

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7699836号
(P7699836)

(45)発行日 令和7年6月30日(2025.6.30)

(24)登録日 令和7年6月20日(2025.6.20)

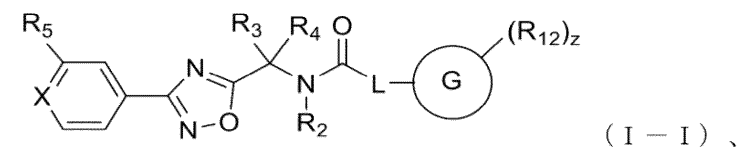
(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/4245(2006.01)	A 6 1 K	31/4245
A 6 1 K	31/427(2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/444(2006.01)	A 6 1 K	31/444
請求項の数 24 (全183頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号 特願2022-551290(P2022-551290)		(73)特許権者 522014219	
(86)(22)出願日 令和3年2月26日(2021.2.26)		プラクシス プレシジョン メディシNZ	
(65)公表番号 特表2023-515576(P2023-515576		, インコーポレイテッド	
A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(43)公表日 令和5年4月13日(2023.4.13)		1 1 0, ボストン, ハイ ストリート	
(86)国際出願番号 PCT/US2021/019814		9 9, 3 0ティーエイチ フロア	
(87)国際公開番号 WO2021/173930		(74)代理人 110000796	
(87)国際公開日 令和3年9月2日(2021.9.2)		弁理士法人三枝国際特許事務所	
審査請求日 令和6年2月22日(2024.2.22)		(72)発明者	
(31)優先権主張番号 62/982,838		グリフィン アンドリュウ マーク	
(32)優先日 令和2年2月28日(2020.2.28)		カナダ国 エイチ9シー2ワイ ケベック	
(33)優先権主張国・地域又は機関		リル ビザール リュ バレット 2 3 2	
米国(US)		(72)発明者	
(31)優先権主張番号 62/982,804		マルティネス ボテージャ ガブリエル	
(32)優先日 令和2年2月28日(2020.2.28)		アメリカ合衆国 0 1 7 7 8 マサチュー	
最終頁に続く		セツツ ウェイランド パーメンター ロ	
		ード 1 7	
		最終頁に続く	
(54)【発明の名称】 K C N T 1 阻害剤、および使用方法			

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

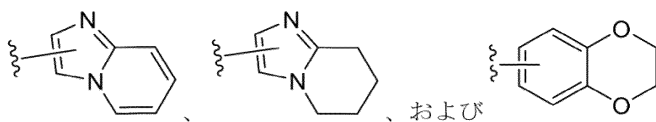
式I-Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、

【化1】



式中、
Lは、結合またはC₁-6アルキルであり、
Xは、Nであり、
Gは、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、
イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサ
ゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、
ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、ビシクロ〔1
.1.1〕ペンタニル、スピロ〔2.4〕ヘプタニル、スピロ〔3.3〕ヘプタニル、

【化 2】



からなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、

R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、

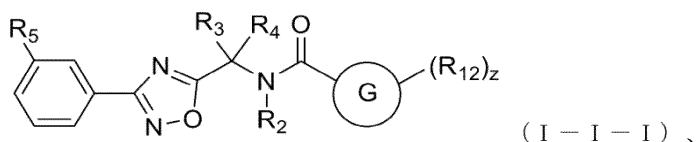
R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または 4 である、医薬組成物。

【請求項 2】

式 I-I-I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、

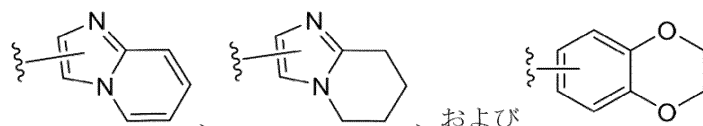
【化 3】



式中、

G 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、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、スピロ[2.4]ヘプタニル、スピロ[3.3]ヘプタニル、

【化 4】



からなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 は、ハロゲンであり、

R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

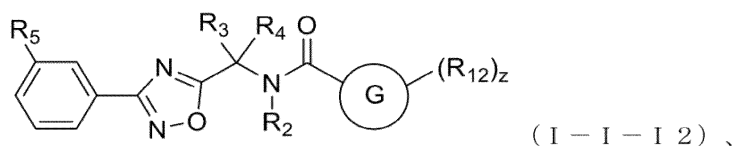
z は、0、1、2、3、または 4 である、医薬組成物。

【請求項 3】

式 I-I-I 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能

な賦形剤を含む医薬組成物であって、

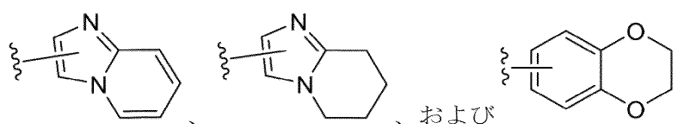
【化 5】



式中、

G は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクタニル、ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル、スピロ〔2. 4〕ヘプタニル、スピロ〔3. 3〕ヘプタニル、

【化 6】



からなる群から選択され、

R₂ は、水素であり、

R₃ は、C₁ - 6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁ - 6 アルキルであり、

R₄ は、水素であり、

R₅ は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、および C₃ - 10 シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆ はそれぞれ独立して、水素または C₁ - 6 アルキルから選択され、

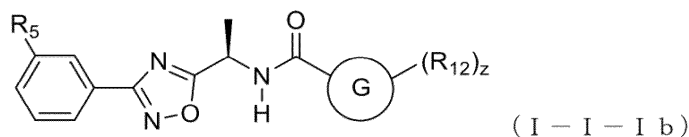
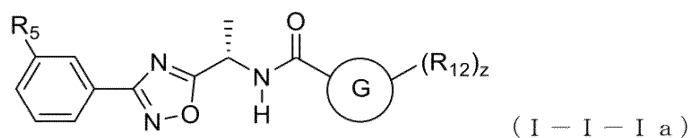
R₁₂ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-S(O)₂ (C₁ - 6 アルキル)、-S(O)₂ (C₃ - 6 シクロアルキル)、-C(O)C₁ - 6 アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₃ - 10 シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または 4 である、医薬組成物。

【請求項 4】

前記化合物が、式 I - I - I a もしくは式 I - I - I b の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【化 7】



【請求項 5】

式 I - I - I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、

10

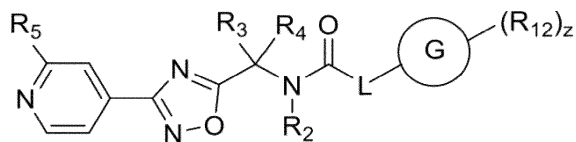
20

30

40

50

【化 8】



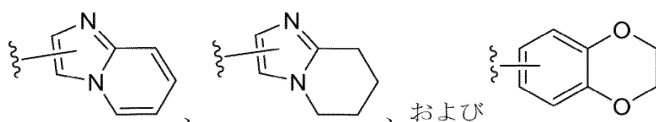
(I-I-II)、

式中、

L は、結合または C₁ - 6 アルキルであり、

G は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクタニル、ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル、スピロ〔2. 4〕ヘプタニル、スピロ〔3. 3〕ヘプタニル、

【化 9】



からなる群から選択され、

R₂ は、水素であり、R₃ は、C₁ - 6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁ - 6 アルキルであり、R₄ は、水素であり、

R₅ は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、および C₃ - 10 シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆ はそれぞれ独立して、水素または C₁ - 6 アルキルから選択され、

R₁₂ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-S(O)₂ (C₁ - 6 アルキル)、-S(O)₂ (C₃ - 6 シクロアルキル)、-C(O)C₁ - 6 アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₃ - 10 シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、または 2 である、医薬組成物。

【請求項 6】

前記化合物が、式 I-I-II a、式 I-I-II b、式 I-I-II c、式 I-I-II d、式 I-I-II e、もしくは式 I-I-II f の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 または 5 に記載の医薬組成物。

10

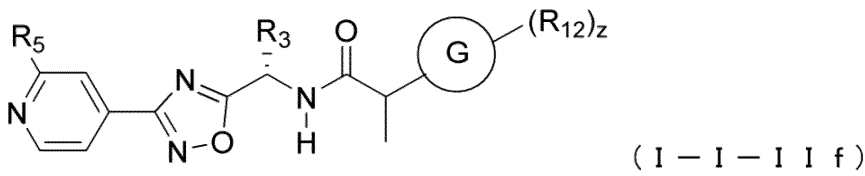
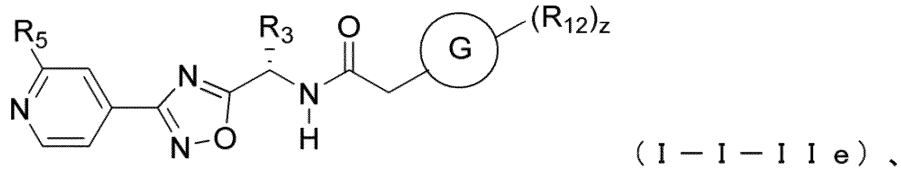
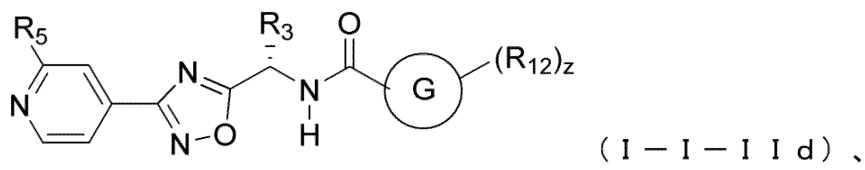
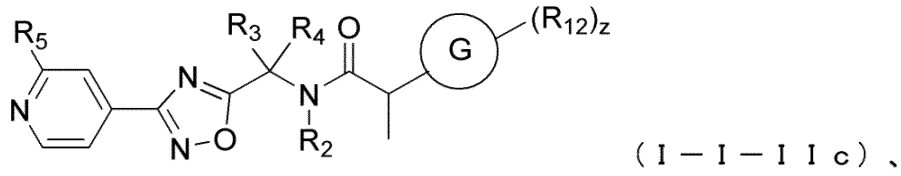
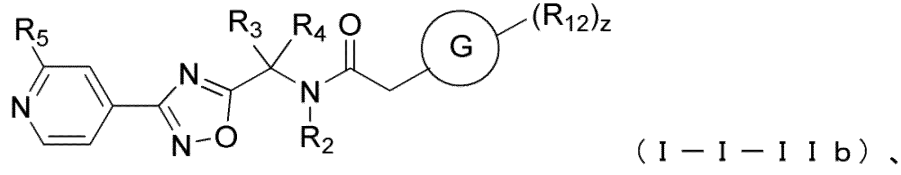
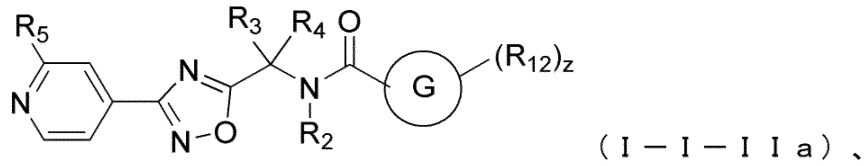
20

30

40

50

【化 10】



【請求項 7】

前記化合物が、

10

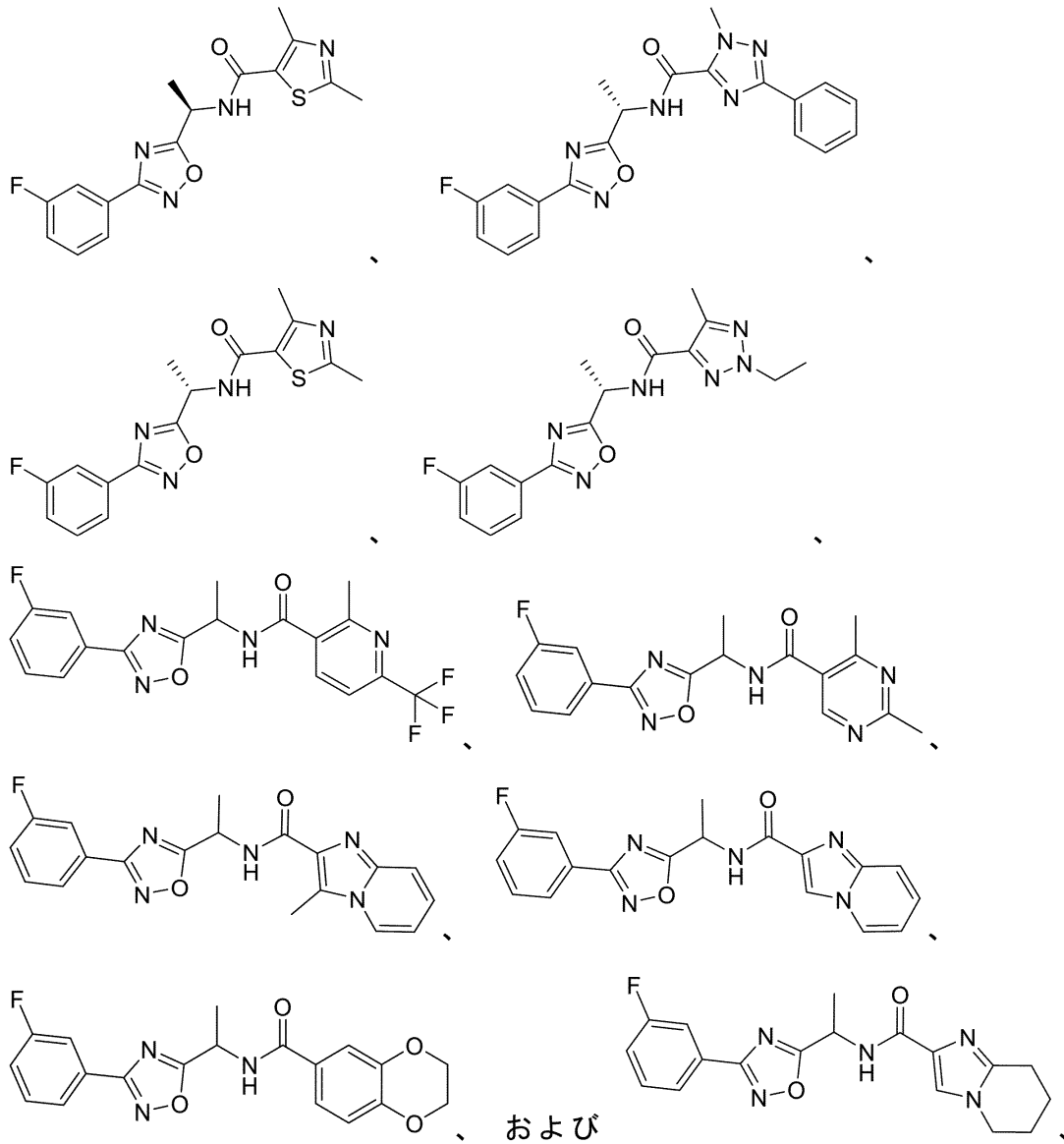
20

30

40

50

【化 1 1】



またはそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物が、

10

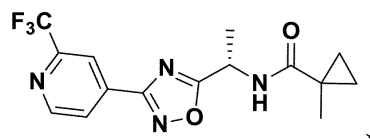
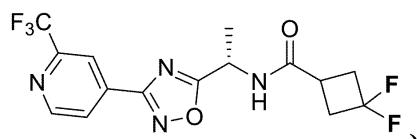
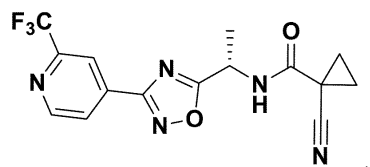
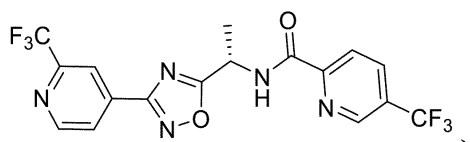
20

30

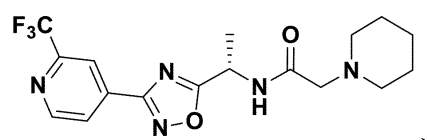
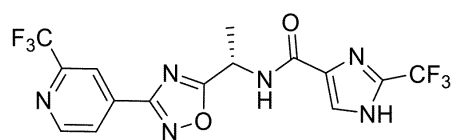
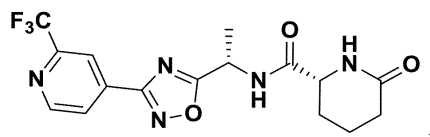
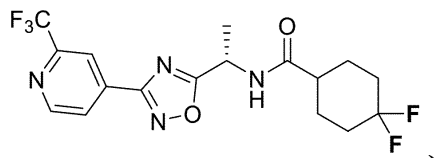
40

50

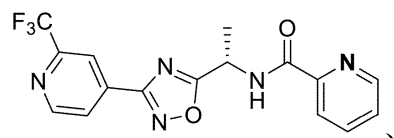
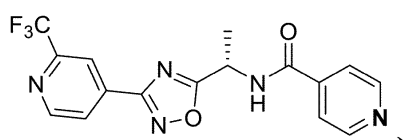
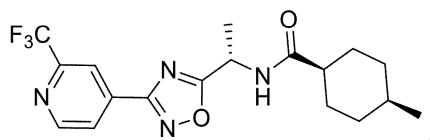
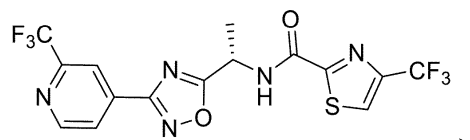
【化 1 2】



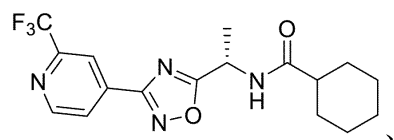
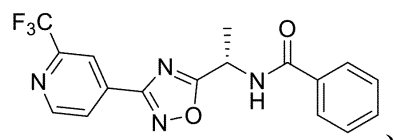
10



20

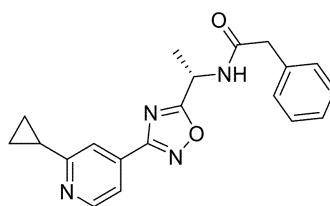
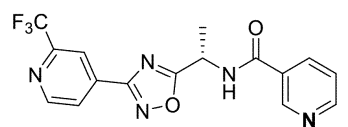
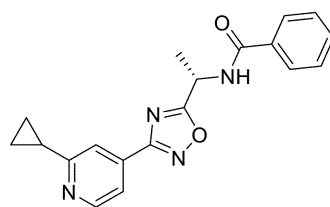
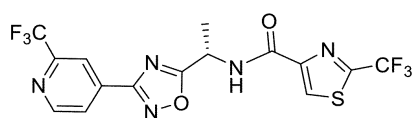


30

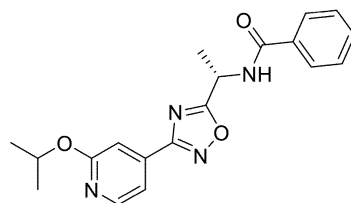
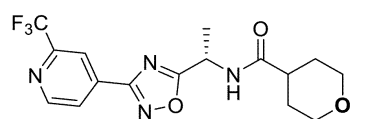


40

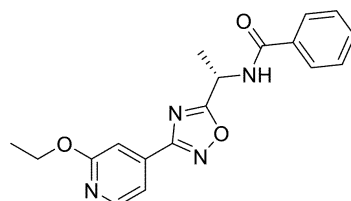
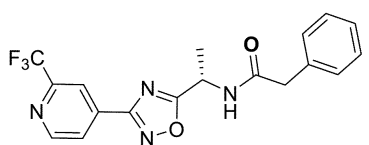
50



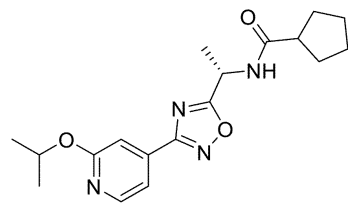
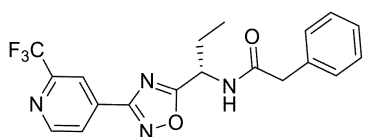
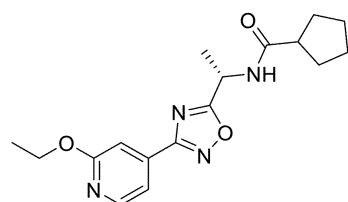
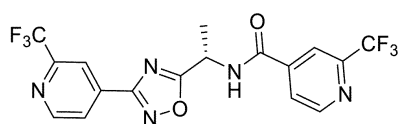
10



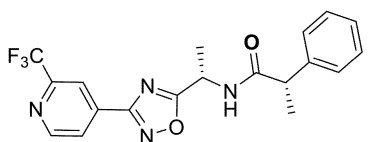
20



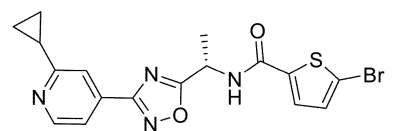
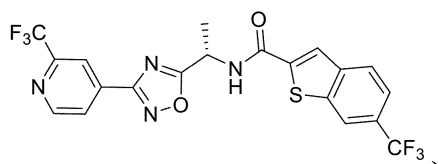
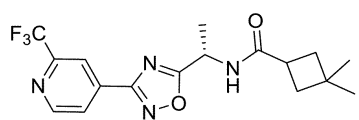
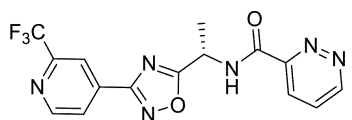
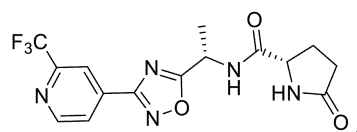
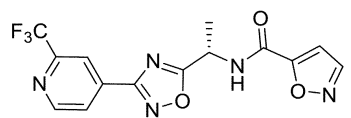
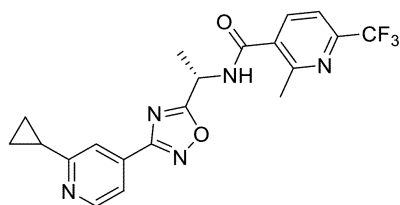
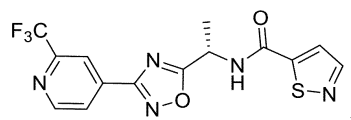
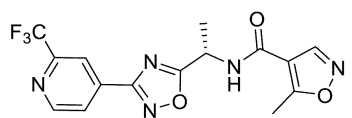
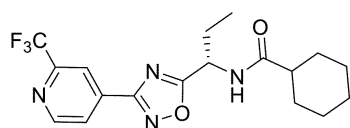
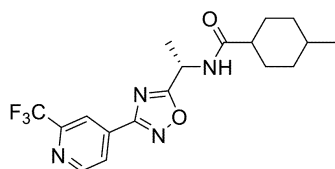
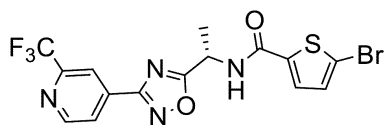
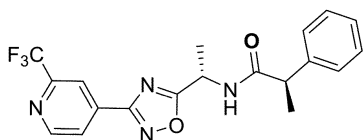
30



40



50



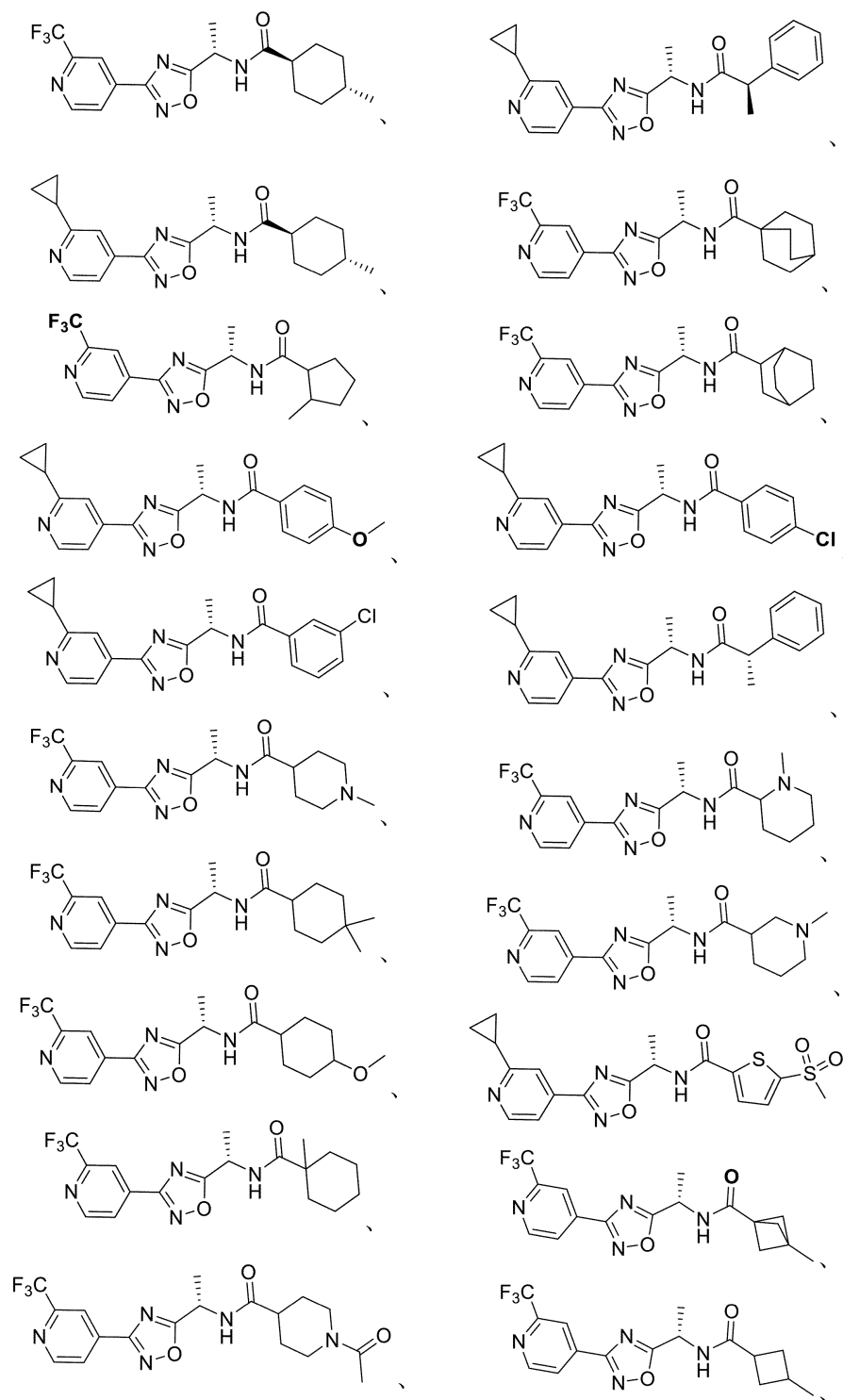
10

20

30

40

50



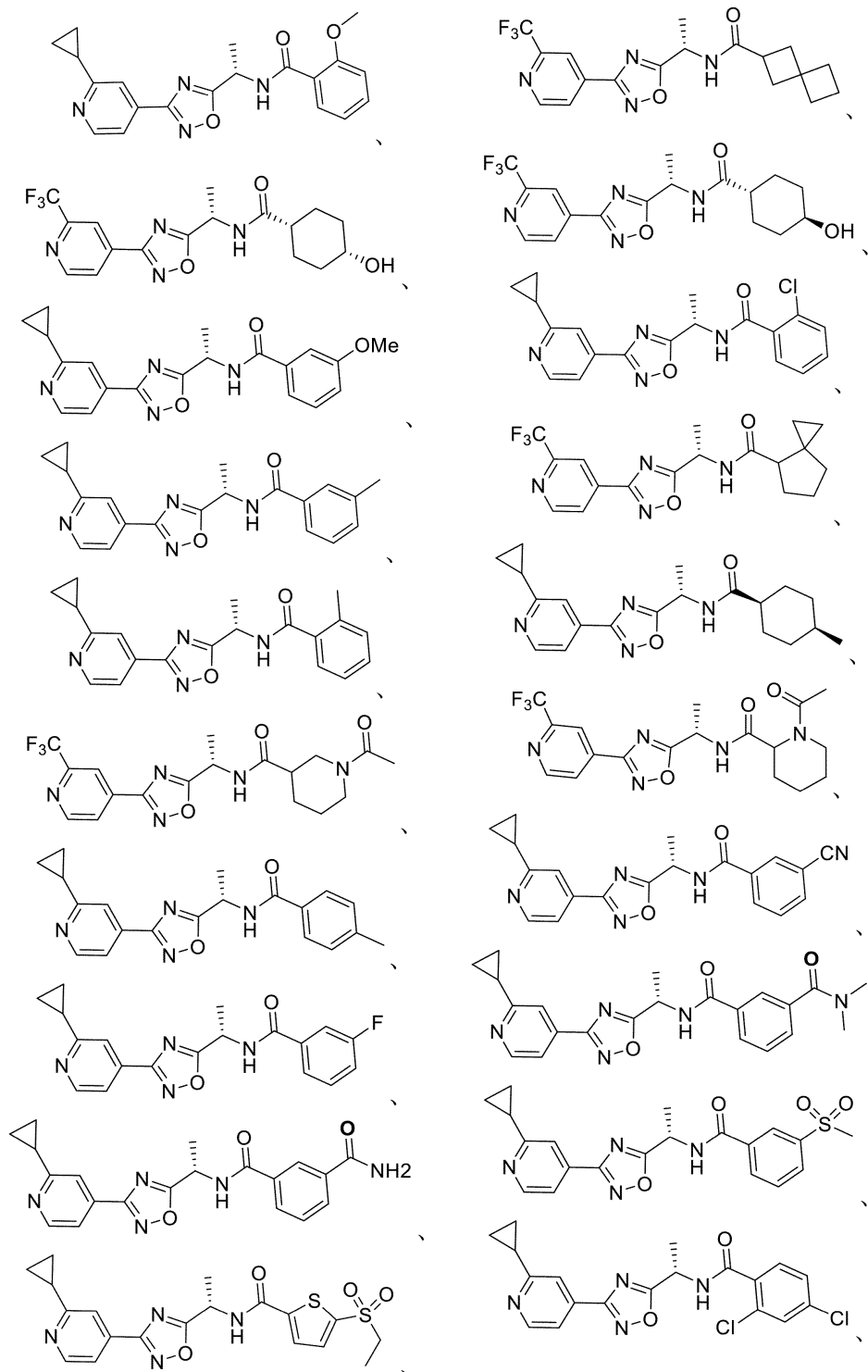
10

20

30

40

50



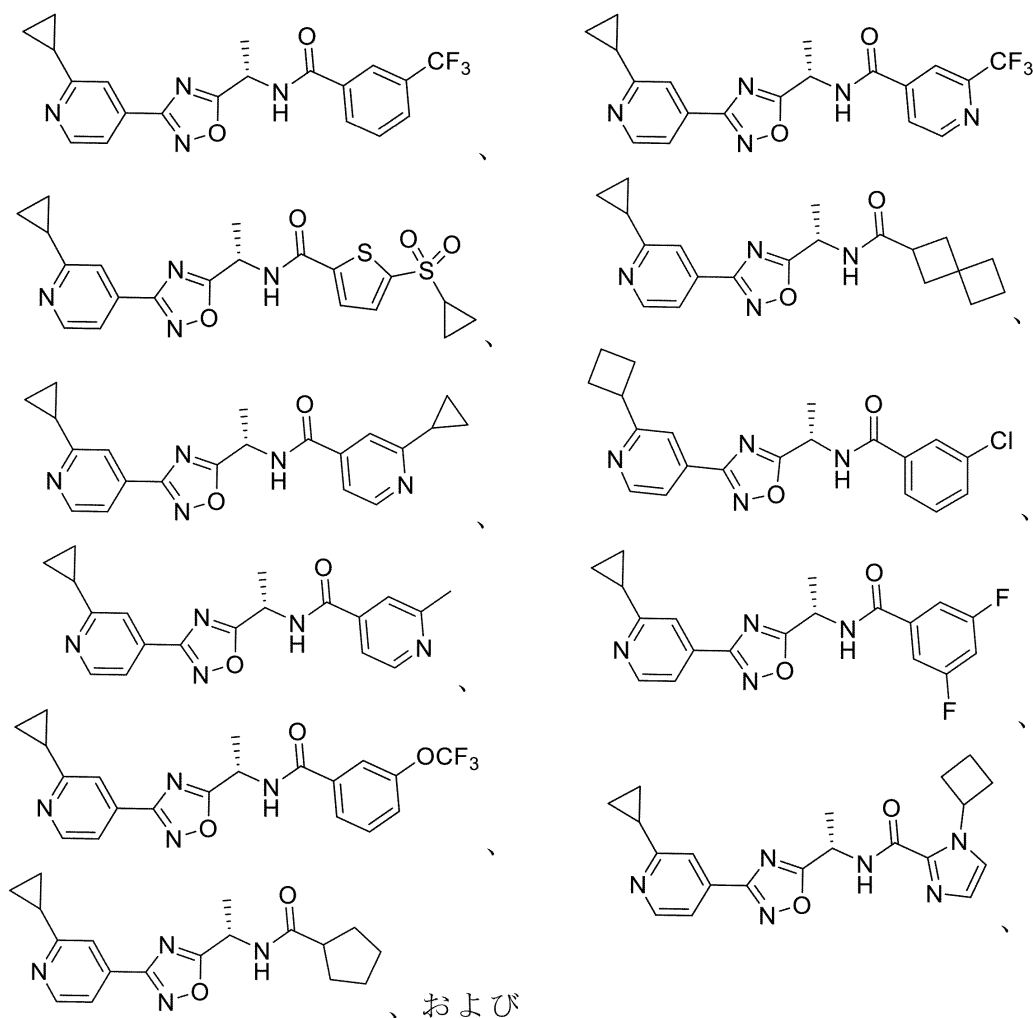
10

20

30

40

50



10

20

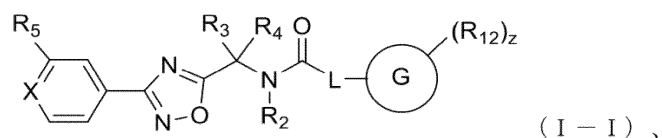
またはそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 9】

神経学的疾患または障害、過度の神経興奮性に関連する疾患または状態、あるいは遺伝子（例えば、KCNK1）の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法に使用するための化合物であって、前記化合物が、式 I-I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である化合物。

【化 13】



(I-I)、

40

式中、

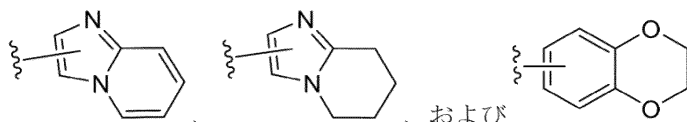
L は、結合または C_{1-6} アルキルであり、

X は、 N であり、

G は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビスクロ [2, 2] オクタニル、ビスクロ [1, 1] ペンタニル、スピロ [2, 4] ヘプタニル、スピロ [3, 3] ヘプタニル、

50

【化 1 4】



からなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、

R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、

R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または 4 である。

【請求項 10】

神経学的疾患または障害、過度の神経興奮性に関連する疾患または状態、あるいは遺伝子（例えば、 $KCNT1$ ）の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法に使用するための、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、 $KCNT1$ ）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、てんかん、てんかん症候群、脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（ $MMFSI$ 、 $EIMFS$ ）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ $ADNFLE$ ）、ウエスト症候群、点頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、 $Lennox\ Gastaut$ 症候群、発作（例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作）、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調）、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん症候群、心機能不全、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死（ $SUDEP$ ）、 $Brugada$ 症候群、心筋梗塞、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛）、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙攣）、かゆみおよび掻痒症、運動失調および小脳性運動失調、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症）、学習障害、脆弱性 X 、神経可塑性、自閉症スペクトラム障害、 $SCN1A$ 、 $SCN2A$ 、 $SCN8A$ 変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、 $Dravet$ 症候群、 $SCN1A$ 変異を有する $Dravet$ 症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、 $SCN2A$ てんかん性脳症、 $SCN3A$ 変異を有する焦点てんかん、 $SCN3A$ 変異を有する潜因性小児部分てんかん、 $SCN8A$ てんかん性脳症、 $Rasmussen$ 脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、 $KCNQ2$ てんかん性脳症、および $KCNT1$ てんかん性脳症）である、請求項 9 に記載の化合物または請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

式 $II-I$ の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、

10

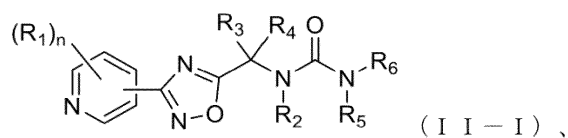
20

30

40

50

【化 15】



式中、

R₁ はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロアルコキシ、C₃-10 シクロアルキル、フェニル、3~10 員のヘテロアリール、または 3~10 員のヘテロシクリルであり、

R₂ は、水素または C₁-4 アルキルであり、

R₃ は、C₁-6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁-6 アルキルであり、

R₄ は、C₁-6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁-6 アルキルまたは水素であり、

R₅ および R₆ はそれぞれ独立して、水素、C₁-6 アルキル、C₃-10 シクロアルキル、フェニル、3~10 員のヘテロアリール、または 3~10 員ヘテロシクリルであり、前記 C₁-6 アルキル、C₃-10 シクロアルキル、フェニル、3~10 員のヘテロアリール、または 3~10 員のヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 アルコキシ、アリール、C₃-10 シクロアルキル、3~10 員のヘテロアリール、または 3~10 員のヘテロシクリルのうちの

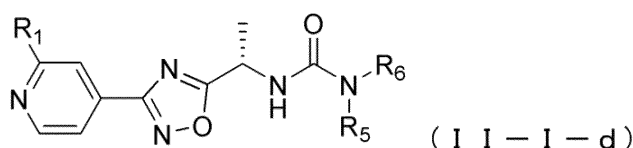
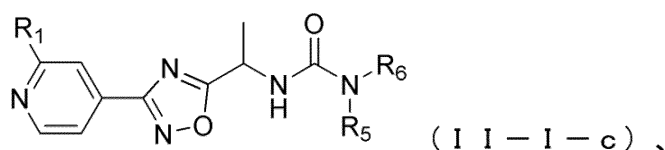
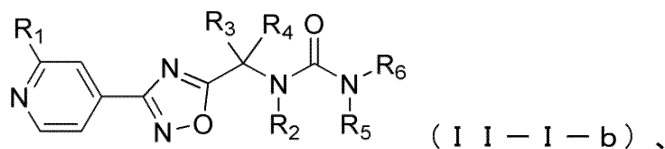
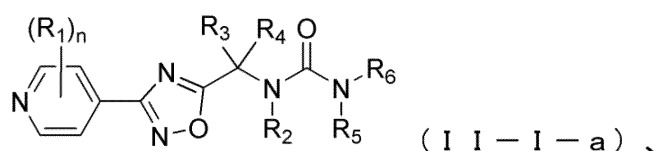
一つ以上で置換されてもよく、式中、R₅ および R₆ の両方が水素ではなく、または R₅ および R₆ は、R₅ および R₆ に結合される窒素とともに、任意選択的にハロゲン、-CN、-OH、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、アリール、C₃-10 シクロアルキル、または 3~10 員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換される 3~10 員のヘテロシクリル環を形成し、ならびに

n は、1 または 2 である、医薬組成物。

【請求項 13】

前記化合物が、式 II-I-a、式 II-I-b、式 II-I-c、もしくは式 II-I-d の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【化 16】



【請求項 14】

R₃が、C₁－6アルキルであり、R₄が、水素である、および／または

R₂が、水素である、および／または

nが、1である、および／または

R₅が、水素であり、R₆が、C₁－6アルキルである、もしくはR₅およびR₆がそれぞれ独立して、C₁－6アルキルである、もしくはR₅が、C₁－6アルキルであり、R₆が、フェニルである、もしくはR₅およびR₆が、R₅およびR₆に結合される窒素と一緒に、3～10員のヘテロシクリルを形成する、および／または

R₁が、C₁－6ハロアルキル、C₁－6アルコキシ、およびC₃－10シクロアルキルからなる群から選択される、

請求項 12 または 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記化合物が、

10

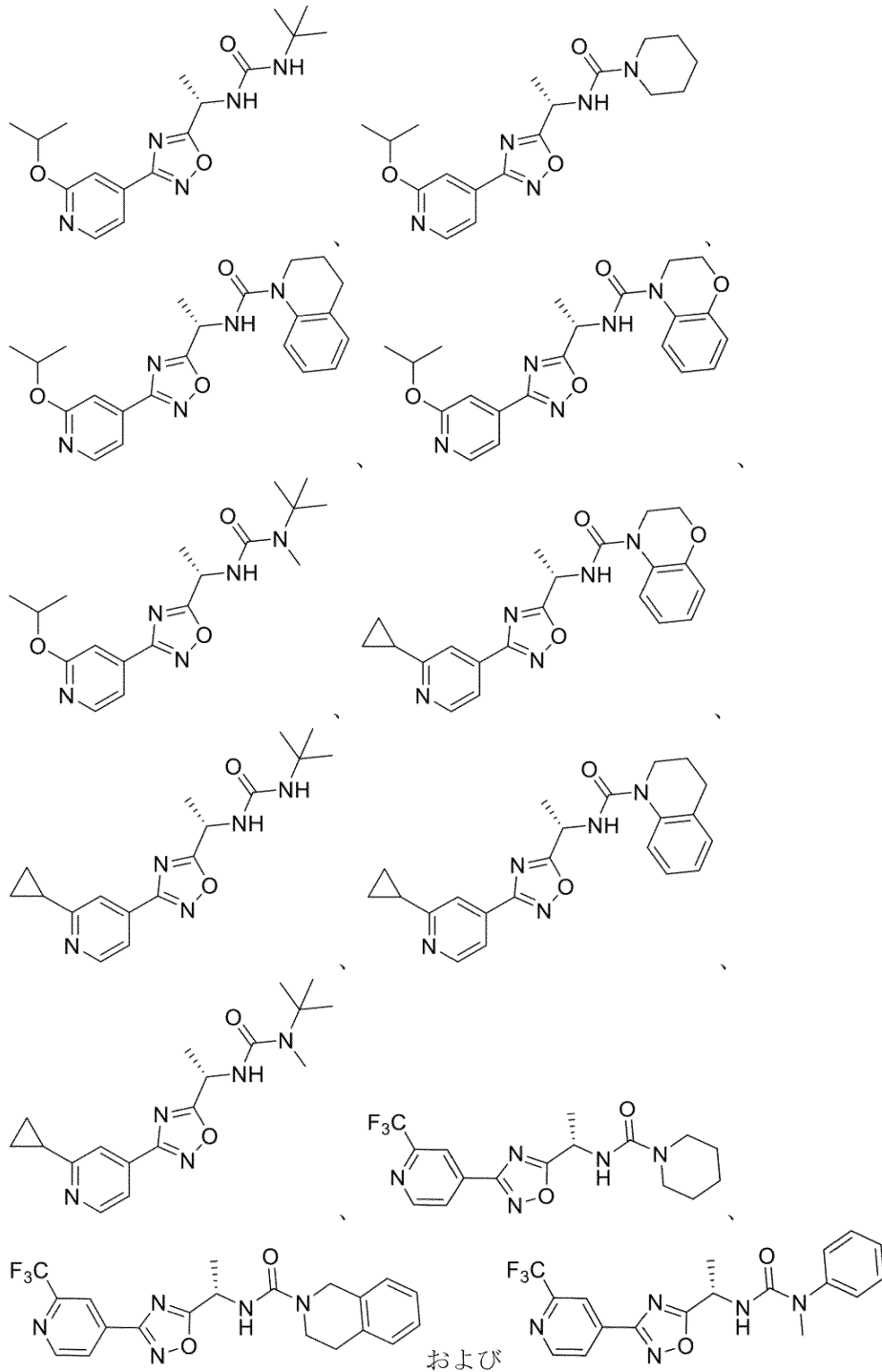
20

30

40

50

【化 17】



および

またはそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

神経学的疾患または障害、過度の神経興奮性に関連する疾患または状態、あるいは遺伝子（例えば、KCNK1）の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法に使用するための、請求項 12～15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNK1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、てんかん、てんかん症候群、または脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんか

ん (MMFSI、EIMFS)、常染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE)、ウエスト症候群、點頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、Lennox Gastaut 症候群、発作 (例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作)、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調)、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん症候群、心機能不全、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死 (SUDEP)、Brugada 症候群、心筋梗塞、疼痛および関連する状態 (例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛)、筋肉障害 (例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性)、かゆみおよび掻痒症、運動失調および小脳性運動失調、精神障害 (例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症)、学習障害、脆弱性 X、神経可塑性、自閉症スペクトラム障害、SCN1A、SCN2A、SCN8A 変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、Dravet 症候群、SCN1A 変異を有する Dravet 症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、SCN2A てんかん性脳症、SCN3A 変異を有する焦点てんかん、SCN3A 変異を有する潜因性小児部分てんかん、SCN8A てんかん性脳症、Rasmussen 脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、KCNT2 てんかん性脳症、および KCNT1 てんかん性脳症) である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

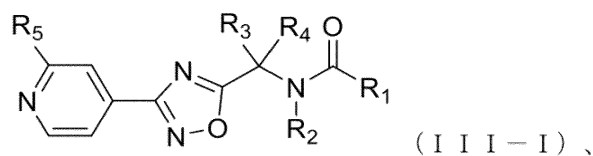
10

【請求項 18】

式 III-I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、

20

【化 18】



式中、

R₁ は、一つ以上のハロゲン、シアノ、C₁–6 ハロアルキル、C₁–6 アルコキシ、C₁–6 ハロアルコキシ、または N(R^a)(R^b) で任意選択的に置換される C₁–6 アルキルであり、

30

R₂ は、水素であり、

R₃ は、C₁–6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁–6 アルキルであり、

R₄ は、水素であり、

R₅ は、ハロゲン、C₁–6 アルキル、C₁–6 ハロアルキル、C₁–6 アルコキシ、C₁–6 ハロアルコキシ、N(R^c)(R^d)、および C₃–10 シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに

R^a および R^b はそれぞれ独立して、C₁–6 アルキル、C₁–6 ハロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^c および R^d はそれぞれ独立して、水素、C₁–6 アルキル、C₁–6 ハロアルキル、C₃–10 シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、

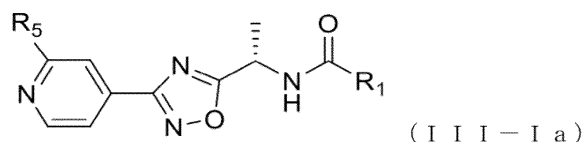
40

式中、R₅ がメトキシである場合、R₃ は、C₁–3 アルキルである、化合物。

【請求項 19】

前記化合物が、式 III-Ia の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 18 に記載の化合物。

【化 19】



50

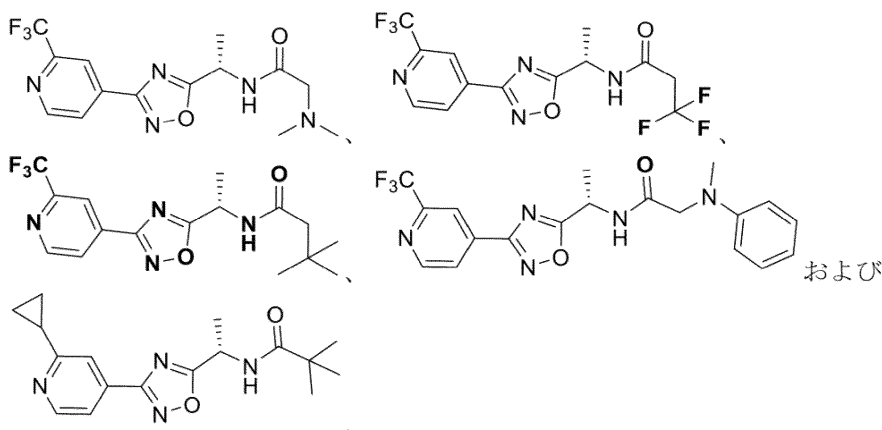
【請求項 20】

R₅ が、C₁–6 ハロアルキルまたは C₃–10 シクロアルキルである、および／または R₁ が、任意選択的に一つ以上のハロゲンで置換される C₂–6 アルキルである、もしくは R₁ が、N(R^a)(R^b) で置換される C₁–6 アルキルである、および／または R₃ が、C₁–6 アルキルである、
請求項 18 または 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

前記化合物が、

【化 20】



10

20

またはそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 22】

請求項 18～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 23】

神経学的疾患または障害、過度の神経興奮性に関連する疾患または状態、あるいは遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法に使用するための、請求項 22 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 24】

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、てんかん、てんかん症候群、または脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（MMFSI、EIMFS）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE）、ウエスト症候群、點頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、Lennox Gastaut 症候群、発作（例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作）、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調）、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん症候群、心機能不全、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死（SUDEP）、Brugada 症候群、心筋梗塞、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛）、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙攣）、かゆみおよび掻痒症、運動失調および小脳性運動失調、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症）、学習障害、脆弱性 X、神経可塑性、自閉症スペクトラム障害、SCN1A、SCN2A、SCN8A 変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、Dravet 症候群、SCN1A 変異を有する Dravet 症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、SCN2A てんかん性脳症、SCN3A 変異を有する焦点てんかん、SCN3A 変異を有する潜因性小児部分てんかん、SCN8A てんかん性脳症、Rasmussen 脳

40

50

炎、乳児の悪性遊走性部分発作、KCNQ2てんかん性脳症、およびKCNT1てんかん性脳症)である、請求項23に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年2月28日出願の米国仮特許出願第62/982,838号、2020年2月28日出願の米国仮特許出願第62/982,830号、および2020年2月28日出願の米国仮特許出願第62/982,804号に対する優先権およびその利益を主張するものであり、それら各出願の内容は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

KCNT1は、Slackとして知られているナトリウム活性化カリウムチャネル(カルシウム活性化K⁺チャネルのような配列)をコードする。これらのチャネルは、脳全体のニューロンに見出され、ナトリウム活性化カリウム電流I_{KNa}を媒介することができる。この遅延外向き電流は、維持された刺激に应答して、神経興奮性および適応率を調節することができる。異常なSlack活性は、早期発症性てんかんおよび知的障害の発症に関連している。したがって、ナトリウム活性化カリウムチャネル、例えば、異常なKCNT1、異常なI_{KNa}を選択的に調節する薬学的化合物は、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくはKCNT1機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態を治療するのに有用である。

20

【発明の概要】

【0003】

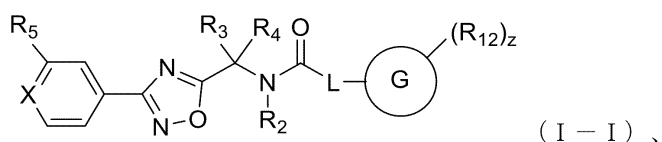
本明細書に記載されるのは、疾患、障害、または状態、例えば神経学的疾患または障害、過度の神経興奮性および／または遺伝子、例えば、KCNT1における機能獲得変異に関連する疾患、障害、または状態を防止および／または治療するのに有用な化合物および組成物である。

【0004】

一つの態様では、本開示は、以下の式I-Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を特徴とし：

30

【化1】



式中、

Lは、結合またはC₁₋₆アルキルであり、

Xは、CHまたはNであり、式中、XがCHである場合、CHの水素は、R₅により置換されてもよく、

40

Gは、フェニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

R₂は、水素であり、

R₃は、C₁₋₆アルコキシで任意選択的に置換されるC₁₋₆アルキルであり、

R₄は、水素であり、

R₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、およびC₃₋₁₀シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆はそれぞれ独立して、水素またはC₁₋₆アルキルから選択され、

50

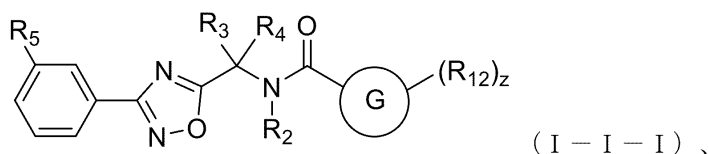
R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または4である。

【0005】

別の態様では、本明細書において、以下の式I-I-Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供される：

【化2】



式中、

G は、フェニル、ヘテロシクリル環中に少なくとも一つの不飽和結合を含む5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、

R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、

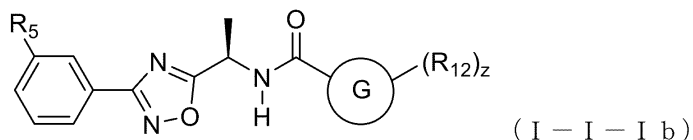
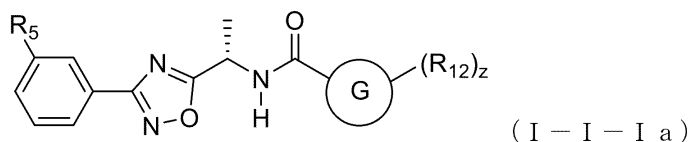
R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または4である。

【0006】

いくつかの実施形態では、式I-I-Iの化合物は、式I-I-Iaもしくは式I-I-Ibの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化3】



【0007】

別の態様では、本明細書において、以下の式I-I-IIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供される：

10

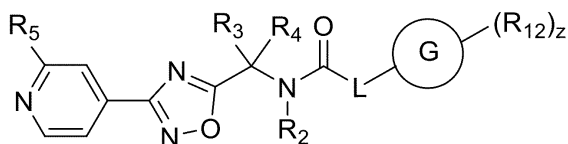
20

30

40

50

【化 4】



(I-I-I I)、

式中、

L は、結合または C₁ - 6 アルキルであり、G は、フェニル、C₃ - 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、R₂ は、水素であり、R₃ は、C₁ - 6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁ - 6 アルキルであり、R₄ は、水素であり、R₅ は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、および C₃ - 10 シクロアルキルからなる群から選択され、R₆ はそれぞれ独立して、水素または C₁ - 6 アルキルから選択され、R₁₂ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、S(O)₂ (C₁ - 6 アルキル)、-S(O)₂ (C₃ - 6 シクロアルキル)、-C(O)C₁ - 6 アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₃ - 10 シクロアルキル、およびフェニルからなる群から

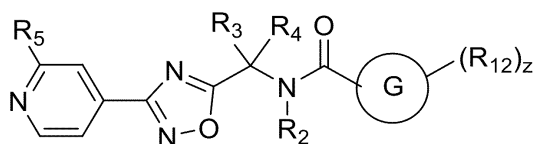
選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または 4 である。

【0008】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 I-I-I I a の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化 5】

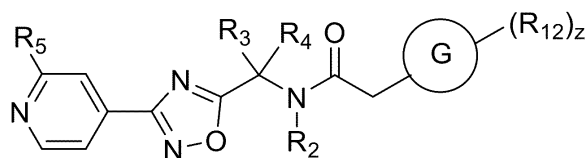


(I-I-I I a)

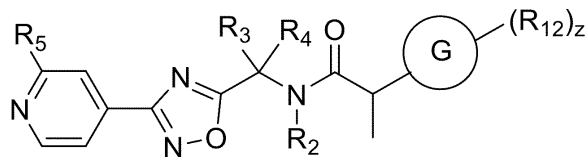
【0009】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 I-I-I I b もしくは式 I-I-I I c の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である：

【化 6】



(I-I-I I b)



(I-I-I I c)

【0010】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 I-I-I I d の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

10

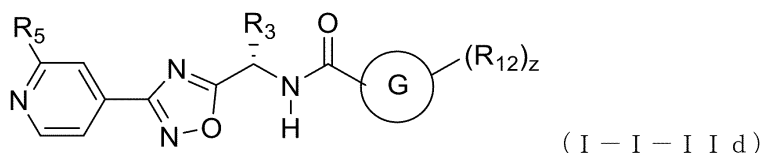
20

30

40

50

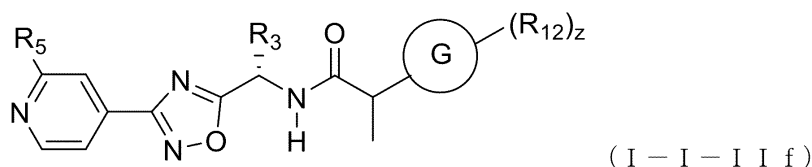
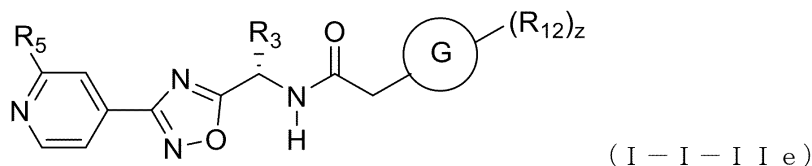
【化 7】



【0011】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 I-I-IId もしくは式 I-I-IIIe の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である：

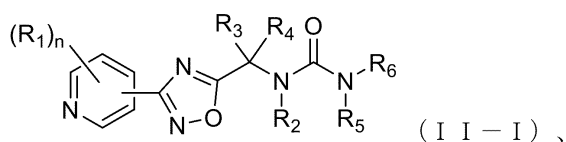
【化 8】



【0012】

別の態様では、本開示は、以下の式 I-I-I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を特徴とし：

【化 9】



式中、

R₁ はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OH、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキル、フェニル、3～10 員のヘテロアリール、または 3～10 員のヘテロシクリルであり、

R₂ は、水素または C₁₋₄ アルキルであり、

R₃ は、C₁₋₆ アルコキシで任意選択的に置換される C₁₋₆ アルキルであり、

R₄ は、C₁₋₆ アルコキシで任意選択的に置換される水素または C₁₋₆ アルキルであり、

R₅ および R₆ はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、フェニル、3～10 員のヘテロアリール、または 3～10 員ヘテロシクリルであり、この場合において、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、フェニル、3～10 員のヘテロアリール、または 3～10 員のヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、-CN、-OH、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、アリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル、3～10 員のヘテロアリール、または 3～10 員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換されてもよく、式中、R₅ および R₆ の両方が水素ではなく、または

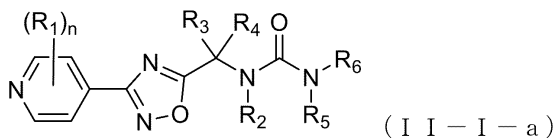
R₅ および R₆ は、R₅ および R₆ に結合される窒素とともに、任意選択的にハロゲン、-CN、-OH、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、アリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル、または 3～10 員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換される 3～10 員のヘテロシクリル環を形成し、ならびに

n は、1 または 2 である。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠ－Ⅰの化合物は、式ⅠⅠ－Ⅰ－aの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化10】

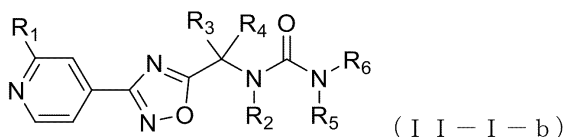


【 0 0 1 4 】

10

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠ－Ⅰの化合物は、式ⅠⅠ－Ⅰ－bの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化11】

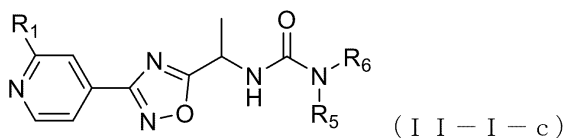


【 0 0 1 5 】

20

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠ－Ⅰの化合物は、式ⅠⅠ－Ⅰ－cの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化12】

