モル以下、 10^{-5} モル以下、 10^{-6} モル以下、または 10^{-7} モル以下のいずれか1つの溶液濃度でそのようなプロセスを阻害するであろう。本明細書に記載される実施形態のうちのいずれかにおいて、1つ以上の生体活性内因性代謝産物は、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、および／またはセロトニンのアニオン性神経伝達物質代謝産物から選択される。特定の実施形態では、1つ以上の生体活性内因性代謝産物は、尿酸、グルタチオン、デヒドロエピアノドロステロン（DHEA）、およびDHEA硫酸（DHEAS）からなる群から選択される。

10

【0092】

特定のOAT3阻害剤は、当該技術分野で既知である。例えば、プロベネシドおよびパラアミノ馬尿酸塩（PAH）は、OAT3の遮断に長い間使用されてきた（Dantzier et al. 1995）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、プロベネシドを含む（Takeda et al., J Pharmacol Exp Ther. 2002 Aug; 302 (2): 666-71; Takeda et al., Eur J Pharmacol. 2001 May 11; 419 (2-3): 113-20; Khamdang et al., J Pharmacol Sci. 2004 Feb; 94 (2): 197-202; Jung et al., Life Sci. 2001 Sep 21; 69 (18): 2123-35）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、パラアミノ馬尿酸塩（PAH）を含む。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、シプロフロキサシン、リネゾリド、パラアミノサリチル酸（PAS）、およびリファンピンのうちの1つ以上を含む（Parvez et al. 2016）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、1つ以上の抗結核薬およびその誘導体を含む（Parvez et al. 2016）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、ノボビオシン、ステビオール、およびHIVインテグラーゼ阻害剤カボテグラビルのうちの1つ以上を含む（Duan and You 2009, Srimaroen 2005, Chatsudthipong and Jutabha 2001）。さらなる実施形態では、OAT3阻害剤は、メフェナム酸、メクロフェナム酸、ピオグリタゾン、オキサプロジン、ナテグリニド、アンレキサノクス、ケトロラクトロメタミン、ジフルニサル、ニタゾキサニド、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、バルサラジド、およびエタクリン酸のうちの1つ以上を含む（Duan et al. 2012）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、スチリペントール、コルチゾールコハク酸塩、デメクロサイクリン、ペンシクロビル、オルニダゾール、ベナゼプリル、クロルプロパミド、およびアルテスネイトのうちの1つ以上を含む（Duan et al. 2012）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、セファロシン（ケフリンまたはセファロチンとしても既知である）、セファマンドール、セフォタキシム（セフォタックス、クラフォラン、またはケフォテックスとしても既知である）、セファゾリン、セフォペラゾン（セフォビドとしても既知である）、セファロリジン（アリポリナ、セファロリジン（cefaloridine）、セポリン、ケフロリジン、ロンセファル、ロリジン、またはセファシンとしても既知である）、およびセフトリアキソン（ロセフィン（roceffin）、ロセフィン（rocephin）、またはセフトリアキソンとしても既知である）（Takeda et al. Eur J Pharmacol. 2002 Mar 8; 438 (3): 137-42）のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、ロフロリンを含む（Takeda et al. Eur J Pharmacol. 2002 Apr 26; 441 (3): 215）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、プロベネシド（ベネミド、プロバラン、プロパムピシン（probampicin）、またはプロベシドとしても既知である）、ピロキシカム（フ

20

30

40

50

エルデンとしても既知である）、オクタン酸（カプリル酸としても既知である）、シトリニン、アミノ馬尿酸（アミノ馬尿酸塩としても既知である）のうちの1つ以上を含む（Jung et al. Life Sci. 2001 Sep 21; 69 (18): 2123-35）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、インドメタシン（インドシン、インドシンSR、インドレモン、インドメタシン、またはインドメタシンファルネシルとしても既知である）を含む（Takeda et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Aug; 302 (2): 666-71）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、(1r, 4r)-4-((5-(2-((4-フルオロベンジル)カルバモイル)-6-メチルピリジン-4-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸（CHEMBL603656）および4-((1-メチル-2, 4-ジオキソ-6-(3-フェニルプロパー1-イン-1-イル)-1, 4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)メチル)安息香酸のうちの1つ以上を含む（Ruminski, et al. J Med Chem. 2016 Jan 14; 59 (1): 313-27）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、ゾナパネル（CHEMBL119625）である（Mattes et al., J Med Chem. 2010 Aug 12; 53 (15): 5367-82）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、セファドロキシル（セファドロップ、セファタブス、またはCHEMBL1644としても既知である）およびセファドロキシル半水和物のうちの1つ以上を含む（Wolman et al., Drug Metab Dispos. 2013 Apr; 41 (4): 791-800）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、ベタミプロン（CHEMBL1231530）およびプラバスタチン（プラバコールまたはCHEMBL1144としても既知である）のうちの1つ以上を含む（Khamdang et al., J Pharmacol Sci. 2004 Feb; 94 (2): 197-202）。いくつかの実施形態では、OAT3阻害剤は、馬尿酸（CHEMBL461）である（Deguchi et al., Kidney Int. 2004 Jan; 65 (1): 162-74）。特定の実施形態では、OAT3阻害剤には、OAT3阻害抗体またはOAT3に特異的な結合タンパク質が含まれる。

【0093】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤の投与後、血液脳関門を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出が低減される。例えば、いくつかの実施形態では、血液脳関門を通過する脳間質空間から血流への1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出が低減される。

【0094】

上記方法のうちのいずれか1つによるいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を増加させる。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を少なくとも約50%増加させる。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を少なくとも約50%、例えば、少なくとも約75%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%、少なくとも約300%、少なくとも約400%、少なくとも約500%、少なくとも約600%、少なくとも約700%、少なくとも約800%、少なくとも約900%、少なくとも約1000%、または少なくとも約2000%増加させる。

【0095】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を少なくとも5倍増加させる。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.75倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約1.75倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少な

くとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約500倍、または少なくとも約1000倍増加させる。

【0096】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを5倍超変化させることはない（例えば、増加または減少させることはない）。いくつかの実施形態では、化合物は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを0.5倍超、0.75倍超、1倍超、2倍超、3倍超、4倍超、5倍超、6倍超、7倍超、8倍超、9倍超、10倍超、20倍超、30倍超、40倍超、50倍超、100倍超、500倍超、または1000倍超変化させることはない。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを500%超変化させることはない（例えば、増加または減少させることはない）。いくつかの実施形態では、化合物は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを50%超、75%超、100%超、200%超、300%超、400%超、500%超、600%超、700%超、800%超、900%超、1000%超、2000%超、3000%超、4000%超、5000%超、10,000%超、50,000%超、または100,000%超変化させることはない。

10

【0097】

いくつかの実施形態では、化合物は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを5倍超増加させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを0.5倍超、0.75倍超、1倍超、2倍超、3倍超、4倍超、5倍超、6倍超、7倍超、8倍超、9倍超、10倍超、20倍超、30倍超、40倍超、50倍超、100倍超、500倍超、または1000倍超増加させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを500%超増加させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを50%超、75%超、100%超、200%超、300%超、400%超、500%超、600%超、700%超、800%超、900%超、1000%超、2000%超、3000%超、4000%超、5000%超、10,000%超、50,000%超、または100,000%超変化させることはない。

20

【0098】

上記方法のうちのいずれか1つによるいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物を増加または上昇させる。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、生体活性代謝産物の血漿レベルを約5倍以下変化させる。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを0.5倍超、0.75倍超、1倍超、2倍超、3倍超、4倍超、5倍超、6倍超、7倍超、8倍超、9倍超、10倍超、20倍超、30倍超、40倍超、50倍超、100倍超、500倍超、または1000倍超変化させる。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを5倍以上増加させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを0.5倍超、0.75倍超、1倍超、2倍超、3倍超、4倍超、5倍超、6倍超、7倍超、8倍超、9倍超、10倍超、20倍超、30倍超、40倍超、50倍超、100倍超、500倍超、または1000倍超増加させることはない。上記方法のうちのいずれか1つによるいくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物を増加または上昇させる。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、生体活性代謝産物の血漿レベルを約5000%以下変化させる。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを50%超、75%超、100%超、200%超、300%超、400%超、500%超、600%超、700%超、800%超、900%超、1000%超、2000%超、3000%超、4000%超、5000%超、10,000%超、50,000%超、または100,000%超変化させる。いく

30

40

50

つかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを500%超増加させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、生体活性内因性代謝産物の血漿レベルを50%超、75%超、100%超、200%超、300%超、400%超、500%超、600%超、700%超、800%超、900%超、1000%超、2000%超、3000%超、4000%超、5000%超、10,000%超、50,000%超、または100,000%超増加させることはない。

【0099】

いくつかの実施形態では、化合物は、血液から尿中への尿酸分泌を5倍超変化させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、血液から尿中への尿酸分泌を0.5倍超、0.75倍超、1倍超、2倍超、3倍超、4倍超、5倍超、6倍超、7倍超、8倍超、9倍超、10倍超、20倍超、30倍超、40倍超、50倍超、100倍超、500倍超、または1000倍超変化させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、血液から尿中への尿酸分泌を5倍超減少させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、血液から尿中への尿酸分泌を0.5倍超、0.75倍超、1倍超、2倍超、3倍超、4倍超、5倍超、6倍超、7倍超、8倍超、9倍超、10倍超、20倍超、30倍超、40倍超、50倍超、100倍超、500倍超、または1000倍超減少させることはない。

10

【0100】

いくつかの実施形態では、化合物は、血液から尿中への尿酸分泌を500%超変化させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、血液から尿中への尿酸分泌を50%超、75%超、100%超、200%超、300%超、400%超、500%超、600%超、700%超、800%超、900%超、1000%超、2000%超、3000%超、4000%超、5000%超、10,000%超、50,000%超、または100,000%超変化させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、血液から尿中への尿酸分泌を500%超減少させることはない。いくつかの実施形態では、化合物は、血液から尿中への尿酸分泌を50%超、75%超、100%超、200%超、300%超、400%超、500%超、600%超、700%超、800%超、900%超、1000%超、2000%超、3000%超、4000%超、5000%超、10,000%超、50,000%超、または100,000%超減少させることはない。

20

【0101】

一態様では、その必要がある対象において、脳における神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態を処置する方法であって、前記方法は、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物を上方調節する化合物の治療有効量を対象に投与することを含み、脳における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度が、増加または上昇する、方法が提供される。

30

【0102】

上記方法のうちのいずれか1つによるいくつかの実施形態では、1つ以上の生体活性内因性代謝産物は、尿酸、グルタチオン、およびデヒドロエピアノドロステロン（DHEA）、およびDHEA硫酸（DHEAS）からなる群から選択される。

【0103】

上記方法のいずれか1つによるいくつかの実施形態では、神経変性に関連する状態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、または神経炎症である。

40

【0104】

一態様では、対象における神経炎症を軽減させる方法であって、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤である化合物の有効量を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0105】

一態様では、神経炎症に関連する疾患または状態を処置する方法であって、有機アミノ

50

ントランスポーター3（OAT3）の阻害剤である化合物の有効量を、その必要がある対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、炎症マーカーの発現を増加させる。いくつかの実施形態では、化合物は、炎症誘発性応答を低減する。いくつかの実施形態では、炎症誘発性応答の低減は、TNF、IL6、IL12/23p40、またはMCP1のうちの1つ以上の遺伝子発現の低減を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、pTrkAのレベルを増加させる。いくつかの実施形態では、化合物は、pAktのレベルを増加させる。いくつかの実施形態では、化合物は、CREBの活性化を増加させる。いくつかの実施形態では、化合物は、Jmjd3の発現を増加させる。いくつかの実施形態では、化合物は、ミクログリアの抗炎症表現型を促進する。いくつかの実施形態では、ミクログリアの抗炎症表現型は、アルギナーゼ1、Ym1（キチナーゼ様タンパク質3）、Fizz1、Klf4（クルッペル様因子4）、またはIL10を含むM2極性マーカーのうちの1つ以上の増加した遺伝子発現を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、ミクログリアの炎症誘発表現型を阻害する。

10

【0106】

本発明の一態様は、プロテアーゼ抵抗性タンパク質の凝集もしくは蓄積を防止するか、または除去を増強する方法であって、前記方法は、プロテアーゼ抵抗性タンパク質を、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤である化合物の有効量と接触させることを含み、接触が、インビトロ、エキスビボ、またはインビボである、方法を提供する。いくつかの実施形態では、プロテアーゼ抵抗性タンパク質は、 α シヌクレイン、 α - β 、タウ、ハンチンチン、およびTAR DNA結合タンパク質43（TDP43）タンパク質から選択される。

20

【0107】

他の実施形態では、プロテアーゼ抵抗性タンパク質の凝集もしくは蓄積を防止するか、または除去を増強する方法であって、前記方法は、プロテアーゼ抵抗性タンパク質を、有機アニオントランスポーター3（OAT3）の阻害剤である化合物の有効量と接触させることを含み、接触が、インビトロ、エキスビボ、またはインビボである、方法が提供される。いくつかの実施形態では、プロテアーゼ抵抗性タンパク質は、 α シヌクレイン、 α - β 、タウ、ハンチンチン、およびTAR DNA結合タンパク質43（TDP43）タンパク質から選択される。

30

【0108】

その必要がある対象において脳における神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する疾患または状態を処置する方法において使用するためのイオントランスポーター阻害剤（例えば、本明細書に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩）も提供される。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、対象の血液脳関門（BBB）を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する。いくつかの実施形態では、神経変性に関連する疾患または状態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、または神経炎症である。

40

【0109】

いくつかの実施形態では、その必要がある対象において血液脳関門（BBB）を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する方法において使用するためのイオントランスポーター阻害剤（例えば、本明細書に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩）が提供される。

【0110】

いくつかの実施形態では、その必要がある対象において神経保護を改善する方法において使用するためのイオントランスポーター阻害剤（例えば、本明細書に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩）が提供される。他の実施形態では、その必要がある対象において神経炎症を軽減させる方法において使用するためのイオントランスポーター阻害剤（例えば、本明細書に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容さ

50

れる塩)が提供される。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節する。

【0111】

脳における神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する疾患または状態の処置のための医薬の製造における、イオントランスポーター阻害剤(例えば、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩)の使用も提供される。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、対象の血液脳関門(BBB)を通過する1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する。いくつかの実施形態では、神経変性に関連する疾患または状態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、または神経炎症である。

10

【0112】

いくつかの実施形態では、対象における神経保護を改善するための医薬の製造におけるイオントランスポーター阻害剤(例えば、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩)の使用が提供される。他の実施形態では、対象における神経炎症を軽減させるための医薬の製造におけるイオントランスポーター阻害剤(例えば、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩)の使用が提供される。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節する。

20

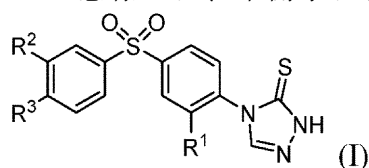
【0113】

化合物

本明細書に記載の方法に有用であり得る化合物およびその塩(薬学的に許容される塩等)は、要約および付随する特許請求の範囲を含む本明細書に詳述される。本明細書に記載の化合物の塩および溶媒和物を含む本明細書に記載の化合物の全ての使用、ならびにそのような化合物の製造方法も提供される。本明細書に記載の任意の化合物は、薬物とも称してもよい。

【0114】

一態様では、本開示は、式(I)の化合物:



30

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、または $-NR^yR^z$ であり、

R^x 、 R^y 、および R^z は、それぞれ独立して、Hもしくは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、または R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成している。

40

【0115】

いくつかの実施形態では、基が置換されていてもよいと記載される場合、示される基は、非置換であるか、またはオキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^4)$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-NR^4S(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^4S(O)R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-P(O)(OR^5)(OR^6)$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロ

50

アリール、 C_6-C_{14} アリール、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})CN$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})OR^4$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})SR^4$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})CF_3$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NO_2$ 、 $-C=NH(OR^4)$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})C(O)R^4$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})OC(O)R^4$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})C(O)OR^4$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})C(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})OC(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NR^4C(O)R^5$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NR^4C(O)OR^5$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})S(O)R^4$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2R^4$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NR^4S(O)R^5$ 、 $-C(O)(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NR^4S(O)R^5$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})C(O)NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})S(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})P(O)(OR^5)(OR^6)$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})(3\sim 12 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})(5\sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、および $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})(C_6-C_{14} \text{ アリール})$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、1つ以上の置換基は、それぞれ独立して、非置換であるか、またはハロゲン、オキソ、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-P(O)(OR^7)(OR^8)$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})OR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})NR^7R^8$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})C(O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})S(O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})P(O)(OR^7)(OR^8)$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、およびオキソ、 $-OH$ 、またはハロゲンで置換された $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ からなる群から選択される1つ以上のさらなる置換基で置換され、各 R^4 は、独立して、水素、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{14} \text{ アリール}$ 、 $5\sim 6 \text{ 員ヘテロアリール}$ 、または $3\sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル}$ であり、該 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{14} \text{ アリール}$ 、 $5\sim 6 \text{ 員ヘテロアリール}$ 、および $3\sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル}$ は、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ 、フェニル、ハロゲンによって置換されたフェニル、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、またはハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって置換された $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ によって置換され、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{14} \text{ アリール}$ 、 $5\sim 6 \text{ 員ヘテロアリール}$ 、または $3\sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル}$ であり、該 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{14} \text{ アリール}$ 、 $5\sim 6 \text{ 員ヘテロアリール}$ 、および $3\sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル}$ は、それぞれ独立して、非置換であるか、またはハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、またはハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって置換された $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ で置換され、 R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルキニル}$ 、1つ以上のハロゲンで置換された $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、1つ以上のハロゲンで置換された $C_2-C_6 \text{ アルケニル}$ 、または1つ以上のハロゲンで置換された $C_2-C_6 \text{ アルキニル}$ である。

【0116】

式(I)のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1-4 \text{ アルキル}$ 、置換されていてもよい $C_1-4 \text{ アルコキシ}$ 、または $-NR^fR^g$ である。特定の場合では、 R^1 、 R^2 、および R^3 のそれぞれについて、 $C_1-4 \text{ アルキル}$ または $C_1-4 \text{ アルコキシ}$ 基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 $C_1-4 \text{ アルコキシ}$ 、および C_1

—₄ ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、C₁—₄ アルキル、—C(O)C₁—₄ アルキル、—C(O)OC₁—₄ アルキル、または—S(O)₂C₁—₄ アルキルである。

【0117】

いくつかの実施形態では、R¹、R²、またはR³のうちの1つ以上は、非置換であるか、またはハロゲン、—CN、—OR⁴、—SR⁴、—NR⁵R⁶、—NO₂、—C=NH(OR⁴)、—C(O)R⁴、—OC(O)R⁴、—C(O)OR⁴、—C(O)NR⁵R⁶、—OC(O)NR⁵R⁶、—NR⁴C(O)R⁵、—NR⁴C(O)OR⁵、—NR⁴C(O)NR⁵R⁶、—S(O)R⁴、—S(O)₂R⁴、—NR⁴S(O)R⁵、—C(O)NR⁴S(O)R⁵、—NR⁴S(O)₂R⁵、—C(O)NR⁴S(O)₂R⁵、—S(O)NR⁵R⁶、—S(O)₂NR⁵R⁶、—P(O)(OR⁵)(OR⁶)、C₃—C₆ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、およびC₆—C₁₄ アリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されたC₁—₄ アルキルであり、R⁴は、独立して、水素、C₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニル、C₂—C₆ アルキニル、C₃—C₆ シクロアルキル、C₆—C₁₄ アリール、5～6員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、該C₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニル、C₂—C₆ アルキニル、C₃—C₆ シクロアルキル、C₆—C₁₄ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、オキソ、—CN、—OR⁹、—NR⁹R¹⁰、—P(O)(OR⁹)(OR¹⁰)、ハロゲンによって置換されていてもよいフェニル、またはハロゲン、—OH、もしくはオキソによって置換されていてもよいC₁—C₆ アルキルで置換されていてもよく、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、水素、C₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニル、C₂—C₆ アルキニル、C₃—C₆ シクロアルキル、C₆—C₁₄ アリール、5～6員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、該C₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニル、C₂—C₆ アルキニル、C₃—C₆ シクロアルキル、C₆—C₁₄ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、オキソ、—CN、—OR⁹、—NR⁹R¹⁰、またはハロゲン、—OH、もしくはオキソによって置換されていてもよいC₁—C₆ アルキルで置換されていてもよく、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ独立して、水素、C₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニル、C₂—C₆ アルキニル、1つ以上のハロゲンによって置換されたC₁—C₆ アルキル、1つ以上のハロゲンによって置換されたC₂—C₆ アルケニル、または1つ以上のハロゲンによって置換されたC₂—C₆ アルケニルである。

【0118】

いくつかの実施形態では、R¹、R²、またはR³のうちの1つ以上は、非置換であるか、またはC₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニル、C₂—C₆ アルキニル、ハロゲン、—CN、—OR⁴、—SR⁴、—NR⁵R⁶、—NO₂、—C=NH(OR⁴)、—C(O)R⁴、—OC(O)R⁴、—C(O)OR⁴、—C(O)NR⁵R⁶、—OC(O)NR⁵R⁶、—NR⁴C(O)R⁵、—NR⁴C(O)OR⁵、—NR⁴C(O)NR⁵R⁶、—S(O)R⁴、—S(O)₂R⁴、—NR⁴S(O)R⁵、—C(O)NR⁴S(O)R⁵、—NR⁴S(O)₂R⁵、—C(O)NR⁴S(O)₂R⁵、—S(O)NR⁵R⁶、—S(O)₂NR⁵R⁶、—P(O)(OR⁵)(OR⁶)、C₃—C₆ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、およびC₆—C₁₄ アリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されたC₁—₄ アルコキシであり、R⁴は、独立して、水素、C₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニル、C₂—C₆ アルキニル、C₃—C₆ シクロアルキル、C₆—C₁₄ アリール、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、該C₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニル、C₂—C₆ アルキニル、C₃—C₆ シクロアルキル、C₆—C₁₄ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、オキソ、—CN、—OR⁹、—NR⁹R¹⁰、—P(O)(OR⁹)(OR¹⁰)、ハロゲンによって置換されていてもよいフェニル、またはハロゲン、—OH、もしくはオキソによ

って置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されていてもよく、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素であり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6 員ヘテロアリール、または3～6 員ヘテロシクリルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6 員ヘテロアリール、および3～6 員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、またはハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてもよく、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、1つ以上のハロゲンによって置換された $C_1 - C_6$ アルキル、1つ以上のハロゲンによって置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、または1つ以上のハロゲンによって置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、または $-NR^yR^z$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フルオロである。他の実施形態では、 R^1 は、プロモまたはヨードである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、および $C_1 - 4$ ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された $C_1 - 4$ アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-C(O)C_1 - 4$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - 4$ アルキル、または $-S(O)_2C_1 - 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上のハロゲン基で置換された $C_1 - 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)F$ 、 $-CHF_2$ 、 CH_2Br 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CH_2F$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換 $C_1 - 4$ アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secブチル、または tertブチルである。

20

30

【0120】

他の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい5～12 員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい5～6 員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されたモルホリニルであり、 R^4 は、 H または $C_1 - 4$ アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-C(O)C_1 - 4$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - 4$ アルキル、または $-S(O)_2C_1 - 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)$

40

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ独立して、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、 H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、任意選択で、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^f$ 、 R^g 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^4 は、 H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、非置換であってもよい C_{1-4} アルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-N(CH_2)_2$ または $-N(CH_2CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、非置換 C_{1-4} アルキル、またはヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z の一方は H であり、他方は非置換 C_{1-4} アルキルである。他の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z の一方は H であり、他方は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 NR^yR^z であり、 R^y および R^z の一方は H であり、他方は、非置換であるかまたはヒドロキシルで置換された C_{1-4} アルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NH(CH_2)_2O$

50

Hである。

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換 C_{1-4} アルコキシである。他の実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルコキシであり、 R^4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-4} アルコキシでさらに置換された C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_2CH_3$ であり、 p は、0~10である。他の実施形態では、 R^1 は、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_3$ であり、 p は、0~10である。

10

【0123】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、または $-NR^xR^y$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、クロロである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、フルオロである。他の実施形態では、 R^2 は、ブロモまたはヨードである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、1つ以上のハロゲン基で置換された C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)F$ 、 $-CHF_2$ 、 CH_2Br 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CH_2F$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換 C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secブチル、またはtertブチルである。

20

30

【0124】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい5~12員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい5~6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されたモルホリニルであり、 R^4 は、Hまたは C_1

40

50

-4 アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されるピペラジニルであり、 R^4 は、 H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されるピペラジニルであり、 R^4 は、 H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されたピロリジニルであり、 R^4 は、 H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。

10

20

【0125】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ独立して、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、 H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、任意選択で、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^4 は、 H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、非置換であってもよい C_{1-4} アルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、 $-N(CH_2)_2$ または $-N(CH_2CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、非置換 C_{1-4} アルキル、またはヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z の一方は H であり、他方は非置換 C_{1-4} アルキルである。他の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z の一方は H であり、他方は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4}

30

40

50

アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z の一方は H であり、他方は、非置換であるかまたはヒドロキシルで置換された C_{1-4} アルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、 $-NH(CH_2)_2OH$ である。

【0126】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換 C_{1-4} アルコキシである。他の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルコキシであり、 R^4 は、 H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-4} アルコキシでさらに置換された C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_2CH_3$ であり、 p は、 $0 \sim 10$ である。他の実施形態では、 R^2 は、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_3$ であり、 p は、 $0 \sim 10$ である。

【0127】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、または $-NR^xR^y$ である。特定の場合では、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、クロロである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、フルオロである。他の実施形態では、 R^3 は、ブロモまたはヨードである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1 つ以上のハロゲン基で置換された C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)F$ 、 $-CHF_2$ 、 CH_2Br 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CH_2F$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換 C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec ブチル、または tert ブチルである。

【0128】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を

形成する。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい 5～12 員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい 5～6 員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^3 は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたモルホリニルであり、 R^4 は、H または C_1-4 アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_1-4 アルキル、 $-C(O)C_1-4$ アルキル、 $-C(O)OC_1-4$ アルキル、または $-S(O)_2C_1-4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたピペラジニルであり、 R^4 は、H または C_1-4 アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_1-4 アルキル、 $-C(O)C_1-4$ アルキル、 $-C(O)OC_1-4$ アルキル、または $-S(O)_2C_1-4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたピペラジニルであり、 R^4 は、H または C_1-4 アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_1-4 アルキル、 $-C(O)C_1-4$ アルキル、 $-C(O)OC_1-4$ アルキル、または $-S(O)_2C_1-4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたピロリジニルであり、 R^4 は、H または C_1-4 アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_1-4 アルキル、 $-C(O)C_1-4$ アルキル、 $-C(O)OC_1-4$ アルキル、または $-S(O)_2C_1-4$ アルキルである。

【0129】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、H である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、置換されていてもよい C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z はそれぞれ、任意選択で、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_1-4 アルキルであり、 R^4 は、H または C_1-4 アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_1-4 アルキル、 $-C(O)C_1-4$ アルキル、 $-C(O)OC_1-4$ アルキル、または $-S(O)_2C_1-4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、非置換であってもよい C_1-4 アルキルであ

る。特定の実施形態では、 R^3 は、 $-N(CH_2)_2$ または $-N(CH_2CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z は、それぞれ、非置換 C_{1-4} アルキル、またはヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z の一方はHであり、他方は非置換 C_{1-4} アルキルである。他の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z の一方はHであり、他方は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z の一方はHであり、他方は、非置換であるかまたはヒドロキシルで置換された C_{1-4} アルキルである。特定の実施形態では、 R^3 は、 $-NH(CH_2)_2OH$ である。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換 C_{1-4} アルコキシである。他の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルコキシであり、 R^4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_{1-4} アルコキシでさらに置換された C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_2CH_3$ であり、 p は、0~10である。他の実施形態では、 R^3 は、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_3$ であり、 p は、0~10である。

20

30

【0131】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、独立して、H、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシ、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、モルホリニル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジニル、およびピロリジニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、モルホリニル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジニル、ピロリジニル、 $-OCH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 、および $-OCH_2CH_2OCH_3$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、メチル、メトキシ、 $-OCH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、およびモルホリニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、メチル、メトキシ、およびモルホリニルからなる群から選択される。

40

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R^3 は、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^3 は、ハロゲンである。特定の

50

実施形態では、 R^2 は $-CF_3$ であり、 R^3 は Cl である。特定の実施形態では、 R^2 は $-CF_3$ であり、 R^3 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R^2 は、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^2 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-CF_3$ であり、 R^2 は Cl である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-CF_3$ であり、 R^2 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 および R^3 は、それぞれ、 H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H であり、 R^3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、または $-NR^Y R^Z$ であり、 R^Y および R^Z は、それぞれ独立して、 H もしくは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、または R^Y および R^Z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 はハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は Cl である。他のいくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は F である。いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 はメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H であり、 R^3 は、 $-NR^Y R^Z$ であり、 R^Y および R^Z は、それぞれ独立して、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は $-N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H であり、 R^3 は、 $-NR^Y R^Z$ であり、 R^Y および R^Z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成する。特定の実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 はモルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は C_{1-4} アルキルであり、 R^3 はハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^2 はメチルであり、 R^3 は Cl である。他の実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、または $-NR^Y R^Z$ であり、 R^Y および R^Z は、それぞれ独立して、 H もしくは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、または R^Y および R^Z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 はハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 は Cl である。他のいくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 は F である。いくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 はメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H であり、 R^2 は、 $-NR^Y R^Z$ であり、 R^Y および R^Z は、それぞれ独立して、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。特定の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 は $-N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H であり、 R^2 は、 $-NR^Y R^Z$ であり、 R^Y および R^Z は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成する。特定の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 はモルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は C_{1-4} アルキルであり、 R^2 はハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^3 はメチルであり、 R^2 は Cl である。他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 は $-CN$ である。

10

20

30

40

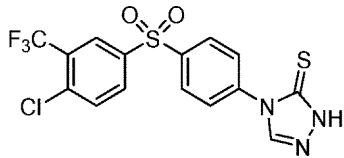
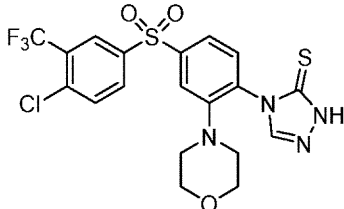
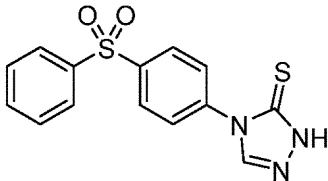
50

【0133】

式（I）の任意の変数の記述は、該当する場合、変数のそれぞれおよび全ての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されたかのように、任意の他の変数の1つ以上の記述と組み合わせ得ることが理解される。例えば、 R^1 の全ての記述は、それぞれおよび全ての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、 R^2 および R^3 の全ての記述と組み合わせ得る。同様に、 R^2 の全ての記述は、それぞれおよび全ての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、 R^1 および R^3 の全ての記述と組み合わせることができ、 R^3 の全ての記述は、それぞれおよび全ての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、 R^1 および R^2 の全ての記述と組み合わせ得る。

【0134】

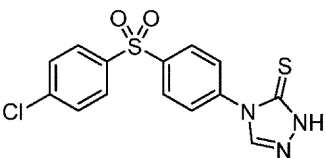
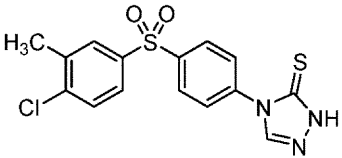
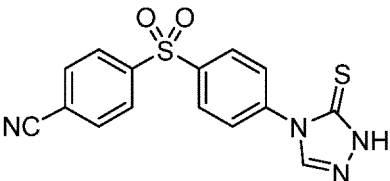
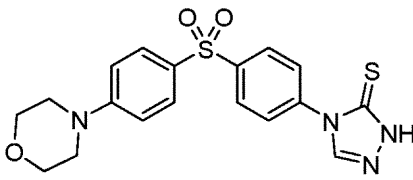
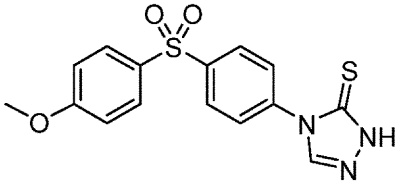
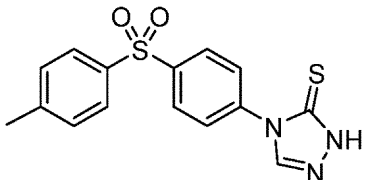
いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、以下の表に示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

化合物 番号	構造	名称
1		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
2		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-モルホリノフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
3		4-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

10

20

30

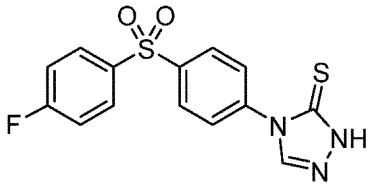
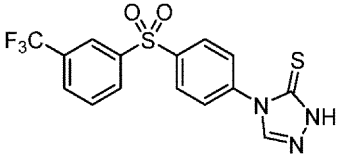
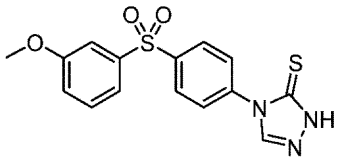
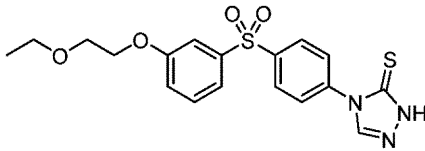
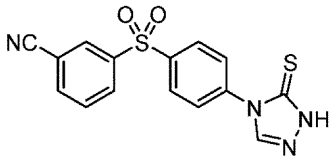
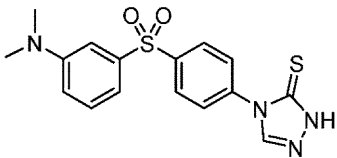
4		4-(4-((4-クロロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
5		4-(4-((4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
6		4-((4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル
7		4-(4-((4-モルホリノフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
8		4-(4-((4-メトキシフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
9		4-(4-(4-トシルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

10

20

30

40

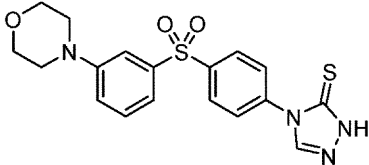
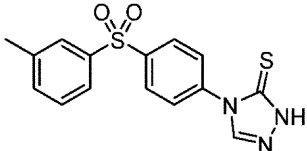
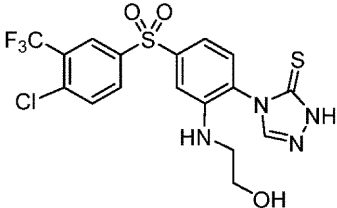
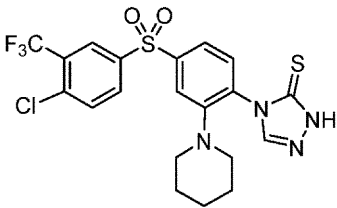
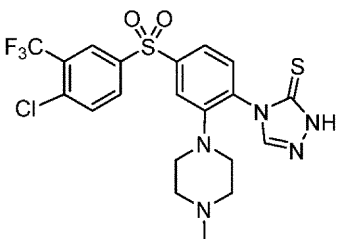
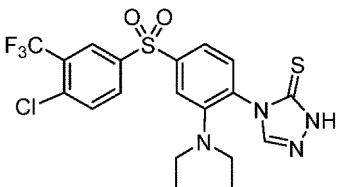
10		4-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
11		4-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
12		4-(4-((3-メトキシフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
13		4-(4-((3-(2-エトキシエトキシ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
14		3-((4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル
15		4-(4-((3-(ジメチルアミノ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

10

20

30

40

16		4-(4-((3-モルホリノフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
17		4-(4-(m-トリルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
18		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
19		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
20		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
21		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ジエチルアミノ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

10

20

30

40

22		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(2-エトキシエトキシ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
23		4-(4-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
24		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
25		4-(4-((3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

10

20

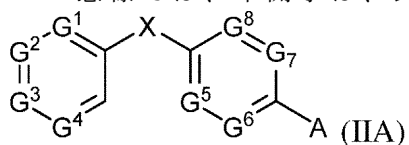
30

40

50

【0135】

一態様では、本開示は、式 (IIA) の化合物：



またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

G^1 は、CH または N であり、

G^2 は、 CR^{2a} または N であり、

G^3 は、 CR^{3a} または N であり、

G^4 は、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下は、N であり、

G^5 は、CH または N であり、

G^6 は、 CR^{1a} または N であり、

G^7 は、CH または N であり、

G^8 は、CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下は、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^x および R^y は、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

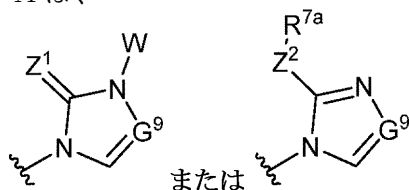
あるいは R^{1a} および R^{2a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成し、

X は、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ であり、

R^{4a} および R^{5a} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員のシクロアルキル環を形成し、

各 R^{6a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、
A は、



であり、

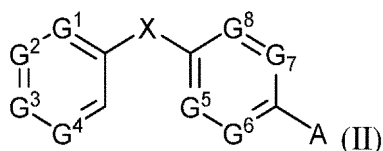
G^9 は、CH または N であり、

Z^1 および Z^2 は、独立して、S または O であり、

W および R^{7a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルである。

【0136】

一態様では、本開示は、式 (II) の化合物：



またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

G^1 は、CH または N であり、

G^2 は、 CR^{2a} または N であり、

G^3 は、 CR^{3a} または N であり、

G^4 は、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下は、N であり、

G^5 は、CH または N であり、

G^6 は、 CR^{1a} または N であり、

G^7 は、CH または N であり、

G^8 は、CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下は、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^x および R^y は、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成し、

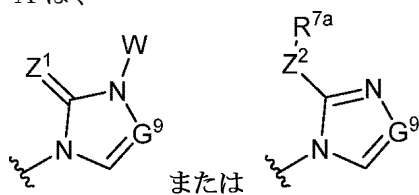
X は、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-C(O)-$ であり、

R^{4a} および R^{5a} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アル

キル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、または置換 $C_1 - 4$ アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員のシクロアルキル環を形成し、

R^{6a} は、水素または $C_1 - 4$ アルキルであり、
A は、



10

であり、

G^9 は、CHまたはNであり、

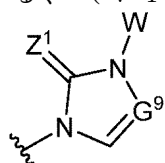
Z^1 および Z^2 は、独立して、SまたはOであり、

Wおよび R^{7a} は、独立して、水素または $C_1 - 4$ アルキルである。

【0137】

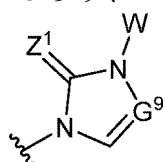
式 (I I A) のいくつかの実施形態では、以下のうちの1つ以上が該当する：(i) X は、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ である、(ii) G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの1つまたは2つがNである、(iii) G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの1つは、Nである、(iv) R^{1a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環式である場合、連結点は、炭素原子を介する、(v) R^{2a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環式である場合、連結点は炭素原子を介する、(vi) R^{3a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環式である場合、連結点は炭素原子を介する、(vii) R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合する炭素と一緒にあって、5～16員のヘテロシクリル環を形成している、(viii) A は

20

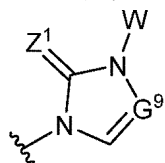


30

であり、 Z^1 はOである、(ix) A は

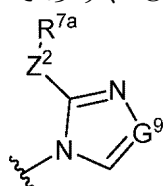


であり、Wは $C_1 - 4$ アルキルである、(x) A は



40

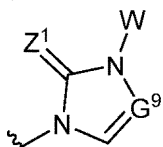
であり、 G^9 はCHである、(xi) A は



である。式 (I I) のいくつかの実施形態では、以下のうちの1つ以上が該当する：(i) X は、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、または $-C(O)-$ である、(ii) G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの1つまたは2つはN

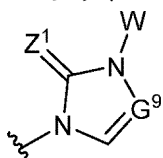
50

である、(i i i) G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの1つがNである、(i v) R^{1a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環式である場合、連結点は炭素原子を介する、(v) R^{2a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環式である場合、連結点は炭素原子を介する、(v i) R^{3a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環式である場合、連結点は炭素原子を介する、(v i i) R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒に、5～16員のヘテロシクリル環を形成している、(v i i i) Aは

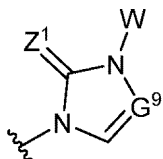


10

であり、 Z^1 はOである、(i x) Aは

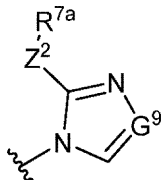


であり、Wは C_{1-4} アルキルである、(x) Aは



20

であり、 G^9 はCHである、(x i i) Aは



である。

【0138】

30

式(I I A)または式(I I)のいくつかの実施形態では、 G^1 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^1 はNである。

【0139】

式(I I A)または式(I I)のいくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} である。いくつかの実施形態では、 G^2 はNである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} は、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 G^2 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はヒドロキシである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はハロゲンである。特定の実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はClである。特定の実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はFである。他の実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はBrまたはIである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} は C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はエチルである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はn-プロピルまたはイソプロピルである。他の実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はn-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルである。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および

40

50

C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} は C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} はメトキシである。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec ブトキシ、または tert ブトキシである。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルコキシであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} は $-C(O)R^x$ であり、 R^x は、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-C(O)C(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、 $-C(O)OR^x$ であり、 R^x は、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-C(O)OC(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、 $-S(O)_2R^x$ であり、 R^x は、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-S(O)_2C(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、 $-NR^xR^y$ であり、 R^x および R^y は、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^2 は CR^{2a} であり、 R^{2a} は $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、例えば、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-NHC(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)_2$ 、および $-N(CH(CH_3)_2)_2$ を含むが、これらに限定されない $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ である。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、N、O、および S から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、置換されていてもよい 5～12 員ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 R^{2a} は、置換されていてもよい 5～6 員ヘテロシクロアルキル環である。

10

20

30

40

50

式 (I I A) または式 (I I) のいくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} である。いくつかの実施形態では、 G^3 は N である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 G^3 は CH である。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} はヒドロキシである。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} はハロゲンである。特定の実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は Cl である。特定の実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は F である。他の実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は Br または I である。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} はエチルである。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 n -プロピルまたはイソプロピルである。他の実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 n -ブチル、イソブチル、*sec* ブチル、または *tert* ブチルである。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} はメトキシである。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec* ブトキシ、または *tert* ブトキシである。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルコキシであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は $-C(O)R^x$ であり、 R^x は、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-C(O)C(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 $-C(O)OR^x$ であり、 R^x は、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-C(O)OC(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 $-S(O)_2R^x$ であり、 R^x は、 H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-S(O)_2C(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 $-NR^xR^y$ であり、 R^x および R^y は、それぞ

10

20

30

40

50

れ独立して、Hまたは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^3 は CR^{3a} であり、 R^{3a} は $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、例えば、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-NHC(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)_2$ 、および $-N(CH(CH_3)_2)_2$ を含むが、これらに限定されない $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、N、O、および S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含む置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、置換されていてもよい 5 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{3a} は、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル環である。

10

【0141】

式 (IIA) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 G^4 は CH である。いくつかの実施形態では、 G^4 は N である。

【0142】

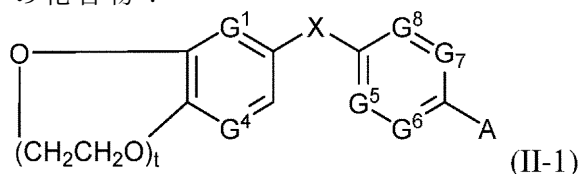
20

式 (IIA) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、5 ~ 16 員のヘテロシクリル環を形成する。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 16 員のヘテロシクリル環を形成する。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1 個以上の O 原子を含む 6 ~ 12 員のヘテロシクリル環を形成する。いくつかの実施形態では、 G^2 は、 CR^{2a} であり、 G^3 は、 CR^{3a} であり、 R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1 個以上の O 原子を含む 9 ~ 12 員のヘテロシクリル環を形成する。

30

【0143】

いくつかの実施形態では、式 (IIA) または式 (II) の化合物は、式 (II-1) の化合物：

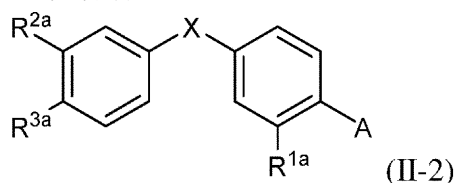


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 G^1 、 G^4 、 G^5 、 G^6 、 G^7 、 G^8 、X、および A が、式 (IIA) または式 (II) について定義される通りであり、t が、1、2、または 3 である。

40

【0144】

いくつかの実施形態では、式 (IIA) または式 (II) の化合物は、式 (II-2) の化合物：



50

またはその薬学的に許容される塩であり、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、X、およびAは、式 (I I A) または式 (I I) について定義される通りである。

【0145】

式 (I I A) または式 (I I) のいくつかの実施形態では、 G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの1つは、Nである。いくつかの実施形態では、 G^1 はNであり、 G^2 は CR^{2a} であり、 G^3 は CR^{3a} であり、 G^4 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^1 はCHであり、 G^2 はNであり、 G^3 は CR^{3a} であり、 G^4 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^1 はCHであり、 G^2 は CR^{2a} であり、 G^3 はNであり、 G^4 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^1 はCHであり、 G^2 は CR^{2a} であり、 G^3 は CR^{3a} であり、 G^4 はNである。いくつかの実施形態では、 G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの2つはNである。いくつかの実施形態では、 G^1 はNであり、 G^2 はNであり、 G^3 は CR^{3a} であり、 G^4 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^1 はNであり、 G^2 は CR^{2a} であり、 G^3 はNであり、 G^4 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^1 はNであり、 G^2 は CR^{2a} であり、 G^3 は CR^{3a} であり、 G^4 はNである。いくつかの実施形態では、 G^1 はCHであり、 G^2 はNであり、 G^3 はNであり、 G^4 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^1 はCHであり、 G^2 はNであり、 G^3 は CR^{3a} であり、 G^4 はNである。いくつかの実施形態では、 G^1 はCHであり、 G^2 は CR^{2a} であり、 G^3 はNであり、 G^4 はNである。いくつかの実施形態では、 G^1 はCHであり、 G^2 は CR^{2a} であり、 G^3 は CR^{3a} であり、 G^4 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの1つ以下はNである。いくつかの実施形態では、 G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの2つ以下はNである。

10

20

【0146】

式 (I I A) または式 (I I) のいくつかの実施形態では、 G^5 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^5 はNである。式 (I I A) または式 (I I) のいくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 G^6 はNである。式 (I I A) または式 (I I) のいくつかの実施形態では、 G^7 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^7 はNである。式 (I I A) または式 (I I) のいくつかの実施形態では、 G^8 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^8 はNである。

