(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-513813
(P2025-513813A)
(43)公表日　令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 413/04 (2006.01)		C07D	413/04	CSP 4C086
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506	
A61K 31/4439 (2006.01)		A61K	31/4439	
C07D 413/14 (2006.01)		C07D	413/14	
A61K 31/4709 (2006.01)		A61K	31/4709	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全118頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-559658(P2024-559658)
(86)(22)出願日　令和5年4月7日(2023.4.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月9日(2024.12.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/017900
(87)国際公開番号　WO2023/196605
(87)国際公開日　令和5年10月12日(2023.10.12)
(31)優先権主張番号　63/329,143
(32)優先日　令和4年4月8日(2022.4.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　522042865
エイコニゾ セラピューティクス，インコーポレーテッド
ＥＩＫＯＮＩＺＯ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、メイン ストリート ２４５、２ンド フロア
２４５ Ｍａｉｎ Ｓｔｒｅｅｔ，２ｎｄ Ｆｌｏｏｒ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ ０２１４２，Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　110003971
弁理士法人葛和国際特許事務所
(72)発明者　ワグナー，フローレンス，フェブリエ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０
最終頁に続く

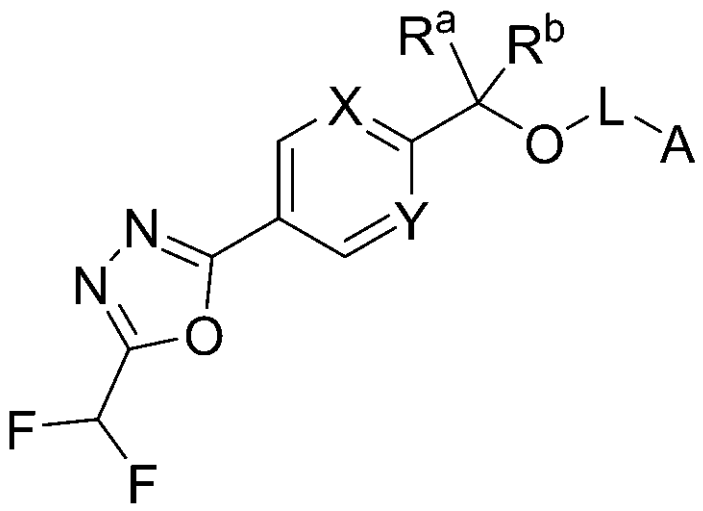
(54)【発明の名称】　ヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）の阻害

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、タンパク質の活性が種々の疾患（例えば、がん、神経疾患）に関連するタンパク質であるＨＤＡＣ６を選択的に阻害する化合物である。提供されているのはまた、該化合物を含む医薬組成物及びキット、ならびに本明細書に記載されている化合物及び／または組成物を投与することによって、対象にてＨＤＡＣ６関連の疾患及び障害（例えば、アルツハイマー病、がん）を該化合物で治療する方法である。

10

20

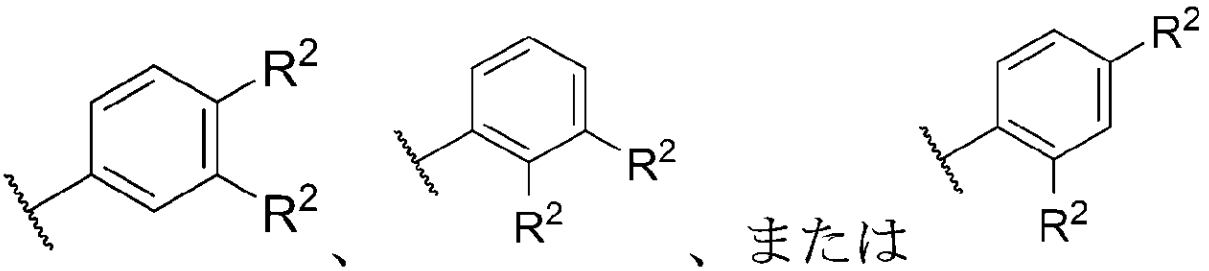
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）で表される化合物：
【化１】