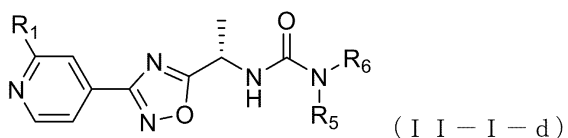


【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠ－Ⅰの化合物は、式ⅠⅠ－Ⅰ－dの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

30

【化13】

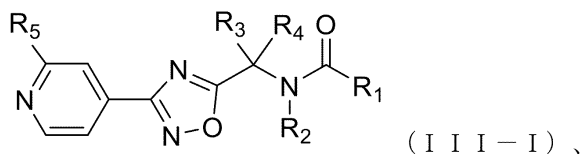


【 0 0 1 7 】

別の態様では、本開示は、式ⅠⅠⅠ－Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を特徴とし：

【化14】

40



式中、

R₁は、一つ以上のハロゲン、シアノ、C₁－6ハロアルキル、C₁－6アルコキシ、C₁－6ハロアルコキシ、またはN(R^a)(R^b)で任意選択的に置換されるC₁－6アルキルであり、

R₂は、水素であり、

50

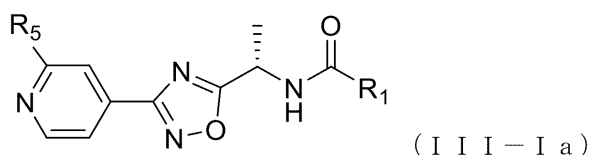
R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、
 R_4 は、水素であり、
 R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $N(R^c)(R^d)$ 、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに
 R^a および R^b はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され、
 R^c および R^d はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、
 式中、 R_5 がメトキシである場合、 R_3 は、 C_{1-3} アルキルである。

10

【0018】

式 III-I のいくつかの実施形態では、式 III-I の化合物は、式 III-I a の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化15】



【0019】

20

別の態様では、本開示は、式 III-I (例えば、式 III-I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0020】

一つの態様では、本開示は、神経学的な疾患または障害を治療する方法を提供するものであり、当該方法は、その必要のある対象に、本明細書に開示される化合物 (例えば、式 (I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) もしくは (III-I) の化合物、または本明細書に開示される医薬組成物 (例えば、式 (I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) もしくは (III-I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物) を投与することを含む。

30

【0021】

別の態様では、本開示は、過度の神経興奮性に関連する疾患または状態を治療する方法を提供するものであり、当該方法は、その必要のある対象に、本明細書に開示される化合物 (例えば、式 (I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) もしくは (III-I) の化合物、または本明細書に開示される医薬組成物 (例えば、式 (I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) もしくは (III-I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物) を投与することを含む。

40

【0022】

別の態様では、本開示は、遺伝子 (例えば、KCNK1) の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法を提供するものであり、当該方法は、その必要のある対象に、本明細書に開示される化合物 (例えば、式 (I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) もしくは (III-I) の化合物、または本明細書に開示される医薬組成物 (例えば、式 (I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) もしくは (III-I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む

50

医薬組成物)を投与することを含む。。

【0023】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、てんかん、てんかん症候群、または脳症である。

【0024】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、遺伝性もしくは小児てんかん、または遺伝性もしくは小児てんかん症候群である。

【0025】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、心機能不全である。

【0026】

いくつかの実施形態では、神経学的な疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、てんかんおよび他の脳症(例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん(MMFSI、EIMFS)、常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)、ウエスト症候群、點頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、Lennox Gastaut症候群、発作(例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作)、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調)から選択される。

【0027】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死、Brugada症候群、および心筋梗塞からなる群から選択される。

【0028】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、疼痛および関連する状態(例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛など)から選択される。

【0029】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、筋肉障害(例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性)である。

【0030】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、かゆみおよび掻痒症、運動失調、ならびに小脳性運動失調から選択される。

【0031】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、精神障害(例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症)から選択される。

【0032】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくは遺伝子(例えば、KCNT1)における機能獲得変異に関連する疾患もしくは

10

20

30

40

50

状態は、学習障害、脆弱性 X、神経可塑性、および自閉症スペクトラム障害からなる群から選択される。

【0033】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、SCN1A、SCN2A、SCN8A変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、Dravet症候群、SCN1A変異を有するDravet症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、點頭てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、SCN2Aてんかん性脳症、SCN3A変異を有する焦点てんかん、SCN3A変異を有する潜因性小児部分てんかん、SCN8Aてんかん性脳症、てんかんにおける予期せぬ突然死、Rasmussen脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、てんかんにおける予期された突然死（SUDEP）、KCNQ2てんかん性脳症、およびKCNT1てんかん性脳症からなる群から選択される。

10

【0034】

他の目的および利点は、以下の発明を実施するための形態、実施例、および特許請求の範囲を検討することにより、当業者には明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本明細書に一般に記載される場合、本発明は、本明細書に記載の疾患、障害、または状態、例えば、過度の神経興奮性に関連する疾患、障害、もしくは状態、および／またはKCNT1における機能獲得変異に関連する疾患、障害、もしくは状態を防止および／または治療するのに有用な化合物および組成物を提供する。例示的な疾患、障害、または状態としては、てんかんおよび他の脳症（例えば、遊走性焦点けいれんを伴う乳児のてんかん（MMFSI、EIMFS）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE）、ウエスト症候群、點頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、ならびにLennox Gastaut症候群、発作、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、全般強直間代発作、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調、非対称性強直性発作）、ならびに心機能不全（例えば、心不整脈、Brugada症候群、てんかんにおける予期せぬ突然死、心筋梗塞）、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛など）、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性）、かゆみおよび掻痒症、運動失調および小脳性運動失調、ならびに精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症）が挙げられる。

20

30

【0036】

定義

化学的定義

特定の官能基および化学用語の定義は、以下でより詳細に説明される。化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. の内表紙に従って同定され、特定の官能基は、一般に同書に記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに特定の機能的部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge Univ

40

50

ersity Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0037】

本明細書に記載の化合物は、一つ以上の不斉中心を含み得、したがって、様々な異性体、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの形態で存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物および一つ以上の立体異性体に富む混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に既知の方法によって混合物から単離され得、または好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilén et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、Eliehl, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilén, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliehl, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。加えて、発明は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての、あるいは様々な異性体の混合物としての、本明細書に記載の化合物を包含する。

10

【0038】

本明細書で使用される場合、純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰で）。言い換えれば、化合物の「S」形態は、化合物の「R」形態を実質的に含まず、したがって、「R」形態のエナンチオマー過剰である。用語「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマー」は、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超、または99.9重量%超のエナンチオマーを含むことを意味する。ある特定の実施形態では、重量は、化合物のすべてのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

20

30

【0039】

本明細書に提供される組成物では、エナンチオマー的に純粋な化合物は、他の活性または不活性成分とともに存在し得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なR化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%のエナンチオマー的に純粋なR化合物を含み得る。ある特定の実施形態では、かかる組成物中のエナンチオマー的に純粋なR化合物は、例えば、化合物の総重量で、少なくとも約95重量%のR化合物、および多くとも約5重量%のS化合物を含み得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なS化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%のエナンチオマー的に純粋なS化合物を含み得る。ある特定の実施形態では、かかる組成物中のエナンチオマー的に純粋なS化合物は、例えば、化合物の総重量で、少なくとも約95重量%のS化合物、および多くとも約5重量%のR化合物を含み得る。ある特定の実施形態では、有効成分は、賦形剤または担体をほとんどまたは全く含まずに配合され得る。

40

【0040】

本明細書に記載の化合物はまた、一つ以上の同位体置換を含み得る。例えば、Hは、¹H、²H（Dまたは重水素）、および³H（Tまたはトリチウム）を含む任意の同位体形態であってもよく、Cは、¹²C、¹³C、および¹⁴Cを含む任意の同位体形態であってもよく、Oは、¹⁶Oおよび¹⁸Oを含む、任意の同位体形態であってもよく、Fは、¹⁸Fおよび¹⁹Fを含む、任意の同位体形態であってもよい、などである。

【0041】

以下の用語は、以下に提示される意味を有するように意図され、本発明の説明および意

50

図される範囲を理解するのに有用である。化合物およびその薬学的に許容可能な塩、かかる化合物を含有する医薬組成物、ならびにかかる化合物および組成物を使用する方法を含み得る発明を説明する場合、以下の用語は、存在する場合、別段示されない限り、以下の意味を有する。また、本明細書に記載の場合、以下に定義される部分のうちのいずれかが多様な置換基で置換され得ること、およびそれぞれの定義が以下に述べられるそれらの範囲内にかかる置換された部分を含むように意図されることが、理解されるべきである。別段明記されない限り、用語「置換された」は、以下に述べられるように定義されるものである。用語「基」および「ラジカル」は、本明細書で使用される場合、互換的であるとみなされ得ることが、さらに理解されるべきである。冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法上の目的語のうちの一つまたは二つ以上（すなわち、少なくとも一つ）を指すために本明細書で使用され得る。例として、「類似体 (an analogue)」は、一つの類似体または二つ以上の類似体を意味する。

10

【0042】

値の範囲が列挙される場合、範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図される。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-5} 、 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 、 C_{3-4} 、 C_{4-6} 、 C_{4-5} 、および C_{5-6} アルキルを包含することが意図される。

【0043】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、例えば、1～20個の炭素原子を有する、直鎖または分岐飽和炭化水素基のラジカル（「 C_{1-20} アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する（「 C_{1-10} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「 C_{1-9} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「 C_{1-8} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「 C_{1-7} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「 C_{1-6} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 C_{1-5} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 C_{1-4} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 C_{1-3} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 C_{1-2} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（ C_1 アルキル）。 C_{1-6} アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

20

30

【0044】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の炭素原子がOまたはS原子で置き換えられた「アルキル」基を指す。ヘテロアルキルは、例えば、 $-O-C_{1-C_{10}}$ アルキル基、 $-C_{1-C_6}$ アルキレン- $O-C_{1-C_6}$ アルキル基、または C_{1-C_6} アルキレン-OH基であってもよい。ある特定の実施形態では、「ヘテロアルキル」は、2～8員ヘテロアルキルであり得、ヘテロアルキルが、炭素、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される2～8個の原子を含有することを示す。なお他の実施形態では、ヘテロアルキルは、（例えば、酸素基および窒素基から選択される1個または2個のヘテロ原子を含有し得る）2～6員、4～8員、または5～8員ヘテロアルキル基であり得る。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキルは、1～3個の炭素原子が酸素原子で置き換えられた「アルキル」基である。ヘテロアルキル基の一つのタイプは、「アルコキシ」基である。

40

【0045】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、2～20個の炭素原子、一つ以上の炭素-炭素二重結合（例えば、1、2、3、または4個の炭素-炭素二重結合）、および任意選択的に一つ以上の炭素-炭素三重結合（例えば、1、2、3、または4個の炭素-炭

50

素三重結合)を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカル(「 C_{2-20} アルケニル」)を指す。ある特定の実施形態では、アルケニルは、三重結合を含有しない。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルケニル」)。一つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部(2-ブテニルにおけるなど)または末端(1-ブテニルにおけるなど)であり得る。 C_{2-4} アルケニル基の例としては、エテニル(C_2)、1-プロペニル(C_3)、2-プロペニル(C_3)、1-ブテニル(C_4)、2-ブテニル(C_4)、ブタジエニル(C_4)などが挙げられる。 C_{2-6} アルケニル基の例としては、前述の C_{2-4} アルケニル基、ならびにペンテニル(C_5)、ペンタジエニル(C_5)、ヘキセニル(C_6)などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル(C_7)、オクテニル(C_8)、オクタトリエニル(C_8)などが挙げられる。

【0046】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、2~20個の炭素原子、一つ以上の炭素-炭素三重結合(例えば、1、2、3、または4個の炭素-炭素三重結合)、および任意選択的に一つ以上の炭素-炭素二重結合(例えば、1、2、3、または4個の炭素-炭素二重結合)を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカル(「 C_{2-20} アルキニル」)を指す。ある特定の実施形態では、アルキニルは、二重結合を含有しない。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルキニル」)。一つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部(2-ブチニルにおけるなど)または末端(1-ブチニルにおけるなど)であり得る。 C_{2-4} アルキニル基の例としては、限定されないが、エチニル(C_2)、1-プロピニル(C_3)、2-プロピニル(C_3)、1-ブチニル(C_4)、2-ブチニル(C_4)などが挙げられる。 C_{2-6} アルケニル基の例としては、前述の C_{2-4} アルキニル基、ならびにペンチニル(C_5)、ヘキシニル(C_6)などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル(C_7)、オクチニル(C_8)などが挙げられる。

【0047】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」は、それぞれ、アルキル、アルケニル、およびアルキニル基の二価ラジカルを指す。炭素の範囲または数が、特定の「アルキレン」、「アルケニレン」、または「アルキニレン」基に提供される場合、範囲または数は、線状炭素二価鎖中の炭素の範囲または数を指すことが理解される。「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」基は、本明細書に記載の一つ以上の置換基で置換されるか、または非置換であり得る。

【0048】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、芳香環系に提供された6～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子を有する単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）の（例えば、環式配列で共有される6、10、または14個の π 電子を有する） $4n+2$ 芳香環系のラジカル（「 C_{6-14} アリール」）を指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」、例えば、フェニル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」、例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」、例えば、アントラシル）。「アリール」としてはまた、上に定義されたアリール環が、一つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、ラジカルまたは結合点が、アリール環上にあり、かかる例では、炭素原子の数が、アリール環系における炭素原子の数を引き続き指定する、環系が挙げられる。典型的なアリール基としては、限定されないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンター-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、およびトリナフタレンに由来する基が挙げられる。特に、アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。

10

20

【0049】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、芳香環系に提供された環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～10員単環式または二環式 $4n+2$ 芳香環系の（例えば、環式配列で共有される6または10個の電子を有する）ラジカル（「5～10員ヘテロアリール」）を指す。一つ以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、一つまたは両方の環に一つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」としては、上に定義されたヘテロアリール環が、一つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、結合点が、ヘテロアリール環上にあり、かかる例では、環員の数が、ヘテロアリール環系における環員の数を引き続き指定する、環系が挙げられる。「ヘテロアリール」としてはまた、上に定義されたヘテロアリール環が、一つ以上のアリール基と縮合し、結合点が、アリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにあり、かかる例では、環員の数が、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系における環員の数を指定する、環系が挙げられる。一つの環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）結合点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を担持する環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば、5-インドリル）上のいずれかにあり得る。

30

【0050】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に提供された環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～10員芳香環系（「5～10員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に提供された環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～8員芳香環系（「5～8員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に提供された環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～6員芳香環系（「5～6員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を

40

50

有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

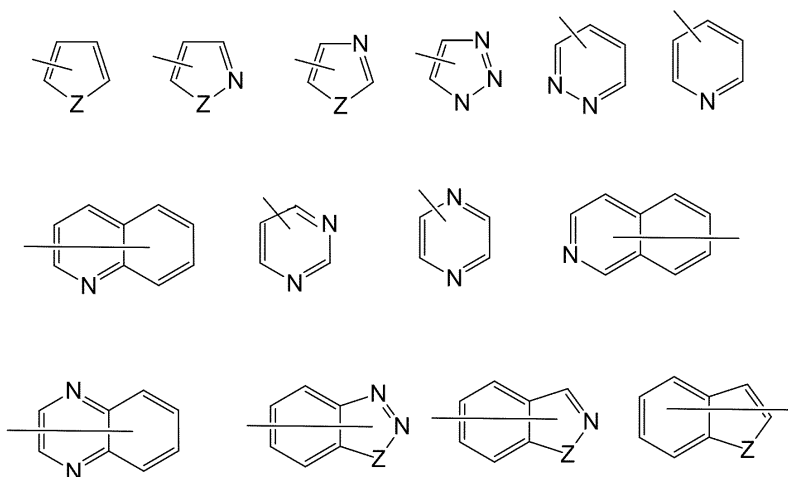
【0051】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピロリル、フラニル、およびチオフエニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。4個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、テトラゾリルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリジニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。3または4個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、それぞれ、トリアジニルおよびテトラジニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロアリール基としては、限定されないが、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルが挙げられる。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルが挙げられる。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルが挙げられる。

【0052】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下が挙げられる：

【化16】



式中、各Zは、カルボニル、N、NR⁶⁵、OおよびSから選択され、およびR⁶⁵は独立して、水素、C₁–C₈アルキル、C₃–C₁₀カルボシクリル、4～10員のヘテロシクリル、C₆–C₁₀アリール、および5～10員のヘテロアリールである。

【0053】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香族環系に3～10個の環炭素原子（「C₃₋₁₀カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、カルボシクリ

ル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C₃₋₈カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃₋₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅₋₁₀カルボシクリル」）。例示的なC₃₋₆カルボシクリル基としては、限定されないが、シクロプロピル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられる。例示的なC₃₋₈カルボシクリル基としては、限定されないが、前述のC₃₋₆カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（C₇）、ビシクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）などが挙げられる。例示的なC₃₋₁₀カルボシクリル基としては、限定されないが、前述のC₃₋₈カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）などが挙げられる。前述の例が例示するように、ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または二環式系（「二環式カルボシクリル」）などの縮合、架橋、もしくはスピロ環系を含有するかのいずれかであり、飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。「カルボシクリル」としてはまた、上に定義されたカルボシクリル環が、一つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、結合点が、カルボシクリル環上にある環系も含み、かかる例では、炭素の数が、炭素環式環系における炭素の数を引き続き指定する。

【0054】

用語「シクロアルキル」は、3～12、3～8、4～8、または4～6個の炭素の一価飽和環式、二環式、または架橋環式（例えば、アダマンチル）炭化水素基を指し、本明細書では、例えば、シクロアルカンに由来する「C₄₋₈シクロアルキル」と称される。例示的なシクロアルキル基としては、限定されないが、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロブタン、およびシクロプロパンが挙げられる。別段指定されない限り、シクロアルキル基は、任意選択的に、一つ以上の環の位置で、例えば、アルカノイル、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カルバミン酸、炭酸塩、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、リン酸塩、ホスホナト、ホスフィナト、硫酸塩、硫化物、スルホンアミド、スルホニル、またはチオカルボニルで置換される。シクロアルキル基は、他のシクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基に縮合され得る。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換されていない、すなわち、非置換である。

【0055】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、3～10員非芳香環系のラジカル（「3～10員ヘテロシクリル」）を指す。一つ以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）、または二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）などの縮合、架橋、もしくはスピロ環系のいずれかであり得、飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。ヘテロシクリル二環式環系は、一つまたは両方の環に一つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」としてはまた、上に定義されたヘテロシクリル環が、一つ以上のカルボシクリル基と縮合し、結合点が、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環または環系上のいずれかにあり、上に定義されたヘテロシクリル環が、一つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、結合点が、ヘテロシクリル環上にあり、かかる

例では、環員の数、ヘテロシクリル環系における環員数を引き続き指定する、環系が挙げられる。

【0056】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～10員非芳香環系（「5～10員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～8員非芳香環系（「5～8員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～6員非芳香環系（「5～6員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0057】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アジリジニル、オキシラニル、チオレニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ジオキサニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、およびオキサゾリジン-2-オンが挙げられる。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアジナニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な8員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルが挙げられる。（本明細書では5,6-二環式複素環式環とも称される）C₆アリール環に縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられる。（本明細書では6,6-二環式複素環式環とも称される）アリール環に縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられる。

【0058】

「ヘテロ」は、化合物または化合物に存在する基を説明するために使用される場合、化合物または基における一つ以上の炭素原子が、窒素、酸素、または硫黄のヘテロ原子で置き換えられていることを意味する。ヘテロは、例えばアルキル、例えばヘテロアルキル；カルボシクリル、例えばヘテロシクリル；アリール、例えば、ヘテロアリール；および1～5、特に1～3個のヘテロ原子を有する類似のものなど、上述のヒドロカルビル基のいずれかに適用されてもよい。

【0059】

本明細書で使用される場合、「シアノ」は、 $-CN$ を指す。

【0060】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、およびヨード(I)を指す。ある特定の実施形態では、ハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

【0061】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、一つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。

【0062】

本明細書で使用される場合、「ニトロ」は、 $-NO_2$ を指す。

【0063】

本明細書で使用される場合、「オキソ」は、 $-C=O$ を指す。

【0064】

一般に、用語「置換された」は、用語「任意選択的に」が先行するどうかにかかわらず、基(例えば、炭素または窒素原子)上に存在する少なくとも一つの水素が、許容される置換基、例えば、置換時に、安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などによって自発的に変換を受けない化合物を生じる置換基で置き換えられることを意味する。別段示されない限り、「置換された」基は、基の一つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造の二つ以上の位置が置換される場合、置換基は、各位置で同じかまたは異なるかのいずれかである。

【0065】

窒素原子は、原子価が許す限り、置換または非置換であり得、一級、二級、三級、および四級窒素原子が挙げられる。例示的な窒素原子置換基としては、限定されないが、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員のヘテロアリールが挙げられ、または窒素原子に付加される二つの R^{cc} 基が結合して、3~14員のヘテロシクリルまたは5~14員のヘテロアリール環を形成し、式中、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は独立して、0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は、上に定義されたとおりである。

【0066】

これらおよび他の例示的な置換基は、発明を実施するための形態、実施例、および特許請求の範囲においてより詳細に記載される。本発明は、置換基の上の例示的な列挙によっていかなる様式でも限定されることを意図しない。

【0067】

他の定義

用語「薬学的に許容可能な塩」は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比と釣り合う、塩を指す。医薬的に許容可能な塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Berge et al. は、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19で医薬的に許容可能な塩について詳細に記載している。本発明の化合物の医薬的に許容可能な塩としては、好適な無機および有機の酸および塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と形成

10

20

30

40

50

される、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸と形成される、あるいはイオン交換などの当該技術分野において使用される他の方法を使用することによって、形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する薬学的に許容可能な塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。

【0068】

本明細書で使用される場合、投与が企図される「対象」としては、限定されないが、ヒト（すなわち、任意の年齢群、例えば、小児対象（例えば、乳児、小児、青年）、または成人対象（例えば、若年成人、中年成人、または高齢成人）の男性または女性）、ならびに／または非ヒト動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、および／もしくはイヌなどの哺乳動物が挙げられる。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。特定の実施形態では、対象は、非ヒト動物である。用語「ヒト」、「患者」、および「対象」は、本明細書で互換的に使用される。

【0069】

疾患、障害、および状態は、本明細書で互換的に使用される。

【0070】

本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、「治療する」、「治療すること」、および「治療」という用語は、対象が指定された疾患、障害、または状態に罹患している間に生じ、疾患、障害、もしくは状態の重篤度を低減するか、または疾患、障害、もしくは状態の進行を遅延させるかもしくは遅らせる作用（「療法的治療」もまた）を企図する。

【0071】

一般に、化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者には理解されるであろうように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与モード、ならびに対象の年齢、体重、健康、および状態などの因子に応じて変動し得る。

【0072】

本明細書で使用される場合、かつ別段指定されない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患、障害、もしくは状態の治療に治療的利点を提供するか、または疾患、障害、もしくは状態に関連する一つ以上の症状を遅延させるまたは最小限に抑えるのに十分な量である。化合物の治療有効量は、疾患、障害、または状態の治療に治療的利点を提供する、単独での、または他の療法と組み合わせた治療薬の量を意味する。用語「治療有効量」は、全体的な療法を改善するか、疾患もしくは状態の症状もしくは原因を低減もしくは回避する

か、または別の治療薬の治療効果を増強する量を包含し得る。

【0073】

代替的な実施形態では、本発明は、対象が指定された疾患、障害、または状態に罹患し始める前に、予防剤として、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはその薬学的に許容可能な組成物を投与することを企図する。本明細書で使用される場合、「予防的治療」は、対象が指定された疾患、障害、または状態に罹患し始める前に生じる作用を企図する。本明細書で使用される場合、かつ別途指定されない限り、化合物の「予防的有効量」は、疾患、障害、もしくは状態、または疾患、障害、もしくは状態に関連する一つ以上の症状を防止するか、またはその再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防的有効量は、単独での、または他の薬剤と組み合わせた治療剤の量を意味し、疾患、障害、または状態の防止に予防的な利点を提供する。用語「予防的有効量」は、全体的な予防を改善するか、または別の予防剤の予防的効力を増強する量を包含し得る。

10

【0074】

本明細書で使用される場合、「KCNT1における機能獲得変異に関連する疾患または状態」は、機能獲得表現型を生じるKCNT1における変異、すなわち、全細胞電流の増加を生じる、KCNT1によってコードされるカリウムチャネルの活性の増加に関連するか、これによって部分的にもしくは完全に引き起こされるか、またはこれによって部分的にもしくは完全に引き起こされる一つ以上の症状を有する、疾患または状態を指す。

【0075】

本明細書で使用される場合、「機能獲得変異」は、KCNT1によってコードされるカリウムチャネルの活性の増加を生じるKCNT1における変異である。活性は、例えば、（例えば、全細胞パッチクランプ技法を使用する）イオンフラックスアッセイまたは電気生理学的方法によって評価することができる。典型的には、機能獲得変異は、野生型KCNT1によってコードされるカリウムチャネルの活性と比較して、少なくともまたは約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、225%、250%、275%、300%、325%、350%、375%、400%以上の増加を生じる。

20

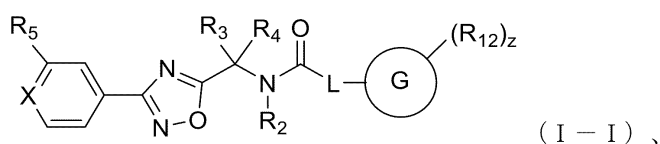
【0076】

化合物および組成物

一つの態様では、本発明は、式(I-I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を特徴とする：

30

【化17】



式中、

Lは、結合またはC₁–6アルキルであり、

Xは、CHまたはNであり、式中、XがCHである場合、CHの水素は、R₅により置換されてもよく、

40

Gは、フェニル、C₃–10シクロアルキル、5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

R₂は、水素であり、

R₃は、C₁–6アルコキシで任意選択的に置換されるC₁–6アルキルであり、

R₄は、水素であり、

R₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、およびC₃–10シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆はそれぞれ独立して、水素またはC₁–6アルキルから選択され、

50

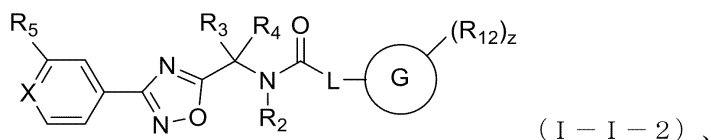
R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または4である。

【0077】

別の態様では、本発明は、式(I-I-2)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を特徴とする：

【化18】



式中、

L は、結合または C_{1-6} アルキルであり、

X は、 CH または N であり、式中、 X が CH である場合、 CH の水素は、 R_5 により置換されてもよく、

G は、フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、ただし、 G は、ピラゾリルではなく、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、

R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、

R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または4である。

【0078】

式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択される。例えば、 R_5 は、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_3$ である。式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_5 は、 $-F$ である。式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_5 は、 $-CF_3$ である。式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_5 は、シクロプロピルである。

【0079】

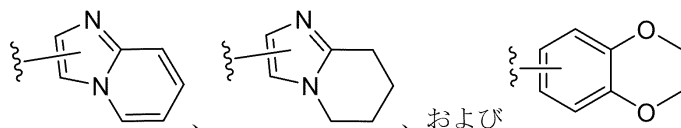
式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_3 は、メチルまたはエチルである。式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_3 は、メチルである。式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_3 は、エチルである。

【0080】

式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 G は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピ

リダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、ビシクロ〔1.1.1〕ペンタニル、スピロ〔2.4〕ヘプタニル、スピロ〔3.3〕ヘプタニル、

【化19】



からなる群から選択される。

【0081】

式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 z は、0、1または2である。例えば、 z は、0である。別の例では、 z は、1または2である。

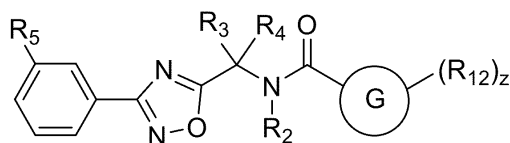
【0082】

式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、シクロブチルおよびフェニルからなる群から選択される。式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、 $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、シアノ、オキソ、メチル、およびエチルからなる群から選択される。式(I-I)または(I-I-2)の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フェニル、および $-CF_3$ からなる群から選択される。

【0083】

別の態様では、本発明は、式(I-I-I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を特徴とする：

【化20】



(I-I-I)、

式中、

G は、フェニル、ヘテロシクリル環中に少なくとも一つの不飽和結合を含む5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、

R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、

R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

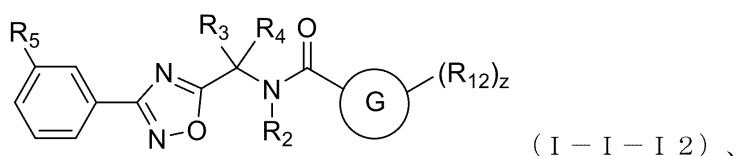
z は、0、1、2、3、または4である。

【0084】

別の態様では、本発明は、式I-I-I 2の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩

を特徴とする：

【化 2 1】



式中、

G は、フェニル、ヘテロシクリル環中に少なくとも一つの不飽和結合を含む 5 ～ 10 員のヘテロシクリル、および 5 ～ 10 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

R₂ は、水素であり、

R₃ は、C₁ - 6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁ - 6 アルキルであり、

R₄ は、水素であり、

R₅ は、ハロゲンであり、

R₆ はそれぞれ独立して、水素または C₁ - 6 アルキルから選択され、

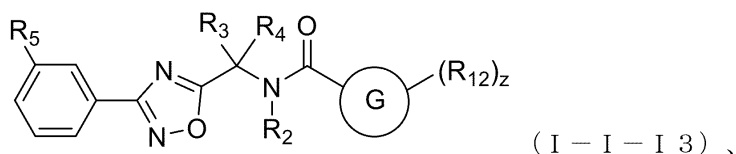
R₁₂ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-S(O)₂ (C₁ - 6 アルキル)、-S(O)₂ (C₃ - 6 シクロアルキル)、-C(O)C₁ - 6 アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₃ - 10 シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または 4 である。

【0085】

別の態様では、本発明は、式 I - I - I 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を特徴とする：

【化 2 2】



式中、

G は、フェニル、ヘテロシクリル環中に少なくとも一つの不飽和結合を含む 5 ～ 10 員のヘテロシクリル、および 5 ～ 10 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、ただし、G は、ピラゾリルではなく、

R₂ は、水素であり、

R₃ は、C₁ - 6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁ - 6 アルキルであり、

R₄ は、水素であり、

R₅ は、ハロゲンであり、

R₆ はそれぞれ独立して、水素または C₁ - 6 アルキルから選択され、

R₁₂ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-S(O)₂ (C₁ - 6 アルキル)、-S(O)₂ (C₃ - 6 シクロアルキル)、-C(O)C₁ - 6 アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₃ - 10 シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または 4 である。

【0086】

いくつかの実施形態では、式 I - I - I、I - I - I 2、または I - I - I 3 の化合物は、式 I - I - I a もしくは式 I - I - I b の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である：

10

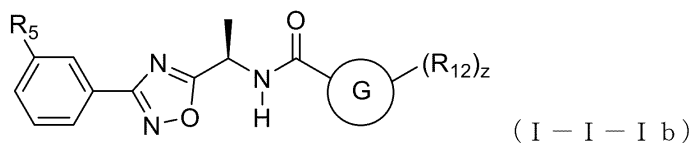
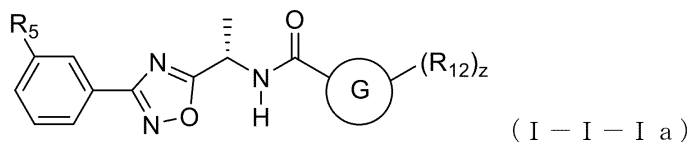
20

30

40

50

【化 2 3】



10

【 0 0 8 7 】

式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a)、または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択される。例えば、 R_5 は、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_3$ である。式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a)、または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 R_5 は、ハロゲンである。式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a)、または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 R_5 は、 $-F$ である。

【 0 0 8 8 】

式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a)、または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 R_3 は、メチルまたはエチルである。式 (I - I - I)、(I - I - I 2) または (I - I - I 3) の一部の実施形態では、 R_3 は、メチルである。式 (I - I - I)、(I - I - I 2) または (I - I - I 3) の一部の実施形態では、 R_3 は、エチルである。

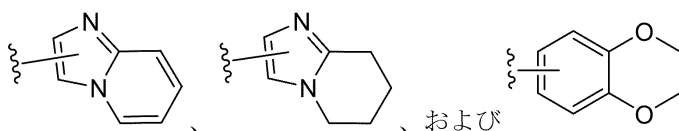
20

【 0 0 8 9 】

式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a) または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 G は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビスクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、ビスクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル、スピロ [2 . 4] ヘプタニル、スピロ [3 . 3] ヘプタニル、

30

【化 2 4】



からなる群から選択される。

40

【 0 0 9 0 】

式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a)、または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 z は、0、1 または 2 である。例えば、 z は、0 である。別の例では、 z は、1 または 2 である。式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a)、または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 z は、1 である。式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a)、または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 z は、2 である。

【 0 0 9 1 】

式 (I - I - I)、(I - I - I 2)、(I - I - I 3)、(I - I - I a) または (I - I - I b) の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、

50

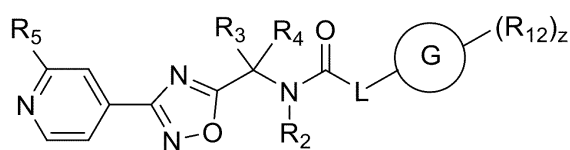
ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2$ （シクロプロピル）、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、シクロブチルおよびフェニルからなる群から選択される。式（I-I-I）、（I-I-I 2）、（I-I-I 3）、（I-I-I a）または（I-I-I b）の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、シアノ、オキソ、メチル、フェニルおよびエチルからなる群から選択される。式（I-I-I）、（I-I-I 2）、（I-I-I 3）、（I-I-I a）または（I-I-I b）の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、シアノ、オキソ、メチル、およびエチルからなる群から選択される。式（I-I-I）、（I-I-I 2）、（I-I-I 3）、（I-I-I a）または（I-I-I b）の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フェニル、および $-CF_3$ からなる群から選択される。

10

【0092】

本発明はまた、以下の式 I-I-I I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩も提供する：

【化 25】



(I-I-I I)、

20

式中、

L は、結合または C_{1-6} アルキルであり、

G は、フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、

30

R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、

R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2$ （ C_{1-6} アルキル）、 $-S(O)_2$ （ C_{3-6} シクロアルキル）、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

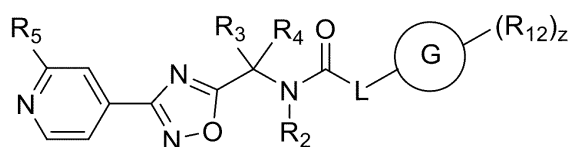
z は、0、1、2、3、または4である。

【0093】

別の態様では、本発明は、以下の式 I-I-I I 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩も提供する：

40

【化 26】



(I-I-I I 2)、

式中、

L は、結合または C_{1-6} アルキルであり、

G は、フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員のヘテロシクリル、および5～

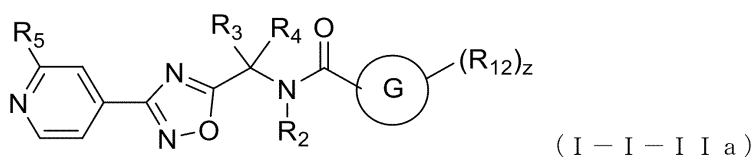
50

10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ただし、Gは、ピラゾリルではなく、
 R_2 は、水素であり、
 R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、
 R_4 は、水素であり、
 R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、
 R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、
 R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに
 z は、0、1、2、3、または4である。

【0094】

いくつかの実施形態では、化合物は、式I-I-II aの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

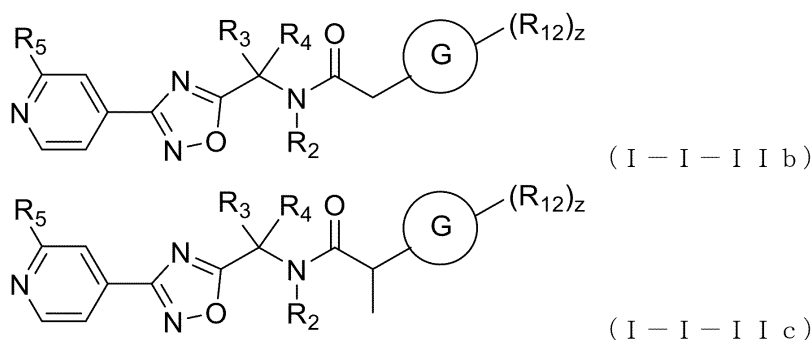
【化27】



【0095】

いくつかの実施形態では、化合物は、式I-I-II bもしくは式I-I-II cの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

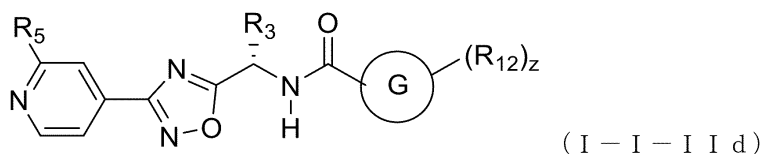
【化28】



【0096】

いくつかの実施形態では、化合物は、式I-I-II dの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化29】



【0097】

いくつかの実施形態では、化合物は、式I-I-II eもしくは式I-I-II fの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

10

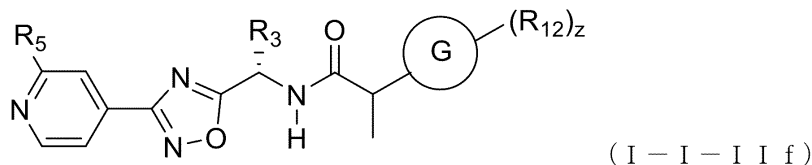
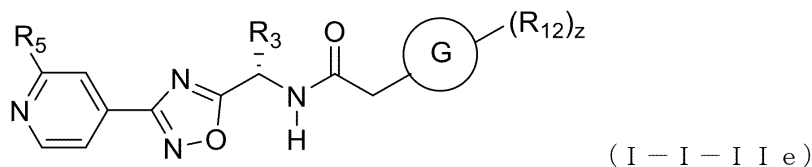
20

30

40

50

【化 30】



10

【0098】

式 (I-I-I I)、(I-I-I I 2)、(I-I-I I a)、(I-I-I I b)、(I-I-I I c)、(I-I-I I d)、(I-I-I I e) または (I-I-I I f) の一部の実施形態では、 R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択される。例えば、 R_5 は、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_3$ である。

【0099】

式 (I-I-I I)、(I-I-I I 2)、(I-I-I I a)、(I-I-I I b)、(I-I-I I c)、(I-I-I I d)、(I-I-I I e)、または (I-I-I I f) の一部の実施形態では、 R_3 は、メチルまたはエチルである。

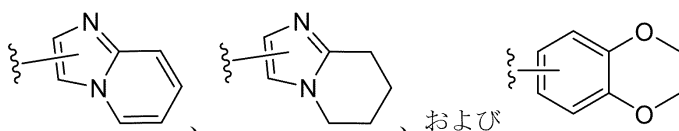
20

【0100】

式 (I-I-I I)、(I-I-I I 2)、(I-I-I I a)、(I-I-I I b)、(I-I-I I c)、(I-I-I I d)、(I-I-I I e) または (I-I-I I f) の一部の実施形態では、 G は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビスクロ [2.2.2] オクタニル、ビスクロ [1.1.1] ペンタニル、スピロ [2.4] ヘプタニル、スピロ [3.3] ヘプタニル、

30

【化 31】



からなる群から選択される。

【0101】

式 (I-I-I I)、(I-I-I I 2)、(I-I-I I a)、(I-I-I I b)、(I-I-I I c)、(I-I-I I d)、(I-I-I I e)、または (I-I-I I f) の一部の実施形態では、 z は、0、1 または 2 である。例えば、 z は、0 である。別の例では、 z は、1 または 2 である。式 (I-I-I I)、(I-I-I I 2)、(I-I-I I a)、(I-I-I I b)、(I-I-I I c)、(I-I-I I d)、(I-I-I I e)、または (I-I-I I f) の一部の実施形態では、 z は、1 である。式 (I-I-I I)、(I-I-I I 2)、(I-I-I I a)、(I-I-I I b)、(I-I-I I c)、(I-I-I I d)、(I-I-I I e)、または (I-I-I I f) の一部の実施形態では、 z は、2 である。

40

【0102】

式 (I-I-I I)、(I-I-I I 2)、(I-I-I I a)、(I-I-I I b)、(I-I-I I c)、(I-I-I I d)、(I-I-I I e) または (I-I-I I f)

50

f) の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、シクロブチルおよびフェニルからなる群から選択される。式 (I-I-I-I)、(I-I-I-I 2)、(I-I-I-I a)、(I-I-I-I b)、(I-I-I-I c)、(I-I-I-I d)、(I-I-I-I e) または (I-I-I-I f) の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、 $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、シアノ、オキソ、メチル、およびエチルからなる群から選択される。式 (I-I-I-I)、(I-I-I-I 2)、(I-I-I-I a)、(I-I-I-I b)、(I-I-I-I c)、(I-I-I-I d)、(I-I-I-I e) または (I-I-I-I f) の一部の実施形態では、 R_{12} はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フェニル、および $-CF_3$ からなる群から選択される。

10

【0103】

式 I-I の一部の実施形態では、化合物は、以下からなる群またはその薬学的に許容可能な塩から選択される：

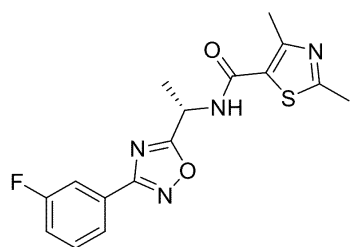
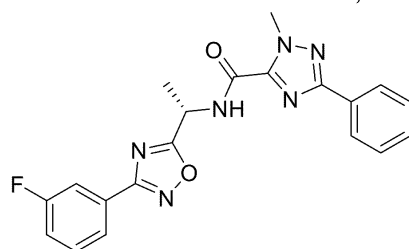
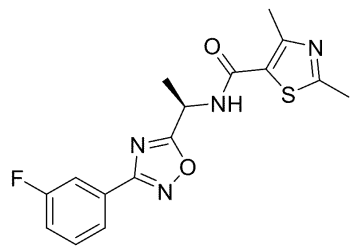
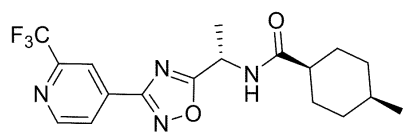
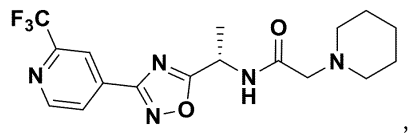
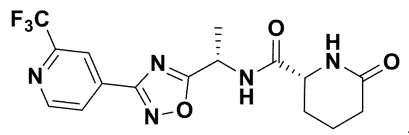
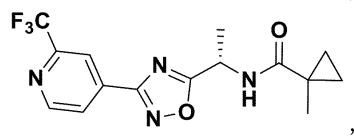
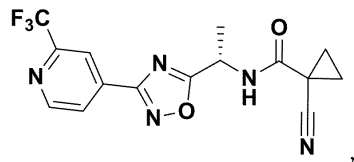
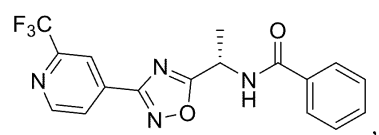
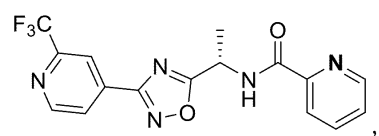
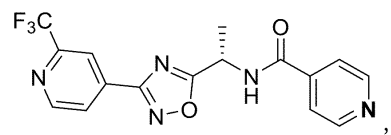
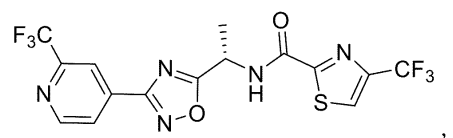
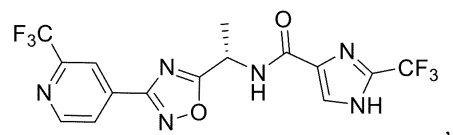
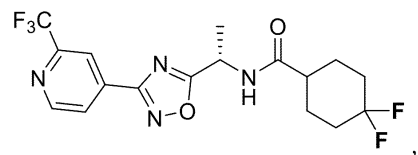
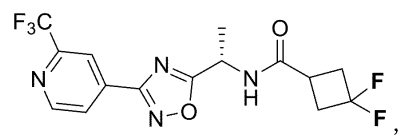
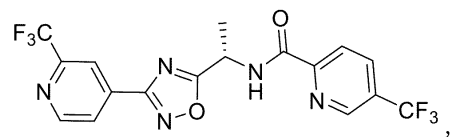
20

30

40

50

【化 3 2】



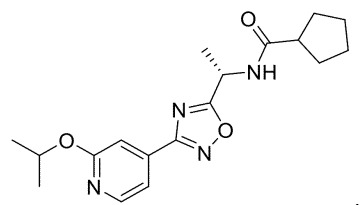
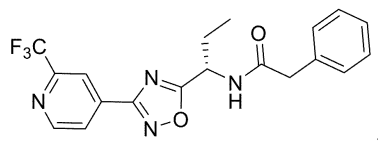
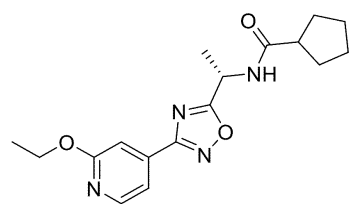
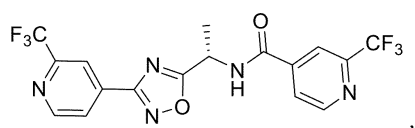
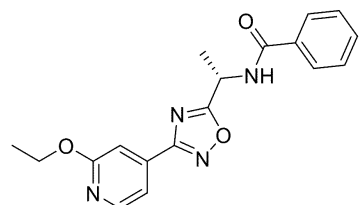
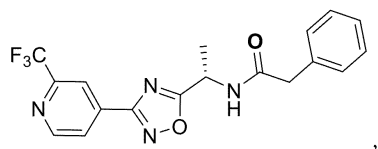
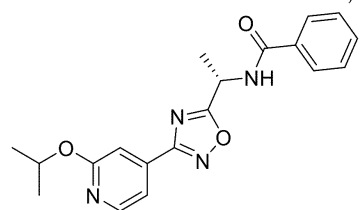
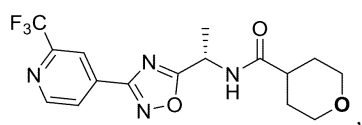
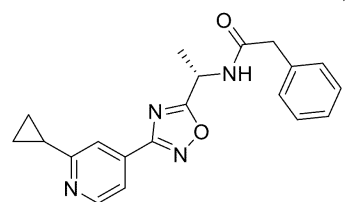
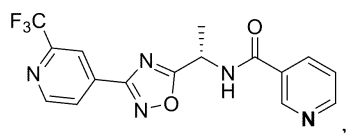
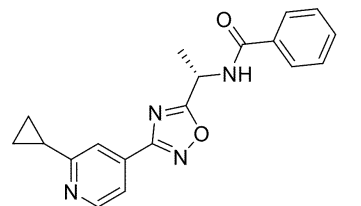
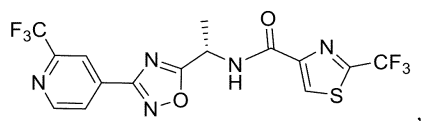
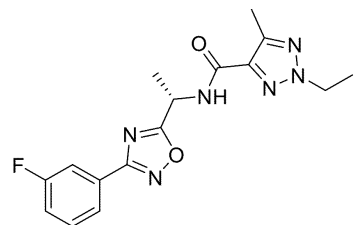
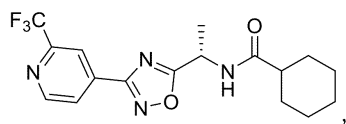
10

20

30

40

50



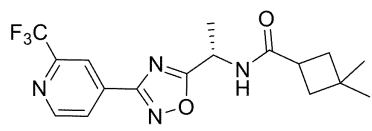
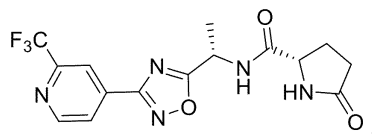
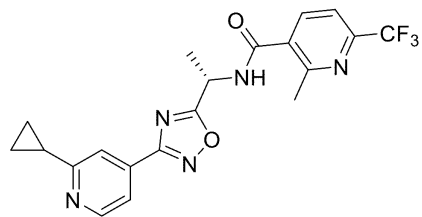
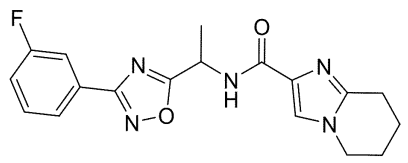
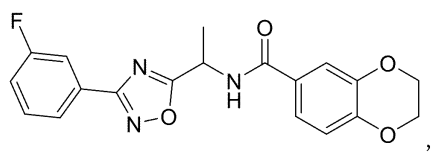
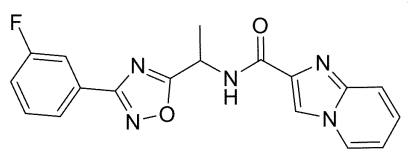
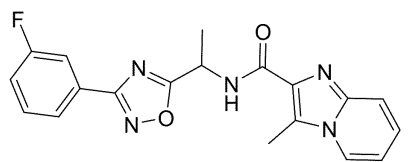
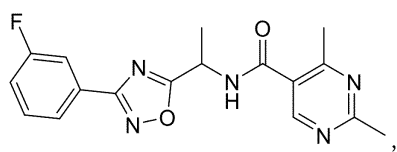
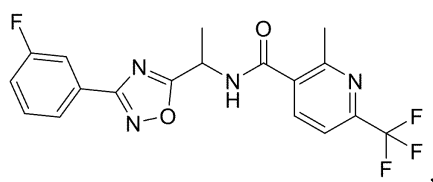
10

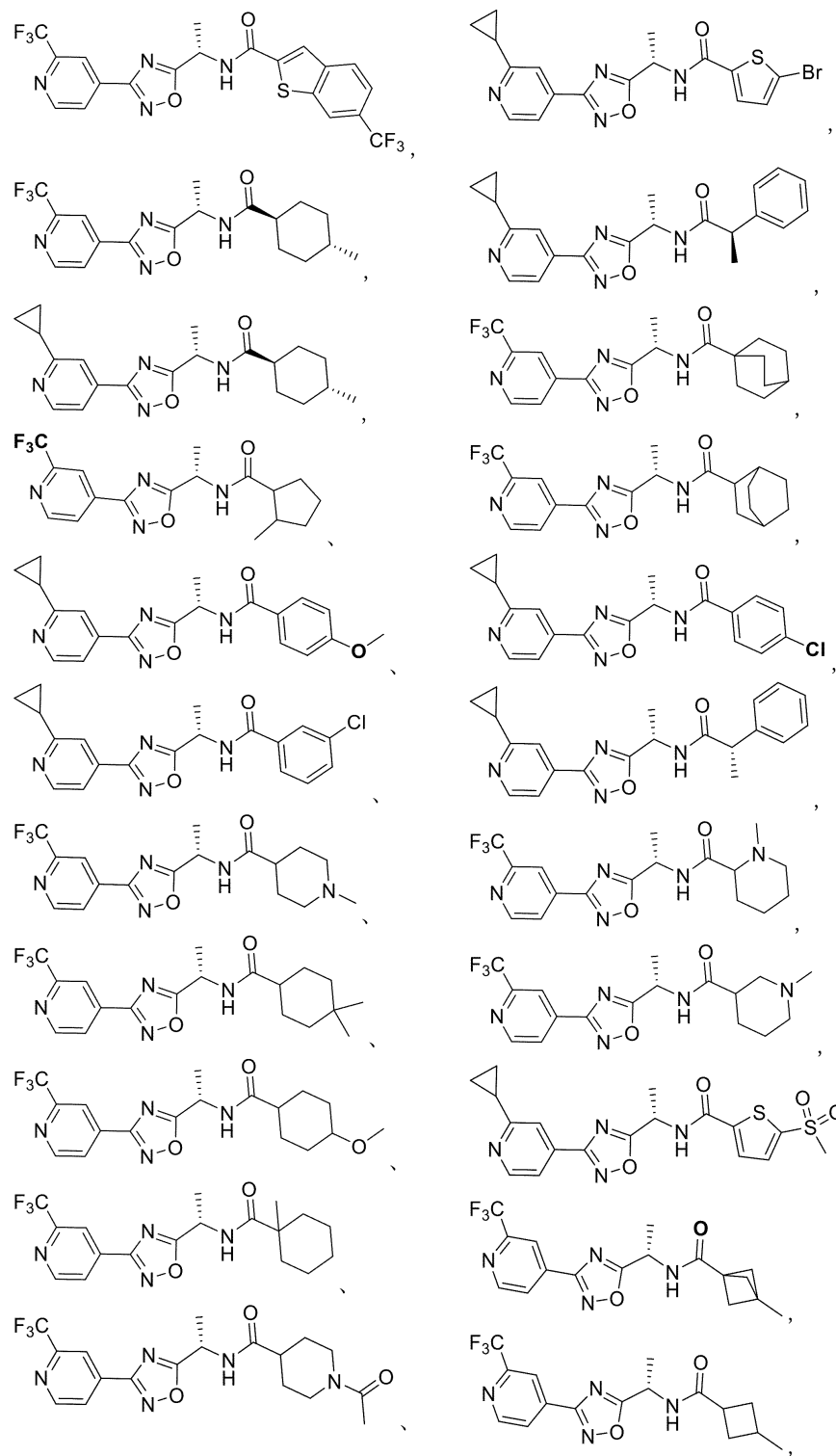
20

30

40

50





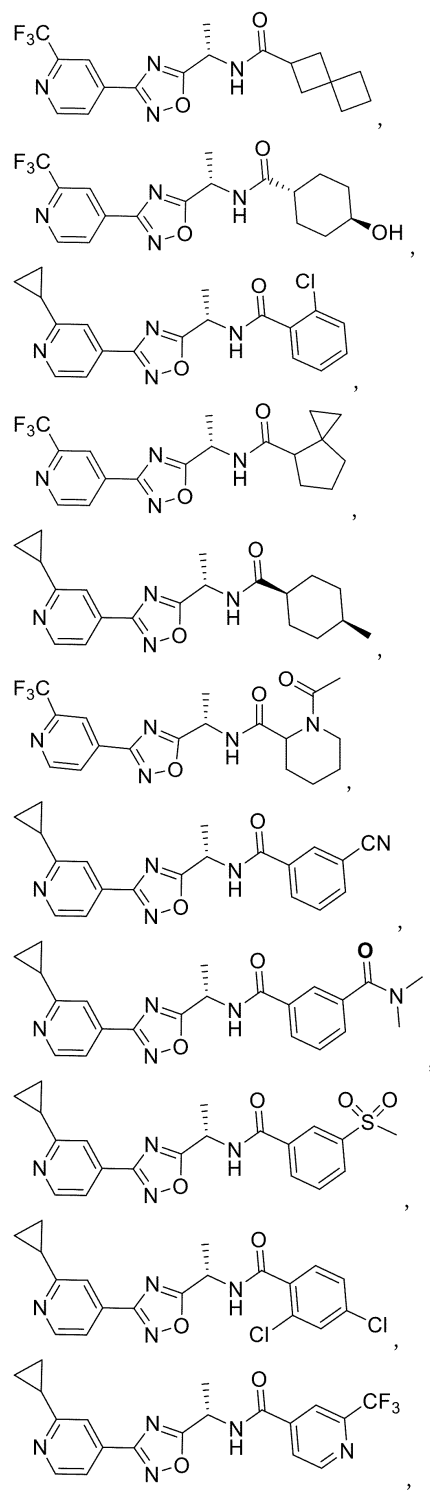
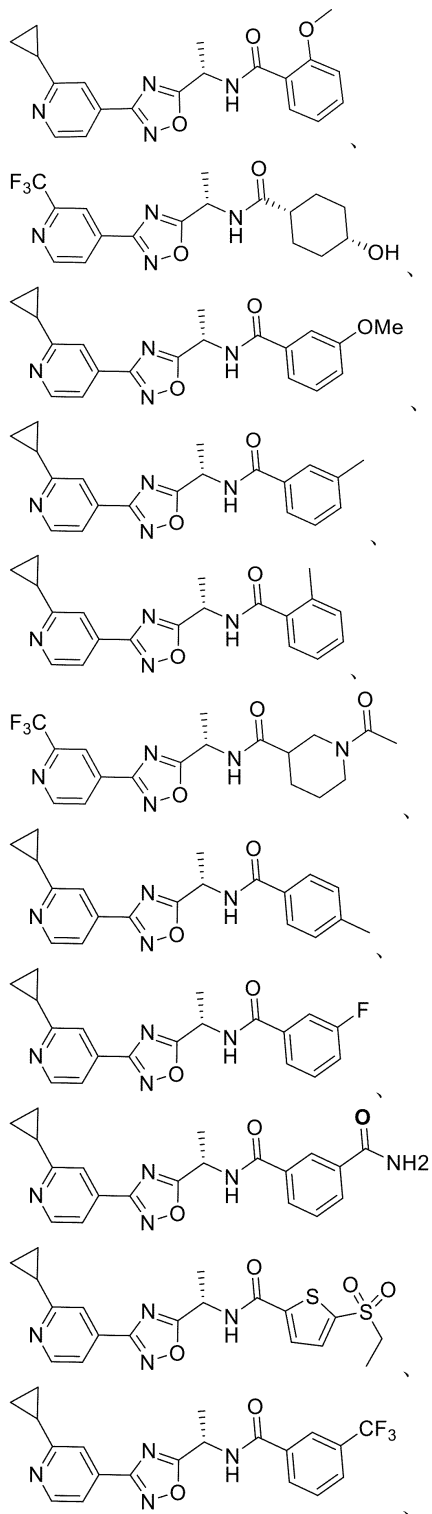
10