30

【0147】

式 (I I A) または式 (I I) のいくつかの実施形態では、 G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの1つはNである。いくつかの実施形態では、 G^5 はNであり、 G^6 は CR^{1a} であり、 G^7 はCHであり、 G^8 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^5 はCHであり、 G^6 はNであり、 G^7 はCHであり、 G^8 はCHである。他の実施形態では、 G^5 はCHであり、 G^6 は CR^{1a} であり、 G^7 はNであり、 G^8 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^5 はCHであり、 G^6 は CR^{1a} であり、 G^7 はCHであり、 G^8 はNである。いくつかの実施形態では、 G^5 はCHであり、 G^6 は CR^{1a} であり、 G^7 はCHであり、 G^8 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの1つ以下はNである。

40

【0148】

式 (I I A) または式 (I I) のいくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 G^6 はCHである。いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} はヒドロキシである。いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} はハロゲンである。特定の実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} はClである。特定の実施形態では、 G^6 は CR^{1a}

50

であり、 R^{1a} はFである。他の実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} はBrまたはIである。いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} は C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} はエチルである。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 n -プロピルまたはイソプロピルである。他の実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 n -ブチル、イソブチル、*sec*ブチル、または*tert*ブチルである。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} は C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} はメトキシである。いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} は、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*ブトキシ、または*tert*ブトキシである。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルコキシであり、 R^f および R^g は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-C(O)R^x$ であり、 R^x は、Hまたは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-C(O)C(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-C(O)OR^x$ であり、 R^x は、Hまたは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-C(O)OC(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-S(O)_2R^x$ であり、 R^x は、Hまたは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-S(O)_2C(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-NR^xR^y$ であり、 R^x および R^y は、それぞれ独立して、Hまたは置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 G^6 は CR^{1a} であり、 R^{1a} は $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、例えば、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-NHC(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)_2$ 、および $-N(CH(CH_3)_2)_2$ を含むが、これらに限定されない $-N(C_{1-4}$ アルキル)₂である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} で

10

20

30

40

50

あり、 R^{1a} は、N、O、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含む置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、置換されていてもよい5～12員ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、 G^6 は、 CR^{1a} であり、 R^{1a} は、置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキル環である。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} のうちの1つ以上は、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^4)$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-NR^4S(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^4S(O)R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-P(O)(OR^5)(OR^6)$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、および C_6-C_{14} アリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであり、 R^4 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{14} アリール、5～6員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、該 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{14} アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ 、ハロゲンによって置換されていてもよいフェニル、またはハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよく、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{14} アリール、5～6員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、該 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{14} アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、またはハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソによって置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよく、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、1つ以上のハロゲンによって置換された C_1-C_6 アルキル、1つ以上のハロゲンによって置換された C_2-C_6 アルケニル、または1つ以上のハロゲンによって置換された C_2-C_6 アルキニルである。

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} のうちの1つ以上は、非置換であるか、または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^4)$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-NR^4S(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^4S(O)R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-P(O)(OR^5)(OR^6)$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、および C_6-C_{14} アリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであり、 R^4 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{14} アリール、5～6員

10

20

30

40

50

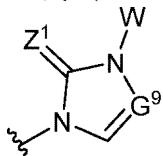
ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{14} アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ 、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル、またはハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよく、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、 $-C_1-C_6$ アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{14} アリール、5～6員ヘテロアリール、もしくは3～6員ヘテロシクリルであり、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{14} アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、またはハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよく、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、1つ以上のハロゲンによって置換された C_1-C_6 アルキル、1つ以上のハロゲンによって置換された C_2-C_6 アルケニル、または1つ以上のハロゲンによって置換された C_2-C_6 アルキニルである。

10

【0151】

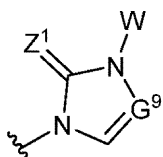
式(IIA)または式(II)のいくつかの実施形態では、Aは、

20



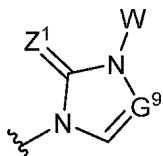
であり、 Z^1 は、SまたはOであり、 G^9 は、Nであり、Wは、Hまたは C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 Z^1 はSであり、 G^9 はNであり、WはHである。いくつかの実施形態では、 Z^1 はOであり、 G^9 はNであり、WはHである。いくつかの実施形態では、 Z^1 はSであり、 G^9 はNであり、Wは C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 Z^1 はOであり、 G^9 はNであり、Wは C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、Aは

30

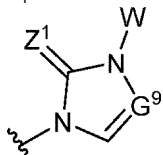


であり、式中、 Z^1 は、SまたはOであり、 G^9 は、CHであり、Wは、Hまたは C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 Z^1 はSであり、 G^9 はCHであり、WはHである。いくつかの実施形態では、 Z^1 はOであり、 G^9 はCHであり、WはHである。いくつかの実施形態では、 Z^1 はSであり、 G^9 はCHであり、Wは C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 Z^1 はOであり、 G^9 はCHであり、Wは C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、Aは

40



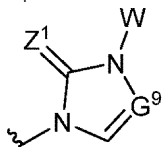
であり、式中、 Z^1 は、Sであり、 G^9 は、CHまたはNであり、Wは、Hまたは C_1-4 アルキルである。いくつかの実施形態では、Aは



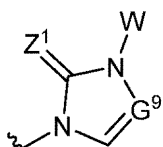
であり、式中、 Z^1 は、Oであり、 G^9 は、CHまたはNであり、Wは、Hまたは C_1-4

50

4 アルキルである。いくつかの実施形態では、Aは、



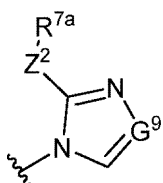
であり、Z¹は、SまたはOであり、G⁹は、CHまたはNであり、Wは、Hである。いくつかの実施形態では、Aは、



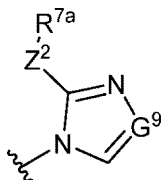
であり、Z¹は、SまたはOであり、G⁹は、CHまたはNであり、Wは、C₁₋₄アルキルである。

【0152】

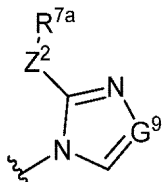
式(IIA)または式(II)のいくつかの実施形態では、Aは



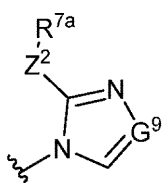
であり、式中、Z²は、SまたはOであり、G⁹は、Nであり、R^{7a}は、HまたはC₁₋₄アルキルである。いくつかの実施形態では、Z²はSであり、G⁹はNであり、R^{7a}はHである。いくつかの実施形態では、Z²はOであり、G⁹はNであり、R^{7a}はHである。いくつかの実施形態では、Z²はSであり、G⁹はNであり、R^{7a}はC₁₋₄アルキルである。いくつかの実施形態では、Z²はOであり、G⁹はNであり、R^{7a}はC₁₋₄アルキルである。いくつかの実施形態では、Aは



であり、式中、Z²は、SまたはOであり、G⁹は、CHであり、R^{7a}は、HまたはC₁₋₄アルキルである。いくつかの実施形態では、Z²はSであり、G⁹はCHであり、R^{7a}はHである。いくつかの実施形態では、Z²はOであり、G⁹はCHであり、R^{7a}はHである。いくつかの実施形態では、Z²はSであり、G⁹はCHであり、R^{7a}はC₁₋₄アルキルである。いくつかの実施形態では、Z²はOであり、G⁹はCHであり、R^{7a}はC₁₋₄アルキルである。いくつかの実施形態では、Aは



であり、式中、Z²はSであり、G⁹はCHまたはNであり、R^{7a}はHまたはC₁₋₄アルキルである。いくつかの実施形態では、Aは



であり、式中、Z²はOであり、G⁹はCHまたはNであり、R^{7a}はHまたはC₁₋₄

10

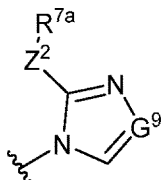
20

30

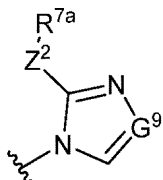
40

50

アルキルである。いくつかの実施形態では、Aは



であり、 Z^2 はSまたはOであり、 G^9 はCHまたはNであり、 R^{7a} はHである。いくつかの実施形態では、Aは



であり、 Z^2 はSまたはOであり、 G^9 はCHまたはNであり、 R^{7a} は C_{1-4} アルキルである。

【0153】

式(IIA)または式(II)のいくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンであるか、または R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒に、3〜6員シクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、Xは $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}$ であり、 R^{4a} および R^{5a} の一方は水素であり、他方は、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} のそれぞれは、独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} の一方は、ヒドロキシである。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-CH(OH)-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} の一方または両方は、F、Cl、Br、またはIである。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-C(F)_2-$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} の一方または両方は、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)F$ 、 $-CHF_2$ 、 CH_2Br 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CH_2F$ を含むが、これらに限定されない、ハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}$ であり、 R^{4a} および R^{5a} の一方または両方は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、および*sec*-ブトキシを含むがこれらに限定されない、 C_{1-4} アルコキシである。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}$ であり、 R^{4a} および R^{5a} の一方または両方は、 $-OCF_3$ 、 $-O(CH_2)F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、および $-OCH_2CH_2F$ を含むが、これらに限定されない、ハロゲンで置換された C_{1-4} アルコキシである。

【0154】

いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒に、3〜6員のシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それ

10

20

30

40

50

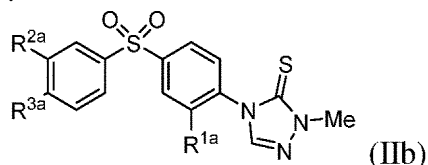
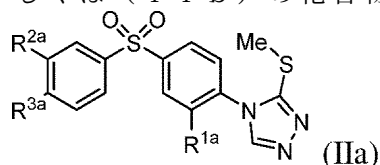
らが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成する。いくつかの実施形態では、Xは、 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、シクロブチル環を形成する。いくつかの実施形態では、Xは、 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、シクロペンチル環を形成する。いくつかの実施形態では、Xは、 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、シクロヘキシル環を形成する。

【0155】

いくつかの実施形態では、Xは $-\text{O}-$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-\text{S}-$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-\text{S}(\text{O})-$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-\text{NR}^{6a}-$ であり、 R^{6a} は水素または C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-\text{NH}-$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-\text{NR}^{6a}-$ であり、 R^{6a} は C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-\text{S}(\text{O})_2-$ である。他の実施形態では、Xは、または $-\text{C}(\text{O})-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-\text{NR}^{6a}\text{S}(\text{O})_2-$ であり、 R^{6a} は、水素または C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a}\text{S}(\text{O})_2-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2-$ である。他の実施形態では、Xは $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、したがって $-\text{NR}^{6a}\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^{6a} は、水素または C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-\text{NHC}(\text{O})-$ である。他の実施形態では、Xは $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ である。

【0156】

いくつかの実施形態では、式(IIA)または式(II)の化合物は、式(IIa)もしくは(IIb)の化合物：



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、式(IIA)または式(II)について定義される通りである。

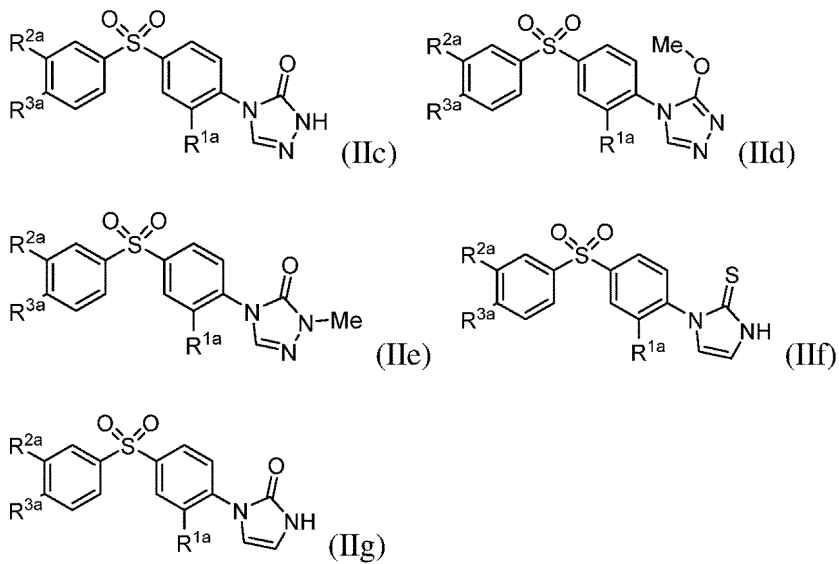
【0157】

いくつかの実施形態では、式(IIA)または式(II)の化合物は、式(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、もしくは(IIg)の化合物：

10

20

30

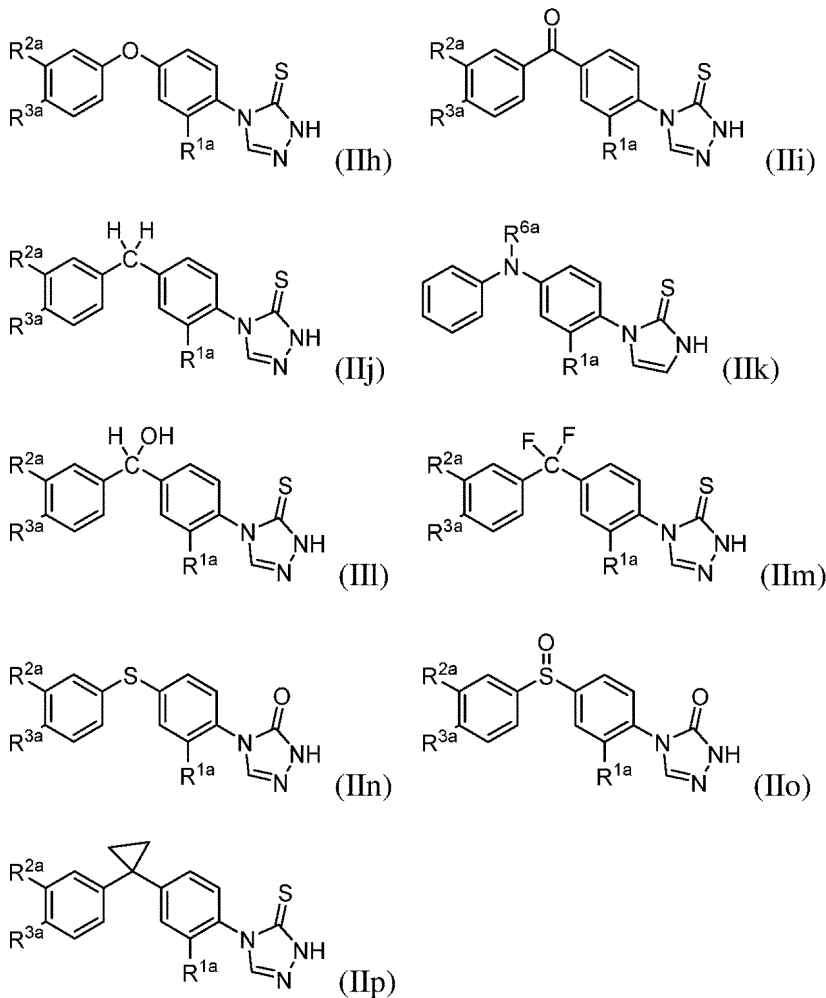


10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、式 (IIA) または式 (II) について定義される通りである。

【0158】

いくつかの実施形態では、式 (IIA) または式 (II) の化合物は、式 (IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm)、(IIn)、(IIo) 20
(IIp) の化合物：



30

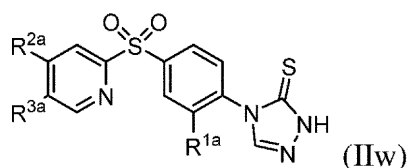
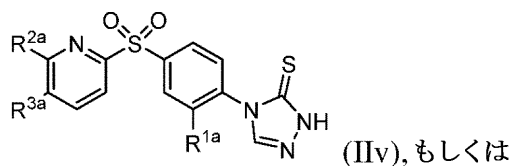
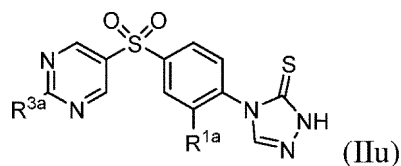
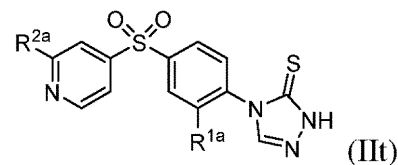
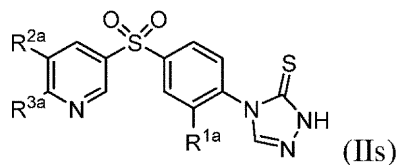
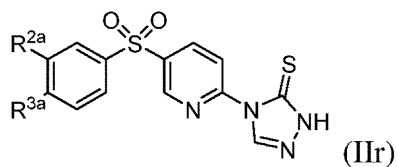
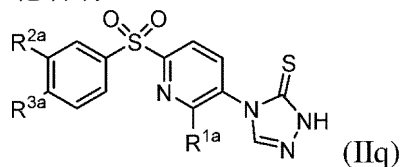
40

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、および R^{6a} は、式 (IIA) または式 (II) について定義される通りである。

【0159】

50

いくつかの実施形態では、式 (I I A) または式 (I I) の化合物は、式 (I I q)、(I I r)、(I I s)、(I I t)、(I I u)、(I I v)、もしくは (I I w) の化合物：



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} は、式 (I I A) または式 (I I) について定義される通りである。

【0160】

式 (I I A) もしくは式 (I I)、または式 (I I-1)、(I I-2)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)、(I I f)、(I I g)、(I I h)、(I I i)、(I I j)、(I I k)、(I I l)、(I I m)、(I I n)、(I I o)、(I I p)、(I I q)、(I I r)、(I I s)、(I I t)、(I I v)、もしくは (I I w) のいくつかの実施形態では、 R^{2a} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} 、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および置換 C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は水素である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec ブチル、または $tert$ ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec ブチル、または $tert$ ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、または $tert$ ブトキシである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は 5~12 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は 5~6 員ヘテロシクリルである。

【0161】

式 (I I A) もしくは式 (I I)、または式 (I I-1)、(I I-2)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)、(I I f)、(I I g)、(I I h)、(I I i)、(I I j)、(I I k)、(I I l)、(I I m)、(I I n)、(I I o)、(I I p)、(I I q)、(I I r)、(I I s)、(I I u)、(I I v)、もしくは (I I w)、のいくつかの実施形態では、 R^{3a} は、水素、ヒドロキシ、ハロ

ゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および置換 C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は水素である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、secブチル、またはtertブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、secブチル、またはtertブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtertブトキシである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は5~12員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は5~6員ヘテロシクリルである。

10

【0162】

式(IIA)もしくは式(II)、または式(II-1)、(II-2)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm)、(IIn)、(IIo)、(IIp)、(IIq)、(IIR)、(IIs)、(IIv)、もしくは(IIw)のいくつかの実施形態では、 R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒に、5~16員のヘテロシクリル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒に、N、O、およびSから選択される1個以上のヘテロ原子を含む5員~16員のヘテロシクリル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^{2a} および R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒に、1個以上のO原子を含む9員~12員のヘテロシクリル環を形成する。

20

【0163】

式(IIA)もしくは式(II)、または式(II-1)、(II-2)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm)、(IIn)、(IIo)、(IIp)、(IIq)、(IIR)、(IIs)、(IIv)、もしくは(IIw)のいくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 C_{1-4} アルキルまたは置換 C_{1-4} アルキルであり、 R^{3a} は、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^{3a} は、ハロゲンである。特定の実施形態では、 R^{2a} は $-CF_3$ であり、 R^{3a} はClである。特定の実施形態では、 R^{2a} は $-CF_3$ であり、 R^{3a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 C_{1-4} アルキルまたは置換 C_{1-4} アルキルであり、 R^{2a} は、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^{2a} は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は $-CF_3$ であり、 R^{2a} はClである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は $-CF_3$ であり、 R^{2a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、Hであり、 R^{3a} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^xR^y$ であり、 R^x および R^y は、それぞれ、独立して、H、もしくは置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} はハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} はClである。他のいくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} はFである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、Hであり、 R^{3a} は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は

30

40

50

、Hであり、 R^{3a} は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} はメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} は $-N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} はモルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は C_{1-4} アルキルであり、 R^{3a} はハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{2a} はメチルであり、 R^{3a} はClである。他の実施形態では、 R^{2a} はHであり、 R^{3a} は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^xR^y$ であり、 R^x および R^y は、それぞれ独立して、H、もしくは置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} はハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} はClである。他のいくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} はFである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、Hであり、 R^{2a} は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} は、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} はメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} は $-N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} はモルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は C_{1-4} アルキルであり、 R^{2a} はハロゲンである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{3a} はメチルであり、 R^{2a} はClである。他の実施形態では、 R^{3a} はHであり、 R^{2a} は $-CN$ である。

10

20

30

40

【0164】

式(IIA)もしくは式(II)、または式(II-1)、(II-2)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm)、(IIn)、(IIo)、(IIp)、(IIq)、(IIs)、(IIt)、(IIu)、(IIv)、もしくは(IIw)のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および置換 C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は水素である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*ブチル、または*tert*ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*ブチル、または*tert*ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{1a} はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、または*tert*ブトキシである。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は5~12員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は5~6員ヘテロシクリルである。

【0165】

式(IIA)または式(II)の任意の変数の記述は、適用可能な場合、変数のそれぞれおよび全ての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されたかのように、任意の他の変数の1つ以上の記述と組み合わせられてもよいことを理解されたい。例えば、Aの全ての記述は、それぞれおよび全ての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、 G^1

50

、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 、 G^6 、 G^7 、 G^8 、 G^8 、 G^9 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 X 、 Z 、および W の全ての記述と組み合わせることができる。同様に、 X の全ての記述は、 A 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 、 G^6 、 G^7 、 G^8 、 G^8 、 G^9 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 Z 、および W の全ての記述と組み合わせることができ、 G^1 の全ての記述は、それぞれおよび全ての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、 A 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 、 G^6 、 G^7 、 G^8 、 G^8 、 G^9 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 X 、 Z 、および W の全ての記述と組み合わせることができる。

【0166】

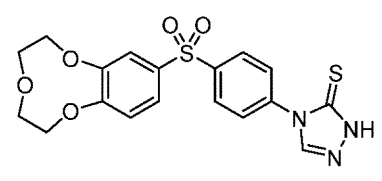
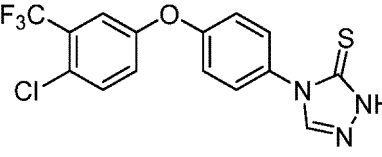
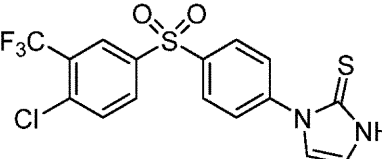
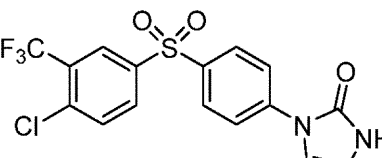
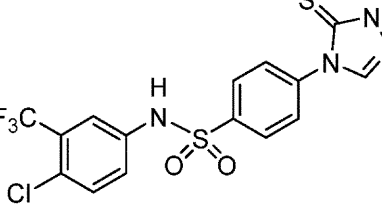
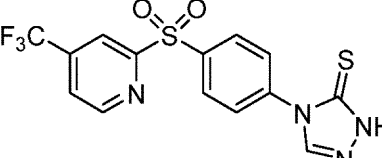
いくつかの実施形態では、式 (IIA) または式 (II) の化合物は、以下の表に示される化合物である。

化合物番号	構造	名称
26		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-3-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール
27		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
28		4-(4-((2,3,5,6,8,9-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4,7,10]テトラオキサシクロデシン-12-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

10

20

30

29		4-(4-((2,3,5,6-テトラヒドロベンゾ [b][1,4,7]トリオキソニン-9-イル) スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ -3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
30		4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロ-メチル)- フェノキシ)-フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H- 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
31		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロ-メチル)- フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ- 1H-イミダゾール-2-チオン
32		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロ-メチル)- フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ- 1H-イミダゾール-2-オン
33		N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)- 4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4- トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド
34		4-(4-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ- 3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

10

20

30

40

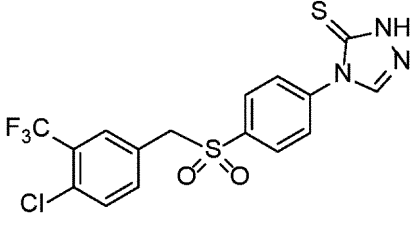
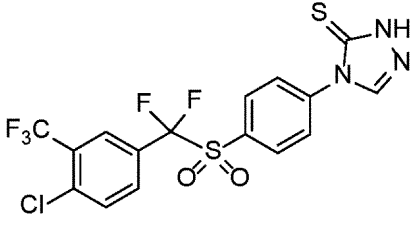
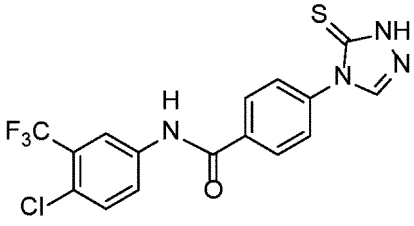
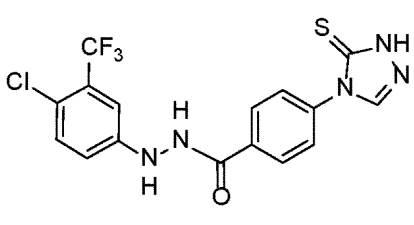
35		4-(4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
36		4-(5-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
37		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
38		(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) (4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタノン
39		4-(4-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
40		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

10

20

30

40

41		4-((4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
42		4-(((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
43		N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド
44		N'-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾヒドラジド

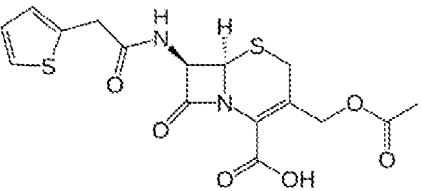
10

20

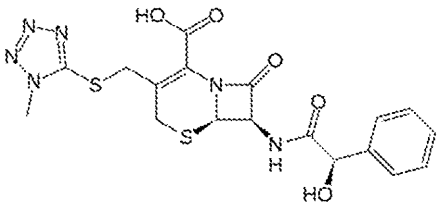
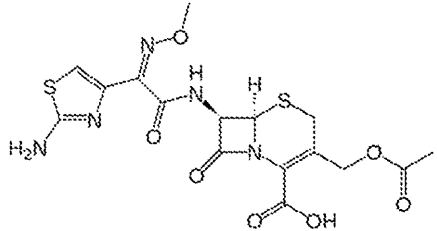
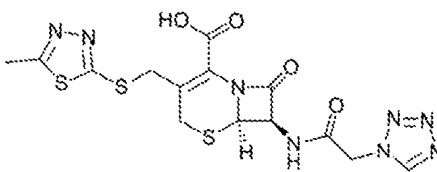
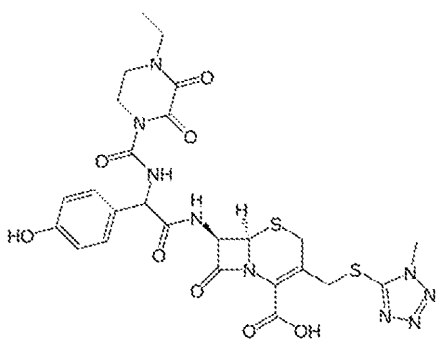
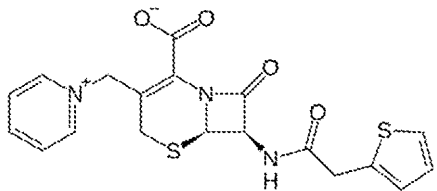
【 0 1 6 7 】

30

追加の化合物を以下の表に示す。

例	構造	名称
A1		セファロシン

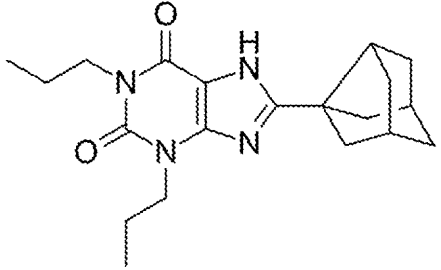
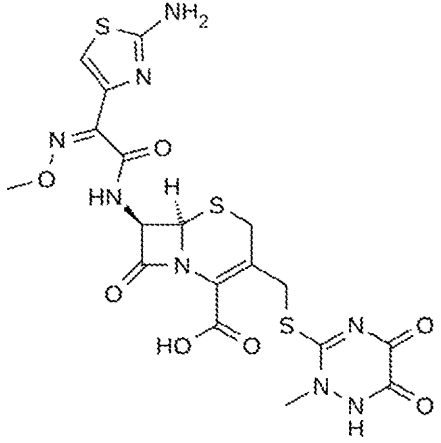
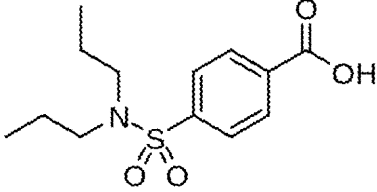
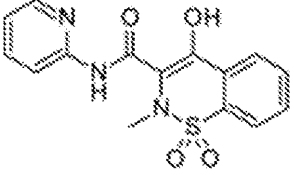
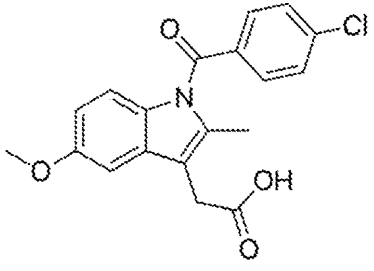
40

A2		セファマンドール
A3		セフトキシム
A4		セファゾリン
A5		セフォペラゾン
A6		セファロリジン

10

20

30

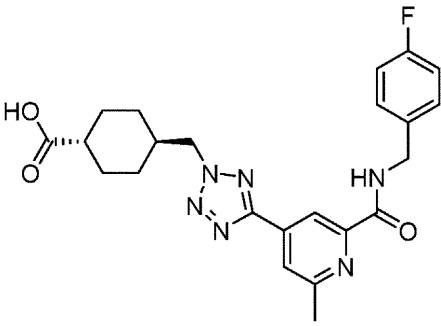
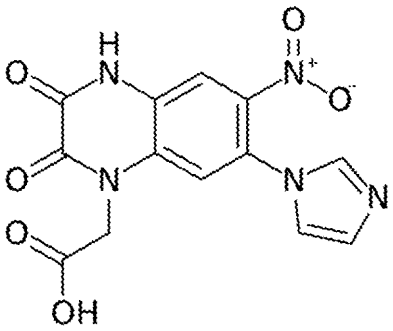
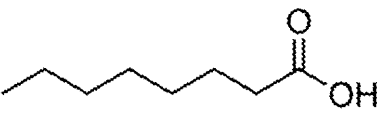
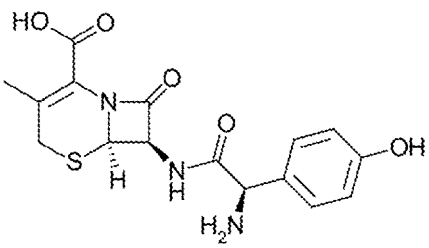
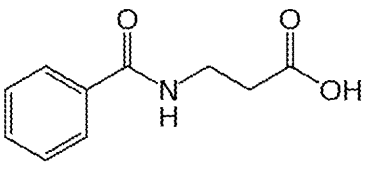
A7		ロロフィリン
A8		セフトリアキソン
A9		プロベネシド
A10		ピロキシカム
A11		インドメタシン

10

20

30

40

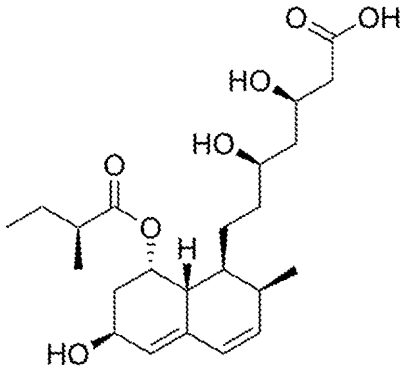
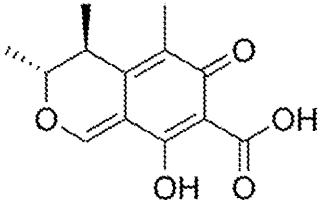
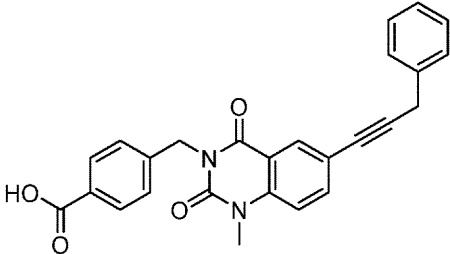
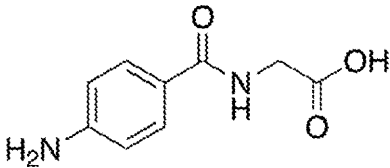
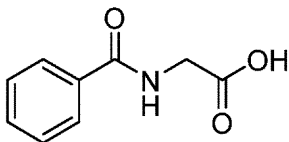
A12		(1r,4r)-4-((5-(2-((4-フルオロベンジル)カルバモイル)-6-メチルピリジン-4-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸(CHEMBL603656)
A13		ゾナンパネル
A14		オクタン酸
A15		セファドロキシル
A16		ベタミプロン

10

20

30

40

A17		プラバスタチン
A18		シトリニン
A19		4-((1-メチル-2,4-ジオキソ-6-(3-フェニルプロパ-1-イン-1-イル)-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)メチル)安息香酸
A20		アミノ馬尿酸
A21		馬尿酸

10

20

30

40

またはその薬学的に許容される塩。

【0168】

式(I)、式(IIA)、および式(II)の化合物は、薬学的に許容される塩として調製および／または製剤化され得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸を用いて形成されるか、または酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸等の有機酸を用いて形成される酸付加塩が含まれる。これらの塩は、無機酸または有機酸に由来し得る。薬学的に許容される塩の非限定的な例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マ

50

ロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、およびマンデル酸塩が含まれる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンに置き換えられるか、または有機塩基と配位結合するかのいずれかであるときに形成される。薬学的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩には、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、トリメタルニン(trimetharnine)、ジシクロヘキシルアミン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-エチルグルカミン、N-メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ペペラジン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、ポリアミン樹脂、リシン、アルギニン、ヒスチジン等のアミノ酸等が含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩の例には、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩等に由来する塩が含まれる。いくつかの実施形態では、有機非毒性塩基は、L-アミノ酸、例えば、L-リジンおよびL-アルギニン、トロメタミン、N-エチルグルカミンおよびN-メチルグルカミンである。許容可能な無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等が含まれる。他の適切な薬学的に許容される塩の列挙は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見出される。

【0169】

塩基性窒素を含む本明細書に記載の化合物について、薬学的に許容される塩は、当該技術分野で利用可能な任意の好適な方法、例えば、遊離塩基を、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸で処理するか、または有機酸、例えば、酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸、例えば、グルクロン酸もしくはガラクトロン酸、マンデル酸、 α -ヒドロキシ酸、例えば、マンデル酸、クエン酸、もしくは酒石酸、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸、芳香族酸、例えば、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸、もしくは桂皮酸、スルホン酸、例えば、ラウリルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、もしくはエタンスルホン酸、または本明細書の例として与えられるもの等の酸の任意の適合性混合物、ならびに本技術の通常のレベルに照らして等価物または許容される置換物とみなされる任意の他の酸およびそれらの混合物等の有機酸で処理することによって調製され得る。

【0170】

実施形態はまた、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ、およびそのような薬学的に許容されるプロドラッグを用いた処置方法に関する。「プロドラッグ」という用語は、対象に投与した後、加溶媒分解もしくは酵素切断等の化学的もしくは生理学的プロセスを介して、または生理学的条件下でインビボで化合物を生じさせる（例えば、生理学的pHになった際、プロドラッグが、式(I)、式(IIA)、もしくは式(II)の化合物に変換される）、指定の化合物の前駆体を意味する。「薬学的に許容

されるプロドラッグ」は、非毒性であり、生物学的に許容され、その他では対象への投与に対して生物学的に好適なプロドラッグである。好適なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための例示的な手順は、例えば、“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0171】

実施形態はまた、本明細書に記載の化合物の薬学的に活性な代謝産物、および本明細書で提供される方法におけるそのような代謝産物の使用に関する。「薬学的に活性な代謝産物」は、本明細書に記載の化合物またはその塩の体内での代謝の薬理的に活性な生成物を意味する。化合物のプロドラッグおよび活性代謝産物は、当該技術分野で既知であるかまたは利用可能な日常的な技術を使用して決定され得る。例えば、Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); および Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)を参照のこと。

10

【0172】

いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、本明細書に記載の化合物1~23またはそれらの薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、化合物1~23またはその薬学的に許容される塩を含まない。

20

【0173】

医薬組成物

処置目的のために、本開示による医薬組成物は、少なくとも1つの式(I)、式(IIA)、もしくは式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。薬学的に許容される賦形剤は、非毒性であり、かつ、その他では対象への投与に対して生物学的に好適である物質である。そのような賦形剤は、本明細書に記載の化合物の投与を容易にし、活性成分と適合性である。薬学的に許容される賦形剤の例には、安定剤、潤滑剤、界面活性剤、希釈剤、抗酸化剤、結合剤、着色剤、増量剤、乳化剤、または味覚改变剤が含まれる。いくつかの実施形態では、実施形態による医薬組成物は、滅菌組成物である。医薬組成物は、当業者に既知であるかまたは利用可能になる配合技術を使用して調製され得る。

30

【0174】

滅菌組成物はまた、そのような組成物を管理する国および地域の規制に従った組成物を含む実施形態によって企図される。

【0175】

本明細書に記載の医薬組成物および化合物は、様々な剤形の調製について当該技術分野で既知の従来方法に従って、溶液剤、乳剤、懸濁剤、分散剤、もしくは包接錯体、例えば、好適な薬学的溶媒もしくは担体中のシクロデキストリンとして製剤化されるか、または固体担体と一緒に、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤、座剤、サシェ剤(sachets)、糖衣剤、顆粒剤、粉末剤、再構成用粉末剤、もしくはカプセル剤として製剤化され得る。本明細書に提供される医薬組成物は、経口、非経口、直腸、直腸、経鼻、局所、もしくは眼経路、または吸入によって投与され得る。好ましくは、組成物は、静脈内または経口投与用に製剤化される。

40

【0176】

経口投与用では、実施形態の化合物は、固体形態、例えば、錠剤もしくはカプセル剤、または溶液、乳剤、もしくは懸濁剤として提供され得る。経口組成物を調製するために、

50

本明細書に提供される化合物は、例えば、1日当たり約0.01～約50mg/kg、もしくは1日当たり約0.05～約20mg/kg、または1日当たり約0.1～約10mg/kgの用量をもたらすように製剤化され得る。経口錠剤には、希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤、および防腐剤等の適合性の薬学的に許容される賦形剤と混合される活性成分が含まれ得る。好適な不活性充填剤には、炭酸ナトリウムおよびカルシウム、リン酸ナトリウムおよびカルシウム、ラクトース、デンプン、糖類、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトール等が含まれる。例示的な液体経口賦形剤には、エタノール、グリセロール、水等が含まれる。デンプン、ポリビニルピロリドン（PVP）、デンプングリコール酸ナトリウム、微結晶セルロース、およびアルギン酸は、例示的な崩壊剤である。結合剤には、デンプンおよびゼラチンが含まれ得る。潤滑剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであり得る。所望する場合、錠剤は、胃腸での吸収を遅らせるために、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の物質でコーティングされ得、または腸溶コーティングでコーティングされ得る。

10

20

30

40

50

【0177】

経口投与用のカプセル剤には、硬質および軟質ゼラチンカプセル剤が含まれる。硬質ゼラチンカプセル剤を調製するために、活性成分は、固体、半固体、または液体希釈剤と混合され得る。軟質ゼラチンカプセル剤は、活性成分を水、ピーナッツ油もしくはオリーブ油等の油、液体パラフィン、短鎖脂肪酸のモノおよびジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400、またはプロピレングリコールと混合することによって調製され得る。

【0178】

経口投与用の液体は、懸濁剤、溶液剤、乳剤、もしくはシロップ剤の形態であり得、または使用前に水もしくは他の好適なビヒクルで再構成するための乾燥生成物として凍結乾燥または提供され得る。そのような液体組成物は、任意選択で、薬学的に許容される賦形剤、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル等）、非水性ビヒクル、例えば、油（例えば、アーモンド油または分留（fractionated）ココナッツ油）、プロピレングリコール、エチルアルコール、または水、防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸）、レシチン等の湿潤剤、および所望する場合、香味剤または着色剤を含み得る。

【0179】

本明細書に記載の組成物は、座剤として直腸投与用に製剤化され得る。静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、または皮下経路を含む非経口使用では、本明細書に提供される薬剤は、適切なpHおよび等張性へと緩衝化された滅菌水溶液もしくは懸濁液中、または非経口的に許容される油中に提供され得る。好適な水性ビヒクルには、リンガー溶液および等張塩化ナトリウムが含まれる。そのような形態は、アンプルもしくは使い捨て注射デバイス等の一回投与形態、適切な用量が引き出され得るバイアル等の複数回投与形態、または注射可能な製剤を調製するために使用することができる固体形態もしくは事前濃縮物で提示され得る。例示的な注入用量は、数分～数日の範囲の期間にわたって、薬学的担体と混合した薬剤の約1～1000μg/kg/分の範囲である。

【0180】

経鼻、吸入、または経口投与用では、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、例えば、好適な担体も含むスプレー製剤を使用して投与され得る。

【0181】

いくつかの実施形態では、局所適用の場合、本実施形態の化合物は、クリーム剤もしくは軟膏剤、または局所投与に好適な同様のビヒクルとして製剤化される。局所投与用では、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、ビヒクルに対して薬物が約0.1%～約10%の濃度で薬学的担体と混合され得る。本明細書に提供される別の薬剤投与様式は、

経皮送達を行うためにパッチ製剤を利用し得る。

【0182】

本明細書で使用する場合、「処置する (treat)」、「処置 (treatment)」、「または「処置する (treating)」は、臨床結果を含む、有益なまたは所望の結果を得るための手法である。本明細書に提供される組成物および方法の目的のために、有益または所望の臨床結果には、以下のうちの1つ以上が含まれるが、これらに限定されない：状態から生じる1つ以上の症状を減少させること、状態の程度を低減させること、状態を安定化させること（例えば、状態の悪化を防止または遅延させること）、疾患状態を改善すること、疾患の寛解を提供すること（部分的または全体にかかわらず）、状態を処置するために必要な1つ以上の他の薬物の用量を減少させること、状態を処置するために使用される別の薬物の効果を増強すること、状態を有する個体の生活の質を向上させること、および／または生存期間を延長すること。疾患または状態を処置する方法は、疾患または状態の病理学的結果の低減を包含する。本明細書に記載の方法は、処置のこれらの態様のうちのいずれか1つ以上を企図する。

10

【0183】

本明細書で使用する場合、「予防する (prevent)」、「予防する (preventing)」、「または「予防 (prevention)」という用語は、一実施形態では、疾患または障害の発症を遅らせるかまたは回避すること（すなわち、疾患または障害を発症しやすい患者における疾患または障害の発症を遅らせるかまたは予防すること）を指す。いくつかの実施形態では、「予防する」、「予防する」、または「予防」とは、状態、疾患、または障害の進行を遅延させるまたは遅らせることを指す。

20

【0184】

「対象」という用語は、ヒト等の、そのような処置を必要とする哺乳類患者を指す。

【0185】

そのような化合物の治療標的であり得る例示的な疾患には、中枢神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ならびに蓄積された神経毒性タンパク質の証拠が存在する他の中枢神経変性障害および末梢変性障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0186】

一態様では、本開示の化合物および医薬組成物は、神経毒性タンパク質またはそれらの凝集種の蓄積を特異的に標的とする。したがって、これらの化合物および医薬組成物は、タンパク質恒常性（プロテオスタシス）の誤調節に関連するかまたはそれによって引き起こされる変性神経学的疾患、例えば、タンパク質凝集体の不十分な除去および／もしくはは器官の損傷、遺伝子発現の生存パターンの不十分な活性化、ならびに／または細胞エネルギーの欠乏を処置することができる。いくつかの実施形態では、本開示の方法は、神経毒性ミスフォールディングタンパク質および凝集タンパク質の蓄積に関連する神経変性疾患を標的とする。いくつかの実施形態では、処置方法は、パーキンソン病、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、またはハンチントン病を標的とする。本開示の化合物、組成物、および方法はまた、タンパク質の恒常性の不全の有害な効果、例えば、様々な形態のマクロオートファジーの不全および他のタンパク質除去機構の不全を緩和するために使用される。本開示は、いかなる特定の作用機序によっても限定されないが、オートファジーの調節不全は、 α シヌクレイン β アミロイド、ならびに神経変性障害において蓄積および凝集する他のタンパク質によって引き起こされると考えられる。酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害、タンパク質凝集（ α -シヌクレイン凝集等）を含むパーキンソン病の多くの病態は、オートファジーに関連し、これはパーキンソン病でも調節不全である。

30

40

【0187】

実施形態による処置方法において、「有効量」とは、そのような処置を必要とする対象において、概して所望の治療効果をもたらすのに十分な量または用量を意味する。本明細書に提供される化合物の有効量または用量は、日常的要因、例えば、投与または薬物送達

50

の様式または経路、薬剤の薬物動態、感染の重症度および経過、対象の健康状態、状態、および体重、ならびに処置する医師の判断を考慮して、モデリング、用量漸増、または臨床試験等の日常的方法によって確認され得る。例示的な用量は、対象の体重1キログラム当たり約1 μg ~ 2 mg /日、例えば約0.05 ~ 100 mg / kg /日、または約1 ~ 35 mg / kg /日、または約0.1 ~ 10 mg / kg /日の範囲内である。総投与量は、単一または分割投与量単位（例えば、B I D、T I D、Q I D）で与えられ得る。

【0188】

患者の疾患の改善があった際には、用量を予防処置または維持処置のために調整し得る。例えば、投与量もしくは投与頻度、またはその両方を、症状の関数として、所望の治療効果または予防効果が維持されるレベルまで減少し得る。当然に、症状が適切なレベルまで改善された場合、処置を中止し得る。しかしながら、患者は、症状の任意の再発時に、長期的に断続的な処置を必要とし得る。患者は、長期的に長期の処置を必要とし得る。