20

30

40

50



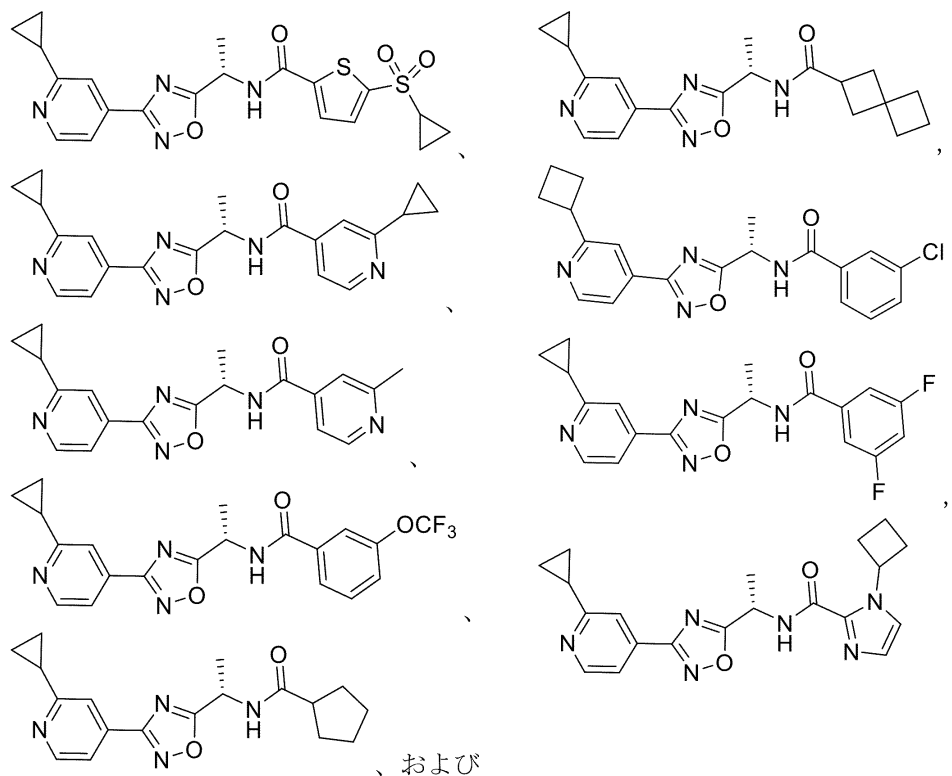
10

20

30

40

50



10

20

【0104】

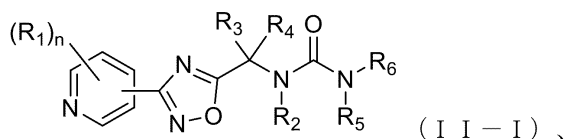
別の態様では、本明細書において、本明細書に開示される化合物（例えば、式（I-I））、（I-I-I）または（I-I-II）の化合物（例えば、（I-I-Ia）、（I-I-Ib）、（I-I-IIa）、（I-I-IIb）、（I-I-IIc）、（I-I-IId）、（I-I-IIe）または（I-I-IIf））、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0105】

別の態様では、本発明は、式（II-I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を特徴とする：

30

【化33】



式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルであり、

40

R_2 は、水素または C_{1-4} アルキルであり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される水素または C_{1-6} アルキルであり、

R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員ヘテロシクリルであり、この場合において、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、または3～10員のヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、3

50

～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換されてもよく、式中、 R_5 および R_6 の両方が水素ではなく、または

R_5 および R_6 は、 R_5 および R_6 に結合される窒素とともに、任意選択的にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換される3～10員のヘテロシクリル環を形成し、ならびに

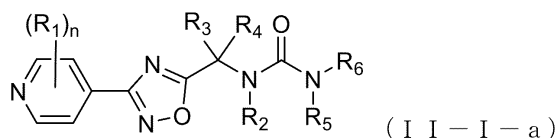
n は、1または2である。

【0106】

式II-Iのいくつかの実施形態では、式II-Iの化合物は、式II-I-aの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

10

【化34】

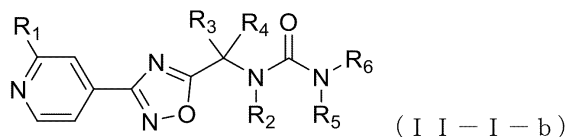


【0107】

式II-Iのいくつかの実施形態では、式II-Iの化合物は、式II-I-bの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

20

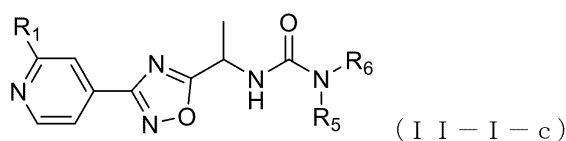
【化35】



【0108】

式II-Iのいくつかの実施形態では、式II-Iの化合物は、式II-I-cの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化36】

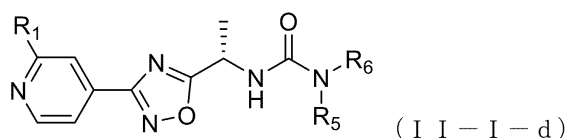


30

【0109】

式II-Iのいくつかの実施形態では、式II-Iの化合物は、式II-I-dの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化37】



40

【0110】

式II-I（例えば、式II-I-aまたは式II-I-b）の一部の実施形態では、 R_3 は、 C_{1-6} アルキルであり、 R_4 は、水素である。

【0111】

式II-I（例えば、式II-I-aまたは式II-I-b）の一部の実施形態では、 R_2 は、水素である。

【0112】

50

式Ⅱ-Ⅰ（例えば、式Ⅱ-Ⅰ-a）の一部の実施形態では、nは、1である。

【0113】

式Ⅱ-Ⅰ（例えば、式Ⅱ-Ⅰ-a、Ⅱ-Ⅰ-b、Ⅱ-Ⅰ-c、またはⅡ-Ⅰ-d）の一部の実施形態では、R₅は、水素であり、R₆は、C₁₋₆アルキルである。式Ⅱ-Ⅰ（例えば、式Ⅱ-Ⅰ-a、Ⅱ-Ⅰ-b、Ⅱ-Ⅰ-c、またはⅡ-Ⅰ-d）の一部の実施形態では、R₅およびR₆はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキルである。式Ⅱ-Ⅰ（例えば、式Ⅱ-Ⅰ-a、Ⅱ-Ⅰ-b、Ⅱ-Ⅰ-c、またはⅡ-Ⅰ-d）の一部の実施形態では、R₅は、C₁₋₆アルキルであり、R₆は、フェニルである。式Ⅱ-Ⅰ（例えば、式Ⅱ-Ⅰ-a、Ⅱ-Ⅰ-b、Ⅱ-Ⅰ-c、またはⅡ-Ⅰ-d）の一部の実施形態では、R₅およびR₆は、R₅およびR₆に結合される窒素とともに、3～10員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、3～10員のヘテロシクリルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ
[b][1, 4]オキサジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、および
ピペルジニル（piperidinyl）からなる群から選択される。

10

【0114】

式Ⅱ-Ⅰ（例えば、式Ⅱ-Ⅰ-a、Ⅱ-Ⅰ-b、Ⅱ-Ⅰ-c、またはⅡ-Ⅰ-d）の一部の実施形態では、R₁は、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、およびC₃₋₁₀シクロアルキルからなる群から選択される。式Ⅱ-Ⅰ（例えば、式Ⅱ-Ⅰ-a、Ⅱ-Ⅰ-b、Ⅱ-Ⅰ-c、またはⅡ-Ⅰ-d）の一部の実施形態では、R₁は、シクロプロピル、イソプロポキシル、および-CF₃からなる群から選択される。

20

【0115】

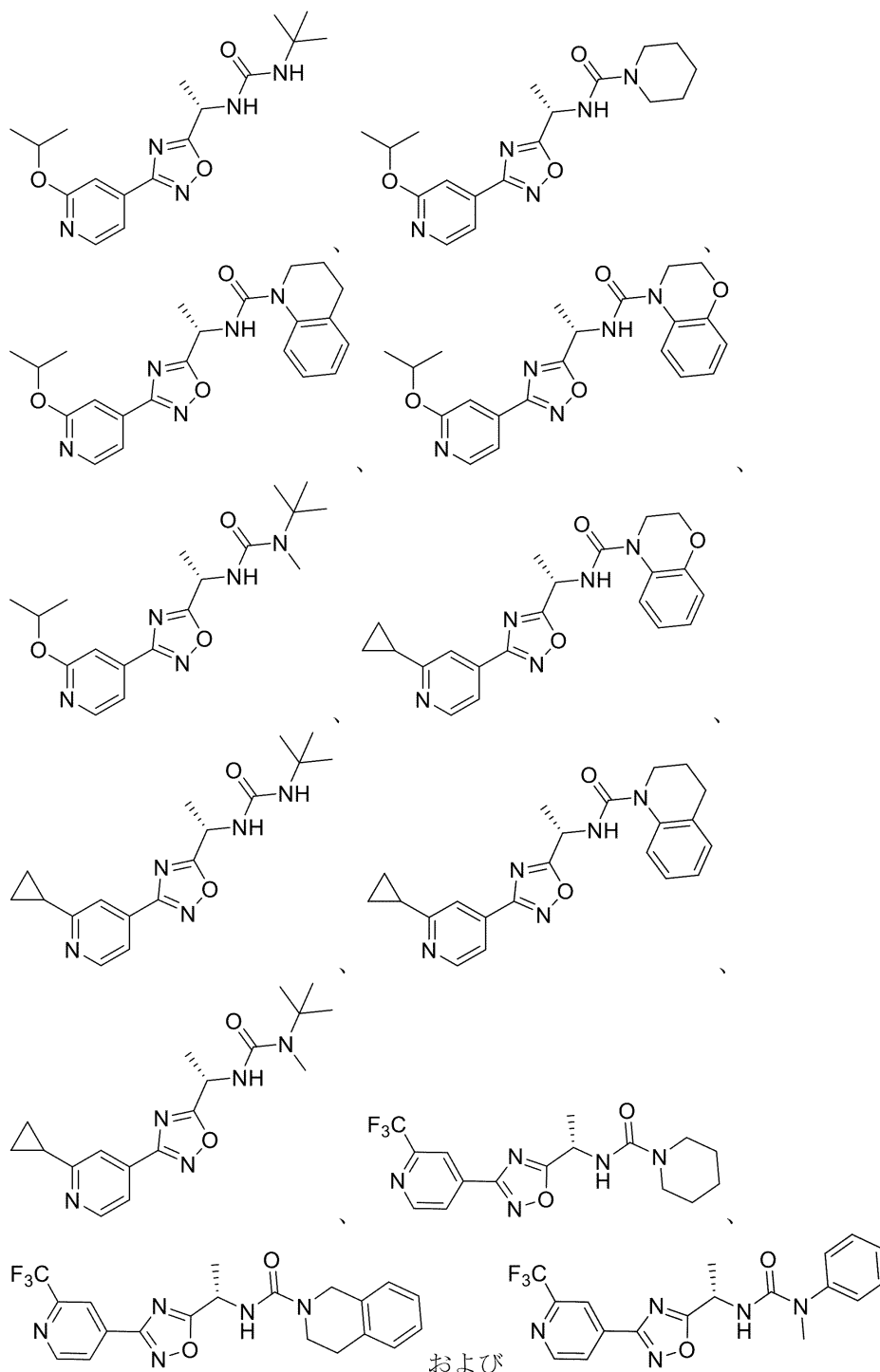
式Ⅱ-Ⅰの一部の実施形態では、化合物は、

30

40

50

【化 3 8】



またはその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【0116】

別の態様では、本明細書において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（II-I）の化合物（例えば、式（II-I-a）、（II-I-b）、（II-I-c）、または（II-I-d））、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0117】

別の態様では、本発明は、式（III-I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を特徴とする：

10

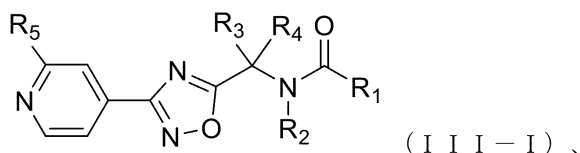
20

30

40

50

【化 3 9】



式中、

R₁は、一つ以上のハロゲン、シアノ、C₁–6ハロアルキル、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、またはN(R^a)(R^b)で任意選択的に置換されるC₁–6アルキルであり、

R₂は、水素であり、

R₃は、C₁–6アルコキシで任意選択的に置換されるC₁–6アルキルであり、

R₄は、水素であり、

R₅は、ハロゲン、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、N(R^c)(R^d)、およびC₃–10シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに

R^aおよびR^bはそれぞれ独立して、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され、

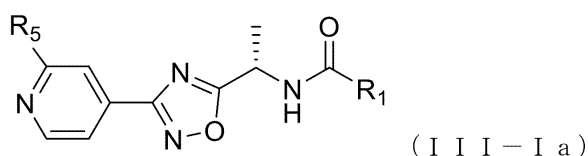
R^cおよびR^dはそれぞれ独立して、水素、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–10シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、

式中、R₅がメトキシである場合、R₃は、C₁–3アルキルである。

【0118】

式III-Iのいくつかの実施形態では、式III-Iの化合物は、式III-Iaの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【化 4 0】



【0119】

式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₅は、C₁–6ハロアルキルまたはC₃–10シクロアルキルである。式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₅は、C₁–6ハロアルキルである。式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₅は、CF₃である。式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₅は、シクロプロピルである。

【0120】

式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₁は、一つ以上のハロゲン、シアノ、C₁–6ハロアルキル、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、またはN(R^a)(R^b)で任意で置換されるC₂–6アルキルである。式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₁は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるC₂–6アルキルである。式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₁は、N(R^a)(R^b)で置換されるC₁–6アルキルである。式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₁は、C₄–6アルキルである。式III-I（例えば、式III-Ia）の一部の実施形態では、R₁は、t-ブチルである。

【0121】

式III-Iの一部の実施形態では、R₃は、C₁–6アルキルである。式III-Iの一部の実施形態では、R₃は、メチルである。

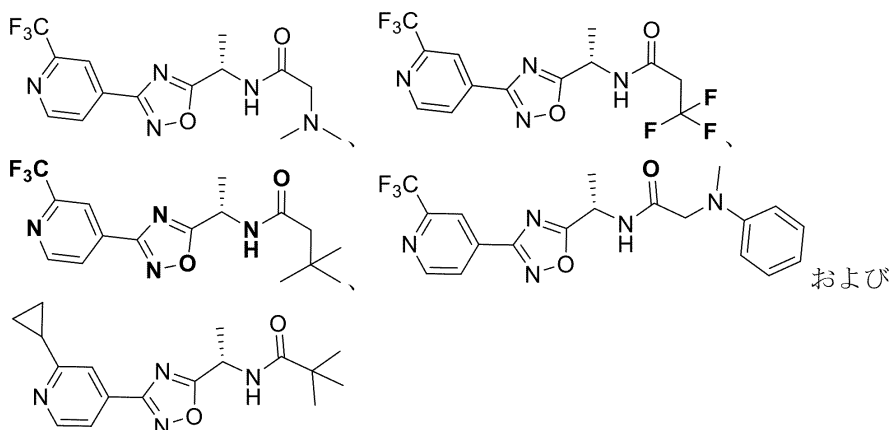
【0122】

式ⅠⅠⅠ-Ⅰ（例えば、式ⅠⅠⅠ-Ⅰa）の一部の実施形態では、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルである。

【0123】

式ⅠⅠⅠ-Ⅰの一部の実施形態では、式ⅠⅠⅠ-Ⅰの化合物は、以下からなる群またはその薬学的に許容可能な塩から選択される。

【化41】



10

【0124】

別の態様では、本明細書において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（ⅠⅠⅠ-Ⅰ）の化合物（例えば、式（ⅠⅠⅠ-Ⅰa）））、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

20

【0125】

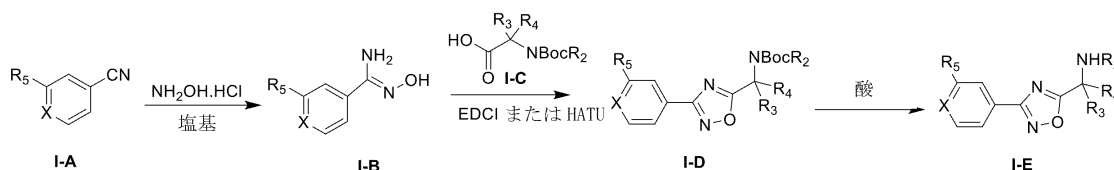
一般的な合成スキーム

本明細書に記載の化合物を調製するための例示的な方法は、以下の合成スキームに例示されている。これらのスキームは、本発明を例示する目的で提供され、いかなる様式でも本発明の範囲または趣旨を限定するものと見なされるべきではない。

【0126】

スキームⅠ-1

【化42】



30

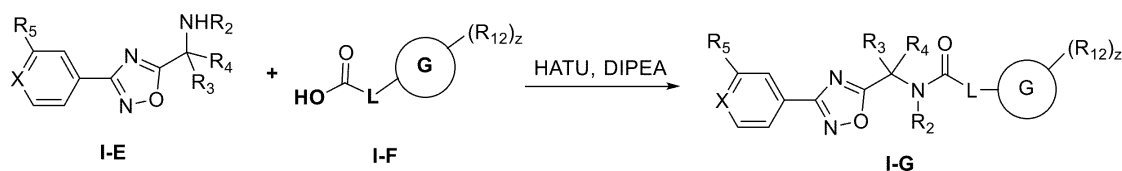
スキームⅠ-1に図示される合成経路は、中間体Ⅰ-Eの調製に関する例示の手順を示す。第一の工程では、Ⅰ-Aをヒドロキシラミンで処理して、Ⅰ-Bを得る。次に、グリシンⅠ-CとのHATUまたはEDCI介在性のⅠ-Bの環化により、オキサジアゾールⅠ-Dを得る。酸性条件下でのⅠ-Dの脱保護によって、中間体Ⅰ-Eを得る。

40

【0127】

スキームⅠ-2

【化43】



スキームⅠ-2に図示される合成経路は、Ⅰ-G（式Ⅰ-Ⅰの化合物）の調製に関する

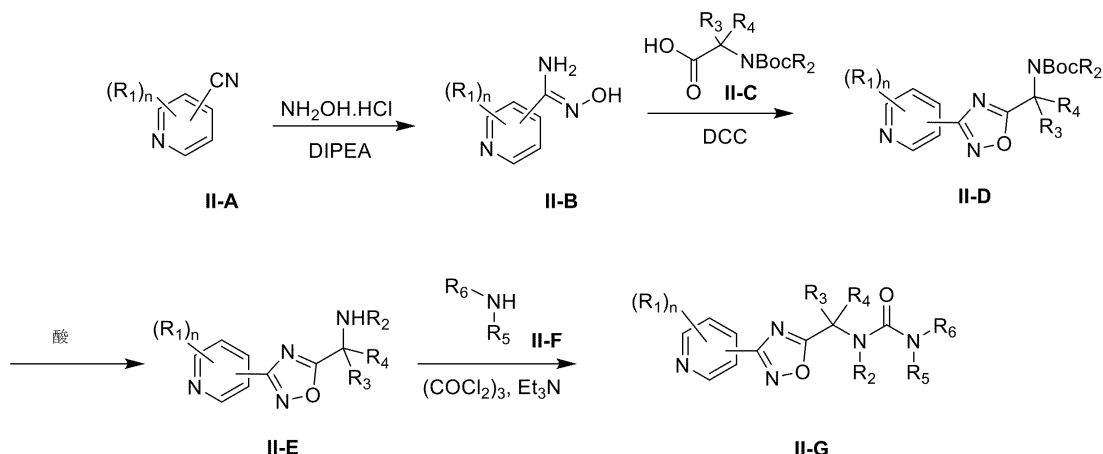
50

例示の手順を示す。標準的なペプチドカップリング手順（例えば、D I P E Aの存在下、H A T Uのジクロロメタン溶液）を使用した、中間体IーEとカルボン酸IーFのカップリングにより、化合物IーG（式IーIの化合物）を得る。

【0128】

スキームI Iー1

【化44】



10

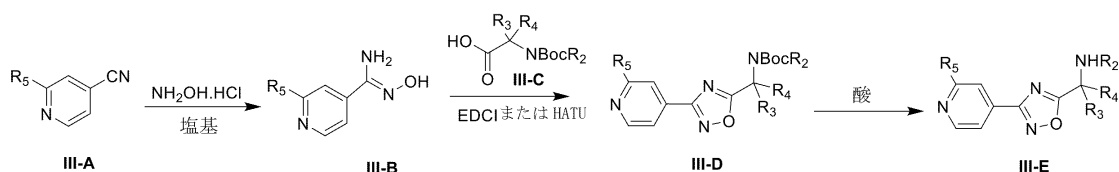
スキームI Iー1に図示される合成経路は、I IーG（式I IーIの化合物）の調製に関する例示の手順を示す。第一の工程で、シアノピリジンI IーAをヒドロキシラミンと反応させて、ニコチミダミド（nicotimidamide）I IーBを得る。次に、グリシンI IーCとのN, N'ージシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）介在性のI IーBの環化によって、オキサジアゾールI IーDを得る。酸性条件下でのI IーDの脱保護によって、アミン置換オキサジアゾール中間体I IーEを得て、次いでこれをアミンI IーFで処理して、I IーG（式I IーIの化合物）を得る。

20

【0129】

スキームI I Iー1

【化45】



30

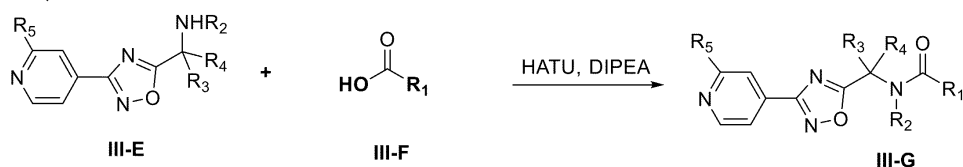
スキームI I Iー1に図示される合成経路は、中間体I I IーEの調製に関する例示の手順を示す。第一の工程では、I I IーAを、ヒドロキシラミンで処理して、I I IーBを得る。次いで、グリシンI I IーCとのH A T UまたはE D C I介在性のI I IーBの環化によって、オキサジアゾールI I IーDを得る。酸性条件下でのI I IーDの脱保護によって、中間体I I IーEを得る。

40

【0130】

【化46】

スキームI I Iー2



スキームI I Iー2に図示される合成経路は、I I IーG（式I I IーIの化合物）の

50

調製に関する例示の手順を示す。標準的なペプチドカップリング手順（例えば、D I P E Aの存在下、H A T Uのジクロロメタン溶液）を使用した、中間体I I I - Eとカルボン酸I I I - Fのカップリングにより、化合物I I I - G（式I I I - Iの化合物）を得る。

【0131】

治療方法

上記および本明細書に記載の化合物および組成物を使用して、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくは遺伝子（例えば、K C N T 1）における機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態を治療することができる。例示的な疾患、障害、または状態としては、てんかんおよび他の脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（M M F S I、E I M F S）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（A D N F L E）、ウェスト症候群、點頭てんかん、てんかん性脳症、発達性およびてんかん性脳症（D E E）、乳児早期発症性てんかん性脳症（E I E E）、全般てんかん、焦点てんかん、多焦点性てんかん、側頭葉てんかん、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症およびL e n n o x G a s t a u t症候群、薬剤抵抗性てんかん、発作（例えば、前頭葉発作、全般強直間代発作、非対称性強直性発作、焦点発作、白質ジストロフィー、ミエリン形成白質ジストロフィー、白質脳症、およびてんかんにおける予期せぬ突然死、心機能不全（例えば、心不整脈、B r u g a d a症候群、心筋梗塞）、肺血管障害／出血、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛など）、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性）、かゆみおよび掻痒症、運動障害（例えば、運動失調、および小脳性運動失調）、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症、注意欠陥多動性障害）神経発達障害、学習障害、知的障害、脆弱性X、神経可塑性、および自閉症スペクトラム障害が挙げられる。

【0132】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくは遺伝子（例えば、K C N T 1）における機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、E I M F S、A D N F L E、およびウェスト症候群から選択される。いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくは遺伝子（例えば、K C N T 1）における機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、點頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、ならびにL e n n o x G a s t a u t症候群から選択される。いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくは遺伝子（例えば、K C N T 1）における機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、発作である。いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくは遺伝子（例えば、K C N T 1）における機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、心不整脈、B r u g a d a症候群、および心筋梗塞から選択される。

【0133】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくは遺伝子（例えば、K C N T 1）における機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、学習障害、脆弱性X、知的機能障害、神経可塑性、精神病性障害、および自閉症スペクトラム障害からなる群から選択される。

【0134】

したがって、化合物およびその組成物は、神経学的疾患もしくは障害、または過度の神経興奮性および／もしくはK C N T 1などの遺伝子における機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態（例えば、E I M F S、A D N F L E、W e s t症候群、點頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、ならびにL e n n o x G a s t a u t症候群、発作、心不整脈、B r u g a d a症候群、ならびに心筋梗塞）を有する対象に投与することができる。

【0135】

E I M F Sは、ほぼ連続的な不均一な焦点発作の早期発症（生後6ヶ月未満）を特徴とする、希少かつ衰弱性の遺伝的状态であり、発作は、ある脳領域および半球から別の脳領

10

20

30

40

50

域および半球に遊走するように見える。EIMFSを有する患者は、一般に、知的障害、発話障害、および歩行障害を有する。これまでに、いくつかの遺伝子が関与しているが、EIMFSに最も一般的に関連する遺伝子は、KCNT1である。EIMFSの患者において、KCNT1にいくつかの新たな変異が特定されており、V271F、G288S、R428Q、R474Q、R474H、R474C、I760M、A934T、P924L、G243S、H257D、A259D、R262Q、Q270E、L274I、F346L、C377S、R398Q、P409S、A477T、F502V、M516V、Q550del、K629E、K629N、I760F、E893K、M896K、R933G、R950Q、K1154Q (Barcia et al. (2012) Nat Genet. 44:1255-1260; Ishii et al. (2013) Gene 531:467-471; McTague et al. (2013) Brain. 136:1578-1591; Epi4K Consortium & Epilepsy Phenome/Genome Project. (2013) Nature 501:217-221; Lim et al. (2016) Neurogenetics; Ohba et al. (2015) Epilepsia 56:el21-el28; Zhou et al. (2018) Genes Brain Behav. e12456; Moller et al. (2015) Epilepsia. e114-20; Numis et al. (2018) Epilepsia. 1889-1898; Madaan et al. Brain Dev. 40 (3):229-232; McTague et al. (2018) Neurology. 90 (1):e55-e66; Kawasaki et al. (2017) J Pediatr. 191:270-274; Kim et al. (2014) Cell Rep. 9 (5):1661-1672; Ohba et al. (2015) Epilepsia. 56 (9):e121-8; Rizzo et al. (2016) Mol Cell Neurosci. 72:54-63; Zhang et al. (2017) Clin Genet. 91 (5):717-724; Mikati et al. (2015) Ann Neurol. 78 (6):995-9; Baumer et al. (2017) Neurology. 89 (21):2212; Dileena et al. (2018) Neurotherapeutics. 15 (4):1112-1126) が挙げられる。これらの変異は、優性（すなわち、一つのアレルのみに存在する）の機能獲得性のミスセンス変異であり、アフリカツメガエルの卵母細胞または哺乳動物発現系で試験すると、コードされるカリウムチャネルの機能に変化が生じ、全細胞電流の顕著な上昇が引き起される（例えば、Milligan et al. (2015) Ann Neurol. 75 (4):581-590; Barcia et al. (2012) Nat Genet. 44 (11):1255-1259; and Mikati et al. (2015) Ann Neurol. 78 (6):995-999を参照のこと）。

【0136】

ADNFLEは、EIMFSよりも発症が遅く、一般に小児中期に発症し、一般に重篤ではない状態である。これは、夜間前頭葉発作を特徴とし、状態を有する患者に精神的、行動的、および認知的障害を生じ得る。ADNFLEは、いくつかの神経ニコチンアセチルコリン受容体サブユニットをコードする遺伝子に関連するが、KCNT1遺伝子における変異は、疾患のより重篤な症例に関与している (Heron et al. (2012) Nat Genet. 44:1188-1190)。ADNFLEに関連する変異KCNT1遺伝子の機能性研究により、基礎となる変異 (M896I、R398Q、Y796H および R928C) が優性の機能獲得変異であることが示された (Milligan et al. (2015) Ann Neurol. 75 (4):581-590; Mikati et al. (2015) Ann Neurol. 78 (6):995-999)。

【0137】

West症候群は、點頭てんかん、ヒプスアリスミアと称される発作間欠期脳波 (EEG) パターン、および精神発達遅延の三つの特徴で構成される重篤な形態のてんかんであるが、これらの要素のうちの 하나가欠落していると診断され得る。G652VおよびR4

10

20

30

40

50

74Hを含むKCNT1における変異は、ウエスト症候群に関連する（Fukuoka et al. (2017) Brain Dev 39:80-83およびOhba et al. (2015) Epilepsia 56:el21-el28）。KCNT1チャネルを標的とする治療は、これらの変異が機能獲得変異であることを示唆している（Fukuoka et al. (2017) Brain Dev 39:80-83）。

【0138】

一つの態様では、本発明は、過度の神経興奮性および／または例えばKCNT1などの遺伝子における機能獲得変異に関連する疾患または状態（例えば、てんかんおよび他の脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（MMFSI、EIMFS）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE）、ウエスト症候群、點頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症（DEE）、ならびにLennox Gastaut症候群、発作、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、全般強直間代発作、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調、非対称性強直性発作）、ならびに心機能不全（例えば、心不整脈、Brugada症候群、てんかんにおける予期せぬ突然死、心筋梗塞）、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛など）、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性）、かゆみおよび掻痒症、運動失調および小脳性運動失調、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症）、学習障害、脆弱性X、神経可塑性、ならびに自閉症スペクトラム障害）を治療する治療方法

を特徴とし、当該方法は、本明細書に開示される化合物（例えば、式（I-I）、（I-I-2）、（I-I-I）、（I-I-I2）、（I-I-I3）、（I-I-II）、（I-I-II2）、（II-I）または（III-I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩）、または本明細書に開示される医薬組成物（例えば、本明細書に開示される化合物（例えば、式（I-I）、（I-I-2）、（I-I-I）、（I-I-II2）、（I-I-I3）、（I-I-II）、（I-I-II2）、（II-I）または（III-I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩）および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物）を、その必要のある対象に投与することを含む。

【0139】

いくつかの実施例では、KCNT1における機能獲得変異に関連し得る疾患または状態を提示する対象は、化合物およびその組成物の投与前に、KCNT1における既知の機能獲得変異の存在を確認するように遺伝子型決定される。例えば、全エクソーム配列決定を、対象に実施してもよい。EIMFSに関連する機能獲得変異としては、限定されないが、V271F、G288S、R428Q、R474Q、R474H、R474C、I760M、A934T、P924L、G243S、H257D、A259D、R262Q、Q270E、L274I、F346L、C377S、R398Q、P409S、A477T、F502V、M516V、Q550del、K629E、K629N、I760F、E893K、M896K、R933G、R950Q、およびK1154Qを挙げることができる。ADNFLEに関連する機能獲得変異として、限定されないが、M896I、R398Q、Y796H、R928C、およびG288Sを挙げることができる。ウエスト症候群に関連する機能獲得変異としては、限定されないが、G652VおよびR474Hを挙げることができる。側頭葉てんかんに関連する機能獲得変異としては、限定されないが、R133HおよびR565Hを挙げることができる。Lennox-Gastautに関連する機能獲得変異としては、限定されないが、R209Cを挙げることができる。発作に関連する機能獲得変異としては、限定されないが、A259D、G288S、R474C、R474Hを挙げることができる。白質ジストロフィーに関連する機能獲得変異としては、限定されないが、G288SおよびQ906Hを挙げることができる。多焦点性てんかんに関連する機能獲得変異としては、限定されないが、V340Mを挙げることができる。EOEに関連する機能獲得変異としては、限定されないが、F346LおよびA934Tを挙げることができる。早期発症型てんかん性脳症（EOEE）に関連する機能獲得変異としては、限定されないが、R428Qを挙げることができる。発達性およびて

10

20

30

40

50

本明細書に開示される化合物（例えば、式（I-I）、（I-I-2）、（I-I-I）、（I-I-I2）、（I-I-I3）、（I-I-II）、（I-I-II2）、（II-I）または（III-I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩）、または本明細書に開示される医薬組成物（例えば、本明細書に開示される化合物（例えば、式（I-I）、（I-I-2）、（I-I-I）、（I-I-I2）、（I-I-I3）、（I-I-II）、（I-I-II2）、（II-I）または（III-I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩）、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物）は、過度の神経興奮性に関連した状態に対し、治療的に使用されてもよく、当該過度の神経興奮性は、必ずしもKCNT1における機能獲得変異の結果ではない。疾患がKCNT1発現および／または活性の増加の結果ではない場合でさえ、それでもKCNT1発現および／または活性の阻害は、神経興奮性の低減を生じ得、それによって療法的効果を提供し得る。したがって、本明細書に開示される化合物（例えば、式（I-I）、（I-I-2）、（I-I-I）、（I-I-I2）、（I-I-I3）、（I-I-II）、（II-I）

ーⅠーⅠⅠⅡ)、(ⅠⅠーⅠ)または(ⅠⅠⅠーⅠ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩)、または本明細書に開示される医薬組成物(例えば、本明細書に開示される化合物(例えば、式(ⅠーⅠ)、(ⅠーⅠーⅡ)、(ⅠーⅠーⅠ)、(ⅠーⅠーⅠⅡ)、(ⅠーⅠーⅠⅢ)、(ⅠーⅠーⅠⅠ)、(ⅠーⅠーⅠⅠⅡ)、(ⅠⅠーⅠ)または(ⅠⅠⅠーⅠ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩)、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物)は、疾患または障害がK C N T 1における機能獲得変異に関連しているか否かに関わらず、例えば、てんかんおよび他の脳症(例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん(E I M F S)、常染色体優性夜間前頭葉てんかん(A N D F L E)、ウエスト症候群、点頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、ならびにL e n n o x G a s t a u t症候群、発作)、または心機能不全(例えば、心不整脈、B r u g a d a症候群、心筋梗塞)などの過度の神経興奮性に関連する状態を有する対象にを治療するために使用されてもよい。

10

【0143】

医薬組成物および投与経路

本発明に従って提供される化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明は、有効成分として、記載の化合物のうちの一つ以上、またはその薬学的に許容可能な塩もしくはエステルと、一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤、不活性固体希釈剤および充填剤を含む担体、滅菌水溶液および様々な有機溶媒を含む希釈剤、浸透増強剤、可溶化剤ならびにアジュバントを含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物は、単独で、または他の治療薬と組み合わせて投与され得る。かかる組成物は、医薬分野で公知の様式で調製される(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds. を参照されたい)。

20

【0144】

医薬組成物は、例えば、直腸、口腔、鼻腔内、および経皮経路を含む、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所によって、吸入剤として、または例えば、ステント、または動脈挿入円筒形ポリマーなどの含浸もしくはコーティングされたデバイスを通じて、参照により組み込まれるそれらの特許および特許出願に記載のものと同様の有用性を有する、薬剤の許容される投与モードのうちのいずれかによって、単回または複数回用量のいずれかで投与され得る。

30

【0145】

一つの投与のためのモードは、特に注射による非経口である。本発明の新規組成物が注射による投与のために組み込まれ得る形態は、水性もしくは油性懸濁液、またはゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、もしくはピーナッツ油を含むエマルション、ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および同様の薬学的ビヒクルを含む。生理食塩水中の水溶液はまた、従来注射に使用されているが、本発明との関連ではあまり好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど(およびそれらの好適な混合物)、シクロデキストリン誘導体、および植物油も用いられ得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合は必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物作用の防止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどの様々な抗菌剤および抗真菌剤によってもたらされ得る。

40

【0146】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて、上に列挙される様々な他の成分を含む適切な溶媒中に、必要な量の本発明による化合物を組み込み、その後濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、基本的な分散媒および上に列挙されるものからの必要とされる他の成分とを含有する滅菌ビヒクル中に、様々な滅菌された有効成分を組み込むことによ

50

って調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、予め滅菌濾過したその滅菌溶液から有効成分および任意の追加の所望の成分の粉末を得る真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【0147】

経口投与は、本発明による化合物の投与のための別の経路である。投与は、カプセルまたは腸溶性コーティング錠剤などを介し得る。本明細書に記載の少なくとも一つの化合物を含む医薬組成物の作製では、有効成分は、通常、賦形剤によって希釈され、および／またはカプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態であり得るかかる担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、賦形剤は、有効成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する（上述のような）固体、半固体、または液体材料の形態であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、舐剤、小袋、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、エマルション、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質および硬質ゼラチンカプセル、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。

10

【0148】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの滑剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、メチルおよびプロピルヒドロキシー安息香酸塩などの保存剤、甘味剤、香味剤をさらに含むことができる。

20

【0149】

本発明の組成物は、当該技術分野において既知の手順を用いることによって患者に投与した後に、有効成分の迅速な、持続的、または遅延放出を提供するように製剤化され得る。経口投与のための制御放出薬物送達システムとしては、ポリマーコーティングされたりゼーバまたは薬物ポリマーマトリックス製剤を含有する、浸透圧ポンプシステムおよび溶解システムが挙げられる。制御放出システムの例は、米国特許第 3,845,770号、同第4,326,525号、同第4,902,514号、および同第5,616,345号に記載されている。本発明の方法での使用のための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。かかる経皮パッチは、制御された量で本発明の化合物の連続的または不連続的な注入を提供するために使用され得る。医薬品を送達するための経皮パッチの構成および使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号、および同第5,001,139号を参照のこと。かかるパッチは、医薬品の継続的、パルスの、またはオンデマンド送達のために構築され得る。

30

【0150】

組成物は、好ましくは、単位剤形で製剤化される。用語「単位剤形」は、ヒト対象および他の哺乳動物用の単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤（例えば、錠剤、カプセル、アンプル）に関連して、所望の療法的効果を生じるように計算された既定量の活性物質を含有する。化合物は、一般に、薬学的有効量で投与される。好ましくは、経口投与では、各投薬量単位は、1mg～2gの本明細書に記載の化合物を含有し、非経口投与では、好ましくは0.1～700mgの本明細書に記載の化合物を含有する。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重篤度などを含む関連状況を鑑みて、医師によって決定されるであろうことが理解されるであろう。

40

【0151】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要有効成分を薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処

50

方組成物が均質であると言及する場合、有効成分は、組成物全体に均一に分散され、それによって組成物が、錠剤、丸剤、およびカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分され得ることを意味する。

【0152】

本発明の錠剤または丸剤は、長期作用の利点を生じる剤形を提供するか、または胃の酸性状態から保護するために、コーティングまたは他の方法で配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量構成成分および外側投薬量構成成分を含み得、後者は前者を覆う外被の形態である。二つの構成成分は、胃での崩壊に耐え、かつ内側構成成分が無傷で十二指腸を通るか、または遅延放出されることを可能にするように機能する、腸溶層によって分離され得る。かかる腸溶層またはコーティングには、多様な材料が使用され得、かかる材料としては、多くのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料との混合物が挙げられる。

10

【0153】

吸入または吹送用の組成物は、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末を含む。液体または固体組成物は、上記のような好適な薬学的に許容可能な賦形剤を含有し得る。好ましくは、組成物は、局所または全身的効果のために経口または経鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧される溶液は、噴霧デバイスから直接吸入され得るか、または噴霧デバイスは、フェイスマスクテントもしくは間欠的陽圧呼吸器に装着され得る。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから、好ましくは経口または経鼻投与され得る。

20

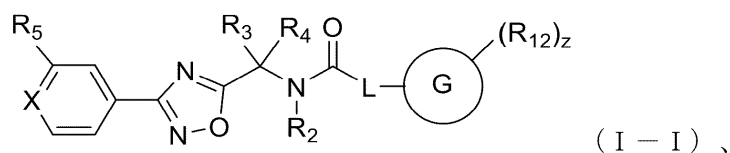
【0154】

いくつかの実施形態では、開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

本開示は、以下の項に記載の実施形態を包含する。

【項1】

式I-Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、



30

式中、

L は、結合または C₁ - 6 アルキルであり、

X は、CH または N であり、式中、X が CH である場合、CH の水素は、R₅ により置換されてもよく、

G は、フェニル、C₃ - 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

40

R₂ は、水素であり、

R₃ は、C₁ - 6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁ - 6 アルキルであり、

R₄ は、水素であり、

R₅ はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、および C₃ - 10 シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆ はそれぞれ独立して、水素または C₁ - 6 アルキルから選択され、

R₁₂ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-S(O)₂ (C₁ - 6 アルキル)、-S(O)₂ (C₃ - 6 シクロアルキル)、-C(O)C₁ - 6 アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコ

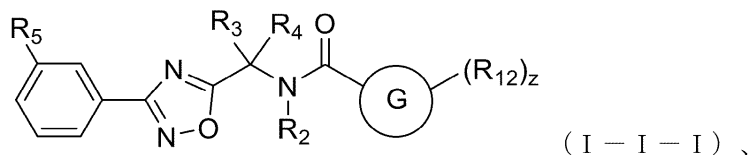
50

キシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または4である、医薬組成物。

[項2]

式I-I-Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、



10

式中、

Gは、フェニル、ヘテロシクリル環中に少なくとも一つの不飽和結合を含む5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、

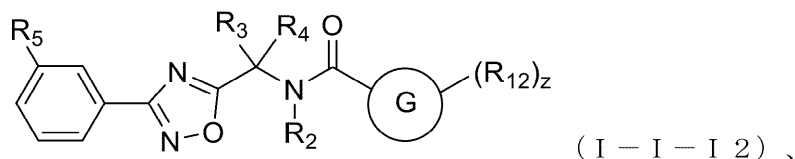
20

R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または4である、医薬組成物。

[項3]

式I-I-I2の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、



30

式中、

Gは、フェニル、ヘテロシクリル環中に少なくとも一つの不飽和結合を含む5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 は、ハロゲンであり、

40

R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、

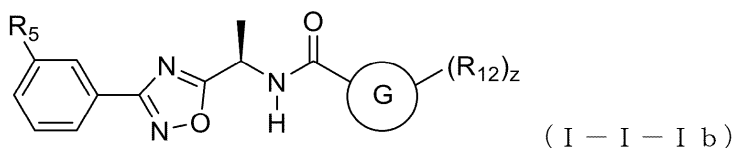
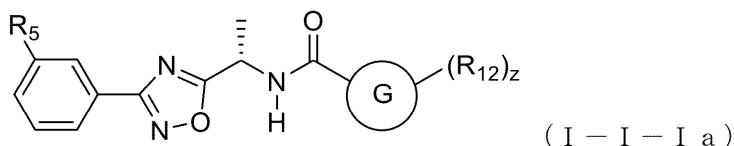
R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または4である、医薬組成物。

[項4]

前記化合物が、式I-I-Iaもしくは式I-I-Ibの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

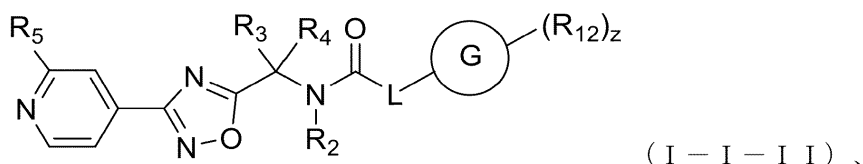
50



10

[項 5]

式 I - I - I I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、



式中、

20

L は、結合または C₁ - 6 アルキルであり、

G は、フェニル、C₃ - 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、

R₂ は、水素であり、

R₃ は、C₁ - 6 アルコキシで任意選択的に置換される C₁ - 6 アルキルであり、

R₄ は、水素であり、

R₅ は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、および C₃ - 10 シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆ はそれぞれ独立して、水素または C₁ - 6 アルキルから選択され、

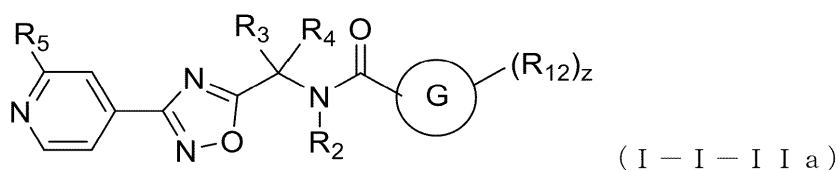
R₁₂ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-S(O)₂ (C₁ - 6 アルキル)、-S(O)₂ (C₃ - 6 シクロアルキル)、-C(O)C₁ - 6 アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₃ - 10 シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

30

z は、0、1、2、3、または 4 である、医薬組成物。

[項 6]

前記化合物が、式 I - I - I I a の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項 1 または 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

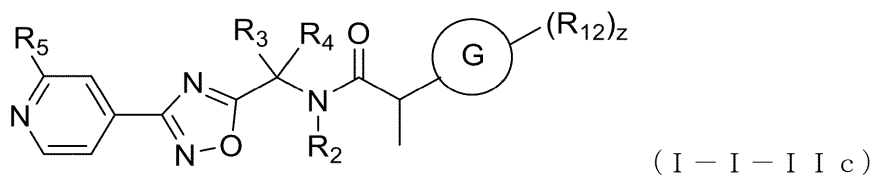
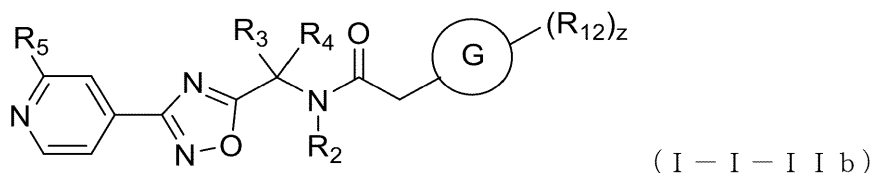


40

[項 7]

前記化合物が、式 I - I - I I b もしくは式 I - I - I I c の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項 1 または 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

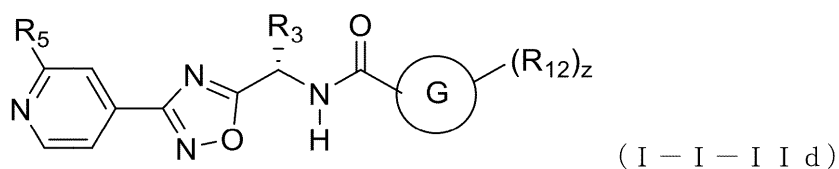
50



10

[項 8]

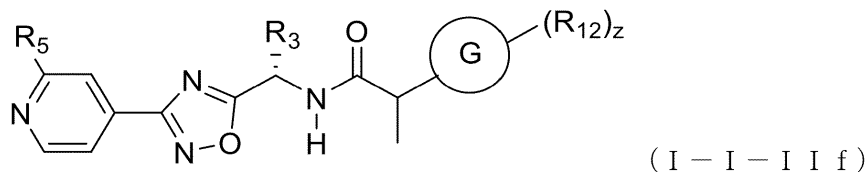
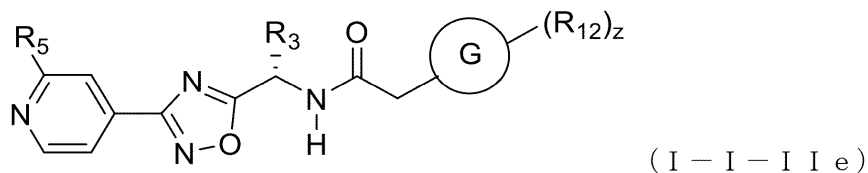
前記化合物が、式 I - I - I I d の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、
項 1、5、および 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。



20

[項 9]

前記化合物が、式 I - I - I I e もしくは式 I - I - I I f の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項 1、5 および 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。



30

[項 10]

R₅ が、ハロゲン、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 アルコキシ、および C₃-10 シクロアルキルからなる群から選択される、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 11]

R₅ が、-F、-CF₃、シクロプロピル、シクロブチル、-OCH₂CH₃、および -OCH(CH₃)₃ からなる群から選択される、項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

[項 12]

R₅ が、-F である、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 13]

R₅ が、-CF₃ である、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 14]

R₅ が、シクロプロピルである、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 15]

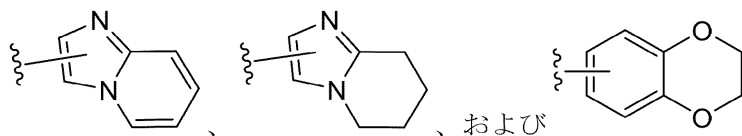
R₃ が、メチルまたはエチルである、項 1 ~ 3 および 5 ~ 14 のいずれか一項に記載の

50

医薬組成物。

[項 1 6]

G が、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、トリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリミジニル、ビスクロ〔2．2．2〕オクタニル、イシクロ〔1．1．1〕ペンタニル、スピロ〔2．4〕ヘプタニル、スピロ〔3．3〕ヘプタニル、



10

からなる群から選択される、項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 7]

Z が、0 である、項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 8]

Z が、1 または 2 である、項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 9]

Z が、1 である、項 1 ～ 1 6 および 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

[項 2 0]

Z が、2 である、項 1 ～ 1 6 および 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 2 1]

R₁₂ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、シクロブチルおよびフェニルからなる群から選択される、項 1 ～ 1 6 および 1 8 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 2 2]

R₁₂ はそれぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、シアノ、オキソ、メチル、およびエチルからなる群から選択される、項 1 ～ 1 6 および 1 8 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

[項 2 3]

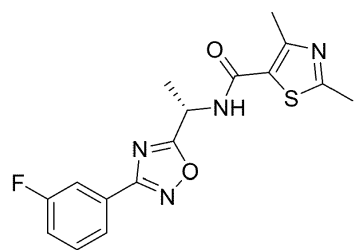
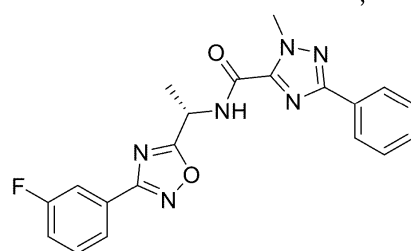
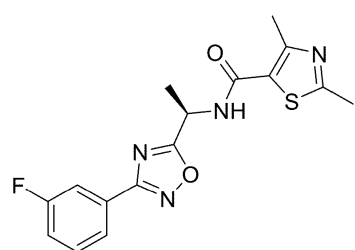
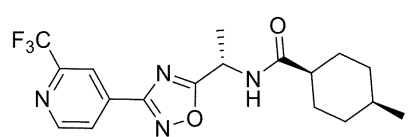
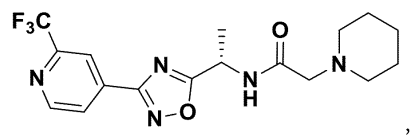
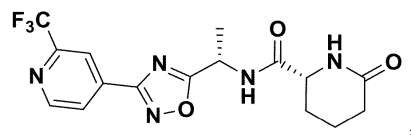
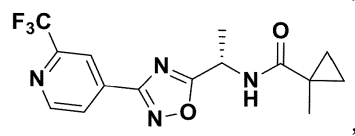
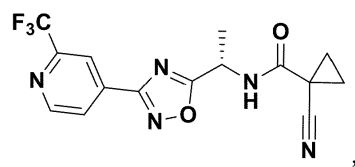
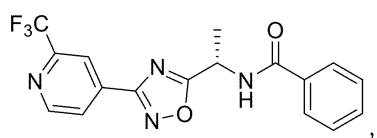
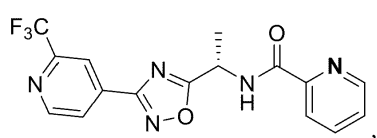
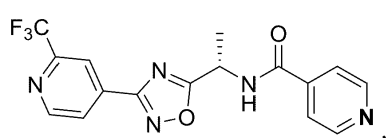
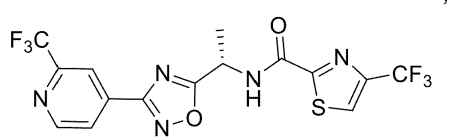
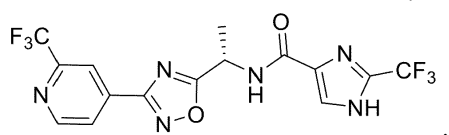
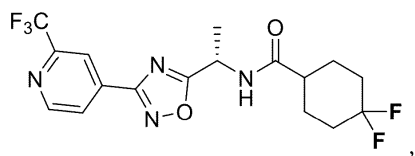
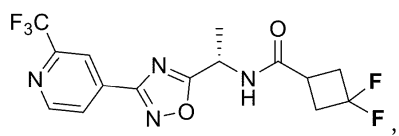
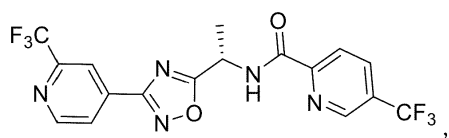
R₁₂ はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フェニル、および $-CF_3$ からなる群から選択される、項 1 ～ 1 6 および 1 8 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 2 4]

前記化合物が、

40

50



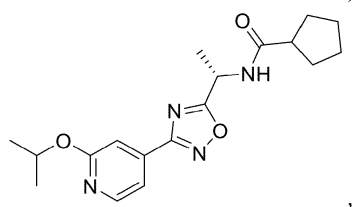
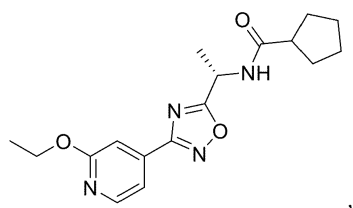
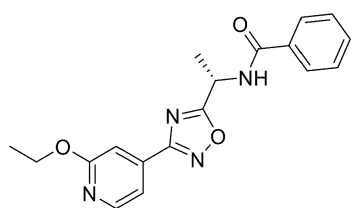
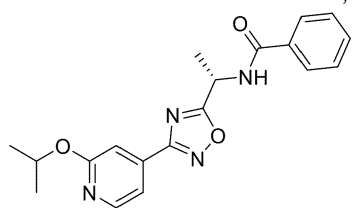
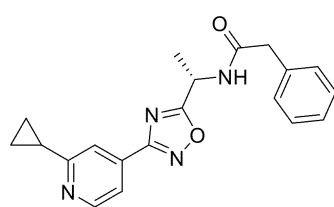
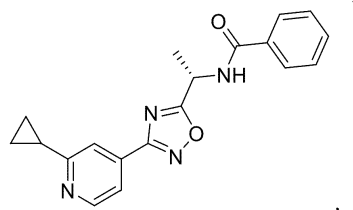
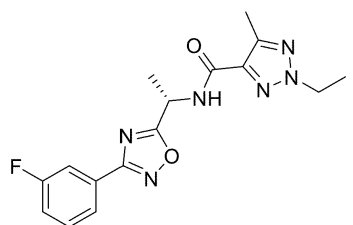
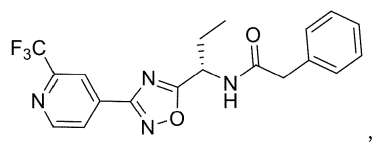
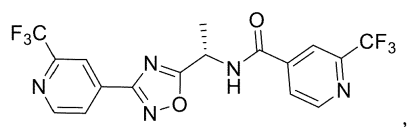
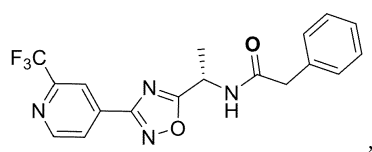
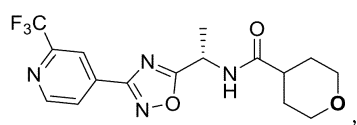
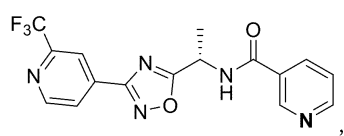
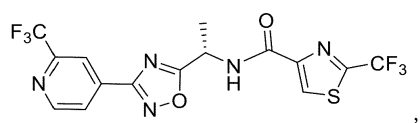
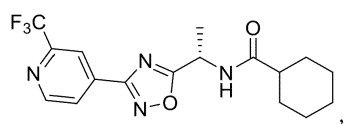
10

20

30

40

50



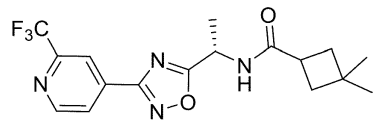
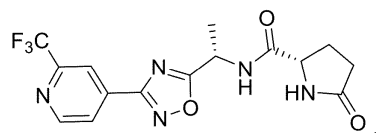
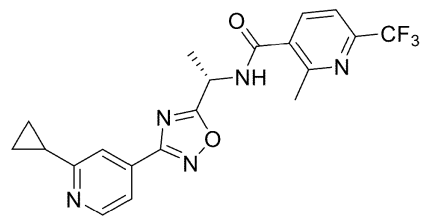
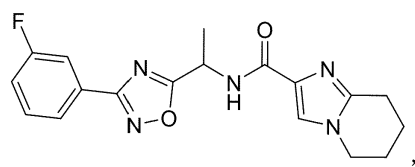
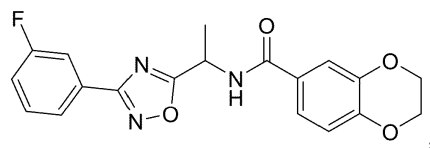
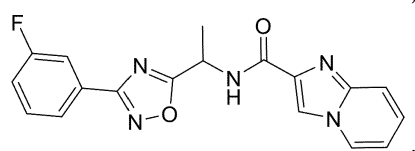
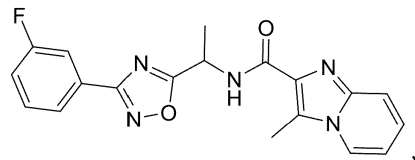
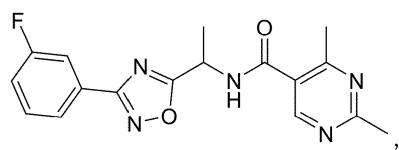
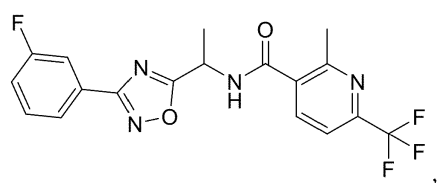
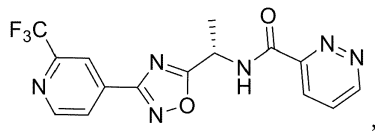
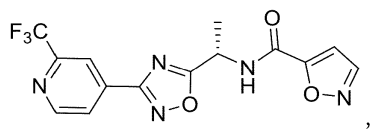
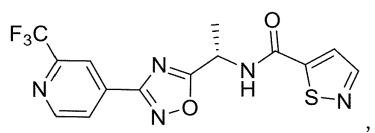
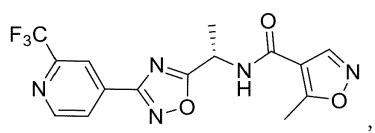
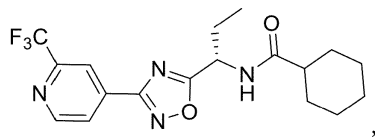
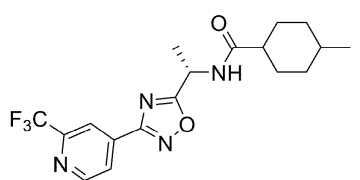
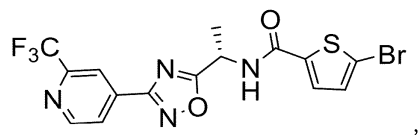
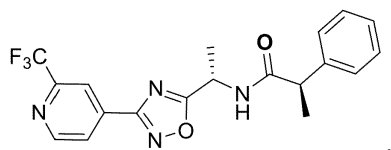
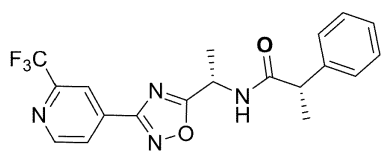
10

20

30

40

50



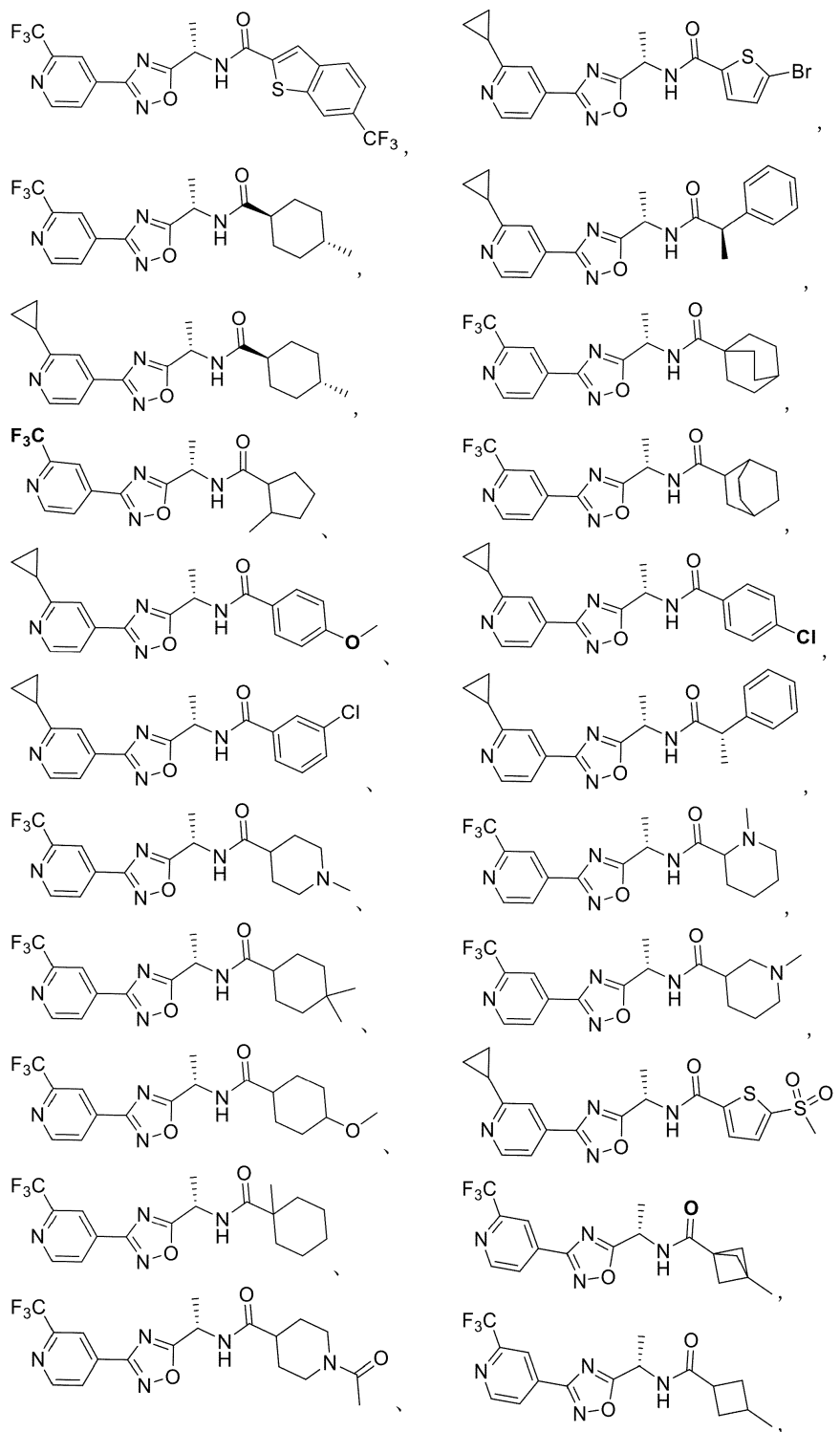
10

20

30

40

50



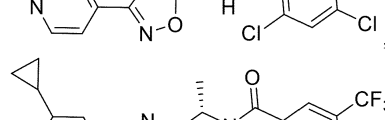
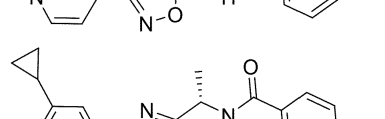
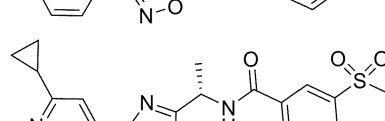
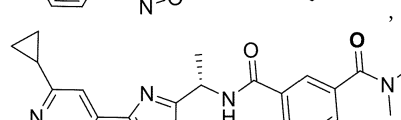
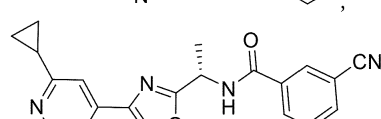
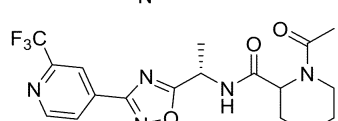
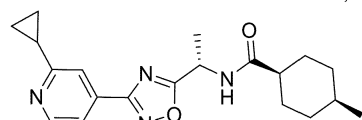
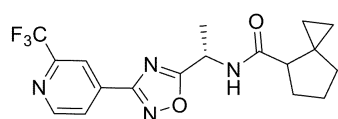
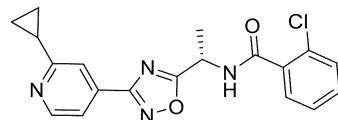
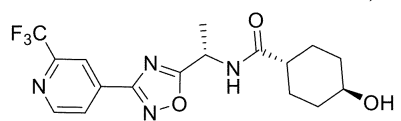
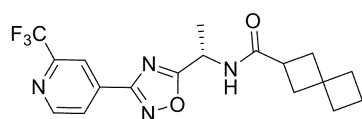
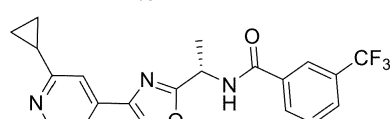
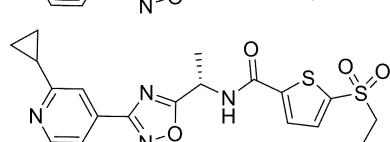
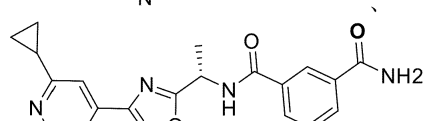
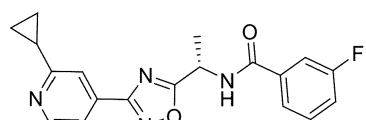
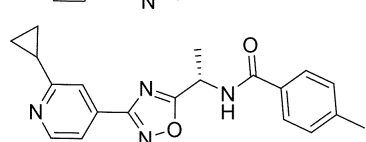
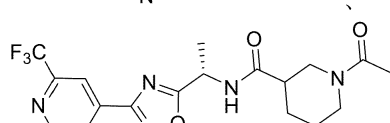
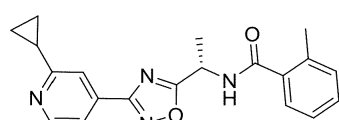
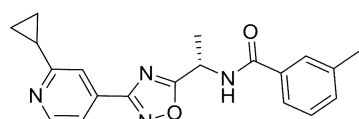
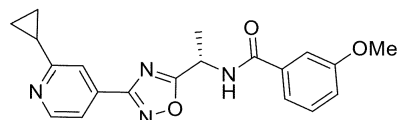
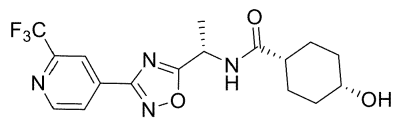
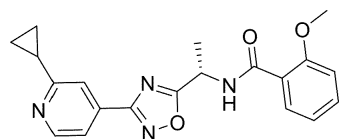
10

20

30

40

50



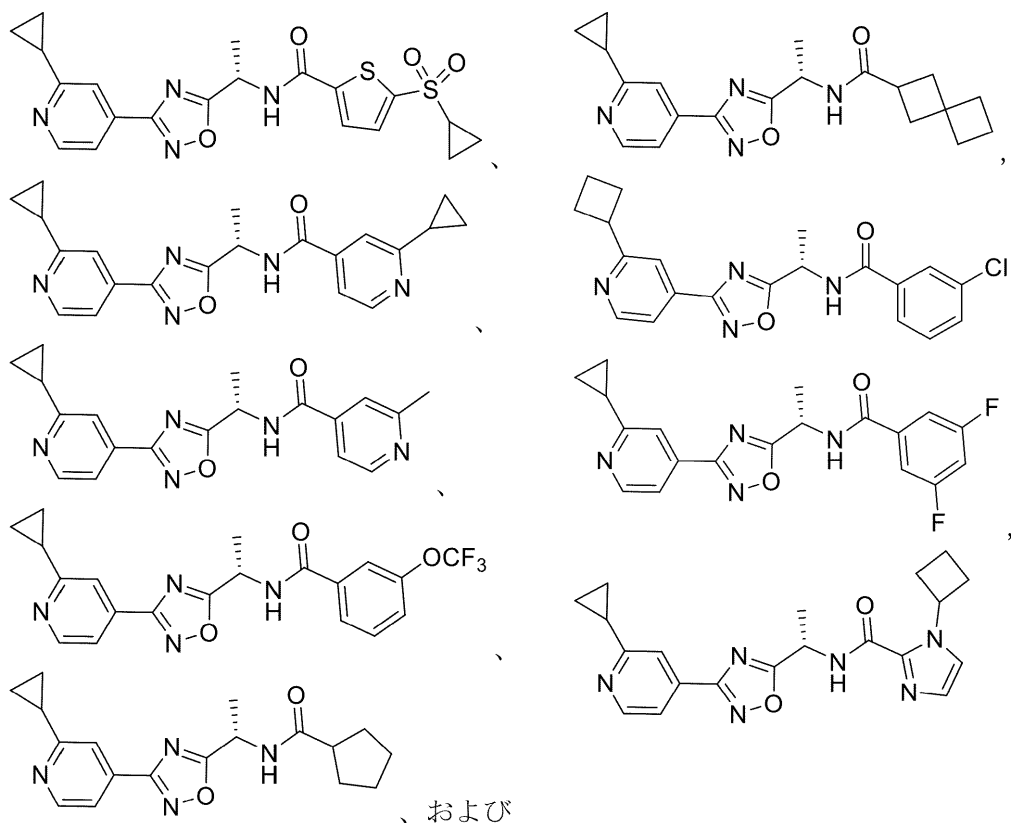
10

20

30

40

50



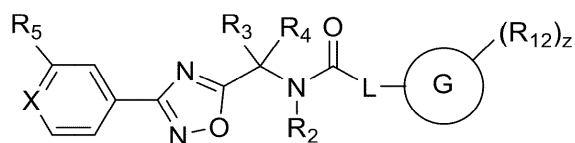
10

20

またはその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、項1に記載の医薬組成物。

[項25]

神経学的疾患または障害を治療する方法であって、前記方法が、式I-Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、その必要のある対象に投与することを含み、



(I-I)、

30

式中、

Lは、結合またはC₁-6アルキルであり、

Xは、CHまたはNであり、式中、XがCHである場合、CHの水素は、R₅により置換されてもよく、

Gは、フェニル、C₃-10シクロアルキル、5~10員のヘテロシクリル、および5~10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

40

R₂は、水素であり、

R₃は、C₁-6アルコキシで任意選択的に置換されるC₁-6アルキルであり、

R₄は、水素であり、

R₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ハロアルコキシ、およびC₃-10シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆はそれぞれ独立して、水素またはC₁-6アルキルから選択され、

R₁₂はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-S(O)₂(C₁-6アルキル)、-S(O)₂(C₃-6シクロアルキル)、-C(O)C₁-6アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルコ

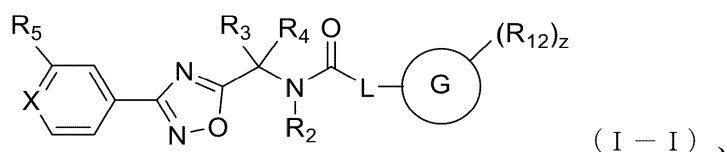
50

キシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

z は、0、1、2、3、または4である、方法。

[項26]

過度の神経興奮性に関連する疾患または状態を治療する方法であって、前記方法が、式I-Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、その必要のある対象に投与することを含み、



10

式中、

L は、結合または C_{1-6} アルキルであり、

X は、 CH または N であり、式中、 X が CH である場合、 CH の水素は、 R_5 により置換されてもよく、

G は、フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

20

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、水素であり、

R_5 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、

R_6 はそれぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、

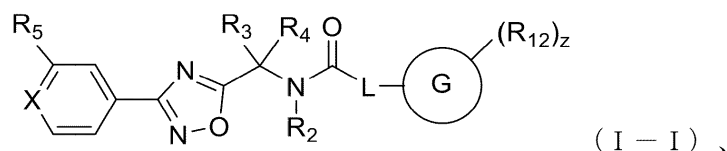
R_{12} はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

30

z は、0、1、2、3、または4である、方法。

[項27]

遺伝子（例えば、 $KCNT1$ ）の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法であって、前記方法が、式I-Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、その必要のある対象に投与することを含み、



40

式中、

L は、結合または C_{1-6} アルキルであり、

X は、 CH または N であり、式中、 X が CH である場合、 CH の水素は、 R_5 により置換されてもよく、

G は、フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員のヘテロシクリル、および5～10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

50

R₄は、水素であり、

R₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、およびC₃₋₁₀シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆はそれぞれ独立して、水素またはC₁₋₆アルキルから選択され、

R₁₂はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-S(O)₂(C₁₋₆アルキル)、-S(O)₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-C(O)C₁₋₆アルキル、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、ならびに

zは、0、1、2、3、または4である、方法。

[項28]

神経学的疾患または障害を治療する方法であって、項1〜24のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項29]

過度の神経興奮性に関連する疾患または状態を治療する方法であって、項1〜24のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項30]

遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法であって、項1〜24のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項31]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、てんかん、てんかん症候群、または脳症である、項25〜30のいずれか一項に記載の方法。

[項32]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん、または遺伝性てんかんもしくは小児てんかん症候群である、項25〜30のいずれか一項に記載の方法。

[項33]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、心機能不全である、項25〜30のいずれか一項に記載の方法。

[項34]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、てんかんおよび他の脳症(例えば、游走性焦点発作を伴う乳児のてんかん(MMFSI、EIMFS)、常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)、ウエスト症候群、點頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、Lennox Gastaut症候群、発作(例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作)、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調)からなる群から選択される、項25〜30のいずれか一項に記載の方法。

[項35]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子(例えば、KCNT1)の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死、Brugada症候群、および心筋梗塞

10

20

30

40

50

からなる群から選択される、項 25～30 のいずれか一項に記載の方法。

[項 36]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCN T1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛など）から選択される、項 25～30 のいずれか一項に記載の方法。

[項 37]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCN T1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性）である、項 25～30 のいずれか一項に記載の方法。

[項 38]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCN T1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、かゆみおよび掻痒症、運動失調、ならびに小脳性運動失調から選択される、項 25～30 のいずれか一項に記載の方法。

[項 39]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCN T1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症）から選択される、項 25～30 のいずれか一項に記載の方法。

[項 40]

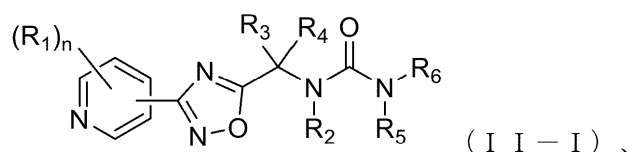
前記神経学的疾患もしくは障害、または前記過度の神経興奮性、および／もしくは遺伝子（例えば、KCN T1）における機能獲得変異に関連する疾患または状態が、学習障害、脆弱性 X、神経可塑性、および自閉症スペクトラム障害からなる群から選択される、項 25～30 のいずれか一項に記載の方法。

[項 41]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCN T1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、SCN1A、SCN2A、SCN8A 変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、Dravet 症候群、SCN1A 変異を有する Dravet 症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、点頭てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、SCN2A てんかん性脳症、SCN3A 変異を有する焦点てんかん、SCN3A 変異を有する潜因性小児部分てんかん、SCN8A てんかん性脳症、てんかんにおける予期せぬ突然死、Rasmussen 脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、てんかんにおける予期された突然死（SUDEP）、KCNQ2 てんかん性脳症、および KCN T1 てんかん性脳症からなる群から選択される、項 25～30 のいずれか一項に記載の方法。

[項 42]

式 I I - I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物であって、



式中、

R₁ はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OH、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキル、フ

フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルであり、

R₂は、水素またはC₁～4アルキルであり、

R₃は、C₁～6アルコキシで任意選択的に置換されるC₁～6アルキルであり、

R₄は、C₁～6アルコキシで任意選択的に置換される水素またはC₁～6アルキルであり、

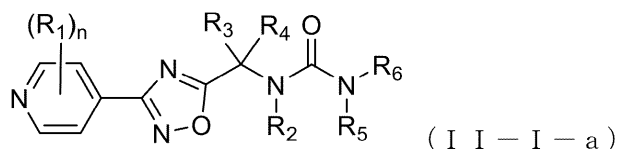
R₅およびR₆はそれぞれ独立して、水素、C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員ヘテロシクリルであり、前記C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、-CN、-OH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、アリール、C₃～10シクロアルキル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換されてもよく、式中、R₅およびR₆の両方が水素ではなく、または

R₅およびR₆は、R₅およびR₆に結合される窒素とともに、任意選択的にハロゲン、-CN、-OH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、アリール、C₃～10シクロアルキル、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換される3～10員のヘテロシクリル環を形成し、ならびに

nは、1または2である、医薬組成物。

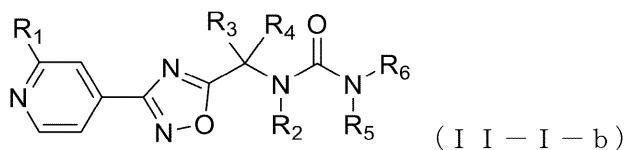
[項43]

前記化合物が、式II-I-aの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項42に記載の医薬組成物。



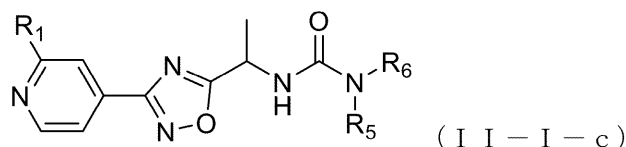
[項44]

前記化合物が、式II-I-bの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項42または43に記載の医薬組成物。



[項45]

前記化合物が、式II-I-cの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項42～44のいずれか一項に記載の医薬組成物。



[項46]

前記化合物が、式II-I-dの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項42～46のいずれか一項に記載の医薬組成物。

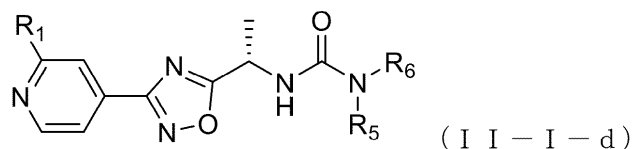
10

20

30

40

50



[項 4 7]

R₃ が、C₁ - 6 アルキルであり、R₄ が、水素である、項 4 2 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 4 8]

R₂ が、水素である、項 4 2 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 4 9]

n が、1 である、項 4 2 または 4 3 に記載の医薬組成物。

[項 5 0]

R₅ が、水素であり、R₆ が、C₁ - 6 アルキルである、項 4 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5 1]

R₅ および R₆ がそれぞれ独立して、C₁ - 6 アルキルである、項 4 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5 2]

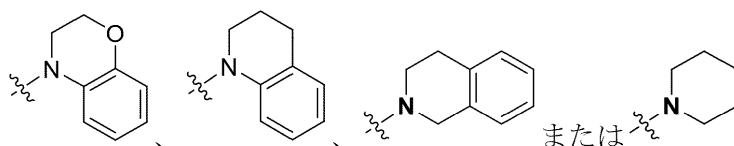
R₅ が、C₁ - 6 アルキルであり、R₆ が、フェニルである、項 4 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5 3]

R₅ および R₆ が、R₅ および R₆ に結合される窒素と一緒に、3 ~ 10 員のヘテロシクリルを形成する、項 4 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5 4]

R₅ および R₆ が、R₅ および R₆ に結合される窒素と一緒に、



を形成する、項 4 2 ~ 4 9 、および 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5 5]

R₁ が、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、および C₃ - 10 シクロアルキルからなる群から選択される、項 4 2 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5 6]

R₁ が、シクロプロピル、イソプロポキシル、および -CF₃ からなる群から選択される、項 4 2 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5 7]

前記化合物が、

10

20

30

40

50



神経学的疾患または障害を治療する方法であって、前記方法が、式ⅠⅠ-Ⅰの化合物、
またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、その必要のある対象に投与することを含み、



式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルであり、

R_2 は、水素または C_{1-4} アルキルであり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される水素または C_{1-6} アルキルであり、

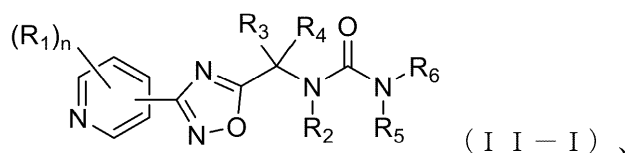
R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員ヘテロシクリルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換されてもよく、式中、 R_5 および R_6 の両方が水素ではなく、または

R_5 および R_6 は、 R_5 および R_6 に結合される窒素とともに、任意選択的にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換される3～10員のヘテロシクリル環を形成し、ならびに

n は、1または2である、方法。

[項59]

過度の神経興奮性に関連する疾患または状態を治療する方法であって、前記方法が、式 $II-I$ の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、その必要のある対象に投与することを含み、



式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルであり、

R_2 は、水素または C_{1-4} アルキルであり、

R_3 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される C_{1-6} アルキルであり、

R_4 は、 C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換される水素または C_{1-6} アルキルであり、

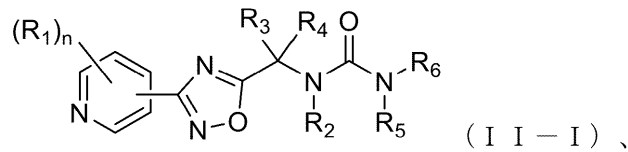
R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員ヘテロシクリルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換されてもよく、式中、 R_5 および R_6 の両方が水素ではなく、または

R_5 および R_6 は、 R_5 および R_6 に結合される窒素とともに、任意選択的にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換される3～10員のヘテロシクリル環を形成し、ならびに

n は、1または2である、方法。

[項 6 0]

遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法であって、前記方法が、式 I I - I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、その必要のある対象に投与することを含み、



式中、

R₁ はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルであり、

R₂ は、水素またはC₁₋₄アルキルであり、

R₃ は、C₁₋₆アルコキシで任意選択的に置換されるC₁₋₆アルキルであり、

R₄ は、C₁₋₆アルコキシで任意選択的に置換される水素またはC₁₋₆アルキルであり、

R₅ および R₆ はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員ヘテロシクリルであり、前記C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、フェニル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、-CN、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、3～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換されてもよく、式中、R₅ および R₆ の両方が水素ではなく、または

R₅ および R₆ は、R₅ および R₆ に結合される窒素とともに、任意選択的にハロゲン、-CN、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、または3～10員のヘテロシクリルのうちの一つ以上で置換される3～10員のヘテロシクリル環を形成し、ならびに

n は、1 または 2 である、方法。

[項 6 1]

神経学的疾患または障害を治療する方法であって、項 4 2～5 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項 6 2]

過度の神経興奮性に関連する疾患または状態を治療する方法であって、項 4 2～5 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項 6 3]

遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法であって、項 4 2～5 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項 6 4]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、てんかん、てんかん症候群、または脳症である、項 5 8～6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 5]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん、または遺伝性てんかんもしくは小児てんかん症

候群である、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 6]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、心機能不全である、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 7]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、てんかんおよび他の脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（M M F S I、E I M F S）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（A D N F L E）、ウエスト症候群、点頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、L e n n o x G a s t a u t 症候群、発作（例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作）、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調）からなる群から選択される、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 8]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死、B r u g a d a 症候群、および心筋梗塞からなる群から選択される、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 9]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛など）から選択される、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 0]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性）である、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 1]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、かゆみおよび掻痒症、運動失調、ならびに小脳性運動失調から選択される、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 2]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症）から選択される、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 3]

前記神経学的疾患もしくは障害、または前記過度の神経興奮性、および／もしくは遺伝子（例えば、K C N T 1）における機能獲得変異に関連する疾患または状態が、学習障害、脆弱性 X、神経可塑性、および自閉症スペクトラム障害からなる群から選択される、項 5 8 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 4]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、S C N 1 A、S C N 2 A、S C N 8 A 変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、D r a v e t 症候群、S C N 1 A 変異を有する D r a v e t 症候群、発熱

10

20

30

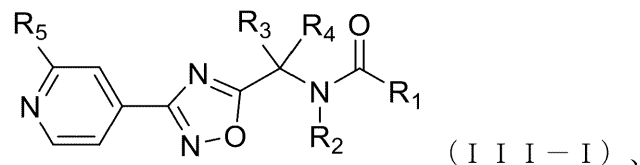
40

50

性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、点頭てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、SCN2Aてんかん性脳症、SCN3A変異を有する焦点てんかん、SCN3A変異を有する潜因性小児部分てんかん、SCN8Aてんかん性脳症、てんかんにおける予期せぬ突然死、Rasmussen脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、てんかんにおける予期された突然死（SUDEP）、KCNT2てんかん性脳症、およびKCNT1てんかん性脳症からなる群から選択される、項58～63のいずれか一項に記載の方法。

[項75]

式III-Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、



10

式中、

R₁は、一つ以上のハロゲン、シアノ、C₁–6ハロアルキル、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、またはN(R^a)(R^b)で任意選択的に置換されるC₁–6アルキルであり、

R₂は、水素であり、

20

R₃は、C₁–6アルコキシで任意選択的に置換されるC₁–6アルキルであり、

R₄は、水素であり、

R₅は、ハロゲン、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、N(R^c)(R^d)、およびC₃–10シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに

R^aおよびR^bはそれぞれ独立して、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され、

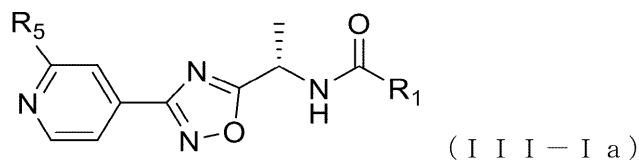
R^cおよびR^dはそれぞれ独立して、水素、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–10シクロアルキル、およびフェニルからなる群から選択され、

式中、R₅がメトキシである場合、R₃は、C₁–3アルキルである、化合物。

30

[項76]

前記化合物が、式III-Iaの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、項75に記載の化合物。



[項77]

40

R₅が、C₁–6ハロアルキルまたはC₃–10シクロアルキルである、項75または76に記載の化合物。

[項78]

R₅が、C₁–6ハロアルキルである、項75～77のいずれか一項に記載の化合物。

[項79]

R₅が、CF₃である、項75～78のいずれか一項に記載の化合物。

[項80]

R₅が、シクロプロピルである、項75～77のいずれか一項に記載の化合物。

[項81]

R₁が、任意選択的に一つ以上のハロゲンで置換されるC₂–6アルキルである、項75

50

～ 80 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 82]

R_1 が、 $N(R^a)(R^b)$ で置換される C_{1-6} アルキルである、項 75～80 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 83]

R_1 が、 C_{4-6} アルキルである、項 75～80 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 84]

R_1 が、 t -ブチルである、項 75～80 および 84 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 85]

R^a および R^b はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルである、項 75～82 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 86]

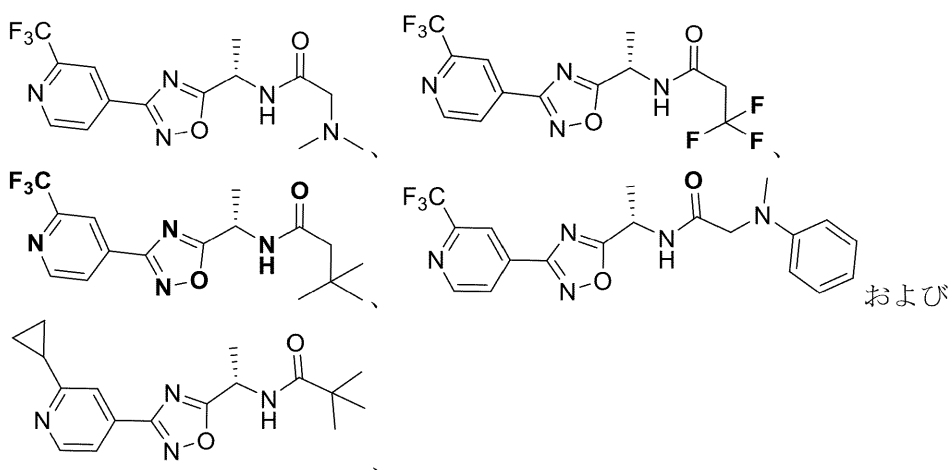
R_3 が、 C_{1-6} アルキルである、項 75、および 77～85 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 87]

R_3 が、メチルである、項 75、および 77～86 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 88]

前記化合物が、



またはその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、項 75 に記載の化合物。

[項 89]

項 75～88 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

[項 90]

神経学的疾患または障害を治療する方法であって、項 75～88 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可能な塩、または項 89 に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項 91]

過度の神経興奮性に関連する疾患または状態を治療する方法であって、項 75～88 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可能な塩、または項 89 に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項 92]

遺伝子（例えば、 $KCNT1$ ）の機能獲得変異に関連する疾患または状態を治療する方法であって、項 75～88 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可能な塩、または項 89 に記載の医薬組成物の有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法。

[項 93]

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、てんかん、てんかん症候群、または脳症である、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項94〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、遺伝性てんかんもしくは小児てんかん、または遺伝性てんかんもしくは小児てんかん症候群である、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項95〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、心機能不全である、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項96〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、てんかんおよび他の脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（MMFSI、EIMFS）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE）、ウェスト症候群、点頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、Lennox Gastaut症候群、発作（例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作）、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、小脳性運動失調）からなる群から選択される、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項97〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死、Brugada症候群、および心筋梗塞からなる群から選択される、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項98〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛など）から選択される、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項99〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性）である、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項100〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態が、かゆみおよび掻痒症、運動失調、ならびに小脳性運動失調から選択される、項19～23のいずれか一項に記載の方法。

〔項101〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、KCNT1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症）から選択される、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項102〕

前記神経学的疾患もしくは障害、または前記過度の神経興奮性、および／もしくは遺伝

10

20

30

40

50

子（例えば、K C N T 1）における機能獲得変異に関連する疾患または状態が、学習障害、脆弱性X、神経可塑性、および自閉症スペクトラム障害からなる群から選択される、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

〔項103〕

前記神経学的疾患もしくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患もしくは状態、または前記遺伝子（例えば、K C N T 1）の機能獲得変異に関連する疾患もしくは状態は、S C N 1 A、S C N 2 A、S C N 8 A変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、D r a v e t 症候群、S C N 1 A変異を有するD r a v e t 症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、点頭てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、S C N 2 Aてんかん性脳症、S C N 3 A変異を有する焦点てんかん、S C N 3 A変異を有する潜因性小児部分てんかん、S C N 8 Aてんかん性脳症、てんかんにおける予期せぬ突然死、R a s m u s s e n 脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、てんかんにおける予期された突然死（S U D E P）、K C N Q 2てんかん性脳症、およびK C N T 1てんかん性脳症からなる群から選択される、項90～92のいずれか一項に記載の方法。

【実施例】

〔0155〕

本明細書に記載の発明をより完全に理解することができるように、以下の実施例を記載する。本出願に記載の合成および生物学的実施例は、本明細書に提供される化合物、医薬組成物、および方法を例示するために提供され、いかなる方式でもそれらの範囲を制限するものとして解釈されるものではない。

〔0156〕

本明細書に提供される化合物は、以下の一般の方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発材料から調製することができる。典型的なまたは好適なプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他のプロセス条件も、別段明記されない限り使用され得ることが理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒で変動し得るが、かかる条件は、日常的な最適化によって、当業者によって決定され得る。

〔0157〕

加えて、当業者には明らかであろうように、ある特定の官能基が望ましくない反応を受けることを防止するためには、従来の保護基が必要な場合がある。特定の官能基に好適な保護基の選択、ならびに保護および脱保護に好適な条件は、当該技術分野において周知である。例えば、多数の保護基、ならびにそれらの導入および除去は、T. W. Green and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991、および同書に引用される参考文献に記載されている。

〔0158〕

本明細書に提供される化合物は、既知の標準的な手順によって単離および精製され得る。かかる手順としては、再結晶化、濾過、フラッシュクロマトグラフィー、研和、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、または超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）が挙げられる。フラッシュクロマトグラフィーは、手動で、または自動システムを介してのいずれかで実施され得ることに留意されたい。本明細書に提供される化合物は、核磁気共鳴分光法（NMR）または液体クロマトグラフィー質量分析法（LCMS）などの既知の標準的な手順によって特徴付けられ得る。NMR化学シフトは、百万分率（ppm）で報告され、当業者に周知の方法を使用して生成される。

〔0159〕

略語一覧

T H F テトラヒドロフラン

T F A トリフルオロ酢酸

D M F N，N－ジメチルホルムアミド

MeOH メタノール
 DCM ジクロロメタン
 MeCN または ACN アセトニトリル
 PE 石油エーテル
 EtOAc 酢酸エチル
 DIPEA N, N, -ジイソピルエチルアミン
 Et₃N または TEA トリエチルアミン
 HATU o- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメ
 チルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩
 T3P プロパンホスホン酸無水物
 DCC N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
 N-Boc-L-アラニン (2S) -2- ({ [(2-メチル-2-プロパニル) オキシ
] カルボニル } アミノ) プロパン酸
 DMSO ジメチルスルホキシド
 Pd(OAc)₂ 酢酸パラジウム (II)
 RuPhos 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル
 EGTA エチレン グリコール-ビス (β-アミノエチルエーテル) -N, N, N', N'
 ' -四酢酸

10

NMDG N-メチル-D-グルカミン
 HEPES 4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジーン-1-エタンスルホン酸

20

IC₅₀ 半数阻害濃度
 TLC 薄層クロマトグラフィー
 LCMS 液体クロマトグラフィー-質量分析法
 HPLC 高速液体クロマトグラフィー
 SFC 超臨界流体クロマトグラフィー
 MS 質量分析法
 NMR 核磁気共鳴法

【0160】

実施例 I-1: (S) -5- (トリフルオロメチル) -N- (1- (3- (2- (トリ
 フルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エ
 チル) ピコリンアミド

30

【化47】



I-A2 (100 mg、0.52 mmol) および I-A1 (0.15 g、0.58 mmol) の DCM (10 mL) の溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.05 mmol) および HATU (298.44 mg、0.78 mmol) を室温で加え、室温で2時間攪拌した。次いで反応液を水 (100 mL) を使用してクエンチし、DCM (100 mL x 2) で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを100~200シリカと、30~80% EtOAc / ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-1 (70 mg、0.16 mmol、収率30%) を得た。HPLC: Rt 9.11分、99.3%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL / 分。LCMS: 432.00 (M+H)、Rt 2.10分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz,

40

50

【 0 1 6 1 】

10

30

40

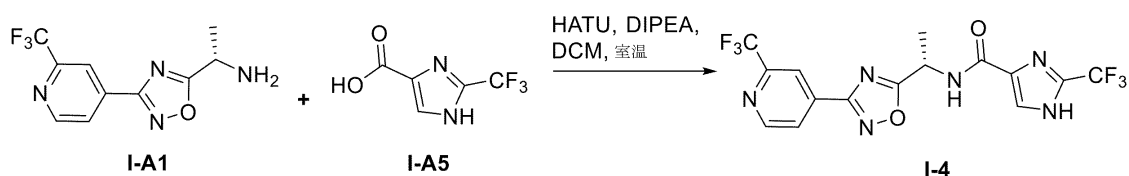
50

mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.21 mL、1.22 mmol) および HATU (347.45 mg、0.91 mmol) を室温で加え、2 時間攪拌した。次いで反応液を 水 (100 mL) を使用してクエンチし、DCM (100 mL x 2) で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを 100~200 シリカと、30~80% EtOAc / ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-3 (60 mg、0.14 mmol、収率 24%) を得た。HPLC: Rt 8.58 分、99.6%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FA の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL / 分。LCMS: 405.05 (M+H)、Rt 1.95 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 5.29-5.20 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.56 (d, 3H)。キラル HPLC: Rt 3.53 分、100%、SFC カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH + 0.1% NH₃、勾配: 5 分間で 20~40% B、9 分まで 40% B を維持。10 分で 40~20% B。12 分まで 20% B を維持。波長: 271 nm、流量: 3 mL / 分。

【0163】

実施例 I-4: (S)-2-(トリフルオロメチル)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【化 50】



I-A5 (100 mg、0.56 mmol) および I-A1 (163.63 mg、0.56 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.19 mL、1.11 mmol) および HATU (316.72 mg、0.83 mmol) を室温で加え、室温で 2 時間攪拌した。次いで反応液を 水 (100 mL) を使用してクエンチし、DCM (100 mL x 2) で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを 100~200 シリカと、30~80% EtOAc / ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-4 (25 mg、0.05 mmol、収率 10%) を得た。HPLC: Rt 7.99 分、99.6%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% FA の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL / 分。LCMS: 421.00 (M+H)、Rt 1.86 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (bs, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.3-8.22 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 5.54-5.42 (m, 1H), 1.70 (d, 3H)。キラル HPLC: Rt: 2.67 分、100%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-1G (250 x 4.6 mm、5 μm); 移動相: A) CO₂ B) MeOH + 0.1% NH₃、勾配: 5 分間で 10~40% B、9 分まで 40% B を維持。10 分で 40~10% B。12 分まで 10% B を維持。波長: 280 nm、流量: 3 mL / 分。

【0164】

実施例 I-5 : (S)-4-(トリフルオロメチル)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)チアゾール-2-カルボキサミド

【化51】



I-A6 (100 mg、0.51 mmol) および I-A1 (149.47 mg、0.51 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.01 mmol) および HATU (289.31 mg、0.76 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。次いで反応液を 水 (100 mL) を使用してクエンチし、DCM (100 mL x 2) で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを100~200シリカと、30~80% EtOAc/ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-5 (80 mg、0.18 mmol、収率35%) を得た。HPLC: Rt 9.24分、99.7%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 438.00 (M+H)、Rt 2.06分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (d, 1H), 9.05-8.98 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 5.58-5.54 (m, 1H), 1.74 (d, 3H)。キラルHPLC: Rt: 2.89分、95.2%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-1G (250 x 4.6 mm、5 μm); 移動相: A) CO₂ B) MeOH + 0.1% NH₃、勾配: 5分間で10~40% B、9分まで40% Bを維持。10分で40~10% B。12分まで10% Bを維持。波長: 261 nm、流量: 3 mL/分。

【0165】

実施例 I-6 : (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)イソニコチンアミド

【化52】



I-A7 (100 mg、0.81 mmol) および I-A1 (230.7 mg、0.89 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.42 mL、2.44 mmol) および HATU (463.28 mg、1.22 mmol) を0℃に加え、室温で5時間攪拌した。次いで反応液を、DCMを加えた水 (10 mL x 3) によりクエンチした。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。残留物を、MeOH:DCM (2:98) の溶離液を使用したシリカゲル (100~200) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-6 (60 mg、0.15 mmol、収率19%) を得た。HPLC: Rt 7.01分、97.0%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 364.00 (M+H)、Rt 1.67分、カラム: X-select CS

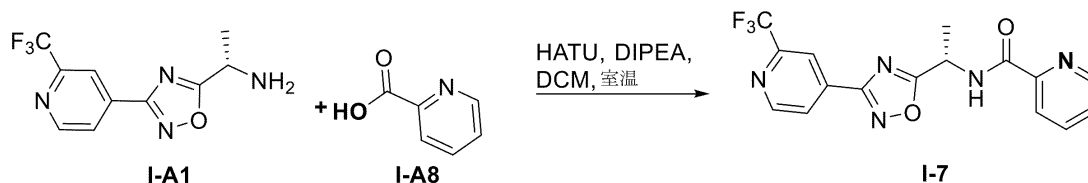
H C18 (3×50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.79–8.75 (m, 2H), 8.28 (d, 2H), 7.84–7.76 (m, 2H), 5.56–5.48 (m, 1H), 1.72 (d, 3H)。キラルHPLC: Rt 4.72分、93.6%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5 μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で10~40% B、9分まで40% Bを維持。波長: 270 nm、流量: 3 mL/分。

【0166】

実施例I-7: (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピコリンアミド

10

【化53】



I-A8 (100 mg、0.81 mmol) のDCM (5 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.42 mL、2.44 mmol) およびHATU (463.28 mg、1.22 mmol) を0℃で加えた。得られた反応混合液に、I-A1 (230.7 mg、0.89 mmol) を0℃で加え、室温で5時間攪拌した。次いで反応液を水で希釈し、DCM (10 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。残留物を、シリカゲル (100~200) およびMeOH:DCM (2:98) の溶離液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-7 (70 mg、0.18 mmol、収率23%) を得た。HPLC: Rt 8.34分、99.8%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 364.05 (M+H)、Rt 1.92分、カラム: X-select CSH C18 (3×50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (d, 1H), 9.05–8.96 (m, 1H), 8.72–8.68 (m, 1H), 8.30–8.25 (m, 2H), 8.11–7.99 (m, 2H), 7.68–7.64 (m, 1H), 5.58–5.52 (m, 1H), 1.74 (d, 3H)。キラルHPLC: Rt 5.33分、99.1%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5 μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で10~40% B、12分まで40% Bを維持。波長: 265 nm、流量: 3 mL/分。

20

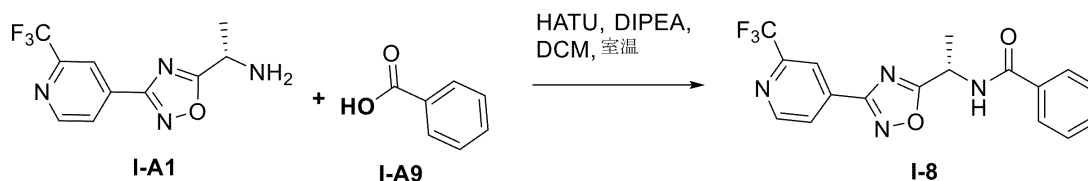
30

【0167】

実施例I-8: (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド

40

【化54】



I-A9 (47.71 mg、0.34 mmol) およびI-A1 (0.1 g、0.34 mmol) のDCM (10 mL) の攪拌溶液に、TEA (0.05 mL、0.34 mmol) を室温で加え、2時間攪拌した。次いで反応液を 水 (100 mL) を使用してクエンチし、DCM (100 mL x 2) で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウム

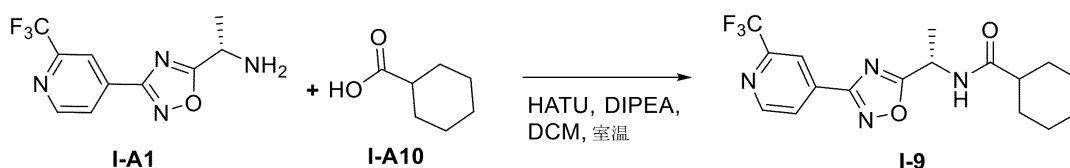
50

で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを100～200シリカと、30～80% EtOAc／ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-8 (22mg、0.06mmol、収率18%)を得た。HPLC: Rt : 8.43分、99.8%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6x150) mm、3.5μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 363.20 (M+H)、Rt 1.91分、カラム: X-select CSH C18 (3x50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.46-5.54 (m, 1H), 1.71 (d, 3H)。キラルHPLC: Rt 3.68分、100%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250x4.6mm、5μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で20～40%B、9分まで40%Bを維持。10分で40～20%B。12分まで20%Bを維持。波長: 266nm、流量: 3mL/分。

【0168】

実施例I-9: (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

【化55】



I-A10 (100mg、0.78mmol)のDCM (5mL)の攪拌溶液に、DIPEA (0.41mL、2.34mmol)およびHATU (444.99mg、1.17mmol)を0℃で加えた。得られた反応混合液に、I-A1 (252.89mg、0.86mmol)を0℃で加え、室温で16時間攪拌した。次いで反応液を水で希釈し、DCM (10mL x 3)で抽出した。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、反応生成物を得て、これを分取HPLCにより精製して、固形物として、I-9 (75mg、0.20mmol、収率26%)を得た。HPLC: Rt 8.80分、99.7%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6x150) mm、3.5μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 369.09 (M+H)、Rt 2.01分、カラム: X-select CSH C18 (3x50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (d, 1H), δ 8.61 (d, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 5.28-5.20 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.35-1.15 (m, 5H)。キラルHPLC: Rt 3.57分、100%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250x4.6mm、5μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で20～40%B、9分まで40%Bを維持。10分で40～20%B。12分まで20%Bを維持。波長: 270nm、流量: 3mL/分。

【0169】

実施例I-10: (S)-2-(トリフルオロメチル)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド

10

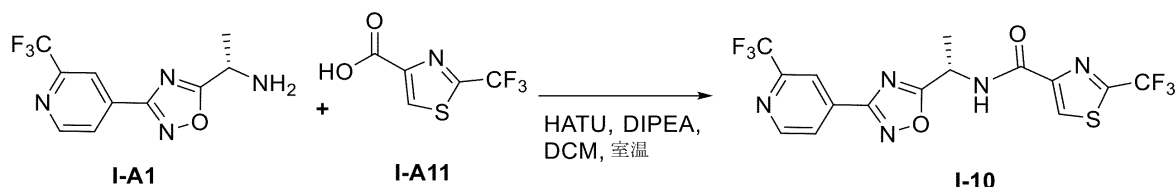
20

30

40

50

【化56】

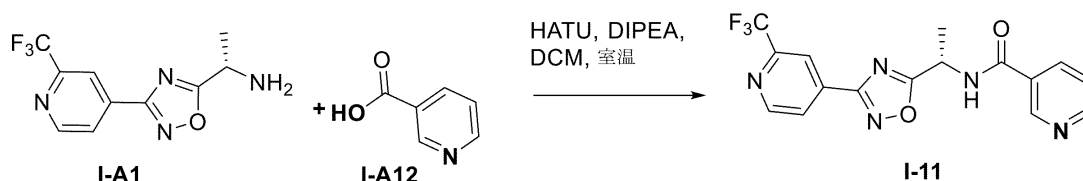


I-A11 (80.29 mg、0.41 mmol) および I-A1 (100 mg、0.34 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.12 mL、0.68 mmol) および HATU (193.56 mg、0.51 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。次いで反応液を 水 (100 mL) を使用してクエンチし、DCM (100 mL x 2) で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを100~200シリカと、30~80% EtOAc/ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-10 (43 mg、0.09 mmol、収率28%) を得た。HPLC: Rt 9.17分、99.9%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分 LCMS: 437.95 (M+H)、Rt 2.13分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.55 (d, 1H), 9.02-9.00 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28-8.27 (m, 2H), 5.56-5.52 (m, 1H), 1.73 (d, 3H)。キラル法: Rt 3.54分、100%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH + 0.1% NH₃、勾配: 5分間で10~40% B、9分まで70% Bを維持。10分で40~10% B。12分まで10% Bを維持。波長: 270 nm、流量: 3 mL/分。

【0170】

実施例 I-11: (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ニコチンアミド

【化57】



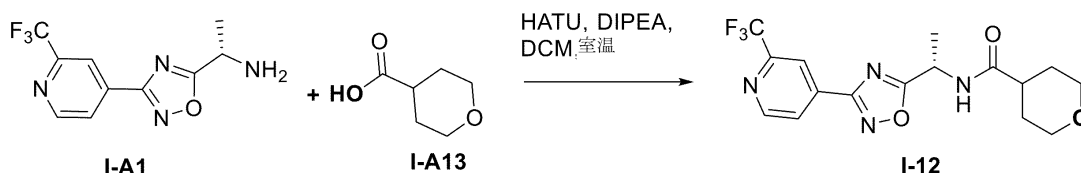
I-A12 (100 mg、0.81 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.42 mL、2.44 mmol) および HATU (463.28 mg、1.22 mmol) を0℃で加えた。得られた反応混合液に、I-A1 (263.28 mg、0.89 mmol) を0℃で加え、室温で16時間攪拌した。次いで反応液を水で希釈し、DCM (10 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製し、固形物として、I-11 (90 mg、0.24 mmol、収率30%) を得た。HPLC: Rt: 7.38分、99.7%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 364.20 (M+H)、Rt 1.74分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.53 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 3H), 7.59-7.567 (m, 1H), 5.56-5.49 (m, 1H), 1.72 (d, 3H)。キラル

HPLC: Rt 6.49分、100%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で35~50%B、9分まで50%Bを維持。10分で50~35%B、12分まで35%Bを維持。波長: 266nm、流量: 3mL/分。

【0171】

実施例I-12: (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド

【化58】



I-A13 (100mg、0.77mmol)のDCM (5mL)の攪拌溶液に、DIPEA (0.40mL、2.31mmol)およびHATU (438.25mg、1.15mmol)を0℃で加えた。得られた反応混合液に、I-A1 (249.06mg、0.85mmol)を0℃で加え、室温で10時間攪拌した。次いで反応液を水で希釈し、DCM (10mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製し、固形物として、I-12 (95mg、0.25mmol、収率33%)を得た。HPLC: Rt 7.33分、99.8%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6×150)mm、3.5μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 371.20 (M+H)、Rt 1.70分、カラム: X-select CSH C18 (3×50)mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (d, 1H), δ 8.72 (d, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 5.26-5.22 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 7H)。キラルHPLC: Rt 3.72分、100%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で20~40%B、9分まで40%Bを維持。10分で40~20%B。12分まで20%Bを維持。波長: 270nm、流量: 3mL/分。

【0172】

実施例I-13: (S)-2-フェニル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)アセトアミド

【化59】



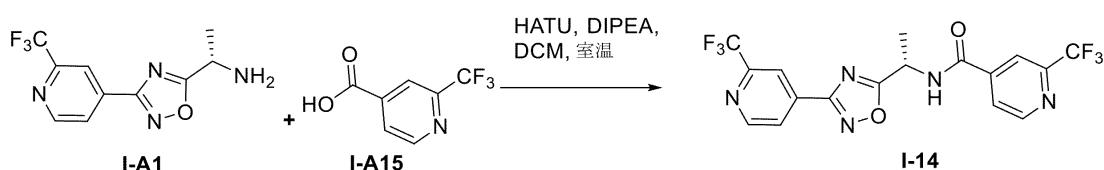
I-A14 (46.21mg、0.34mmol)およびI-A1 (100mg、0.34mmol)のDCM (10mL)の攪拌溶液に、DIPEA (0.12mL、0.68mmol)およびHATU (154.85mg、0.41mmol)を0℃で加え、室温で3時間攪拌した。次いで反応液を、DCM (20mL)を使用してクエンチし、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3×25mL)で洗浄し、続いて水 (3×20mL)で洗浄した。

有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを15～20% EtOAcのヘキサン溶液を溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-13 (40mg、0.10mmol、収率31%)を得た。HPLC: Rt 8.75分、99.9%、カラム: X-select CSH C18 (4.6x150) mm、5μm、移動相: 10mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 376.95 (M+H)、Rt 1.94分、カラム: X-select CSH C18 (3.0x50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.07–8.98 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 7.34–7.17 (m, 5H), 5.28–5.20 (m, 1H), 3.56–3.46 (m, 2H), 1.57 (d, 3H)。キラル法: Rt 4.06分、100%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250x4.6mm、5μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で20～40%B、9分まで40%Bを維持。10分で40～20%B。12分まで20%Bを維持。波長: 270nm、流量: 3mL/分。

【0173】

実施例I-14: (S)-2-(トリフルオロメチル)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)イソニコチンアミド

【化60】



I-A15 (74.02mg、0.39mmol) およびI-A1 (100mg、0.39mmol) のDCM (4mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.17mL、0.97mmol) およびHATU (147.26mg、0.39mmol) を室温に加え、室温で3時間攪拌した。次いで反応液を水および酢酸エチル (10mL x 3) を使用してクエンチした。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを分取HPLCにより精製して、固形物として、I-14 (70mg、0.16mmol、収率42%)を得た。HPLC: Rt 8.87分、99.5%、カラム: X-select CSH C18 (4.6x150) mm、5μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分 LCMS: 432.15 (M+H)、Rt 1.97分、カラム: X-select CSH C18 (3.0x50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.83 (d, 1H), 9.05–8.95 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.30–8.25 (m, 2H), 8.14 (dd, 1H), 5.60–5.52 (m, 1H), 1.74 (d, 3H)。キラル法: Rt 3.37分、99.5%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250x4.6mm、5μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 10分間で40～10%B、9分まで40%Bを維持。10分で40～10%B。12分まで10%Bを維持。波長: 261nm、流量: 3mL/分。

【0174】

実施例I-15: (S)-2-フェニル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)アセトアミド

10

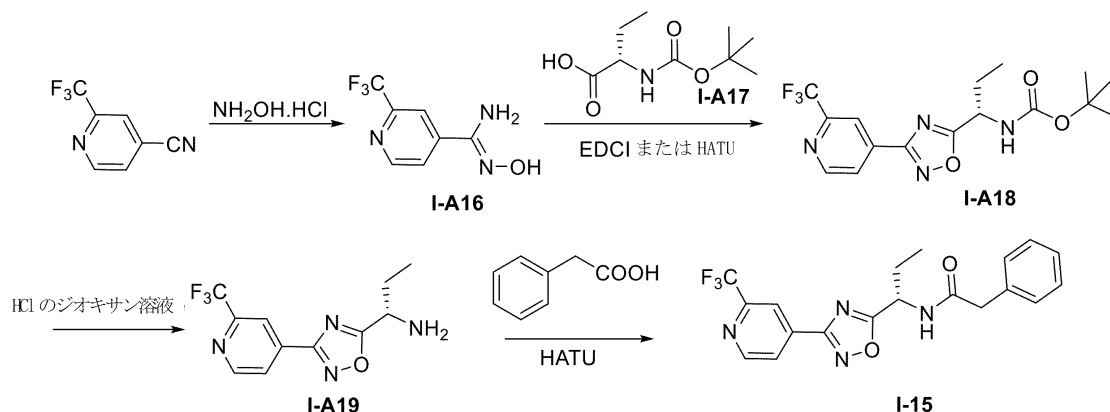
20

30

40

50

【化 6 1】



10

I-A16 : (Z)-N'-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンイミダミド

2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル (4 g、23.24 mmol) のエタノール (40 mL) の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.42 g、34.86 mmol) およびトリエチルアミン (4.69 g、46.48 mmol) を室温に加え、反応混合液を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、得られた残留物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2×30 mL) で洗浄し、飽和ブライン溶液 (1×30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。有機層を蒸発させて、固形物として I-A16 (4 g、18.36 mmol、収率 79%) を得た。

20

【0175】

I-A18 : tert-ブチル (S)-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)カルバミン酸塩

I-A16 (0.6 g、2.92 mmol) の 1,4-ジオキサン (15 mL) の攪拌溶液に、I-A17 (0.59 g、2.92 mmol)、DCC (0.6 g、2.92 mmol) を室温に加え、100℃ で 16 時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (2×15 mL) およびブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、MgSO₄ で乾燥および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、50% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-A18 (0.60 g、1.29 mmol、収率 44%) を得た。

30

【0176】

I-A19 : (S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-アミン

I-A18 (0.6 g、1.61 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) の攪拌溶液に、4 M 塩酸のジオキサン (10 mL、1.61 mmol) の溶液を 0℃ で加え、室温で 6 時間攪拌した。次いで、反応混合液を減圧下で蒸発させて、固形物として、I-A19 (0.48 g、1.49 mmol、収率 92%) を得た。

40

【0177】

I-15 : (S)-2-フェニル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)アセトアミド

I-A19 (136.04 mg、0.44 mmol) および 2-フェニル酢酸 (50 mg、0.37 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、HATU (167.56 mg、0.44 mmol)、次いで DIPEA (0.13 mL、0.73 mmol) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで反応混合液を、DCM (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3×25 mL) で洗浄し、続いて水 (3×20 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、Na₂SO₄ で乾燥および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、

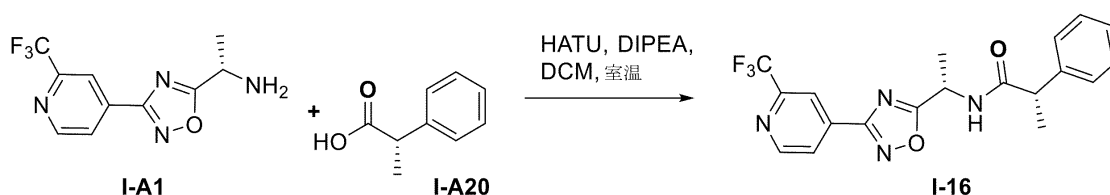
50

100～200シリカおよび15～20% EtOAcのヘキサン溶液を溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-15 (50mg、0.12mmol、収率34%)を得た。HPLC: Rt 9.49分、99.6%、カラム: X-select CSH C18 (4.6x150) mm、5μm、移動相: 10mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 391.05 (M+H)、Rt 2.14分、カラム: X-select CSH C18 (3.0x50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.04-8.95 (m, 2H), 8.25 (d, 2H), 7.35-7.17 (m, 5H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)。

【0178】

実施例I-16. (S)-2-フェニル-N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)プロパンアミド

【化62】



I-A20 (76.45mg、0.51mmol) および I-A1 (100mg、0.34mmol) のDCM (10mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.12mL、0.68mmol) および HATU (193.56mg、0.51mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。次いで反応液を 水 (100mL) を使用してクエンチし、DCM (100mL x 2) で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを100～200シリカと、30～80% EtOAc/ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-16 (90mg、0.22mmol、収率67%)を得た。HPLC: Rt 8.89分、99.7%、カラム: X-select CSH C18 (4.6x150) mm、5μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 391.05 (M+H)、Rt 2.09分、カラム: X-select CSH C18 (3.0x50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.38-7.17 (m, 5H), 5.28-5.21 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.34 (d, 3H)。キラル法: Rt 4.04分、96%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250x4.6mm、5μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で10～40% B、9分まで40% Bを維持。10分で40～10% B。12分まで10% Bを維持。波長: 280nm、流量: 3mL/分。

【0179】

実施例I-17: (R)-2-フェニル-N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)プロパンアミド

10

20

30

40

50

【化 6 3】

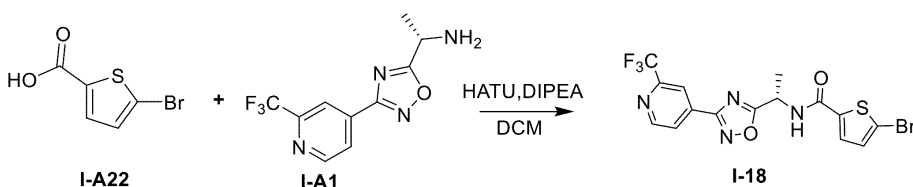


I-A21 (104.69 mg、0.70 mmol) および I-A1 (150 mg、0.58 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.2 mL、1.16 mmol) および HATU (265.07 mg、0.70 mmol) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで反応液を 水 (15 mL) を使用してクエンチし、DCM (30 mL) で希釈した。水層を、DCM (2×30 mL) で洗浄した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを 100~200 シリカと、25% EtOAc のヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-17 (40 mg、0.10 mmol、収率 17%) を得た。HPLC: Rt 9.43 分、97.7%、カラム: X-select CSH C18 (4.6×150) mm、5 μm、移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 391.05 (M+H)、Rt 2.16 分、カラム: X-select CSH C18 (3.0×50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.37–7.19 (m, 5H), 5.24–5.16 (m, 1H), 3.75–3.65 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.34 (d, 3H)。キラル法: Rt 4.90 分、100%、SFC カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6 mm、5 μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5 分間で 10~40% B、9 分まで 40% B を維持。10 分で 40~10% B。12 分まで 10% B を維持。波長: 275 nm、流量: 3 mL/分。