10

【0189】

薬物の組み合わせ

本明細書に記載の化合物は、神経変性障害の処置における1つ以上の追加の活性成分と組み合わせた医薬組成物または方法において使用し得る。例えば、追加の活性成分は、限定するものではないが、a) タンパク質のミスフォールディングに対処する化合物（例えば、これらのタンパク質の産生を減少させる薬物、それらの除去を増加させる薬物、またはそれらの凝集および／もしくは増殖を変化させる薬物）；b) そのような障害の症状を処置する化合物（例えば、ドーパミン置換療法、コリンエステラーゼ阻害剤、および前認知（*precognitive*）グルタミン酸薬）；ならびにc) 相補的作用機序によって神経保護物質として作用する薬剤（例えば、オートファジーを標的とする薬物、抗酸化物質である薬物、および他の機構によって作用する薬物、例えば、アデノシンA2Aアンタゴニスト）等の、疾患に関連する別の標的に対して活性なものを含む、神経変性障害の処置に有効であることが既知であるかまたは発見されているものである。

20

【0190】

例えば、追加の活性成分は、限定するものはないが、a) タンパク質ミスフォールディングの異なる作用機序（凝集および／または増殖等）を標的とする化合物、b) そのような障害の症状を処置する化合物（例えば、ドーパミン置換療法）、およびc) 相補的作用機序によって神経保護物質として作用する薬物（例えば、オートファジーを標的とする薬物、抗酸化剤、およびアデノシンA2Aアンタゴニスト）等の、疾患に関連する別の標的に対して活性なものを含む、神経変性障害の処置に有効であることが既知であるかまたは発見されているものである。

30

【0191】

例えば、本明細書に提供される組成物および製剤、ならびに処置方法は、他の薬物または医薬、例えば、タンパク質凝集に関連するか、またはタンパク質凝集によって引き起こされる変性神経疾患、例えば、シヌクレイン、 β アミロイド、タウ、ハンチンチン、もしくはTDP43タンパク質凝集、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病（AD）、レビー小体疾患（LBD）、および多系統萎縮症（MSA）、または関連する症状もしくは状態の処置もしくは軽減に有用な他の活性剤をさらに含むことができる。これに関して、本明細書に記載される一般的小および特定の化合物の組成物および製剤は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、癌、感染症、クローン病、心臓病、老化、または外傷性脳損傷（TBI）の処置方法に有用である。本明細書に提供される医薬組成物は、そのような活性剤のうちの1つ以上をさらに含み得、処置方法は、有効量の、そのような活性剤のうちの1つ以上を投与することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の活性剤は、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病）の症状または進行を処置するために使用される化合物である。特定の実施形態では、追加の活性剤は、サイトカイン、免疫調節剤、抗炎症剤、補体活性化剤、例えば、コラーゲン様ドメインもしくはフィブリノーゲン様ドメイン（例えば、フィ

40

50

コリン)、炭水化物結合ドメイン等を含むペプチドまたはタンパク質、およびそれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、追加の活性剤は抗炎症剤である。追加の活性剤には、そのような組成物において有用なものが含まれ、方法には、ドーパミン療法薬物、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、認知力改善薬 (アセチルコリンエステラーゼ阻害剤またはメマンチン等)、アデノシン 2 A 受容体拮抗剤、 β -セクレターゼ阻害剤、または γ -セクレターゼ阻害剤が含まれる。特定の実施形態では、本実施形態の少なくとも 1 つの化合物は、医薬組成物または処置方法において、タクリン (コグネックス)、ドネペジル (アリセプト)、リバスチグミン (エクセロン) ガランタミン (レミニル)、フィソスチグミン、ネオスチグミン、イコペジル (CP-118954、5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロロ-[4, 5-f]-1, 2-ベンジソオキサゾール-6-オンマレイン酸塩)、ER-127528 (4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン塩酸塩)、ザナペジル (TAK-147; 3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパンフマル酸塩)、メトリフォネート (T-588; (-)-R-アルファ-[[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-5-メタノール塩酸塩)、FK-960 (N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド水和物)、TCH-346 (N-メチル-N-2-ピロピニルジベンズ[b, f]オキシペン-10-メタナミン)、SDZ-220-581 ((S)-アルファ-アミノ-5-(ホスホノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-プロピオン酸)、メマンチン (ナメンダ/エクシバ)、および 1, 3, 3, 5, 5-ペンタメチルシクロヘキサン-1-アミン (ネラメキサン)、タレンフルビル (フルリザン)、トラミプロサート (アルツヘメド)、クリオキノール、PBT-2 (8-ヒドロキシキノロン誘導体)、1-(2-(2-ナフチル)エチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロリジン、ヒューベルジン A、ポサチレリン、ロイプロリドまたはその誘導体、イスプロニクリン (ispronicline)、(3-アミノプロピル)(n-ブチル)ホスフィン酸 (SGS-742)、N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジニル))-4-ペンテン-2-アミン (イスプロニクリン)、1-デカナミニウム、N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-N-メチル-N-オクチル、分子内塩 (zt-1)、サリチル酸塩、アスピリン、アモキシプリン、ベノリラート、コリンサリチル酸マグネシウム、ジフルニサル、ファイスラミン、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチルサリチル酸塩、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、ブロムフェナク、エトドラック、インドメタシン、ナブメトン、スリンダック、トルメチン、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロキソプロフェン、ナプロキセン、チアプロフェン酸、スプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フェニルブタゾン、アザプロバゾン、メタミゾール、オキシフェンブタゾン、スルフィンブラゾン、ピロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ニメスリド、アリールアルカン酸、2-アリールプロピオン酸 (プロフェン)、N-アリールアントラニル酸 (フェナム酸)、ピラゾリジン誘導体、オキシカム、COX-2 阻害剤、スルホナニリド、必須脂肪酸、およびミノザック (2-(4-(4-メチル-6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン二塩酸塩水和物) からなる群から選択される 1 つ以上の薬物と組み合わせられ得る。そのような組み合わせは、効能を増加させる、他の疾患症状を改善する、1 つ以上の副作用を減少させる、または本明細書に記載の化合物または組成物の必要な用量を減少させるのに役立ち得る。追加の活性成分は、本明細書に提供される化合物とは別個の医薬組成物中に投与され得、または単一の医薬組成物中の本明細書に提供される化合物とともに含まれ得る。追加の活性成分は、式 (I)、式 (IIA)、または式 (II) の化合物の投与と同

10

20

30

40

50

時に、その投与前に、またはその投与後に投与され得る。

【0192】

キットおよび製品

イオントランスポーター阻害剤（例えば、OAT阻害剤）を含む製品またはキットが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、キットは、例えば、有効量のイオントランスポーター阻害剤を、神経変性に関連する疾患または状態の処置のために本明細書に記載の方法に従って、その必要がある対象に投与するための説明書をさらに含む。いくつかの実施形態では、神経変性に関連する疾患または状態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、または神経炎症である。

10

【0193】

一態様では、本明細書に記載の化合物もしくは組成物（例えば、式（I）、（IIA）、もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）および説明書を含むキットが本明細書で提供される。キットは、処置を必要とする個体における状態の処置に使用するための説明書を含み得る。いくつかの実施形態では、状態は、神経変性疾患または状態である。

【0194】

当業者は、化合物の様々な化学的形態および多形形態が存在し、本明細書で提供されるキットおよび製造物中のイオントランスポーター阻害剤のための任意の形態が企図されることを理解する。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、その遊離形態、または立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、多形、もしくはプロドラッグの形態であり得る。いくつかの実施形態では、イオントランスポーター阻害剤は、その遊離形態、または立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、または多形の形態であり得る。いくつかの実施形態では、水和物は、一水和物形態、二水和物形態、または三水和物形態である。

20

【0195】

キットは、バイアル、シリンジ、またはIVバッグ等の、化合物または組成物の投与に使用され得る任意の材料または備品をさらに含み得る。キットはまた、滅菌包装を含み得る。

【0196】

化学物質合成

実施形態はまた、主題の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を調製するのに有用なプロセスおよび中間体を対象とする。

30

【0197】

開示する化合物を合成するのに有用な一般に既知の化学合成スキームおよび条件を提供する多くの一般的な参照文献が利用可能である（例えば、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001を参照のこと）。

【0198】

本明細書に記載の化合物は、クロマトグラフィー手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィー、およびイオン交換クロマトグラフィーを含む、当該技術分野で既知の手段のいずれかによって精製することができる。順相および逆相ならびにイオン性樹脂を含む、任意の好適な固定相を使用することができる。最も典型的には、開示される化合物は、シリカゲルおよび／またはアルミナクロマトグラフィーによって精製される。例えば、Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; および Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag

40

50

, New York, 1969を参照のこと。

【0199】

主題の化合物の調製のためのプロセスのいずれか中に、関心のある分子のいずれか上の感受性基または反応性基を保護することが必要であり得、および／または望ましいものであり得る。これは、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006等の標準的な研究に記載される従来の保護基によって達成し得る。保護基は、当該技術分野で既知の方法を使用して、好都合なその後の段階において除去され得る。

【0200】

本明細書に提供される方法に有用な例示的な化学部分は、本明細書におけるそれらの一般的な調製のための例示的な合成スキームおよびこれに続く特定の実施例を参照することによって記載される。当業者は、本明細書の様々な化合物を得るために、出発物質が好適に選択され、それにより、最終的に所望される置換基が、所望の生成物を得るために、必要に応じて保護されてまたは保護されずに反応スキームを通して保有され得ることを認識するであろう。あるいは、反応スキームを通して保有され、かつ、必要に応じて所望される置換基に置き換えられ得る好適な基を、最終的に所望される置換基の代わりに用いることが必要であるか、または望ましいものであり得る。さらに、当業者は、以下のスキームに示される変換が、特定のペンダント基の官能基と適合する任意の順序で行われ得ることを認識するであろう。一般的なスキームに示される各反応は、約0℃～使用される有機溶媒の還流温度の温度で行われる。別段で指定されない限り、変数は、式(I)、式(IIA)、または式(II)に関して上記で定義される通りである。本明細書に記載の同位体標識化合物は、好適に標識された出発物質を使用して、以下に記載の方法に従って調製される。そのような材料は、放射性標識化学試薬の商業的供給業者から一般的に入手可能である。

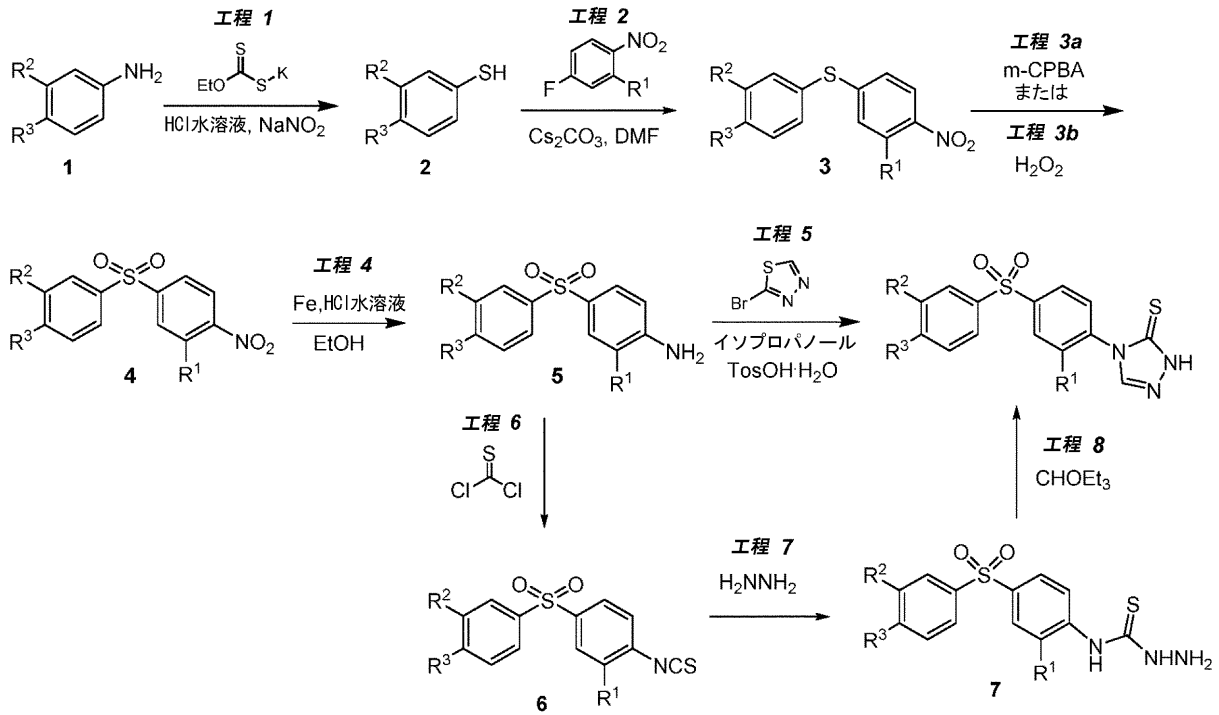
【0201】

式(I)の化合物の代表的な合成は、スキーム1および2に記載される。

10

20

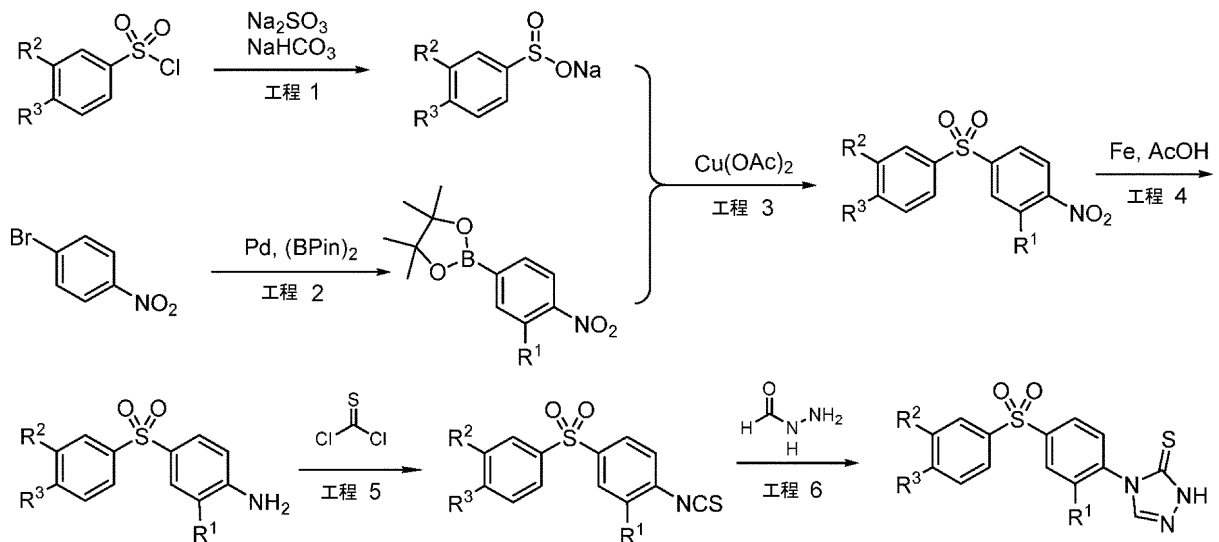
スキーム 1



10

20

スキーム 2



30

【0202】

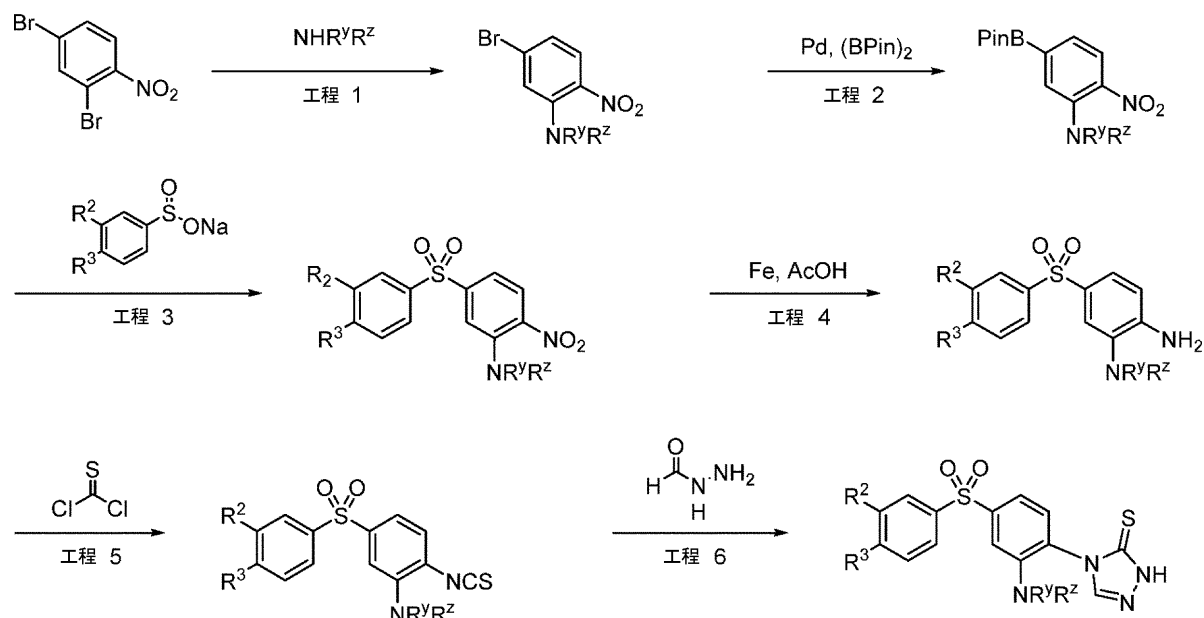
スキーム 1 および 2 において、R¹、R²、および R³ は、本明細書で定義される通りである。出発物質は、商業的供給源から、または確立された合成手順により得てもよい。

40

【0203】

スキーム 3 は、式 (I) の実施形態の化合物の一般的な合成を示す。

スキーム 3



10

【0204】

スキーム 3 において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^y 、および R^z は、本明細書で定義される通りである。

20

【0205】

特定の場合では、上記プロセスは、本開示の化合物の塩を形成する工程をさらに含む。実施形態は、本明細書に記載される他のプロセス、および本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製される生成物を対象とする。

【実施例】

【0206】

以下の実施例は、本開示を例示するために提供されるが、本開示を限定するものではない。化合物は、上記の一般的方法を使用して調製される。

【0207】

以下の化学的略語は、実施例全体を通して使用される： ACN （アセトニトリル）、 $(\text{BPin})_2$ （ビス（ピナコラート）ジボロン）、 DCM （ジクロロメタン）、 DMF （ジメチルホルムアミド）、 DMSO （ジメチルスルホキシド）、 EDTA （エチレンジアミン四酢酸）、 EtOH （エタノール）、 HPLC （高速液体クロマトグラフィー）、 IPA （イソプロピルアルコール）、 IPAc （酢酸イソプロピル）、 LCMS （液体クロマトグラフィー質量分析）、 mCPBA （メタクロロペルオキシ安息香酸）、 MeOH （メタノール）、 MTBE （メチル tert ブチルエーテル）、 THF （テトラヒドロフラン）、 2-MeTHF （2-メチルテトラヒドロフラン）、および $p\text{-TSA}$ または TsoH （p-トルエンスルホン酸）。

30

【0208】

実施例 1：インビトロイオン輸送アッセイ

OAT1 および OAT3 等の溶質担体（ SLC ）イオントランスポータータンパク質の取り込み活性に対するイオントランスポーター阻害剤の効果を決定するために、透過性支持体上で増殖させた MDCK-II 細胞の極性化（*polarized*）単層を利用したイオン輸送アッセイを使用した。 MDCK-II 細胞を、目的のトランスポーター（例えば、 OAT3 もしくは OAT1 ）を発現させるように処置したか、または対照ベクターで処置した。 MDCK-II 細胞の単層を含むドナー細胞およびレシーバー細胞の両方を含む 96 ウェル培養プレートを、5% CO_2 雰囲気中で 37℃ で維持した。 OAT1 および OAT3 媒介輸送を測定するための基質として、放射標識パラアミノ馬尿酸塩（ $[^3\text{H}]\text{-PAH}$ ）を使用し、基質の輸送を放射線測定検出によって決定した。 OAT1 媒介輸送

40

50

を $2\text{ }\mu\text{M}$ の $[3\text{H}]$ - PAH を使用してアッセイし、OAT3 媒介輸送を $10\text{ }\mu\text{M}$ の $[3\text{H}]$ - PAH を使用してアッセイした。OAT1 のプローブ基質は、 $2\text{ }\mu\text{M}$ $[3\text{H}]$ - p-アミノ馬尿酸塩であった。OAT3 のプローブ基質は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ $[3\text{H}]$ p-アミノ馬尿酸塩であった。両方のアッセイの参照阻害剤は、 $100\text{ }\mu\text{M}$ のプロベネシドであった。HBSs 中のトランスフェクトされた MDCK-II 細胞をプレインキュベーションした後、 $[3\text{H}]$ - PAH を上記の濃度で添加した。次いで、ウェルを参照阻害剤プロベネシドまたは試験化合物のいずれかで処理した。空のベクターをトランスフェクトした細胞は、追加の対照の役割を果たした。トランスポーターを発現する細胞または対照ベクターで処置した細胞について、同じ条件下で実験を行った。

【0209】

図1は、 $[3\text{H}]$ - PAH の取り込みにおける有機アニオントランスポーター3 (OAT3) に対する阻害における化合物1の用量応答曲線を示す。図2は、 $[3\text{H}]$ - PAH の取り込みにおける有機アニオントランスポーター1 (OAT1) に対する阻害における化合物1の用量応答曲線を示す。このアッセイにおいて、OAT3 に対する化合物1の効力は、OAT1 に対する効力と比較して約20倍低いことが観察された。化合物1は、 $0.62\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値でOAT3を阻害し(図1)、OAT1 に対する IC_{50} は $12.9\text{ }\mu\text{M}$ であった(図2)。

【0210】

化合物1をまた、有機アニオントランスポーター1 (OAT1)、有機カチオントランスポーター2 (OCT2)、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1 (OATP1B1)、有機アニオン輸送ポリペプチド1B3 (OATP1B3)、多剤および毒性化合物排出タンパク質1 (MATE1 / SLC47A1)、多剤および毒性化合物排出タンパク質2-K (MATE-2K)、乳癌抵抗性タンパク質 (BCRP)、p-糖タンパク質 (PGP)、ならびに尿酸トランスポーター1 (URAT1) を含むいくつかの他のイオントランスポータータンパク質に対して評価した。

【0211】

アッセイ1:

様々なトランスポータータンパク質によって媒介される輸送に対する効力について、化合物1を $0.1 \sim 100\text{ }\mu\text{M}$ の濃度範囲で研究した。インビトロ輸送アッセイ1の実験条件を以下の表に要約する。

試験システム	1. ヒトトランスポーターMATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、またはBCRPを発現するMDCK-II細胞 2. 対照ベクター(GFP)をトランスフェクトされたMDCK-II対照細胞 3. P-gp(MDR1)を発現するMDCK-II安定細胞
プローブ基質 (輸送についての 陽性対照)	1. MATE1: 10 μ M [^{14} C]-メトホルミン 2. MATE2-K: 10 μ M [^{14} C]-メトホルミン 3. OCT2: 10 μ M [^{14} C]-メトホルミン 4. OAT1: 2 μ M [^{3} H]-p-アミノ馬尿酸塩 5. OAT3: 10 μ M [^{3} H]-p-アミノ馬尿酸塩 6. OATP1B1: 2 μ M [^{3} H]-エストラジオール-17 β -D-グルクロニド 7. OATP1B3: 2 μ M [^{3} H]-CCK-8 8. BCRP: 2 μ M [^{3} H]-プラゾシン 9. P-gp: 100 nM [^{3} H]-キニジン
参照阻害剤 (阻害についての 陽性対照)	1. MATE1: 10 μ M シメチジン 2. MATE2-K: 10 μ M シメチジン 3. OCT2: 1000 μ M キニジン 4. OAT1: 100 μ M プロベネシド 5. OAT3: 100 μ M プロベネシド 6. OATP1B1: 100 μ M リファンピシン 7. OATP1B3: 100 μ M リファンピシン 8. BCRP: 1 μ M Ko143 9. P-gp: 3 μ M エラクリダール(elacridar)
試験試料濃度	0, 0.3, 1, 3, 10, 30, および100 μ M、溶解が許容される
プレインキューベーション時間 (min)	OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、およびOATP1B3については15 ; MATE1、MATE2-Kについては20 ; BCRPおよびP-gpについては30
インキュベーション時間 (min)	MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、およびOATP1B3については5 BCRPおよびP-gpについては90

10

20

30

【 0 2 1 2 】

表 1 A は、アッセイ 1 での、これらのイオントランスポータータンパク質のそれぞれに対する化合物 1 の阻害活性を要約する。

【 0 2 1 3 】

【表 1 A】

トランスポーター	IC ₅₀ (μM)
OAT1	12.9
OAT3	0.622
OCT2	>100
OATP1B1	14.6
OATP1B3	51.2
MATE1	30.3
MATE2-K	75.8
BCRP	51.5
PGP	37.1

10

20

【0214】

アッセイ 2 :

様々なトランスポータータンパク質によって媒介される輸送に対する効力について、化合物 1 を 0.1 ~ 10 μM の濃度範囲で研究した。インビトロ輸送アッセイ 2 の実験条件を以下の表に要約する。

試験システム	1. ヒトトランスポーターOAT3またはURAT1を発現するMDCK-II細胞 2. #1に列挙されるトランスポーターの対照細胞として対照ベクター (GFP) をトランスフェクトされたMDCK-II
プローブ基質 (輸送についての 陽性対照)	1. OAT3: 10 μM [³ H]-p-アミノ馬尿酸塩 2. OAT3: 100 nM [³ H]-エストロン-3-サルフェート 3. URAT1: 20 μM [¹⁴ C]-尿酸
参照阻害剤 (阻害についての 陽性対照)	1. OAT3: 100 μM プロベネシド 2. OAT3: 100 μM プロベネシド 3. URAT1: 10 μM ベンズブロマロン
試験試料濃度	OAT3評価(上記1および2)では、0、0.03、0.1、0.3、1、3、および10 μM URAT1評価(上記3)では：0、0.03、0.1、0.3、1、3、および10 μM
プレインキューベーション時間 (min)	30
インキューベーション時間 (min)	5

30

40

【0215】

表 1 B は、アッセイ 2 での、これらのイオントランスポータータンパク質のそれぞれに対する化合物 1 の阻害活性を要約する。

【0216】

【表 1 B】

トランスポーター	IC ₅₀ (μM)
OAT3 (基質: PAH)	0.252
OAT3 (基質: E3S)	0.891
URAT1	>10

10

【0217】

さらなるアッセイでは、いくつかの他の化合物（化合物 2、3、および 4 を含む）の効果は OAT3 に対して評価した。OAT3 媒介輸送を測定するための基質としてパラアミノ馬尿酸塩（PAH）およびエストロン-3-サルフェート（E3S）を使用して、上記と同様の手順を使用してアッセイを行った。目的のトランスポーターを発現する細胞（ヒトトランスポーター OAT3 を発現する MDCK-II 細胞）およびトランスポーターを発現しない対照細胞（対照ベクター（GFP）をトランスフェクトした MDCK-II）を使用して、輸送研究を行った。MDCK-II 細胞を 96 ウェル細胞培養プレート中で増殖させ、細胞プレートを輸送実験の開始前に 5% CO₂ 雰囲気中で 37℃ で維持した。低グルコースおよび 10% FBS を含む DMEM 中で MDCK-II 細胞を維持した。最大 40 の継代の細胞を、トランスフェクションの約 24 時間前に、96 ウェルのトランスウェル膜プレートに 60 K ± 10 K 細胞/ウェルで播種する。トランスフェクションの約 48 時間後に輸送アッセイを行った。放射性標識パラアミノ馬尿酸塩（[3H]-PAH）およびエストロン-3-サルフェート（E3S）を、OAT3 媒介輸送を測定するための基質として使用し、基質の輸送を放射線測定検出によって決定した。プロベネシドを参照阻害剤として使用した。輸送試験試料を 3 重で実施した。

20

【0218】

取り込みアッセイについて、各 SLC トランスポーターによる基質の正味トランスポーター媒介取り込み速度（V）を以下のように計算した。

30

トランスポーター媒介取り込み速度（pmol/分/cm²）=（（トランスポーターを発現する細胞中の細胞蓄積）-（対照細胞中の平均細胞蓄積））/インキュベーション時間

【0219】

阻害パーセントは、試験試料または参照阻害剤の存在下でのトランスポーター媒介取り込み速度を、ビヒクル対照の存在下でのトランスポーター媒介取り込み速度で除すことによって計算した。

阻害パーセント = 100 - (100 × (トランスポーター媒介取り込み速度)_{阻害剤} / (トランスポーター媒介取り込み速度)_{ビヒクル対照})

【0220】

40

取り込みアッセイでは、ビヒクル対照および阻害剤を用いて、プローブ基質のトランスポーター媒介取り込み速度または ATP 依存性輸送速度の間で、対応のない t 検定を用いた統計分析を行った。p 値 < 0.05 を統計学的に有意であるとみなした。

【0221】

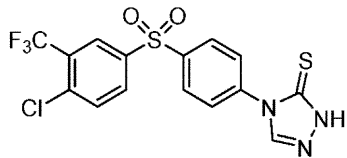
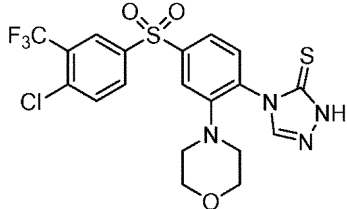
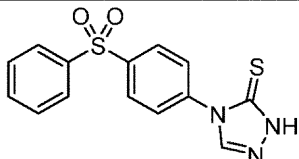
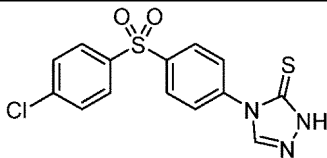
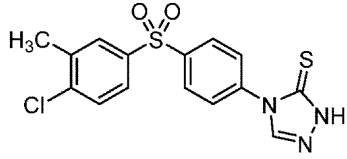
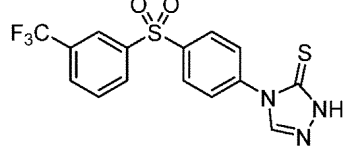
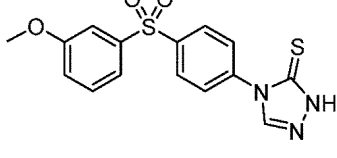
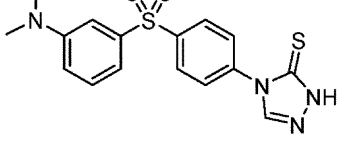
表 2 は、プローブ基質 PAH（p-アミノ馬尿酸塩）または E3S（エストロン-3-サルフェート）の取り込みにおける OAT3 に対するこれらの化合物の阻害活性を要約する。阻害パーセント値は、10 μM の PAH 濃度を用いて、1 μM の単一濃度の化合物を試験することによって決定した。データは、三重の試料の平均および標準偏差を表す。IC₅₀ 値は、0.03 ~ 10 μM の化合物濃度範囲および 10 μM の PAH または 0.1 μM の E3S のプローブ基質濃度を用いた濃度応答曲線によって計算した。様々な濃度で

50

の阻害パーセントを三重で実施し、G r a p h P a d P r i s mを使用して非線形回帰によって IC_{50} 値を決定した。

【 0 2 2 2 】

【表 2】

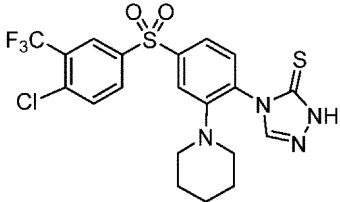
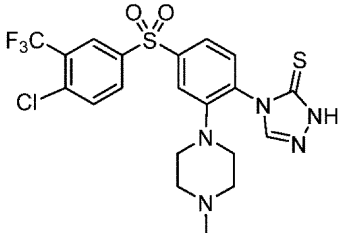
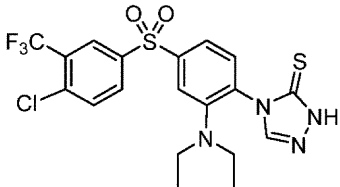
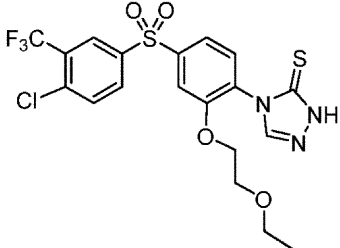
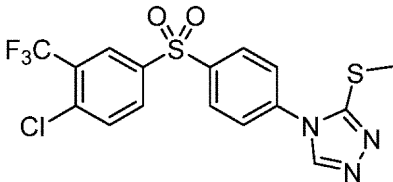
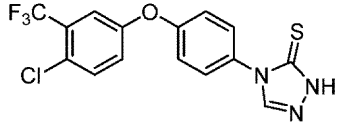
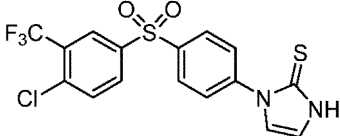
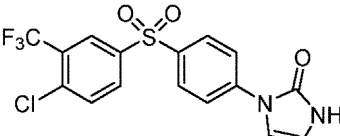
化合物	構造	OAT3 阻害		
		基質 = PAH (IC ₅₀)	基質 = E3S (IC ₅₀)	1 μM での 阻害% (PAH)
1		0.252 μM	0.891 μM	80.3% ± 5.91
2		1.36 μM	1.90 μM	48.0% ± 7.53
3		N.D.	N.D.	33.1% ± 12.9
4		N.D.	N.D.	76.3% ± 5.68
5		N.D.	N.D.	86.5% ± 7.89
11		N.D.	N.D.	58.6% ± 4.77
12		N.D.	N.D.	48.4% ± 9.05
15		N.D.	N.D.	60.1% ± 1.58

10

20

30

40

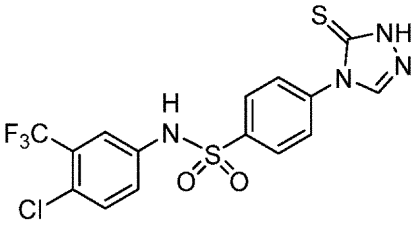
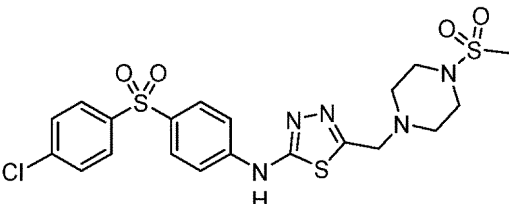
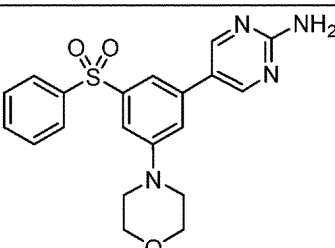
19		N.D.	N.D.	43.0% ± 2.49
20		N.D.	N.D.	17.2% ± 16.7
21		N.D.	N.D.	48.2% ± 2.01
22		N.D.	N.D.	79.5% ± 1.25
26		7.67 μM	8.63 μM	9.78% ± 3.81
30		N.D.	N.D.	86.3% ± 11.1
31		N.D.	N.D.	-1.05% ± 5.92
32		N.D.	N.D.	-9.18% ± 7.51

10

20

30

40

33		N.D.	N.D.	94.1% ± 4.23
X1		> 30 μM	> 30 μM	N.D.
X2		> 30 μM	> 30 μM	N.D.

N.D.=未決定

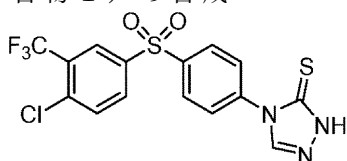
【0223】

実施例2：脳および血漿中の生体活性内因性代謝産物のレベルに対するOAT3阻害剤の効果

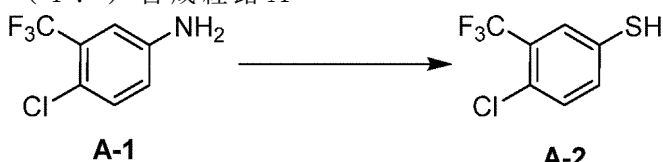
脳および血漿中の生体活性内因性代謝産物のレベルに対する化合物1の効果を評価した。図3Aは、50mg/kgの化合物1を投与した(p.o.)マウスの総脳ホモネート中の尿酸の濃度を示す。図3Bは、50mg/kgの化合物1を投与した(p.o.)マウスの血漿中の尿酸の濃度を示す。図4Aは、50mg/kgの化合物1を投与した(p.o.)マウスの脳におけるDHEASの濃度を示す。図4Bは、50mg/kgの化合物1を投与した(p.o.)マウスの血漿中のDHEASの濃度を示す。図5Aは、50mg/kgの化合物1を投与した(p.o.)マウスの脳におけるDHEAの濃度を示す。図5Bは、50mg/kgの化合物1を投与した(p.o.)マウスの血漿中のDHEAの濃度を示す。

【0224】

実施例3：4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(化合物1)の合成



(I.) 合成経路A



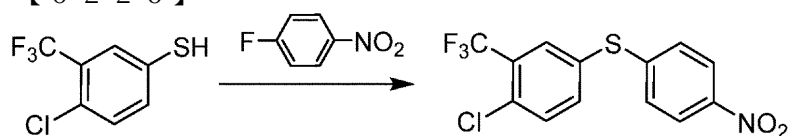
工程1：HCl(750mL)およびH₂O(750mL)中の4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(500g、2.56mol)の混合物に、温度を5℃未満

に保ちながら、250 mL の水中の NaNO_2 (194 g、2.81 mol) の溶液を滴下して添加した。混合物を 0～5℃ で 30 分間攪拌した。1 L の水中のエトキシカルボチオイルスルファニルカリウム (492 g、3.07 mol) の溶液を 0～5℃ で滴下して添加し、混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (1 L、3 回) で抽出した。有機物層を食塩水 (1 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、*o*-エチル [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニルメタンチオエート (600 g、粗製物) を褐色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。

【0225】

EtOH (2 L) および H_2O (200 mL) 中の *o*-エチル [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニルメタンチオエート (600 g、2 mol) の混合物に、KOH (470 g、8.38 mol) を添加した。混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。LCMS は、所望の化合物を示した。EtOH を蒸発させて褐色の残渣を得て、これを H_2O (2 L) に溶解し、1:1 の MTBE/石油エーテル (1 L、3 回) で抽出した。水層を濃縮 HCl で pH=1 に調整し、酢酸エチル (1 L、2 回) で抽出した。有機物層を塩水 (1 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール (480 g、粗製物) を褐色油状物として得た。

【0226】



A-2

A-3

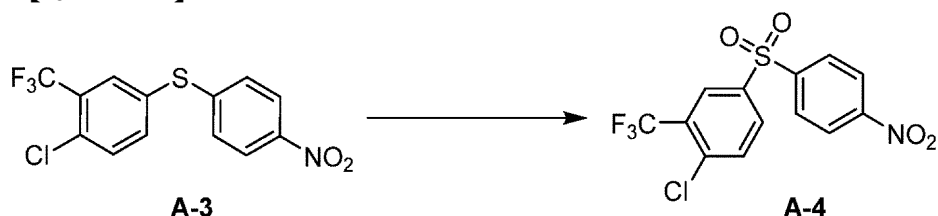
工程 2: DMF (3 L) 中の 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール (480 g、2.26 mol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (1.15 kg、3.53 mol) および 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (300 g、2.12 mol) を添加した。混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を 3 L の水に添加し、酢酸エチル (1 L×3) で抽出した。有機層を 2 L の食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-ニトロフェニル)スルファン (640 g、粗製物) を褐色固体として得た。

^1H NMR:

(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.13-8.16 (m, 2H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.27-

7.29 (m, 2H).

【0227】



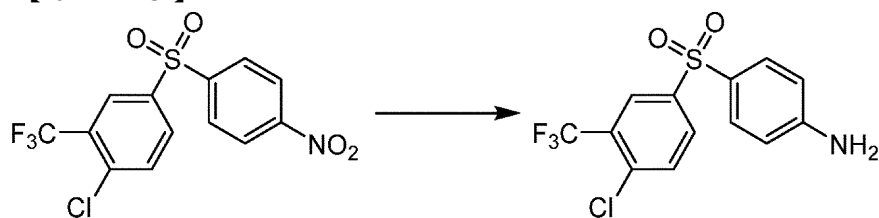
A-3

A-4

工程 3 a: DCM (3.5 L) 中の A-3 (640 g、1.93 mol) の混合物に、mCPBA (822 g、4.05 mol、80% 純度) を 20℃ で添加した。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。混合物を、4 L の H_2O 中の Na_2SO_3 (100 g、0.79 mol) および Na_2CO_3 (250 g、2.36 mol) の溶液に添加し、20℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を所望の化合物として収集した。さらに、水層を DCM (2 L×2) で抽出し、合わせた有機層を蒸発させて褐色固体を得て、これを酢酸エチル (2 L) でスラリー状にして、A-4 (475 g、収率 67%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.33-8.42 (m, 6H), 8.03-8.05 (m, 1H).

【0228】



A-4

A-5

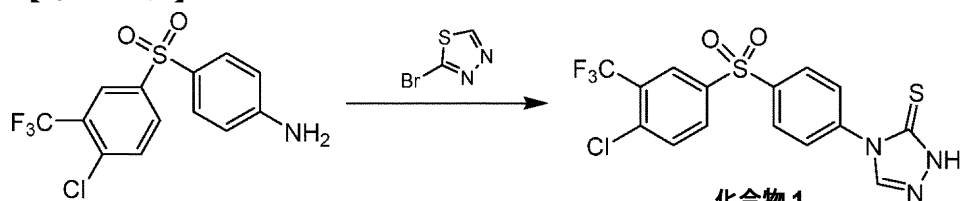
工程4：EtOH（1.25 L）およびH₂O（1.25 L）中のA-4（450 g、1.23 mol）の混合物に、HCl（15 mL）を添加した。混合物を70℃に加熱した。Fe（140 g、2.46 mol）を添加し、混合物を70℃で3時間攪拌した。混合物を濾過し、EtOHを蒸発させた。残りの水溶液をDCM（0.5 L×3）で抽出し、有機層を蒸発させて固体（粗生成物）を得た。固体をDCM（1 L×3）に溶解し、濾過した。溶媒を蒸発させて、所望の化合物を得た。合わせたA-5（200 g、収率48%）を土黄色（earth yellow）固体として得た。

10

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H),

7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H).

【0229】



A-5

化合物1

20

工程5：イソプロパノール（1.20 L）中のA-5（100 g、298 mmol）の混合物に、2-ブロモ-1,3,4-チアジアゾール（49.2 g、298 mmol）およびTsOH・H₂O（8.50 g、44.7 mmol）を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗製物をシリカゲル（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1～0／1、0～10% 0.5 M NH₃・H₂O／MeOH（DCM中））上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体を得て、これをMeOH（300 mL）、MTBE（500 mL）、およびH₂O（500 mL）からスラリーとし、次いで真空中で乾燥させて、化合物1（20 g、収率8%）を白色固体として得た。

30

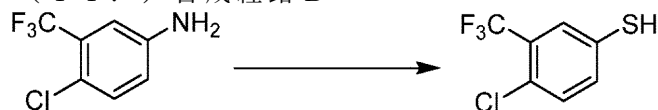
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14.07 (s, 1H), 8.77 (s,

1H), 8.42–8.32 (m, 2H), 8.32–8.25 (m, 2H), 8.03 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 3H).

LCMS ES+ (*m/z*), 420.0 (*M*+1)+, Clパターンが見出された。

【0230】

(ii.) 合成経路 B



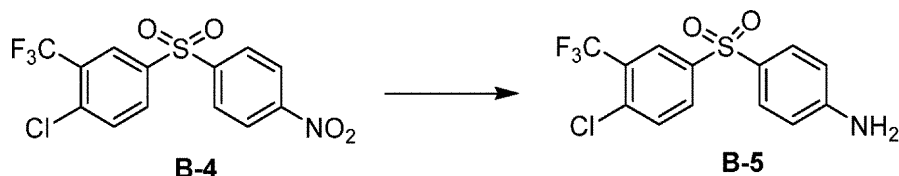
B-1

B-2

40

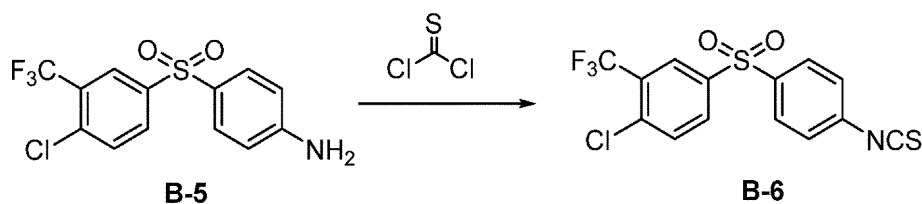
工程1：メカニカルスターラーおよび温度計を備えた1 L丸底フラスコに、60 mLの濃塩酸、60 mLの水、および4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン（19.5 g、0.1 mol）を添加した。混合物を加熱して溶解を促進し、次いで、氷水浴中で0℃未満に冷却した。内部温度を5℃未満に維持しながら、10 mLの水中の亜硝酸ナトリウム（7.6 g、0.11 mol）の溶液を滴下して添加し、混合物を5℃で30分間攪拌した。次いで、混合物を30 mLの水中のエチルキサントゲン酸カリウム（

50



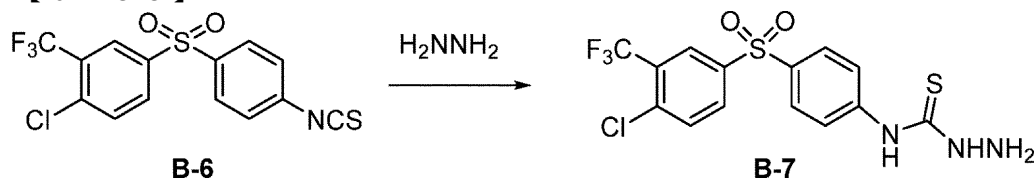
工程 4：5 滴の濃 HCl を、水（100 mL）およびエタノール（100 mL）中の鉄粉（16 g、0.29 mol）の混合物に添加した。混合物を加熱還流しながら、1-クロロ-4-（4-ニトロフェニルスルホニル）-2-（トリフルオロメチル）ベンゼン（26.4 g、0.072 mol）を添加した。薄層クロマトグラフィーモニタリングをしながら（1：5 酢酸エチル／石油エーテル）、反応混合物をさらに 1 時間還流し続けた。反応が完了したら、温かい混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。濾液の pH を 2 N NaOH で 10 に調整し、水相を酢酸エチル（100 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（0～15% 酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）アニリンを白色固体（19.4 g、79%）として得た。

【0234】



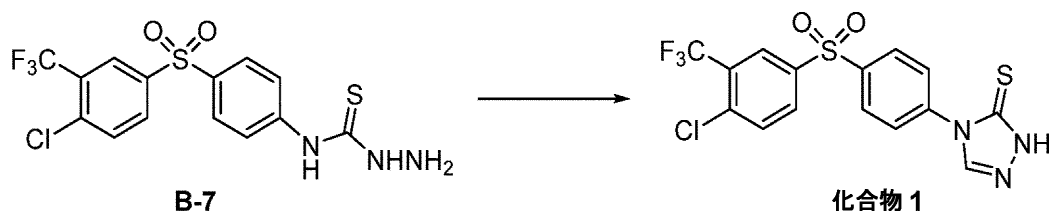
工程 6：チオホスゲン（6.6 g、0.057 mol）を、ジクロロメタン中の 4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）アニリン（19.2 g、0.057 mol）および重炭酸ナトリウム（13.4 g、0.13 mol）を含む水の 2 相溶液に 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応が完了したら、有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾燥させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～50% 酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、1-クロロ-4-（4-イソチオシアネートフェニルスルホニル）-2-（トリフルオロメチル）ベンゼン（11.5 g、53%）を黄色固体として得た。

【0235】



工程 7：ヒドラジン水和物（5.2 g、0.058 mol）を、1-クロロ-4-（4-イソチオシアナトフェニルスルホニル）-2-（トリフルオロメチル）ベンゼン（11 g、0.029 mol）のエタノール（60 mL）溶液に 0℃ で滴下して添加した。4 時間後、反応混合物を水（100 mL）で希釈し、ジクロロメタン（50 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 N-（4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）フェニル）ヒドラジンカルボチオアミド（8.4 g、70%）を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0236】



工程 8：N－（４－（（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）フェニル）ヒドラジンカルボチオアミド（８．２ｇ、０．０２ｍｏｌ）をトリエトキシメタン（５０ｍＬ）で１４５℃で３時間処理した。水（１００ｍＬ）を添加し、混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、表題化合物（５．４ｇ、６４％）を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.07 (s, 1H), 8.77 (s,

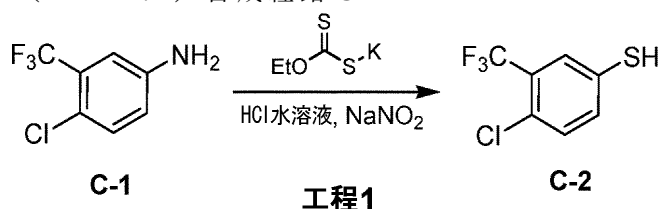
1H), 8.41－8.32 (m, 2H), 8.32－8.25 (m, 2H), 8.06－8.00 (m, 3H).