【0180】

実施例 I-18: (S)-5-ブロモ-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)チオフェン-2-カルボキサミド

【化 6 4】



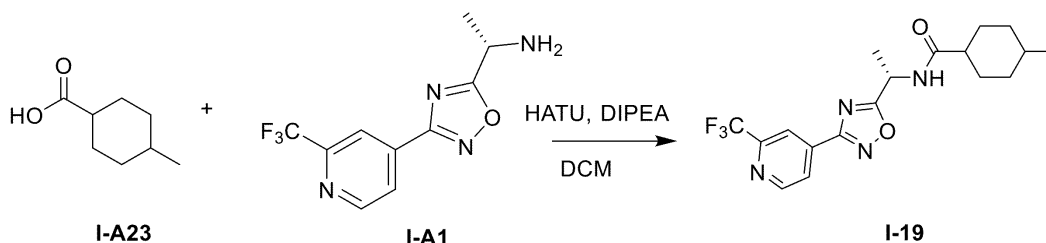
I-A22 (100 mg、0.48 mmol) および I-A1 (149.65 mg、0.58 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.25 mL、1.45 mmol) および HATU (275.46 mg、0.72 mmol) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで反応液を 水 でクエンチし、水層を DCM (2×30 mL) で洗浄した。回収した有機層を飽和ブライン溶液 (20 mL) を使用して洗浄し、一つにまとめた有機層を、(Na₂SO₄) で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。次いで残留物を、20% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-18 (30 mg、0.06 mmol、収率 13%) を得た。HPLC: Rt 7.76 分、99.6%、カラム: X-Bridge C18 (4.6×150) mm、5 μm; 移動相: A: 0.1% NH₃ の水溶液、B: ACN、流量: 1.2 mL/分。LCMS: 446.84 (M+H)、Rt 2.09 分、カラム: X-select CSH C18 (3.0×50) mm、2.5 μm。¹

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.40 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.76–7.69 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.48–5.42 (m, 1H), 1.69 (d, 3H)。

【0181】

実施例 I-19: (S)-4-メチル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

【化65】

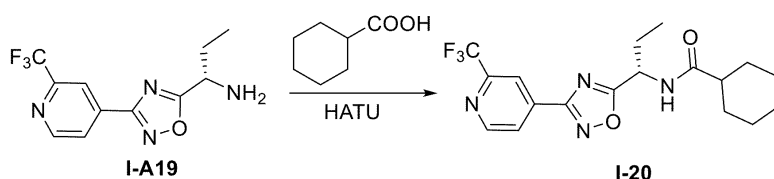


I-A23 (100 mg, 0.70 mmol) および I-A1 (217.89 mg, 0.84 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.37 mL, 2.11 mmol) および HATU (401.09 mg, 1.05 mmol) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を DCM (30 mL)、水 (15 mL) で希釈し、DCM (2 x 30 mL) で再度洗浄した。回収し、一つにまとめた有機層を飽和ブライン溶液 (20 mL) を使用して洗浄し、(Na₂SO₄) で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。次いで残留物を、20% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-19 (45 mg, 0.11 mmol, 収率 16%) を得た。HPLC: R_t 7.91 分、99.4%、カラム: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm、5 μm; 移動相: A: 0.1% NH₃ の水溶液、B: ACN、流量: 1.2 mL/分。LCMS: 383.05 (M+H)、R_t 2.09 分、カラム: X-select CSH C18 (3.0 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.05–8.98 (m, 1H), 8.64–8.55 (m, 1H), 8.29–8.23 (m, 2H), 5.30–5.16 (m, 1H), 2.4–2.2 (m, 1H), 1.78–1.67 (m, 3H), 1.60–1.51 (m, 3H), 1.48–1.44 (m, 3H), 1.35–1.30 (m, 2H), 0.92–0.81 (m, 3H)。注: 1H が観察されなかったが、溶媒ピーク下で融合された可能性がある。

【0182】

実施例 I-20: (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)シクロヘキサンカルボキサミド

【化66】



I-A19 (50 mg, 0.16 mmol) およびシクロヘキサンカルボン酸 (24.91 mg, 0.19 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、HATU (92.38 mg, 0.24 mmol)、次いで DIPEA (0.06 mL, 0.32 mmol) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合液を DCM (10 mL) で希釈し、水 (3 x 15 mL) で洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥させて残留物を得た。残留物を、4~4.5

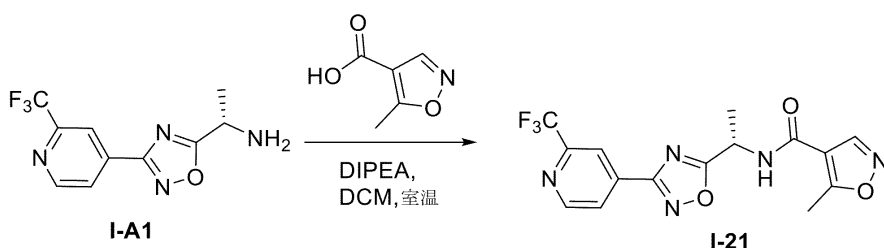
%の100～200シリカおよびEtOAcのヘキサン溶液を溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-20 (20 mg、0.05 mmol、収率32%)を得た。HPLC: Rt 9.63分、99.8%、カラム: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 383.12 (M+H)、Rt 2.14分、カラム: X-select CSH C18 (3.0 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.02 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.30–8.23 (m, 2H), 5.9–5.02 (m, 1H), 2.27–2.02 (m, 1H), 1.99–1.86 (m, 2H), 1.72–1.61 (m, 4H), 1.40–1.10 (m, 6H), 0.95 (t, 3H)。

10

【0183】

実施例I-21: (S)-5-メチル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)イソキサゾール-4-カルボキサミド

【化67】



20

5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸 (0.1 g、0.79 mmol) およびI-A1 (0.23 g、0.79 mmol) のDCM (20 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.27 mL、1.57 mmol) およびプロピルホスホン酸無水物 (0.47 mg、1.57 mmol) を0℃で加え、室温で6時間攪拌した。反応混合液をDCM (30 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を飽和ブライン溶液 (30 mL) を使用して洗浄し、分離させ、(MgSO₄) で乾燥および蒸発させて、残留物を得た。次いで残留物を、50% EtOAcのヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-21 (45 mg、0.12 mmol、収率15%)を得た。HPLC: Rt 7.97分、98.7%、カラム: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液、B: アセトニトリル (95:05)、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 368.10 (M+H)、Rt 1.96分、カラム: X-select CSH (3.0 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (d, 1H), 9.05–8.95 (m, 2H), 8.31–8.24 (m, 2H), 5.52–5.40 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.75–1.58 (m, 3H)。キラル法: Rt 5.48分、98.9%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH + 0.1% NH₃、勾配: 5分間で10～40% B、9分まで40% Bを維持。10分で40～10% B。12分まで10% Bを維持。波長: 270 nm、流量: 3 mL/分。

30

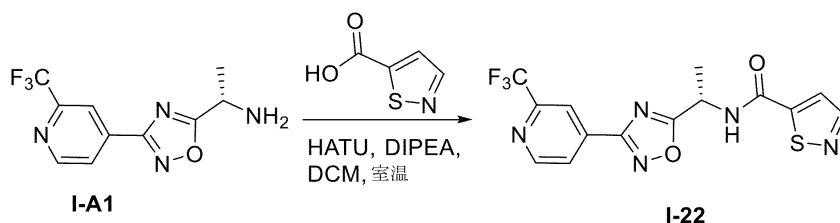
【0184】

実施例I-22: (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)イソチアゾール-5-カルボキサミド

40

50

【化 6 8】

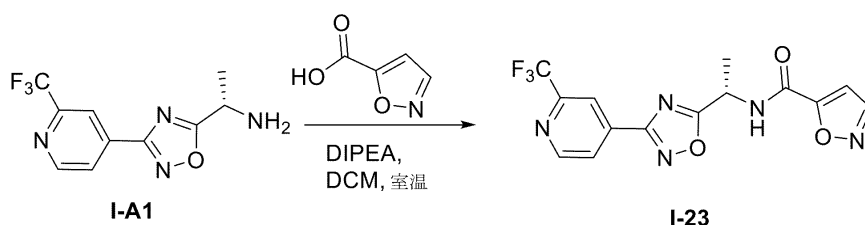


イソチアゾール-5-カルボン酸 (52.59 mg、0.41 mmol) および I-A1 (0.1 g、0.34 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.12 mL、0.68 mmol) および HATU (193.56 mg、0.51 mmol) を室温に加え、2 時間攪拌した。反応混合液を DCM (2 x 100 mL) および水 (100 mL) で希釈した。一つにまとめた有機層を分離させ、(Na₂SO₄) で乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。次いで残留物を、30~80% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-22 (55 mg、0.14 mmol、収率 43%) を得た。HPLC: Rt 8.02 分、99.5%、カラム: X-Select-CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FA の水溶液: アセトニトリル (95:05)、B: アセトニトリル、流量: 1.0 mL/分 LCMS: 369.90 (M+H)、Rt 1.89 分、カラム: X-select CSH C18 (3.0 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.73 (d, 1H), 9.04–8.98 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.32–8.24 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 5.55–5.47 (m, 1H), 1.72 (d, 3H)。キラル法: Rt 4.83 分、98.4%、SFC カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH + 0.1% NH₃、勾配: 5 分間で 35~50% B、9 分まで 50% B を維持。10 分で 50~35% B。12 分まで 35% B を維持。波長: 272 nm、流量: 3 mL/分。

【0185】

実施例 I-23: (S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)イソキサゾール-5-カルボキサミド

【化 6 9】



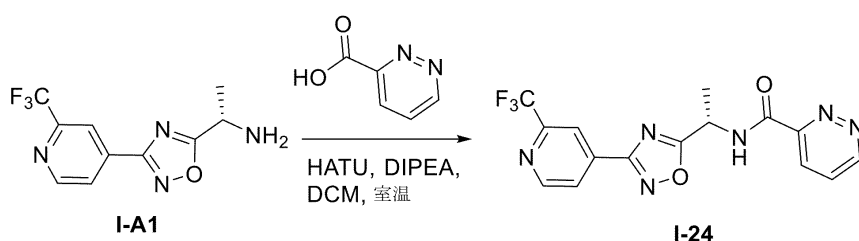
イソキサゾール-5-カルボン酸 (0.06 g、0.53 mmol) および I-A1 (0.16 g、0.53 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.06 mmol) およびプロパンホスホン酸無水物 (0.34 g、1.06 mmol) を 0℃ で加え、得られた反応を室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を DCM (20 mL) および水 (10 mL) で希釈した。有機層を飽和ブライン溶液 (10 mL) を用いて洗浄し、分離させ、(MgSO₄) で乾燥および蒸発させて、残留物を得た。次いで残留物を、30% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-23 (120 mg、0.33 mmol、収率 63%) を得た。HPLC: Rt 7.94 分、99.6%、カラム: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FA の水溶液、B: アセトニトリル (95:05)、流量: 1.0 mL/分 LCMS:

353.07 (M+H)、Rt 1.82分、カラム：X-select CSH C18 (3.0x50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 9.85 (d, 1H), 9.05–8.98 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.31–8.23 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.56–5.48 (m, 1H), 1.71 (d, 3H)。キラル法：Rt 6.40分、100%、SFCカラム：DIACEL CHIRALPAK-IG (250x4.6mm、5 μm)、移動相：A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配：5分間で10~40% B、9分まで40% Bを維持。10分で40~10% B。12分まで10% Bを維持。波長：270 nm、流量：3 mL/分。

【0186】

実施例 I-24：(S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピリダジン-3-カルボキサミド

【化70】



ピリダジン-3-カルボン酸 (0.06 g、0.48 mmol) および I-A1 (0.14 g、0.48 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.17 mL、0.97 mmol) および HATU (0.22 g、0.58 mmol) を 0℃ で加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を DCM (20 mL) および水 (10 mL) で希釈した。有機層を飽和ブライン溶液 (10 mL) を用いて洗浄し、分離させ、(MgSO₄) で乾燥および蒸発させて、残留物を得た。次いで残留物を、30% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、分画物を蒸発させて、固形物として、I-24 (110 mg、0.29 mmol、収率 61%) を得た。HPLC：Rt 7.54 分、98.9%、カラム：X-Select CSH C18 (4.6x150) mm、5 μm、移動相：A：0.1% FA の水溶液、B：アセトニトリル (95：05)、流量：1.0 mL/分。LCMS：365.15 (M+H)、Rt 1.77 分、カラム：X-select CSH C18 (3.0x50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.17 (d, 1H), 9.48–9.42 (m, 1H), 9.04–8.92 (m, 1H), 8.31–8.15 (m, 3H), 7.99–7.91 (m, 1H), 5.65–5.58 (m, 1H), 1.77 (d, 3H)。キラル法：Rt 5.31 分、98.14%、SFCカラム：DIACEL CHIRALPAK-IG (250x4.6mm、5 μm)、移動相：A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配：5分間で35~50% B、9分まで50% Bを維持。10分で50~35% B。12分まで35% Bを維持。波長：270 nm、流量：3 mL/分。

【0187】

実施例 I-25：(S)-6-(トリフルオロメチル)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

10

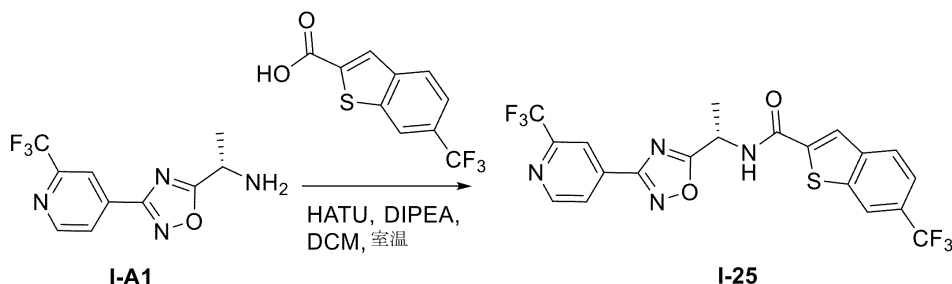
20

30

40

50

【化 7 1】



6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(100.27mg、0.41mmol)およびI-A1(100mg、0.34mmol)のDCM(3mL)の攪拌溶液に、DIPEA(0.18mL、1.02mmol)およびHATU(193.56mg、0.51mmol)を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液をDCMで希釈し、有機層を水(3×3mL)で洗浄した。有機層を分離させ、(Na₂SO₄)上で乾燥させ、ろ過および濃縮して、残留物を得た。残留物を、20~25% EtOAcのヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-25(70mg、0.14mmol、収率42%)を得た。HPLC: Rt 9.69分、99.7%、カラム: X-Select-CSH C18(4.6×150)mm、3.5μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: アセトニトリル(95:05)、B: アセトニトリル、流量: 1.0mL/分 LCMS: 487.10(M+H)、Rt 2.21分、カラム: X-select CSH C18(3.0×50)mm、2.5μm。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.75(d, 1H), 9.04-8.97(m, 1H), 8.59(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.29-8.27(m, 2H), 8.25-8.18(m, 1H), 7.79-7.71(m, 1H), 5.58-5.49(m, 1H), 1.73(d, 3H)。キラル法: Rt 5.36分、100%、SFCカラム: DIACEL CHIRALPAK-IG(250×4.6mm、5μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃、勾配: 5分間で10~40% B、9分まで40% Bを維持。10分で40~10% B。12分まで10% Bを維持。波長: 275nm、流量: 3mL/分。

【0188】

実施例I-26: トランス-4-メチル-N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

【化 7 2】



I-A24(57.9mg、0.41mmol)およびI-A1(HCl塩)(0.1g、0.34mmol)のDCM(10mL)の攪拌溶液に、DIPEA(0.12mL、0.68mmol)およびHATU(193.6mg、0.51mmol)を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を水(100mL)を使用してクエンチし、DCM(100mL×2)で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを100~200シリカと、30~80% EtOAc/ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-26(30mg、0.078mmol、収率23%)を得た。HPLC: Rt 9.30分、99.5%、カラム: X-Select-CSH C18(4.6×150)mm

m、3.5 μ m、移動相：A：0.1% FAの水溶液：ACN（95：05）、B：ACN、流量：1.0 mL／分。LCMS：382.7（M+H）、Rt 2.18分、カラム：X-select CSH C18（3×50）mm、2.5 μ m。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）： δ 9.00（d，1H），8.61（d，1H），8.26–8.22（m，2H），5.21（d，1H），2.16–2.08（m，1H），1.78–1.63（m，4H），1.54（d，3H），1.40–1.25（m，3H），0.97–0.81（m，5H）。キラル法：Rt 6.85分、100%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG（250×4.6mm、5 μ m）、移動相：A）n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B）DCM：MeOH（1：1）、アイソクラティック：20% B、波長：225 nm、流量：1.0 mL／分。
【0189】

10

実施例I-29：（S）-N-（1-（3-（2-シクロプロピルピリジン-4-イル）-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）エチル）-4-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド
【化73】



20

I-A24（64 mg、0.45 mmol）およびI-A27（HCl塩）（0.1 g、0.37 mmol）のDCM（2 mL）の攪拌溶液に、DIPEA（0.2 mL、1.12 mmol）およびHATU（213.8 mg、0.56 mmol）を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を 水を使用してクエンチし、DCMで希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて残留物を得て、これを分取HPLCにより精製して、固形物として、I-29（40 mg、0.11 mmol、収率30%）を得た。HPLC：Rt 8.81分、99.2%、カラム：X-Select CSH C18（4.6×150）mm、3.5 μ m、移動相：A：0.1% FAの水溶液：ACN（95：05）、B：ACN、流量：1.0 mL／分。LCMS：355.25（M+H）、Rt 2.05分、カラム：X-select CSH C18（3×50）mm、2.5 μ m。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 8.63–8.56（m，2H），7.83（s，1H），7.65–7.61（m，1H），5.22–5.16（m，1H），2.30–2.25（m，1H），2.16–2.06（m，1H），1.80–1.70（m，4H），1.53（d，3H），1.41–1.27（m，3H），1.06–0.81（m，9H）。キラル法：Rt 8.98分、100%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG（250×4.6mm、5 μ m）、移動相：A）n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B）DCM：MeOH（1：1）、アイソクラティック：20% B、波長：220 nm、流量：1.0 mL／分。

30

40

【0190】

実施例I-30：2-メチル-N-（（S）-1-（3-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）エチル）シクロペンタン-1-カルボキサミド
【化74】



50

I-A28 (52 mg、0.41 mmol) および I-A1 (HCl 塩) (0.1 g、0.34 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) および HATU (193.6 mg、0.51 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を 水 (2 mL x 3) を使用してクエンチし、DCMで希釈した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて混合物を得て、これを5%酢酸エチルのヘキサン溶液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-30 (45 mg、0.12 mmol、収率36%) を得た。HPLC: Rt 8.99分、99.7%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 369 (M+H)、Rt 2.09分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.78–8.72 (m, 1H), 8.30–8.22 (m, 2H), 5.28–5.22 (m, 1H), 2.22–2.11 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 1H), 1.86–1.80 (m, 2H), 1.75–1.53 (m, 6H), 1.16–1.10 (m, 1H), 1.04–0.96 (m, 3H)。

【0191】

実施例 I-32: (S)-1-シアノ-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化75】



I-A29 (43 mg、0.39 mmol) および I-A1 (HCl 塩) (0.11 g、0.34 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.2 mL、1.16 mmol) および HATU (220.9 mg、0.58 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を 水を使用してクエンチし、DCMで希釈した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを6%酢酸エチルのヘキサン溶液を溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-32 (25 mg、0.068 mmol、収率17%) を得た。HPLC: Rt 7.94分、95.5%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 352 (M+H)、Rt 1.93分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10–9.06 (m, 1H), 9.04–9.00 (m, 1H), 8.30–8.26 (m, 2H), 5.35–5.30 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 5H), 1.58–1.54 (m, 2H)。キラル法: Rt 5.36分、99.7%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 50% B、波長: 225 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0192】

実施例 I-33: (S)-1-メチル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

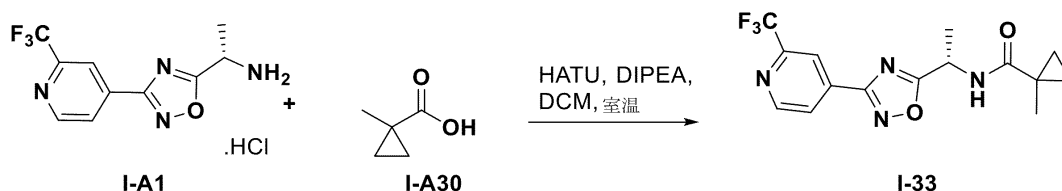
20

30

40

50

【化 7 6】



I-A30 (41 mg、0.41 mmol) および I-A1 (HCl 塩) (0.1 g、0.34 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.12 mL、0.68 mmol) および HATU (193.6 mg、0.51 mmol) を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を 水 (100 mL) を使用してクエンチし、DCM (2 x 100 mL) で希釈した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを 30~80% 酢酸エチルのヘキサン溶液を溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-33 (20 mg、0.058 mmol、収率 17%) を得た。HPLC: Rt 8.41 分、99.6%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% FA の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 341.3 (M+H)、Rt 1.97 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05–8.98 (m, 1H), 8.33–8.24 (m, 3H), 5.30–5.24 (m, 1H), 1.60 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.00–0.95 (m, 2H), 0.60–0.55 (m, 2H)。キラル法: Rt 6.9 分、96.1%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 225 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0193】

実施例 I-34: (R)-6-オキソ-N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピペリジン-2-カルボキサミド

【化 7 7】



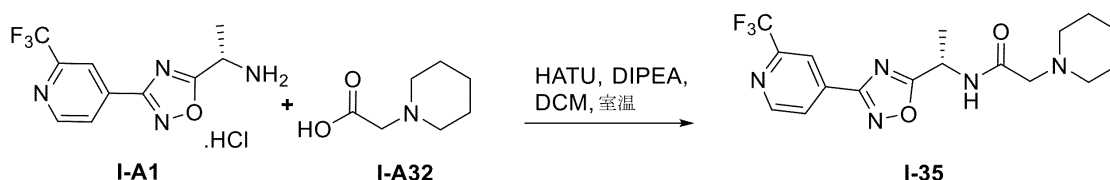
I-A31 (58.3 mg、0.41 mmol) および I-A1 (HCl 塩) (0.1 g、0.34 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.12 mL、0.68 mmol) および HATU (193.6 mg、0.51 mmol) を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を 水 (100 mL) を使用してクエンチし、DCM (100 mL x 2) で希釈した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを 30~80% 酢酸エチルのヘキサン溶液を溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-34 (15 mg、0.039 mmol、収率 11%) を得た。HPLC: Rt 8.97 分、99.6%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% FA の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 384.3 (M+H)、Rt 1.68 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.30–8.22 (m, 2H), 7.60–7.56 (m, 1H), 5.33–5.28 (m, 1H), 3.98–3.92 (

m, 1H), 2.14 (t, 2H), 1.86–1.57 (m, 7H)。キラル法: Rt 10.65分、93.4%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 50% B、波長: 227nm、流量: 1.0mL/分。

【0194】

実施例I-35. (S)-2-(ピペリジン-1-イル)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)アセトアミド

【化78】



I-A32 (58.3mg, 0.41mmol) および I-A1 (HCl 塩) (0.1g、0.34mmol) の DCM (10mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.12mL、0.68mmol) および HATU (193.6mg, 0.51mmol) を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を 水 (100mL) を使用してクエンチし、DCM (100mL × 2) で希釈した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを30~80%酢酸エチルのヘキサン溶液を溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-35 (10mg、0.026mmol、収率8%) を得た。HPLC: Rt 5.13分、99%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm、3.5μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 384.5 (M+H)、Rt 1.35分、カラム: X-select CSH C18 (3 × 50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.28–8.24 (m, 2H), 5.36–5.28 (m, 1H), 3.04–2.88 (m, 2H), 2.49–2.35 (m, 4H), 1.64–1.50 (m, 7H), 1.42–1.34 (m, 2H)。キラル法: Rt 6.98分、95.6%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 270nm、流量: 1.0mL/分。

【0195】

実施例I-36: シス-4-メチル-N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

【化79】



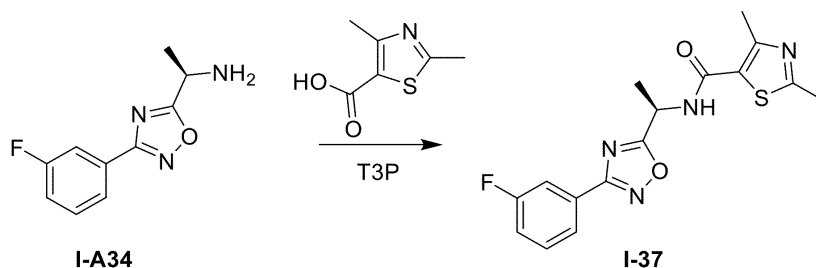
I-A33 (58.7mg, 0.41mmol) および I-A1 (HCl 塩) (0.1g、0.34mmol) の DCM (10mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.12mL、0.69mmol) および HATU (196.2mg, 0.52mmol) を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を 水 (100mL) を用いてクエンチし、DCM

(100 mL x 2) で希釈した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて残留物を得て、これを100~200シリカと、30~80% EtOAc/ヘキサン溶出液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して残留物を得て、これをさらにキラルカラム上に展開させたHPLC法を使用して分離し、固形物として、シス-異性体のI-36 (10 mg、0.026 mmol、収率7%)を得た。HPLC: Rt 9.39分、99.5%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% FAの水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 383.35 (M+H)、Rt 2.10分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.29-8.23 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.65-1.39 (m, 8H), 1.36-1.32 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)。キラル法: Rt 7.07分、100%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 225 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0196】

実施例I-37: (R)-N-(1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-2,4-ジメチルチアゾール-5-カルボキサミド

【化80】



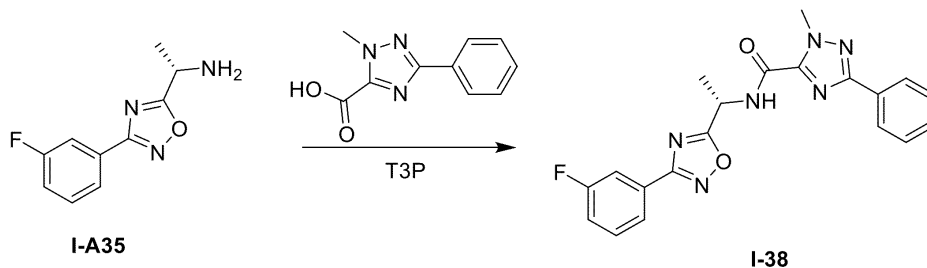
(R)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (200 mg、0.97 mmol) のTHF (5 mL) の攪拌溶液に、2,4-ジメチルチアゾール-5-カルボン酸 (187 mg、1.19 mmol)、次いでT3P (酢酸エチル中、50%、1.72 mL、2.9 mmol) およびEt₃N (0.4 mL、2.9 mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、35% EtOAc/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-37 (75 mg、0.21 mmol、収率22%)を得た。HPLC: Rt 3.89分、98.6%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量: 2.0 mL/分。LCMS: 347.1 (M+H)、Rt 2.05分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分 キラル法: Rt 2.84分、SFCカラム: YMC Cellulose-SC; 移動相: 70:30 (A:B)、A=液体CO₂、B=メタノール、流量: 3.0 mL/分、波長: 210 nm。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73 (s

, 3 H), 1.76 (d, 3 H)。

【0197】

実施例 I-38: (S)-N-(1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-1-メチル-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【化81】

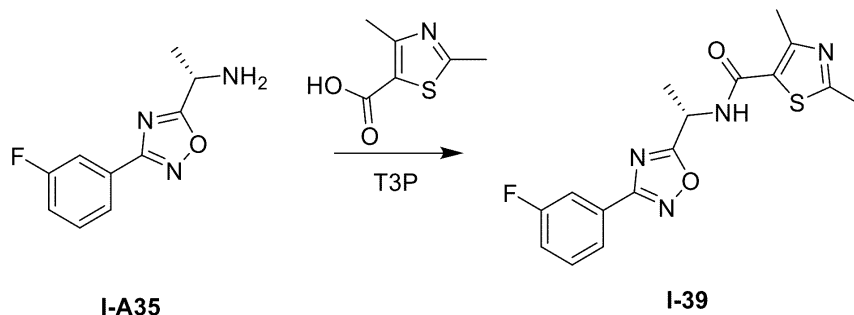


(S)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (150 mg、0.72 mmol) の THF (5 mL) の攪拌溶液に、1-メチル-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸 (161 mg、0.80 mmol)、次いで T3P (酢酸エチル中、50%、1.29 mL、2.17 mmol) および Et₃N (0.3 mL、2.17 mmol) を窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、35% EtOAc/PE を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-38 (35 mg、0.086 mmol、収率 11%) を得た。HPLC: Rt 5.30 分、96.8%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFA の水溶液、B: 0.1% TFA の ACN 溶液、流量: 2.0 mL/分。LCMS: 393.1 (M+H)、Rt 2.71 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。キラル法: Rt 2.36 分、SFC カラム: YMC Cellulose-SC; 移動相: 70:30 (A:B)、A = 液体 CO₂、B = メタノール、流量: 3.0 mL/分、波長: 210 nm。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14–8.11 (m, 2 H), 8.03 (d, 1 H), 7.93–7.91 (m, 1 H), 7.84–7.81 (m, 1 H), 7.51–7.44 (m, 4 H), 7.26–7.21 (m, 1 H), 5.67–5.60 (m, 1 H), 4.34 (s, 3 H), 1.85 (d, 3 H)。

【0198】

実施例 I-39: (S)-N-(1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-2,4-ジメチルチアゾール-5-カルボキサミド

【化82】



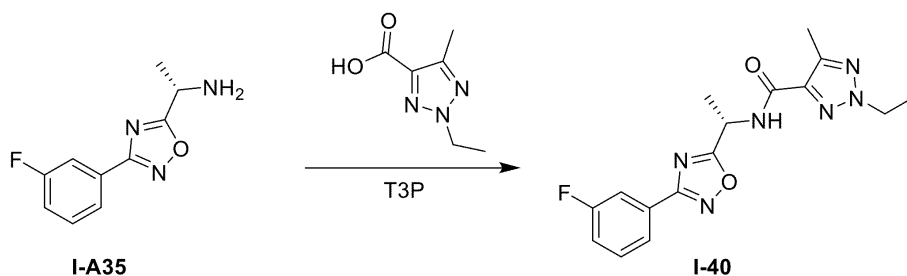
(S)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イ

ル) エタン-1-アミン (170 mg、0.82 mmol) の THF (5 mL) の攪拌溶液に、2,4-ジメチルチアゾール-5-カルボン酸 (159 mg、1.01 mmol)、次いで T3P (酢酸エチル中、50%、1.47 mL、2.46 mmol) および Et₃N (0.34 mL、2.46 mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、35% EtOAc/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-39 (110 mg、0.31 mmol、収率37%)を得た。HPLC: Rt 3.89分、98.0%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量: 2.0 mL/分。LCMS: 347.0 (M+H)、Rt 2.05分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm。移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分 キラル法: Rt 2.29分、SFCカラム: YMC Cellulose-SC; 移動相: 70:30 (A:B)、A=液体CO₂、B=メタノール、流量: 3.0 mL/分、波長: 210 nm。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.76 (d, 3H)。

【0199】

実施例 I-40: (S)-2-エチル-N-(1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-5-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【化83】



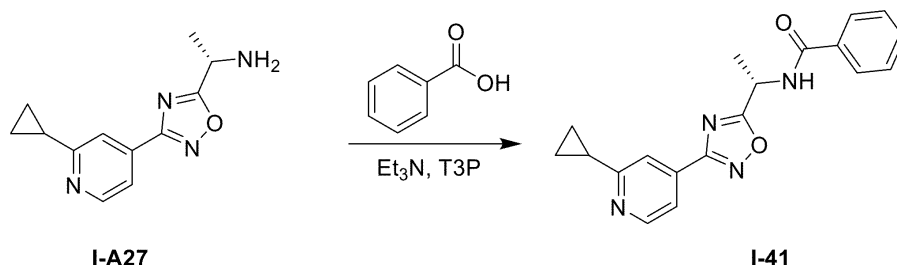
(S)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (200 mg、0.97 mmol) の THF (5 mL) の攪拌溶液に、2-エチル-5-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (187 mg、1.21 mmol)、次いで T3P (酢酸エチル中、50%、1.72 mL、2.9 mmol) および Et₃N (0.4 mL、2.9 mmol) を窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、35% EtOAc/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-40 (175 mg、0.49 mmol、収率51%)を得た。HPLC: Rt 4.55分、98.7%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量: 2.0 mL/分。LCMS: 345.1 (M+H)、Rt 2.36分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分 キラル法: Rt 1.79分、SFCカラム: YMC Cellulose-SC; 移動相: 70:3

0 (A : B)、A = 液体CO₂、B = メタノール、流量 : 3.0 mL / 分、波長 : 210 nm。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.92–7.89 (m, 1H), 7.83–7.80 (m, 1H), 7.50–7.45 (m, 1H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 5.70–5.62 (m, 1H), 4.45 (q, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.78 (d, 3H), 1.61 (t, 3H)。

【0200】

実施例 I-41 : (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド

【化84】



(S)-1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (100 mg、0.43 mmol) の THF (8.0 mL) の攪拌溶液に、安息香酸 (84 mg、0.69 mmol)、次いで Et₃N (0.18 mL、1.3 mmol) および T3P (酢酸エチル中、50%、0.8 mL、1.3 mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-41 (75 mg、0.22 mmol、収率 50%) を得た。分取 HPLC 法 : R_t 12.5、カラム : X-Bridge (150 x 19 mm)、5.0 μm、移動相 : 水 / アセトニトリル中 0.1% TFA、流量 : 15.0 mL / 分。HPLC : R_t 2.75 分、98.4%、カラム : X-Bridge C8 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相 : A : 0.1% TFA の水溶液、B : 0.1% TFA の ACN 溶液、流量 : 2.0 mL / 分。LCMS : 335.1 (M+H)、R_t 1.90 分、カラム : ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相 : A : 0.1% HCOOH の水溶液 : ACN (95 : 5)、B : ACN、流量 : 1.5 mL / 分。キラル法 : R_t 2.23 分、SFC カラム : YMC Amylose-C ; 移動相 : 60 : 40 (A : B)、A = 液体 CO₂、B = 0.5% イソプロピルアミンのメタノール溶液、流量 : 3.0 mL / 分、波長 : 210 nm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.28 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.61–7.49 (m, 3H), 5.51–5.47 (m, 1H), 2.33–2.26 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.01–0.97 (m, 4H)。

【0201】

実施例 I-42 : (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-2-フェニルアセトアミド

10

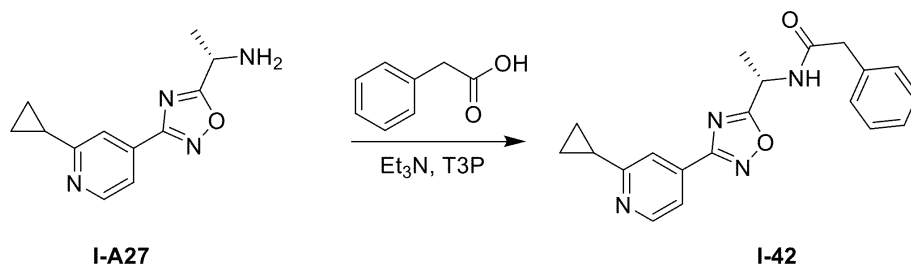
20

30

40

50

【化 8 5】

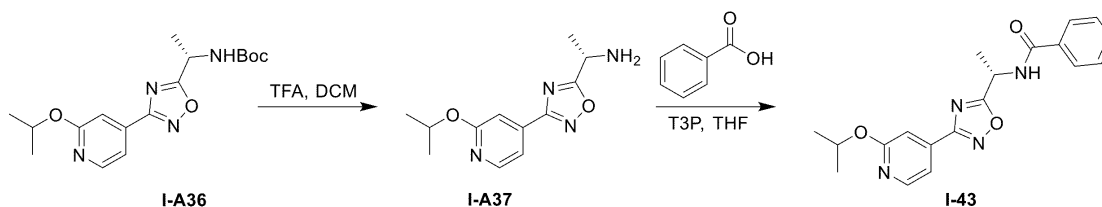


(S)-1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン(100mg、0.43mmol)のTHF(8.0mL)の攪拌溶液に、2-フェニル酢酸(84mg、0.62mmol)、次いでEt₃N(0.18mL、1.3mmol)およびT3P(酢酸エチル中、50%、0.8mL、1.3mmol)を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製し、固形物として、I-42(92mg、0.26mmol、収率60%)を得た。分取HPLC方法：R_t 12.3；カラム：X-Bridge(150×19mm)、5.0μm、移動相：水/アセトニトリル中0.1%TFA、流量：15.0mL/分。HPLC：R_t 5.39分、99.6%、カラム：X-Bridge C8(50×4.6)mm、3.5μm、移動相：A：10mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B：ACN、流量：1.0mL/分。LCMS：349.0(M+H)、R_t 1.76分、カラム：ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm)、3.5μm、移動相：A：0.1% HCOOHの水溶液、B：0.1% HCOOHのACN溶液、流量：1.5mL/分。キラル法：R_t 1.71分、SFCカラム：YMC Amylose-SA；移動相：60：40(A：B)、A=液体CO₂、B=0.5%イソプロピルアミンのメタノール溶液、流量：4.0mL/分、波長：210nm。¹H NMR(400MHz, CD₃OD)：8.53(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.36-7.26(m, 5H), 5.35-5.31(m, 1H), 3.66-3.58(m, 2H), 2.23-2.19(m, 1H), 1.67(d, 3H), 1.13-1.03(m, 4H)。

【0202】

実施例I-43：(S)-N-(1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド

【化 8 6】



I-A37：(S)-1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン
tert-ブチル(S)-(1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩(580mg、1.66mmol)のDCM(10.0mL)の攪拌溶液に、TFA(2.43mL)を窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、3時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、氷水(30mL)で処理した。混合液を10%のNaHCO₃溶液(10.0mL)で処理し、DCM(2×30mL)で抽出した。有機層をブライン(50

mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、I-A37 (350 mg) を得た。化合物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0203】

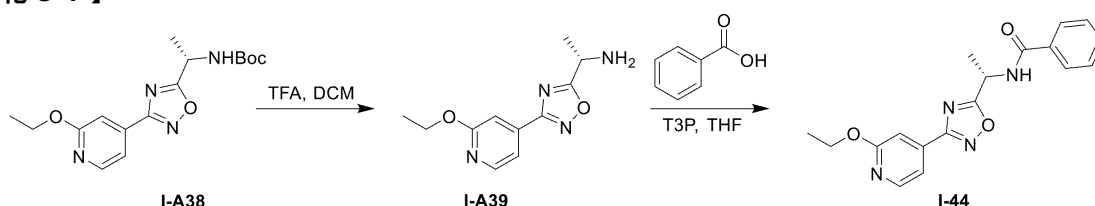
I-43: (S)-N-(1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド

I-A37 (160 mg, 0.64 mmol) の THF (5.0 mL) の攪拌溶液に、安息香酸 (78 mg, 0.64 mmol)、次いで TEA (0.27 mL, 1.92 mmol) および T3P (酢酸エチル中、50%、1.14 mL, 1.92 mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、3時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-43 (110 mg, 0.31 mmol, 収率 48%) を得た。分取 HPLC 方法: Rt 9.75、カラム: X-Bridge C-18 (150 x 19 mm)、5.0 μm 、移動相: 水/アセトニトリル中 0.1% TFA、流量: 15.0 mL/分。HPLC: Rt 4.55 分、99.1%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6) mm、3.5 μm 、移動相: A: 0.1% TFA の水溶液、B: ACN、流量: 2.0 mL/分。LCMS: 353.2 (M+H)、Rt 2.33 分、カラム: Zorbax Eclipse Plus C-18 (50 x 2.1 mm)、1.8 μm 。移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 0.8 mL/分。キラル法: Rt 2.66 分、SFC カラム: Lux C3; 移動相: 85:15 (A:B)、A=液体 CO_2 、B=メタノール、流量: 3.0 mL/分、波長: 210 nm。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.27 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.61-7.46 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 5.50-5.47 (m, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.32 (d, 6H)。

【0204】

実施例 I-44: (S)-N-(1-(3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド

【化87】



I-A39: (S)-1-(3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン

tert-ブチル (S)-((1-(3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩 (800 mg, 2.39 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、TFA (3.45 mL) を窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、3時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、氷水 (20 mL) で処理した。混合液を 10% NaHCO_3 溶液 (20 mL) で処理し、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、I-A39 (380 mg) を得た。残留物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0205】

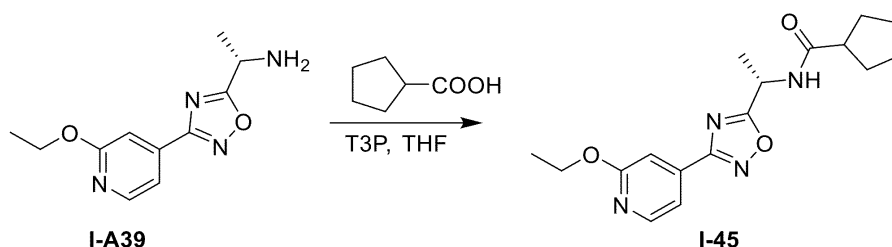
I-44: (S)-N-(1-(3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド

I-A39 (150 mg, 0.64 mmol) の THF (5.0 mL) の攪拌溶液に、安息香酸 (78 mg, 0.64 mmol)、次いで TEA (0.27 mL, 1.92 mmol)

l) および T3P (酢酸エチル中、50%、1.14 mL、1.92 mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、5時間攪拌した。反応混合液を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-44 (152 mg、0.45 mmol、収率 70%) を得た。分取 HPLC 方法: Rt 11.82、カラム: Sunfire C18 (150 x 19 mm)、5.0 μm。移動相: 水 / アセトニトリル中 0.1% TFA、流量: 15.0 mL / 分。HPLC: Rt 4.24 分、99.8%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFA の水溶液、B: ACN、流量: 2.0 mL / 分。LCMS: 339.1 (M+H)、Rt 2.27 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm。移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL / 分。キラル法: Rt 2.94 分、SFC カラム: Lux C3; 移動相: 85:15 (A:B)、A = 液体 CO₂、B = メタノール、流量: 3.0 mL / 分、波長: 210 nm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.61–7.50 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 5.50–5.46 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 1.69 (d, 3H), 1.34 (t, 3H)。

【0206】

実施例 I-45: (S)-N-(1-(3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロペンタンカルボキサミド
【化88】

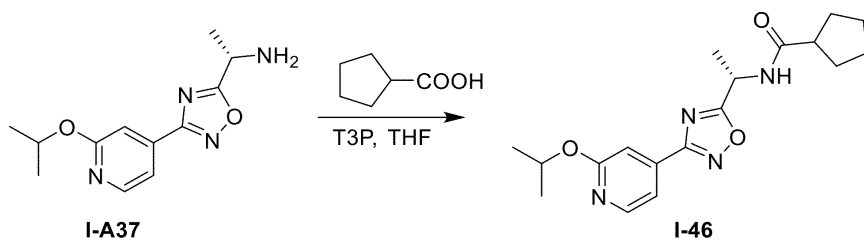


(S)-1-(3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (200 mg、0.85 mmol) の THF (5.0 mL) の攪拌溶液に、シクロペンタンカルボン酸 (97 mg、0.85 mmol)、次いで TEA (0.36 mL、2.56 mmol) および T3P (酢酸エチル中、50%、1.52 mL、2.56 mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、5時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-45 (238 mg、0.72 mmol、収率 84%) を得た。分取 HPLC 方法: Rt 12.25、カラム: Sunfire C18 (150 x 19 mm)、5.0 μm。移動相: 水 / アセトニトリル中 0.1% TFA、流量: 15.0 mL / 分。HPLC: Rt 4.20 分、99.8%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFA の水溶液、B: ACN、流量: 2.0 mL / 分。LCMS: 331.2 (M+H)、Rt 2.28 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL / 分。キラル法: Rt 1.51 分、SFC カラム: YMC Cellulose-SB; 移動相: 60:40 (A:B)、A = 液体 CO₂、B = 0.5% イソプロピルアミンのメタノール溶液、流量: 3.0 mL / 分、波長: 210 nm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.2

2.5.19 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 2.67–2.63 (m, 1H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.68–1.54 (m, 9H), 1.34 (t, 3H)。

【0207】

実施例 I-46: (S)-N-(1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロペンタン-カルボキサミド【化89】



(S)-1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (160 mg、0.64 mmol) の THF (5.0 mL) の攪拌溶液に、シクロペンタンカルボン酸 (73 mg、0.64 mmol)、次いで TEA (0.27 mL、1.92 mmol) および T3P (酢酸エチル中、50%、1.14 mL、1.92 mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、3時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-46 (134 mg、0.72 mmol、収率 61%) を得た。分取 HPLC 法: Rt 9.90、カラム: X-Bridge C-18 (150 x 19 mm)、5.0 μm、移動相: 水/アセトニトリル中 0.1% TFA、流量: 15.0 mL/分。HPLC: Rt 4.59 分、99.8%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFA の水溶液、B: 0.1% TFA の ACN 溶液、流量: 2.0 mL/分。LCMS: 345.0 (M+H)、Rt 2.47 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。キラル法: Rt 1.87 分、SFC カラム: Lux C3; 移動相: 85:15 (A:B)、A = 液体 CO₂、B = メタノール、流量: 3.0 mL/分、波長: 210 nm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.34–5.17 (m, 2H), 2.67–2.63 (m, 1H), 1.80–1.76 (m, 2H), 1.68–1.55 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0208】

実施例 I-47: N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

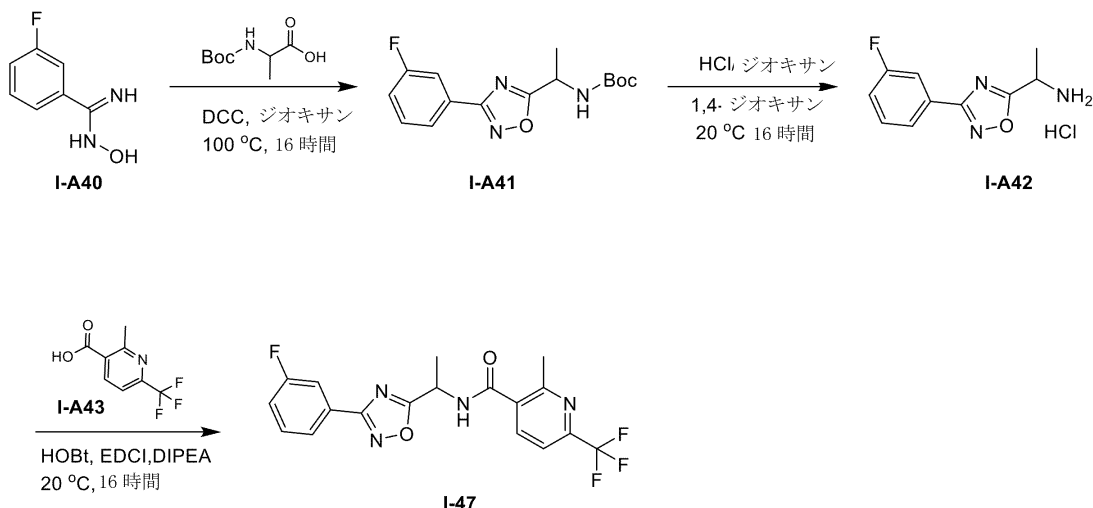
20

30

40

50

【化 90】



I-A41: tert-ブチル N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸塩
 3-フルオロ-N-ヒドロキシベンズアミジン (1.8 g、11.68 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (2.43 g、12.85 mmol)、および DCC (4.81 g、23.36 mmol) の 1,4-ジオキサン (30 mL) の混合液を、100 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を H₂O (25 mL) で希釈し、混合液を EtOAc (25 mL × 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過および濃縮して残留物を得た。残留物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc = 0% ~ 10% ~ 30%) によって精製し、油状物として、生成物 (3 g、8.26 mmol、収率 71%) を得た。LCMS R_t = 1.5 分のクロマトグラフィーで 0.91 分、5-95 AB、C₁₅H₁₉FN₃O₃ [M+H-*t*Bu] に対する MS ESI 計算値 252.1、実測値 251.8。

【0209】

I-A42: 1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エタンアミン; 塩酸塩
 tert-ブチル N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸塩 (3 g、9.76 mmol) の 1,4-ジオキサン (15 mL) の混合液に、4 M HCl/ジオキサン (20 mL) を加えた。混合液を、20 °C で 16 時間攪拌した。混合液を濃縮して、油状物として、残留物 (4 g、15.16 mmol) を得た。LCMS R_t = 1.5 分のクロマトグラフィーで 0.59 分、5-95 AB、C₁₀H₁₁FN₃O [M+H] に対する MS ESI 計算値 208.1、実測値 207.8。

【0210】

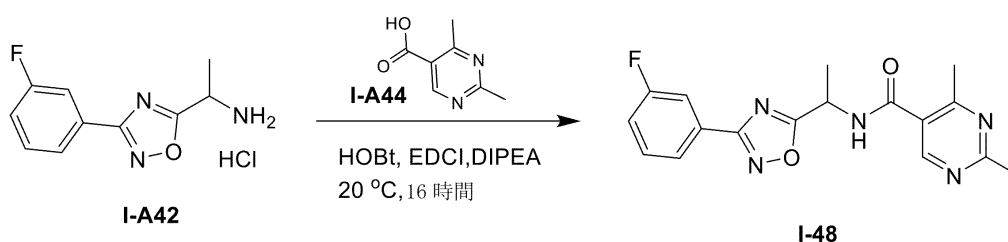
実施例 I-47: N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド
 2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (100 mg、0.49 mmol)、EDCI (186.91 mg、0.97 mmol) および DIPEA (0.26 mL、1.46 mmol)、HOBt (131.75 mg、0.97 mmol)、および 1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エタンアミン; 塩酸塩 (130.67 mg、0.54 mmol) の DCM (2 mL) の混合液を、20 °C で 16 時間攪拌した。残留物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水

Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC (Waters Xbridge (150mm×25mm、5 μm)、A=H₂O (10mM NH₄HCO₃) およびB=CH₃CN; 10分かけて40~70% B) によって精製して、固形物として、生成物 (58.6mg、0.15mmol、収率30%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=7.95 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.80 (d, 3H)。LCMS R_t=2分のクロマトグラフィーで1.25分、10-80AB、C₁₈H₁₅F₄N₄O₂ [M+H]⁺に対するMS ESI計算値395.1、実測値395.1。

10

[0211]

実施例I-48: N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-2,4-ジメチルピリミジン-5-カルボキサミド [化91]



20

2,4-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸 (100mg、0.66mmol)、EDCI (251.99mg、1.31mmol) およびDIPEA (0.34mL、1.97mmol)、HOBT (177.63mg、1.31mmol)、および1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エタンアミン塩酸塩 (176.17mg、0.72mmol) のDCM (2mL) の混合液を、20℃で16時間攪拌した。残留物を水 (20mL) で希釈し、DCM (20mL×2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (15mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC (Waters Xbridge (150mm×25mm、5 μm)、A=H₂O (10mM NH₄HCO₃) およびB=CH₃CN; 10分かけて22~52% B) によって精製して、固形物として、生成物 (63.7mg、0.19mmol、収率28%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.72 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.61 (br d, 1H), 5.70-5.58 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.79 (d, 3H)。LCMS R_t=2分のクロマトグラフィーで1.06分、10-80AB、C₁₇H₁₇FN₅O₂ [M+H]⁺に対するMS ESI計算値342.1、実測値342.1。

30

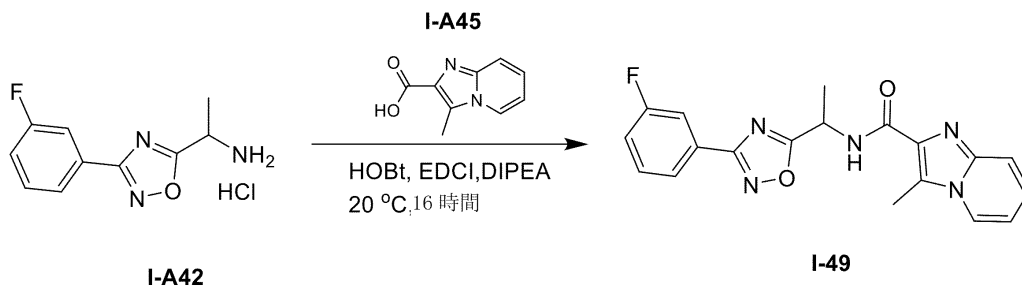
[0212]

実施例I-49: N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-3-メチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

40

50

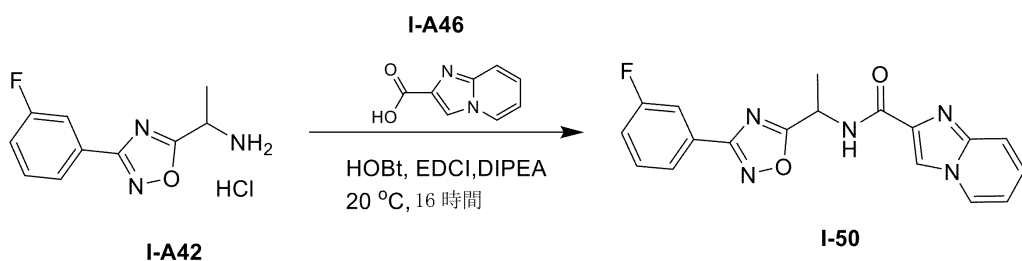
【化 9 2】



3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸 (100 mg、0.57 mmol)、EDCI (217.63 mg、1.14 mmol)、および DIPEA (0.3 mL、1.7 mmol)、HOBT (153.41 mg、1.14 mmol)、および 1-[3-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エタンアミン塩酸塩 (152.15 mg、0.62 mmol) の DCM (5 mL) の混合液を、20 °C で 16 時間攪拌した。混合液を水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過および濃縮して残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (Waters Xbridge 150 mm x 25 mm、5 μm、移動相: A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) および B = MeCN; B%: 35% ~ 65%、10 分) によって精製して、固形物として、生成物 (14.7 mg、0.04 mmol、収率 7%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.09 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.81 (d, 3H)。LCMS R_t = 2 分のクロマトグラフィーで 1.06 分、10-80 AB、C₁₉H₁₇FN₅O₂ [M+H]⁺ に対する MS ESI 計算値 366.1、実測値 366.1。

【0213】

実施例 I-50: N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキサミド
【化 9 3】



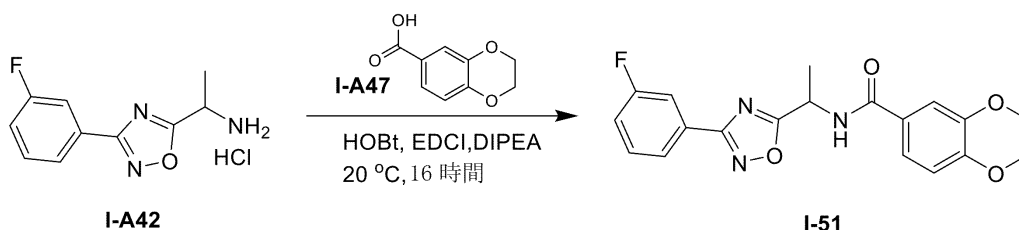
イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸 (100 mg、0.62 mmol)、EDCI (236.45 mg、1.23 mmol)、および DIPEA (0.32 mL、1.85 mmol)、HOBT (166.67 mg、1.23 mmol)、および 1-[3-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エタンアミン塩酸塩 (165.30 mg、0.68 mmol) の DCM (5 mL) の混合液を、20 °C で 16 時間攪拌した。混合液を水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過および濃縮して残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm、5 μm)、A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) および B = CH₃CN; 10 分かけて 30 ~ 60% B) によって精製して、固形物と

して、生成物（42.3mg、0.12mmol、収率19%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ_H =8.25–8.13（m, 2H）, 7.96（d, 1H）, 7.89（d, 1H）, 7.84–7.76（m, 1H）, 7.62（d, 1H）, 7.51–7.39（m, 1H）, 7.33–7.28（m, 1H）, 7.24–7.15（m, 1H）, 6.96–6.81（m, 1H）, 5.77–5.66（m, 1H）, 1.81（d, 3H）。LCMS R_t =2分のクロマトグラフィーで1.01分、10–80AB、C₁₈H₁₅FN₅O₂ [M+H]⁺に対するMS ESI計算値352.1、実測値352.1。

【0214】

実施例I-51：N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボキサミド

【化94】

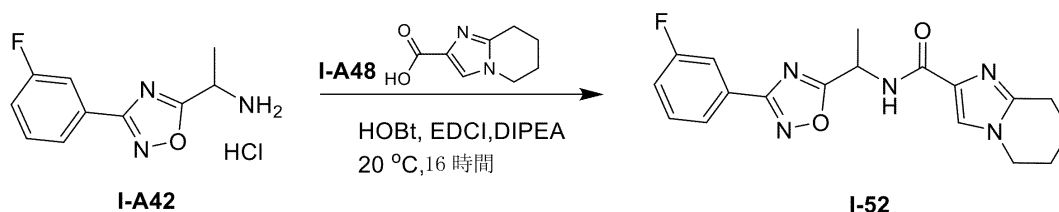


テトラリン-6-カルボン酸（100mg、0.57mmol）、EDCI（217.58mg、1.14mmol）、DIPEA（0.3mL、1.7mmol）、HOBT（153.37mg、1.14mmol）および1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エタンアミン塩酸塩（152.11mg、0.62mmol）のDCM（5mL）の混合液を、20℃で16時間攪拌した。残留物を水（20mL）で希釈し、DCM（20mL x 2）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（15mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC（Waters Xbridge（150mm x 25mm, 5μm）、A=H₂O（10mM NH₄HCO₃）およびB=CH₃CN；10分かけて35～65% B）によって精製して、固形物として、生成物（35.56mg、0.09mmol、収率16%）を得た。¹H NMR（400MHz CDCl₃） δ_H =7.88（d, 1H）, 7.83–7.72（m, 1H）, 7.51–7.43（m, 1H）, 7.41（d, 1H）, 7.39–7.33（m, 1H）, 7.25–7.18（m, 1H）, 6.94（d, 1H）, 6.67（br d, 1H）, 5.71–5.61（m, 1H）, 4.35–4.28（m, 4H）, 1.75（d, 3H）。LCMS R_t =2分のクロマトグラフィーで1.12分、10–80AB、C₁₉H₁₇FN₃O₄ [M+H]⁺に対するMS ESI計算値370.1、実測値369.9。

【0215】

実施例I-52：N-[1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

【化95】



2-エチル-1-プロピル-イミダゾール-4-カルボン酸（100mg、0.55mmol）

10

20

30

40

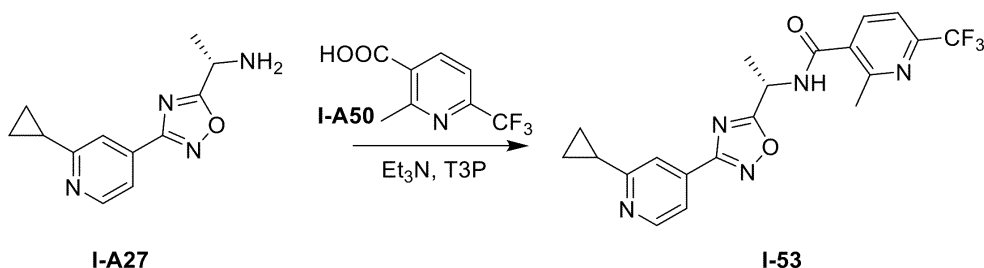
50

ol)、EDCI (210.41mg、1.1mmol)、およびDIPEA (0.29 mL、1.65mmol)、HOBt (148.32mg、1.1mmol)、および1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エタンアミン塩酸塩 (147.10mg、0.60mmol) のDCM (5mL) の混合液を、20℃で16時間攪拌した。残留物を水 (20mL) で希釈し、DCM (20mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (15mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm、5μm)、A=H₂O (10mM NH₄HCO₃) およびB=CH₃CN; 8分かけて35~58% B) によって精製して、生成物を得た。生成物を、分取HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm、5μm)、A=H₂O (10mM NH₄HCO₃) およびB=CH₃CN; 10分かけて30~60% B) によって精製して、固形物として、生成物 (2.3mg、6.5μmol、収率1%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.63 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 5.43-5.29 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.62 (d, 3H)。LCMS R_t=2分のクロマトグラフィーで0.95分、10-80AB、C₁₈H₁₉FN₅O₂ [M+H]⁺に対するMS ESI計算値356.1、実測値356.0。

【0216】

実施例I-53: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド

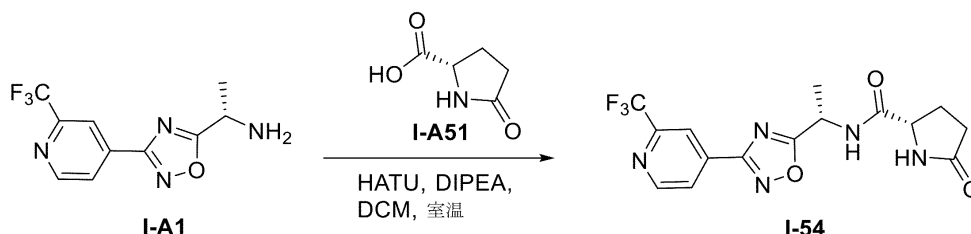
【化96】



(S)-1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (100mg、0.43mmol) のTHF (8.0mL) の攪拌溶液に、2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (126mg、0.62mmol)、次いでEt₃N (0.18mL、1.3mmol) およびT3P (酢酸エチル中、50%、0.8mL、1.3mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合液をゆっくりと室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を水 (20mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25mL) で抽出した。有機層をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製し、固形物として、I-53 (58mg、0.13mmol、収率31%) を得た。分取HPLC法: R_t 9.8、カラム: X-Select C-18 (150 x 19mm)、5.0μm、移動相: 水/アセトニトリル中0.1% TFA、流量: 15.0mL/分。HPLC: R_t 3.14分、99.1%、カラム: X-Bridge C8 (50 x 4.6) mm、3.5μm、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量: 2.0mL/分。LCMS: 418.1 (M+H)、R_t 2.15分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6mm)、3.5μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5mL/分。キラル法: R_t 1.46分、SFCカラム: YMC Cellulose-SB; 移動相: 60:40 (A:B)、A=液体CO₂、B=0.5%イソプロピルアミンの

メタノール溶液、流量：3.0 mL／分、波長：220 nm。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ_H = 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 5.59–5.57 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.79 (d, 3H), 1.11–1.06 (m, 4H)。
【0217】

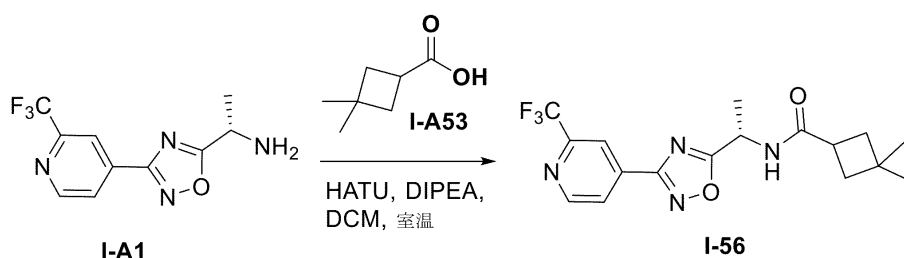
実施例 I-54 : (S)-5-オキソ-N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
【化97】



I-A51 (78.87 mg, 0.61 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.27 mL, 1.53 mmol) および HATU (290.34 mg, 0.76 mmol) を室温で加え、室温で10分間攪拌した。この溶液に、I-A1 (150 mg, 0.51 mmol) を加え、反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (10 mL x 2) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC により精製して、固形物として、I-54 (115 mg, 0.311 mmol, 収率 61%) を得た。HPLC : R_t 6.432 分、99.8%、カラム : X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相 : A : 0.1% ギ酸の水溶液 : ACN (95 : 05)、B : ACN、流量 : 1.0 mL／分 LCMS : 369.9 (M+H)、R_t 1.677 分、カラム : X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 7.86–7.84 (m, 1H), 5.31–5.27 (m, 1H), 4.12–4.06 (m, 1H), 2.33–2.29 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 2H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。キラル法 : R_t 10.681 分、94.7%、カラム : DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μm)、移動相 : A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM : MeOH (1 : 1)、アイソクラティック : 50% B、波長 : 225 nm、流量 : 1.0 mL／分。

【0218】

実施例 I-56 : (S)-3,3-ジメチル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロブタン-1-カルボキサミド
【化98】



I-A53 (104.39 mg, 0.81 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、

DIPEA (0.35 mL、2.04 mmol) および HATU (387.12 mg、1.02 mmol) を室温で加え、10 分間攪拌した。この溶液に、I-A1 (200 mg、0.68 mmol) を加え、反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を DCM (10 mL x 2) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、100~200 メッシュシリカ、および 30~35% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-56 (110 mg、0.29 mmol、収率 42%) を得た。HPLC: Rt 8.8 分、96%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 369 (M+H)、Rt 2.173 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 5.27–5.19 (m, 1H), 3.07–2.98 (m, 1H), 1.93–1.80 (m, 4H), 1.55 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。キラル法: Rt 7.29 分、95.1%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 20% B、波長: 270 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0219】

実施例 I-57: (S)-5-ブromo-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)チオフエン-2-カルボキサミドの合成

【化99】

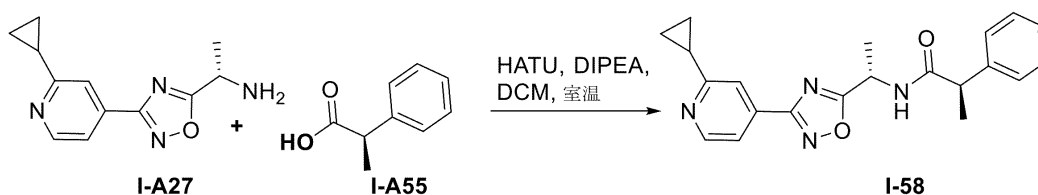


I-A54 (93.15 mg、0.45 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.2 mL、1.12 mmol) および HATU (213.83 mg、0.56 mmol) を室温で加え、10 分間攪拌した。得られた反応混合液に、(1S)-1-[3-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エタンアミン塩酸塩 (100 mg、0.37 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を DCM で希釈し、有機層を水 (2 x 3 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で完全に濃縮し、固形物として残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-57 (45 mg、0.10 mmol、収率 28%) を得た。HPLC: Rt 8.553 分、96.6%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分 LCMS: 419.10 (M+H)、Rt 2.03 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.36 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.86–7.84 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.45–5.40 (m, 1H), 2.33–2.25 (m, 1H), 1.67 (d, 3H), 1.04–0.96 (m, 4H)。キラル法: Rt 15.32 分、91.9%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 280 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0220】

実施例 I-58：(R)-N-((S)-1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-2-フェニルプロパンアミドの合成

【化100】

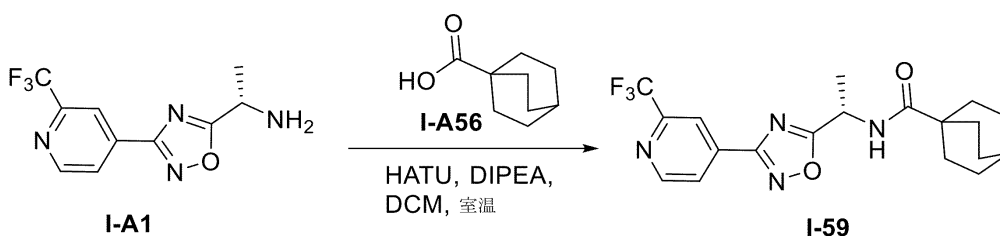


I-A27 (100 mg、0.43 mmol) および I-A55 (0.07 mL、0.52 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、HATU (247.69 mg、0.65 mmol) および DIPEA (0.15 mL、0.87 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (100 mL x 2) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾燥により残留物を得て、これをシリカゲル、および30~35% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-58 (30 mg、0.08 mmol、収率18%) を得た。HPLC: Rt 8.879 分、96.8%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 363 (M+H)、Rt 1.972 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.90 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.16-1.04 (m, 4H)。キラル法: Rt 7.961 分、98.4%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 293 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0221】

実施例 I-59：(S)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

【化101】



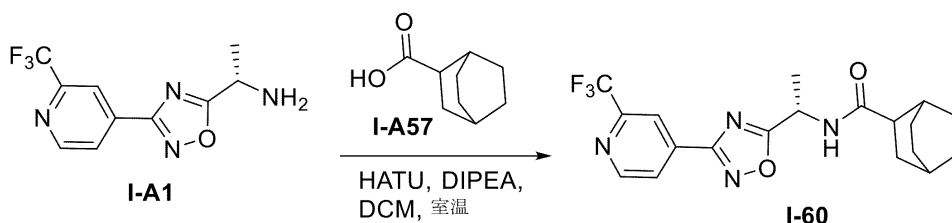
I-A1 (100 mg、0.39 mmol) および I-A56 (71.67 mg、0.46 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、HATU (220.89 mg、0.58 mmol) および DIPEA (0.13 mL、0.77 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (100 mL x 2) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、100~200メッシュシリカ、および25~

30% EtOAcのヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-59 (20mg、0.050mmol、収率13%)を得た。HPLC: Rt 9.522分、99.8%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6x150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分 LCMS: 394.90 (M+H)、Rt 2.202分、カラム: X-select CSH C18 (3x50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。キラル法: Rt 7.184分、94.4%、カラム: DIACEL CHIRALPA K-IG (250x4.6mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 225 nm、流量: 1.0mL/分。

【0222】

実施例 I-60: N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキサミドの合成

【化102】



I-A1 (100mg、0.39mmol) および I-A57 (71.67mg、0.46mmol) の DCM (10mL) の攪拌溶液に、HATU (220.89mg、0.58mmol) および DIPEA (0.13mL、0.77mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (100mL x 2) で希釈し、水 (100mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、100~200メッシュシリカ、および30~35% EtOAcのヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-60 (20mg、0.051mmol、収率13%)を得た。HPLC: Rt 9.647分、99.8%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6x150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 395.15 (M+H)、Rt 2.23分、カラム: X-select CSH C18 (3x50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.62-8.58 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 5.26-5.21 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 11H), 1.40-1.30 (m, 3H)。

【0223】

実施例 I-61: (S)-N-(1-(3-(2-(シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-4-メトキシベンズアミド

10

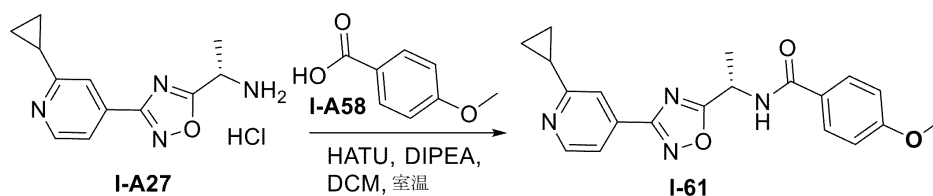
20

30

40

50

【化103】

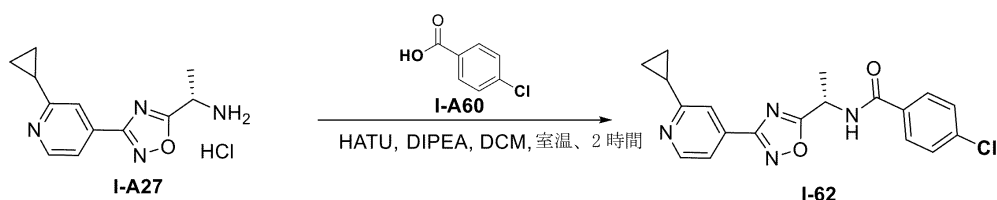


I-A27 (70. mg、0.26 mmol、HCl塩) および I-A58 (47.92 mg、0.31 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、HATU (149.68 mg、0.39 mmol) および DIPEA (0.09 mL、0.52 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。混合液を 水 (10 mL) を用いてクエンチし、DCM (50 mL x 2) で希釈した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、100~200 シリカ、および 30~80% EtOAc / ヘキサンを溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-61 (30 mg、0.078 mmol、収率 30%) を得た。HPLC: Rt 7.53 分、94.9%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL / 分。LCMS: 364.9 (M+H)、Rt 1.884 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法: Rt 17.184 分、99.8%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、-移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 25% B、波長: 254 nm、流量: 1.0 mL / 分

【0224】

実施例 I-62: (S)-4-クロロ-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド

【化104】



I-A27 HCl塩 (0.070 g、0.262 mmol) および I-A60 (0.049 g、0.312 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.090 mL、0.520 mmol)、次いで HATU (0.149 g、0.390 mmol) を室温で加え、2時間攪拌した。反応完了後、反応混合液を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、30~80% 酢酸エチルの n-ヘキサン溶液を用いた、100~200 メッシュサイズのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-62 (0.020 g、0.054 mmol、収率 21%) を得た。LCMS: 368.90 (M+H)、Rt = 2.036 分、カラム: Kinetex EVO-C18 (3.0 x 50 mm、2.6 μm)、移動相: A: 0.025% ギ酸、B: アセトニトリル、T/B%: 0.01 / 5、3 / 90、5 / 90、5.5 / 5、6 / 5、流量: 0.8 mL / 分 (勾配)。HPLC: Rt = 8

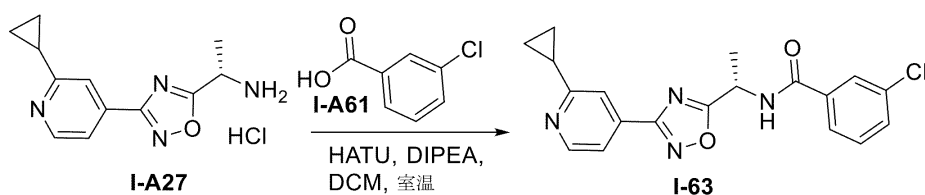
． 580分、97.0%、カラム：X-Select CSH C18 (150×4.6mm、3.5μm)；移動相：A：0.05%TFA：アセトニトリル (95：05)、B：アセトニトリル：0.05%TFA (95：05)、プログラム：T/B%：0.01/10、12/90、16/90。流量：1.0mL/分、希釈剤：アセトニトリル：水。キラルHPLC：R_t=7.184分、94.40%、カラム：CHIRAL PAK IG (250×4.6mm、5μm)；移動相：A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピル-アミンB) DCM：MeOH (1：1)、アイソクラティック：25% B、波長：292nm、流量：1.0mL/分。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。

10

【0225】

実施例I-63：3-クロロ-N-[(1S)-1-[3-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]ベンズアミド

【化105】



20

I-A27 HCl塩 (70. mg、0.26 mmol、HCl塩) およびI-A61 (49.31 mg、0.31 mmol) のDCM (10 mL) の攪拌溶液に、HATU (149.68 mg、0.39 mmol) およびDIPEA (0.09 mL、0.52 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を 水 (10 mL) を用いてクエンチし、DCM (50 mL x 2) で希釈した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、100~200シリカ、および30~80% EtOAc/ヘキサンを溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-63 (20 mg、0.05 mmol、収率20%) を得た。HPLC：R_t 8.671分、98.2%、カラム：X-Select CSH C18 (4.6×150) mm、5μm、移動相：A：0.1% ギ酸の水溶液：ACN (95：05)、B：ACN、流量：1.0mL/分。LCMS：368.9 (M+H)、R_t 2.054分、カラム：X-select CSH C18 (3×50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.41 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89–7.86 (m, 2H), 7.73–7.71 (m, 1H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 5.50–5.46 (m, 1H), 2.33–2.29 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.06–1.01 (m, 4H)。

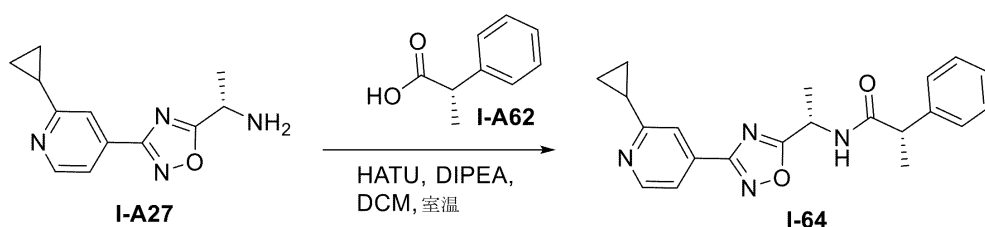
30

【0226】

実施例I-64：(2S)-N-[(1S)-1-[3-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-2-フェニルプロパンアミド

40

【化106】



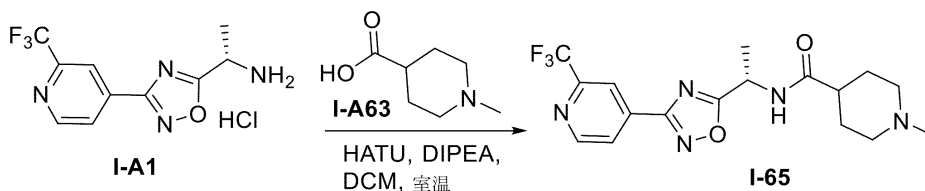
50

I-A27 (100. mg、0.37 mmol) および I-A62 (0.06 mL、0.45 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (213.83 mg、0.56 mmol) および DIPEA (0.2 mL、1.12 mmol) を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (3 mL) で希釈し、水 (2 x 3 mL) を使用してクエンチし、有機層を分離させた。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、rotavapor により蒸発させた。反応混合物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-64 (85 mg、0.23 mmol、収率 61%) を得た。HPLC: Rt 8.04 分、97.9%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 363.20 (M+H)、Rt 1.948 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.87 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.33–7.27 (m, 4H), 7.25–7.22 (m, 1H), 5.25–5.21 (m, 1H), 3.73–3.68 (m, 1H), 2.27–2.22 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.04–0.96 (m, 4H)。

【0227】

実施例 I-65: (S)-1-メチル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化107】



化合物 I-A1 (100 mg、0.34 mmol、HCl 塩) および I-A63 (0.06 mL、0.41 mmol) の DCM (3 mL) の攪拌溶液に、HATU (193.6 mg、0.51 mmol) および DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (3 mL) で希釈し、水 (2 x 3 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取 HPLC を使用して精製し、I-65 (40 mg、0.103 mmol、収率 30%) を得た。HPLC: Rt 8.610 分、98.7%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 384.05 (M+H)、Rt 1.635 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法: Rt 7.133 分、97.4%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン B) IPA、アイソクラティック: 35% B、波長: 270 nm、流量: 1.0 mL/分

【0228】

実施例 I-66: 1-メチル-N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピペリジン-2-カルボキサミド

10

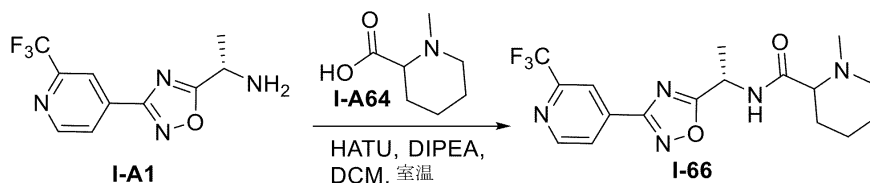
20

30

40

50

【化108】

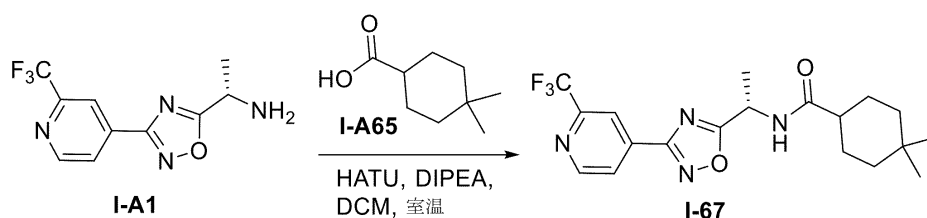


化合物I-A1 (100mg、0.34mmol、HCl塩) およびI-A64 (0.06mL、0.41mmol) のDCM (2mL) の攪拌溶液に、HATU (193.56mg、0.51mmol) およびDIPEA (0.18mL、1.02mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液をDCM (3mL) で希釈し、水 (2 x 5mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取HPLCを使用して精製し、I-66 (30mg、0.078mmol、収率23%) を得た。HPLC: Rt 5.050分 (48.63%) および5.127 (51.37%) ; 合計: 100%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 384.20 (M+H)、Rt 1.499分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法: Rt 9.904分 (47.37%)、合計10.424 (48.697%) = 96.1%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6mm、5 μm)、-移動相: A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミンB) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 15% B、波長: 225nm、流量: 1.0mL/分

【0229】

実施例I-67: (S)-4,4-ジメチル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

【化109】



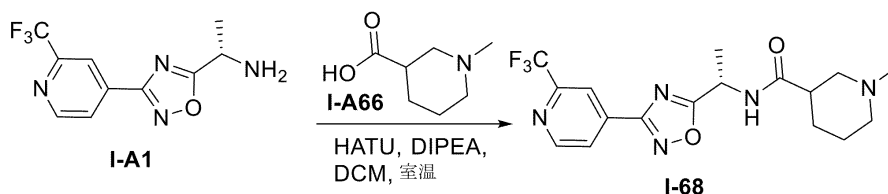
化合物I-A1 (100. mg、0.34mmol、HCl塩) およびI-A65 (0.06mL、0.41mmol) のDCM (3mL) の攪拌溶液に、HATU (193.56mg、0.51mmol) およびDIPEA (0.18mL、1.02mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液をDCM (3mL) で希釈し、水 (2 x 3mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製し、固形物として、I-67 (17mg、0.043mmol、収率13%) を得た。HPLC: Rt 9.707分、99.9%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 397.1 (M+H)、Rt 2.262分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.28–8.25

(m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法: Rt 8.188分、96.2%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μ)、-移動相: A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミン B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 271nm、流量: 1.0mL/分

【0230】

実施例I-68: 1-メチル-N-((S)-1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピペリジン-3-カルボキサミド

【化110】

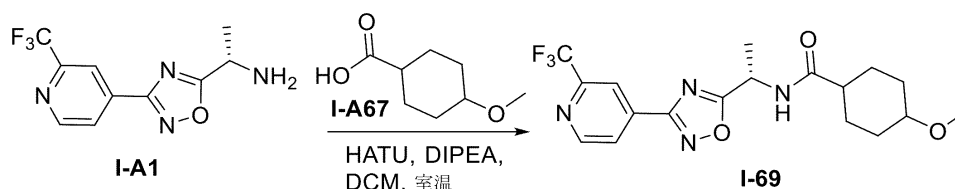


化合物I-A1 (210mg、0.7mmol) およびI-A66 (0.1g、0.7mmol) のDCM (10mL) の攪拌溶液に、HATU (270mg、0.7mmol) およびDIPEA (0.24mL、1.4mmol) を0℃で加えた。反応混合液を室温で6時間攪拌した。反応混合液をDCM (20mL) で希釈し、水 (10mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、100~200メッシュシリカ、および80% EtOAcのヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して残留物を得て、これを分取HPLCにより精製して、固形物として、I-68 (20mg、0.05mmol、収率7%) を得た。注: ジアステレオマーの混合物。HPLC: Rt 8.076分、99.2%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm、5μm、移動相: A: 10mM 重炭酸アンモニウムの水溶液: ACN、B: ACN、流量: 1.0mL/分、勾配プログラム: 0.01/5、1/5、18/100、12/100、14/5、18/5。LCMS: 383.91 (M+H)、Rt 1.725分、カラム: X-select CSH C18 (3×50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法: Rt 15.672分 (73.667%)、23.206 (21.598%)、95.3%; カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μ)、-移動相: A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミン B) EtOH: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 271nm、流量: 1.0mL/分

【0231】

実施例I-69: (S)-4-メトキシ-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

【化111】



10

20

30

40

50

化合物 I-A1 (100 mg、0.34 mmol) および I-A67 (0.06 mL、0.41 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (193.56 mg、0.51 mmol) および DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を DCM (3 mL) で希釈し、水 (3 mL x 2) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および蒸発させて液状生成物を得て、これを分取 HPLC により精製して、固形物として、I-69 (50 mg、0.12 mmol、収率 36%) を得た。HPLC: Rt 8.155 分、99.5%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 399.20 (M+H)、Rt 2.202 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.69–8.67 (m, 1H), 8.28–8.24 (m, 2H), 5.25–5.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.05–2.00 (m, 2H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.45–1.35 (m, 2H), 1.12–1.07 (m, 2H)。キラル法: Rt 4.561 分、98.9%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 40% B、波長: 271 nm、流量: 1.0 mL/分

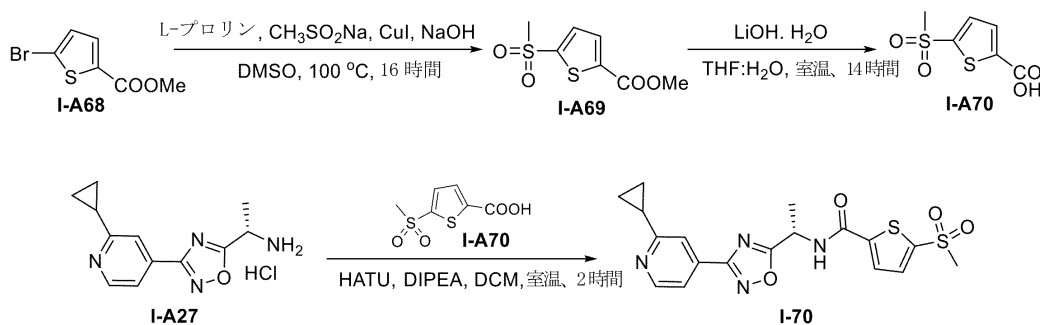
10

20

【0232】

実施例 I-70: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド

【化112】



30

I-A69: メチル 5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボン酸塩:

I-A68 (2.00 g、9.050 mmol) の DMSO (30 mL) の攪拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム (1.85 g、18.09 mmol)、ヨウ化銅 (0.343 g、1.810 mmol)、L-プロリン (0.208 g、1.810 mmol) および水酸化ナトリウム (0.036 g、0.900 mmol) を室温で加えた。反応混合液をさらに 100 °C で 16 時間加熱した。反応完了後、混合液を減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物を酢酸エチルで希釈し、水 (2 x 10 mL) で洗浄し、次いでブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、0~30% 酢酸エチルの n-ヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-A69 (0.800 g、3.630 mmol、収率 40%) を得た。

40

【0233】

I-A70: 5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボン酸:

I-A69 (0.800 g、3.631 mmol) の THF:H₂O (7:3 mL) の攪拌溶液に、LiOH·H₂O (0.305 g、7.264 mmol) を室温で加え、14

50

時間攪拌した。反応完了後、混合液を減圧下で濃縮してTHFを除去した。得られた水層を1N HCl溶液で酸性化し、固形沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、I-A70 (0.500 g、2.424 mmol、収率67%)を得た。

【0234】

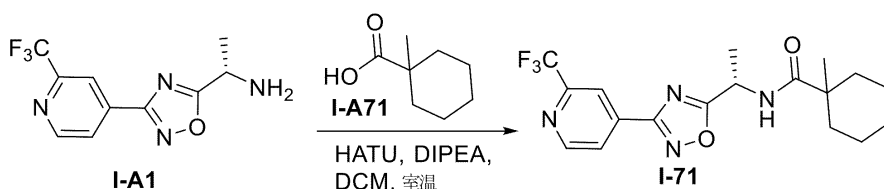
実施例I-70: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド:

I-A27 HCl塩 (0.300 g、1.120 mmol) およびI-A70 (0.278 g、1.350 mmol) のDCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.590 mL、3.370 mmol)、次いでHATU (0.641 g、1.690 mmol) を室温で加え、2時間攪拌した。反応完了後、混合液を減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物を酢酸エチルで希釈し、水 (2×10 mL) で洗浄し、次いでブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、0~40% 酢酸エチルのn-ヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-70 (0.204 g、0.470 mmol、収率42%)を得た。LCMS: 419.10 (M+H)、R_t=2.252分、カラム: Kinetex EVO-C18 (3.0×50 mm、2.6 μm)、移動相: A: 0.025%ギ酸、B: アセトニトリル、T/B%: 0.01/5、3/90、5/90、5.5/5、6/5、流量: 0.8 mL/分 (勾配)。HPLC: R_t=5.838分、97.38%、カラム: Atlantis T3 (150×4.6 mm、3.5 μm); 移動相: A: 0.05% TFA水溶液: アセトニトリル (95:05)、B: アセトニトリル: 0.05% TFA水溶液 (5:95)、プログラム: T/B%: 0.01/10、12/90、16/90。流量: 1.0 mL/分、希釈剤: アセトニトリル: 水。キラルHPLC: R_t=15.07分、98.24%; カラム: CHIRAL PAK IC (150×4.6 mm、3 μm)、移動相: A) 0.1% DEAのn-ヘキサン溶液、B) DCM: MeOH (50:50)、A:B::70:30、流量: 0.7 mL/分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=ppm 9.64 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 5.44-5.59 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.27-2.31 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 0.96-1.01 (m, 4H)。

【0235】

実施例I-71: 1-メチル-N-[(1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド

【化113】



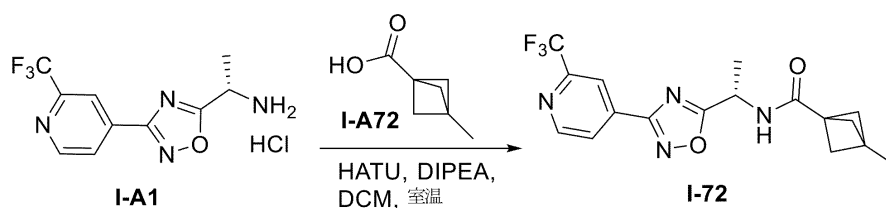
化合物I-A1 (100 mg、0.34 mmol、HCl塩) およびI-A71 (0.06 mL、0.41 mmol) のDCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (193.56 mg、0.51 mmol) およびDIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液をDCM (3 mL) で希釈し、水 (2×3 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製して、固形物として、I-71 (40 mg、0.10 mmol、収率31%)を得た。HPLC: R_t 9.24分、99.9%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm

、3.5 μm 、移動相：A：0.1% ギ酸の水溶液：ACN（95：05）、B：ACN、流量：1.0 mL／分。LCMS：383.15（M+H）、Rt 2.290分、カラム：X-select CSH C18（3×50）mm、2.5 μm 。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ_{H} =9.02（d，1H），8.28–8.25（m，2H），8.16–8.13（m，1H），5.27–5.19（m，1H），1.68–1.64（m，6H），1.63–1.53（m，10H）。キラル法：Rt 5.735分、96.1%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG（250×4.6mm、5 μ ）、－移動相：A）n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミン B）DCM：MeOH（1：1）、アイソクラティック：20% B、波長：271nm、流量：1.0 mL／分

【0236】

実施例I-72：3-メチル-N-〔（1S）-1-〔3-〔2-（トリフルオロメチル）-4-ピリジル〕-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕エチル〕ピシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-カルボキサミド

【化114】



化合物I-A1 HCl塩（100mg、0.34mmol、HCl塩）およびI-A72（0.06mL、0.41mmol）のDCM（2mL）の攪拌溶液に、HATU（193.56mg、0.51mmol）およびDIPEA（0.18mL、1.02mmol）を室温で10分間加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液をDCM（3mL）で希釈し、水（2×3mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製して、固形物として、I-72（30mg、0.08mmol、収率23%）を得た。HPLC：Rt 8.810分、95.1%、カラム：X-Select CSH C18（4.6×150）mm、3.5 μm 、移動相：A：0.1% ギ酸の水溶液：ACN（95：05）、B：ACN、流量：1.0 mL／分。LCMS：367.15（M+H）、Rt 2.21分、カラム：X-select CSH C18（3×50）mm、2.5 μm 。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ_{H} =9.02（d，1H），8.28–8.25（m，2H），8.16–8.13（m，1H），5.27–5.19（m，1H），1.68–1.64（m，6H），1.63–1.53（m，10H）。キラル法：Rt 10.68分、95.7%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG（250×4.6mm、5 μ ）、－移動相：A）n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミン、B）イソプロピルアルコール（1：1）、アイソクラティック：20% B、波長：271nm、流量：1.0 mL／分

【0237】

実施例I-73：1-アセチル-N-〔（1S）-1-〔3-〔2-（トリフルオロメチル）-4-ピリジル〕-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕エチル〕ピペリジン-4-カルボキサミド

10

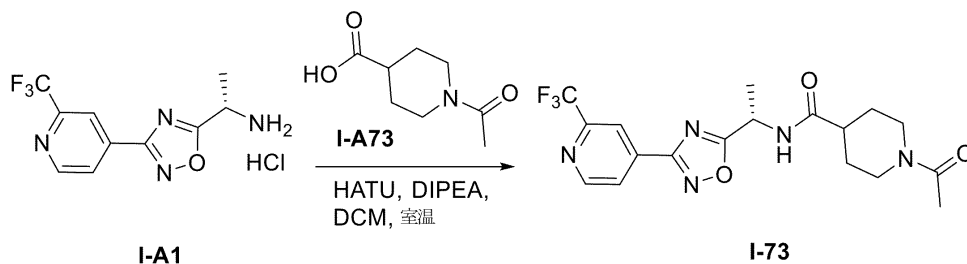
20

30

40

50

【化 1 1 5】

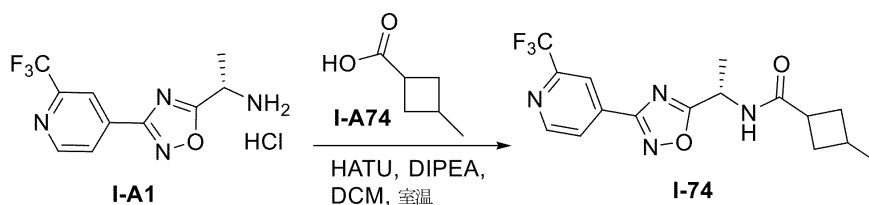


化合物 I-A1 HCl (0.17 g, 0.58 mmol、HCl 塩) および I-A73 (0.1 g、0.58 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、HATU (0.27 g、0.7 mmol) および DIPEA (0.2 mL、1.17 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を DCM (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製して、固形物として、I-73 (80 mg、0.19 mmol、収率 33%) を得た。HPLC: Rt 6.871 分、99.7%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 412 (M+H)、Rt 1.726 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法: Rt 8.608 分、100%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン B) DCM: MeOH (9:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 225 nm、流量: 1.0 mL/分

【0 2 3 8】

実施例 I-74: 3-メチル-N-[(1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]シクロブタンカルボキサミド

【化 1 1 6】

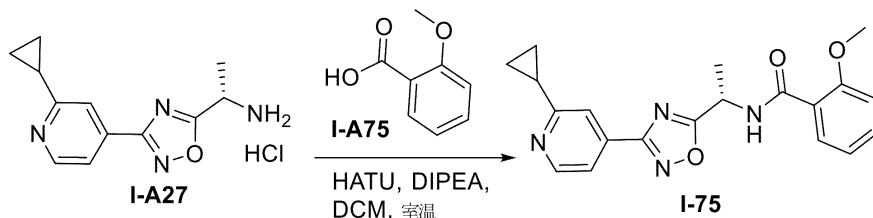


化合物 I-A1 (100 mg、0.34 mmol、HCl 塩) および I-A74 (38.74 mg、0.34 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (193.56 mg、0.51 mmol) および DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) を室温で 10 分間加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を DCM (5 mL) で希釈し、水 (2 x 10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製して、固形物として、I-74 (67 mg, 0.19 mmol、収率 56%) を得た。HPLC: Rt 8.431 (47%) および 8.476 (53%)、合計: 99.9%、(注: シストランス異性体は分離されず); カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 354.9 (M+H)、Rt 2.093 分、カ

ラム：X-select CSH C18 (3×50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法：Rt 16.622分 (49.846%) および 20.119 (46.334%)。カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6 mm、5 μ)、移動相：A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピル-アミン B) DCM:MeOH (1:1)、アイソクラティック：10% B、波長：225 nm、流量：1.0 mL/分 注：シスおよびトランス異性体混合物 (約50:50)。

【0239】

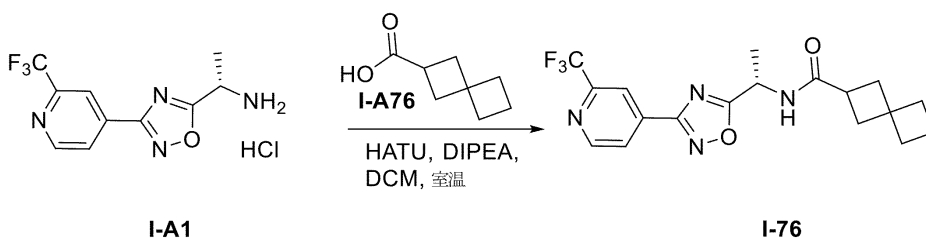
実施例 I-75：N-[(1S)-1-[3-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-2-メトキシベンズアミド
【化117】



I-A27 HCl塩 (61.96 mg、0.41 mmol) および I-A75 (90.52 mg、0.34 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (193.56 mg、0.51 mmol) および DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) を室温で10分間加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (5 mL) で希釈し、水 (2×10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製して、固形物として、I-75 (17 mg、0.0456 mmol、収率13%) を得た。HPLC：Rt 8.499分、97.8%、カラム：X-Select CSH C18 (4.6×150) mm、5 μm、移動相：A：0.1% ギ酸の水溶液：ACN (95:05)、B：ACN、流量：1.0 mL/分。LCMS：365 (M+H)、Rt 1.994分、カラム：X-select CSH C18 (3×50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法：Rt 11.47分、93%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6 mm、5 μ)、移動相：A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピル-アミン B) DCM:MeOH (1:1)、アイソクラティック：30% B、波長：290 nm、流量：1.0 mL/分

【0240】

実施例 I-76：N-[(1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド
【化118】



10

20

30

40

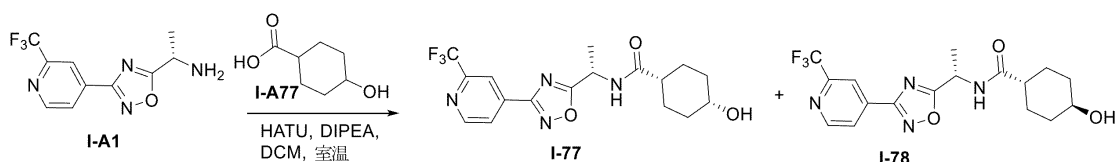
50

化合物 I-A1 (0.21 g, 0.71 mmol, HCl 塩) および I-A76 HCl 塩 (0.1 g, 0.71 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (0.27 g, 0.71 mmol) および DIPEA (0.25 mL, 1.43 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を DCM (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、80% EtOAc のヘキサン溶液を溶出液として使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-76 (115 mg, 0.29 mmol, 収率 41%) を得た。HPLC: Rt 9.018 分、96.6%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 381.1 (M+H)、Rt 2.181 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 10H)。キラル法: Rt 7.862 分、95.8%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 271 nm、流量: 1.0 mL/分 [0241]

10

実施例 I-77 および I-78: シス-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド および トランス-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド [化119]

20



30

化合物 I-A1 (100 mg, 0.34 mmol, HCl 塩) および I-A77 (0.06 mL, 0.41 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (193.56 mg, 0.51 mmol) および DIPEA (0.18 mL, 1.02 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を DCM (3 mL) で希釈し、水 (2 x 3 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製して、次いでキラルカラムクロマトグラフィーを使用して再度精製して、シスおよびトランスの二つの異性体生成物の I-77 (34 mg, 0.09 mmol, 収率 26%) および I-78 (18 mg, 0.04 mmol, 収率 13%) を得た。立体化学は無作為に割り当てられたことに留意されたい。

40

[0242]

I-77: HPLC: Rt 6.9 分、99.8%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 385.15 (M+H)、Rt 1.78 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.28–8.24 (m, 2H), 5.24–5.20 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 1.86–1.84 (m, 2H), 1.18–1.70 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.43

50

ー1.30 (m, 2H), 1.17–1.08 (m, 2H)、1Hは、溶媒ピークに融合した。キラル法：Rt 7.87分、98.9%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μ)、ー移動相：A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミン、B) イソプロピルアルコール、アイソクラティック：20% B、波長：270nm、流量：1.0mL/分

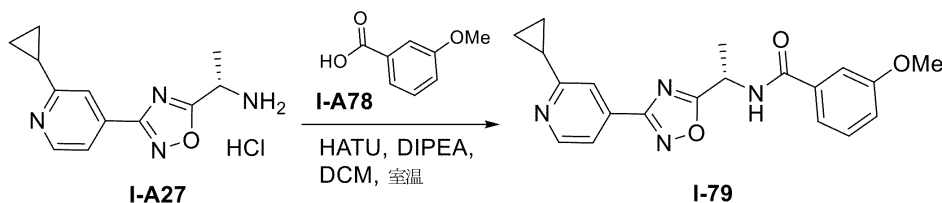
【0243】

I-78：HPLC：Rt 7.02分、97.4%、カラム：X-Select CSH C18 (4.6×150) mm、3.5μm、移動相：A：0.1% ギ酸の水溶液：ACN (95：05)、B：ACN、流量：1.0mL/分。LCMS：385.15 (M+H)、Rt 1.90分、カラム：X-select CSH C18 (3×50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.59–8.57 (m, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 5.25–5.20 (m, 1H), 4.32–4.30 (m, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.61–1.57 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.45–1.42 (m, 4H)。キラル法：Rt 15.167分、97.2%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μ)、ー移動相：A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミンB) DCM：MeOH (50：50)、アイソクラティック：20% B、波長：270nm、流量：1.0mL/分

【0244】

実施例I-79：(N-[(1S)-1-[3-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-3-メトキシベンズアミド

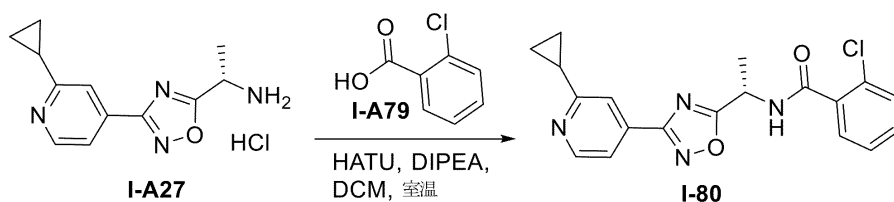
【化120】



I-A27 (100.0mg、0.43mmol、HCl塩) およびI-A78 (66.07mg、0.43mmol) のDCM (3mL) の攪拌溶液に、HATU (247.69mg、0.65mmol) およびDIPEA (0.19mL、1.09mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で3時間攪拌した。反応混合液をDCM (20mL) で希釈し、水で3回洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製し、固形物として、I-79 (18mg、0.0494mmol、収率11%) を得た。HPLC：Rt 7.957分、99.7%、カラム：X-Select CSH C18 (4.6×150) mm、3.5μm、移動相：A：0.1% ギ酸の水溶液：ACN (95：05)、B：ACN、流量：1.0mL/分。LCMS：365.4 (M+H)、Rt 1.766分、カラム：X-select CSH (3×50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.25 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.30–7.57 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 5.34–5.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.26–2.38 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 0.90–1.05 (m, 4H)。キラル法：Rt 9.657分、99.4%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μ)、ー移動相：A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミンB) EtOH：MeOH (50：50)、アイソクラティック：30% B、波長：291nm、流量：1.0mL/分

【0245】

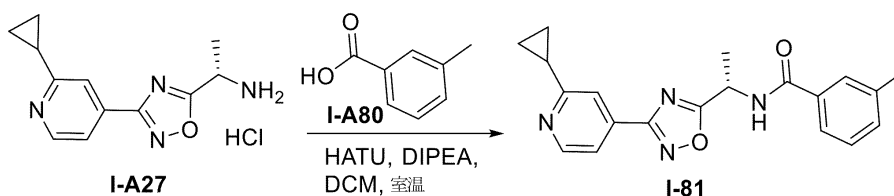
実施例 I-80 : 2-クロロ-N-[(1S)-1-[3-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]ベンズアミド
【化121】



I-A27 (100.0 mg、0.43 mmol HCl塩) および I-A79 (67.99 mg、0.43 mmol) の DCM (3 mL) の攪拌溶液に、HATU (247.69 mg、0.65 mmol) および DIPEA (0.19 mL、1.09 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で3時間攪拌した。反応混合液を DCM (20 mL) で希釈し、水で洗浄した (3回)。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を溶出として分取 HPLC により精製し、固形物として、I-80 (40 mg、0.109 mmol、収率 25%) を得た。HPLC : R_t 8.006 分、99.8%、カラム : X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相 : A : 0.1% ギ酸の水溶液 : ACN (95 : 05)、B : ACN、流量 : 1.0 mL/分。LCMS : 369.35 (M+H)、R_t 1.772 分、カラム : X-select CSH (3*50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.35 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.36-7.60 (m, 4H), 5.42-5.50 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 0.92-1.08 (m, 4H)。キラル法 : R_t 6.81 分、100%、カラム : DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相 : A) CO₂ B) MeOH + 0.1% NH₃、勾配 : 5 分間で 25 ~ 50% B、9 分まで 50% B を維持。10 分で 50 ~ 25% B。12 分まで 25% B を維持。流量 : 1.0 mL/分。

【0246】

実施例 I-81 : N-[(1S)-1-[3-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-3-メチルベンズアミド
【化122】



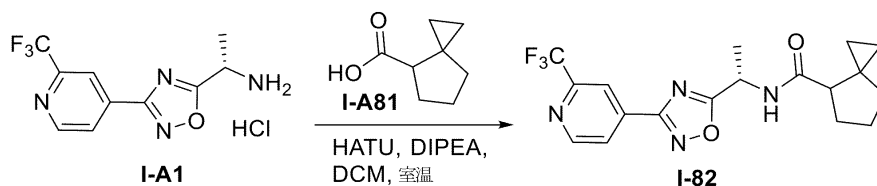
I-A80 (51.04 mg、0.37 mmol) の DCM (3 mL) の攪拌溶液に、HATU (142.55 mg、0.37 mmol) および DIPEA (0.07 mL、0.37 mmol) を室温で加え、反応混合液を 10 分間攪拌し、次いで I-A27 (100.0 mg、0.37 mmol HCl塩) を加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (5 mL) で希釈し、水 (10 mL x 2) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-81 (80 mg、0.213 mmol、収率 57%) を得た。HPLC : R_t 8.131 分、92.6%、カラム : X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相 : A : 0.1% ギ酸の水溶液 : ACN (95 : 05)、B : ACN、流量 : 1.0 mL/分。LCMS : 348.8 (M+H)、R_t 2.012 分、カラム : X-select CSH (3*50

) mm、2.5 μ m。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.21 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59–7.78 (m, 3H), 7.27–7.49 (m, 2H), 5.48 (quin, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.26–2.36 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 0.94–1.07 (m, 4H)。キラル法: Rt 8.937分、93.4%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 $\times$ 4.6 mm、5 μ), -移動相: A) *n*-ヘキサン+0.1%イソプロピル-アミン B) EtOH: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 25% B、波長: 292 nm、流量: 1.0 mL/分

【0247】

実施例 A-82: N-[(1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]スピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボキサミド

【化123】

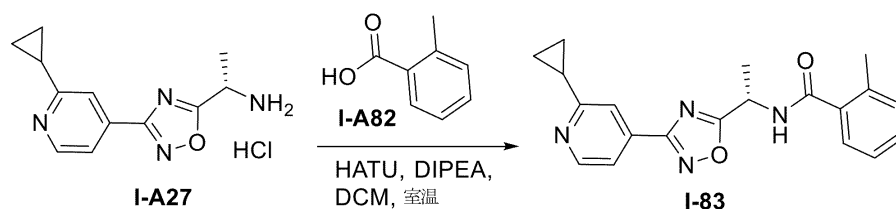


I-A81 (57.09 mg、0.41 mmol) の DCM (3 mL) の攪拌溶液に、HATU (129.04 mg、0.34 mmol) および DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) を室温に加え、反応混合液を 10 分間攪拌し、次いで I-A1 (100.0 mg、0.34 mmol HCl 塩) を加えた。反応混合液を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を DCM (5 mL) で希釈し、水 (10 mL $\times$ 2) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-82 (35 mg、0.091 mmol、収率 27%) を得た。HPLC: Rt 8.825 分、98.8%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 $\times$ 150) mm、3.5 μ m、移動相: A: 0.1% 酢酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 381.0 (M+H)、Rt 2.098 分、カラム: X-select CSH C18 (3 $\times$ 50) mm、2.5 μ m。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.02 (t, 1H), 8.41–8.68 (m, 1H), 8.27 (t, 2H), 5.18–5.28 (m, 1H), 2.44 (t, 1H), 1.83–1.97 (m, 2H), 1.58–1.82 (m, 3H), 1.54 (t, 3H), 1.30–1.42 (m, 1H), 0.30–0.69 (m, 4H)。キラル法: Rt 6.130 分、42% および Rt 7.147 分、53%; カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 $\times$ 4.6 mm、5 μ)、-移動相: A) *n*-ヘキサン+0.1%イソプロピル-アミン B) EtOH: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 20% B、波長: 292 nm、流量: 1.0 mL/分

【0248】

実施例 I-83: N-[(1S)-1-[3-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-2-メチル-ベンズアミド

【化124】



10

20

30

40

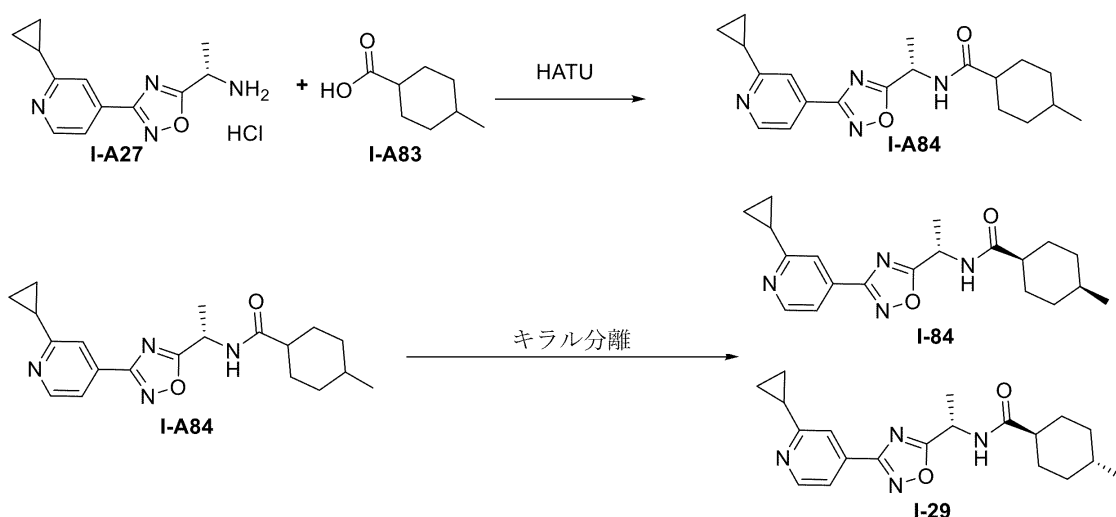
50

I-A27 (100 mg、0.43 mmol、HCl塩) および I-A82 (59.13 mg、0.43 mmol) の DCM (3 mL) の攪拌溶液に、HATU (247.69 mg、0.65 mmol) および DIPEA (0.19 mL、1.09 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で3時間攪拌した。反応混合液を DCM (20 mL) で希釈し、水で3回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、I-83 (30 mg、0.0861 mmol、収率20%) を得た。HPLC: Rt 7.818分、98.9%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 349.45 (M+H)、Rt 1.797分、カラム: X-select CSH (3*50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.14 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.32-7.51 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 5.38-5.48 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24-2.34 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 0.94-1.09 (m, 4H)。キラル法: Rt 6.28分、99%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) CO₂ B) MeOH + 0.1% NH₃、勾配: 5分間で25~50% B、9分まで50% Bを維持。10分で50~25% B。12分まで25% Bを維持。流量: 3.0 mL/分。

【0249】

実施例 I-84: (1S, 4R) - N - ((S) - 1 - (3 - (2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキサミド

【化125】



I-A84: (1s, 4R) - N - ((S) - 1 - (3 - (2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキサミド

I-A83 (127.95 mg、0.9 mmol) の DCM (3 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.39 mL、2.25 mmol) および HATU (427.66 mg、1.12 mmol) を室温で加え、10分間攪拌し、次いで I-A27 (200 mg、0.75 mmol、HCl塩) を室温で加えた。反応混合液を、2時間、室温で攪拌した。反応混合液を DCM (5 mL) で希釈した。有機層を水 (10 mL x 2) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で完全に蒸発させて残留物を得て、これを25~30%の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、残留物 (I-A84) を得た。化合物をキラル HPLC により精製して、固形物として、I-84 (35 mg、0

． 0 9 7 2 m m o l 、 収 率 1 3 % ） お よ び I - 2 9 （ 2 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l 、 収 率 7 % ） を 得 た 。 キ ラ ル H P L C 精 製 条 件 ： カ ラ ム ： C h i l a l p a k I G （ 2 5 0 x 3 0 m m ） 5 μ m 、 移 動 相 ： A ） 0 . 1 % イ ソ プ ロ ピ ル ア ミ ン の n - ヘ キ サ ン 溶 液 、 B ） イ ソ プ ロ ピ ル ア ル コ ー ル 方 法 ： 1 5 % B ア イ ソ ク ラ テ ィ ッ ク 、 流 量 ： 2 5 m L / 分 。 P K - 1 R T - 2 1 分 （ I - 8 4 ） お よ び P K - 2 R T - 3 1 分 （ I - 2 9 ） 。 立 体 化 学 は 無 作 為 に 割 り 当 て ら れ た 。

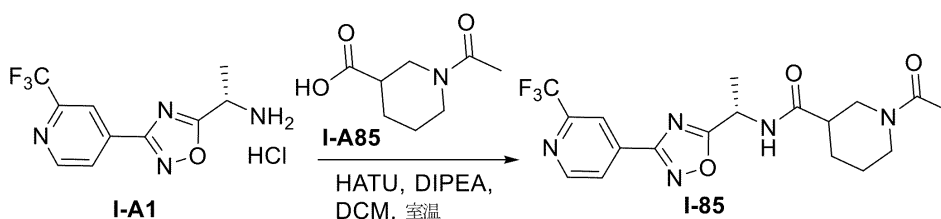
【 0 2 5 0 】

I - 8 4 : H P L C : R t 8 . 6 9 7 分 、 9 8 . 4 % 、 カ ラ ム : X - S e l e c t C S H C 1 8 （ 4 . 6 x 1 5 0 ） m m 、 3 . 5 μ m 、 移 動 相 : A : 0 . 1 % ギ 酸 の 水 溶 液 : A C N （ 9 5 : 0 5 ） 、 B : A C N 、 流 量 : 1 . 0 m L / 分 。 L C M S : 3 5 5 . 0 5 （ M + H ） 、 R t 1 . 9 3 9 分 、 カ ラ ム : X - s e l e c t C S H （ 3 * 5 0 ） m m 、 2 . 5 μ m 。 ¹H N M R （ 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ） δ_H = 8 . 6 0 （ d , 1 H ） , 8 . 5 2 - 8 . 5 1 （ m , 1 H ） , 7 . 8 3 （ s , 1 H ） , 7 . 6 4 - 7 . 6 3 （ m , 1 H ） , 5 . 2 3 - 5 . 2 0 （ m , 1 H ） , 2 . 3 2 - 2 . 2 4 （ m , 2 H ） , 1 . 7 7 - 1 . 7 3 （ m , 2 H ） , 1 . 6 0 （ b r s , 1 H ） , 1 . 5 4 （ d , 3 H ） , 1 . 5 0 - 1 . 4 6 （ m , 4 H ） , 1 . 3 3 - 1 . 3 0 （ m , 2 H ） , 1 . 0 4 - 0 . 9 7 （ m , 4 H ） , 0 . 8 8 （ d , 3 H ） 。 キ ラ ル 法 : R t 1 0 . 3 1 8 分 、 1 0 0 % 、 カ ラ ム : D I A C E L C H I R A L P A K Y M C C H I R A L A M Y L O S E - S A （ 2 5 0 x 4 . 6 m m 、 5 μ m ） 、 - 移 動 相 : A) n - ヘ キ サ ン + 0 . 1 % イ ソ プ ロ ピ ル ア ミ ン 、 B) イ ソ プ ロ ピ ル ア ル コ ー ル 、 ア イ ソ ク ラ テ ィ ッ ク : 2 0 % B 、 波 長 : 2 2 0 n m 、 流 量 : 1 . 0 m L / 分

【 0 2 5 1 】

実 施 例 I - 8 5 : 1 - ア セ チ ル - N - [(1 S) - 1 - [3 - [2 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) - 4 - ピ リ ジ ル] - 1 , 2 , 4 - オ キ サ ジ ア ザ ー ル - 5 - イ ル] エ チ ル] ピ ペ リ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ サ ミ ド