LCMS ES+ (m/z)、420.0 ($M+1$)⁺、C1パターンが見出された。図 6 Bは、経路 Bを介して合成される $\text{DMSO}-d_6$ 中の化合物 1（400 MHz）の 2D

NOESYスペクトルを示す。図 6 Cは、経路 Bを介して合成される $\text{DMSO}-d_6$ 中の化合物 1（500 MHz）の 2D NOESYスペクトルの拡大を示す。NOESYスペクトルは、式 1 の R^1 に対応する、トリアゾールチオン CH とフェニル CH との間の n O e 結合を示す。

【0237】

(iii.) 合成経路 C



工程 1：250 mL のジャケット付きフラスコは磁気スターラーを備えた。フラスコに濃 HCl （25 mL、0.30 mol、3.0 当量）および水（98.2 mL）を充填した。4－クロロ－３－（トリフルオロメチル）アニリン（20.0 g、0.10 mol、1.0 当量）を溶解し、25℃でフラスコに添加した。混合物を 50℃に加熱し、50℃で 30 分間攪拌した。混合物を 0～5℃に冷却した後、0～5℃の温度を維持しながら、12 mL の水中の NaNO_2 （7.6 g、0.11 mol、1.1 当量）の溶液を 30 分間にわたって滴下して添加した。 NaNO_2 の添加を完了した後、混合物を 0～5℃で 1 時間攪拌した。

【0238】

第 2 の反応フラスコにエチルキサントゲン酸カリウム（20.8 g、0.13 mol、1.3 当量）、続いて水（80 mL）を充填した。20 分間攪拌した後、トルエン（80 mL）を添加し、続いて第 1 の反応フラスコからのジアゾニウム塩を 3 時間にわたって 19～23℃で滴下して添加した。添加完了後、混合物を 20℃で 2 時間攪拌した。水相を有機相から分離し、20 mL のトルエンで 3 回抽出した。有機相を合わせ、水（10 mL、4 回）で洗浄し、次いで、窒素を 30 分間バブリングすることによって脱気した。

【0239】

第 3 のフラスコに EtOH （63.2 g）、水（10 mL）および KOH （23.0 g、0.41 mol、4.1 当量）を充填した。エタノール性 KOH 溶液を窒素を混合物を通して 30 分間バブリングすることによって脱気した。 KOH 溶液を、不活性窒素雰囲気下で 75～82℃に加熱した。第 2 の反応容器からのトルエン溶液を、不活性窒素雰囲気

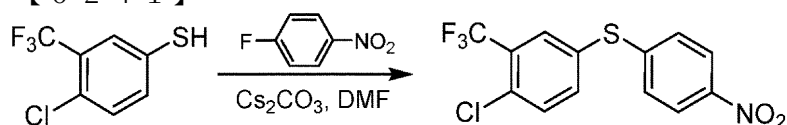
下で2時間にわたって75～82℃で脱気エタノールKOH溶液に添加した。添加後、混合物を78℃で3.5時間攪拌した。

【0240】

混合物を45℃で1.5～2Vに蒸留した。追加のトルエン(60mL、N₂パージ)を混合物に添加した後、45℃で1.5～2Vに再び蒸留し、トルエン(20mL、N₂パージ)を添加した。水(80mL、N₂パージ)を反応フラスコに添加し、水相をトルエンから分離した。水相を20mLのトルエンで3回洗浄した。水相を10℃に冷却し、pHを10～15℃で濃HCl(32.0mL)でpH<1に調整した。混合物を窒素で20分間パージし、20℃に温めた。MTBE(40mL、N₂パージ)を窒素雰囲気下で添加した。有機相および水相を分離した。水相をMTBE(40mL、N₂パージ)で3回抽出した。有機MTBE相を合わせ、水(10mL、N₂パージ)で3回洗浄した。HPLCによって、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオールのアッセイ収率は64.5%であった。次いで、大気圧下で60℃で蒸留することによって、生成物をMTBEからアセトニトリルに相移した。アセトニトリル(50mL)を添加し、混合物を大気圧下で80℃で蒸留した。追加のアセトニトリル(40mL)を添加して、残留MTBEを有しない4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオールを得た。

10

【0241】



20

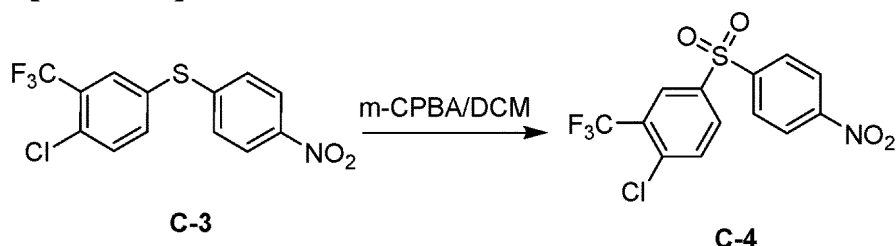
C-2

C-3

工程2: MeCN(1116mL)中の60.0gの4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール(0.285mol、1.0eq.)の混合物に、Cs₂CO₃(195.0g、0.60mol、2.1当量)および1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(52.3g、0.37mol、1.3当量)を添加した。混合物を80℃で11時間攪拌し、25～30℃に冷却し、濾過した。濾過ケーキをアセトニトリル(120mL×2)ですすいだ。アセトニトリル溶液を減圧下で60～120mLに濃縮し、温度を45℃未満で維持した。ジクロロメタン(1116mL)および15% NaCl(1600mL)を溶液に添加した。混合物を20～30℃で30分間攪拌し、有機層を分離した。有機層を5重量%のNaCl溶液でさらに2回洗浄した。温度を45℃未満に維持しながら有機層を減圧下で480～600mLに濃縮した。ジクロロメタン(560mL)を溶液に添加し、有機層を480～600mLまで再び濃縮して、DCM中の(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-ニトロフェニル)スルファンの溶液を得て、これを次の工程で直接使用した。

30

【0242】



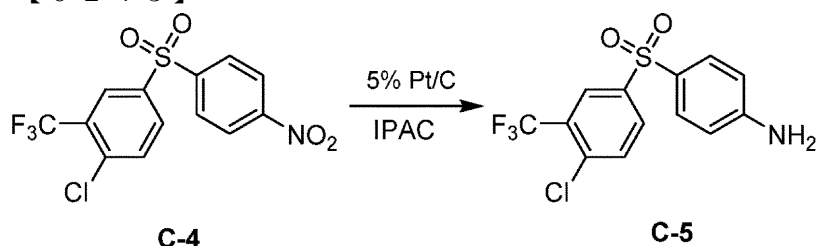
40

工程3: 追加のDCM(340mL、20体積)を、工程2の(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-ニトロフェニル)スルファン(17.0g、50.9mmol、1.0当量)のDCM(8.5体積)溶液に添加した。混合物を33～37℃に加熱し、0.5時間攪拌した後、m-CPBA(31.0g、152.8mmol、3.0当量、85重量%)を33～37℃で少量ずつ添加した。混合物を33～37℃で4時間攪拌し、次いで20～30℃に冷却した。混合物に、16重量%のNa₂SO₃水

50

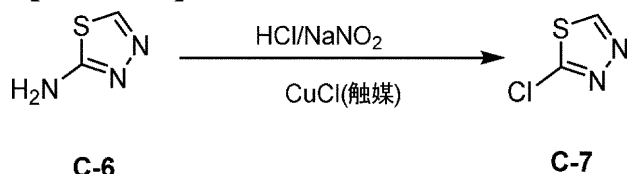
溶液（146.2 g、8.6 X）、および16% Na_2CO_3 水溶液（146.2 g、8.6 X）を、温度を30℃未満に維持しながら添加した。混合物を20～30℃で1時間攪拌した。有機層を分離し、10重量% NaCl 溶液（51.0 g、3 X）で洗浄し、45℃未満の減圧下で3～5体積に濃縮した。IPAc（15体積）を添加し、溶液を45℃未満の減圧下で6～8体積に濃縮した。IPAc（15体積）を混合物に2回添加した後、溶液を45℃未満で減圧下で再び6～8体積に濃縮した。IPAc（28体積）を添加し、混合物を攪拌しながら60℃に加熱し、透明な溶液を得た。溶液を1～2時間攪拌しながら55℃に冷却した。溶液を55℃未満の減圧下で3～5体積に蒸留した。混合物を2時間45℃に冷却した。MTBE（11体積）を混合物に添加し、混合物を45℃でさらに1～2時間攪拌した。混合物を11時間で-10℃に冷却し、-10℃でさらに4.5時間エイジングした。混合物を濾過し、湿ったケーキをIPAc/MTBE=1/4（4体積）で2回洗浄した。湿ったケーキを45℃未満の減圧下で1時間乾燥させて、1-クロロ-4-（（4-ニトロフェニル）スルホニル）-2-（トリフルオロメチル）ベンゼン（19.5 g、アッセイ収率99.7%）をオフホワイト色の固体（純度97.5%）として得た。

【0243】



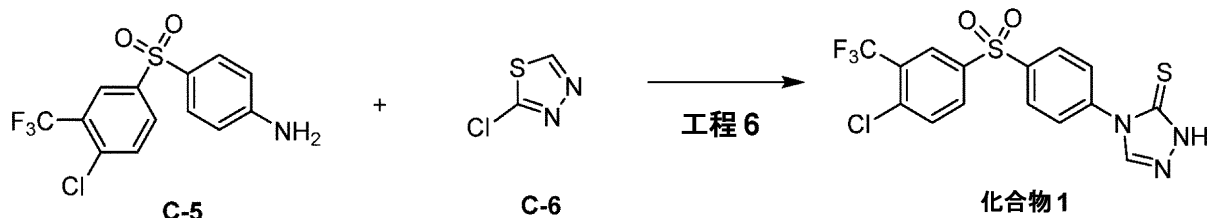
工程4：1-クロロ-4-（（4-ニトロフェニル）スルホニル）-2-（トリフルオロメチル）ベンゼン（20.0 g、54.7 mmol）およびIPAc（200 mL）を1.0 Lの高圧容器に添加した。容器をパージし、 Ar_2 で脱気し、 N_2 保護下で5% Pt/C（800 mg）を充填し、パージし、 H_2 で脱気し、混合物を65℃で18時間0.5 MPa（72.5 psi） H_2 雰囲気攪拌した。その期間にわたって水素圧力を0 MPaに枯渇させ、容器に H_2 を0.5 MPaで再充填し、65℃で14時間維持した。混合物を冷却し、セライトを通して濾過し、IPAc（50 mL×2）で洗浄し、溶媒を蒸留して、淡黄色固体（18.0 g、粗収率98.5%）を得た。

【0244】



工程5：30℃で1,3,4-チアジアゾール-2-アミン（5.0 g、49.4 mmol）を含むフラスコに、30 mLのHCl（30 g、36.5%水溶液、300 mmol）、続いて25 mLの H_2O を添加した。溶液を0℃に冷却して懸濁液を得た。 CuCl （0.5 g、4.9 mmol）を0℃で添加した。 H_2O （50 mL）中の NaNO_2 （3.4 g、49.4 mmol）の溶液を30分間にわたって0℃でゆっくりと添加し、反応混合物を0～5℃で2.5時間攪拌した。IPAc（100 mL）を添加し、反応物を10% NaHSO_3 （60 mL）でクエンチした。 NaHCO_3 （25 g、固体）をpH=6～7にゆっくりと添加し、有機層を分離した。水層をIPAc（100 mL×2）で抽出した。有機層を合わせ、10% EDTA（50 mL×4）および H_2O （100 mL）で洗浄した。合わせたEDTA水層および H_2O 層をIPAc（100 mL）で抽出した。合わせた有機IPAc抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、IPAc（100 mL）に再溶解し、真空中で蒸発させて（2 x）、粗生成物（4.0 g）を淡黄色油状物として得た。油状物を5℃で最大12時間保存した。

【0245】



工程6：4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)アニリン(7.0g、20.9mmol)およびIPA(93mL)を30℃で反応容器に添加して、懸濁液を得た。p-TSA・H₂O(595mg)を添加し、反応混合物を80～85℃に加熱した。IPA(20mL)中の2-クロロ-1,3,4-チアゾール(4.6g、38.2mmol)を80～85℃で5時間にわたって添加し、添加が完了した後、混合物を1時間攪拌した。混合物を30℃に冷却し、15時間放置した。反応混合物を濃縮乾燥させた。MTBE(50mL)を添加し、混合物を30℃で2時間攪拌し、濾過した。MTBE層を保持し、アッセイ収率(3%、32g×3%=1.0g)による1.0gの4-((4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン)を含んだ。濾過ケーキを100mLの2-MeTHFに注ぎ、飽和NaHCO₃を添加してpH=7～8とした。2-MeTHF層のアッセイ収率は、4.1g(102g×4%=4.1g)の4-((4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン)を示した。アッセイ収率による総重量=5.1g、収率58%。

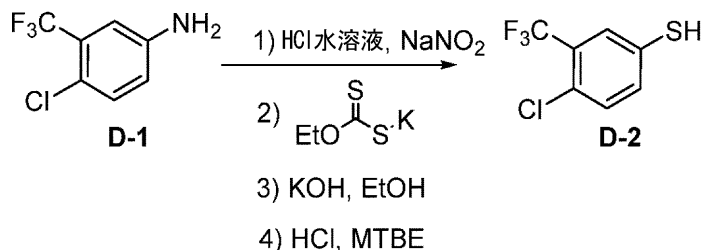
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.09 (s,

1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 – 8.35 (m, 2H), 8.30 – 8.28 (m, 2H), 8.03 (m, 3H).

LCMS ES+(*m/z*)、420.0 (*M*+1)+、Clパターンが見出された。化合物1の¹H NMRスペクトルを図6Aに示す。図6Dは、経路Cから合成した、DMSO-*d*₆(400MHz)中の化合物1の2D NOESYスペクトルを示す。NOESYスペクトルは、式1のR¹に対応する、トリアゾールチオンCHとフェニルCHとの間の*nOe*カップリングを示す。図6Eは、DMSO-*d*₆(400MHz)中の化合物1のHMBCを示し、トリアゾールチオンCHと、トリアゾールチオンに連結した芳香族炭素と、の間の相関を示す。

【0246】

(iv.) 合成経路D

工程1

工程1：精製水(178kg)を反応容器に充填し、続いて濃HCl(216kg)および4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(60.55kg、1.0当量)を充填した。混合物を45～55℃に加熱し、5時間攪拌し、次いで-5～5℃で冷却した。38kgの水中のNaNO₂(25.65kg)の溶液を、-5～5℃で1～2時間にわたって滴下して添加した。添加後、混合物を0～5℃で2時間攪拌した。溶液(528.2kg)およびO-エチルカルボノジチオエートカリウム(63.5kgのジチオ炭酸O-エチルカリウムおよび242kgの精製水)の水溶液を、トルエン(211.6kg、4V)および0.5体積の精製水を含む反応器に15～25℃で2～6時間にわたっ

て同時に添加した。得られた混合物を 20℃で 5～12 時間攪拌した。層を分離し、水相をトルエン (112 kg) で抽出した。有機層を合わせ、精製水で 3 回洗浄した。

【0247】

エタノール (208 kg) および水 (32 kg) を第 2 の反応容器に充填し、続いて KOH (71 kg) を充填した。混合物を N₂ 保護下で 75～82℃に加熱した。抽出からのトルエン溶液を、N₂ 保護下で 75～82℃で 5 時間にわたって添加した。混合物を 78℃で 5 時間攪拌した。次いで、混合物を 45℃以下の内部温度で 2～4 体積に蒸留し、再びトルエン (169 kg) で蒸留して、EtOH を除去した。精製水 (250 kg) を攪拌しながら容器に充填し、トルエン相を分離し、水層を 2 体積のトルエンで 2 回洗浄して、生成物が豊富な水層を得た。

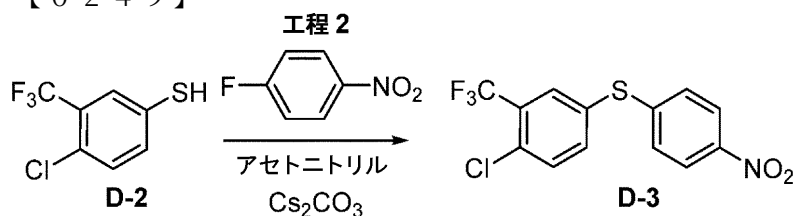
10

【0248】

水層を 0～10℃に冷却し、N₂ で 2 時間バージし、窒素で促進した 6N HCl (2.0～5.0X) を 0～10℃で pH が 1～2 の間になるまで滴下して添加した。混合物を 0～10℃で 1 時間攪拌した。得られた混合物を 0～10℃で 1 時間攪拌し、次いで MTBE (250 kg) で抽出し、これをまた、N₂ で 2 時間バージした。有機層を分離し、精製水で 2 回 (2×268 kg) 洗浄し、得られた有機層をさらなる処理のために保管した。36.6 kg の 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール (D-2) を MTBE 溶液として得た。生成物は、モノマーおよび二量体の混合物であり、収率 55.5% であった。

【0249】

20

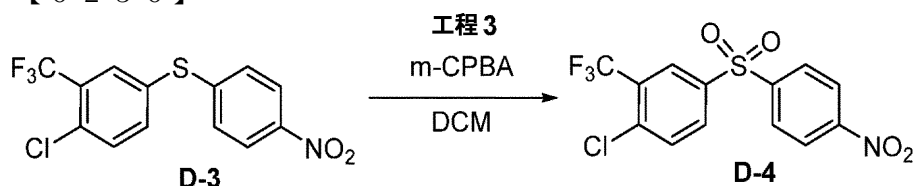


工程 2：MTBE (3 体積) 中の D-2 および二量体 (34.1 kg、158.8 kg × 21.5 重量%、1.0 当量) の混合物を反応容器に充填した。アセトニトリル (482 kg、18.6 体積)、続いて Cs₂CO₃ (157 kg、3.0 当量) および 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (29.6 kg、1.3 当量) を添加した。混合物を 60～65℃に加熱し、その温度で 57 時間攪拌した。混合物を 20～30℃に冷却した。セライト (37 kg) を添加し、1～3 時間攪拌した後、混合物を濾過し、アセトニトリル (163 kg) で洗浄した。アセトニトリル溶液を真空下で 45℃未満で 6～7 体積に濃縮した。次いで、透明な溶液が達成されるまで、混合物を 40～45℃で 0.5～1 時間攪拌した。混合物を 1～2 時間にわたって 25～30℃に冷却し、次いでさらに 0.5～1 時間攪拌した。D-3 (96 g) の種子結晶を添加し、混合物を 1～2 時間攪拌した。水 (136 kg) を 7 時間にわたって滴下して添加し、混合物を 25～30℃で 10～20 時間攪拌し続けた。混合物を遠心分離し、得られたケーキを 104 kg の ACN/H₂O (6:4 体積) で 2 回洗浄した。湿ったケーキを 50～60℃で 24 時間乾燥させて、40.4 kg の (4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) (4-ニトロフェニル) スルファン (D-3) を 74.4% の単離収率で得た。

30

40

【0250】



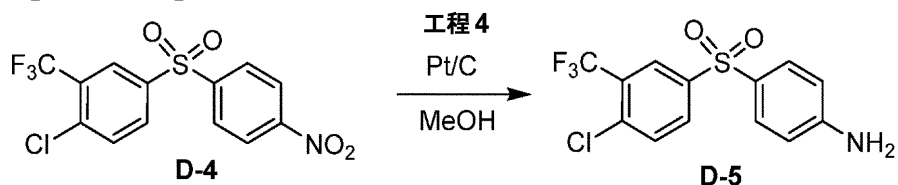
工程 3：DCM (1480 kg) を反応容器に充填し、続いて 40.4 kg の D-3 を充填した。混合物を 33～37℃に加熱した。MCPBA (3×20.6 kg) を 33～37℃で少量ずつ添加し、添加間に 20～30 分間攪拌した。添加が完了した後、反応物

50

を 33～37℃で 3～5 時間攪拌した。20～30℃に冷却した後、16 重量%の Na_2SO_3 水溶液 (344 kg) および 16% Na_2CO_3 水溶液 (342 kg) を添加した。混合物を 1～2 時間攪拌し、次いで DCM (342 kg) で抽出した。有機層を分離し、7 重量%の Na_2SO_4 (134 kg) の水溶液で 2 回洗浄した。反応容器の壁を DCM (114 kg) で側面をすすぐことにより清潔に保ちながら、有機層を 35℃未満の減圧下で 3～4 体積に濃縮した。MTBE (322 kg) を添加し、混合物を 40～50℃で 1～2 時間攪拌し、5～10℃に冷却し、5～10℃で 4～6 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、溶媒 (DCM:MTBE=1:3, 118 kg) および MTBE (156 kg) および DCM (66 kg) に再懸濁させた。5～10℃で 1～2 時間攪拌した後、沈殿物を濾過し、溶媒 (DCM:MTBE=1:3, 38 kg) で洗浄した。濾過ケーキを真空下で 40～45℃で 8～12 時間乾燥させ、39.87 kg (収率 91.4%) の 1-クロロ-4-((4-ニトロフェニル)スルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (D-4) を得た。

10

【0251】

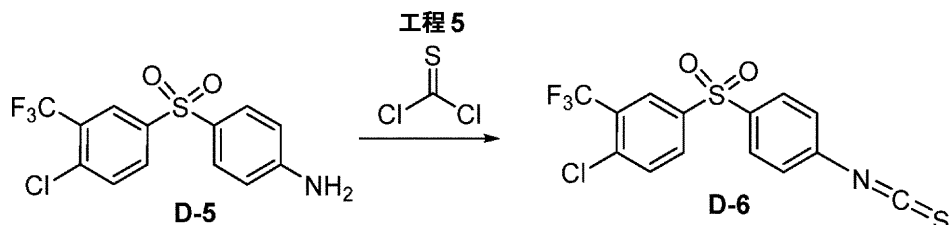


工程 4: Pt/V/C (2.9 kg) を、THF (198 kg) および MeOH (126 kg) 中の D-4 (38.4 kg) を含む反応容器に添加した。反応容器を排気し、窒素で 3 回再充填し、次いで排気し、水素で 3 回再充填した。温度を 60℃に調節し、反応物を H_2 (0.3～0.4 MPa) 下で 17 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、THF (97 kg) で洗浄した。濾液を 2～3 体積に濃縮した。溶媒をメタノールの添加 (120 kg) によって交換し、2～3 体積に濃縮した (3 回繰り返した)。メタノール (64 kg) を反応容器に添加し、0.5～1 時間攪拌しながら温度を 60℃に調整した。温度を 55℃に低下させ、D-5 の種子結晶 (0.04 kg) を添加した。混合物を 50～60℃で 5 時間攪拌し、次いで 6 時間にわたって 20℃に低下させた。水 (100 kg) を 5 時間にわたって添加し、次いで懸濁液を 7 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、MeOH: H_2O 溶液 (3:1, 98 kg) で洗浄した。濾過ケーキを真空下で 45℃で 16 時間乾燥させ、4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)アニリン、D-5、(31.9 kg) を 90.6% 収率で得た。

20

30

【0252】



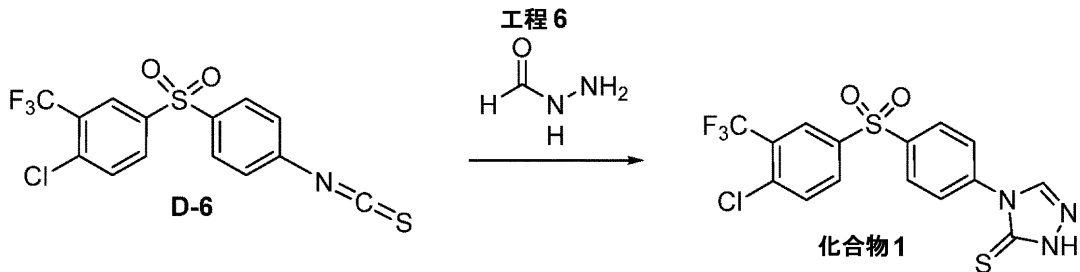
工程 5: NaHCO_3 (23.4 kg) および水 (293 kg) の溶液を含む反応容器に、D-5 (28.5 kg) を添加し、続いて 361 kg の DCM を添加した。15～25℃で 0.5 時間攪拌した後、反応容器を -5～5℃に冷却した。-5～5℃で 4 時間攪拌しながら滴下して添加したチオホスゲン (12.3 kg、6 kg) の逐次添加、続いて NaHCO_3 (3.7 kg、2.9) を 2 回繰り返した。チオホスゲン (6.0 kg) の最終部分を添加し、反応物を -5～5℃で 2～10 時間攪拌し、15～25℃に温め、さらに 1～2 時間攪拌した。有機層を分離し、水 (112 kg) で洗浄した。有機層を 25℃未満の真空下で 2～3 体積に濃縮した。DCM (185 kg) 添加および濃縮 (25℃未満の真空下で 2～3 体積に) を 3 回繰り返して、4～5 体積の最終 DCM 濃度とした。溶媒交換は、D-6 の DCM 溶液を 20～25℃で 2～4 時間攪拌しながら、180 kg のメチルシクロヘキサンを充填した第 2 の反応容器に少量ずつ添加することによって達成

40

50

し、添加間において25℃未満の温度で7.5～8.5体積に真空下で濃縮した。メチルシクロヘキサン(2×100kg)を容器に添加し、混合物を35℃未満の真空下で2回、4.0～4.5体積に濃縮した。追加のメチルシクロヘキサン(135kg)を添加し、混合物を55～65℃で3～4時間攪拌し、0～5℃にゆっくり(10～12時間)冷却し、6～10時間攪拌した。懸濁液を濾過し、68kgのメチルシクロヘキサンで洗浄し、40～50℃で24時間乾燥させて、29.9kgの1-クロロ-4-((4-イソチオシアナトフェニル)スルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(D-6)を93.2%収率で得た。

【0253】



工程6：D-6(30.95kg)およびDABCO(11.4kg)を充填した反応容器に、THF(268kg)を窒素下で添加した。反応容器を10～20℃に冷却し、30～60分間攪拌した後、窒素下でホルムヒドラジド(5.6kg)を添加した。反応物を10～20℃で1.5時間攪拌し、35～45℃に温め、次いで17時間攪拌し、次いで45～55℃に温め、9時間攪拌した。反応物を20～40℃に冷却し、精密フィルターを通して第2の反応容器に移した。混合物を、温度を40℃未満に維持しながら約2体積に濃縮した。水(251kg)をN₂下で添加し、続いて6N HCl(30.9kg)をpH4に達するまで添加した。反応物を40～50℃に温め、3時間攪拌し、次いで15～25℃に冷却し、4時間攪拌した。混合物を遠心分離し、沈殿物を水：THF(3：1、72kg)および水(94kg)で洗浄した。固体生成物を40～50℃で27時間乾燥させ、化合物1を収率93.7%および純度97%で得た。

【0254】

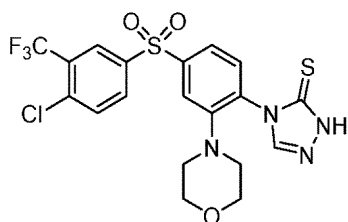
4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンを仕上げ(polish)濾過および再結晶によってさらに精製した。17.4kgの4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンをアセトン(158kg)に溶解し、透明な溶液が得られるまで20～30℃で攪拌した。溶液を精密フィルターを通して濾過し、温度を40℃未満に保ちながら、真空下で7～9体積に濃縮した。混合物を30℃に冷却し、種結晶(21g)を充填し、7時間攪拌し、次いで、温度を40℃未満に保ちながら、真空下で3～5体積に濃縮した。

【0255】

溶媒交換は、エタノール(56kg、52kg)を逐次添加し、攪拌し、40℃未満の温度で真空下で3～5体積に濃縮することによって、エタノールで2回行った。化合物を、75～82℃に加熱し、混合物を10時間攪拌し、混合物を5時間にわたって15～25℃に冷却し、混合物を15～25℃で8時間攪拌することによって、エタノール(88kg)中で再結晶化した。混合物を濾過し、160gのエタノールで洗浄し、40～50℃で10～16時間乾燥させて、16.64kgの化合物1を99%純度で得た。

【0256】

実施例4：4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-モルホリノフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(化合物2)



4-(4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-モルホリノフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの合成は、4-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)モルホリンから実施例3の合成経路Bに記載されるのと同様の方法で達成された。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.00 (1H, s), 8.41 (2H, m),

8.67 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.71 (1H, d,

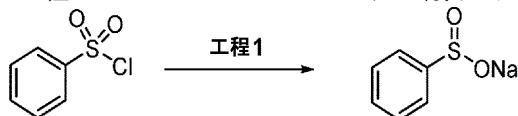
$J=6\text{Hz}$), 3.55 (4H, m), 2.82 (4H, m).

LCMS ES+ (m/z), 505.0 ($M+1$)⁺, Clパターンが見出された。

【0257】

実施例5: 4-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (化合物3)

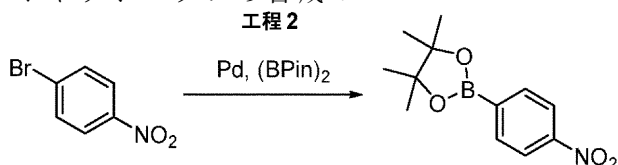
工程1: ベンゼンスルフィン酸ナトリウムの合成:



塩化フェニルスルホニル (3.5 g, 19.9 mmol, 1当量) を、水 (50 mL) 中の亜硫酸ナトリウム (5 g, 39.8 mmol, 2当量) および重炭酸ナトリウム (3.3 g, 39.8 mmol, 2当量) の溶液に添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。水を真空中で除去し、残渣をメタノールに懸濁し、濾過した。残渣をさらに3回メタノールで洗浄し、濾過した。メタノール濾液を合わせ、濃縮した。得られた固体をメタノールに再懸濁し、濾過した。濾液を濃縮して、粗ベンゼンスルフィン酸ナトリウムを得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。負イオン LC-MS: 141.14 ($M-H$)⁻, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NaO}_2\text{S}$ 。

【0258】

工程2: 4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-ニトロフェニル)-1,3,2-ジオキサボロランの合成:



ジオキサン (35 mL) 中の1-ブロモ-4-ニトロベンゼン (2.02 g, 0.01 mol, 1当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (2.54 g, 0.01 mol, 1当量)、酢酸カリウム (2.88 g, 0.03 mol, 1当量)、および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.82 g, 1.0 mmol, 0.1当量) の混合物を一晩還流した。混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL $\times$ 3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20:1 ~ 5:1) により精製し、生成物 (1.83 g, 収率73%) を得た。

【0259】

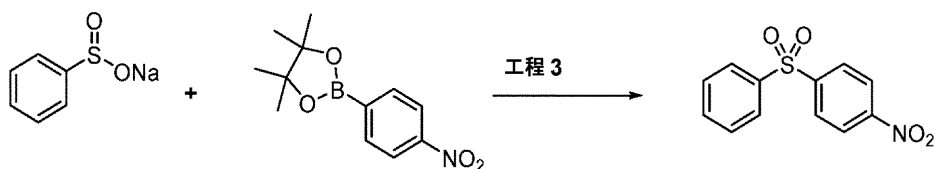
工程3: 1-ニトロ-4-(フェニルスルホニル)ベンゼンの合成

10

20

30

40

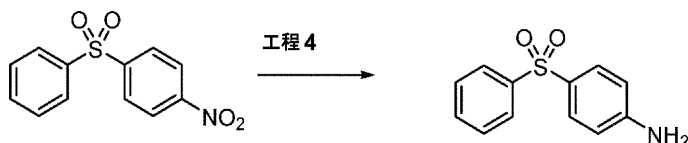


炭酸カリウム（2.01 g、14.6 mmol、2 当量）、4 Å MS、および Cu(OAc)₂（1.49 g、8.0 mmol、1.1 当量）を、DMSO（50 mL）中の化合物 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4-ニトロフェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン（1.82 g、7.3 mmol、1 当量）および粗ベンゼンスルフィン酸ナトリウム（2.39 g、14.6 mmol、2 当量）の溶液に逐次添加した。反応物を酸素バルーンの雰囲気下で 45 °C で一晩撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、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り精製し、1-ニトロ-4-(フェニルスルホニル)ベンゼン、0.71 g、収率 37 % を得た。

10

【0260】

工程 4：4-(フェニルスルホニル)アニリンの合成

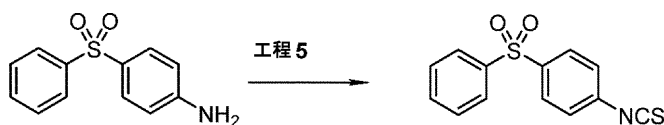


20

1-ニトロ-4-(フェニルスルホニル)ベンゼン（0.7 g、2.66 mmol、1 当量）を酢酸（10 mL）に溶解し、Fe（1.49 g、26.6 mmol、10 当量）を添加した。反応物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を食塩水で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-(フェニルスルホニル)アニリンを得た。（0.52 g、2.23 mmol、収率 84 %）。正イオン LC-MS：233.92 (M+H)⁺、C₁₂H₁₁NO₂S。

【0261】

工程 5：1-イソチオシアネート-4-(フェニルスルホニル)ベンゼンの合成：

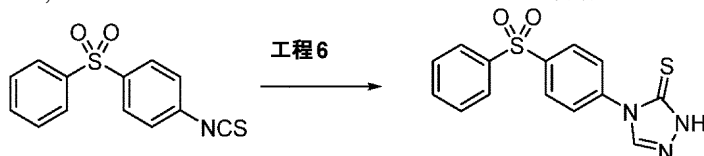


30

チオホスゲン（308 mg、2.68 mmol、1.2 当量）を、クロロホルム（10 mL）中の 4-(フェニルスルホニル)アニリン（520 mg、2.23 mmol、1 当量）および飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10 mL）の混合物に添加した。反応物を窒素保護下で室温で 2 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗 1-イソチオシアネート-4-(フェニルスルホニル)ベンゼンを得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0262】

工程 6：4-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオンの合成



40

エタノール（5 mL）中の粗 1-イソチオシアネート-4-(フェニルスルホニル)ベンゼン（275 mg、1.0 mmol、1 当量）およびホルムヒドラジド（60 mg、1.0 mmol、1 当量）の溶液を 30 分間還流した。溶媒を除去し、残渣を 2 % NaOH（5 mL）に溶解した。反応物を 100 °C でさらに 2 時間加熱した。混合物を室温に冷

50

却し、HClによってpH=3~4に酸性化した。得られた沈殿物をジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をエタノール中で再結晶して、4-(4-(4-クロロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(48mg, 0.15mmol、収率15%)をオフホワイト色の固体として得た。負イオンLC-MS: 316.1 (M-H)⁻、C₁₄H₁₁N₃O₂S₂。

¹H NMR (DMSO-

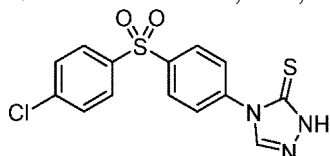
*d*6, 400 MHz) δ: 14.07 (br, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.96-8.15 (m, 4H),

7.64-7.75 (m, 3H).

10

【0263】

実施例6: 4-(4-(4-(4-クロロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(化合物4)



4-(4-(4-(4-クロロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンを、4-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンについて記載されるのと同様の方法で合成した。工程6の収率: 22%、オフホワイト色の固体。負イオンLC-MS: 350.0 (M-H)⁻、C₁₄H₁₀ClN₃O₂S₂。

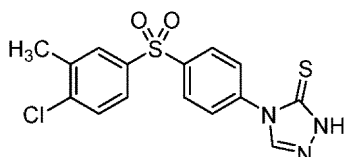
20

¹H NMR (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ: 14.08 (br, 1H), 8.77 (s,

1H), 8.18 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 4H), 8.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H).

【0264】

実施例7: 4-(4-(4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(化合物5)



4-(4-(4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンを、4-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンについて記載されるのと同様の方法で合成した。工程6の収率: 12%、淡黄色固体。LC-MS: 364.0 (M-H)⁻、C₁₅H₁₂ClN₃O₂S₂。

30

¹H NMR (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ: 14.09 (br, 1H), 8.77 (s,

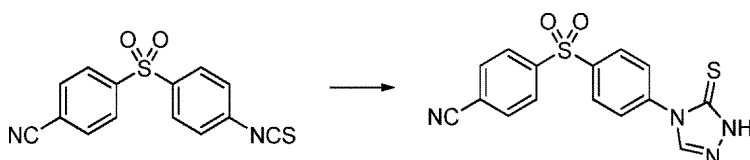
1H), 8.17 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, *J*=7.6 Hz, 1H),

40

7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

【0265】

実施例8: 4-(4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンズニトリル(化合物6)



4-(4-イソチオシアナトフェニルスルホニル)ベンズニトリルを、実施例5の化合物3について記載される手順に従って合成した。エタノール(5mL)中の粗4-(4-

50

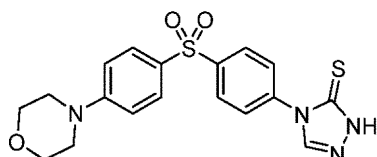
イソチオシアナトフェニルスルホニル) ベンゾニトリル (200 mg、0.67 mmol、1 当量) およびホルモヒドラジド (401 mg、0.67 mmol、1 当量) の溶液を 30 分間還流した。トリエチルアミン (202 mg、2.00 mmol、3 当量) を添加し、反応物をさらに 2 時間還流した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水で希釈した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を DCM で攪拌し、濾過して、4-((4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル (110 mg、0.32 mmol、収率 48%) をオフホワイト色の固体として得た。正イオン LC-MS: 343.0 (M+H)⁺、C₁₅H₁₀N₄O₂S₂。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 14.09 (br, 1H),

8.78 (s, 1H), 8.23 (m, 4H), 8.15 (m, 2H), 8.02 (m, 2H).

【0266】

実施例 9: 4-((4-((4-モルホリノフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (化合物 7)



4-((4-((4-モルホリノフェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンを、実施例 13 の 4-((4-(3-(ジメチルアミノ)フェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (化合物 15)) について記載したと同様の方法で、4-(モルホリン-4-イル)ベンゼンエチオールから開始して合成した。工程 5 の収率: 10%、オフホワイト色の固体。正イオン LC-MS: 402.9 (M+H)⁺、C₁₈H₁₈N₄O₃S₂。

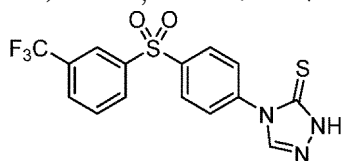
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-d₆) δ 14.03 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.93 – 7.89 (m,

2H), 7.79 – 7.76 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 5 Hz, 4H).

【0267】

実施例 10: 4-((4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (化合物 11))



4-((4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンを、4-((4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン)について記載されると同様の方法で合成した。工程 6 の収率: 13%、オフホワイト色の固体。負イオン LC-MS: 384.1 (M-H)⁻、C₁₅H₁₀F₃N₃O₂S₂。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

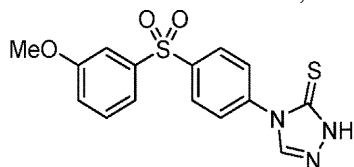
δ: 14.08 (br, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz,

1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (m, 1H).

【0268】

実施例 11: 4-((4-((3-メトキシフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-

ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン (化合物 12)



4-(4-(3-メトキシフェニル)スルホニル)フェニル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオンを、4-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオンについて記載されるのと同様の方法で合成した。工程 6 の収率：57%、オフホワイト色の固体。負イオン LC-MS：346.0 (M-H)⁻、C₁₅H₁₃N₃O₃S₂。

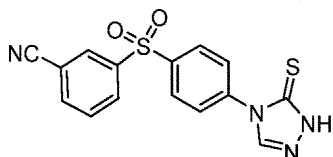
10

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 14.09 (br, 1H), 8.78

(s, 1H), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H).

【0269】

実施例 12：3-(4-(5-チオキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル (化合物 14)



20

3-(4-(5-チオキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリルを、実施例 8 の 4-(4-(5-チオキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル (化合物 6) について記載したのと同様の方法で合成した。最終工程の収率：黄色固体として 44% 正イオン LC-MS：343.0 (M+H)⁺、C₁₅H₁₀N₄O₂S₂。

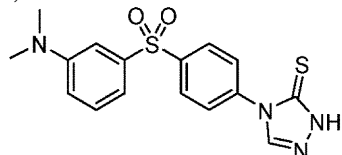
¹H NMR (DMSO-d₆,

30

400 MHz) δ: 14.09 (br, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.85 (m, 1H).

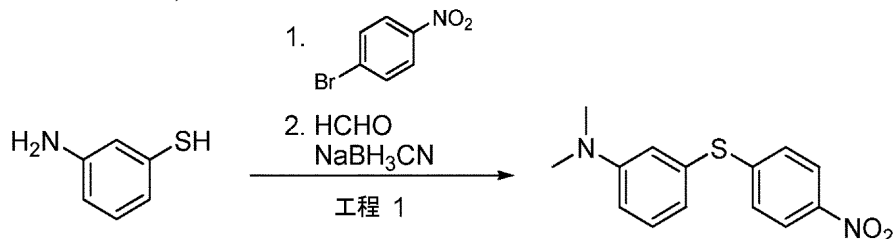
【0270】

実施例 13：4-(4-(3-(ジメチルアミノ)フェニルスルホニル)フェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン (化合物 15)



工程 1：N, N-ジメチル-3-(4-ニトロフェニルチオ)アニリン：

40



3-アミノベンゼンチオール (2 g、16.0 mmol、1 当量) を、DMF (30 mL) 中の 4-ブロモニトロベンゼン (3.5 g、16.0 mmol、1 当量) および炭酸カリウム (4.4 g、32.0 mmol、2 当量) の混合物に添加した。反応物を室温で

50

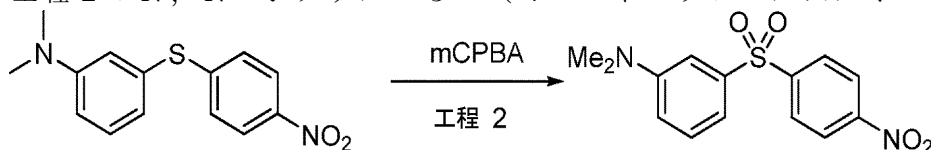
2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝50：1～10：1）により精製して、3-（4-ニトロフェニルチオ）アニリン（2.74 g、収率70%）を得た。正イオン LC-MS：246.7 (M+H)⁺、C₁₂H₁₀N₂O₂S。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (m, 2H), 5.45 (br, 2H)。

3-（4-ニトロフェニルチオ）アニリン（1 g、4.1 mmol、1 当量）をアセトニトリル（20 mL）に溶解した。酢酸（1 mL）およびホルムアルデヒド水溶液（2.5 mL、32.0 mmol、8 当量）を添加した。溶液を 10 分間攪拌し、NaBH₃CN（1.42 g、20.0 mmol、5 当量）を添加した。反応物をさらに 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝200：1～100：1）によって精製して、N,N-ジメチル-3-（4-ニトロフェニルチオ）アニリン（340 mg、収率31%）を得た。正イオン LC-MS：274.7 (M+H)⁺、C₁₄H₁₄N₂O₂S。

【0271】

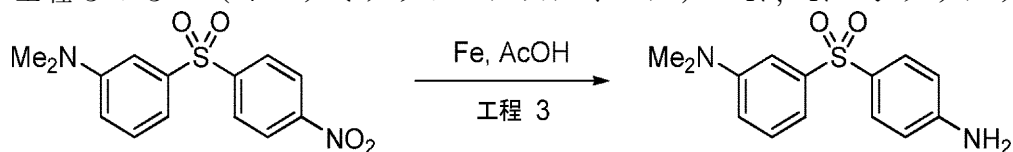
工程 2：N,N-ジメチル-3-（4-ニトロフェニルスルホニル）アニリン：



ジクロロメタン（15 mL）中の N,N-ジメチル-3-（4-ニトロフェニルチオ）アニリン（340 mg、1.24 mmol、1 当量）および mCPBA（917 mg、3.72 mmol、3 当量）の混合物を室温で一晩攪拌した。4, 4, 4', 4', 5, 5, 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1.3 g、4.96 mmol、4 当量）を添加した。反応物をさらに 30 分間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗 N,N-ジメチル-3-（4-ニトロフェニルスルホニル）アニリン（400 mg、定量的収率）を得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0272】

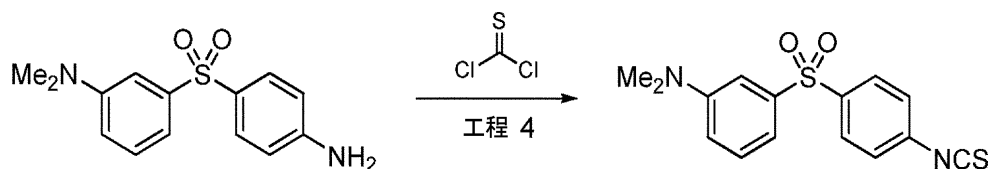
工程 3：3-（4-アミノフェニルスルホニル）-N,N-ジメチルアニリン



N,N-ジメチル-3-（4-ニトロフェニルスルホニル）アニリン（400 mg、1.3 mmol、1 当量）を酢酸（10 mL）に溶解し、Fe（728 mg、13.0 mmol、10 当量）を添加した。反応物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を食塩水で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝6：1～3：1）によって精製して、3-（4-アミノフェニルスルホニル）-N,N-ジメチルアニリン（240 mg、収率67%）を得た。正イオン LC-MS：276.9 (M+H)⁺、C₁₄H₁₆N₂O₂S。

【0273】

工程 4：3-（4-イソチオシアネートフェニルスルホニル）-N,N-ジメチルアニリン：

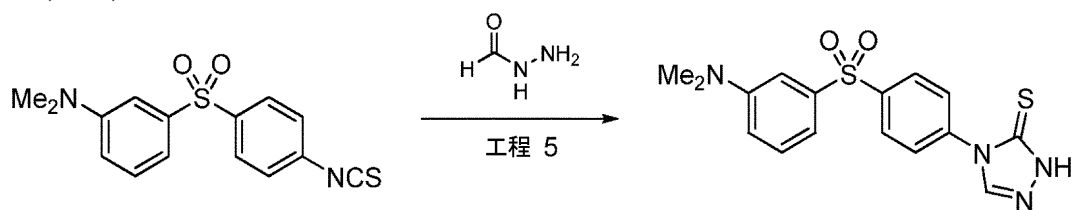


チオホスゲン（105 mg、0.91 mmol、1.1 当量）を、クロロホルム（10 mL）中の 3-（4-アミノフェニルスルホニル）-N,N-ジメチルアラニン（230 mg、0.83 mmol、1 当量）および飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10 mL）の混合物に添加した。反応物を窒素保護下で室温で 2 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗 3-（4-イソチオシアネートフェニルスルホニル）-N,N-ジメチルアラニン（280 mg、定量的収率）を得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

10

【0274】

工程 5：4-（4-（3-（ジメチルアミノ）フェニルスルホニル）フェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-5（4H）-チオン



20

エタノール（10 mL）中の粗 3-（4-イソチオシアネートフェニルスルホニル）-N,N-ジメチルアラニン（280 mg、0.9 mmol、1 当量）およびホルモヒドラジド（54 mg、0.9 mmol、1 当量）の溶液を 30 分間還流した。溶媒を除去し、残渣を 2% NaOH（10 mL）に溶解した。反応物を 100 °C でさらに 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、HCl によって pH = 3 ~ 4 に酸性化した。得られた沈殿物をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をエタノール中で再結晶して、4-（4-（3-（ジメチルアミノ）フェニルスルホニル）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン（30 mg、収率 9%）を得た。正イオン LC-MS：360.70 (M+H)⁺、C₁₆H₁₆N₄O₂S₂。

30

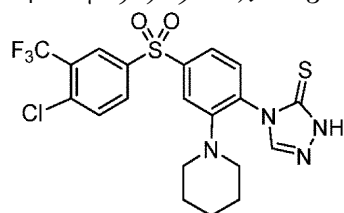
¹H NMR (DMSO-

d6, 400 MHz) δ: 14.08 (br, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 2.97 (s, 6H).