【 化 1 2 6 】

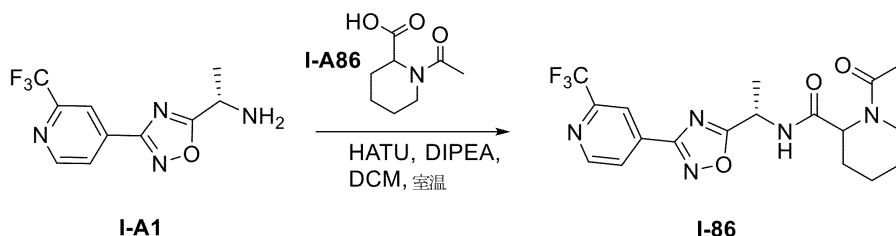


化 合 物 I - A 1 （ 1 1 2 . 1 3 m g 、 0 . 4 3 m m o l 、 H C l 塩 ） お よ び I - A 8 5 （ 7 4 . 3 4 m g 、 0 . 4 3 m m o l ） の D C M （ 3 m L ） の 攪 拌 溶 液 に 、 H A T U （ 2 4 7 . 6 9 m g 、 0 . 6 5 m m o l ） お よ び D I P E A （ 0 . 1 9 m L 、 1 . 0 9 m m o l ） を 0 ° C で 加 え た 。 反 応 混 合 液 を 室 温 で 3 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 液 を D C M （ 2 0 m L ） で 希 釈 し 、 水 （ 1 0 m L ） で 洗 浄 し た 。 有 機 層 を 分 離 さ せ 、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 、 ろ 過 お よ び 蒸 発 さ せ て 、 残 留 物 を 得 た 。 残 留 物 を 分 取 H P L C に よ り 精 製 し 、 固 形 物 と し て 、 I - 8 5 （ 3 0 m g 、 0 . 0 7 2 8 m m o l 、 収 率 1 7 % ） を 得 た 。 注 : 異 性 体 の 混 合 物 。 H P L C : R t 7 . 8 7 2 分 、 9 9 . 9 % 、 カ ラ ム : X - S e l e c t C S H C 1 8 （ 4 . 6 x 1 5 0 ） m m 、 3 . 5 μ m 、 移 動 相 : A : 0 . 1 % ギ 酸 の 水 溶 液 : A C N （ 9 5 : 0 5 ） 、 B : A C N 、 流 量 : 1 . 0 m L / 分 。 L C M S : 4 1 2 . 0 5 （ M + H ） 、 R t 1 . 7 0 5 分 、 カ ラ ム : X - s e l e c t C S H C 1 8 （ 3 * 5 0 ） m m 、 2 . 5 μ m 。 ¹H N M R （ 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ） δ_H = 9 . 0 2 （ d , 1 H ） , 8 . 7 1 - 8 . 5 9 （ m , 1 H ） , 8 . 2 7 （ s , 2 H ） , 5 . 3 3 - 5 . 2 4 （ m , 1 H ） , 5 . 1 0 （ s , 1 H ） , 4 . 5 8 （ s , 1 H ） , 3 . 7 4 - 3 . 6 9 （ m , 1 H ） , 3 . 2 8 - 3 . 2 2 （ m , 1 H ） , 2 . 1 8 - 2 . 1 6 （ m , 1 H ） , 2 . 0 5 - 1 . 9 8 （ m , 3 H ） , 1 . 6 1 - 1 . 5 9 （ m , 5 H ） , 1 . 4 3 - 1 . 3 0 （ m , 2 H ） 。 キ ラ ル 法 : R t 5 . 0 6 7 分 、 5 0 . 8 % 、 お よ び 9 . 6 1 8 分 、 4 7 . 4 2 %

分、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μ)、
 -移動相：A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミンB) DCM:MeOH (1:1)、アイソクラティック：50% B、波長：271nm、流量：1.0mL/分
 【0252】

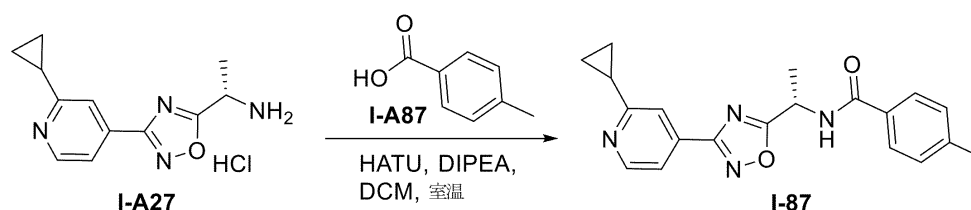
実施例I-86：1-アセチル-N-[(1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]ピペリジン-2-カルボキサミド

【化127】



化合物I-A1 (100mg、0.39mmol) およびI-A86 (66.3mg、0.3900mmol) のDCM (3mL) の攪拌溶液に、HATU (220.89mg、0.58mmol) およびDIPEA (0.17mL、0.97mmol) を0℃で加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。反応混合液をDCM (20mL) で希釈し、水で三回洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製し、油状物として、I-86 (35mg、0.085mmol、収率22%) を得た。注：異性体の混合物。HPLC: Rt 7.398分、99.9%、カラム：X-Select CSH C18 (4.6×150) mm、3.5μm、移動相：A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量：1.0mL/分。LCMS: 412.05 (M+H)、Rt 1.607分、カラム：X-select CSH C18 (3×50) mm、2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.88-8.83 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.40-4.07 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.20-2.94 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 1H)。キラル法: Rt 15.145分、50.4%、および17.282分、45.3% 分; カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μ)、-移動相: A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミンB) DCM:MeOH (1:1)、アイソクラティック：20% B、波長：271nm、流量：1.0mL/分
 【0253】

実施例I-87：(S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-4-メチルベンズアミド：
 【化128】

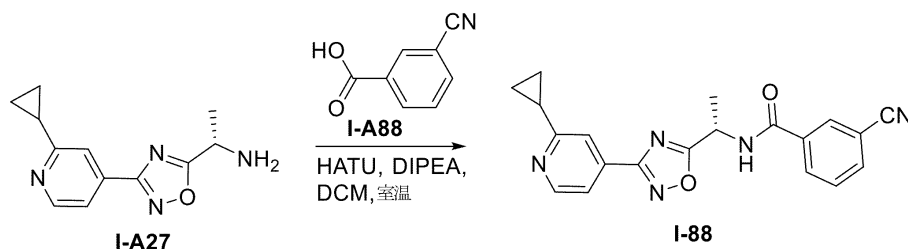


I-A27 (150mg、0.56mmol、HCl塩) およびI-A87 (91.88mg、0.67mmol) のDCM (3mL) の攪拌溶液に、HATU (320.74m

g、0.84 mmol) および DIPEA (0.29 mL、1.69 mmol) を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を DCM (5 mL) で希釈し、水 (2 x 10 mL) を使用してクエンチし、有機層を分離させた。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、rotavaporにより蒸発させた。反応混合液を、25~30% 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-87 (40 mg、0.1125 mmol、収率20%) を得た。HPLC: Rt 8.309分、98%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm 、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 349.05 (M+H)、Rt 1.950分、カラム: X-select CSH C18 (3*50) mm、2.5 μm 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.17 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.85–7.80 (m, 3H), 7.65–7.64 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 5.48–5.44 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28–2.27 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 1.00–0.97 (m, 4H)。キラル法: Rt 5.785分、99.8%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μ)、-移動相: A) n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 50% B、波長: 292 nm、流量: 1.0 mL/分

【0254】

実施例 I-88: (S)-3-シアノ-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド
【化129】

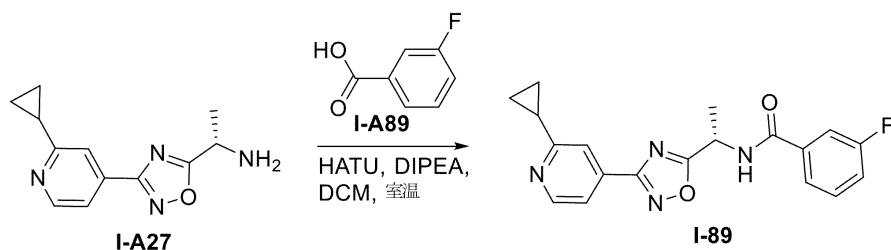


I-A27 (70 mg、0.26 mmol) および I-A88 (46 mg、0.31 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、HATU (7.67 mg、0.04 mmol) および DIPEA (0.14 mL、0.79 mmol) を室温で添加した。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を水 (5 mL) を用いてクエンチし、DCM (3 x 10 mL) で希釈した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、100~200 シリカ、および 5~10% EtOAc/ヘキサンを溶出液として使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-88 (50 mg、0.1387 mmol、収率26%) を得た。HPLC: Rt 8.25分、99.67%、カラム: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm 、移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 360.05 (M+H)、Rt 1.923分、カラム: X-select CSH C18 (3*50) mm、2.5 μm 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.47 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.51–5.47 (m, 1H), 2.30–2.26 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.00–0.95 (m, 4H)。

【0255】

実施例 I-89: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-3-フルオロベンズアミド

【化 1 3 0】

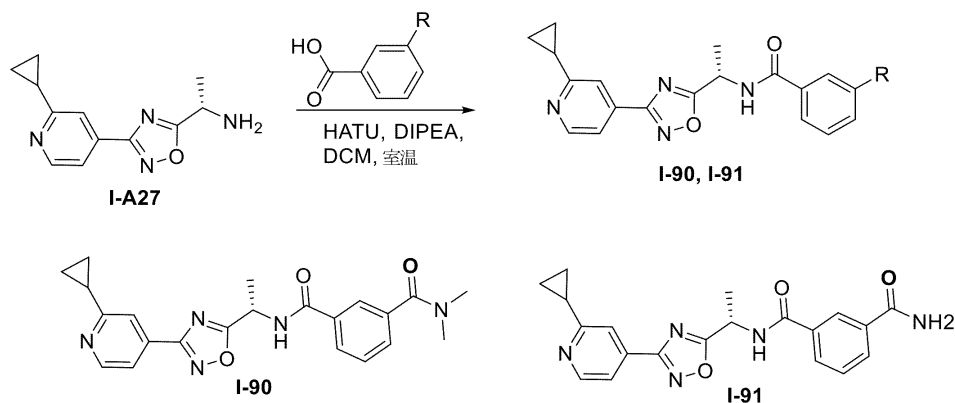


I-A27 (70 mg, 0.26 mmol) および I-A89 (44.12 mg, 0.31 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、HATU (7.67 mg, 0.04 mmol) および DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol) を室温で添加した。反応混合液を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を水 (5 mL) を用いてクエンチし、DCM (3 x 10 mL) で希釈した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC により精製して、固形物として、I-89 (40 mg, 0.112 mmol, 収率 43%) を得た。HPLC: Rt 8.50 分、98.74%、カラム: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm、5 μm; 移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 352.95 (M+H), Rt 1.981 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.35 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.72–7.68 (m, 1H), 7.65–7.63 (m, 1H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.46–7.41 (m, 1H), 5.49–5.45 (m, 1H), 2.30–2.24 (m, 1H), 9.35 (d, 3H), 1.00–0.95 (m, 4H)。

【0 2 5 6】

実施例 I-90 および I-91: (S)-N1-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-N3,N3-ジメチルイソフタルアミドおよび (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)イソフタルアミドの合成

【化 1 3 1】



アミド化の全般的手順:

酸 (1 当量) および I-A27 (1.1 当量) の DMF/DCM の攪拌溶液に、DIPEA (2 当量)、次いで HATU (1.5 当量) を 0 °C で加え、得られた反応混合液を 16 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。一つにまとめた有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー/分取 HPLC により精製して、所

望の化合物を得た。

【0257】

I-90: (S)-N-(1-(3-(2-cyclopropylpyridin-4-yl)-1,2,4-oxisazazole-5-yl)ethyl)-N3,N3-dimethylisophthalamide

収率: 21 mg、0.048 mmol、収率13%、外観: 固形物、HPLC: Rt 6.411分、93.11%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 406.10 (M+H)、Rt 1.939分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.37 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.01–7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.64–7.52 (m, 2H), 5.50 (p, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.29 (q, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.03–0.98 (m, 4H)。キラル法: Rt 9.640分、91.78%、カラム: YMC CHIRAL ART CELLULOSE-SC (250 x 4.6 mm, 5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% TFA、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 40% B、波長: 288 nm、流量: 1.0 mL/分

【0258】

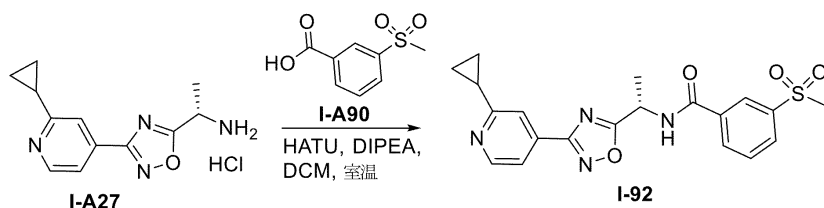
I-91: (S)-N-(1-(3-(2-cyclopropylpyridin-4-yl)-1,2,4-oxisazazole-5-yl)ethyl)isophthalamide

収率: 15 mg、0.0387 mmol、6%、外観: 固形物、HPLC: Rt 6.346分、97.30%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 378 (M+H)、Rt 1.794分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.40 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11–8.00 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.51 (p, 1H), 2.30–2.28 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.04–0.95 (m, 4H)。キラル法: Rt 9.988分、95.89%、カラム: YMC CHIRAL ART CELLULOSE-SC (250 x 4.6 mm, 5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% TFA、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 35% B、波長: 288 nm、流量: 1.0 mL/分

【0259】

実施例 I-92: (S)-N-(1-(3-(2-cyclopropylpyridin-4-yl)-1,2,4-oxisazazole-5-yl)ethyl)-3-(methylsulfonyl)benzamide

【化132】



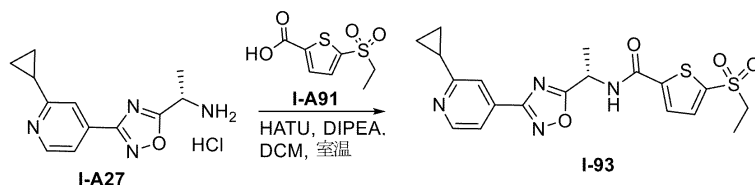
I-A90 (63.05 mg、0.31 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (99.79 mg、0.26 mmol) および DIPEA (0.05 mL、0.26 mmol) を加え、15 分間攪拌した。この溶液に、I-A27 HCl 塩 (70 mg、0.26 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応を TLC によって監視した。完了後、反応質量を DCM (20 mL)、水 (5 mL) で希釈し、

DCM (3×20 mL) で抽出した。有機層を分離させ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製し、固形物として、所望の化合物であるI-92 (40 mg、0.1 mmol、37%) を得た。HPLC: Rt 7.796分、99.22%、カラム: X-Bridge C18 (4.6×150) mm、5 μm; 移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 412.95 (M+H)、Rt 1.775分。カラム: Atlantis Premier BEH C18 (2.1×50 mm)、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.59 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.85–7.77 (m, 2H), 7.66–7.64 (m, 1H), 5.55–5.52 (m, 1H), 3.28–3.26 (m, 3H), 2.30–2.25 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.00–0.96 (m, 4H)。キラル法: Rt 7.376分、99.07%、カラム: YMC CHIRAL ART CELLULOSE-SC (250×4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 40% B、波長: 292 nm、流量: 1.0 mL/分

【0260】

実施例 I-93: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-5-(エチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド

【化133】



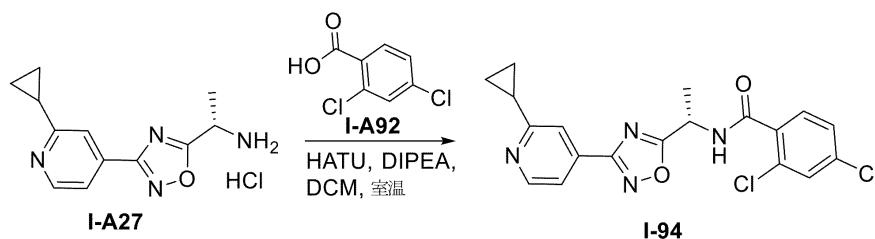
(S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-5-(エチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド (PRX-0003499-001) の合成:

I-A91 (69.37 mg、0.31 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、HATU (249.47 mg、0.66 mmol) および DIPEA (0.14 mL、0.79 mmol) を加え、15 分間攪拌した。この溶液に、I-A27 HCl 塩 (70 mg、0.26 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応を TLC によって監視した。完了後、反応質量を DCM (20 mL)、水 (5 mL) で希釈し、DCM (3×20 mL) で抽出した。有機層を分離させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、所望の化合物である I-93 (12 mg、0.03 mmol、11%) を得た。HPLC: Rt 8.159 分、99.27%、カラム: X-Bridge C18 (4.6×150) mm、5 μm; 移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 432.90 (M+H)、Rt 1.867 分。カラム: Atlantis Premier BEH C18 (2.1×50 mm)、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88–7.80 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 5.50–5.46 (m, 1H), 3.45 (q, 2H), 2.30–2.25 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.03–0.94 (m, 4H)。キラル法: Rt 7.319 分、97.09%、カラム: YMC CHIRAL ART CELLULOSE-SC (250×4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 40% B、波長: 262 nm、流量: 1.0 mL/分

【0261】

実施例 I-94: (S)-2,4-dichloro-N-(1-(3-(2-cyclopropylpyridin-4-yl)-1,2,4-oxisazazole-5-yl)ethyl)benzamide

【化134】

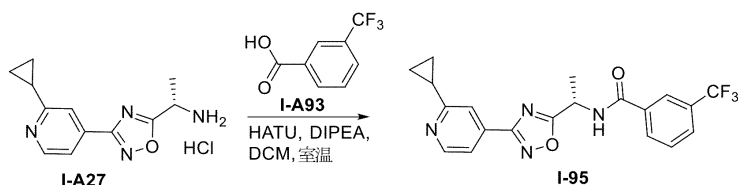


I-A92 (60.15 mg, 0.31 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、HATU (249.47 mg, 0.66 mmol) および DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol) を加え、15 分間攪拌した。この溶液に、I-A27 HCl 塩 (70 mg, 0.26 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を、室温で 2 時間攪拌した。反応を TLC によって監視した。完了後、反応質量を DCM (20 mL)、水 (5 mL) で希釈し、DCM (3×20 mL) で抽出した。有機層を分離させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として、所望の化合物である I-94 (25 mg, 0.06 mmol, 23%) を得た。HPLC: Rt 9.010 分、99.37%、カラム: X-Bridge C18 (4.6×150) mm、5 μm; 移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 402.80 (M+H)、Rt 2.236 分。カラム: Atlantis Premier BEH C18 (2.1×50 mm)、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.41 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70–7.63 (m, 1H), 7.55–7.53 (m, 2H), 5.44 (p, 1H), 2.32–2.27 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 1.02–0.98 (m, 4H)。キラル法: Rt 9.507 分、98.01%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG、(250×4.6 mm, 5 μm)、移動相: A) n-Hexane+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 30% B、波長: 291 nm、流量: 1.0 mL/分

【0262】

実施例 I-95: (S)-N-(1-(3-(2-cyclopropylpyridin-4-yl)-1,2,4-oxisazazole-5-yl)ethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

【化135】



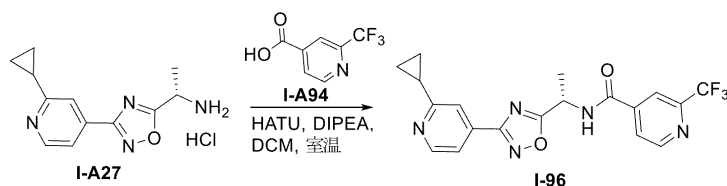
I-A93 (59.87 mg, 0.31 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、HATU (249.47 mg, 0.66 mmol) および DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol) を加え、15 分間攪拌した。この溶液に、I-A27 HCl 塩 (70 mg, 0.26 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を、室温で 2 時間攪拌した。反応を TLC によって監視した。完了後、反応質量を DCM (20 mL)、水 (5 mL) で希釈し、DCM (3×20 mL) で抽出した。有機層を分離させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製し、固形物として

、所望の化合物であるI-95 (30 mg、0.07 mmol、28%)を得た。HPLC: Rt 9.125分、99.78%、カラム: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm、5 μm; 移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 402.95 (M+H)、Rt 2.100分。カラム: Atlantis Premier BEH C18 (2.1 x 50 mm)、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.54 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.29–8.18 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 5.52 (p, 1H), 2.30–2.26 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.05–0.92 (m, 4H)。キラル法: Rt 6.465分、98.60%、カラム: YMC CHIRAL ART CELLULOSE-SC (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 20% B、波長: 292 nm、流量: 1.0 mL/分

【0263】

実施例I-96: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド

【化136】



I-A94 (60.19 mg、0.31 mmol)のDCM (2 mL)の攪拌溶液に、HATU (99.79 mg、0.26 mmol)およびDIPEA (0.05 mL、0.26 mmol)を加え、15分間攪拌した。この溶液に、I-A27 HCl塩 (70 mg、0.26 mmol)を0℃で加えた。反応混合液を、2時間、室温で攪拌した。反応をTLCによって監視した。完了後、反応質量をDCM (20 mL)、水 (5 mL)で希釈し、DCM (3 x 20 mL)で抽出した。有機層を分離させ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製し、油状物として、所望の化合物であるI-96 (22 mg、0.05 mmol、21%)を得た。HPLC: Rt 8.664分、99.81%、カラム: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm、5 μm; 移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 403.90 (M+H)、Rt 2.074分、カラム: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.80–9.78 (m, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 5.55–5.52 (m, 1H), 2.30–2.25 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.00–0.96 (m, 4H)。キラル法: Rt 7.241分、99.96%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG、(250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-Hexane+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 20% B、波長: 295 nm、流量: 1.0 mL/分

【0264】

実施例I-97: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-5-(シクロプロピルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド

10

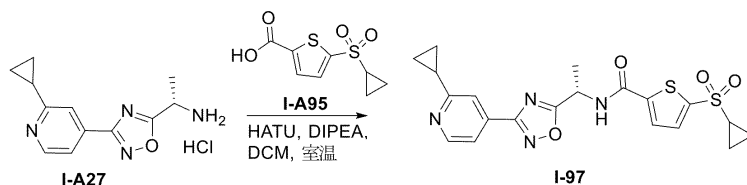
20

30

40

50

【化 1 3 7】

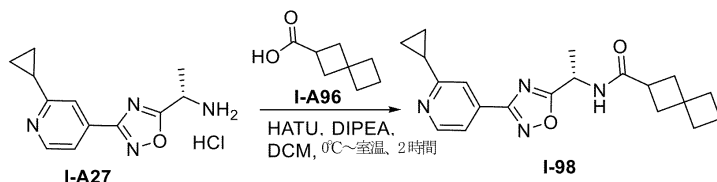


I-A27 HCl塩 (97.07mg、0.36mmol) および I-A95 (101.44mg、0.44mmol) の DCM (5mL) の攪拌溶液に、HATU (166.05mg、0.44mmol) および DIPEA (0.13mL、0.73mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応をTLCによって監視した。完了後、反応液を水 (10mL) によりクエンチし、DCM (2 x 50mL) で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで濾過した。有機層を、減圧下で濃縮した。残留物を、30~80% EtOAc/ヘキサンを溶出液として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、表題化合物のI-97 (25mg、0.05mmol、15%) を得た。HPLC: Rt 7.953分、95.09%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 445 (M+H)、Rt 1.934分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.64 (d, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.22-1.10 (m, 4H), 1.05-0.98 (m, 4H)。キラル法: Rt: 7.205分、97.58%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG、(250 x 4.6mm、5 μm)、移動相: A) n-Hexane + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 20% B、波長: 287nm、流量: 1.0mL/分

【0265】

実施例 I-98: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド

【化 1 3 8】



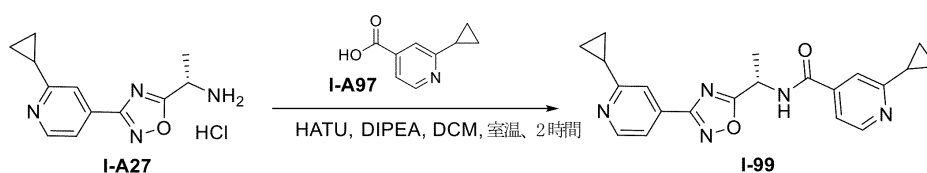
I-A27 HCl塩 (100mg、0.37mmol) および I-A96 (63.07mg、0.45mmol) の DCM (5mL) の攪拌溶液に、HATU (171.06mg、0.45mmol) および DIPEA (0.07mL、0.37mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応をTLCによって監視した。完了後、反応液を水 (10mL) でクエンチし、DCM (2 x 50mL) で抽出した。有機層を分離させ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、30~80% EtOAc/ヘキサンを溶出液として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、油状物として、表題化合物のI-98 (28mg、0.08mmol、収率21%) を得た。HPLC: Rt 8.436分、99.50%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCM

S : 353.3 (M+H)、R_t 1.999分、カラム：X-select CSH C18 (3*50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.59 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.22–5.18 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.30–2.25 (m, 1H), 2.10–2.05 (m, 4H), 2.00–1.95 (m, 2H), 1.85–1.70 (m, 4H), 1.52 (d, 3H), 1.05–0.95 (m, 4H)。キラル法：R_t：9.762分、99.42%、カラム：DIACEL CHIRALPAK-IG、(250x4.6mm、5 μ)、移動相：A) n-Hexane+0.1% イソプロピルアミン、B) DCM:MeOH (50:50)、アイソクラティック：20%B、波長：292 nm、流量：1.0 mL/分
【0266】

10

実施例I-99：(S)-2-シクロプロピル-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)イソニコチンアミド

【化139】



20

I-A27 HCl塩 (0.150, 0.562 mmol) およびI-A97 (0.110 g、0.674 mmol) のDCM (10 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.147 mL、0.843 mmol)、次いでHATU (0.320 g、0.843 mmol) を室温で加え、2時間攪拌した。反応の完了後 (TLCにより監視された)、反応混合液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を分離させ、水、次いでブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、0~40% 酢酸エチルのn-ヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、油状物として、I-99 (0.050 g、0.133 mmol、収率22%) を得た。LCMS：376.00 (M+H)、R_t=2.965分、カラム：Kinetex EVO-C18 (3.0*50mm、2.6 μm)、移動相：A：2.5 mM NH₄OAcの水溶液、B：アセトニトリル、(勾配) T/B%：0.01/5、3/90、5/90、5.5/5、6/5、流量：0.8 mL/分。HPLC：R_t=4.486分、96.61%、カラム：X-Select CSH C18 (150x4.6mm、3.5 μm)；移動相：A：0.05% TFA：アセトニトリル (95:05)、B：アセトニトリル：0.05% TFA (95:05)、プログラム：T/B%：0.01/10、12/90、16/90。流量：1.0 mL/分、希釈剤：アセトニトリル：水。キラルHPLC：R_t=7.785、96.05% カラム：CHIRALPAK IC (150x4.6mm、5 μm)、移動相：A) 0.1% DEAのn-ヘキサン溶液、B) EtOH:MeOH (1:1)、A:B::65:35、流量：0.7 mL/分。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.49 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 5.46–5.53 (m, 1H), 2.24–2.31 (m, 1H), 2.14–2.23 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 0.95–1.02 (m, 8H)。

30

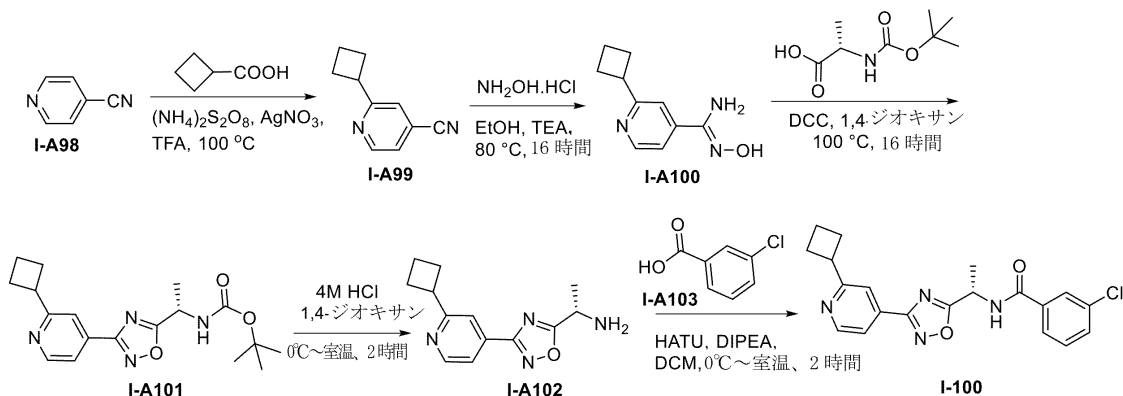
40

【0267】

実施例I-100：(S)-3-クロロ-N-(1-(3-(2-シクロブチルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンズアミド

50

【化 1 4 0】



10

I-A99: 2-シクロブチルイソニコチノニトリルの合成

I-A98 (2 g, 19.21 mmol) の水 (20 mL) : クロロベンゼン (20 mL) の攪拌溶液に、シクロブタンカルボン酸 (5.77 g, 57.63 mmol)、過硫酸アンモニウム (8.77 g, 38.42 mmol)、TFA (1.41 mL, 18.37 mmol)、硝酸銀 (0.326 g, 1.92 mmol) を加えた。反応混合液を、 120°C で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過および蒸発させて残留物を得て、これを 8% 酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として使用したコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、油状物として、I-A99 (2 g, 12.65 mmol, 67%) を得た。

20

【0268】

I-A100: (Z)-2-シクロブチル-N'-ヒドロキシイソニコチンイミダミド
I-A99 (2 g, 12.64 mmol) の EtOH (20 mL) の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.32 g, 18.96 mmol) および TEA (2.55 g, 25.28 mmol) を加え、 80°C で 3 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で蒸発させた。残留物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過および蒸発させて残留物を得て、これを 100~200 メッシュシリカ、および 8% 酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、油状物として、I-A100 (2 g, 10.47 mmol, 83%) を得た。

30

【0269】

I-A101: tert-ブチル (S)-(1-(3-(2-シクロブチルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩
I-A100 (2 g, 10.46 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) の攪拌溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (2.18 g, 11.5 mmol)、DCC (2.37 g, 11.5 mmol) を加えた。反応混合液を、 100°C で 16 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過および蒸発させて残留物を得て、これを 8% 酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として使用したコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、油状物として、I-A101 (3 g, 8.71 mmol, 83%) を得た。

40

【0270】

I-A102: (S)-1-(3-(2-シクロブチルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン
I-A101 (3 g, 8.71 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) の攪拌溶液に、4M HCl の 1,4-ジオキサン (30 mL, 214.94 mmol) の溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテルで粉碎して、固形物として、HCl 塩の I-A102 (2.5 g) を得た。

【0271】

I-100: (S)-3-クロロ-N-(1-(3-(2-シクロブチルピリジン-4-

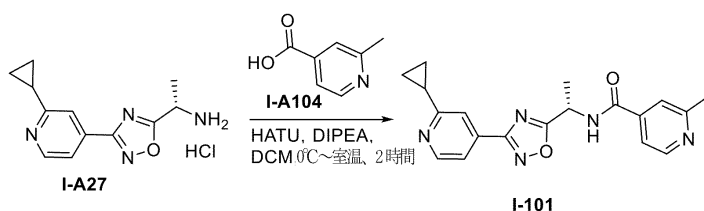
50

ーイル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル) ベンズアミド
 I-A103 (67mg, 0.43mmol) のDCM (5mL) の攪拌溶液に、HATU (380mg, 1mmol) およびDIPEA (0.26mL, 1.49mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。この溶液に、I-A102 (100mg, 0.41mmol) を加え、反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応をTLCによって監視した。完了後、反応質量を水でクエンチし、DCM (3 x 20mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および蒸発させて残留物を得て、これを分取 HPLCにより精製して、油状物として、I-100 (20mg, 0.05mmol, 15%) を得た。HPLC: Rt 9.213分、99.25%、カラム: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm、5 μm; 移動相: A: 10mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 382.95 (M+H)、Rt 2.258分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.38 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.69 (d, 3H)。キラル法: Rt 7.590分、100%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG、(250 x 4.6 mm, 5 μm)、移動相: A) n-Hexane + 0.1% TEA、B) DCM: MeOH (50:50)、アイソクラティック: 20% B、波長: 281nm、流量: 1.0mL/分

【0272】

実施例 I-101: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル) -2-メチル イソニコチンアミド

【化141】



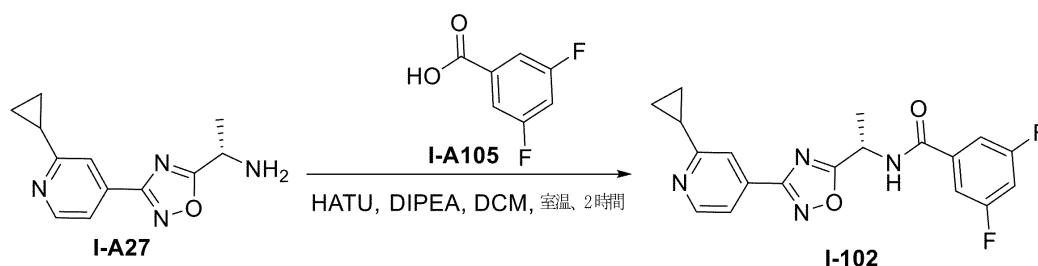
I-A27 HCl塩 (100mg, 0.43mmol) およびI-A104 (71.47mg, 0.52mmol) のDCM (5mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.23mL, 1.3mmol) およびHATU (247.69mg, 0.65mmol) を室温で加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応をTLCによって監視した。完了後、反応を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を分離させ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLCにより精製して、固形物として、表題化合物のI-101 (32.1mg, 0.09mmol, 収率21%) を得た。HPLC: Rt 5.253分、97.74%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: A: CN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0mL/分。LCMS: 350.1 (M+H)、Rt 1.433分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.51 (d, 1H), 8.65-8.58 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 5.52-5.47 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.05-0.95 (m, 4H)。キラル法: Rt: 7.814分、99.18%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG、(250 x 4.6 mm, 5 μm)、移動相: A) n-Hexane + 0.1% イソブ

ロピルアミン、B) DCM:MeOH (50:50)、アイソクラティック:30%B、
波長:282nm、流量:1.0mL/分

【0273】

実施例I-102: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-3,5-ジフルオロベンズ
アミド

【化142】

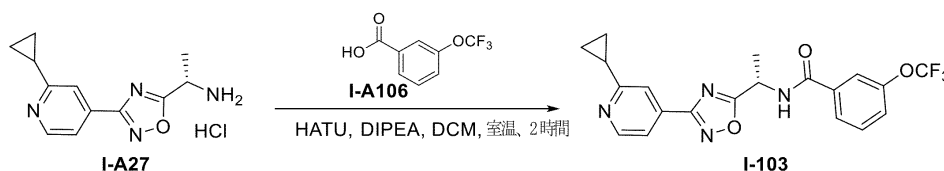


I-A27 (0.200g、0.750mmol) および I-A105 (0.177g、
1.120mmol) の DCM (10mL) の攪拌溶液に、HATU (0.285g、
0.750mmol) および DIPEA (0.196mL、1.120mmol) を室温で
加え、2時間攪拌した。反応完了後 (TLCにより監視された)、反応混合液を水 (10
mL) でクエンチし、DCM (2 x 50mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水
Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、0~4
0% 酢酸エチルの n-ヘキサン溶液で溶出するコンビフラッシュカラムクロマトグラ
フィーにより精製して、固形物として、I-102 (0.080g、0.210mmol、
29%) を得た。LCMS: 371.20 (M+H)、R_t=2.715分、カラム: K
inetex EVO-C18 (3.0 x 50mm、2.6 μm)、移動相: A: 0.0
25%ギ酸、B: アセトニトリル、T/B%: 0.01/5、3/90、5/90、5.
5/5、6/5、流量: 0.8mL/分 (勾配)。HPLC: R_t=7.979分、99
.35%、カラム: X-Select CSH C18 (150 x 4.6mm、3.5 μm)
); 移動相: A: 0.05% TFA: アセトニトリル (95:05)、B: アセトニトリ
ル: 0.05% TFA (95:05)、プログラム: T/B%: 0.01/10、12/
90、16/90。流量: 1.0mL/分、希釈剤: アセトニトリル: 水。キラルHPL
C: R_t=15.22分、99.36%、カラム: CHIRAL PAK IA (150 x
4.6mm、3 μm)、移動相: A) 0.1% DEA の n-ヘキサン溶液、B) EtO
H: MeOH (50:50)、A:B::95:05、流量: 0.7mL/分。¹H N
MR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.43 (d, 1H), 8.60 (d, 1
H), 7.85 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 3H), 7.48-7.57 (m, 1H), 5.44-5.53 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 1.
69 (d, 3H), 0.95-1.02 (m, 4H)。

【0274】

実施例I-103: (S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズ
アミド

【化143】



I-A27 HCl塩 (0.100g、0.434mmol) および I-A106 (0.

1.34 g、0.651 mmol) の DCM (5 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.113 mL、0.651 mmol)、次いで HATU (0.247 g、0.651 mmol) を室温で加え、2 時間攪拌した。反応完了後 (TLC により監視された)、反応混合液を水 (15 mL) で希釈し、DCM (3 x 15 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-103 (0.045 g、0.107 mmol、24%) を得た。LCMS: 419.20 (M+H)、R_t=2.932 分、カラム: Kinetex EVO-C18 (3.0 x 50 mm、2.6 μm)、移動相: A: 0.025% ギ酸、B: アセトニトリル、T/B%: 0.01/5、3/90、5/90、5.5/5、6/5、流量: 0.8 mL/分 (勾配)。HPLC: R_t=9.563 分、98.05%、カラム: X-Select CSH C18 (150 x 4.6 mm、3.5 μm); 移動相: A: 0.05% TFA: アセトニトリル (95:05)、B: アセトニトリル: 0.05% TFA (95:05)、プログラム: T/B%: 0.01/10、12/90、16/90。流量: 1.0 mL/分、希釈剤: アセトニトリル: 水。キラル HPLC: R_t=4.775 分、96.03%、カラム: CHIRAL PAK IG (250 x 4.6 mm、5 μm); 移動相: A: 0.1% の DEA: n-ヘキサン; B: DCM: MeOH (1:1); A: B 70:30、流量: 1.0 mL/分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=ppm 9.45 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.58–7.70 (m, 3H), 5.45–5.55 (m, 1H), 2.24–2.32 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 0.94–1.02 (m, 4H)。

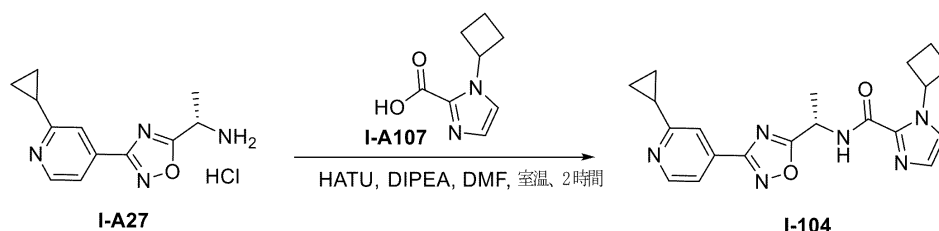
10

20

【0275】

実施例 I-104: (S)-1-シクロブチル-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

【化144】



30

I-A27 HCl 塩 (200 mg、0.8700 mmol) および I-A107 (168.59 mg、1.01 mmol) の DMF (5 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (560.21 mL、4.34 mmol)、次いで HATU (495 mg、1.3 mmol) を室温で加え、15 時間攪拌した。反応の完了後 (TLC により監視された)、反応混合液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を分離させ、水、次いでブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、0~40% 酢酸エチルの n-ヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-104 (38 mg、0.1002 mmol、12%) を得た。LCMS: 376.00 (M+H)、R_t=2.965 分、カラム: Kinetex EVO-C18 (3.0 x 50 mm、2.6 μm)、移動相: A: 2.5 mM NH₄OAc の水溶液、B: アセトニトリル、(勾配) T/B%: 0.01/5、3/90、5/90、5.5/5、6/5、流量: 0.8 mL/分。HPLC: R_t=4.486 分、96.61%、カラム: X-Select CSH C18 (150 x 4.6 mm、3.5 μm); 移動相: A: 0.05% TFA: アセトニトリル (95:05)、B: アセトニトリル: 0.05% TFA (95:05)、プログラム: T/B%: 0.01/10、12/90、16/90。流量: 1.0 mL/分、希釈剤: アセトニトリル: 水。キラル HPLC: R_t=7.785、96.05% カラム: CHIRAL

40

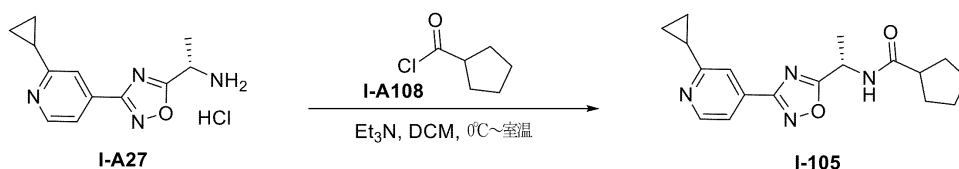
50

PAK IC (150×4.6mm、5 μ m)、移動相：A) 0.1% DEAのn-ヘキサン溶液、B) EtOH:MeOH (1:1)、A:B::65:35、流量：0.7mL/分。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H =9.28–9.19 (m, 1H), 8.63–8.55 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.14–7.03 (m, 1H), 5.66–5.54 (m, 1H), 5.48–5.35 (m, 1H), 2.44–2.22 (m, 5H), 1.82–1.61 (m, 5H), 1.06–0.90 (m, 4H)。

【0276】

実施例I-105：(S)-N-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)シクロペンタンカルボキサミド
【化145】

10



I-A27 HCl (200mg、0.87mmol)のDCM (3mL)の攪拌溶液に、TEA (175.78mg、1.7371mmol)を滴下して加え、次いでI-A108 (115.16mg、0.8685mmol)を0℃で加えた。反応混合液を室温に温め、16時間攪拌を継続した。反応が完了した後、混合物を水でクエンチし、DCMを用いて抽出して、水、次いでブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮した。残留物を、0～40% 酢酸エチルのn-ヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-105 (88.8mg、0.2710mmol、31%)を得た。HPLC: R_t=6.332分、99.63%、カラム: XSELECT CSH C18 (150x4.6mm、3.5 μ) ; 移動相-A: 0.05% TFA: アセトニトリル (95:05) ; 移動相-B: アセトニトリル: 0.05% TFA (95:05) ; プログラム: T/B%: 0.01/10、12/90、16/90、流量: 1.0mL/分、希釈剤: ACN: 水。LCMS: 327.2 (M+H)、R_t=2.115分、カラム: X-Bridge BEH C-18 (3.0X50mm、2.5 μ m)、移動相: A: 0.025% FAの水溶液、B: ACN。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H =8.70–8.52 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.71–7.55 (m, 1H), 5.31–5.12 (m, 1H), 2.75–2.56 (m, 1H), 2.36–2.19 (m, 1H), 1.89–1.70 (m, 2H), 1.69–1.43 (m, 9H), 1.08–0.88 (m, 4H)。

20

30

【0277】

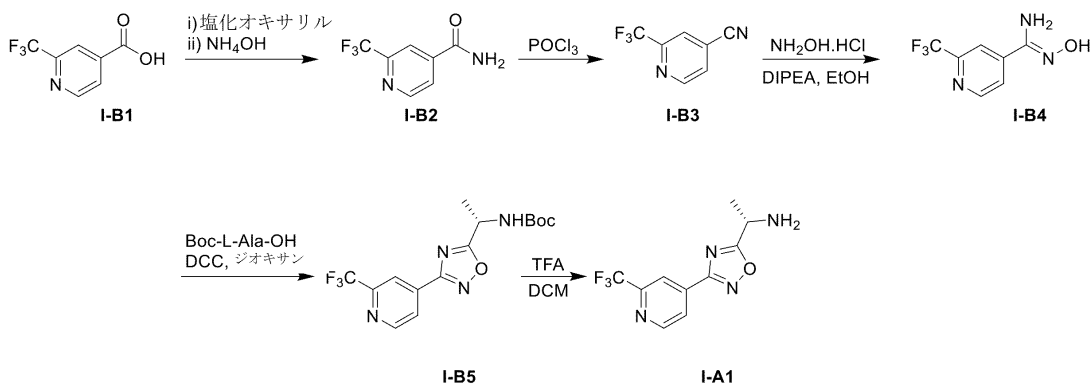
実施例I-A. 中間体の合成

I-A1の合成

40

50

【化 1 4 6】



10

I-B2: 2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド

2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸 (I-B1, 2.0 g、10.4 mmol) の DCM (20.0 mL) の攪拌溶液に、塩化オキサリル (1.39 g、10.99 mmol) および触媒量の DMF (0.05 mL) を 0℃ で加えた。反応混合液を室温まで温め、2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、NH₄OH 水溶液 (2.0 mL) を 0℃ で滴加し、続いて MeCN (10.0 mL) を添加した。反応混合液を室温で 30 分間攪拌し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を水 (2 x 50 mL) で洗浄し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、I-B2 (1.3 g) を得た。

20

【0278】

I-B3: 2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニトリル

POCl₃ (3.04 mL、32.61 mmol) を、0℃ で I-B2 (1.3 g、6.84 mmol) に滴加した。反応混合液を 100℃ で 3 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、50% NaOH 溶液 (10 mL) で処理した。反応混合液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 70 mL) で抽出した。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、8% 酢酸エチル/PE を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-B3 (520 mg、3.0 mmol、収率 44%) を得た。LCMS: 173.1 (M+H)、Rt 1.84 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。

30

【0279】

I-B4: N'-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミジン

I-B3 (520 mg、3.02 mmol) のエタノール (10.0 mL) の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (314 mg、4.53 mmol) および DIPEA (1.58 mL、9.05 mmol) を窒素雰囲気下、室温で加えた。反応混合液を 80℃ で 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水 (15 mL)、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) で処理し、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、I-B4 (580 mg) を得た。これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

40

【0280】

I-B5: tert-ブチル(S)-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩 I-B4 (580 mg、2.83 mmol) の 1,4-ジオキサン (20.0 mL) の攪拌溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (534 mg、2.83 mmol) および DCC (640 mg、3.11 mmol) を加えた。反

50

応混合液を、 100°C で16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合液を水(30 mL)で処理し、酢酸エチル(2 x 30 mL)で抽出した。有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、12% 酢酸エチル/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-B5(840 mg、2.34 mmol、収率82%)を得た。LCMS: 359.2 (M+H)、Rt 2.42分、カラム: ZORBAX XDB C-18(50 x 4.6 mm)、3.5 μm 、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN(95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。

【0281】

I-A1: (1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エタンアミン

10

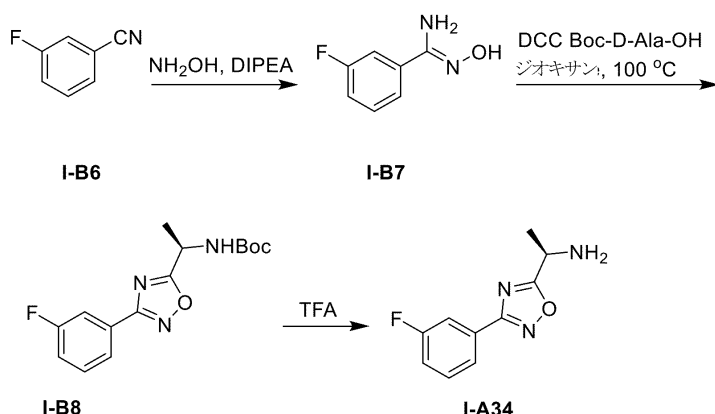
I-B5(400 mg、1.12 mmol)のDCM(8.0 mL)の攪拌溶液に、TFA(1.5 mL)を 0°C で加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、2時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、氷水(20 mL)で処理した。混合液を飽和 NaHCO_3 溶液(10 mL)で処理し、EtOAc(2 x 25 mL)で抽出した。有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、I-A1(260 mg)を得た。

【0282】

I-A34の合成

【化147】

20



30

I-B7: 3-フルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミダミド

3-フルオロベンゾニトリル(10.0 g、82.57 mmol)のエタノール(200 mL)の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(17.21 g、247.71 mmol)およびDIPEA(43.96 mL、247.71 mmol)を加えた。反応混合液を、 70°C で16時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、濃縮した。混合液を水(100 mL)で処理し、酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、I-B7(10.5 g)を得た。

【0283】

40

I-B8: tert-ブチル(R)-(1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩

化合物I-B7(0.25 g、1.62 mmol)の1,4-ジオキサン(10.0 mL)の溶液に、(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(0.33 g、1.76 mmol)およびDCC(0.37 g、1.78 mmol)を加えた。

—反応混合液を 100°C で16時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、濃縮した。混合液を水(15 mL)で処理し、酢酸エチル(2 x 20 mL)で抽出した。有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物を、8% EtOAc/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-B8(270 mg、0.86 mmol、収率53%)を得た。HPLC

50

: R_t 5.02分、99.3% ; カラム: XBridge C8 (50×4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量: 2.0 mL/分。LCMS: 306.1 (M-H)、R_t 2.51分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。キラル法: R_t 1.94分、SFCカラム: YMC Amylose-C; 移動相: 60:40 (A:B)、A=液体CO₂、B=0.5% イソプロピルアミンのメタノール溶液、流量: 3.0 mL/分、波長: 220 nm。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H=7.89 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 1.65 (d, 3H), 1.49 (s, 9H)。

10

【0284】

I-A34: (R)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン

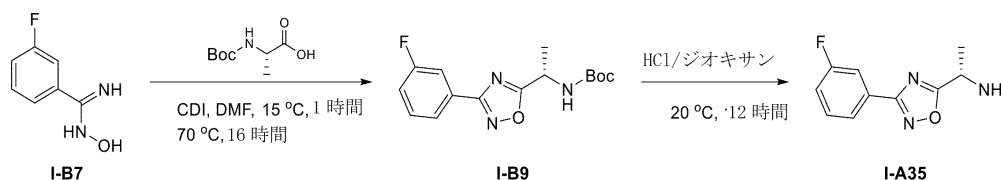
化合物I-B8 (270 mg、0.88 mmol) のDCM (5 mL) の溶液に、TFA (1.3 mL) を加え、混合液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液 (10 mL) で処理し、DCM (2×20 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、液状物として、I-A34 (170 mg) を得た。

【0285】

20

I-A35の合成

【化148】



I-B9: (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (0.74 g、3.89 mmol) およびCDI (0.69 g、4.28 mmol) のDMF (18 mL) の混合液を、15°Cで1時間攪拌し、次いで3-フルオロ-N'-ヒドロキシベンズアミジン (0.6 g、3.89 mmol) を加えた。反応混合液を70°Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合液をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮して残留物を得た。残留物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEtOAc=0%~15%~40%) によって精製し、油状物として、生成物 (420 mg、1.37 mmol、収率35%) を得た。LCMS R_t=1.5分のクロマトグラフィーで0.91分、5-95 AB、C₁₁H₁₁FN₃O₃ [M+H-t-Bu]⁺に対するMS ESI計算値252.07、実測値252.1。

30

【0286】

I-A35: tert-ブチル N-[(1S)-1-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸塩 (420 mg、1.37 mmol) に、4M HClの1,4-ジオキサン (10 mL、40 mmol) の溶液を加え、反応混合液を20°Cで12時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、H₂O (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ (個体) を用いて約pH8まで塩基性化した。混合物をEtOAc (20 mL×2) で抽出し、一つにまとめた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過および濃縮して、油状物として、残留物 (270 mg、1.30 mmol、収率95%) を得た。LCMS R_t=2.0分のクロマトグラフィーで0.41分、10-80 AB、C₁₀H₁₁FN₃O [M+H]⁺ に対

40

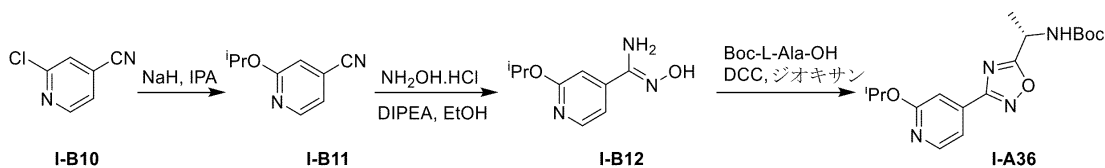
50

するMS ESI計算値208.08、実測値207.9。

【0287】

I-A36の合成

【化149】



10

I-B11：2-イソプロポキシイソニコチノニトリル

0℃のイソプロピルアルコール（45.0mL）に、NaH（鉱油中60%、952mg、23.8mmol）を少しずつ添加した。得られた懸濁液を5分間攪拌し、2-クロロピリジン-4-カルボニトリル（3.0g、21.65mmol）を少しずつ添加した。反応混合液を80℃で1時間加熱した。反応混合液を10℃まで冷却し、氷水（50mL）で処理した。混合物を酢酸エチル（2×50mL）で抽出した。有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、10% 酢酸エチル／PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-B11（980mg、6.0mmol、収率27%）を得た。LCMS：163.1（M+H）、Rt 2.32分、カラム：ZORBAX XDB C-18（50×4.6mm）、3.5μm、移動相：A：0.1% HCOOHの水溶液：ACN（95：5）、B：ACN、流量：1.5mL／分。

20

【0288】

I-B12：(Z)-N'-ヒドロキシ-2-イソプロポキシイソニコチンイミダミド
I-B11（0.98g、6.0mmol）のエタノール（20.0mL）の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（0.63g、9.0mmol）、次いでDIPEA（3.16mL、18.13mmol）を加えた。反応混合液を80℃で2時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水（30mL）で処理した。混合物を10% 炭酸ナトリウム溶液（10mL）で処理し、酢酸エチル（2×50mL）で抽出した。有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、I-B12（1.1g）を得た。

30

【0289】

I-A36：tert-ブチル（S）-（1-（3-（2-イソプロポキシピリジン-4-イル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）エチル）カルバミン酸塩
I-B12（1.1g、5.6mmol）の1,4-ジオキサン（20.0mL）の攪拌溶液に、（2S）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（1.07g、5.6mmol）およびDCC（1.28g、6.2mmol）を加えた。反応混合液を、100℃まで16時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合物を水（30mL）で処理し、酢酸エチル（2×50mL）で抽出した。有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、14% EtOAc／PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-A36（1.5g、4.3mmol、収率76%）を得た。LCMS：349.1（M+H）、Rt 2.64分、カラム：ZORBAX XDB C-18（50×4.6mm）、3.5μm、移動相：A：0.1% HCOOHの水溶液：ACN（95：5）、B：ACN、流量：1.5mL／分。

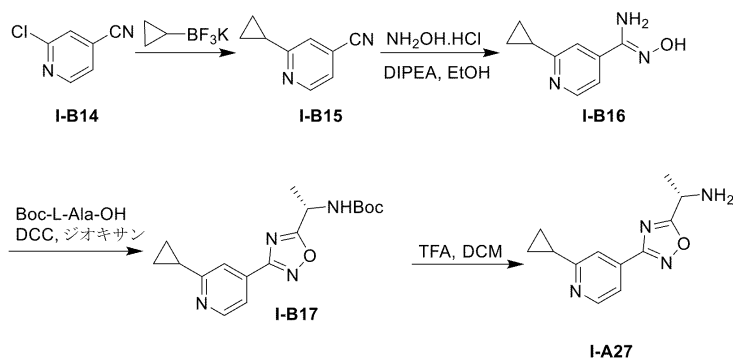
40

【0290】

I-A27の合成

50

【化 150】



10

I-B15: 2-シクロプロピルイソニコチノニトリル

2-クロロピリジン-4-カルボニトリル (2.0 g、14.4 mmol) の1,4-ジオキサン (25 mL) の溶液に、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム (6.41 g、43.3 mmol)、次いで K_2CO_3 (7.98 g、57.7 mmol) および RuPhos (1.35 g、2.89 mmol) を加えた。得られた混合液を N_2 ガスで10分間脱気し、 $Pd(OAc)_2$ (324 mg、1.44 mmol) を加えた。混合液を、100℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、celiteに通して濾過した。ろ過液を減圧下で濃縮し、残留物を、15% EtOAc/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-B15 (1.1 g、7.6 mmol、収率50%) を得た。LCMS: 145.1 (M+H)、Rt 1.87分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μ m、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液: ACN (95:5)、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量: 1.5 mL/分。

20

【0291】

I-B16: (Z)-2-シクロプロピル-N'-ヒドロキシイソニコチンイミダミド
I-B15 (450 mg、3.1 mmol) のエタノール (15.0 mL) の溶液に、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (312 mg、4.4 mmol)、次いでDIPEA (1.49 mL、8.99 mmol) を室温で加えた。反応混合液を80℃で5時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水 (30 mL)、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) で処理し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、固形物として、I-B16 (420 mg) を得た。

30

【0292】

I-B17: tert-ブチル (S)-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩
(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (0.44 g、2.31 mmol) の1,4-ジオキサン (10.0 mL) の溶液に、I-B16 (0.41 g、2.31 mmol)、次いでDCC (0.52 g、2.55 mmol) を加えた。得られた混合液を、100℃で16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合物を水 (30 mL) で処理し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、15% 酢酸エチル/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-B17 (570 mg、1.72 mmol、収率74%) を得た。LCMS: 331.3 (M+H)、Rt 2.22分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μ m、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液: ACN (95:5)、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量: 1.5 mL/分。

40

【0293】

I-A27: (S)-1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン

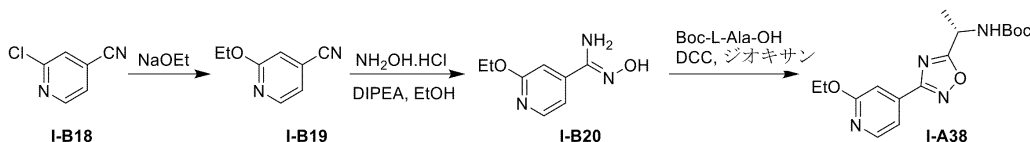
50

I-B17 (410 mg、1.24 mmol) の DCM (5.0 mL) の溶液に、TFA (1.36 mL) を 0℃ で加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、3 時間撹拌した。混合液を減圧下で濃縮し、氷水 (20 mL) で処理した。混合液を 10% NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で処理し、EtOAc (2×25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、I-A27 (240 mg) を得た。

【0294】

I-A38 の合成

【化151】



I-B19: 2-エトキシイソニコチノニトリル

2-クロロピリジン-4-カルボニトリル (5.0 g、36.1 mmol) の 1,4-ジオキサン (50.0 mL) の撹拌溶液に、NaOEt (2.46 g、36.1 mmol) を一度に加えた。反応混合液を 60℃ で 4 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、氷水 (50 mL) で処理し、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、6% EtOAc/PE を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-B19 (3.5 g、23.5 mmol、収率 65%) を得た。LCMS: 149.1 (M+H)、Rt 2.06 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。

【0295】

I-B20: (Z)-2-エトキシ-N'-ヒドロキシイソニコチンイミダミド
エタノール (30.0 mL) 中の 2-エトキシピリジン-4-カルボニトリル (1.5 g、10.12 mmol) の撹拌溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (1.06 g、15.19 mmol)、続いて DIPEA (5.29 mL、30.37 mmol) を添加した。反応混合液を 80℃ で 2 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水 (30 mL)、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) で処理し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、I-B20 (1.7 g) を得た。