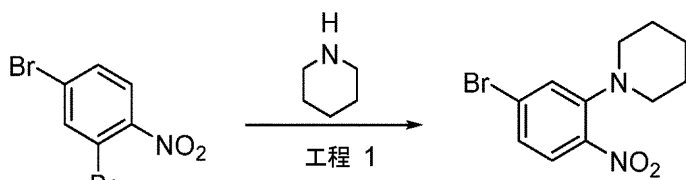
【0275】

実施例 14：4-（4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）-2-（ピペリジン-1-イル）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン（化合物 19）

40



工程 1：1-（5-ブロモ-2-ニトロフェニル）ピペリジンの合成



DMF (20 mL) 中の 2, 4-ジブロモ-1-ニトロベンゼン (2.81 g、10.0 mmol)、ピペリジン (0.94 g、11.0 mmol)、および炭酸カリウム (2.76 g、20.0 mmol) の混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 300 : 1 ~ 200 : 1) により精製して、1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)ピペリジン (2.2 g、収率 77%) を黄色固体として得た。

10

¹H NMR (CDCl₃,

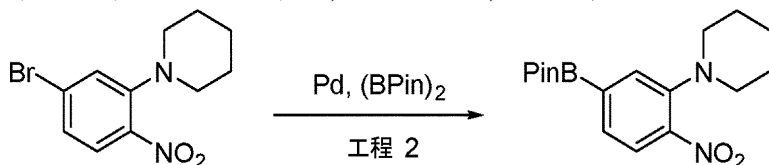
400 MHz) δ: 7.66 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.03 (m, 4H),

1.71 (m, 4H), 1.62 (m, 2H).

【0276】

工程 2: 1-(2-ニトロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペリジン:

20

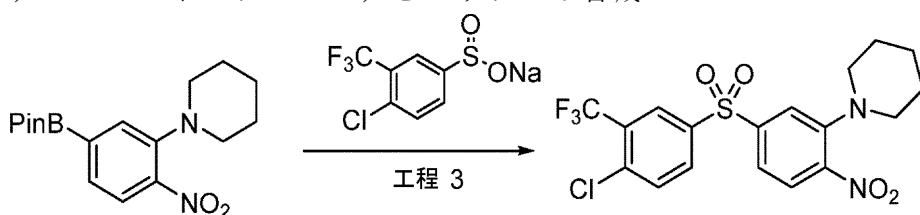


ジオキサン (100 mL) 中の 1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)ピペリジン (2.2 g、7.8 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.97 g、7.8 mmol)、酢酸カリウム (2.23 g、23.3 mmol)、および PdCl₂(dppf) (0.63 g、0.8 mmol) の混合物を一晩還流した。混合物を室温に冷却し、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL x 3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 1 ~ 20 : 1) により精製して、1-(2-ニトロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペリジン (1.1 g、収率 43%) を得た。正イオン LC-MS: 333.22 (M+H)⁺、C₁₇H₂₅BN₂O₄。

30

【0277】

工程 3: 1-(5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-ニトロフェニル)ピペリジンの合成



40

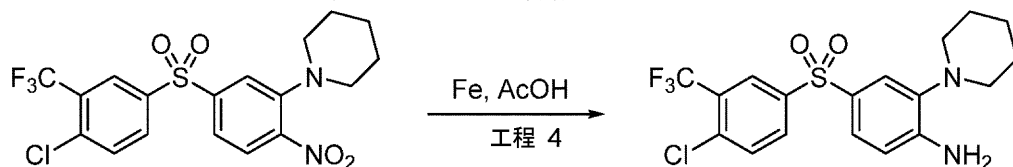
炭酸カリウム (828 mg、6.0 mmol)、4 Å MS (2 g)、および Cu(OAc)₂ (610 mg、3.3 mmol) を、DMSO (25 mL) 中の化合物 2 (1 g、3.0 mmol) および 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルフィオン酸ナトリウム (1.46 g、6.0 mmol) の溶液に逐次添加した。反応物を酸素バールの存在下で 60 °C で一晩攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル

50

(100 mL × 3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 200 : 1 ~ 80 : 1) により精製し、1-(5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-ニトロフェニル)ピペリジン (110 mg、収率 8%) とした。

【0278】

工程 4 : 4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリンの合成 :



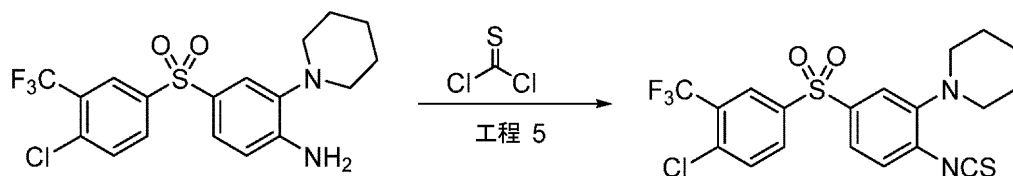
10

1-(5-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-ニトロフェニル)ピペリジン (110 mg、0.24 mmol) を酢酸 (10 mL) に溶解し、Fe (137 mg、2.4 mmol) を添加した。反応物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、濾過し、ケーキを酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。濾液および洗浄液を食塩水 (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 1 ~ 50 : 1) により精製して、4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン (100 mg、定量的収率) を得た。LC-MS : 418.76 (M+H)⁺、C₁₈H₁₈ClF₃N₂O₂S。

20

【0279】

工程 5 : 1-(5-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-イソチオシアナトフェニル)ピペリジンの合成 :



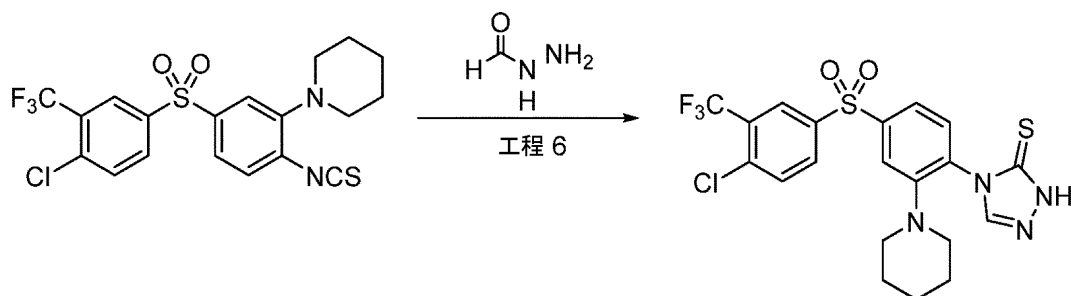
30

チオホスゲン (30 mg、0.26 mmol) を、クロロホルム (10 mL) 中の 4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン (100 mg、0.24 mmol) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) の混合物に添加した。反応物を窒素保護下で室温で 2 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL × 2) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗 1-(5-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-イソチオシアネートフェニル)ピペリジン (80 mg、収率 67%) を得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

40

【0280】

工程 6 : 4-(4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの合成 :



10

エタノール（10 mL）中の 1-（5-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）-2-イソチオシアネートフェニル）ピペリジン（80 mg、0.17 mmol）およびホルモヒドラジド（10 mg、0.17 mmol）の溶液を 30 分間還流した。溶媒を除去し、残渣を 2% NaOH に溶解した。反応物を 100℃ でさらに 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、HCl によって pH = 3~4 に酸性化した。得られた沈殿物をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をエタノール中で再結晶して、所望の 4-（4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）-2-（ピペリジン-1-イル）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン（27 mg、収率 31%）をオフホワイト色の固体として得た。正イオン LC-MS: 502.88 (M+H)⁺、C₂₀H₁₈ClF₃N₄O₂S₂。

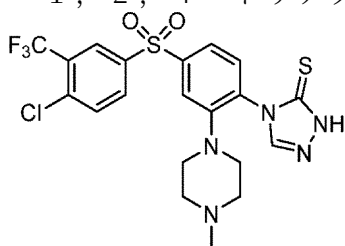
20

¹H NMR (DMSO-d₆, 400

MHz) δ: 14.01 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.77 (m, 4H), 1.44 (m, 6H).

【0281】

実施例 15: 4-（4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン（化合物 20）



30

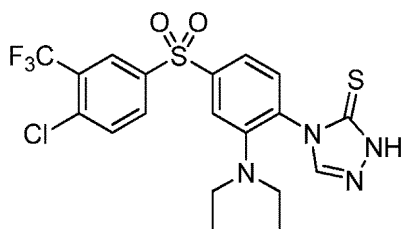
4-（4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）-3,4-ジヒドロ-2H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンを、実施例 14 の化合物 19 である 4-（4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）-2-（ピペラジン-1-イル）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンについて記載したのと同様にして合成した。工程 6 の収率: 14%、黄色固体。LC-MS: 517.9 (M+H)⁺、C₂₀H₁₉ClF₃N₅O₂S₂。

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 14.01. (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.28 (m, 4H), 2.16 (s, 3H).

【0282】

実施例 16: 4-（4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）-2-（ジエチルアミノ）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン（化合物 21）



4- (4- ((4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) -2- (ジエチルアミノ) フェニル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオンを、4- (4- ((4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) -2- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオンに記載したのと同様の方法で合成した。工程6の収率：12% オフホワイト色の固体。LC-MS：489.0 (M-H)⁻、C₁₉H₁₈ClF₃N₄O₂S₂。

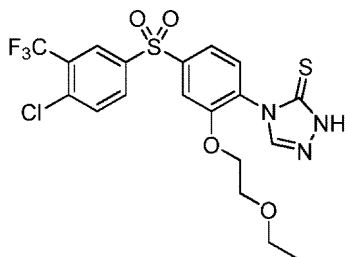
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 14.01 (br, 1H), 8.47 (s, 1H),

8.39 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 2.93 (m, 4H), 0.84 (t, J=6.75 Hz,

6H).

【0283】

実施例17：4- (4- ((4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) -2- (2-エトキシエトキシ) フェニル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン (化合物22)



4- (4- ((4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) -2- (2-エトキシエトキシ) フェニル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオンを、実施例14の化合物19である4- (4- ((4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) -2- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオンについて記載したのと同様の方法で合成した。工程6の収率：11%、白色固体。LC-MS：507.9 (M+H)⁺、C₁₉H₁₇ClF₃N₃O₄S₂。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ:

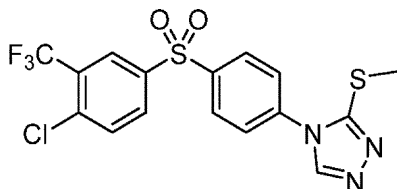
13.95 (s, 1H), 8.50 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.46-8.40 (m, 2H), 8.17-7.98 (m, 1H), 7.93 (d, J=

1.7 Hz, 1H), 7.90-7.71 (m, 2H), 4.39-4.22 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.41 (q, J=7.0

Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H).

【0284】

実施例18：4- (4- ((4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) フェニル) -3- (メチルチオ) -4H-1, 2, 4-トリアゾール (化合物26)



10

20

30

40

50

DMF (5 mL) 中の 4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン (209.9 mg、0.5 mmol、1 当量)、ヨウ化メチル (37 μ L、0.6 mmol、1.2 当量)、および炭酸カリウム (70 mg、0.5 mmol、1 当量) の溶液を 100 °C で 1 時間加熱し、次いで攪拌しながら室温に 2 時間冷却した。混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を MeOH/DCM 中の 0~10% の 0.5 M NH₃ の勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-3-(メチルチオ)-4H-1, 2, 4-トリアゾールを得た。収率：77%、オフホワイト色の固体。MS ES⁺: 434.6 (M+H)⁺、456.6 (M+Na)⁺ + C₁₆H₁₁ClF₃N₃O₂S₂。

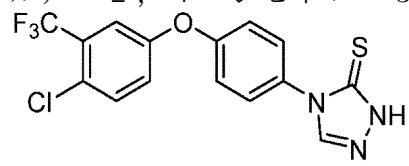
¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H),

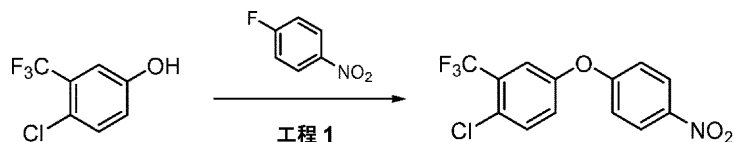
8.33–8.27 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85–7.79 (m, 2H), 2.63 (s, 3H).

【0285】

実施例 19: 4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン (化合物 30)



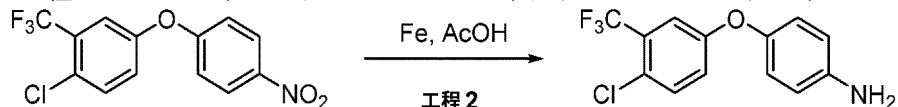
工程 1: 1-クロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン:



DMF (20 mL) 中の 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール (0.98 g、5 mmol)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (1.06 g、5.25 mmol)、および炭酸カリウム (1.38 g、10 mmol) の混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 300:1~100:1) により精製して、1-クロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.4 g、収率 88%) を黄色固体として得た。

【0286】

工程 2: 4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アニリン:

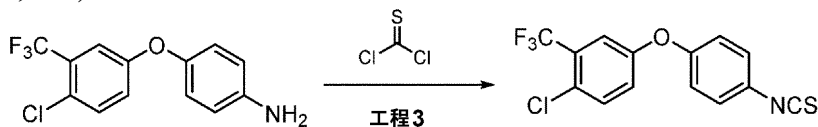


1-クロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.7 g、2.21 mmol) を酢酸 (10 mL) に溶解し、Fe (1.24 g、22.1 mmol) を添加した。反応物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を食塩水で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 300:1~100:1) により精製して、4-(4-クロロ-3-(トリフル

オロメチル) フェノキシ) アニリン (510 mg、収率80%) を得た。

【0287】

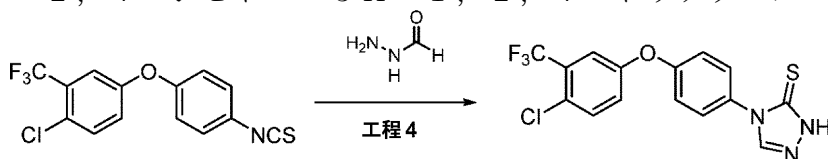
工程3: 1-クロロ-4-(4-イソチオシアナトフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン:



チオホスゲン (240 mg、2.1 mmol) を、クロロホルム (10 mL) 中の 4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アニリン (500 mg、1.7 mmol) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) の混合物に添加した。反応物を窒素保護下で室温で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL × 2) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗1-クロロ-4-(4-イソチオシアネートフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0288】

工程4: 4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (化合物30)



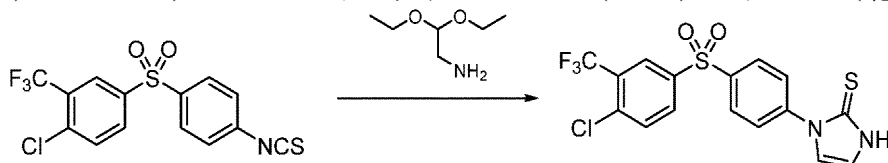
エタノール (5 mL) 中の 1-クロロ-4-(4-イソチオシアネートフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (200 mg、0.6 mmol) およびホルモヒドラジド (34 mg、0.6 mmol) の溶液を30分間還流した。溶媒を除去し、残渣を2% NaOH (5 mL) に溶解した。反応物を100℃でさらに2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、HClによってpH=3~4に酸性化した。得られた沈殿物をジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をエタノール中で再結晶して、4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (105 mg、収率47%) を白色固体として得た。負イオン LC-MS: 370.1 (M-H)⁻、C₁₅H₉ClF₃N₃OS。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13.97 (br, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72

(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H).

【0289】

実施例20: 1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2(3H)-チオン (化合物31)



エタノール (10 mL) 中の粗1-クロロ-4-(4-イソチオシアネートフェニルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (100 mg、0.27 mmol、1当量) および2,2-ジエトキシエタンアミン (36 mg、0.27 mmol、1当量) の溶液を30分間還流した。溶媒を除去し、残渣を酢酸 (10 mL) および硫酸 (0.5 mL) に溶解した。反応物を120℃でさらに1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。有機抽出物を合わせ

、塩水（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をエタノール中で再結晶して、1-（4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニル）-1H-イミダゾール-2（3H）-チオン（40 mg、0.10 mmol、収率35%）をオフホワイト色の固体として得た。負イオンLC-MS：417.0（M-H）⁻、C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₂S₂。

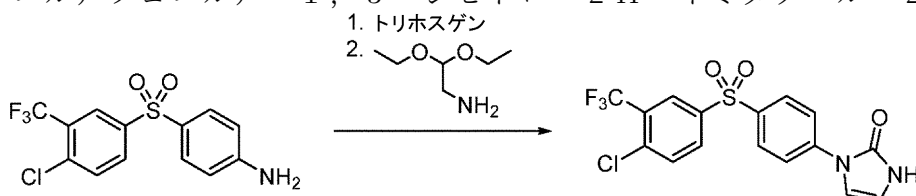
¹H NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 12.57 (br, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (m, 3H), 7.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.8 Hz, 1H).

【0290】

10

実施例21：1-（4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン（化合物32）



DCM（3 mL）中の4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）アニリン（170 mg、0.51 mmol、1当量）の溶液を0℃に冷却した。TEA（125 mg、1.22 mmol、2.4当量）およびトリオスゲン（301 mg、1.02 mmol、2当量）を添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。2,2-ジエトキシエタンアミン（305 mg、1.02 mmol、2当量）を添加し、反応物を室温でさらに12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取TLC（ジクロロメタン／メタノール＝15：1）により精製して、1-（4-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン（30 mg、0.07 mmol、収率14%）をオフホワイト色の固体として得た。負イオンLC-MS：400.86（M-H）⁻、C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₃S。

20

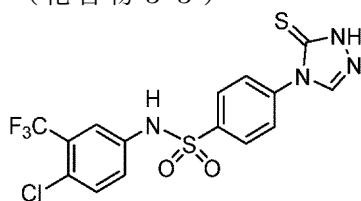
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10.52 (br, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.09 (m,

30

4H), 8.00 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.70 (s, 1H).

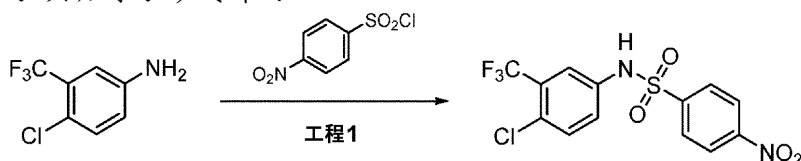
【0291】

実施例22：N-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-4-（5-チオキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4（5H）-イル）ベンゼンスルホンアミド（化合物33）



40

工程1：N-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-4-ニトロベンゼンスルホンアミド：



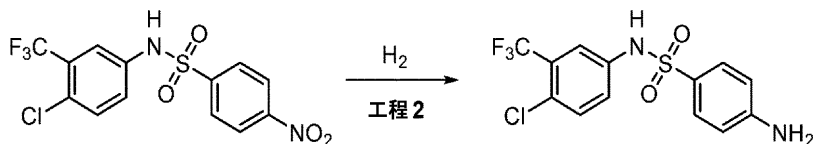
ピリジン（4.03 g、51.0 mmol、2当量）を、DCM（50 mL）中の4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）アニリン（5 g、25.5 mmol、1当量）および4-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド（6.77 g、30.6 mmol、1.2当量）の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジ

50

クロロメタンで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた固体を5 mLのDCMで洗浄し、固体を濾過し、乾燥させて、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(7.1 g、収率53%)を黄色固体として得た。負イオンLC-MS: 378.72 (M-H)⁻、C₁₃H₈ClF₃N₂O₄S。

【0292】

工程2: 4-アミノ-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド:

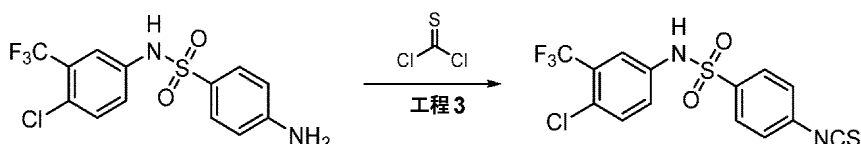


10

MeOH(10 mL)中のN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(2 g、5.26 mmol、1当量)およびPd/C(0.5 g)の混合物を2時間水素化した。Pd/Cを濾別し、濾液を真空中で濃縮して、4-アミノ-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(1.7 g、92%収率)を得た。負イオンLC-MS: 348.85 (M-H)⁻、C₁₃H₁₀ClF₃N₂O₂S。

【0293】

工程3: N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-イソチオシアナトベンゼンスルホンアミド:



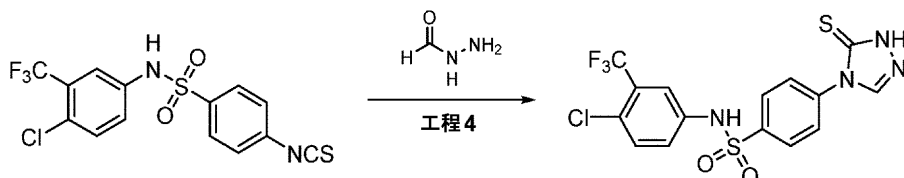
20

チオホスゲン(329 mg、2.86 mmol、2当量)を、クロロホルム(15 mL)中の4-アミノ-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(500 mg、1.43 mmol、1当量)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(15 mL)の混合物に添加した。反応物を窒素保護下で室温で2時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=100:1~10:1)によって精製して、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-イソチオシアネートベンゼンスルホンアミド(503 mg、収率90%)を得た。

30

【0294】

工程4: N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)ベンゼンスルホンアミド



40

エタノール(10 mL)中のN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-イソチオシアネートベンゼンスルホンアミド(200 mg、0.51 mmol、1当量)およびホルモヒドラジド(30.6 mg、0.51 mmol、1当量)の溶液を30分間還流した。溶媒を除去し、残渣を2% NaOH(10 mL)に溶解した。反応物を100℃でさらに2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、HClによってpH=3~4に酸性化した。得られた沈殿物をジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオ

50

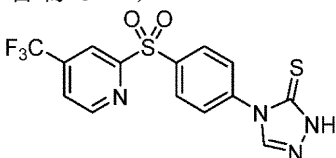
キソー 1 H-1, 2, 4-トリアゾール-4 (5 H)-イル) ベンゼンスルホンアミド (62 mg、0.14 mmol、収率 27%) を白色固体として得た。正イオン LC-MS: 434.6 (M+H)⁺、C₁₅H₁₀ClF₃N₄O₂S₂。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400

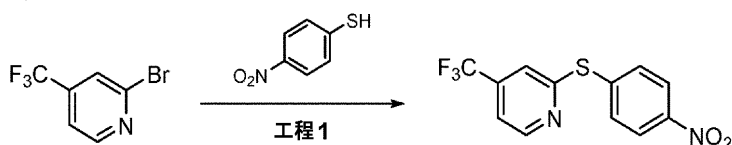
MHz) δ: 14.05 (br, 1H), 11.09 (br, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (m, 1H).

【0295】

実施例 23: 4-(4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (化合物 34)



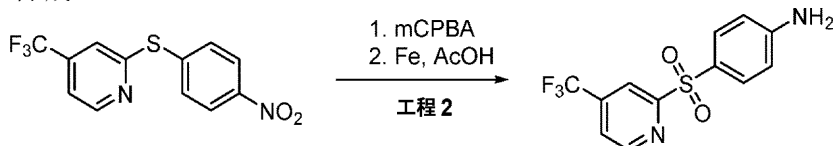
工程 1: 2-(4-ニトロフェニルチオ)-4-(トリフルオロメチル)ピリジンの合成:



DMF (10 mL) 中の 2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (2 g、8.85 mmol、1 当量)、4-ニトロベンゼンチオール (1.37 g、8.85 mmol)、および炭酸カリウム (1.22 g、8.85 mmol) の混合物を 100 °C で一晩加熱した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 200:1 ~ 50:1) により精製し、2-(4-ニトロフェニルチオ)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (2.3 g、収率 87%) を得た。正イオン LC-MS: 300.96 (M+H)⁺、C₁₂H₇F₃N₂O₂S。

【0296】

工程 2: 4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルスルホニル)アニリンの合成:

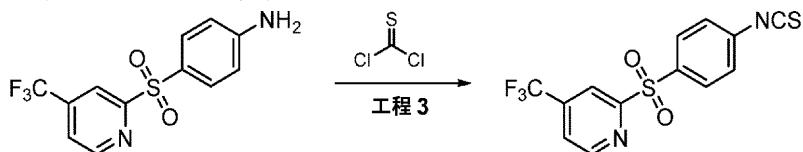


ジクロロメタン (16 mL) 中の 2-(4-ニトロフェニルチオ)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (500 mg、1.66 mmol、1 当量) および mCPBA (1.64 g、6.67 mmol、4 当量、純度 70%) の混合物を室温で一晩攪拌した。ビス (ピナコラート) ジボロン (1.7 g、6.67 mmol、4 当量) を添加した。反応物をさらに 30 分間攪拌した。次いで混合物を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 50:1 ~ 10:1) により精製し、ニトロ中間体 (550 mg、定量的収率) を得た。ニトロ中間体 (550 mg、1.66 mmol、1 当量) を酢酸 (15 mL) に溶解し、Fe (928 mg、16.6 mmol、10 当量) を添加した。反応物を 60 °C で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した。揮発性溶媒を真空中で除去し、水相を重炭酸ナトリウムで pH 7 ~ 8 に中和した。得られた混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1～5：1）により精製して、4-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イルスルホニル）アニリン（310mg、収率62%）を得た。正イオンLC-MS：302.8（M+H）⁺、C₁₂H₉F₃N₂O₂S。

【0297】

工程3：2-（4-イソチオシアネートフェニルスルホニル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジンの合成：



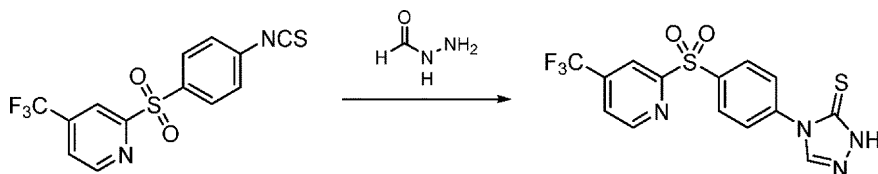
10

チオホスゲン（381mg、3.31mmol、2当量）を、クロロホルム（5mL）中の4-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イルスルホニル）アニリン（500mg、1.66mmol、1当量）および飽和重炭酸ナトリウム水溶液（5mL）の混合物に添加した。反応物を窒素保護下で室温で2時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗2-（4-イソチオシアネートフェニルスルホニル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン（570mg、定量的収率）を得た。

【0298】

工程4：4-（4-（（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルホニル）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの合成

20



エタノール（5mL）中の2-（4-イソチオシアネートフェニルスルホニル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン（300mg、0.87mmol、1当量）、ホルモヒドラジド（52mg、0.87mmol、1当量）およびTEA（264mg、2.62mmol、3当量）の溶液を2時間還流した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水で希釈した。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝100：1）により精製して、4-（4-（（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルホニル）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン（110mg、0.14mmol、収率33%）をオフホワイト色の固体として得た。正イオンLC-MS：387.1（M+H）⁺、C₁₄H₉F₃N₄O₂S₂。

30

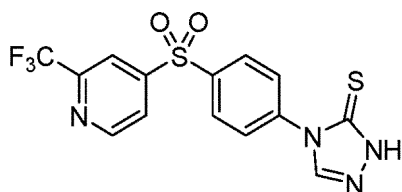
¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 14.11 (br, 1H), 9.04 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (m, 3H), 8.04 (m, 2H).

40

【0299】

実施例24：4-（4-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イルスルホニル）フェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン（化合物35）



50

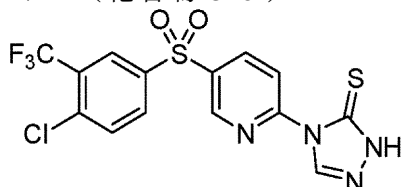
4-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンを、実施例23の化合物34である4-(4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオンに記載したと同様の方法で合成した。最終工程の収率：51%、淡黄色固体正イオンLC-MS：387.1 (M+H)⁺、C₁₄H₉F₃N₄O₂S₂。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ:

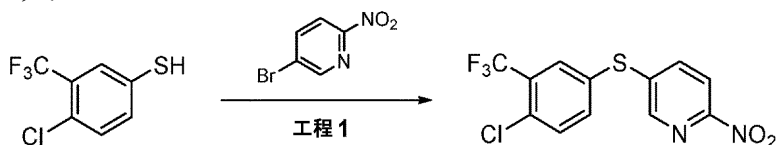
14.11 (br, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (m, 3H), 8.07 (m, 2H).

【0300】

実施例25：4-(5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (化合物36)



工程1：5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)-2-ニトロピリジン：



THF (100 mL) 中の4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンエチオール (2.22 g、10.0 mmol、1当量) の溶液を0℃に冷却した後、tBuOK (2.24 g、20.0 mmol、2当量) を添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、続いて5-プロモ-2-ニトロピリジン (2.03 g、10.0 mmol、1当量) を添加した。次いで、反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=500:1~100:1) により精製し、5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)-2-ニトロピリジン (1.6 g、収率48%) を得た。正イオンLC-MS：334.74 (M+H)⁺、C₁₂H₆ClF₃N₂O₂S。

【0301】

工程2：5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピリジン-2-アミン：

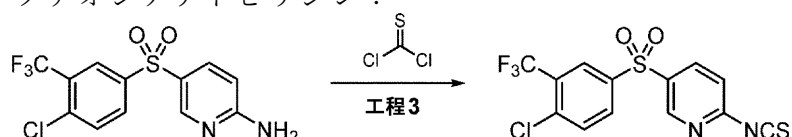


ジクロロメタン (16 mL) 中の5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)-2-ニトロピリジン (1.6 g、4.78 mmol、1当量) およびmCPBA (3.54 g、14.34 mmol、3当量、70%純度) の混合物を室温で一晩攪拌した。ビス(ピナコラート)ジボロン (9.7 g、38.24 mmol、8当量) を添加した。反応物をさらに30分間攪拌した。次いで混合物を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:1~20:1) により精製して、5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)-2-ニトロピリジン (710 mg、収率40

%)を得た。5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)-2-ニトロピリジン(700mg、1.91mmol、1当量)を酢酸(15mL)に溶解し、Fe(1.07g、19.1mmol、10当量)を添加した。反応物を60℃で3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した。揮発性溶媒を真空中で除去し、水相を重炭酸ナトリウムでpH7~8に中和した。得られた混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピリジン-2-アミン(503mg、78%収率)を得た。

【0302】

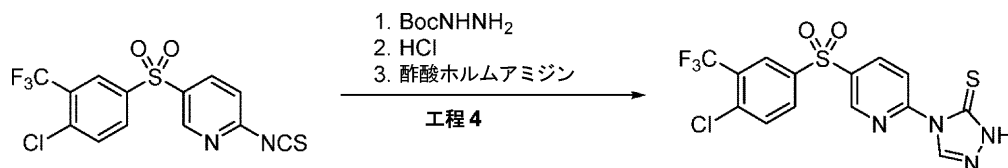
工程3: 5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)-2-イソチオシアナトピリジン:



チオホスゲン(140mg、1.22mmol、1.1当量)を、クロロホルム(10mL)中の5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピリジン-2-アミン(370mg、1.10mmol、1当量)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)の混合物に添加した。反応物を窒素保護下で室温で一晩攪拌した。混合物をジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)-2-イソチオシアナトピリジンを得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0303】

工程4: 4-(5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(化合物36)



THF(5mL)中の粗5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)-2-イソチオシアナトピリジン(200mg、0.53mmol、1当量)、Boc-ヒドラジン(140mg、1.07mmol、2当量)、およびTEA(150mg、1.33mmol、2.5当量)を1時間還流した。溶媒を除去して粗製の間mediateを得て、これを乾燥6N HCl(ガス)/酢酸エチル溶液(10mL)で室温で30分間処理した。溶媒を除去し、ジクロロメタンと2回共蒸発させて、ヒドラジン尿素中間体HCl塩(約200mg)を得た。ヒドラジン尿素中間体HCl塩(約200mg)をDMF(2mL)に溶解した。酢酸ホルムアミジン(140mg、1.35mmol、3当量)および酢酸(80mg、1.35mmol、3当量)を添加した。反応物を80℃で1時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル/ジクロロメタン=20:1:1~2:1:1)により精製して、4-(5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(30mg、0.07mmol、収率16%)を淡黄色固体として得た。正イオンLC-MS: 420.8 (M+H)⁺、C₁₄H₈ClF₃N₄O₂S₂。

10

20

30

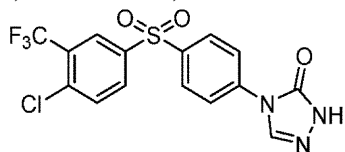
40

50

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 14.21 (br, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H).

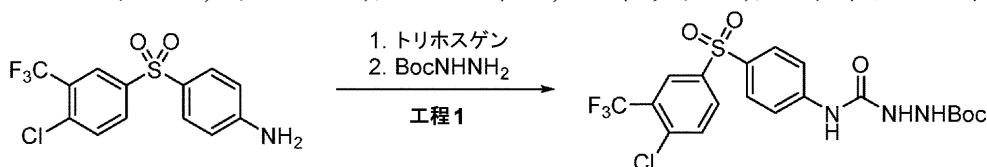
【0304】

実施例 26：4-（4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン（化合物 37）



10

工程 1：tert-ブチル 2-（4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニルカルバモイル）ヒドラジンカルボキシレート：

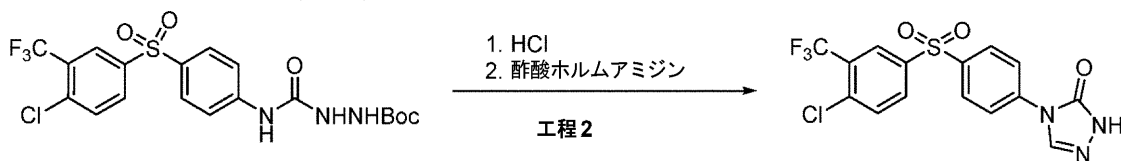


トリホスゲン（470 mg、1.58 mmol、2 当量）を、DCM（20 mL）中の 4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）アニリン（250 mg、0.75 mmol、1 当量）および TEA（240 mg、2.38 mmol、3 当量）の溶液に添加した。反応物を窒素保護下で室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を THF（5 mL）に溶解し、Boc-ヒドラジン（213 mg、1.50 mmol、2 当量）を添加した。反応物を 1 時間還流した。溶媒を真空中で除去して、粗 tert-ブチル 2-（4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニルカルバモイル）ヒドラジンカルボキシレートを得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

20

【0305】

工程 2：4-（4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン（化合物 37）：



30

DCM（3 mL）中の粗 tert-ブチル 2-（4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニルカルバモイル）ヒドラジンカルボキシレート（約 380 mg、0.75 mmol、1 当量）の溶液を乾燥 6N HCl（ガス）／酢酸エチル溶液（5 mL）で室温で 1 時間処理した。溶媒を真空中で除去した。残渣を DMF（2 mL）に溶解した。酢酸ホルムアミジン（234 mg、2.25 mmol、3 当量）および酢酸（135 mg、2.25 mmol、3 当量）を添加した。反応物を 80 °C で 1 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル／ジクロロメタン＝10：1：1～1：1：1）により精製して、4-（4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン（20 mg、0.07 mmol、収率 7 %）を白色固体として得た。正イオン LC-MS：403.8 (M+H)⁺、C₁₅H₉ClF₃N₃O₃S。

40

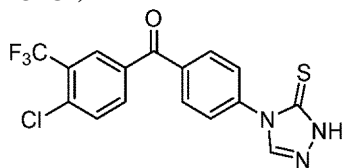
$^1\text{H NMR}$

($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.16 (br, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.03 (m, 3H).

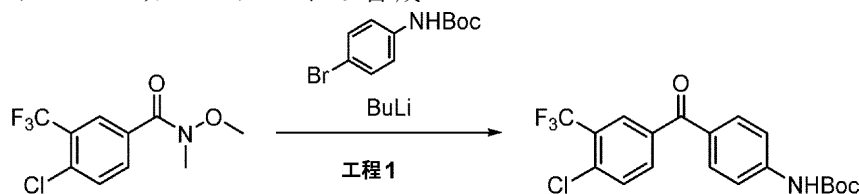
50

【0306】

実施例 27：（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）（４－（５－チオキソ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４（５Ｈ）－イル）フェニル）メタノン（化合物 38）



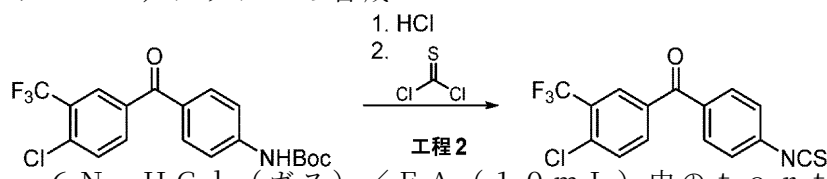
工程 1：tert-ブチル 4-（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）フェニルカルバメートの合成：



BuLi（2.90 mL、ヘキサン／THF 中 1.6 M、4.65 mmol、2.5 当量）を、THF（10 mL）中の tert-ブチル 4-ブロモフェニルカルバメート（0.5 g、1.86 mmol、1 当量）の溶液に－40℃で添加した。反応物を－40℃で 1 時間撹拌した。THF（3 mL）中の 4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（0.49 g、1.86 mmol、1 当量）の溶液を添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。溶液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：1～10：1）により精製して、tert-ブチル 4-（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）フェニルカルバメートを白色固体（0.51 g、1.28 mmol、収率 68%）として得た。

【0307】

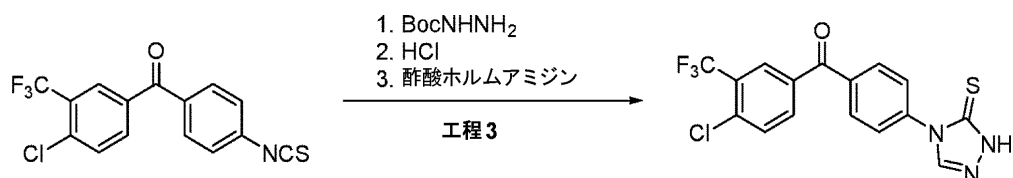
工程 2：（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）（４－イソチオシアナトフェニル）メタノンの合成：



6 N HCl（ガス）／EA（10 mL）中の tert-ブチル 4-（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）フェニルカルバメート（0.5 g、1.28 mmol、1 当量）の溶液を 1 時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を DCM と 2 回共蒸発させた。得られたアミン（0.3 g、1.00 mmol、1 当量）を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（5 mL）およびクロロホルム（5 mL）の混合物に溶解した。チオホスゲン（127 mg、1.10 mmol、1.1 当量）を添加した。反応物を窒素保護下で室温で 2 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）（４－イソチオシアネートフェニル）メタノンを得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0308】

工程 3：（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）（４－（５－チオキソ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４（５Ｈ）－イル）フェニル）メタノン：



THF (6 mL) 中の製 (4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) (4-イソチオシアナトフェニル) メタノン (0.2 g、0.59 mmol、1 当量) および BocNHNH₂ (155 mg、1.18 mmol、2 当量) の溶液を 40 分間還流した。溶媒を除去し、残渣を飽和 NaHCO₃ (5 mL) に懸濁した。得られた混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (20:1) の組み合わせで洗浄し、次いで 6N HCl (ガス)／酢酸エチルで 30 分間処理し、濃縮して、ヒドラジン尿素を得た。尿素を DMF (2.5 mL) 中のホルムアミジンアセテート (184 mg、1.77 mmol、3.0 当量) および酢酸 (110 mg、1.77 mmol、3 当量) と混合し、次いで 85℃ で 1 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (20:1~3:1) の勾配を有するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) (4-(5-チオキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)フェニル) メタノン (120 mg、0.31 mmol、収率 53%) を白色固体として得た。負イオン LC-MS: 382.0 (M-H)⁻、C₁₆H₉ClF₃N₃OS。

10

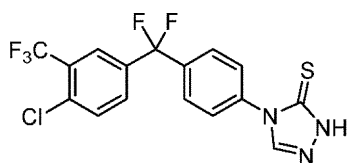
20

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 14.09 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.95 (m, 5H)。

【0309】

実施例 28: 4-(4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (化合物 40)

30



工程 1: (4-アミノフェニル) (4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) メタノンの合成:

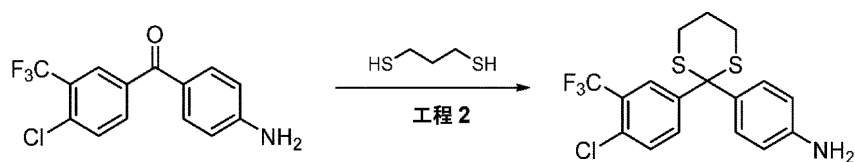


6N HCl (ガス)／ジオキサン (5 mL) を、ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル-4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)フェニルカルバメート (500 mg、1.25 mmol、1 当量) の溶液に添加した。反応物を 30 分間攪拌し、溶媒を真空中で除去して、(4-アミノフェニル) (4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) メタノン (380 mg、定量的収率) を得た。

40

【0310】

工程 2: 4-(2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-ジチアン-2-イル)アニリンの合成:



B F₃ · O E t₂ (284 mg、2.0 mmol、1.6 当量) を、ジクロロメタン (10 mL) 中の粗 (4-アミノフェニル) (4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) メタノン (380 mg、1.25 mmol、1 当量) およびプロパン-1, 3-ジチオール (203 mg、1.88 mmol、1.5 当量) の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=50:1~10:1) により精製して、4-(2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3-ジチアン-2-イル) アニリン (370 mg、収率 76%) を得た。LC-MS: 390.1 (M+H)⁺、C₁₇H₁₅ClF₃NS₂。

10

【0311】

工程 3: 1-クロロ-4-(ジフルオロ(4-イソチオシアナトフェニル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの合成:



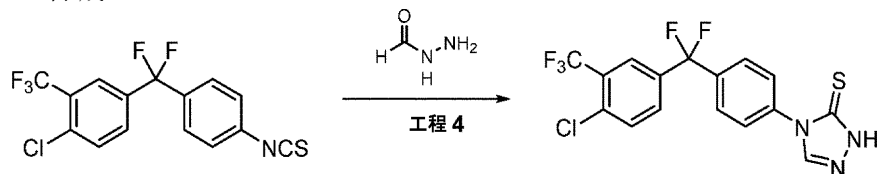
20

チオホスゲン (218.8 mg、1.90 mmol、2 当量) を、クロロホルム (5 mL) 中の 4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルスルホニル) アニリン (370 mg、0.95 mmol、1 当量) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) の混合物に添加した。反応物を窒素保護下で室温で 2 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:1) によって精製して、中間体 (310 mg、収率 76%) を得た。中間体 (250 mg、0.58 mmol、1 当量) を DCM (5 mL) に溶解し、DAST (234 mg、1.45 mmol、2.5 当量) を添加した。反応物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、DCM で 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低温で濃縮し、粗 1-クロロ-4-(ジフルオロ(4-イソチオシアネートフェニル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (260 mg、定量的収率) を得た。

30

【0312】

工程 4: 4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)フェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオンの合成



40

エタノール (5 mL) 中の粗 1-クロロ-4-(ジフルオロ(4-イソチオシアナトフェニル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (210 mg、0.58 mmol、1 当量)、ホルムヒドラジド (35 mg、0.58 mmol、1 当量)、および TEA (175 mg、1.74 mmol、3 当量) の溶液を 2 時間還流した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水で希釈した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1~5:1) により精製して、

50

4-((4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(43 mg, 0.11 mmol、収率18%)を淡黄色固体として得た。正イオンLC-MS: 406.1 (M+H)⁺、C₁₆H₉ClF₅N₃S。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 14.03 (br, 1H), 8.75 (s, 1H),

8.03 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.84 (m, 4H).

【0313】

特定の場合では、上記プロセスは、本開示の化合物の塩を形成する工程をさらに含む。実施形態は、本明細書に記載される他のプロセス、および本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製される生成物を対象とする。

10

【0314】

特定の場合では、上記プロセスは、本開示の化合物の薬学的に許容される塩を含む、塩を形成する工程をさらに含む。塩形態は、当該技術分野で既知の標準的な塩形成手順を使用して調製され得る。実施形態は、本明細書に記載される他のプロセス、および本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製される生成物を対象とする。

【0315】

実施例29：スプレー乾燥製剤

化合物1の製剤をスプレー乾燥方法を使用して調製した。3:1のポリマー:化合物の比で異なるポリマーを含む4つのスプレー溶液を調製し、Buchib-290ラボケールスプレー乾燥ヤー上にスプレーした。スプレーパラメータおよび結果の要約を表3に示す。

20

【0316】

【表3】

SDD #	ポリマー:化合物	固体%	およその流速 (g/min)	平均出口温度 (°C)	総スプレー時間 (min)	収率
1	3:1 PVP-VA 64:化合物1	15%	8	40	11	90.2%
2	3:1 コリドン 30: 化合物1	15%	8	41	11	87.7%
3	3:1 HPMC E5: 化合物1	10%	8-10	40	14	76.5%
4	3:1 HPMC-AS: 化合物1	10%	8	39	18	77.4%

30

【0317】

80:20のDCM:メタノール溶液を、全ての溶液についてのスプレー溶媒として使用した。PVP-VA 64およびコリドン30を含むスプレー溶液は、ポリマーおよび化合物の両方の含有量を含む、15% w/wの固体含有量を含んだ。HPMC E5およびHPMC-ASを含むスプレー溶液は、10% w/w固体含有量を含んだ。総量3.1 gの化合物1を各スプレーの実施に使用した。

40

【0318】

全てのスプレー乾燥分散体(SDD)を、40°Cで一晩-25 mmHgの真空中で、窒素バージを用いて15~20分間乾燥させた後、一次容器中の窒素ブランケット下で保存のためにオープンから取り出し、二次容器中で乾燥させた。

【0319】

化合物およびSDDを、偏光顕微鏡(PLM)を使用して可視化し、粉末X線回折(PXRD)、示差走査熱量測定(DSC)、および熱重量分析(TGA)によって分析した。

【0320】

50

PXRDは、Rigaku X線粉末回折計 (MiniFlex 600 FAE-R PD X Lバージョン2-0 CuK α 放射線 S/N BD63000375) を使用して行った。図7Aは、化合物1のPXRD (粉末X線回折) 回折図を示す。化合物1のPXRD回折図は、化合物が、明確に定義されたピークに起因してほとんど結晶性であることを示している。図7Bは、化合物1の4つの異なるスプレー乾燥製剤の重ね合わせPXRD回折図を示す。スプレー乾燥分散体 (SDD #1-4) のPXRD回折図は、スプレー乾燥分散体がほとんど非晶質材料であることを示している。

【0321】

図8Aは、化合物1についてのDSCおよびTGAサーモグラムの重ね合わせを示す。図8B、8D、8F、および8Hは、それぞれ、スプレー乾燥分散体 (SDD) #1-4のTGAサーモグラフを示す。図8C、8E、8G、および図8Iは、それぞれ、スプレー乾燥分散体 (SDD) #1-4のDSCサーモグラムを示す。

10

【0322】

化合物1の3つの別個の製剤 (遊離塩基および2つのスプレー乾燥分散体、SDD #1およびSDD #3) の薬物動態 (PK) 特性を、10 mL/kgの体積での30、100、または500 mg/kgの経口 (PO) 強制投与による単回投与後の雄Sprague Dawley (CD (登録商標) IGS) ラットで評価した。この研究では、合計45匹の動物を使用した (ラット5匹/投与 $\times$ 3投与レベル $\times$ 3製剤)。ビヒクルは、0.75%ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC; w/v)、0.2% Tween 20 (v/v)、および脱イオン水から構成した。図9Aは、遊離塩基形態 (FB) の化合物1のPK曲線および化合物1の2つのスプレー乾燥分散体 (SDD #1およびSDD #3) を示す。図9Bは、遊離塩基形態 (FB) の化合物1のAUC対用量、および化合物1の2つのスプレー乾燥分散体 (SDD #1およびSDD #3) を示す。

20

【0323】

実施例30：単結晶X線回折

単結晶X線回折 (SXRD) (Solid Form Solutions, Penicui k, Scotland, UK) を行って化合物1の構造を決定し、結果を表4および表5に要約した。単結晶X線分析は、密閉チューブによって生成されたMo K α 放射線 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) を使用して、120 Kで、Agilent SuperNovaデュアルソース装置を使用して行った。球面調和関数を用いた実験的補正を用いて、吸収効果についてデータを補正した。全てのデータを、非キラル三斜晶系空間群P-1において整理し、解明し、精密化した。

30

【0324】

化合物1 (約10 mg) を2 mLの透明ガラスHPLCバイアル中の酢酸イソプロピル (500 μ L) に溶解し、ヘプタンを周囲温度で化合物1の溶液にゆっくりと拡散させた。周囲温度で数日間放置させた後、大きなブロック様結晶が、単結晶X線回折による調査に好適な溶液のメニスカス未満で成長していることが確認された。

【0325】

ラス (lath) の無色断片 (0.237 $\times$ 0.158 $\times$ 0.126 mm) を単結晶回折研究に使用した。結晶をパラトン油でコーティングし、Rigaku Oxford Diffraction (Dual Source) SuperNova回折計上で120 (1) Kでの黒鉛単色Mo K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ 、40 kV/40 mA) 放射線を使用し、Oxford Cryosystems 700+低温デバイスおよびAtlas CCDプレート検出器 (Rigaku Oxford Diffraction) を使用して、データを収集した。1°ステップサイズおよび20秒/フレーム露光を用いて θ 範囲3.02~31.25°にわたって、CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction 1.171.38.43 h, 2015) によって計算された ω 戦略を使用して、反射半球では合計2123フレームを収集した。CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction 1.171.38.43 h, 2015) を使用して、フレームを、移動平均バックグラウンドを使用し

40

50

て三斜晶系単位胞に積分し、これにより合計106625回の反射を生じ、そのうち10259回は独立していた($I > 2\sigma(I)$)。データを $2\theta_{\max} = 62.5^\circ$ まで積分した(95.4%の完全性)。SCALE3 ABSPACK (CrysAlisPro 1.171.38.43h, Rigaku Oxford Diffraction, 2015)を使用し、多面結晶モデル上でガウス積分と組み合わせた球面調和関数(吸収係数 $G = 0.533 \text{ mm}^{-1}$)を用いた実証モデルを使用して、吸収補正を適用した。

【0326】

OLEX2 (Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K., Puschmann, H. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339–341) グラフィカルソフトウェアパッケージを、位相の決定および構造の精密化のためのインターフェースとして使用した。データを、Superflip (Palatinus, L. & Chapuis, G. (2007). J. Appl. Cryst., 40, 786–790; Palatinus, L. & van der Lee, A. (2008). J. Appl. Cryst. 41, 975–984; Palatinus, L., Prathapa, S. J. & van Smaalen, S. (2012). J. Appl. Cryst. 45, 575–580)を使用して解明し、三斜晶系空間群 $P-1$ において、 $F2$ における完全最小二乗法精密化によって進展させた (Sheldrick, G. M. (2015). Acta Cryst. C71, 3–8)。PLATON (Spek A. L., Acta Cryst. 2009, D65, 148) のADDSYMM (Le Page, Y. J. Appl. Cryst. 1987, 20, 264; Le Page, Y. J. Appl. Cryst. 1988, 21, 983)。ルーチンを使用して、より高いメトリック (metric) 対称性の検索を試みたが、より高次の対称性を明らかにすることはできなかった。全ての非水素原子をフーリエマップ中に配置し、それらの位置を精密化した後、全ての非水素原子の熱運動を異方的に記述した。非対称単位内に、2つの完全な、結晶学的に独立した化合物1式単位が見出され、そのうちの1つ(分子「B」)は、3つの位置に対して位置の不規則 (disorder) を示すことが見出された。3つのパートを有するSHELX互換性SUMPコマンドを使用して、この不規則を精密化し、 $34.1 : 43.2 : 22.7\%$ の占有率を得た。さらに、SHELX互換性コマンドAFIX66を用いて、不規則な環C11B (C12B、C13B、C14B、C9B、C10B)、C11C (C15D、C13C、C14C、C9C、C10C)、C11D (C12D、C13D、C14D、C9D、C10D)を剛性六角として精密化した。さらに、末端原子についての $\sigma_{0.01}$ および $\sigma_{0.05}$ を用いたSHELX互換性コマンドISORを使用して、およそ等方である熱運動を与えるために、C15B–C13Bを $1.49(2)$ Åに制限し、C9B、C9D、およびC13Dを制限した。全てのCHおよびNH基について 1.2 倍での固定 U_{iso} を用いた騎乗モデルを使用して、全ての水素原子を計算された位置に配置した。最高ピーク： $0.1943 \quad 0.1800 \quad 0.0797$ で 0.76 e. Å^{-3} [S1Bから 0.42 Å]。最深の穴： $0.2203 \quad 0.1543 \quad 0.1130$ での -1.18 e. Å^{-3} [S1Bから 0.86 Å]。

【0327】

$C_{15}H_9ClF_3N_3O_2S_2$ ($M = 419.82 \text{ g/mol}$)の結晶データ：三斜晶系、空間群 $P-1$ (No. 2)、 $a = 10.0426(2) \text{ Å}$ 、 $b = 12.6946(3) \text{ Å}$ 、 $c = 13.5882(3) \text{ Å}$ 、 $\alpha = 89.219(2)^\circ$ 、 $\beta = 83.540(2)^\circ$ 、 $\gamma = 73.357(2)^\circ$ 、 $V = 1648.89(6) \text{ Å}^3$ 、 $Z = 4$ 、 $T = 120(1) \text{ K}$ 、 $\mu (\text{MoK}\alpha) = 0.533 \text{ mm}^{-1}$ 、 $D_{\text{calc}} = 1.691 \text{ g/cm}^3$ 、106625回の測定された反射($6.04^\circ \leq 2\theta \leq 62.5^\circ$)、10259固有 ($R_{\text{int}} = 0.0431$ 、 $R_{\text{sigma}} = 0.0252$)、これらを全ての計算に使用した。最終 R_1 は $0.0700 (> 2\sigma(I))$ であり、 wR_2 は 0.1358 であった(全てのデータ)。

【0328】

化合物 1 の単結晶構造分析を図 10 A に示す。図 10 B は、化合物 1 の非対称単位の単結晶構造分析を示す。非対称単位は、3 4 . 1 : 4 3 . 2 : 2 2 . 7 % の分子「B」精密化占有率の 1 - クロロートリフルオロフェニル部分を有する化合物 1 の 2 つの完全単位を含むことが見出された。全体モデル内でさらなる不規則は見出されなかった。

【0329】

表 4 は、化合物 1（形態 1）の結晶学的精密化の詳細を示す。

【0330】

【表 4】

実験式	C ₁₅ H ₉ ClF ₃ N ₃ O ₂ S ₂
式量	419.82
温度 / K	120(1)
結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a/Å	10.0426(2)
b/Å	12.6946(3)
c/Å	13.5882(3)
α/°	89.219(2)
β/°	83.540(2)
γ/°	73.357(2)
体積 / Å ³	1648.89(6)
Z, Z'	4
ρ _{calc} g/cm ³	1.691
μ/mm ⁻¹	0.533
F(000)	848.0
結晶サイズ /mm ³	0.237 × 0.158 × 0.126
放射線	MoKα (λ = 0.71073)
データ収集のための 2θ 範囲 /°	6.04 ~ 62.5
指数範囲	-14 ≤ h ≤ 14, -18 ≤ k ≤ 17, -19 ≤ l ≤ 19
収集された反射	106625
独立した反射	10259 [R _{int} = 0.0431, R _{sigma} = 0.0252]
データ/制限/パラメータ	10259/20/634
S	1.232
最終 R 指数 [F ² > 2σ (F ²)]	R ₁ = 0.0700, wR ₂ = 0.1327
最終 R 指数 [全てのデータ]	R ₁ = 0.0787, wR ₂ = 0.1358
Δρ _{max} , Δρ _{min} / e Å ⁻³	0.76/-1.18
$R_1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $ $wR_2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$ $S = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p) \}^{1/2}$	

【0331】

表 5 は、化合物 1（形態 1）の模擬 2 θ X 線粉末回折図（XRPD）を示す。XRPD を図 11 に示す。

【0332】

【表 5】

番号	位置 [° 2θ]	FWHM[° 2θ]	面積 [cts*° 2θ]	d-間隔 [Å]	高さ [cts]	相対強度 [%]
1	7.2633	0.096	89.50	12.1610	699.26	6.94
2	9.6858	0.096	119.57	9.1242	934.16	9.27
3	9.9875	0.120	158.90	8.8492	993.15	9.85
4	10.7073	0.120	101.23	8.2559	632.68	6.28
5	11.4394	0.096	122.72	7.7291	958.77	9.51
6	11.9245	0.096	32.83	7.4157	256.50	2.54
7	14.3055	0.096	317.49	6.1864	2480.38	24.61
8	14.5557	0.096	149.08	6.0806	1164.67	11.55
9	14.8445	0.096	233.35	5.9630	1823.05	18.09
10	15.1296	0.120	174.44	5.8512	1090.27	10.82
11	15.3639	0.096	111.84	5.7625	873.74	8.67
12	15.8539	0.096	381.04	5.5855	2976.84	29.53
13	16.5457	0.096	250.15	5.3535	1954.28	19.39
14	18.9653	0.096	125.47	4.6756	980.23	9.72
15	19.3893	0.168	842.79	4.5743	3762.45	37.32
16	19.7223	0.072	219.15	4.4978	2282.80	22.65
17	19.8198	0.072	244.04	4.4759	2542.05	25.22
18	20.3840	0.096	347.46	4.3533	2714.51	26.93
19	20.5478	0.072	98.72	4.3189	1028.31	10.20
20	20.9792	0.144	197.96	4.2311	1031.04	10.23
21	21.3094	0.072	304.21	4.1663	3168.82	31.44
22	21.5096	0.120	1522.85	4.1279	9517.79	94.42
23	21.8210	0.096	200.37	4.0697	1565.37	15.53
24	22.7420	0.120	92.33	3.9070	577.05	5.72
25	22.9527	0.096	94.20	3.8716	735.93	7.30
26	23.3841	0.120	94.20	3.8011	588.74	5.84
27	24.3296	0.096	171.62	3.6555	1340.75	13.30
28	24.8115	0.072	167.72	3.5856	1747.10	17.33
29	25.0252	0.096	1290.30	3.5554	10080.44	100.00
30	25.3797	0.096	374.34	3.5066	2924.51	29.01
31	25.5790	0.072	103.60	3.4797	1079.11	10.71
32	26.6520	0.072	79.62	3.3420	829.39	8.23
33	26.8121	0.072	175.89	3.3224	1832.21	18.18
34	26.9266	0.072	180.08	3.3085	1875.81	18.61
35	27.4026	0.096	73.50	3.2521	574.20	5.70
36	27.9857	0.096	64.48	3.1857	503.75	5.00
37	28.2013	0.096	130.86	3.1618	1022.32	10.14
38	28.5619	0.096	264.26	3.1227	2064.57	20.48
39	29.0172	0.072	59.44	3.0747	619.21	6.14
40	29.5813	0.096	119.64	3.0174	934.67	9.27
41	29.7121	0.096	186.01	3.0044	1453.19	14.42
42	29.9864	0.120	308.97	2.9775	1931.07	19.16
43	30.3430	0.120	243.43	2.9433	1521.46	15.09
44	31.8318	0.096	89.32	2.8090	697.82	6.92
45	31.9921	0.096	84.06	2.7953	656.71	6.51
46	32.5089	0.096	76.75	2.7520	599.61	5.95
47	33.9457	0.168	124.88	2.6388	557.50	5.53
48	35.9745	0.120	96.42	2.4945	602.63	5.98
49	38.0146	0.192	150.07	2.3651	586.21	5.82
50	38.9727	0.072	54.51	2.3092	567.82	5.63

【 0 3 3 3 】

実施例 31：系統 61 mThy1- α -シヌクレイントランスジェニックマウスモデルを使用したインビボ研究

化合物 1 の複数のインビボ投与試験を、パーキンソン病 (PD) の系統 61 (L61) mThy1- α -シヌクレイントランスジェニックマウスモデルで行った。mThy1- α -シヌクレイントランスジェニックマウスモデルは、Thy-1 プロモーター下で野生型ヒト A β YN を過剰発現する (一般に、系統 61 トランスジェニックマウスと称される; Rockenstein et al., 2002)。このトランスジェニックマウスは、PD に関連する領域における α -シヌクレイン (A β YN) の広範な蓄積 (Rockenstein et al., 2002; Chesselet et al., 2012; Games et al., 2013)、ドーパミン作動性神経変性を含む神経変性、線条体でのドーパミン (DA) の低減および TH 喪失 (Masliah et al., 2000; Lam et al., 2011)、ならびに運動欠陥 (Fleming et al., 2004) を発症する。雄トランスジェニックおよび非トランスジェニック同腹子 (3~3.5mo) を、本明細書に提示される全てのインビボ研究に使用した。

10

【0334】

i. 化合物 1 の A β YN 病理、ならびに神経保護およびオートファジーのマーカーへの影響

α -シヌクレイン (A β YN) は、その調節不全が PD の病因に関与しているニューロンタンパク質である。L61 A β YN トランスジェニックおよび非トランスジェニックマウスの両方で、1ヶ月投与試験で、 α -シヌクレイン凝集に対する化合物 1 の効果を評価した。L61 A β YN トランスジェニックマウス (合計 36 匹のマウス、1 処置群当たり $n=8\sim 11$ 匹のマウス) に、1、5、もしくは 10 mg/kg の化合物 1 またはビヒクル対照 (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を 1ヶ月間毎日注射した (i.p.)。非トランスジェニックマウス (合計 18 匹のマウス、1 処置群当たり $n=8\sim 11$ 匹のマウス) を対照として使用し、1日当たり 10 mg/kg の化合物 1 またはビヒクル対照 (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を 1ヶ月間毎日注射した (i.p.)。1ヶ月の終了時に、マウスを犠牲死させ、採取した脳組織において、総 α -シヌクレイン沈着物、不溶性 α -シヌクレイン沈着物 (PK+抵抗性)、微小管関連タンパク質 1A/1B 軽鎖 3 (LC3)、および単量体 α -シヌクレインレベルの免疫組織化学 (IHC) 検出を評価した。

20

30

【0335】

1ヶ月投与研究のデータは、1、5、および 10 mg/kg の用量 (i.p. 注射、毎日 1 回) の化合物 1 が、免疫組織化学 (IHC) および/または生化学的方法によって測定される、単量体かつ全てのプロテイナーゼ K 処置抵抗性 (不溶性) A β YN の皮質海馬および線条体レベルの低下を含む有益な作用をもたらしたことを示している。該データは、化合物 1 が、調節不全が PD の病因に明らかに関与しているニューロンタンパク質である α -シヌクレイン (A β YN) の除去を促進することを示している。A β YN 神経病理の改善に加えて、化合物 1 の投与は、オートファジーおよび神経保護経路のマーカーである微小管関連タンパク質 1A/1B 軽鎖 3 (LC3) のレベルを増加させた。最後に、化合物 1 を使用した処置はまた、3ヶ月間処置した L61 A β YN トランスジェニックマウスの運動性能の機能改善をもたらした。

40

【0336】

図 12 は、化合物 1 またはビヒクルの 1ヶ月間の i.p. 投与後の L61 A β YN トランスジェニックマウスおよび対照マウスの皮質、海馬、および線条体の断面における総 α -シヌクレイン染色の定量化を示している。図 13 は、化合物 1 またはビヒクルを 1ヶ月間の i.p. 投与後の L61 A β YN トランスジェニックマウスおよび対照マウスの皮質、海馬、および線条体の断面の代表的な画像における総 α -シヌクレイン沈着の IHC 染色を示している。既知の技術を使用して、総 α -シヌクレインの定量化および IHC 染色を行った (Rockenstein et al., J Neurosci Res.

50

2002, 68 (5) : 568-78; Tanji et al., Acta Neuropathol. 2010, 120, 145-154; Nuber et al., Brain. 2013, Feb; 136 (Pt 2) : 412-32)。図12は、化合物1 (1、5、または10mg/kg/日、腹腔内で1ヶ月)の投与が、定量的免疫細胞化学によって評価されるように、ビヒクル対照と比較して、トランスジェニックマウスの(A)皮質、(B)海馬、および(C)線条体の神経線維網における総 α -シヌクレインの皮質、海馬、および線条体レベルの低下は、統計学的に有意である。特に、図12Aのデータは、1mg/kg、5mg/kg、および10mg/kgで毎日投与した場合、化合物1は、ビヒクル対照と比較して、皮質中の総 α -シヌクレインレベルをそれぞれ13%、32%、および38%低下させることを示す。これはまた、これらのマウスから採取した脳組織の皮質、海馬、および線条体の断面の代表的な画像における総 α -シヌクレイン沈着を示す、図13にも見出される。図13における染色は、化合物1が、総 α -シヌクレインの皮質、海馬、および線条体レベルの低下に有益な作用をもたらすことを示している。

10

【0337】

図14は、化合物1またはビヒクルを1ヶ月間のi.p.投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスおよび対照マウスの皮質、海馬、および線条体の断面におけるPK抵抗性 α -シヌクレイン染色の定量化を示している。図15は、化合物1またはビヒクルの1ヶ月間のi.p.投与後のL61 ASYNトランスジェニックマウスおよび対照マウスの皮質、海馬、および線条体の断面の代表的な画像におけるPK抵抗性 α -シヌクレイン沈着についてのIHC染色を示している。既知の技術を使用して、PK抵抗性 α -シヌクレインの定量化およびIHC染色を行った(Rockenstein et al., J Neurosci Res. 2002, 68 (5) : 568-78; Tanji et al., Acta Neuropathol. 2010, 120, 145-154; Nuber et al., Brain. 2013, Feb; 136 (Pt 2) : 412-32)。図14および図15に示されるように、化合物1 (1日当たり1、5、または10mg/kg、i.p.、1ヶ月間)の投与はまた、トランスジェニックマウスの(A)皮質、(B)海馬、および(C)線条体における不溶性 α -シヌクレイン沈着(PK+抵抗性)を低減した。図14は、化合物1の投与から生じるPK抵抗性 α -シヌクレインの皮質、海馬、および線条体レベルの低下が統計学的に有意であることを示している。具体的には、図14Aのデータは、化合物1が、5mg/kgおよび10mg/kgで毎日投与した場合、ビヒクル処置マウスと比較して、皮質中のPK抵抗性 α -シヌクレインレベルをそれぞれ37%および36%低下させることを示している。図15の染色は、化合物1が、PK抵抗性 α -シヌクレインの皮質、海馬、および線条体レベルの低下に有益な作用をもたらすことを示している。

20

30

【0338】

図16は、化合物1 (1、5、または10mg/kg/日、i.p.、1ヶ月間)の投与が、L61 ASYNトランスジェニックマウス由来の脳ホモジネートの細胞質画分における単量体ASYNの(A)皮質レベルおよび(B)海馬レベルを低減させたことを示している。Protein Simple (著作権) western生化学評価を用いて生化学評価を行った。簡潔に述べると、試料を、予め計算された体積の0.1倍試料緩衝液および5倍蛍光マスターミックス(Fluorescent Master Mix)と混合して、シグナル最適化および蒸発低減のために10 μ L溶液中の0.4mg/mLの最終試料濃度とした。約0.4 μ Lの試料を、2 μ Lの5倍蛍光マスターミックスおよび7.8 μ Lの0.1倍試料緩衝液と混合し、ボルテックスし、回転させ、95℃で5分間加熱した。短時間冷却した後、試料、ブロッキング試薬、洗浄緩衝液、一次抗体、二次抗体、および化学発光基質を、製造業者が提供するプレート(Kit # PS-MK14、Protein Simple)中の指定されたウェルに分配した。プレート充填後、デフォルト設定を使用して分離および免疫検出を自動的に行った。Compassソフトウェア

40

50

(ProteinSimple、バージョン2.6.7)を使用して、検出された各タンパク質の分子量、面積、面積パーセント、およびシグナル対ノイズ比を含むレポートを生成した。目的の標的タンパク質のデータをβアクチンレベルに対して正規化し、カートリッジ間でさらに正規化した。ここでは、平均値±SEMとしてデータを示す。

【0339】

図16には、1mg/kg、5mg/kg、または10mg/kgで毎日投与した場合、化合物1が、ビヒクル処置L61トランスジェニックマウスと比較して、皮質中の単量体ASYNのレベルを統計的に有意に低下させることが示される。

【0340】

図17および18は、化合物1（1日当たり1、5、または10mg/kg、i.p.、1ヶ月間）の投与が、トランスジェニックマウスの（A）皮質および（B）線条体における微小管関連タンパク質1A/1B軽鎖3（LC3）免疫標識のレベルを増加させたが、（B）海馬では増加させなかったことを示している。

【0341】

i i. 運動性能に対する化合物1の効果

3ヶ月投与試験において、L61 ASYNトランスジェニックおよび非トランスジェニックマウスの両方で、運動性能欠陥（担持力）および神経炎症のマーカー（トランスロケータータンパク質（18kDa））に対する化合物1の効果を評価した。

【0342】

簡潔に述べると、化合物1を、L61 ASYNトランスジェニックマウスおよび非トランスジェニックコントロールマウス（i.p.、毎日1回）に、5および10mg/kgの用量で3ヶ月間注入した（合計79匹のマウス、1処置群当たりn=14~17匹）。ビヒクル対照は、5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9%の生理食塩水を含む溶液から構成した。3ヶ月試験の処置を開始する前に、マウスのベースライン把持力を評価し、次いで、ビヒクルまたは化合物1（5または10mg/kg、毎日のi.p.注射）による処置の70日後に再評価した。

【0343】

図19に示されるように、3ヶ月研究での化合物1（5または10mg/kg、i.p.、毎日）の投与は、L61 ASYNトランスジェニックマウスに存在するトランスジェニックモーター運動欠陥表現型に対して有益な効果をもたらした。ベースラインでは、L61 ASYNトランスジェニックマウスにおいて、非トランスジェニックマウスと比較して統計的に有意な把持力欠陥があった。化合物1（5および10mg/kg）による処置は、L61 ASYNトランスジェニック把持力欠陥を改善した。処置の70日後、5mg/kgおよび10mg/kgの両方の化合物1によって処置したトランスジェニックマウスは、ビヒクル処置したトランスジェニックマウスよりも統計的に有意に高い把持力を示した。

【0344】

i i i. 神経炎症マーカーTSPOに対する化合物1の効果

神経炎症は、炎症のマーカーであり、活性化ミクログリア、アストログリア、およびマクロファージのミトコンドリアに存在する、18kDaトランスロケータータンパク質（TSPO）の発現の増加と関連している（CrawshawおよびRobertson 2017）。前述の3ヶ月投与試験において、L61 ASYNトランスジェニックおよび非トランスジェニックマウスの両方で、トランスロケータータンパク質（18kDa）（TSPO）のレベルに対する化合物1の効果を評価した。試験終了時に、マウスを犠牲死させ、TSPOの免疫蛍光（IF）検出を採取した脳組織において評価した。

【0345】

図20は、マウスの皮質の代表的な断面におけるTSPO免疫標識のレベルを示している。図20Aおよび図20Bに示されるように、化合物1（5および10mg/kg、i.p.、毎日）の投与は、ビヒクル対照と比較して、L61 ASYNトランスジェニックマウスにおけるTSPOのレベルを有意に低下させた。図20Aは、化合物1対ビヒク

10

20

30

40

50

ル対照を毎日注射したL61トランスジェニックマウスの皮質における代表的なTSPO免疫染色を示している。図20Bは、代表的な皮質切片のTSPO染色の定量化を示している。採取した脳組織を固定し（4%パラホルムアルデヒド中で落下固定）、ビブラトームを使用して切片化し、標準的な免疫蛍光（IF）染色を用いて、代表的な切片をTSPOについて評価した。簡潔に述べると、右半脳を4℃で48時間、リン酸緩衝化4% PFA（pH7.4）中に後固定し、次いで、ビブラトームを使用して、40μM厚の冠状切片へと逐次切片化した。切片を浮遊させ、4℃で一晩インキュベートした。TSPOの免疫標識研究は、Alexa Fluor 488二次抗体に予め結合されたノックアウト検証されたウサギモノクローナル抗TSPO抗体（1:500; ab199779; abcam, Temecula, CA, USA）を使用して行った。系統61トランスジェニックおよび非トランスジェニックマウスのブラインドコードした（blind coded）切片について免疫標識、画像化、および分析を行った。10倍対物レンズ（EVO S PlanFL PH2 LWD; AMEP4681）を有するEVO S Auto FL画像化システム（ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA）を使用して、スライドを画像化した。Halo（Indica Labs, Corrales, NM, USA）画像分析ソフトウェアパッケージを使用して、ROIフレーム（全ての画像に配置された標準化フレーム）を皮質内に配置することによって、デジタル化した画像を分析した。閾値化アルゴリズムを定義し、次いで全ての画像に等しく適用して、皮質ROI TSPO免疫標識のパーセンテージを決定した。次いで、グラフ化および統計分析のために分析の結果をエクスポートした。

10

20

【0346】

図20Aにおける代表的なIF画像は、5mg/kgまたは10mg/kgで毎日投与した場合、IF染色強度の低減によって可視化されるように、化合物1が、TSPOの皮質レベルの低下に有益な作用をもたらしたことを示している。さらに、図20Bにおける定量化は、5mg/kgまたは10mg/kgの化合物1が、ビヒクル処置マウスと比較して統計的に有意にTSPOレベルを低下させることを示している。

【0347】

iv. 神経炎症マーカーGFAPに対する化合物1の効果

神経炎症はまた、活性化ミクログリアから放出される炎症誘発性メディエーターを含む様々な分子によって誘導される、活性化アストロサイトにおけるグリア原線維酸性タンパク質（GFAP）の発現の増加と関連している（Saijo et al., 2009）。グリア原線維酸性タンパク質（GFAP）の発現の増加は、神経変性中のアストログリア活性化およびグリオシスを表す。（Brahmachari et al., 2006）。GFAP発現に対する化合物1の効果を、1ヶ月投与試験において、L61 ASYNトランスジェニックおよび非トランスジェニックマウスの両方で評価した。30日後、マウスを犠牲死させ、GFAPのIHC検出を採取した脳組織において評価した。

30

【0348】

図21は、化合物1対ビヒクル対照を毎日注射したL61トランスジェニックマウスにおける海馬を含む切片における代表的なGFAP免疫染色を示している。図22は、代表的な脳切片の記載するGFAP染色の定量化を示している。処置マウスから採取した脳組織を固定し（4% PFA中で落下固定）、次いで、ビブラトームを使用して40マイクロ厚の切片に切断した。海馬を含む代表的な切片を、標準免疫組織化学染色でGFAPについて評価した。GFAP免疫染色に使用される一般的な方法は、Rockenstein et al., J Neurosci Res. 2002, 68(5):568-78。図21の代表的なIHC画像は、5mg/kgまたは10mg/kgで毎日投与した場合、低減されたIHC染色強度によって可視化されるように、化合物1が、GFAPの皮質レベルの低下に有益な作用をもたらすことを示す。さらに、図22の定量化は、10mg/kg用量で、化合物1が、統計的に有意に皮質GFAPレベルを低下させることを示す。

40

【0349】

50

v. ドーパミン作動性 (DAT) トランスポーター免疫標識レベルに対する化合物 1 の効果

パーキンソン病では、ミクログリアおよびアストロサイトの相乗的活性化によって引き起こされる不制御な神経炎症は、最終的に、神経変性中の線条体における DA ニューロンの死滅の増強に寄与する。

【0350】

図 23 は、化合物 1 対ビヒクル対照を毎日注射した L61 トランスジェニックマウスにおける線条体に対応する切片における代表的なドーパミン作動性 (DAT) 免疫染色を示す。図 24 は、線条体を含むレベルが合致した矢状切片の記載の DAT 染色、および参照結合領域としての皮質の定量化を示す。採取した脳組織を 4% PFA を使用して落下固定し、ピブラトームで切片化し、線条体および小脳に対応する代表的な切片を IHC 染色を用いて DAT について評価した。

【0351】

モノクローナル抗体 (1:500、MAB369; Millipore, Temecula, CA) およびビオチン化二次抗体 (1:100、BA4000, Vector Labs) を使用して、DAT の免疫標識研究を行い、系統 61 トランスジェニックおよび非トランスジェニックマウス由来のブラインドコードした切片上で分析を行った。高解像度自動 NanoZoomer スライドスキャナ (Hamamatsu Corp.) を使用して、スライドをデジタル化した。デジタル化した画像を、Halo (Indica Labs) 画像分析ソフトウェアパッケージを使用して、(DAT シグナルの標準化のために) 背側線条体内に ROI フレームを配置し、別の参照脳領域内に別の ROI フレームを配置することによって分析した。閾値化アルゴリズムを定義し、次いで全ての画像に等しく適用して、各 ROI にわたる DAT 免疫標識の平均光学密度を決定した。次いで、グラフ化および統計分析のために分析結果をエクスポートし、線条体 DAT : 皮質 (参照領域) DAT 光学密度比を各対象について計算した。

【0352】

図 23 の代表的な IF 画像は、5 mg/kg または 10 mg/kg で毎日投与した場合、ビヒクル処置された L61 マウスと比較して増加した免疫蛍光強度によって可視化されるように、化合物 1 が、DAT の線条体レベルの回復において有益な作用をもたらすことを示している。小脳切片における免疫蛍光に対する線条体切片における免疫蛍光を計算することによって DAT 密度の定量化を行い、線条体対参照の比を得た。図 24 の定量化は、10 mg/kg 用量の化合物 1 が統計的に有意に GFAP レベルを低下させることを示している。

【0353】

vi. 神経炎症およびアミロイド β プラークに対する化合物 1 の効果

神経炎症は、活性化ミクログリア、アストログリア、およびマクロファージのミトコンドリアに存在する 18 kDa トランスロケータータンパク質 (TSPO) の発現の増加と関連している (Crawshaw and Robertson 2017)。TSPO 発現に対する化合物 1 の効果を、1 ヶ月投与試験において、L41 APP トランスジェニックおよび非トランスジェニックマウスの両方で評価した。L41 APP トランスジェニックマウス (合計 36 匹のマウス、1 処置群当たり $n = 8 \sim 11$ 匹のマウス) に、5 mg/kg の化合物 1 またはビヒクル対照 (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を 3 ヶ月間毎日注射した (i.p.)。非トランスジェニックマウス (合計 18 匹のマウス、1 処置群当たり $n = 8 \sim 11$ 匹のマウス) を対照として使用し、10 mg/kg の化合物 1 (データは示さない) またはビヒクル対照 (5% DMSO + 20% Cremphor EL + 0.9% 通常生理食塩水) を 1 ヶ月間毎日 (i.p.) 注射した。30 日後、マウスを犠牲死させ、採取した脳組織において TSPO の免疫蛍光 (IF) 検出を評価した。

【0354】

図 25 は、代表的な脳切片の TP SO 染色の定量化を示す。採取した脳組織を 4% P

10

20

30

40

50

F Aを使用して落下固定し、ビブラトームで切片化し、皮質の神経線維網に対応する代表的な切片を、標準的な免疫蛍光（I F）染色を用いて、T S P Oについて評価した。結果は、5 m g / k gで毎日投与した場合、I F染色強度の低減によって可視化されるように、化合物1が、T S P Oの皮質レベルの低下に有益な作用をもたらしたことを示している。さらに、図25における定量化は、5 m g / k gで毎日投与した場合、化合物1は、ビヒクル処置系統41マウスと比較して統計的に有意にT S P Oレベルを低下させることを示している。

【0355】

v i i . アミロイドβプラークに対する化合物1の効果

前述のように、系統41トランスジェニックマウスは、高レベルの変異体h A P P 7 5 1を発現し、マウス脳の皮質、海馬、視床、および嗅覚領域において成熟プラークを発達させる。アミロイドβプラーク形成に対する化合物1の効果を、1ヶ月投与試験において、L 4 1 A P Pトランスジェニックおよび非トランスジェニックマウスの両方で評価した。30日後、マウスを犠牲死させ、採取した脳組織におけるアミロイドβの免疫蛍光（I F）検出を評価した。

10

【0356】

図26は、化合物1対ビヒクル対照を毎日注射したL 4 1トランスジェニックマウスにおけるアミロイドβ染色の定量化を示す。採取した脳組織を4%のP F Aを使用して落下固定し、ビブラトームで切片化し、皮質、海馬、および線条体の神経線維網を含む代表的な切片を、標準的なI H C染色を用いてアミロイドβについて評価した。

20

【0357】

約30日目に、全ての対象を最後の処置から2時間以内に安楽死させ、脳および他の試料を収集した。脳を取り出し、矢状に分けた。右半脳を、4℃で48時間、神経病理分析のためにリン酸緩衝化4% P F A（p H 7 . 4）中で後固定した。次いで、落下固定した半脳を、ビブラトームを使用して40 μ M厚の冠状切片へと逐次切片化した。切片を浮遊させ、一次抗体とともに4℃で一晩インキュベートした。一次抗体の特異性を確認するために、対照実験を行い、該実験では、一次抗体（欠失）、前免疫血清、または20倍過剰の対応するペプチドとともに48時間前吸着した一次抗体の不在下で、切片を一晩インキュベートした。

【0358】

β-アミロイド病理の免疫標識研究は、精製された抗β-アミロイド1-16抗体（1：500；6 E 1 0 クローン、β-アミロイドおよびA P Pのアミノ酸残基1～16に反応性；# S I G-3 9 3 2 0；C o v a n c e R e s e a r c h P r o d u c t s , I n c . , D e d h a m , M A , U S A）を使用して行った。一次抗体とのインキュベーション後、次いで、切片を、ビオチン化二次抗体（1：200, V e c t o r L a b o r a t o r i e s , B u r l i n g a m e , C A）とともにインキュベートし、ジアミノベンジジン四塩酸塩（D A B；S i g m a - A l d r i c h , S t . L o u i s , M O）を発色原として用いたアビジン-ビオチン（A B C）キット（V e c t o r L a b o r a t o r i e s , B u r l i n g a m e , C A）を使用して可視化した。

30

【0359】

調製したスライドを、U C S D 神経科学部のM i c r o s c o p y C o r eに置かれた高分解能H a m a m a t s u N a n o z o o m e r（商標）スキャナを使用して、40倍で画像化した。次いで、デジタル画像をN e u r o p o r eに転送し、H a l l o（登録商標）画像化ソフトウェアパッケージ（I n d i c a L a b s , C o r r a l e s , N M）を使用して分析した。同じ標準化された領域マスク（面積の等しい分析のための等しい寸法を有する関心領域（R O I））を各画像にインポートし、背外側線条体上に配置した。閾値化のためのウィンドウを、ビヒクル対照群の代表的な画像を用いて定義し、保存し、次いで、バッチ処置アルゴリズムにより全ての画像に適用した。データを各マーカーのR O I免疫陽性面積のパーセント（%）として示す。画像を標本および画像化問題について評価し、試料の盲検化（u n b l i n d i n g）および統計分析の前に任意の争点

40

50

に注目した。

【0360】

結果は、5 mg / kg で毎日投与した場合、I F 染色強度の低減によって可視化されるように、化合物 1 がアミロイド β の皮質レベルの低下に有益な作用をもたらしたことを示す。さらに、図 25 の定量化は、5 mg / kg で毎日投与した場合、化合物 1 は、ビヒクル処置された系統 41 マウスと比較して統計的に有意にアミロイド β のレベルを低下させることを示している。

【0361】

全ての図について、全てのデータは、群平均 $\pm$ 平均の標準誤差として提示される（** ** * $p < 0.0001$ または * $p < 0.05$ は、ビヒクル処置された非トランスジェニック対照群と比較して統計的に有意なベースラインまたはビヒクル処置表現型を示し、# $p < 0.05$ 、## $p < 0.01$ 、### $p < 0.001$ 、または#### $p < 0.0001$ は、ビヒクル処置されたトランスジェニック対照群に対する、化合物 1 で処置されたトランスジェニック群における統計的に有意な治療効果を示す）。

【0362】

例示的な実施形態

1. その必要がある対象において、脳における神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する疾患または状態を処置する方法であって、前記方法は、イオントランスポーター阻害剤の有効量を対象に投与することを含み、イオントランスポーター阻害剤は、対象の血液脳関門（BBB）を通過する 1 つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する、方法

【0363】

2. 神経変性に関連する疾患または状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD 認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、または神経炎症である、実施形態 1 に記載の方法。

【0364】

3. その必要がある対象において、血液脳関門（BBB）を通過する 1 つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出を調節する方法であって、その必要がある対象にイオントランスポーター阻害剤を投与することを含む、方法。

【0365】

4. その必要がある対象において神経保護を改善する方法であって、脳間質空間における 1 つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節するイオントランスポーター阻害剤の有効量を対象に投与することを含む、方法。

【0366】

5. その必要がある対象において神経炎症を軽減させる方法であって、脳間質空間における 1 つ以上の生体活性内因性代謝産物の濃度を調節するイオントランスポーター阻害剤の有効量を対象に投与することを含む、方法。

【0367】

6. イオントランスポーター阻害剤が、有機アニオントランスポーター 3（OAT3）の阻害剤である、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0368】

7. イオントランスポーター阻害剤が、他のイオントランスポータータンパク質と比較して、OAT3 を選択的に阻害する、実施形態 1～6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0369】

8. イオントランスポーター阻害剤が、約 1 μ M 以下の OAT3 に対する IC_{50} を有する、実施形態 1～7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0370】

9. イオントランスポーター阻害剤が、有機アニオントランスポーター 1（OAT1）に対する IC_{50} と比較して、少なくとも約 10 倍低い OAT3 に対する IC_{50} を有する、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0371】

10. イオントランスポーター阻害剤の投与後、BBB全体にわたる1つ以上の生体活性内因性代謝産物の流出が低減される、実施形態1～9のいずれか1つに記載の方法。

【0372】

11. イオントランスポーター阻害剤の投与後、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物の局所濃度が増加する、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

【0373】

12. イオントランスポーター阻害剤の投与後、脳間質空間における1つ以上の生体活性内因性代謝産物のレベルが、約50%以上増加する、実施形態11に記載の方法。

10

【0374】

13. イオントランスポーター阻害剤の投与後、1つ以上の生体活性内因性代謝産物の血漿レベルが低下する、実施形態1～12のいずれか1つに記載の方法。

【0375】

14. 生体活性内因性代謝産物の血漿レベルが、50%以下調節される、実施形態13に記載の方法。

【0376】

15. 生体活性内因性代謝産物の血漿レベルが、50%以下減少する、実施形態11に記載の方法。

【0377】

16. 1つ以上の生体活性内因性代謝産物が、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、および／またはセロトニンのアニオン性神経伝達物質代謝産物である、実施形態1～15のいずれか1つに記載の方法。

20

【0378】

17. 1つ以上の生体活性内因性代謝産物が、尿酸、グルタチオン、デヒドロエピアノドロステロン（DHEA）、およびDHEA硫酸（DHEAS）からなる群から選択される、実施形態1～15のいずれか1つに記載の方法。

【0379】

18. 1つ以上の生体活性内因性代謝産物が、神経保護特性および／または抗神経炎症特性を有する、実施形態1～17のいずれか1つに記載の方法。

30

【0380】

19. 抗神経炎症特性が、対象の脳における炎症誘発性応答の低減を含む、実施形態18に記載の方法。

【0381】

20. 炎症誘発性応答の低減が、TNF、IL6、IL12/23p40、またはMCP1のうちの1つ以上の遺伝子発現の低減を含む、実施形態19に記載の方法。

【0382】

21. 炎症誘発性応答の減少が、対象の脳におけるTrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化を含むプロセスによって媒介される、実施形態19に記載の方法。

【0383】

22. TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化が、対象の脳におけるpTrkAレベルの増加を含む、実施形態21に記載の方法。

40

【0384】

23. TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化が、対象の脳におけるpAktレベルの増加を含む、実施形態21または実施形態22に記載の方法。

【0385】

24. TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化が、対象の脳におけるpCREBレベルの増加を含む、実施形態21～23のいずれか1つに記載の方法。

【0386】

25. TrkA/Akt/CREB/Jmjd3経路の活性化が、対象の脳におけるJ

50

m j d 3 発現の増加を含む、実施形態 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0387】

2 6 . 抗神経炎症特性が、対象におけるミクログリアの抗炎症表現型の誘導を含む、実施形態 1 9 に記載の方法。

【0388】

2 7 . ミクログリアの抗炎症性表現型が、アルギナーゼ 1、Y m 1（キチナーゼ様タンパク質 3）、F i z z 1、K 1 f 4（クルッペル様因子 4）、または I L 1 0 のうちの 1 つ以上を含む、M 2 極性マーカーのうちの 1 つ以上の遺伝子発現の増加を含む、実施形態 2 6 に記載の方法。