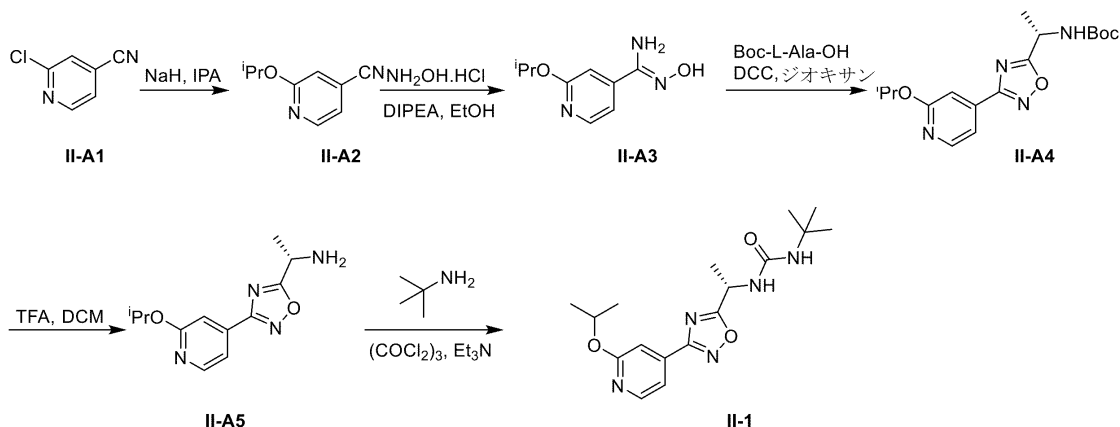
【0296】

I-A38: tert-ブチル(S)-(1-(3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩
(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (1.78 g、9.38 mmol) の 1,4-ジオキサン (34.0 mL) の撹拌溶液に、I-B20 (1.7 g、9.38 mmol) および DCC (2.13 g、10.32 mmol) を加えた。反応混合液を、100℃ で 16 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合物を水 (100 mL) で処理し、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、14% EtOAc/PE を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、I-A38 (2.4 g、7.07 mmol、収率 75%) を得た。LCMS: 335.1 (M+H)、Rt 3.22 分、カラム: XBridge C8 (50×4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 10 mM NaH₄CO₃ の水溶液、B: ACN、流量: 0.8 mL/分。

【0297】

実施例 II-1. 化合物 II-1 の合成

【化 1 5 2】



II-A2: 0℃のイソプロピルアルコール(45.0mL)に、NaH(鉱油中60%、952mg、23.8mmol)を少しずつ添加した。得られた懸濁液を5分間攪拌し、2-クロロピリジン-4-カルボニトリル(3.0g、21.65mmol)を少しずつ添加した。反応混合液を80℃で1時間加熱した。反応混合液を10℃まで冷却し、氷水(50mL)で処理した。混合物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留化合物を、10% 酢酸エチル/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、II-A2(980mg、6.0mmol、収率27%)を得た。LCMS: 163.1(M+H)、Rt 2.32分、カラム: ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm)、3.5μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN(95:5)、B: ACN、流量: 1.5mL/分。

【0298】

II-A3: II-A2(0.98g、6.0mmol)のエタノール(20.0mL)の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.63g、9.0mmol)、次いでDIPEA(3.16mL、18.13mmol)を加えた。反応混合液を80℃で2時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水(30mL)で処理した。混合物を10%炭酸ナトリウム溶液(10mL)で処理し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、II-A3(1.1g)を得た。これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0299】

II-A4: II-A3(1.1g、5.6mmol)の1,4-ジオキサン(20.0mL)の攪拌溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(1.07g、5.6mmol)およびDCC(1.28g、6.2mmol)を加えた。反応混合液を、100℃まで16時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合物を水(30mL)で処理し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、14% EtOAc/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、II-A4(1.5g、4.3mmol、収率76%)を得た。LCMS: 349.1(M+H)、Rt 2.64分、カラム: ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm)、3.5μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN(95:5)、B: ACN、流量: 1.5mL/分。

【0300】

II-A5: II-A4(700mg、2.01mmol)のDCM(14.0mL)の攪拌溶液に、TFA(0.77mL)を0℃に加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、2時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、氷水(10mL)で処理した。混合液を10% Na₂CO₃溶液(5.0mL)で処理し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。有機層をブライン(25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し

て、II-A5 (280 mg) を得た。化合物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

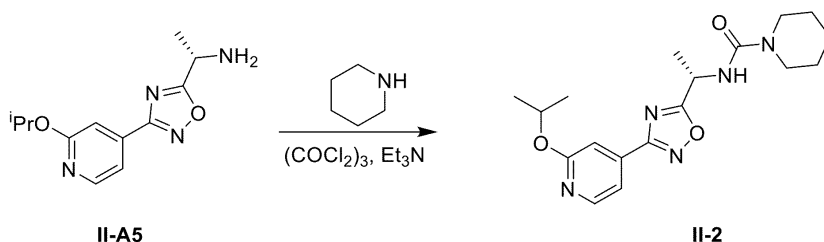
【0301】

II-1: 2-メチルプロパン-2-アミン (44 mg、0.60 mmol) の DCM (10.0 mL) の攪拌溶液に、Et₃N (0.1 mL、0.72 mmol)、次いでトリホスゲン (59 mg、0.20 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を 10 分間攪拌し、II-A5 (150 mg、0.60 mmol) の DCM (2.0 mL) の溶液を 0℃ で加えた。反応混合液を室温まで温め、2 時間攪拌した。反応混合液を 10% NaHCO₃ 溶液 (30 mL) で処理し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、固形物として、化合物 II-1 (40 mg、0.12 mmol、収率 19%) を得た。分取 HPLC 法: Rt 12.5、カラム: X-Bridge (150×19 mm)、5.0 μm、移動相: 水/アセトニトリル中 0.1% TFA、流量: 15.0 mL/分。HPLC: Rt 4.67 分、99.4%、カラム: X-Bridge C8 (50×4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFA の水溶液、B: 0.1% TFA の ACN 溶液、流量 2.0 mL/分。LCMS: 348.2 (M+H)、Rt 2.34 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H = 8.28 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.33–7.32 (m, 1H), 5.36–5.30 (m, 1H), 5.15 (q, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.38 (d, 6H), 1.32 (s, 9H)。

【0302】

実施例 II-2。化合物 II-2 の合成

【化153】



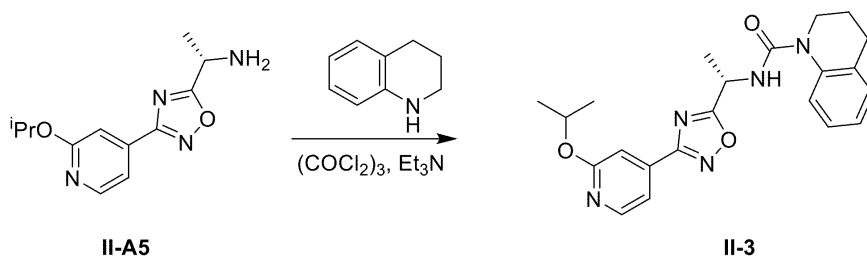
(S)-1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (II-A5、150 mg、0.60 mmol) およびピペリジン (0.06 mL、0.60 mmol) の DCM (8.0 mL) の攪拌溶液に、Et₃N (0.1 mL、0.72 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を 10 分間攪拌し、トリホスゲン (59 mg、0.20 mmol) を加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物を 10% NaHCO₃ 溶液 (20 mL) で処理し、DCM (2×30 mL) で抽出した。有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、固形物として、化合物 II-2 (86 mg、0.24 mmol、収率 40%) を得た。分取 HPLC 法: Rt 11.5、カラム: X-Bridge (150×19 mm)、5.0 μm、移動相: 水/アセトニトリル中 0.1% TFA、流量: 15.0 mL/分。HPLC: Rt 4.28 分、99.5%、カラム: X-Bridge C8 (50×4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFA の水溶液、B: 0.1% TFA の ACN 溶液、流量 2.0 mL/分。LCMS: 360.2 (M+H)、Rt 2.31 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H = 8.28 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.35–5.29 (m, 1H), 5.20

(q, 1H), 3.43 (t, 4H), 1.66–1.58 (m, 9H), 1.38 (d, 6H)。

【0303】

実施例II-3。化合物II-3の合成

【化154】

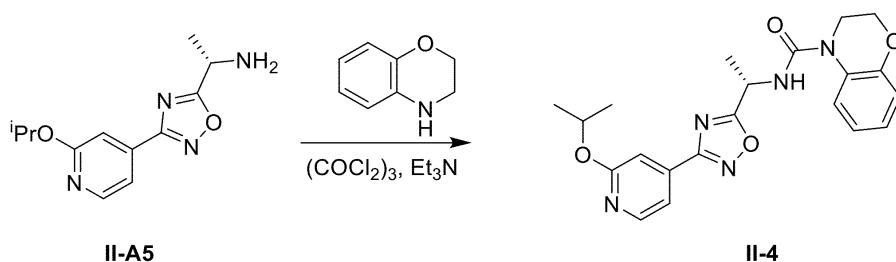


(S)-1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (II-A5、150mg、0.60mmol) および1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (80mg、0.60mmol) のDCM (10.0mL) の攪拌溶液に、Et₃N (0.1mL、0.72mmol) を0℃で加えた。反応混合液を10分間攪拌し、トリホスゲン (59mg、0.20mmol) を加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、1時間攪拌した。反応混合物を10% NaHCO₃ 溶液 (20mL) で処理し、DCM (2×30mL) で抽出した。有機層をブライン (30mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、固形物として、化合物II-3 (30mg、0.07mmol、収率12%) を得た。分取HPLC法：R_t13.5、カラム：YMC-C18 (150×19mm)、5.0μm、移動相：10mM NH₄OAcの水/アセトニトリル溶液、流量：15.0mL/分。HPLC：R_t 5.15分、98.5%、カラム：X-Bridge C8 (50×4.6) mm、3.5μm、移動相：A：0.1% TFAの水溶液、B：0.1% TFAのACN溶液、流量2.0mL/分。LCMS：408.3 (M+H)、R_t 2.72分、カラム：ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm)、3.5μm、移動相：A：0.1% HCOOHの水溶液、ACN (95：5)、B：ACN、流量：1.5mL/分。¹H NMR (400MHz, CD₃OD)：δ_H=8.28 (d, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.22–7.18 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 5.36–5.26 (m, 2H), 3.78–3.66 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.69 (d, 3H), 1.37 (d, 6H)。

【0304】

実施例II-4。化合物II-4の合成

【化155】



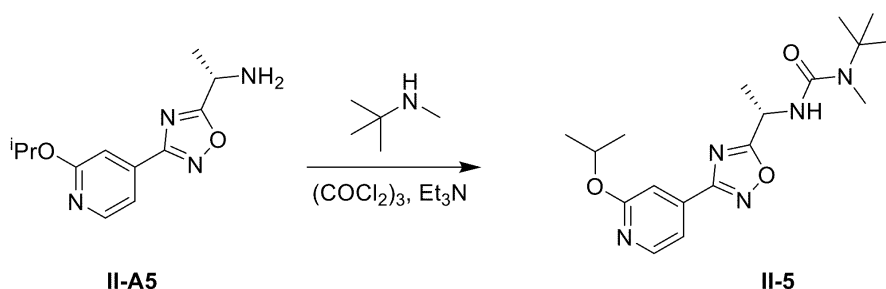
(S)-1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (II-A5、150mg、0.60mmol) および3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン (80mg、0.60mmol) のDCM (10.0mL) の攪拌溶液に、Et₃N (0.1mL、0.72mmol) を0℃で加えた。反応混合液を10分間攪拌し、トリホスゲン (59mg、

0.20 mmol)を加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、1時間攪拌した。反応混合物を10% NaHCO₃溶液(30 mL)で処理し、DCM(2×40 mL)で抽出した。有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、固形物として、化合物II-4(75 mg、0.18 mmol、収率30%)を得た。分取HPLC法: Rt 7.9、カラム: Atlantis C-18(150×19 mm)、5.0 μm、移動相: 水/アセトニトリル中0.1% TFA、流量: 15.0 mL/分。HPLC: Rt 4.95分、97.6%、カラム: X-Bridge C8(50×4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量2.0 mL/分。LCMS: 410.2 (M+H)、Rt 2.61分、カラム: ZORBAX XDB C-18(50×4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN(95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ_H=8.28(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.05–7.01(m, 1H), 6.94–6.90(m, 2H), 5.36–5.28(m, 2H), 4.32–4.29(m, 2H), 3.92–3.78(m, 2H), 1.71(d, 3H), 1.37(d, 6H)。

【0305】

実施例II-5。化合物II-5の合成

【化156】

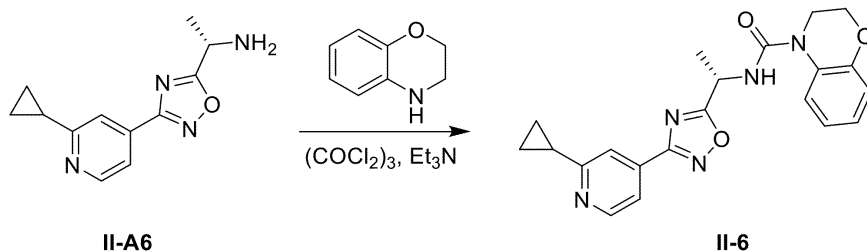


N, 2-ジメチルプロパン-2-アミン(52 mg、0.60 mmol)のDCM(10.0 mL)の攪拌溶液に、Et₃N(0.1 mL、0.72 mmol)、次いでトリホスゲン(59 mg、0.20 mmol)を0℃で加えた。反応混合液を30分間攪拌し、(S)-1-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン(II-A5、150 mg、0.60 mmol)のDCM(3.0 mL)の溶液を0℃で加えた。反応混合液を室温まで温め、3時間攪拌した。反応混合液を10% NaHCO₃溶液(30 mL)で処理し、DCM(2×50 mL)で抽出した。有機層をブライン(25 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、固形物として、化合物II-5(20 mg、0.05 mmol、収率9%)を得た。分取HPLC方法: Rt 10.1、カラム: YMC-C18(150×19 mm)、5.0 μm、移動相: 10 mM NH₄OAcの水/アセトニトリル溶液、流量: 15.0 mL/分。HPLC: Rt 4.92分、97.2%、カラム: X-Bridge C8(50×4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液、B: ACN、流量2.0 mL/分。LCMS: 362.3 (M+H)、Rt 2.55分、カラム: ZORBAX XDB C-18(50×4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN(95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ_H=8.28(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.31(d, 1H), 5.36–5.30(m, 1H), 5.15(q, 1H), 2.97(s, 3H), 1.65(d, 3H), 1.40(s, 9H), 1.38(d, 6H)。

【0306】

実施例6。化合物II-6の合成

【化 1 5 7】

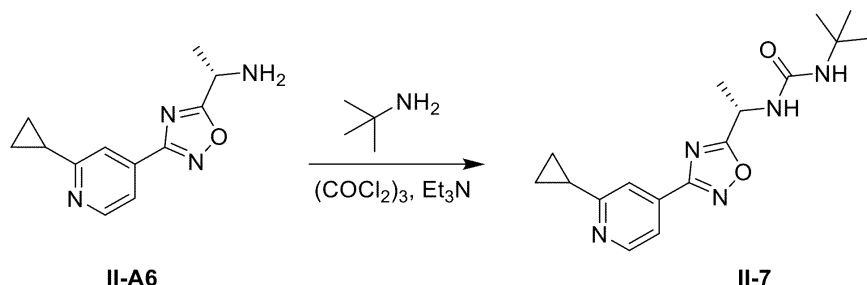


3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン(65mg、0.48mmol)のDCM(8.0mL)の攪拌溶液に、Et₃N(0.18mL、1.3mmol)、次いでトリホスゲン(42mg、0.14mmol)を0℃で加えた。反応混合液を30分間攪拌し、(S)-1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン(II-A6、100mg、0.43mmol)のDCM(3.0mL)溶液を0℃で加えた。反応混合液を室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を10% NaHCO₃溶液(30mL)で処理し、DCM(2×50mL)で抽出した。有機層をブライン(25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、固形物として、化合物II-6(40mg、0.10mmol、収率23%)を得た。分取HPLC法：R_t9.6、カラム：Atlantis C-18(150×19mm)、5.0μm、移動相：水/アセトニトリル中0.1%TFA、流量：15.0mL/分。HPLC：R_t3.15分、99.5%、カラム：X-Bridge C8(50×4.6)mm、3.5μm、移動相：A：0.1%TFAの水溶液、B：0.1%TFAのACN溶液、流量2.0mL/分。LCMS：392.3(M+H)、R_t2.13分、カラム：ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm)、3.5μm、移動相：A：0.1%HCOOHの水溶液：ACN(95：5)、B：ACN、流量：1.5mL/分。¹H NMR(400MHz, CD₃OD)：δ_H=8.53(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.01(dd, 1H), 6.93-6.89(m, 2H), 5.30(q, 1H), 4.30-4.28(m, 2H), 3.87-3.82(m, 2H), 2.22-2.18(m, 1H), 1.71(d, 3H), 1.11-1.03(m, 4H)。

【0307】

実施例II-7。化合物II-7の合成

【化 1 5 8】



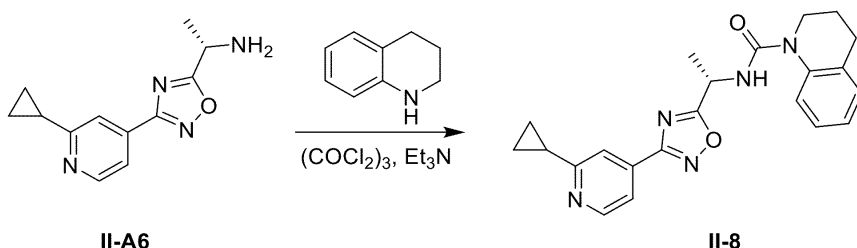
2-メチルプロパン-2-アミン(35mg、0.48mmol)のDCM(8.0mL)の攪拌溶液に、Et₃N(0.18mL、1.3mmol)、次いでトリホスゲン(42mg、0.14mmol)を0℃で加えた。反応混合液を30分間攪拌し、(S)-1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン(II-A6、100mg、0.43mmol)のDCM(3.0mL)溶液を0℃で加えた。反応混合液を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合液を10% NaHCO₃溶液(30mL)で処理し、DCM(2×50mL)で抽

出した。有機層をブライン（25 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、固形物として、化合物II-7（20 mg、0.06 mmol、収率14%）を得た。分取HPLC方法：Rt 11.3、カラム：YMC-C18（150×19 mm）、5.0 μm 、移動相：10 mM NH_4OAc の水／アセトニトリル溶液、流量：15.0 mL／分。HPLC：Rt 2.67分、99.8%、カラム：X-Bridge C8（50×4.6）mm、3.5 μm 、移動相：A：0.1% TFAの水溶液、B：0.1% TFAのACN溶液、流量2.0 mL／分。LCMS：330.2（M+H）、Rt 1.75分、カラム：ZORBAX XDB C-18（50×4.6 mm）、3.5 μm 、移動相：A：0.1% HCOOH の水溶液：ACN（95：5）、B：ACN、流量：1.5 mL／分。 ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ）： δ_{H} =8.53（d，1H），7.83（s，1H），7.74（dd，1H），5.14（q，1H），2.22–2.17（m，1H），1.59（d，3H），1.32（s，9H），1.11–1.04（m，4H）。

【0308】

実施例II-8。化合物II-8の合成

【化159】



1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（65 mg、0.48 mmol）のDCM（8.0 mL）の攪拌溶液に、 Et_3N （0.18 mL、1.3 mmol）、次いでトリホスゲン（42 mg、0.14 mmol）を0℃で加えた。反応混合液を30分間攪拌し、（S）-1-（3-（2-シクロプロピルピリジン-4-イル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）エタン-1-アミン（II-A6、100 mg、0.43 mmol）のDCM（3.0 mL）溶液を0℃で加えた。反応混合液を室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合液を10% NaHCO_3 溶液（30 mL）で処理し、DCM（2×50 mL）で抽出した。有機層をブライン（25 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、固形物として、化合物II-8（57 mg、0.14 mmol、収率33%）を得た。分取HPLC法：Rt 6.6、カラム：X-Bridge（150×19 mm）、5.0 μm 、移動相：水／アセトニトリル中0.1% TFA、流量：15.0 mL／分。HPLC：Rt 3.53分、99.4%、カラム：X-Bridge C8（50×4.6）mm、3.5 μm 、移動相：A：0.1% TFAの水溶液、B：0.1% TFAのACN溶液、流量2.0 mL／分。LCMS：390.2（M+H）、Rt 2.26分、カラム：ZORBAX XDB C-18（50×4.6 mm）、3.5 μm 、移動相：A：0.1% HCOOH の水溶液：ACN（95：5）、B：ACN、流量：1.5 mL／分。 ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ）： δ_{H} =8.54（d，1H），7.85（s，1H），7.76（dd，1H），7.50（d，1H），7.22–7.18（m，2H），7.06（t，1H），5.30（q，1H），3.78–3.70（m，2H），2.80（t，2H），2.23–2.19（m，1H），2.02–1.98（m，2H），1.70（d，3H），1.12–1.04（m，4H）。

【0309】

実施例II-9。化合物II-9の合成

10

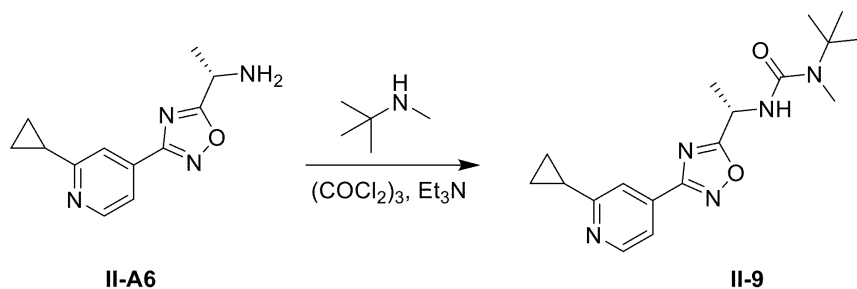
20

30

40

50

【化 1 6 0】

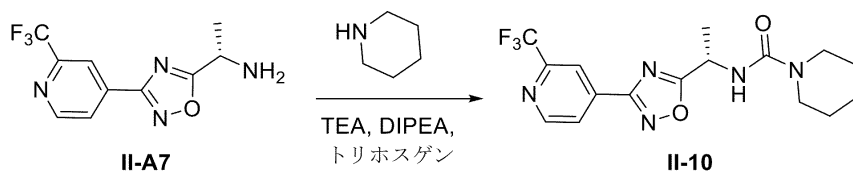


N, 2-ジメチルプロパン-2-アミン (57 mg、0.65 mmol) の DCM (10.0 mL) の攪拌溶液に、Et₃N (0.11 mL、0.78 mmol)、次いでトリホスゲン (64 mg、0.21 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合液を 30 分間攪拌し、(S)-1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン (II-A6、150 mg、0.65 mmol) の DCM (3.0 mL) 溶液を 0℃ で加えた。反応混合液を室温まで温め、3 時間攪拌した。反応混合液を 10% NaHCO₃ 溶液 (30 mL) で処理し、DCM (2×50 mL) で抽出した。有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、固形物として、化合物 II-9 (6.5 mg、0.02 mmol、収率 3%) を得た。分取 HPLC 法: Rt 7.4、カラム: X-Bridge (150×19 mm)、5.0 μm、移動相: 水/アセトニトリル中 0.1% TFA、流量: 15.0 mL/分。HPLC: Rt 2.86 分、93.7%、カラム: X-Bridge C8 (50×4.6) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFA の水溶液、B: 0.1% TFA の ACN 溶液、流量 2.0 mL/分。LCMS: 344.3 (M+H)、Rt 1.97 分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H=8.54 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 5.16 (q, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.12-1.05 (m, 4H)。

【0310】

実施例 II-10。化合物 II-10 の合成

【化 1 6 1】



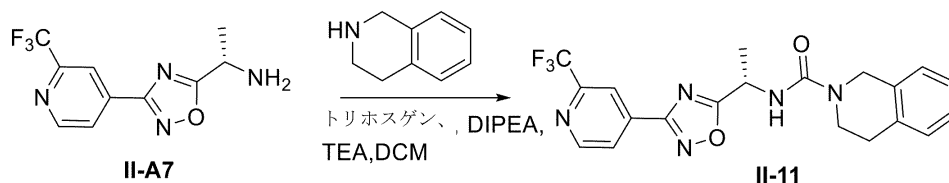
トリホスゲン (60.43 mg、0.20 mmol) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、A7 (100 mg、0.34 mmol)、トリエチルアミン (102.83 mg、1.02 mmol) を 0℃ で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水 (5 mL) を使用してクエンチし、DCM (10 mL) で希釈した。有機層をブライン溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。残留物を、DCM (10 mL) で希釈し、ピペリジン (34.68 mg、0.41 mmol)、DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に 0℃ で移して、室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を水 (5 mL) および DCM (10 mL) で希釈した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン溶液で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、次いで濃縮して、残留物を得た。残留物を、50% EtOAc のヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィ

ーにより精製して、固形物として、所望の化合物II-10 (4 mg、0.10 mmol、収率31%)を得た。HPLC: Rt: 6.93分、99.6%、カラム: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% NH₃の水溶液、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 370.15 (M+H)、Rt 1.87分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ_H = 9.01 (d, 1H), 8.26–8.25 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 5.12–5.09 (m, 1H), 1.57–1.55 (m, 5H), 1.46 (bs, 4H)、(4プロトンは、溶媒と融合した)。

【0311】

実施例II-11。化合物II-11の合成

【化162】

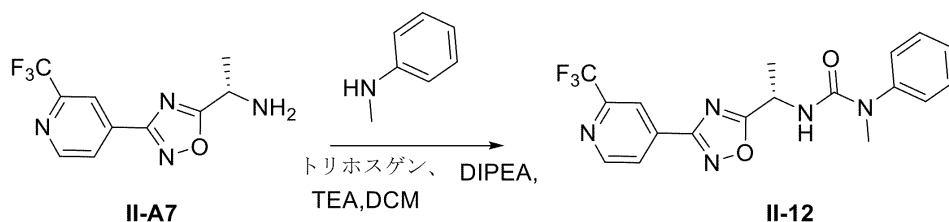


トリホスゲン (120 mg、0.40 mmol) のDCM (10 mL) の攪拌溶液に、II-A7 (200 mg、0.68 mmol)、トリエチルアミン (0.28 mL、2.03 mmol) を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水 (5 mL) を使用してクエンチし、DCM (10 mL) で希釈した。有機層を分離させ、ブライン溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。残留物を、DCM (10 mL) で希釈し、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (140 mg、1.01 mmol)、DIPEA (0.35 mL、2.03 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に0℃で移して、室温で12時間攪拌した。反応混合液を水 (5 mL) およびDCM (10 mL) で希釈した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。残留物を、50% EtOAcのヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、所望の化合物II-11 (75 mg、0.17 mmol、収率26%)を得た。HPLC: Rt 8.71分、99.9%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 418.20 (M+H)、Rt 2.01分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ_H = 9.00 (d, 1H), 8.26–8.25 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.17–7.13 (m, 4H), 5.20–5.17 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.59 (bs, 2H), 2.81–2.79 (m, 2H), 1.60 (d, 3H)。

【0312】

実施例II-12。化合物II-12の合成

【化163】



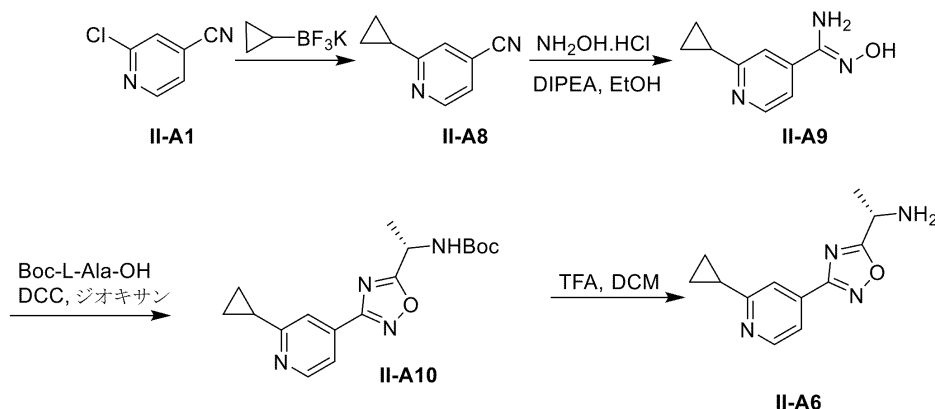
トリホスゲン (120 mg、0.41 mmol) のDCM (10 mL) の攪拌溶液に、II-A7 (200 mg、0.68 mmol)、およびトリエチルアミン (210 mg、2.04 mmol) を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水 (5 mL) を使用し

てクエンチし、DCM (10 mL) で希釈した。有機層をブライン溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。残留物を、DCM (10 mL) で希釈し、N-メチルアニリン (110 mg、1.02 mmol)、DIPEA (0.35 mL、2.04 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に0℃で注ぎ、室温で12時間攪拌した。反応質量を水 (5 mL) およびDCM (10 mL) で希釈した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン溶液で洗浄し、(MgSO₄)で乾燥させ、次いで蒸発させて、残留物を得た。残留物を、50% EtOAcのヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、所望の化合物II-12 (115 mg、0.29 mmol、収率43%)を得た。HPLC: Rt 8.51分、99.4%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 392.20 (M+H)、Rt 1.98分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.28 (bs, 2H), 7.42–7.22 (m, 5H), 6.94 (d, 1H), 5.21–5.14 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)。

【0313】

実施例II-13。II-A6 (tert-ブチル(S)-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩)の合成

【化164】



II-A8: II-A1 (2-クロロピリジン-4-カルボニトリル) (2.0 g、14.4 mmol) の1,4-ジオキサン (25 mL) の溶液に、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム (6.41 g、43.3 mmol)、次いでK₂CO₃ (7.98 g、57.7 mmol) およびRuPhos (1.35 g、2.89 mmol)を加えた。得られた混合液をN₂ガスで10分間脱気し、Pd(OAc)₂ (324 mg、1.44 mmol)を加えた。混合液を、100℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、celiteに通して濾過した。ろ過液を減圧下で濃縮し、残留物を、15% EtOAc/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、II-A8 (1.1 g、7.6 mmol、収率50%)を得た。LCMS: 145.1 (M+H)、Rt 1.87分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% TFAの水溶液: ACN (95:5)、B: 0.1% TFAのACN溶液、流量: 1.5 mL/分。

【0314】

II-A9: II-A8 (450 mg、3.1 mmol) のエタノール (15.0 mL) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (312 mg、4.4 mmol)、次いでDIPEA (1.49 mL、8.99 mmol)を室温に加えた。反応混合液を80℃で5時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水 (30 mL)、次

いで飽和重炭酸ナトリウム溶液（20 mL）で処理し、酢酸エチル（2 x 25 mL）で抽出した。有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、固形物として、II-A9（420 mg）を得た。これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0315】

II-A10：（2S）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（0.44 g、2.31 mmol）の1,4-ジオキサン（10.0 mL）の溶液に、II-A9（0.41 g、2.31 mmol）、次いでDCC（0.52 g、2.55 mmol）を加えた。得られた混合液を、100°Cで16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合物を水（30 mL）で処理し、酢酸エチル（2 x 25 mL）で抽出した。有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、15% 酢酸エチル／PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、II-A10（570 mg、1.72 mmol、収率74%）を得た。LCMS：331.3（M+H）、Rt 2.22分、カラム：ZORBAX XDB C-18（50 x 4.6 mm）、3.5 μm 、移動相：A：0.1% TFAの水溶液：ACN（95：5）、B：0.1% TFAのACN溶液、流量：1.5 mL／分。

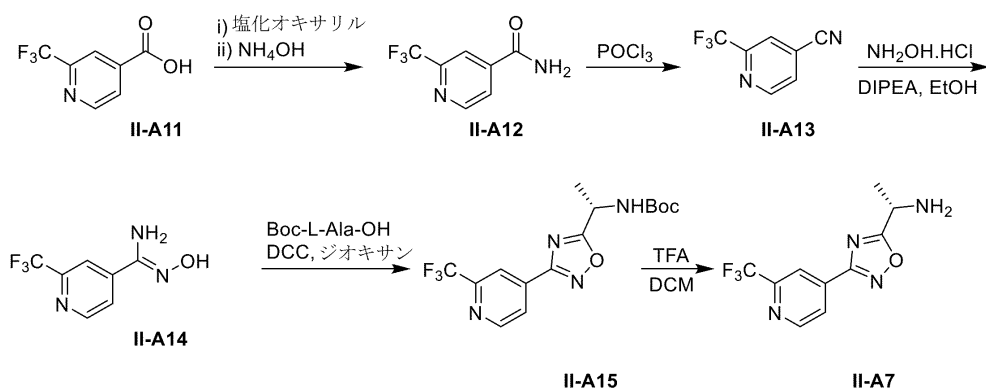
【0316】

II-A6：tert-ブチル II-A10（410 mg、1.24 mmol）のDCM（5.0 mL）の溶液に、TFA（1.36 mL）を0°Cで加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、3時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、氷水（20 mL）で処理した。混合液を10% NaHCO_3 水溶液（5 mL）で処理し、EtOAc（2 x 25 mL）で抽出した。有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、II-A6（240 mg）を得た。

【0317】

実施例II-A：II-A7（（1S）-1-〔3-〔2-（トリフルオロメチル）-4-ピリジル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕エタンアミン）の合成

【化165】



II-A12：2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボン酸（2.0 g、10.47 mmol）のDCM（20.0 mL）の攪拌溶液に、塩化オキサリル（1.39 g、10.99 mmol）および触媒量のDMF（0.05 mL）を0°Cで加えた。反応混合液を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、 NH_4OH 水溶液（2.0 mL）を0°Cで滴加し、続いてMeCN（10.0 mL）を添加した。反応混合液を室温で30分間攪拌し、酢酸エチル（100 mL）で希釈した。有機層を水（2 x 50 mL）で洗浄し、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、II-A12（1.3 g）を得た。化合物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0318】

II-A13： POCl_3 （3.04 mL、32.61 mmol）を、0°CでII-A

12 (1.3 g、6.84 mmol) に滴加した。反応混合液を100℃で3時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、50% NaOH溶液 (10 mL) で処理した。反応混合液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 70 mL) で抽出した。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を8% 酢酸エチル/PEを用いたシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、II-A13 (520 mg、3.0 mmol、収率44%) を得た。LCMS: 173.1 (M+H)、Rt 1.84分 カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN (95:5)、B: ACN; 流量: 1.5 mL/分。

【0319】

II-A14: II-A13 (520 mg、3.02 mmol) のエタノール (10.0 mL) の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (314 mg、4.53 mmol) および DIPEA (1.58 mL、9.05 mmol) を窒素雰囲気下、室温に加えた。反応混合液を80℃で2時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水 (15 mL)、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) で処理し、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、II-A14 (580 mg) を得た。これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0320】

II-A15: II-A14 (580 mg、2.83 mmol) の1,4-ジオキサン (20.0 mL) の攪拌溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (534 mg、2.83 mmol) およびDCC (640 mg、3.11 mmol) を加えた。反応混合液を、100℃で16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合液を水 (30 mL) で処理し、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、12% 酢酸エチル/PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、II-A15 (840 mg、2.34 mmol、収率82%) を得た。LCMS: 359.2 (M+H)、Rt 2.42分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOHの水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。

【0321】

II-A7: II-A15 (400 mg、1.12 mmol) のDCM (8.0 mL) の攪拌溶液に、TFA (1.5 mL) を0℃に加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、2時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、氷水 (20 mL) で処理した。混合液を飽和NaHCO₃溶液 (10 mL) で処理し、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、II-A7 (260 mg) を得た。

【0322】

実施例III-1: (S)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)アセトアミド (III-1)

【化166】



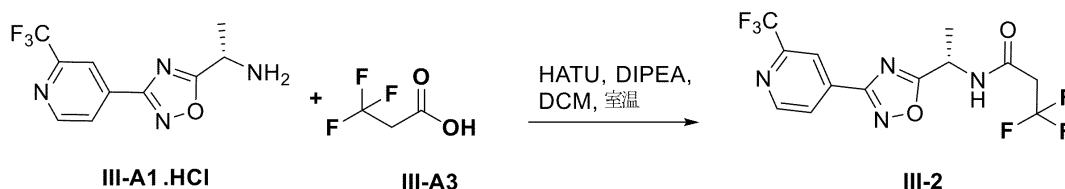
III-A2 (42 mg、0.41 mmol) およびIII-A1 (0.1 g、0.34 mmol) のDCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol)

ol) および HATU (193.6 mg、0.51 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を水 (6 mL) を使用してクエンチし、DCMで希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて残留物を得て、これを分取 HPLC により精製して、固形物として、III-1 (60 mg、0.17 mmol、収率 51%) を得た。HPLC: Rt 8.16 分、99.5%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 10 mM 重炭酸アンモニウムの水溶液、B: ACN、中間体体積 (Intermediate Volume): 5 μL、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 343.9 (M+H)、Rt 1.33 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.28–8.24 (m, 2H), 5.32 (p, 1H), 3.0–2.9 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.61 (d, 3H)。キラル法: Rt 9.15 分、97.6%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 225 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0323】

実施例 III-2: (S)-3,3,3-トリフルオロ-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)プロペンアミド (III-2)

【化167】



III-A3 (52.1 mg、0.41 mmol) および III-A1 (0.1 g、0.34 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) および HATU (193.6 mg、0.51 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を水 (6 mL) を使用してクエンチし、DCMで希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて残留物を得て、これを分取 HPLC により精製して、固形物として、III-2 (55 mg、0.15 mmol、収率 44%) を得た。HPLC: Rt 8.22 分、99%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% FA の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 368.9 (M+H)、Rt 1.95 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.21 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 5.35–5.30 (m, 1H), 1.58 (d, 3H)、2H は、溶媒ピークと融合した。キラル法: Rt 7.45 分、100%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 225 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0324】

実施例 III-3: (S)-3,3-ジメチル-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ブタンアミド (III-3)

10

20

30

40

50

【化168】

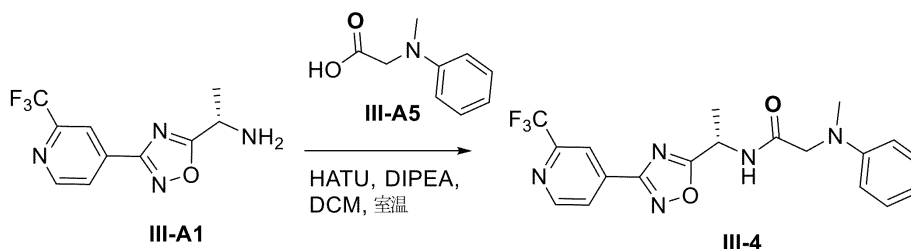


III-A4 (47.3 mg、0.41 mmol) および III-A1 (0.1 g、0.38 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) および HATU (193.6 mg、0.51 mmol) を室温で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を水 (2 mL x 3) を用いてクエンチし、DCM で希釈した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得て、これを 50% 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、III-3 (30 mg、0.084 mmol、収率 25%) を得た。HPLC: Rt 8.56 分、99.7%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、3.5 μm、移動相: A: 0.1% FA の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 357.4 (M+H)、Rt 2.07 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.28–8.24 (m, 2H), 5.25–5.20 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 0.98 (s, 9H)。キラル法: Rt 7.7 分、100%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm、5 μm)、移動相: A) n-ヘキサン + 0.1% イソプロピルアミン、B) DCM: MeOH (1:1)、アイソクラティック: 20% B、波長: 225 nm、流量: 1.0 mL/分。

【0325】

実施例 III-4: (S)-2-(メチル(フェニル)アミノ)-N-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)アセトアミド (III-4)

【化169】

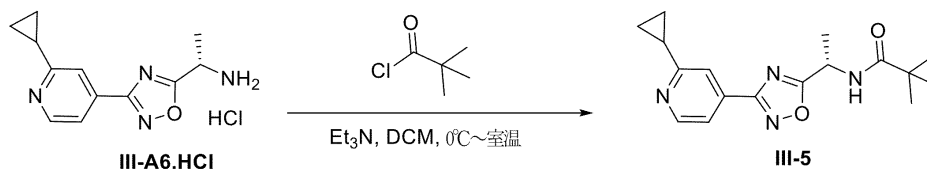


III-A5 (67.27 mg、0.41 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) および HATU (193.56 mg、0.51 mmol) を室温で加え、10 分間攪拌した。この溶液に、III-A1 (100 mg、0.34 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を DCM (10 mL x 2) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過および蒸発させて、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC により精製して、固形物として、III-4 (75 mg、0.181 mmol、収率 53%) を得た。HPLC: Rt 8.950 分、98%、カラム: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm、5 μm、移動相: A: 0.1% ギ酸の水溶液: ACN (95:05)、B: ACN、流量: 1.0 mL/分。LCMS: 406.4 (M+H)、Rt 2.105 分、カラム: X-select CSH C18 (3 x 50) mm、2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.03 (d, 1H), 8.87 (

d, 1H), 8.28–8.24 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.67–6.61 (m, 3H), 5.32–5.26 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)。キラル法: Rt 7.974分、94.9%、カラム: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm、5μm)、—移動相: A) n-ヘキサン+0.1%イソプロピルアミン、B) イソプロピルアルコール、アイソクラティック: 50% B、波長: 240nm、流量: 1.0mL/分【0326】

実施例III-5: (tert-ブチル(S)-(1-(3-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)カルバミン酸塩(III-5)の合成

【化170】



III-A6 (200mg、0.87mmol)のDCM (3mL)の攪拌溶液に、TEA (17.578mg、0.1737mmol)を滴加し、次いで塩化ピバロイル (104mg、0.8625mmol)を0℃で加えた。反応混合液を室温に温め、16時間攪拌を継続した。反応が完了した後(TLCおよびLCMSにより監視された)、反応混合液を水でクエンチし、DCMを用いて抽出して、水、次いでブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮した。残留物を、0~40% 酢酸エチルのn-ヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、III-5 (18mg、0.0572mmol、7%)を得た。HPLC: Rt=6.071分、99.91%。カラム: XSELECT CSH C18 (150×4.6mm、3.5μm); 移動相-A: 0.05% TFA: アセトニトリル (95:05); 移動相-B: アセトニトリル: 0.05% TFA (95:05); プログラム: T/B%: 0.01/10、12/90、16/90、流量: 1.0mL/分、希釈剤: ACN: 水。LCMS: 315.2 (M+H)、Rt=1.945分、99.79%。カラム: X-Bridge BEH C-18 (3.0×50mm、2.5μm)。キラルHPLC: Rt=6.929分、98.67%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.60 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.69–7.57 (m, 1H), 5.27–5.18 (m, 1H), 2.30–2.22 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.07–0.91 (m, 4H)。

【0327】

実施例III-A. 中間体の合成

10

20

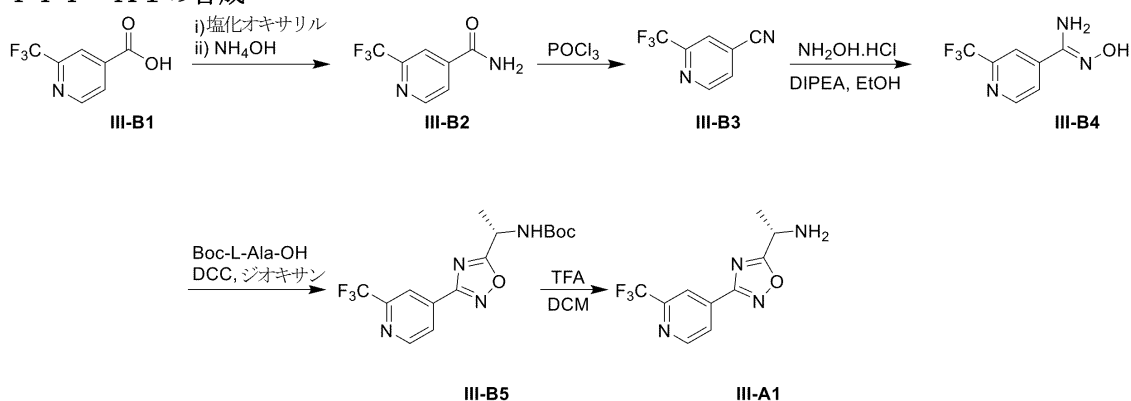
30

40

50

【化 171】

III-A1の合成



10

III-B2：2-（トリフルオロメチル）イソニコチンアミド

2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボン酸（III-B1、2.0 g、10.47 mmol）のDCM（20.0 mL）の攪拌溶液に、塩化オキサリル（1.39 g、10.99 mmol）および触媒量のDMF（0.05 mL）を0℃で加えた。反応混合液を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、NH₄OH水溶液（2 mL）を0℃で滴加し、続いてMeCN（10 mL）を添加した。反応混合液を室温で30分間攪拌し、酢酸エチル（100 mL）で希釈した。有機層を水（2 x 50 mL）で洗浄し、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、III-B2（1.3 g）を得た。

20

【0328】

III-B3：2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボニトリル

【0329】

POCl₃（3.04 mL、32.61 mmol）を、0℃でIII-B2（1.3 g、6.84 mmol）に滴加した。反応混合液を100℃で3時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、50% NaOH溶液（10 mL）で処理した。反応混合液を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（2 x 70 mL）で抽出した。有機層をブライン（40 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、8% 酢酸エチル／PEを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、III-B3（520 mg、3.0 mmol、収率44%）を得た。LCMS：173.1（M+H）、Rt 1.84分、カラム：ZORBAX XDB C-18（50 x 4.6 mm）、3.5 μm、移動相：A：0.1% HCOOHの水溶液：ACN（95：5）、B：ACN、流量：1.5 mL／分。

30

【0330】

III-B4：N'-ヒドロキシ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボキサミジン

【0331】

III-B3（520 mg、3.02 mmol）のエタノール（10.0 mL）の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（314 mg、4.53 mmol）およびDIPEA（1.58 mL、9.05 mmol）を窒素雰囲気下、室温で加えた。反応混合液を80℃で2時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水（15 mL）、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液（10 mL）で処理し、酢酸エチル（2 x 30 mL）で抽出した。有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、III-B4（580 mg）を得た。

40

【0332】

III-B5：tert-ブチル（S）-（1-（3-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）エチル）カルバミン酸塩

50

III-B4 (580 mg、2.83 mmol) の 1,4-ジオキサン (20.0 mL) の攪拌溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (534 mg、2.83 mmol) および DCC (640 mg、3.11 mmol) を加えた。反応混合液を、100℃で16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合液を水 (30 mL) で処理し、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、12% 酢酸エチル/PE を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、III-B5 (840 mg、2.34 mmol、収率82%) を得た。LCMS: 359.2 (M+H)、Rt 2.42分、カラム: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm)、3.5 μm、移動相: A: 0.1% HCOOH の水溶液: ACN (95:5)、B: ACN、流量: 1.5 mL/分。

10

【0333】

III-A1: (1S)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エタンアミン

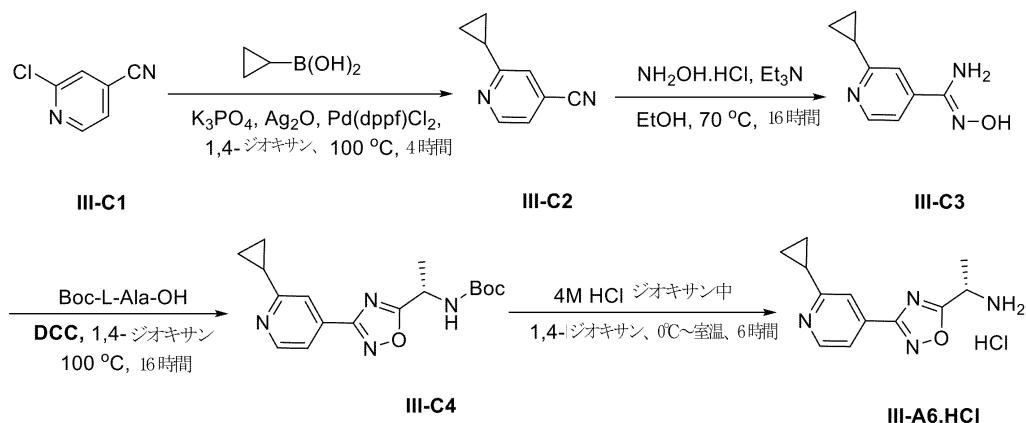
III-B5 (400 mg、1.12 mmol) の DCM (8.0 mL) の攪拌溶液に、TFA (1.5 mL) を0℃で加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、2時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、氷水 (20 mL) で処理した。混合液を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で処理し、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、III-A1 (260 mg) を得た。

20

【0334】

III-A6 の合成

【化172】



30

III-C2: (2-シクロプロピルイソニコチノニトリル)

化合物 III-C1 (10.0 g、72.18 mmol) の 1,4-ジオキサン (100 mL) の攪拌溶液に、K₃PO₄ (38.3 g、180.44 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (12.4 g、144.35 mmol) を室温で加え、アルゴンで20分間パージした。得られた溶液に、酸化銀 (3.35 g、14.44 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (5.28 g、7.22 mmol) を室温で加えた。反応混合液をさらに100℃で4時間加熱した。反応完了後、反応混合液を室温に冷却し、Celite 床を通してろ過し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。回収したろ過液を水 (3 x 100 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、5~10% 酢酸エチルの n-ヘキサン溶液を用いた、100~200メッシュサイズのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として、III-C2 (5.50 g、38.19 mmol、収率53%) を得た。

40

【0335】

III-C3: ((Z)-2-シクロプロピル-N'-ヒドロキシイソニコチンイミダミ

50

ド)

III-C2 (5.50 g、38.15 mmol) のエタノール (50 mL) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (10.6 mL、76.38 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.00 g、57.23 mmol) を室温に加えた。反応混合液をさらに 70 °C で 16 時間加熱した。反応完了後、反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を分離させ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過、および減圧下で濃縮して、固形物として、III-C3 (6.00 g、33.86 mmol、収率 89%) 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。

【0336】

III-C4: (tert-ブチル (S) - (1 - (3 - (2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) エチル) カルバミン酸塩)

化合物 III-C3 (6.00 g、33.86 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (60 mL) の攪拌溶液に、Boc-L-Ala-OH (7.05 g、37.25 mmol) および DCC (7.67 g、37.25 mmol) を室温に加えた。反応混合液をさらに 100 °C で 16 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (2 x 20 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、水 (2 x 20 mL)、次いで飽和ブライン溶液 (1 x 20 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、5 ~ 10 % 酢酸エチルの n-ヘキサン溶液を用いた、100 ~ 200 メッシュサイズのシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、液状物として、化合物 III-C4 (8.00 g、24.25 mmol、収率 71%) を得た。

【0337】

III-A6: (tert-ブチル (S) - (1 - (3 - (2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) エチル) カルバミン酸塩) 0 °C の化合物 III-C4 (8.00 g、24.21 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (20 mL) の攪拌溶液に、4 M HCl のジオキサン (20 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温に加温し、6 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、固形物として、化合物 III-A6 (6.00 g、22.95 mmol) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0338】

KCNT1 の阻害における例示的な化合物の効力

KCNT1-WT-基底-パッチクランプアッセイ

KCNT1 (KNa1.1、Slack) の阻害を、テトラサイクリン誘導性細胞株 (HEK-TREX) を使用して評価した。SyncroPatch 384 PE 自動パッチクランプシステムを使用して、電流を記録した。パルス生成およびデータ収集は、PatchController 384 V1.3.0 および DataController 384 V1.2.1 (Nanon Technologies) で実施した。アクセス抵抗および見かけの膜電気容量を、内蔵プロトコルを使用して推定した。電流は、細胞の集団から穿孔パッチモード (10 μM のエスシン) で記録した。細胞をリフトし、研和し、800,000 細胞/mL で再懸濁した。実験の前に細胞を細胞ホテル (cell hotel) で回復させた。電流を室温で記録した。外部溶液は、以下を含有した (単位 mM): NaCl 105、NMDG 40、KCl 4、MgCl₂ 1、CaCl₂ 5、および HEPES 10 (pH = 7.4、オスモル濃度約 300 mOsm)。洗浄溶液、参照溶液、および化合物送達溶液として細胞外溶液を使用した。内部溶液は、以下を含有した (単位 mM): NaCl 70、KF 70、KCl 10、EGTA 5、HEPES 5、および Escin 0.01 (pH = 7.2、オスモル濃度約 295 mOsm)。エスシンは、5 mM の水溶液ストックで作製し、分注して、-20 °C で保管する。化合物プレート細胞外溶液中で 2 倍濃縮して作製した。記録ウェルに添加する場合、化合物を 1:2 に希釈した。細胞外溶液中の DMSO の量を、最高試験濃度に対して使用されるレベル

10

20

30

40

50

で一定に保持した。100msステップで-80mV~0mVの保持電位を使用した。0mVまでのステップ中に平均電流を測定した。100μMのBepridilを使用して、KCNT1電流を完全に阻害して、非KCNT1電流のオフライン減算を可能にした。3回の掃引からの平均平均電流を計算し、各化合物の阻害%を計算した。化合物濃度の関数としての阻害%を、ヒル方程式と適合させて、IC₅₀、傾斜、最小および最大パラメータを導出した。KCNT1阻害が最高試験濃度で50%未満であった場合、またはIC₅₀を計算することができなかった場合、IC₅₀の代わりに阻害パーセントを報告した。このアッセイからの結果を、以下の表1に要約する。この表において、「A」は、1μM以下のIC₅₀を示す。「B」は、1μM~20μMの阻害を示す。および「C」は、20μM以上の阻害を示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

化合物番号	KCNT1 WT IC ₅₀ (μM)
I-1	B
I-2	B
I-3	A
I-4	C
I-5	A
I-6	C
I-7	C
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	B
I-12	C
I-13	B
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	B
I-22	B
I-23	C
I-24	C
I-25	A
I-26	A
I-29	A
I-30	B
I-32	C
I-33	B
I-34	C
I-35	C
I-36	A
I-37	B
I-38	C
I-39	B
I-40	B
I-41	A
I-42	A
I-43	A
I-44	A
I-45	A
I-46	A
I-47	B

10

20

30

40

50

I - 4 8	C
I - 4 9	C
I - 5 0	C
I - 5 1	B
I - 5 2	C
I - 5 3	A
I - 5 4	C
I - 5 6	A
I - 5 7	A
I - 5 8	A
I - 5 9	A
I - 6 0	A
I - 6 1	A
I - 6 2	A
I - 6 3	A
I - 6 4	A
I - 6 5	C
I - 6 6	C
I - 6 7	A
I - 6 8	C
I - 6 9	B
I - 7 0	A
I - 7 1	A
I - 7 2	B
I - 7 3	C
I - 7 4	A
I - 7 5	A
I - 7 6	A
I - 7 7	C
I - 7 8	C
I - 7 9	A
I - 8 0	A
I - 8 1	A
I - 8 2	A
I - 8 3	A
I - 8 4	A
I - 8 5	C
I - 8 6	C
I - 8 7	A
I - 8 8	A
I - 8 9	A
I - 9 0	B
I - 9 1	B
I - 9 2	A
I - 9 3	A
I - 9 4	A
I - 9 5	A
I - 9 6	A

10

20

30

40

50

I - 9 7	A
I - 9 8	A
I - 9 9	A
I - 1 0 0	A
I - 1 0 1	A
I - 1 0 2	A
I - 1 0 3	A
I - 1 0 4	B
I - 1 0 5	A
I I - 1	A
I I - 2	A
I I - 3	A
I I - 4	A
I I - 5	A
I I - 6	A
I I - 7	A
I I - 8	A
I I - 9	A
I I - 1 0	B
I I - 1 1	A
I I - 1 2	A
I I I - 1	C
I I I - 2	B
I I I - 3	B
I I I - 4	A
I I I - 5	A

10

20

【0339】

均等および範囲

特許請求の範囲において、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、別段その反対が示されるか、または文脈から明白でない限り、一つまたは二つ以上を意味し得る。群の一つ以上の要素間に「または」を含む請求項または記載は、別段その逆が示されない限り、または文脈から明らかでない限り、群の要素のうちの一つ、二つ以上、またはすべてが所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、または関連する場合、満たされるとみなされる。発明は、群の正確な一つの要素が、所与の生成物またはプロセスに存在するか、用いられるか、または関連する実施形態を含む。発明は、二つ以上、またはすべての群の要素が所与の生成物またはプロセスに存在するか、用いられるか、または関連する実施形態を含む。

30

【0340】

さらに、発明は、すべての変形、組み合わせ、および順列を包含し、列挙されている請求項のうちの一つ以上からの一つ以上の制限、要素、節、および記載される用語が別の請求項に導入される。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同じ基本請求項に従属する任意の他の請求項に見出される一つ以上の制限を含むように修正され得る。要素が、一覧として、例えば、Markush群形式で提示される場合、要素の各サブグループも開示され、いずれの要素もこの群から除去され得る。一般に、発明、または発明の態様が特定の要素および／または特色を含むとみなされる場合、発明のある特定の実施形態または発明の態様が、かかる要素および／または特色からなるか、または本質的にそれらからなることが理解されるべきである。簡潔さを目的として、それらの実施形態は、本明細書で具体的に逐語的には記載されていない。用語「含むこと」および「含有すること」は、開放的であるように意図され、追加の要素またはステップの包含を許容することも、また留意されたい。範囲が与えられている場合、端点が含まれる。さらに、別段示されない

40

50

限り、または文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、別段文脈が明確に示さない限り、範囲の下限の単位の10分の1まで、発明の異なる実施形態の記載された範囲内の任意の特定の値または部分範囲であると見なされ得る。

【0341】

本出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、学術記事、および他の刊行物を参照し、これらのすべては、参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれている参考文献のうちのいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合は、本明細書を優先するものとする。加えて、先行技術範囲内の本発明の任意の特定の実施形態は、請求項のうちのいずれか一つ以上から明らかに除外され得る。かかる実施形態は、当業者に既知であるとみなされるので、除外が明らかに本明細書に記載されていない場合でさえも除外され得る。発明の任意の特定の実施形態は、先行技術の存在に関連するかどうかに関わらず、あらゆる理由により、任意の請求項から除外され得る。

10

【0342】

当業者は、ただの通常の実験を使用して、本明細書に記載の特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または確認することが可能であろう。本明細書に記載の本実施形態の範囲は、上の発明を実施するための形態に限定されることを意図せず、むしろ添付の特許請求の範囲に記載されるとおりである。以下の特許請求の範囲に定義されるように、本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、この記載への様々な変更および修正を行うことができることを、当業者は理解するであろう。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/501(2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/538(2006.01)	A 6 1 K	31/538
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D	413/04
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04

C S P

1 0 8 Q

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/982,830

(32)優先日 令和2年2月28日(2020.2.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 マロン ブライアン エドワード

アメリカ合衆国 4 9 3 0 1 ミシガン エイダ オーガスタ バレー レーン サウスイースト 1 9 5 5

(72)発明者 シャリフソン ポール エス.

アメリカ合衆国 0 4 9 4 7 メイン カラバセット バレー マウンテン ビュー ロード 5 0 0 4

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 0 9 6 8 2 (J P , A)

特表 2 0 2 2 - 5 3 1 3 8 8 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 3 2 6 7 6 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 3 / 0 8 4 9 4 8 (W O , A 1)

ChemistrySelect, 2018年, Vol. 3, No. 39, p. 10996-10998

REGISTRY (STN) [online], 2017年05月02日, [検索日 2024.11.19], CAS登録番号 2094
817-09-9, 2395549-12-7, 1832156-07-6

PubChem [online], 2015年12月10日, [検索日 2025.01.14], PubChem CID 93117409

PubChem [online], 2010年06月22日, [検索日 2025.01.14], PubChem CID 46128945

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)