【0389】

2 8 . ミクログリアの抗炎症表現型が、対象におけるミクログリアの炎症誘発表現型の阻害を含む、実施形態 2 6 に記載の方法。

【0390】

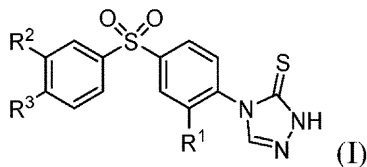
2 9 . プロテアーゼ抵抗性タンパク質の凝集もしくは蓄積を防止するか、または除去を増強する方法であって、前記方法は、プロテアーゼ抵抗性タンパク質を、有機アニオントランスポーター 3（O A T 3）の阻害剤である化合物の有効量と接触させることを含み、接触が、インビトロ、エクスピボ、またはインビボである、方法。

【0391】

3 0 . プロテアーゼ抵抗性タンパク質が、 α シヌクレイン、 α - β 、タウ、ハンチンチン、および T A R D N A 結合タンパク質 4 3（T D P 4 3）タンパク質から選択される、実施形態 2 9 に記載の方法。

【0392】

3 1 . 上記化合物が、式（I）の化合物：



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R¹、R²、および R³ が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C₁ - 4 アルキル、置換されていてもよい C₁ - 4 アルコキシ、-C N、-C（O）R^x、-C（O）O R^x、-S（O）₂ R^x、または -N R^y R^z であり、R^x、R^y、および R^z が、それぞれ独立して、H もしくは置換されていてもよい C₁ - 4 アルキルであるか、または R^y および R^z が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい単環ヘテロシクロアルキル環を形成している、実施形態 1 ~ 3 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0393】

3 2 . R¹ が、水素、置換されていてもよい C₁ - 4 アルコキシ、または -N R^y R^z である、実施形態 3 1 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0394】

3 3 . R¹ が、水素である、実施形態 3 1 もしくは実施形態 3 2 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0395】

3 4 . R¹ が、非置換であるか、または C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、-N R^f R^g、シアノ、ニトロ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ハロアルコキシ、-C（O）R⁴、-O C（O）R⁴、-C（O）O R⁴、-C（O）N R^f R^g、および -O C（O）N R^f R^g からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された C₁ - 4 アルコキシであり、R⁴ が、H または C₁ - C₄ アルキルであり、R^f および R^g が、それぞれ独立して、H、C₁ - 4 アルキル、-C（O）C₁ - 4 アルキル、-C（O）O C₁ - 4 アルキル、または -S（O）₂ C₁

10

20

30

40

50

—₄ アルキルである、実施形態 3 1 もしくは実施形態 3 2 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0396】

35. R^1 が、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_2CH_3$ または $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_3$ であり、 p が、0~10 である、実施形態 3 1 もしくは実施形態 3 2 に記載の方法、またはその薬学的に許容される塩。

【0397】

36. R^1 が、 $-OCH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2OCH_3$ である、実施形態 3 5 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0398】

37. R^1 が、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z が、それぞれ独立して、H または C_{1-4} アルキルであり、 C_{1-4} アルキルが、非置換であるか、または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され、 R^4 が、H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである、実施形態 3 1 もしくは実施形態 3 2 に記載の方法、またはその薬学的に許容される塩。

【0399】

38. R^1 が、 $-NHCH_2CH_2OH$ または $-N(CH_2CH_3)_2$ である、実施形態 3 7 に記載の方法。

【0400】

39. R^1 が、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z が、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキル環を形成している、実施形態 3 1 もしくは実施形態 3 2 に記載の方法、またはその薬学的に許容される塩。

【0401】

40. R^1 が、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z が、それらが結合する窒素と一緒に、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、およびピロリジニルから選択される単環式ヘテロシクロアルキル環を形成し、該モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、およびピロリジニルが、それぞれ、非置換であるか、または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され、 R^4 が、H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである、実施形態 3 9 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0402】

41. R^1 が、モルホリニル、4-メチルピペラジニル、ピペリジニル、またはピロリジニルである、実施形態 3 9 または実施形態 4 0 に記載の方法。

【0403】

42. R^2 が、水素、 C_{1-4} アルキル、または置換 C_{1-4} アルキルである、実施形態 3 1~4 1 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0404】

43. R^2 が、ハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルである、実施形態 4 2 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0405】

44. R^2 が、 CF_3 である、実施形態 3 1~4 2 のいずれか 1 つに記載の方法または

10

20

30

40

50

その薬学的に許容される塩。

【0406】

45. R^2 が、メチルである、実施形態42に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0407】

46. R^2 が、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、または $-NR^y R^z$ である、実施形態31～41のいずれか1つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0408】

47. R^2 が、 $-NR^y R^z$ であり、 R^y および R^z が、それぞれ独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 C_{1-4} アルキルが、非置換であるか、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^f R^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^f R^g$ 、および $-OC(O)NR^f R^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、 R^4 が、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2 C_{1-4}$ アルキルである、実施形態46に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

10

【0409】

48. R^2 が、 $-N(CH_3)_2$ である、実施形態47に記載の方法。

20

【0410】

49. R^2 が、 $-NR^y R^z$ であり、 R^y および R^z が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキル環を形成している、実施形態46に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0411】

50. R^2 が、 $-NR^y R^z$ であり、 R^y および R^z が、それらが結合する窒素と一緒にあって、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、およびピロリジニルから選択される単環式ヘテロシクロアルキル環を形成し、該モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、およびピロリジニルが、それぞれ非置換であるか、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^f R^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^f R^g$ 、および $-OC(O)NR^f R^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、 R^4 が、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2 C_{1-4}$ アルキルである、実施形態49に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

30

【0412】

51. R^2 が、モルホリニルである、実施形態46、49、および50のいずれか一項に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0413】

52. R^2 が、 $-CN$ である、実施形態46に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

40

【0414】

53. R^2 が、非置換であるか、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^f R^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^f R^g$ 、および $-OC(O)NR^f R^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルコキシであり、 R^4 が、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2 C_{1-4}$

50

4 アルキルである、実施形態 4 6 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0415】

54. R^2 が、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_2CH_3$ または $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_3$ であり、 p が、0～10 である、実施形態 3 1～4 1 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0416】

55. R^2 が、メトキシまたは $-OCH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2OCH_3$ である、実施形態 4 3 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0417】

56. R^3 が、ハロゲンである、実施形態 3 1～5 5 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

10

【0418】

57. R^3 が、クロロである、実施形態 3 1～5 5 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0419】

58. R^3 が、水素である、実施形態 3 1～5 5 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0420】

59. R^3 が、 C_{1-4} アルキルまたは置換 C_{1-4} アルキルである、実施形態 3 1～5 5 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

20

【0421】

60. R^3 が、メチルである、実施形態 5 9 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0422】

61. R^3 が、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルである、実施形態 5 9 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0423】

62. R^3 が、 CF_3 である、実施形態 6 1 に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0424】

63. R^3 が、 $-CN$ である、実施形態 3 1～5 5 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

30

【0425】

64. R^3 が、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z が、それぞれ独立して、 H または C_{1-4} アルキルであり、 C_{1-4} アルキルが、非置換であるか、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^fR^g$ 、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、および $-OC(O)NR^fR^g$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され、 R^4 が、 H または C_{1-4} アルキルであり、 R^f および R^g が、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、または $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである、実施形態 3 1～5 5 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

40

【0426】

65. R^3 が、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z が、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキル環を形成している、実施形態 3 1～5 5 のいずれか 1 つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0427】

66. R^3 が、 $-NR^yR^z$ であり、 R^y および R^z が、それらが結合する窒素と一緒にあって、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、およびピロリジニルから選択さ

50

れる単環式ヘテロシクロアルキル環を形成し、該モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、およびピロリジニルが、それぞれ非置換であるか、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^f R^g$ 、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^f R^g$ 、および $-OC(O)NR^f R^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、 R^4 が、Hまたは $C_1 - 4$ アルキルであり、 R^f および R^g が、それぞれ独立して、H、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-C(O)C_1 - 4$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - 4$ アルキル、または $-S(O)_2 C_1 - 4$ アルキルである、実施形態55に記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0428】

67. R^3 が、モルホリニルである、実施形態65または実施形態66に記載の方法。

【0429】

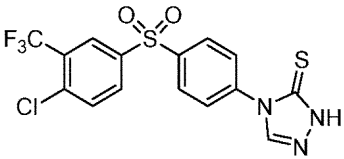
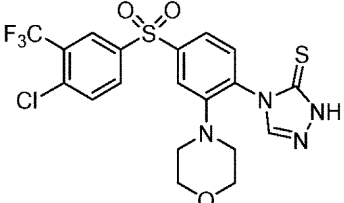
68. R^3 が、非置換であるか、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-NR^f R^g$ 、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^f R^g$ 、および $-OC(O)NR^f R^g$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された $C_1 - 4$ アルコキシであり、 R^4 が、Hまたは $C_1 - 4$ アルキルであり、 R^f および R^g が、それぞれ独立して、H、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-C(O)C_1 - 4$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - 4$ アルキル、または $-S(O)_2 C_1 - 4$ アルキルである、実施形態31～55のいずれか1つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

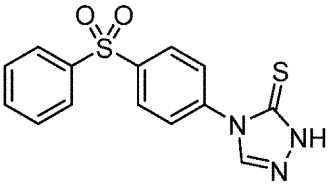
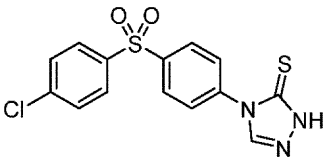
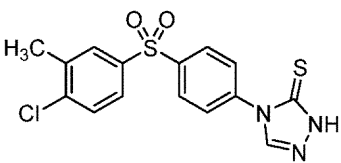
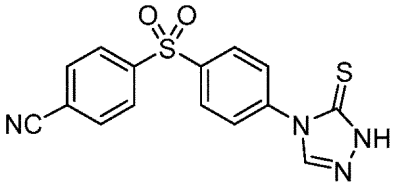
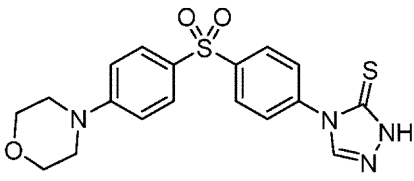
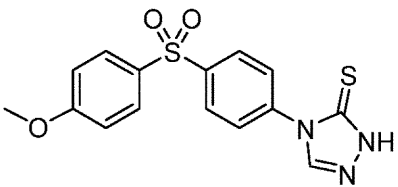
【0430】

69. R^3 が、 $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_2CH_3$ または $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_3$ であり、 p が、0～10である、実施形態31～55のいずれか1つに記載の方法またはその薬学的に許容される塩。

【0431】

70. 上記化合物が、以下：

化合物 番号	構造	名称
1		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
2		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-モルホリノフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

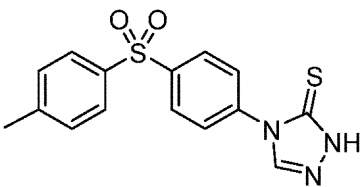
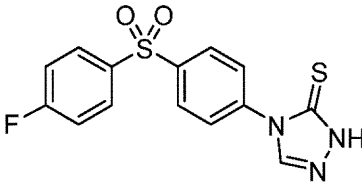
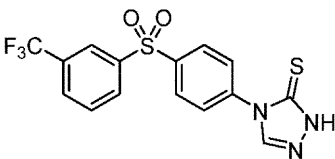
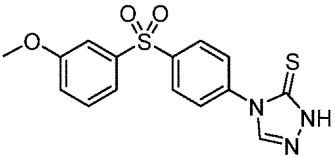
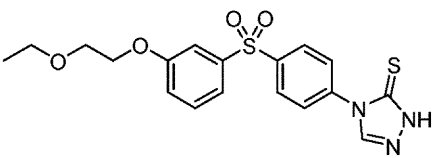
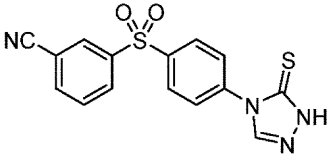
3		4-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
4		4-(4-((4-クロロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
5		4-(4-((4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
6		4-(4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル、
7		4-(4-((4-モルホリノフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
8		4-(4-((4-メトキシフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

40

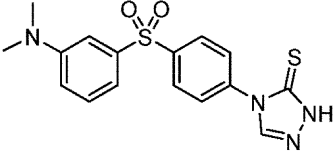
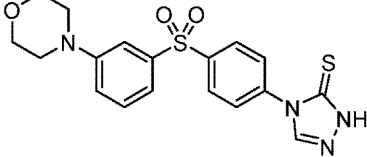
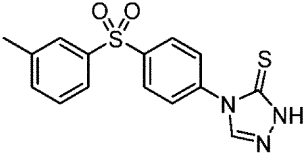
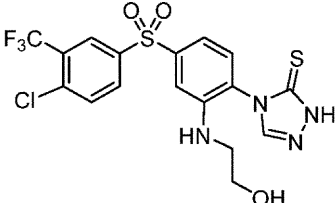
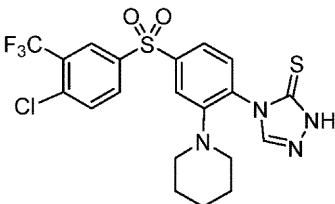
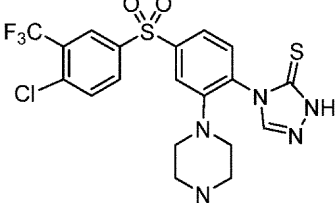
9		4-(4-トシルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
10		4-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
11		4-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
12		4-(4-((3-メトキシフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
13		4-(4-((3-(2-エトキシエトキシ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
14		3-((4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ベンゾニトリル、

10

20

30

40

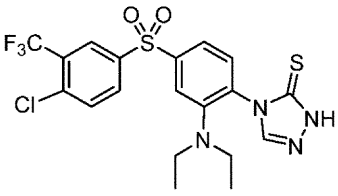
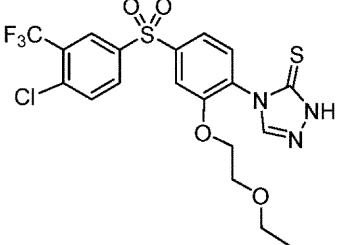
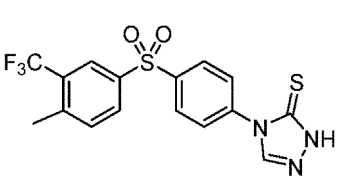
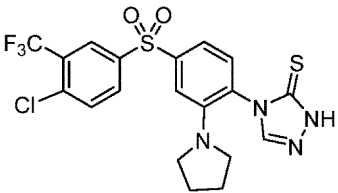
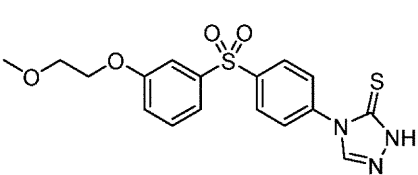
15		4-(4-((3-(ジメチルアミノ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
16		4-(4-((3-モルホリノフェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
17		4-(4-(m-トリルスルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
18		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
19		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
20		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

40

21		4-((4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ジエチルアミノ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
22		4-((4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(2-エトキシエトキシ)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
23		4-((4-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
24		4-((4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、および
25		4-((4-((3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

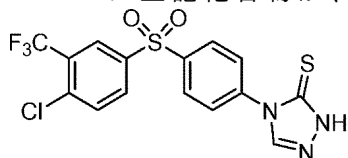
20

30

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 30 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0432】

71. 上記化合物が、以下の構造を有する化合物：

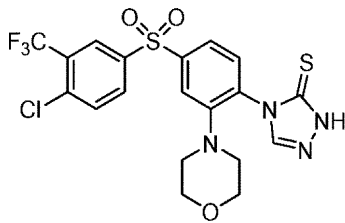


またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 30 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0433】

72. 上記化合物が、以下の構造を有する化合物：

40

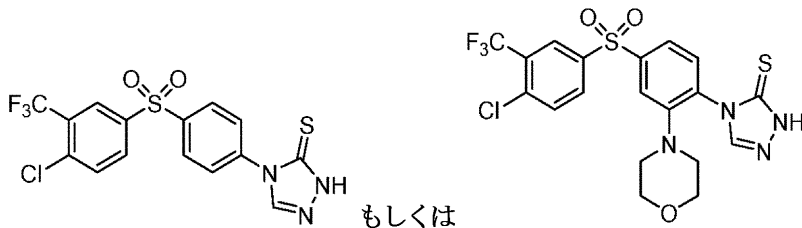


またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 30 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0434】

73. 上記化合物が、

10



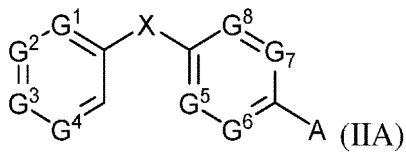
の化合物

またはその薬学的に許容される塩ではない、実施形態 1 ～ 30 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0435】

20

74. 上記化合物が、式 (IIA) の化合物：



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G^1 が、CH または N であり、

G^2 が、 CR^{2a} または N であり、

G^3 が、 CR^{3a} または N であり、

G^4 が、CH または N であり、

30

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下が、N であり、

G^5 が、CH または N であり、

G^6 が、 CR^{1a} または N であり、

G^7 が、CH または N であり、

G^8 が、CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下が、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

40

R^x および R^y が、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5 ～ 16 員のヘテロシクリル環を形成し、

X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ であり、

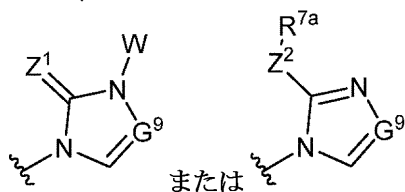
R^{4a} および R^{5a} が、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3 ～ 6

50

員のシクロアルキル環を形成し、

各 R^{6a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、
A が、



であり、

G^9 が、CH または N であり、

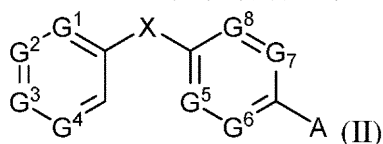
Z^1 および Z^2 が、独立して、S または O であり、

W および R^{7a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルである、
実施形態 1 ～ 30 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0436】

75. 上記化合物が、式 (II) の化合物：



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G^1 が、CH または N であり、

G^2 が、 CR^{2a} または N であり、

G^3 が、 CR^{3a} または N であり、

G^4 が、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下が N であり、

G^5 が、CH または N であり、

G^6 が、 CR^{1a} または N であり、

G^7 が、CH または N であり、

G^8 が、CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下が、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^x および R^y が、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5 ～ 16 員のヘテロシクリル環を形成し、

X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-C(O)-$ であり、

R^{4a} および R^{5a} が、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3 ～ 6 員のシクロアルキル環を形成し、

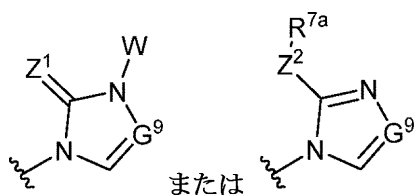
R^{6a} が、水素または C_{1-4} アルキルであり、

A が、

20

30

40



であり、

G^9 が、CH または N であり、

Z^1 および Z^2 が、独立して、S または O であり、

W および R^{7a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルである、

実施形態 1～30 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0437】

76. G^1 が、CH である、実施形態 74 または 75 に記載の方法。

【0438】

77. G^1 が、N である、実施形態 74 または 75 に記載の方法。

【0439】

78. G^2 が、 CR^{2a} である、実施形態 74～77 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0440】

79. G^3 が、 CR^{3a} である、実施形態 74～78 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0441】

80. R^{2a} が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルである、実施形態 78 に記載の方法。

20

【0442】

81. R^{3a} が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルである、実施形態 79 に記載の方法。

【0443】

82. R^{2a} および R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒に、5～16 員のヘテロシクリル環を形成している、実施形態 74～79 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0444】

83. G^2 が、N である、実施形態 74～77、79、および 81 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0445】

84. G^3 が、N である、実施形態 74～78 および 80 のいずれか 1 つに記載の方法。

。

【0446】

85. G^4 が、CH である、実施形態 74～84 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0447】

86. G^4 が、N である、実施形態 74～84 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0448】

87. X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンであるか、または R^{4a} および R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員シクロアルキル環を形成している、実施形態 74～86 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0449】

88. X が、 $-S(O)_2-$ である、実施形態 74～86 のいずれか 1 つに記載の方法。

。

【0450】

50

89. Xが、 $-O-$ または $-S-$ である、実施形態74～86のいずれか1つに記載の方法。

【0451】

90. Xが、 $-S(O)-$ または $-C(O)-$ である、実施形態74～86のいずれか1つに記載の方法。

【0452】

91. Xが、 $-NR^{6a}-$ であり、 R^{6a} が、水素または C_{1-4} アルキルである、実施形態74～88のいずれか1つに記載の方法。

【0453】

92. G^5 が、CHである、実施形態74～91のいずれか1つに記載の方法。

10

【0454】

93. G^5 が、Nである、実施形態74～91のいずれか1つに記載の方法。

【0455】

94. G^6 が、 CR^{1a} である、実施形態74～93のいずれか1つに記載の方法。

【0456】

95. R^{1a} が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルである、実施形態94に記載の方法。

【0457】

20

96. G^6 が、Nである、実施形態74～92のいずれか1つに記載の方法。

【0458】

97. G^7 が、CHである、実施形態74～96のいずれか1つに記載の方法。

【0459】

98. G^7 が、Nである、実施形態74～92および94～95のいずれか1つに記載の方法。

【0460】

99. G^8 が、CHである、実施形態74～98のいずれか1つに記載の方法。

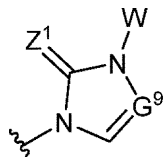
【0461】

100. G^8 が、Nである、実施形態74～92、94～95、および97のいずれか1つに記載の方法。

30

【0462】

101. Aが、



である、実施形態74～100のいずれか1つに記載の方法。

【0463】

102. Z^1 が、Sである、実施形態101に記載の方法。

40

【0464】

103. Z^1 が、Oである、実施形態101に記載の方法。

【0465】

104. G^9 が、CHである、実施形態101～103のいずれか1つに記載の方法。

【0466】

105. G^9 が、Nである、実施形態101～103のいずれか1つに記載の方法。

【0467】

106. Wが、水素である、実施形態101～105のいずれか1つに記載の方法。

【0468】

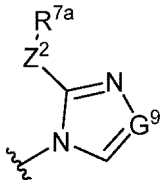
107. Wが、 C_{1-4} アルキルである、実施形態101～105のいずれか1つに記載

50

載の方法。

【0469】

108. Aが、



である、実施形態74～100のいずれか1つに記載の方法。

【0470】

109. Z²が、Sである、実施形態108に記載の方法。

【0471】

110. Z²が、Oである、実施形態108に記載の方法。

【0472】

111. R^{7a}が、水素である、実施形態108～110のいずれか1つに記載の方法。

【0473】

112. R^{7a}が、C₁～₄アルキルである、実施形態108～110のいずれか1つに記載の方法。

【0474】

113. G⁹が、CHである、実施形態108～112のいずれか1つに記載の方法。

【0475】

114. G⁹が、Nである、実施形態108～112のいずれか1つに記載の方法。

【0476】

115. 上記化合物が、以下：

10

20

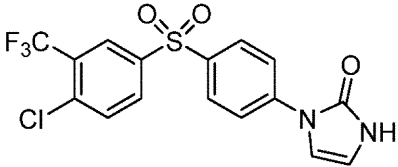
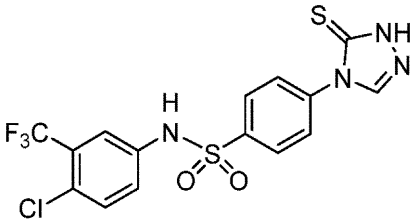
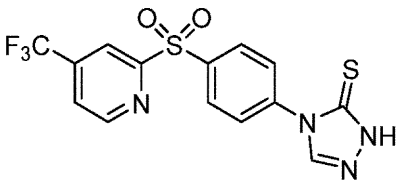
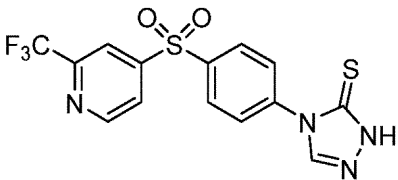
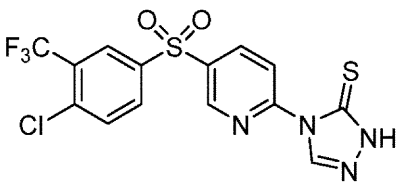
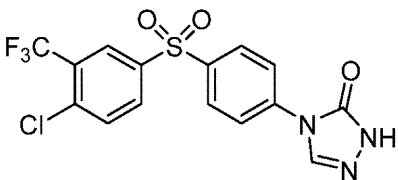
化合物 番号	構造	名称
26		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-3-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール、
27		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
28		4-(4-((2,3,5,6,8,9-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシン-12-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
29		4-(4-((2,3,5,6-テトラヒドロベンゾ[b][1,4,7]トリオキソニン-9-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
30		4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェノキシ)-フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
31		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-チオン、

10

20

30

40

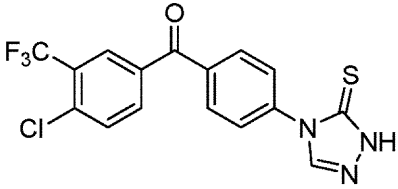
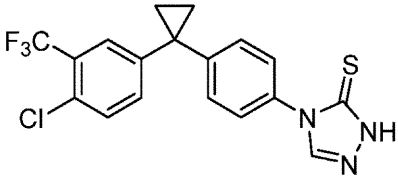
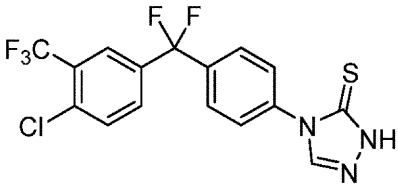
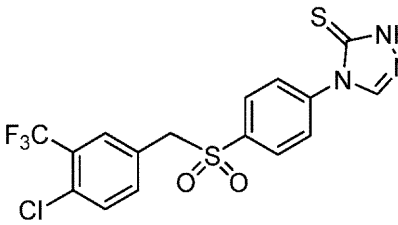
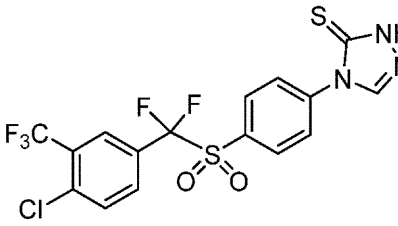
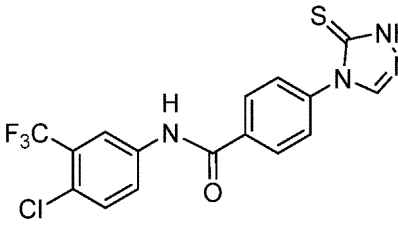
32		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン、
33		N-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゼン スルホンアミド、
34		4-(4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
35		4-(4-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
36		4-(5-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
37		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、

10

20

30

40

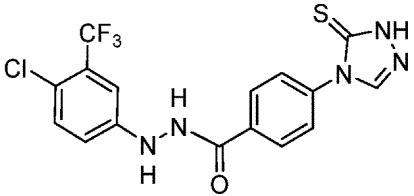
38		(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) (4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4- トリアゾール-4-イル)フェニル)メタノン、
39		4-(4-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)シクロプロピル)フェニル)-2,4- ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
40		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)ジフルオロメチル)フェニル)-2,4- ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
41		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) ベンジル)スルホニル)フェニル)-2,4- ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
42		4-(4-(((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)ジフルオロメチル)スルホニル) フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4- トリアゾール-3-チオン、
43		N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H- 1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド、 および

10

20

30

40

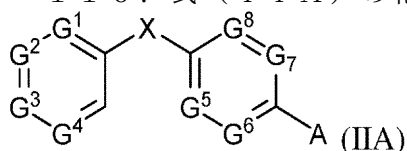
44		N'-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾヒドラジド、
----	---	---

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態 1 ～ 30 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0477】

116. 式 (IIA) の化合物であって、



式中、

G^1 が、CH または N であり、

G^2 が、 CR^{2a} または N であり、

G^3 が、 CR^{3a} または N であり、

G^4 が、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下が、N であり、

G^5 が、CH または N であり、

G^6 が、 CR^{1a} または N であり、

G^7 が、CH または N であり、

G^8 が、CH または N であり、

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下が、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

30

R^x および R^y が、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} が、それらが結合している炭素と一緒に、5 ～ 16 員のヘテロシクリル環を形成し、

X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ であり、

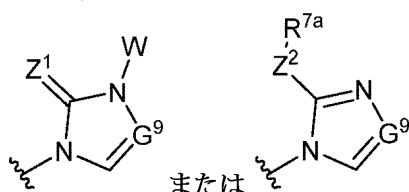
R^{4a} および R^{5a} が、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

40

あるいは R^{4a} および R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒に、3 ～ 6 員のシクロアルキル環を形成し、

各 R^{6a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、

A が、



であり、

50

G^9 が、CH または N であり、
 Z^1 および Z^2 が、独立して、S または O であり、
 W および R^{7a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、
 以下：

(i) X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-NR^{6a}S(O)_2-$ 、 $-CR^{4a}R^{5a}S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)-$ 、または $-NHNHC(O)-$ である、

(ii) G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 1 つまたは 2 つが N である、

(iii) G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つが N である、

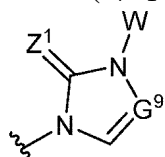
(iv) R^{1a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、 10

(v) R^{2a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、

(vi) R^{3a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、

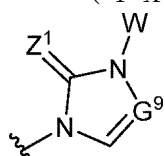
(vii) R^{2a} および R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成している、

(viii) A は



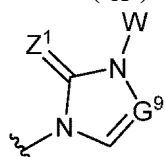
であり、 Z^1 は O である、

(ix) A は



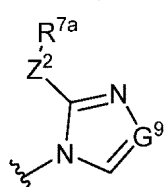
であり、W は C_{1-4} アルキルである、

(x) A は



であり、 G^9 は CH である、

(xi) A は

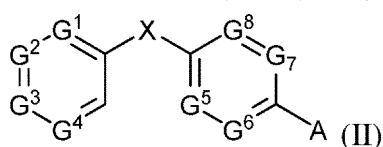


である、

のうちの 1 つ以上が該当する、
 前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0478】

117. 式 (II) の化合物であって、



20

30

40

50

式中、

G^1 が、CH または N であり、

G^2 が、 CR^{2a} または N であり、

G^3 が、 CR^{3a} または N であり、

G^4 が、CH または N であり、

G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 2 つ以下が、N であり、

G^5 が、CH または N であり、

G^6 が、 CR^{1a} または N であり、

G^7 が、CH または N であり、

G^8 が、CH または N であり、

10

G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つ以下が、N であり、

R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、置換 C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(O)OR^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^x および R^y が、それぞれ独立して、H または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

あるいは R^{1a} および R^{2a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成し、

X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-C(O)-$ であり、

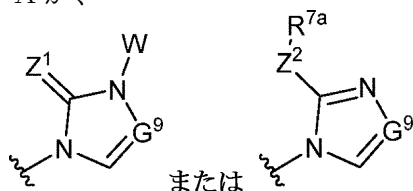
20

R^{4a} および R^{5a} が、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または置換 C_{1-4} アルコキシであり、

あるいは R^{4a} および R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員のシクロアルキル環を形成し、

R^{6a} が、水素または C_{1-4} アルキルであり、

A が、



30

であり、

G^9 が、CH または N であり、

Z^1 および Z^2 が、独立して、S または O であり、

W および R^{7a} が、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、

以下：

(i) X が、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR^a-$ 、または $-C(O)-$ である、

(ii) G^1 、 G^2 、 G^3 、および G^4 のうちの 1 つまたは 2 つが N である、

40

(iii) G^5 、 G^6 、 G^7 、および G^8 のうちの 1 つが N である、

(iv) R^{1a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、

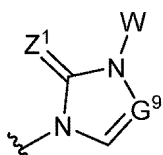
(v) R^{2a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、

(vi) R^{3a} が、置換されていてもよいヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが単環である場合、連結点が、炭素原子を介する、

(vii) R^{2a} および R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16 員のヘテロシクリル環を形成している、

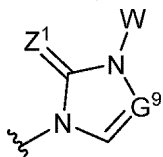
(viii) A は

50



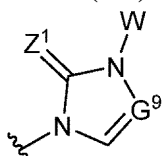
であり、 Z^1 は O である、

(i x) A は



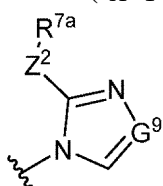
であり、W は C_{1-4} アルキルである、

(x) A は



であり、 G^9 は CH である、

(x i i) A は



である、

のうちの 1 つ以上が該当する、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 7 9 】

1 1 8. G^1 が、CH である、実施形態 1 1 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 8 0 】

1 1 9. G^1 が、N である、実施形態 1 1 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 8 1 】

1 2 0. G^2 が、 CR^{2a} である、実施形態 1 1 7 ~ 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 8 2 】

1 2 1. G^3 が、 CR^{3a} である、実施形態 1 1 7 ~ 1 2 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 8 3 】

1 2 2. R^{2a} が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルである、実施形態 1 2 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 8 4 】

1 2 3. R^{3a} が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、1 つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルである、実施形態 1 2 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【0485】

124. R^{2a} および R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、5～16員のヘテロシクリル環を形成している、実施形態117～121のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0486】

125. G^2 が、Nである、実施形態117～119、121、および123のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0487】

126. G^3 が、Nである、実施形態117～120、および122のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【0488】

127. G^4 が、CHである、実施形態117～126のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0489】

128. G^4 が、Nである、実施形態117～127のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0490】

129. Xが、 $-CR^{4a}R^{5a}-$ であり、 R^{4a} および R^{5a} が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、または R^{4a} であり、 R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員シクロアルキル環を形成している、実施形態117～128のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【0491】

130. Xが、 $-S(O)_2-$ である、実施形態117～128のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0492】

131. Xが、 $-O-$ または $-S-$ である、実施形態117～128のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0493】

132. Xが、 $-S(O)-$ または $-C(O)-$ である、実施形態117～128のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【0494】

133. Xが、 $-NR^{6a}-$ であり、 R^{6a} が、水素または C_{1-4} アルキルである、実施形態117～130のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0495】

134. G^5 が、CHである、実施形態117～133のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0496】

135. G^5 が、Nである、実施形態117～133のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【0497】

136. G^6 が、 CR^{1a} である、実施形態117～135のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0498】

137. R^{1a} が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、1つ以上のハロゲンで置換された C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、または置換されていてもよいヘテロシクリルである、実施形態136に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0499】

50

138. G^6 が、Nである、実施形態117～134のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0500】

139. G^7 が、CHである、実施形態117～138のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0501】

140. G^7 が、Nである、実施形態117～134および136～137のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0502】

1341. G^8 が、CHである、実施形態117～140のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

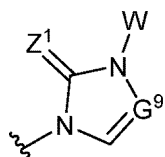
10

【0503】

142. G^8 が、Nである、実施形態117～134、136～137、および139のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0504】

143. Aが、



20

である、実施形態117～142のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0505】

144. Z^1 が、Sである、実施形態143に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0506】

145. Z^1 が、Oである、実施形態143に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0507】

146. G^9 が、CHである、実施形態143～145のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【0508】

147. G^9 が、Nである、実施形態143～145のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0509】

148. Wが、水素である、実施形態143～147のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

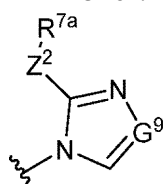
【0510】

149. Wが、 C_{1-4} アルキルである、実施形態143～147のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【0511】

150. Aが、



である、実施形態117～142のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0512】

50

151. Z^2 が、Sである、実施形態150に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0513】

152. Z^2 が、Oである、実施形態160に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0514】

153. R^{7a} が、水素である、実施形態150に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0515】

154. R^{7a} が、 C_{1-4} アルキルである、実施形態150に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【0516】

155. G^9 が、CHである、実施形態150～154のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

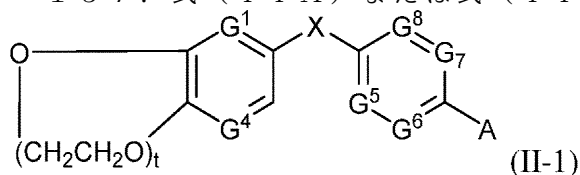
【0517】

156. G^9 が、Nである、実施形態150～154のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0518】

157. 式(IIA)または式(II)の化合物が、式(II-1)の化合物：

20

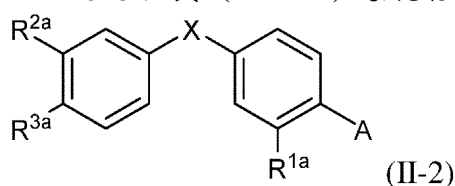


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 G^1 、 G^4 、 G^5 、 G^6 、 G^7 、 G^8 、X、およびAが、式(IIA)または式(II)について定義される通りであり、tが、1、2、または3である、実施形態116または117に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0519】

158. 式(IIA)または式(II)の化合物が、式(II-2)の化合物：

30

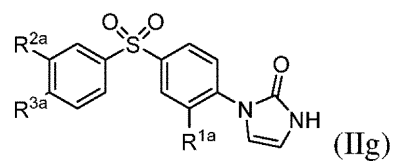
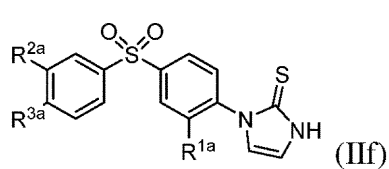
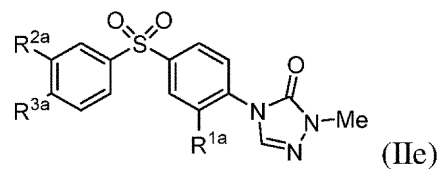
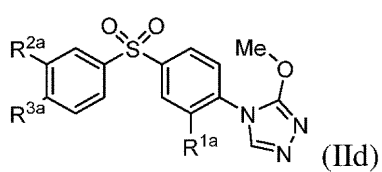
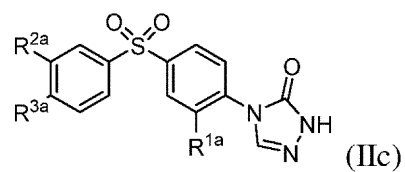
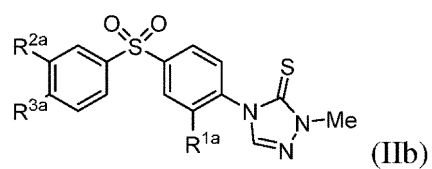
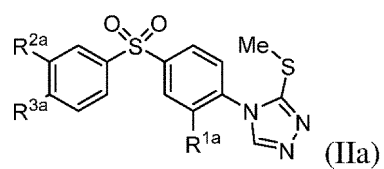


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、X、およびAが、式(IIA)または式(II)について定義される通りである、実施形態116もしくは117に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0520】

159. 式(IIA)または式(II)の化合物が、式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、もしくは(IIg)の化合物：

40



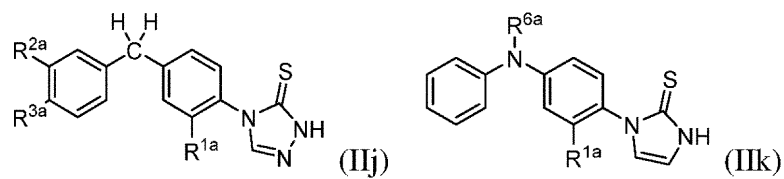
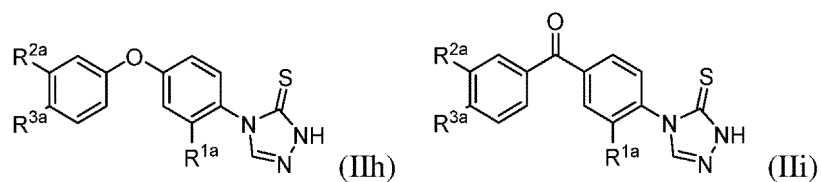
10

20

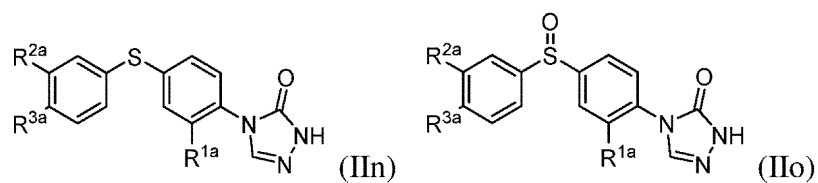
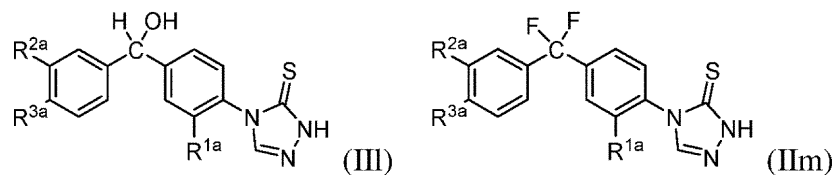
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^{3a} が、式 (IIA) または式 (II) について定義される通りである、実施形態 116 もしくは 117 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0521】

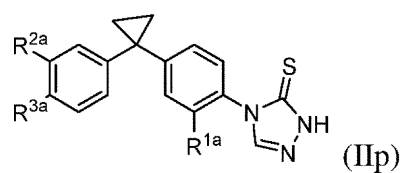
160. 式 (IIA) または式 (II) の化合物が、式 (IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm)、(IIn)、(IIo)、もしくは (IIp) の化合物：



10



20



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、および R^{6a} が、式 (IIA) または式 (II) について定義される通りである、実施形態 116 もしくは 117 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【0522】

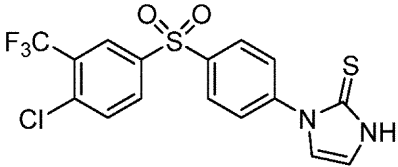
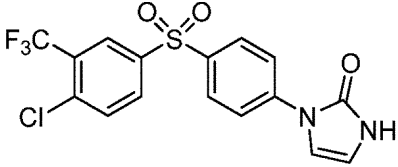
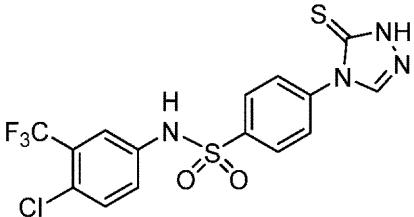
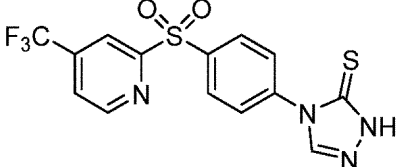
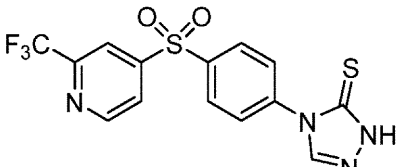
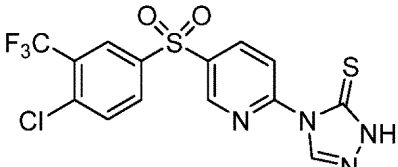
161. 以下：

化合物 番号	構造	名称
26		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-3-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール、
27		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
28		4-(4-((2,3,5,6,8,9-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシン-12-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
29		4-(4-((2,3,5,6-テトラヒドロベンゾ[b][1,4,7]トリオキソニン-9-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
30		4-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェノキシ)-フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

31		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-チオン、
32		1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルスルホニル)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン、
33		N-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゼン スルホンアミド、
34		4-(4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
35		4-(4-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
36		4-(5-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

40

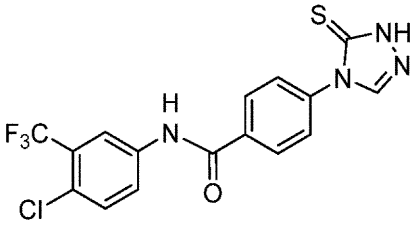
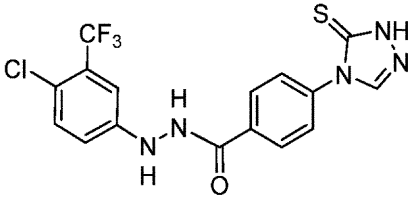
37		4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、
38		(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) (4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタノン、
39		4-(4-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
40		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
41		4-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、
42		4-(4-(((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、

10

20

30

40

43		N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド、および
44		N'-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-チオキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾヒドラジド

10

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0523】

162. (a) 実施形態117～161のいずれか1つ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(b) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

20

【0524】

163. 薬学的に許容される賦形剤が、ポリマー剤である、実施形態162に記載の医薬組成物。

【0525】

164. 薬学的に許容される賦形剤が、カルボキシメチルセルロース(CMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、スクロース、デキストロース、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレングリコール(PEG)、ビニルピロリドンコポリマー、アルファ化デンプン、ソルビトール、およびグルコース、ならびにポリアクリレートからなる群から選択される、実施形態162に記載の医薬組成物。

30

【0526】

165. 薬学的に許容される賦形剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、およびコリドンからなる群から選択される、実施形態162に記載の医薬組成物。

【0527】

166. 医薬組成物が、スプレー乾燥分散体(SDD)の形態である、実施形態162～165のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0528】

167. 神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態を処置する方法であって、有効量の、実施形態117～161のいずれか1つの少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態162～166のいずれか1つに記載の医薬組成物を、そのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法。

40

【0529】

168. 状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、癌、感染症、クローン病、心臓病、老化、または外傷性脳損傷(TBI)である、実施形態167に記載の方法。

【0530】

169. 神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態の処置に使用するための、実

50

施形態 117～161 のいずれか 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 162～166 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0531】

170. 状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD 認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、癌、感染症、クローン病、心臓病、老化、または外傷性脳損傷 (TBI) である、実施形態 169 に記載の化合物または医薬組成物。

【0532】

171. 神経変性またはタンパク質の蓄積に関連する状態の処置のための医薬の製造における、実施形態 117～161 のいずれか 1 つの少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または実施形態 156～160 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。

10

【0533】

172. 状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD 認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、癌、感染症、クローン病、心臓病、老化、または外傷性脳損傷 (TBI) である、実施形態 171 に記載の使用。

【0534】

173. プロテアーゼ抵抗性タンパク質の凝集もしくは蓄積を防止するか、または除去を増強する方法であって、前記方法は、プロテアーゼ抵抗性タンパク質を、有効量の、実施形態 117～161 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその塩、または実施形態 162～166 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物と接触させることを含み、接触が、インビトロ、エクスピボ、またはインビボである、方法。

20

【0535】

174. プロテアーゼ抵抗性タンパク質が、 α シヌクレイン、 α - β 、タウ、ハンチンチン、および TAR DNA 結合タンパク質 43 (TDP43) タンパク質から選択される、実施形態 173 に記載の方法。

【0536】

175. 対象における神経炎症を軽減させる方法であって、有効量の、実施形態 117～161 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 162～166 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を、対象に投与することを含む、方法。

30

【0537】

176. 神経炎症の軽減に使用するための、実施形態 117～161 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 162～166 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0538】

177. 神経炎症を軽減させるための医薬の製造における、実施形態 117～161 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または実施形態 162～166 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。

40

【0539】

178. 神経炎症に関連する疾患または状態を処置する方法であって、有効量の、実施形態 117～161 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 162～166 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を、そのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法。

【0540】

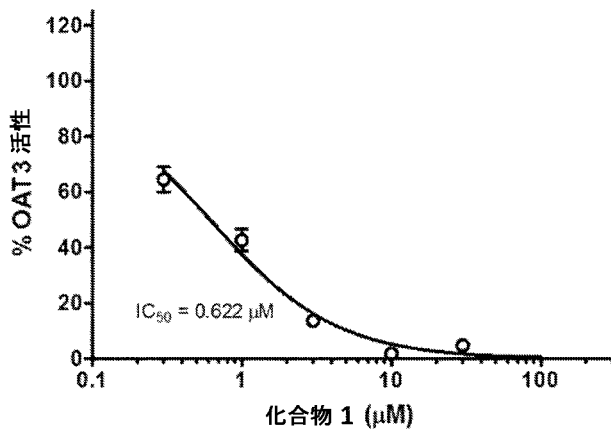
179. 神経炎症に関連する疾患または状態の処置に使用するための、実施形態 117～161 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 162～166 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0541】

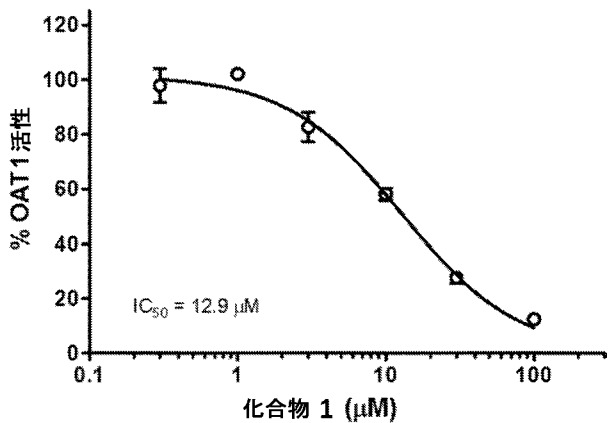
50

180. 神経炎症に関連する疾患または状態の処置のための医薬の製造における、実施形態117～161のいずれか1つに記載の少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または実施形態162～166のいずれか1つに記載の医薬組成物の使用。

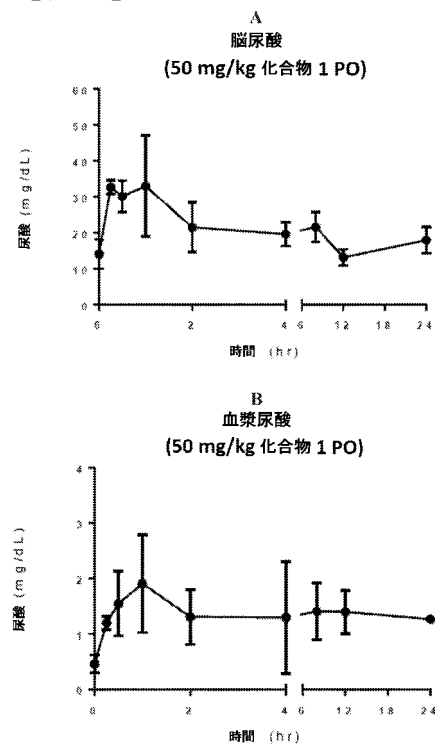
【図1】



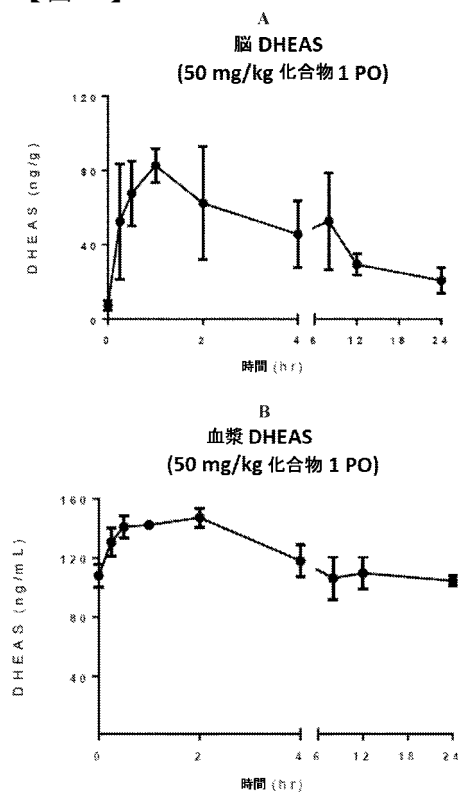
【図2】



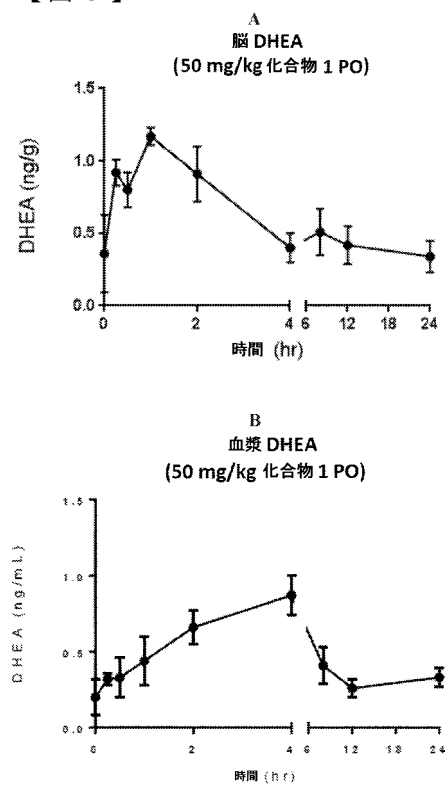
【図3】



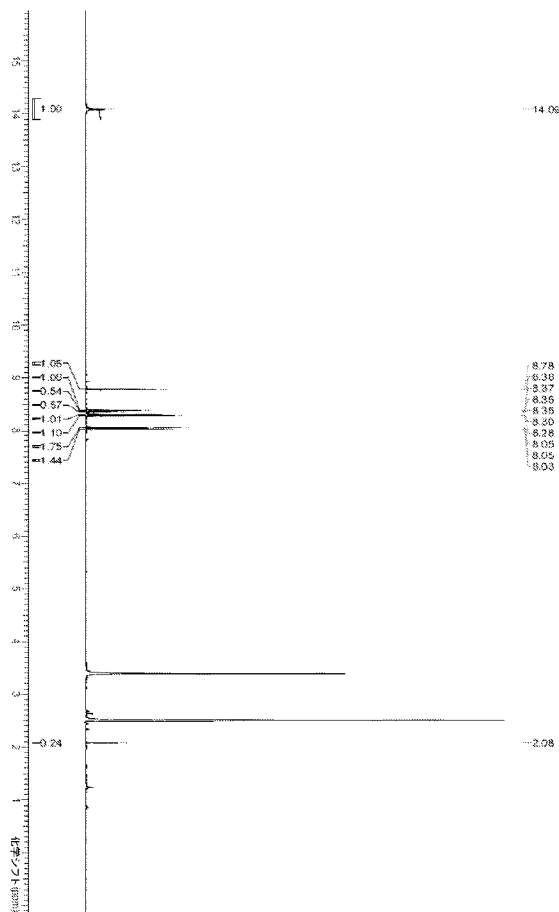
【図 4】



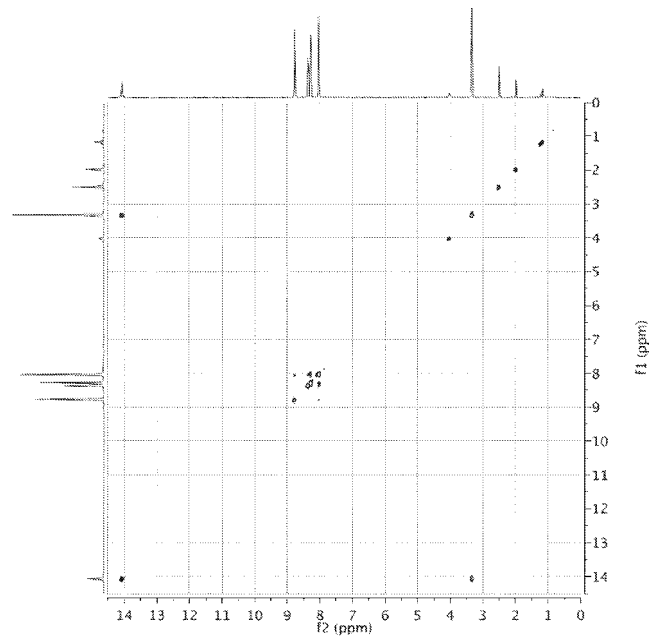
【図 5】



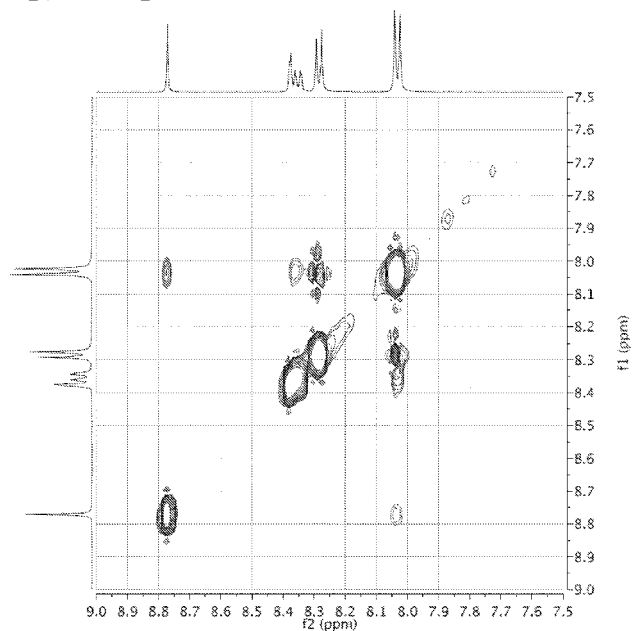
【図 6 A】



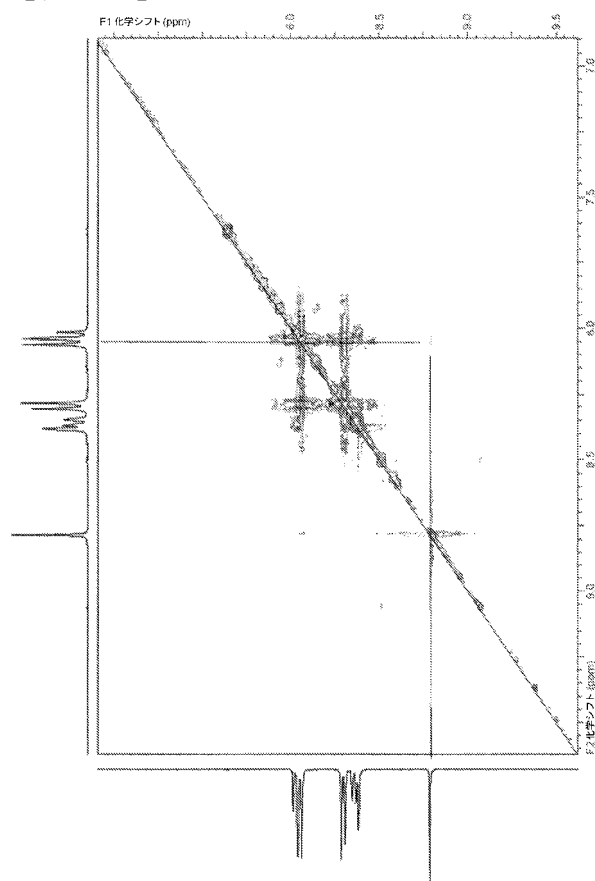
【図 6 B】



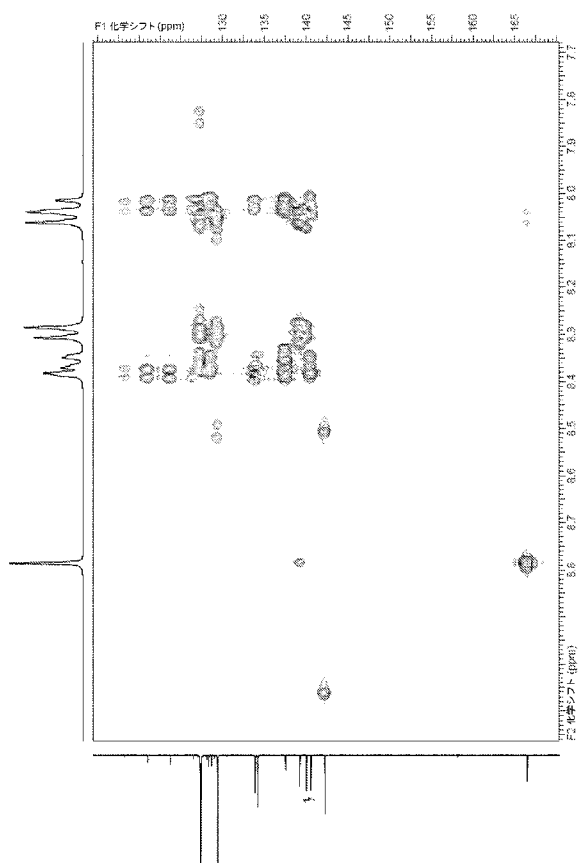
【図 6 C】



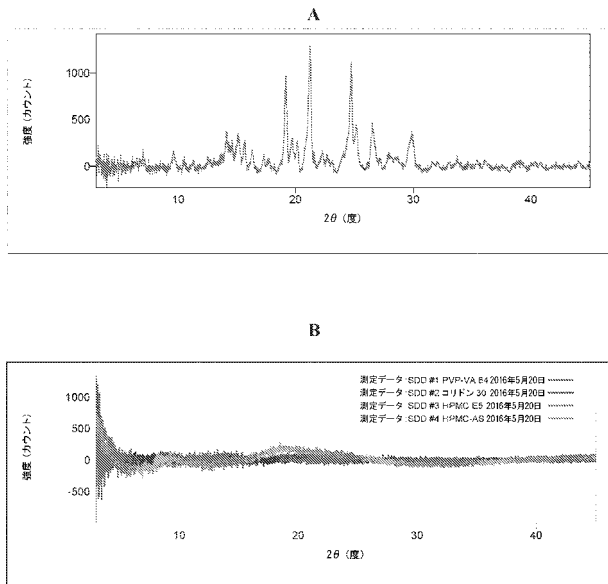
【図 6 D】



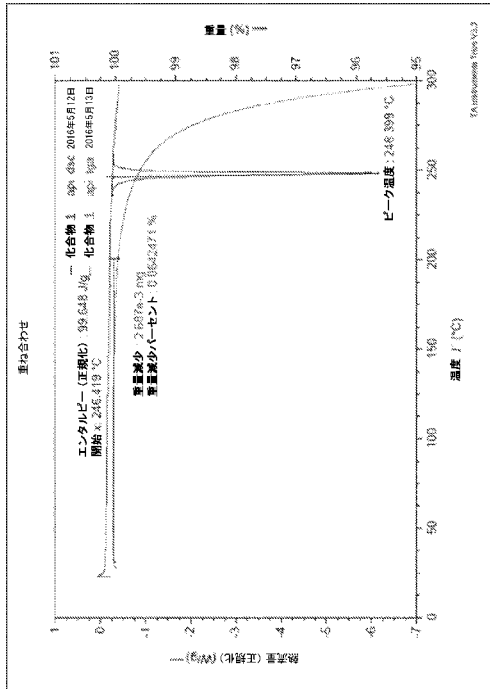
【図 6 E】



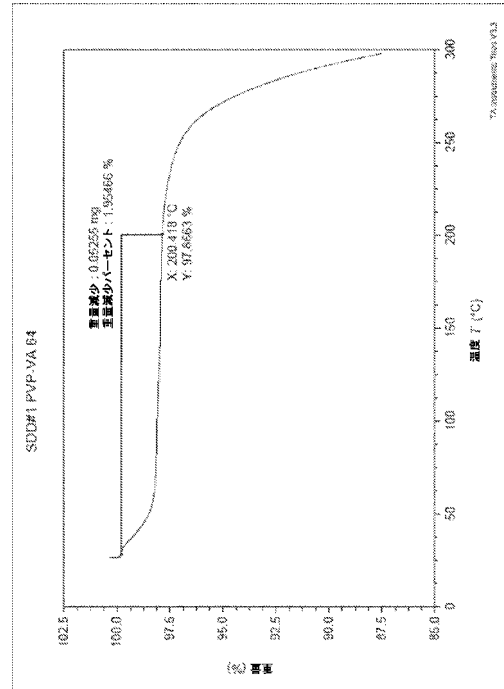
【図 7】



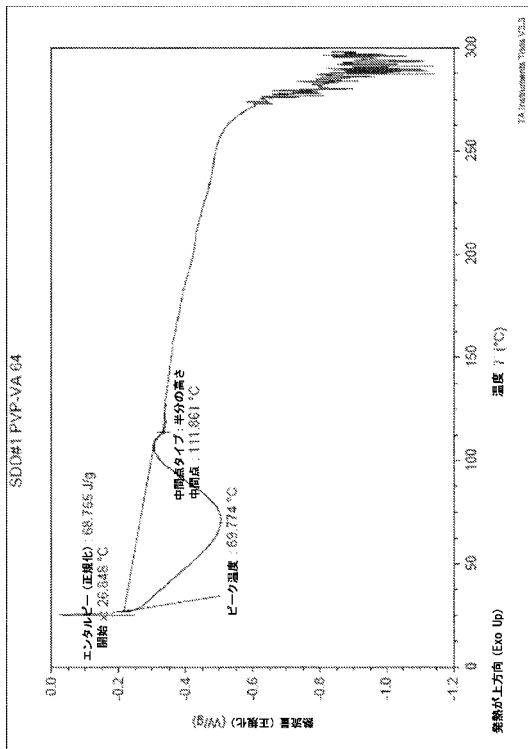
【図 8 A】



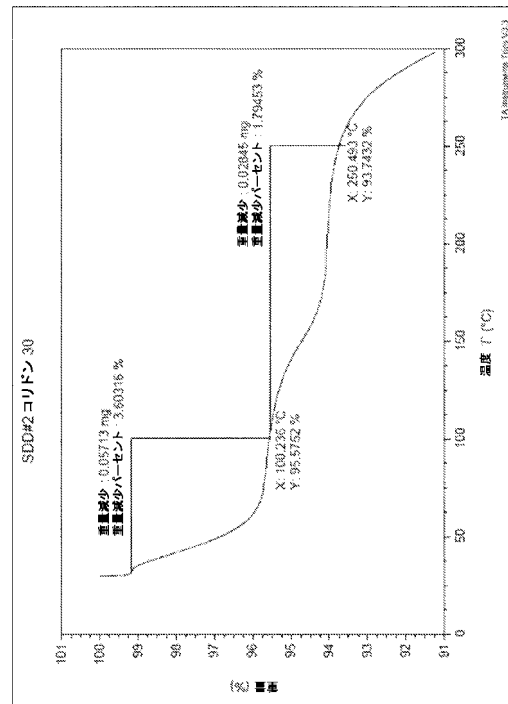
【図 8 B】



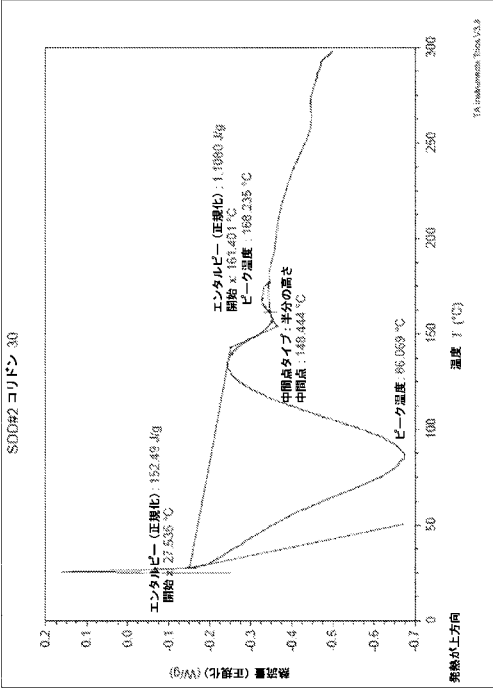
【図 8 C】



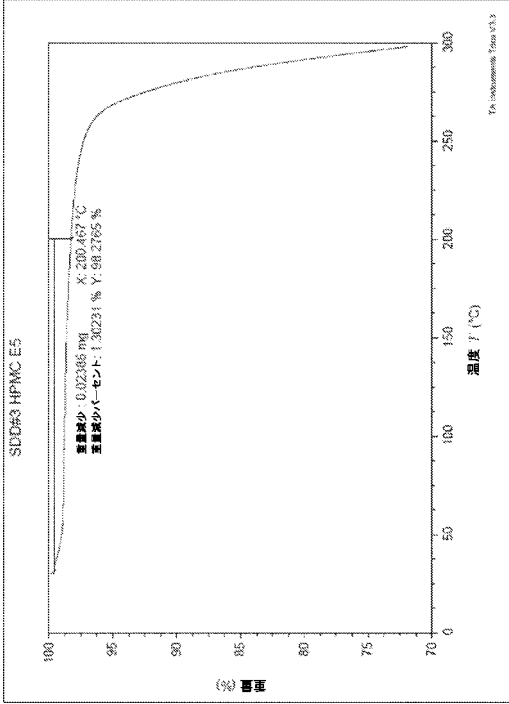
【図 8 D】



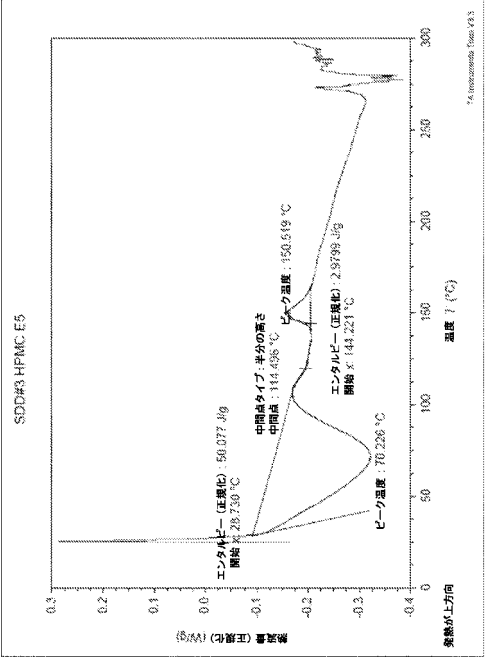
【図 8 E】



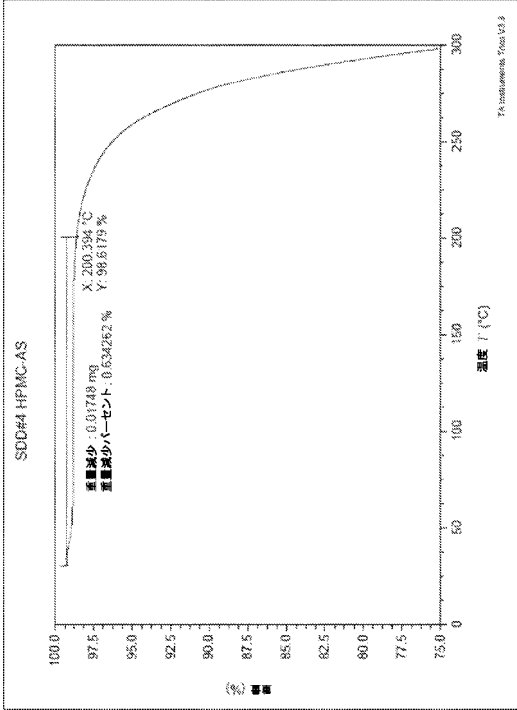
【図 8 F】



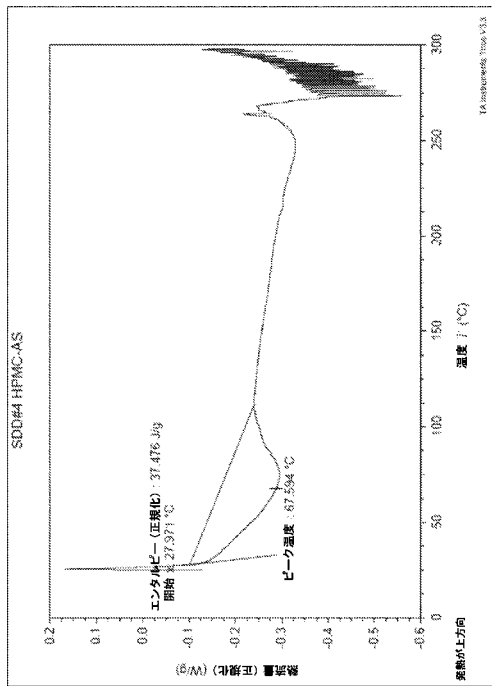
【図 8 G】



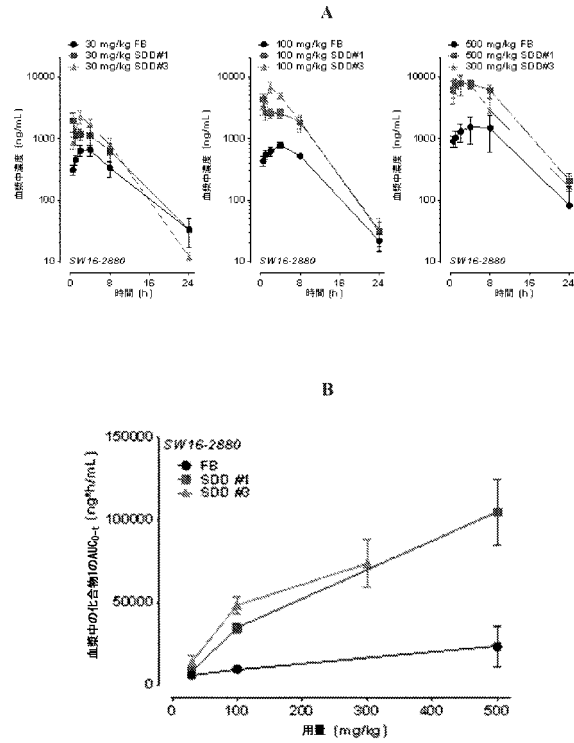
【図 8 H】



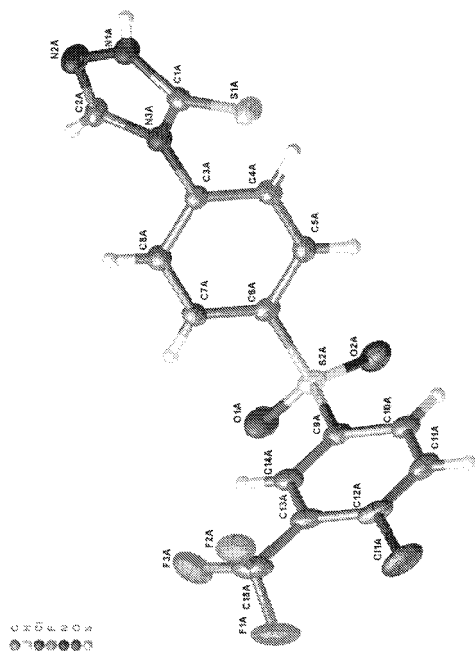
【図 8 I】



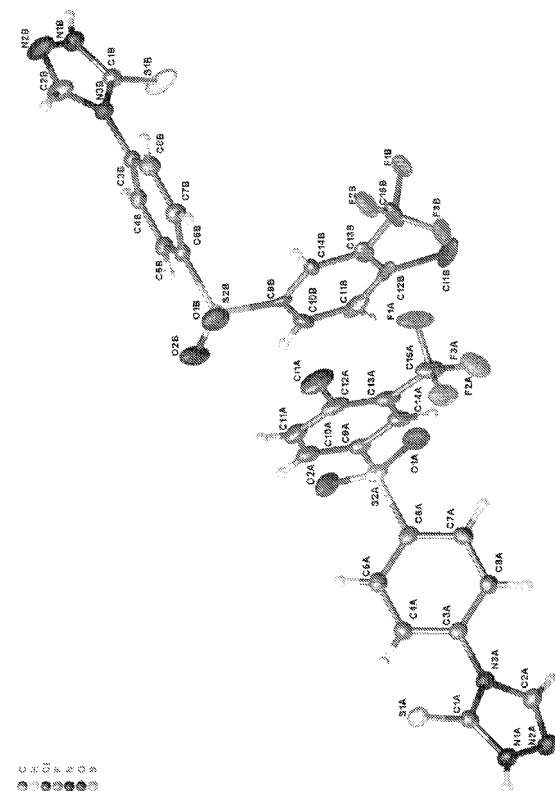
【図 9】



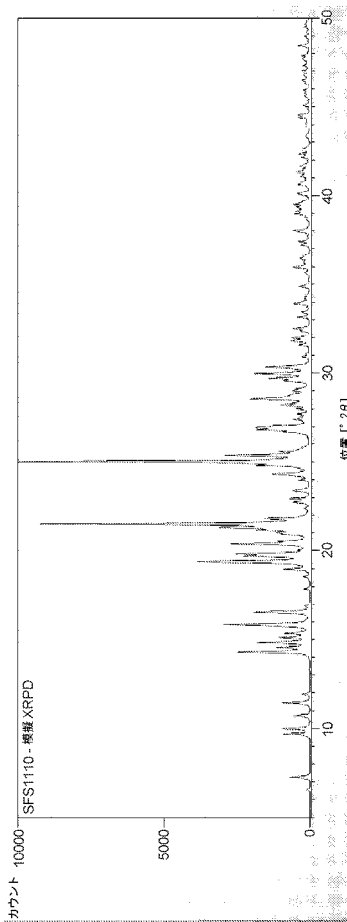
【図 10 A】



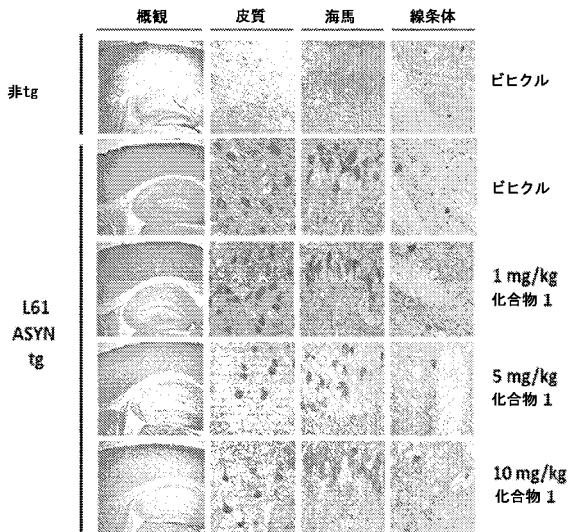
【図 10 B】



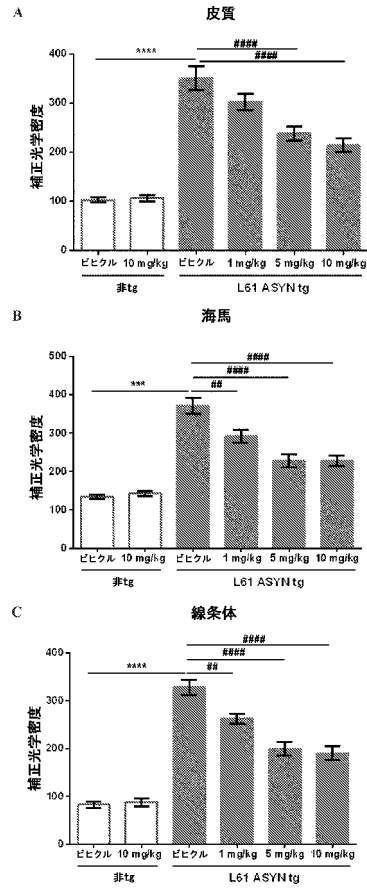
【図 1 1】



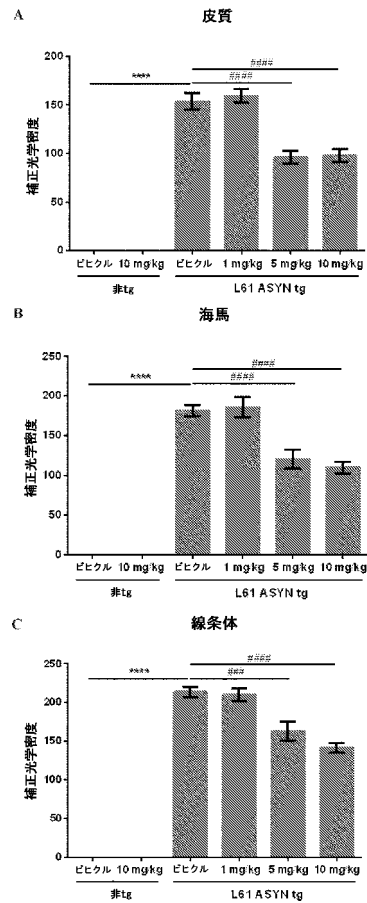
【図 1 3】



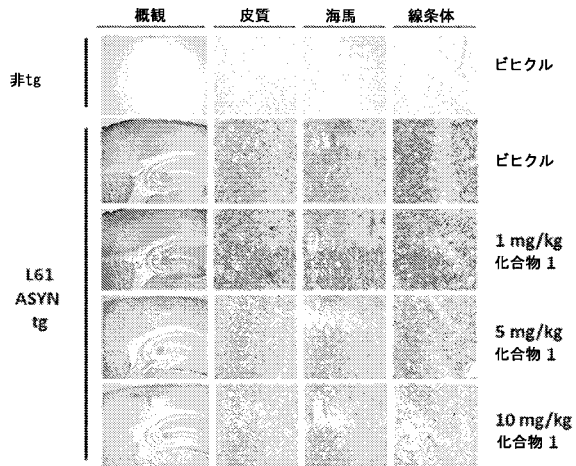
【図 1 2】



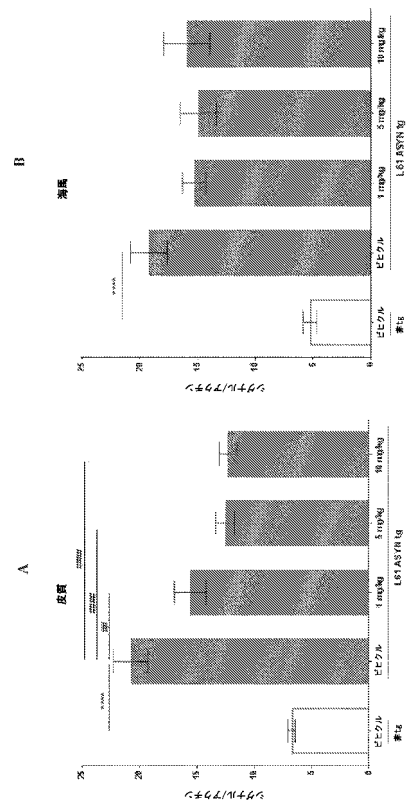
【図 1 4】



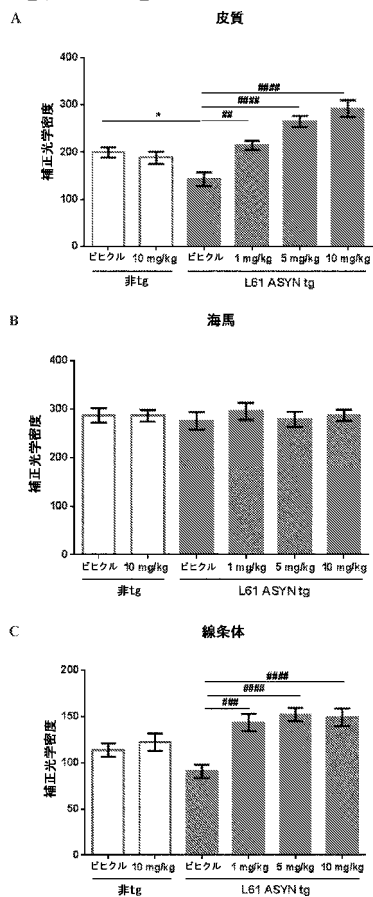
【図 15】



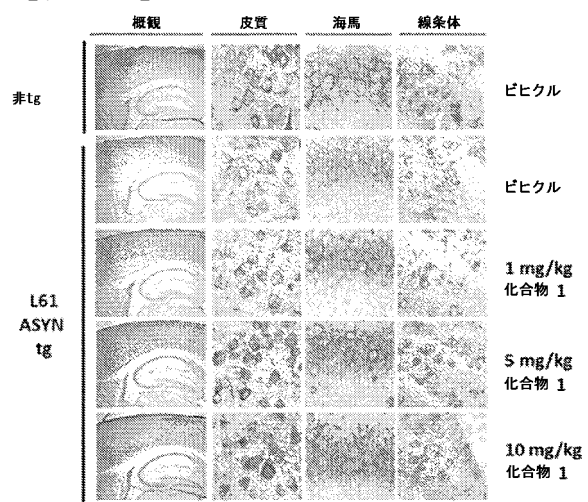
【図 16】



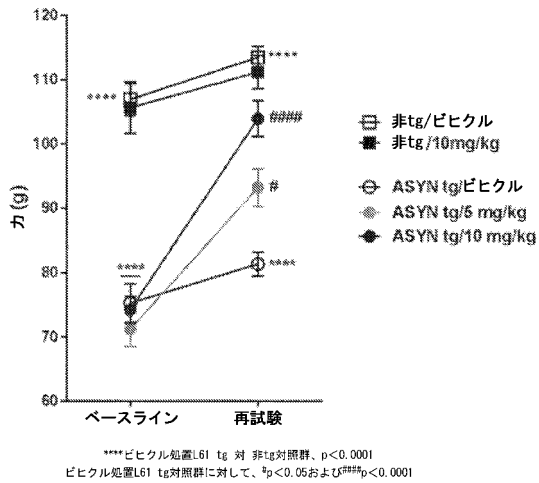
【図 17】



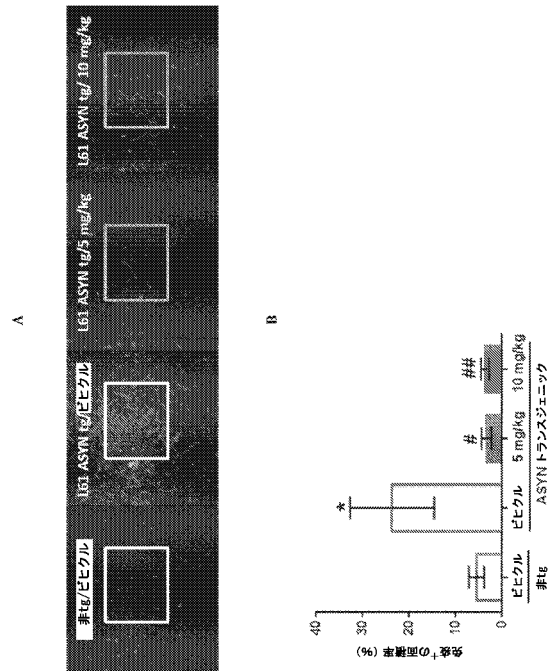
【図 18】



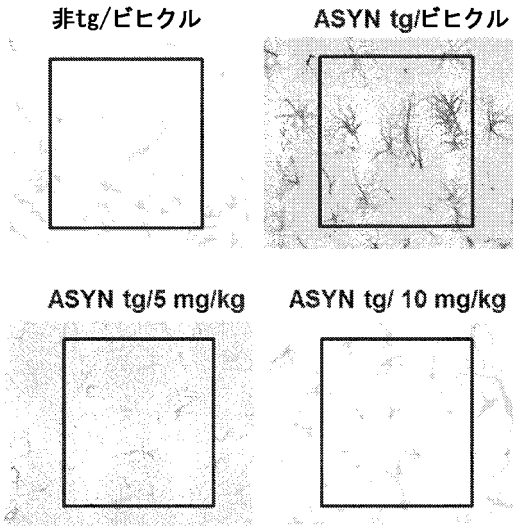
【図 19】



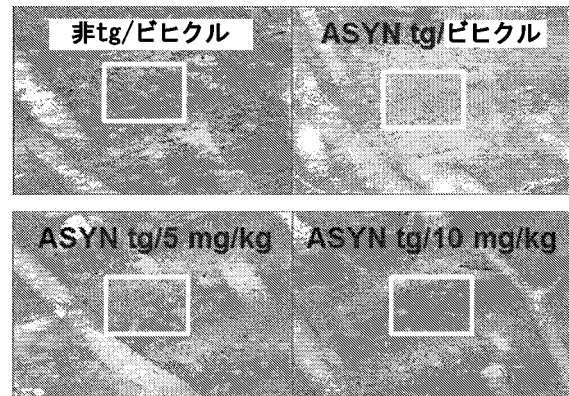
【図 20】



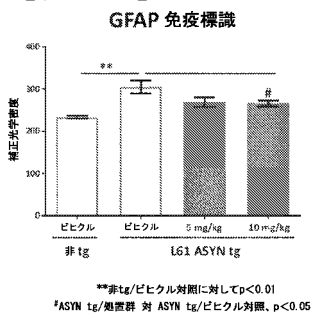
【図 21】



【図 23】

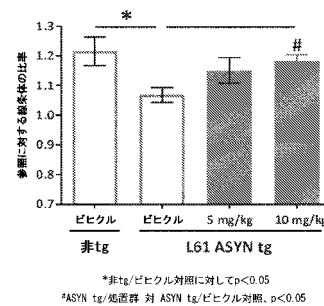


【図 22】

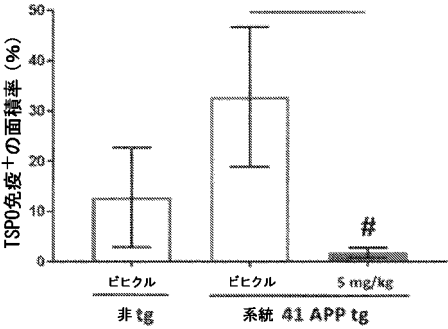


【図 24】

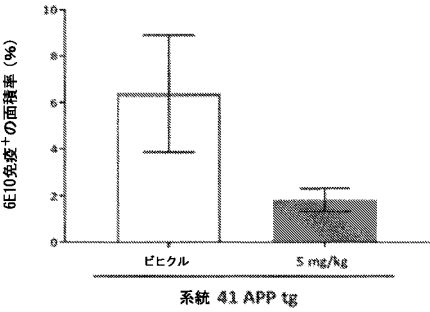
ドーパミントランスポーター (DAT) IHC



【 図 2 5 】



【 図 2 6 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/038328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4166 A61K31/4196 A61K31/4439 A61P25/28 C07D233/70
 C07D233/84 C07D249/12 C07D401/10 C07D405/10

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)

A61K A61P C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 279 637 A (WU FRANK) 21 July 1981 (1981-07-21) examples 30,33,36,39,42,45,60 -----	22,24-27
X	WO 2013/175215 A1 (AUTIFONY THERAPEUTICS LTD [GB]) 28 November 2013 (2013-11-28) examples 1-16 page 93; examples 45,46,51 -----	22,24-28
X,P	WO 2019/089478 A1 (NEUROPORE THERAPIES INC [US]) 9 May 2019 (2019-05-09) claims 1,40; compounds 1,2 paragraphs [0002] - [0003] ----- -/--	1-7, 16-22, 24-40

☒ 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

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

27 September 2019

Date of mailing of the international search report

08/10/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, Camilla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/038328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 200316 Thomson Scientific, London, GB; AN 2003-167311 XP002794579, & WO 02/098851 A1 (AS PHYSIOLOGICALLY ACTIVE MATERIALS INST) 12 December 2002 (2002-12-12) abstract	1,2,4,5
X	----- ENIKO VAMOS ET AL: "Neuroprotective effects of probenecid in a transgenic animal model of Huntington's disease", JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION ; BASIC NEUROSCIENCES, GENETICS AND IMMUNOLOGY, PARKINSON'S DISEASE AND ALLIED CONDITIONS, ALZHEIMER'S DISEASE AND ADOLESCENT PSYCHIATRY RELATED DISORDERS, BIOLOGICAL PSYCHIATRY, BIOLOGICAL CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIAT, vol. 116, no. 9, 24 June 2009 (2009-06-24) , pages 1079-1086, XP019742155, ISSN: 1435-1463, DOI: 10.1007/S00702-009-0253-6 page 1084, column 2, paragraph 5 abstract -----	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/038328

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4279637	A	21-07-1981	NONE	
WO 2013175215	A1	28-11-2013	BR 112014028991 A2 CN 104334547 A EP 2852589 A1 JP 6240667 B2 JP 2015520764 A US 2015111910 A1 US 2016318882 A1 US 2019071405 A1 WO 2013175215 A1	27-06-2017 04-02-2015 01-04-2015 29-11-2017 23-07-2015 23-04-2015 03-11-2016 07-03-2019 28-11-2013
WO 2019089478	A1	09-05-2019	US 2019292158 A1 WO 2019089478 A1	26-09-2019 09-05-2019
WO 02098851	A1	12-12-2002	RU 2223952 C2 WO 02098851 A1	20-02-2004 12-12-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
C 0 7 D 249/12 (2006.01)	C 0 7 D 249/12	5 0 9
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	C S P
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/10	
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 403/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
	A 6 1 K 31/497	

(81)指定国・地域 AP(BW,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,MC,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ボンハウス ダグラス ダブリュ.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ロード トゥー ザ キュア

1 0 8 3 5 スイート 2 3 0

(72)発明者 ウラシドロ ウォルフガング ジェイ.
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ロード トゥー ザ キュア
1 0 8 3 5 スイート 2 3 0

(72)発明者 ストッキング エミリー エム.
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ロード トゥー ザ キュア
1 0 8 3 5 スイート 2 3 0

(72)発明者 ナタラ スリニバサ レディ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ロード トゥー ザ キュア
1 0 8 3 5 スイート 2 3 0

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB06 BB08 CC54 CC85 DD12 DD41 EE01
4C084 AA17 MA13 MA17 MA22 MA23 MA35 MA37 MA52 MA55 MA57
MA58 MA59 MA60 MA66 NA14 ZA021 ZA022 ZA161 ZA162 ZA361
ZA362 ZA661 ZA662 ZB261 ZB262 ZB321 ZB322 ZC021 ZC022 ZC521
ZC522
4C086 AA01 AA02 AA03 BC60 BC73 GA02 GA07 GA09 GA12 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZA66 ZB26 ZB32 ZC02 ZC52