（Ｉ）

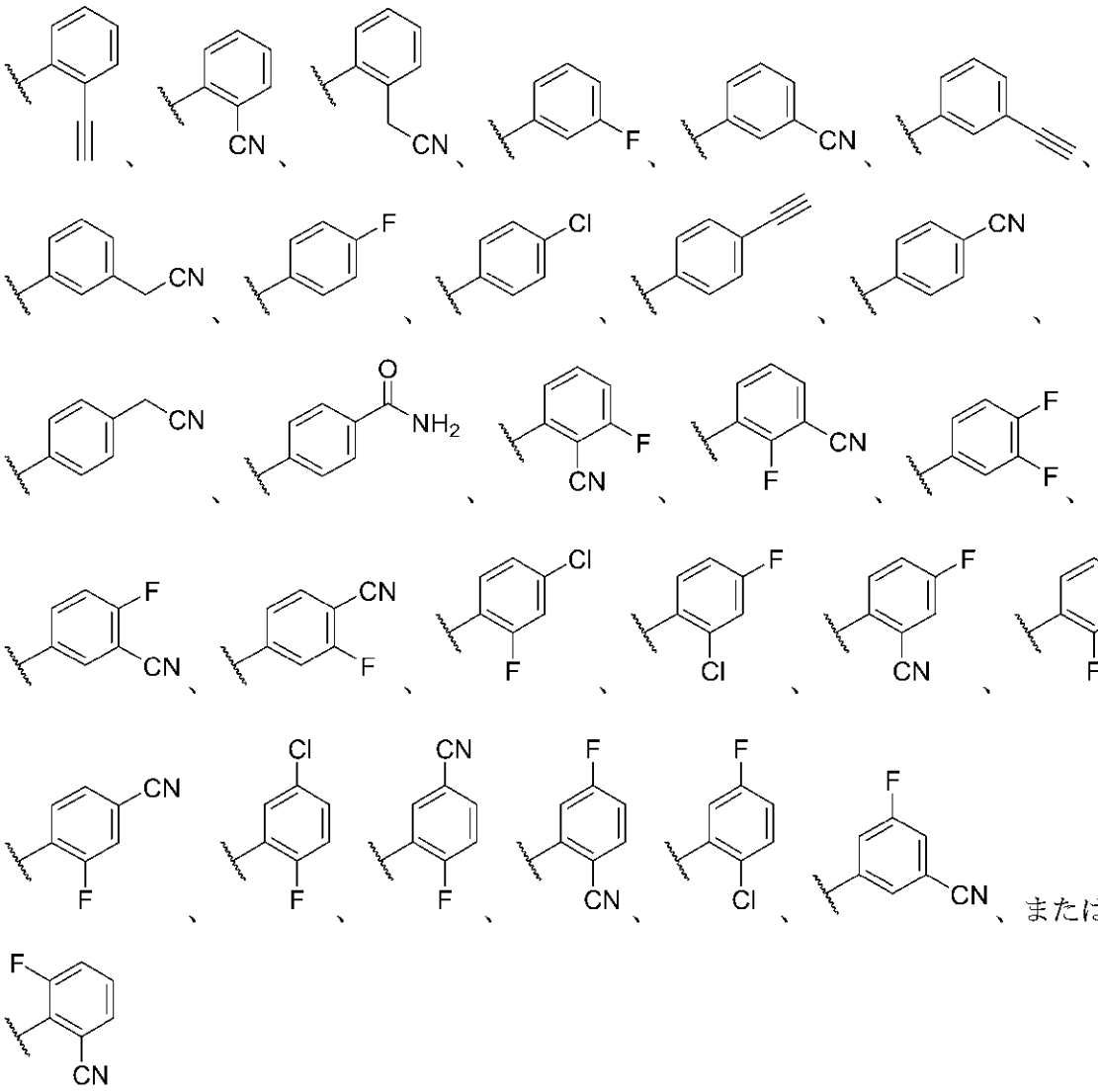
またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
Ｘは、ＮまたはＣＲ^{1}であり；ＹはＮまたはＣＲ^{1}であり；ただしＸ及びＹの少なくとも一方はＮであるという条件があり；
Ｒ^{1}は、水素またはハロゲンであり；
Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；
Ｌは、結合であり；
Ａは、フェニル、６員環ヘテロアリールに縮合したフェニル、または６，６二環式アリール環系であり、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換され；
Ｒ^{2}の各存在は、独立してハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアミド、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニルであり、ここで各Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニルは１以上のハロゲン、またはシアノによって任意に置換される、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｒ^{1}が、水素またはフルオロである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{a}及びＲ^{b}が、それぞれ独立して水素またはフルオロである、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{2}の各存在が、独立してハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、シクロプロピル、置換もしくは非置換のアミノアルキル、置換もしくは非置換のアミドアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキルによって任意に置換されたアミノ、またはＣ$_{1～4}$アルキルによって任意に置換されたアミドであり、ここでＣ$_{1～4}$アルキルは、ハロゲン、シアノ、アミド、アミノ、またはアミノアルキルによって任意に置換される、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{2}が、独立してクロロ、フルオロ、シアノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（

ＣＨ３）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）２である、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
Ａが、フェニルである、請求項４に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ２の各存在が、独立してフルオロ、クロロ、ＣＮ、または－ＣＨ２－ＣＮである、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
Ａが、
【化２】



である、請求項６に記載の化合物。
【請求項９】
ＲａおよびＲｂが、それぞれ独立して水素である、請求項６～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
Ａが、１～３のＲ２で置換され、および少なくとも１つのＲ２が、フルオロでもクロロでもない、請求項９に記載の化合物。
【請求項１１】
Ａが、６員環のヘテロアリールに縮合したフェニルまたは６，６二環式アリール環系である、請求項３に記載の化合物。
【請求項１２】
Ａが、イソキノリニルである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１３】
Ａが、ナフタレニルである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１４】
Ａが、キノキサリニルである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１５】
Ａが、置換されていない、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
ＲａおよびＲｂが、それぞれ独立して水素である、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１７】
Ａが、

【化３】

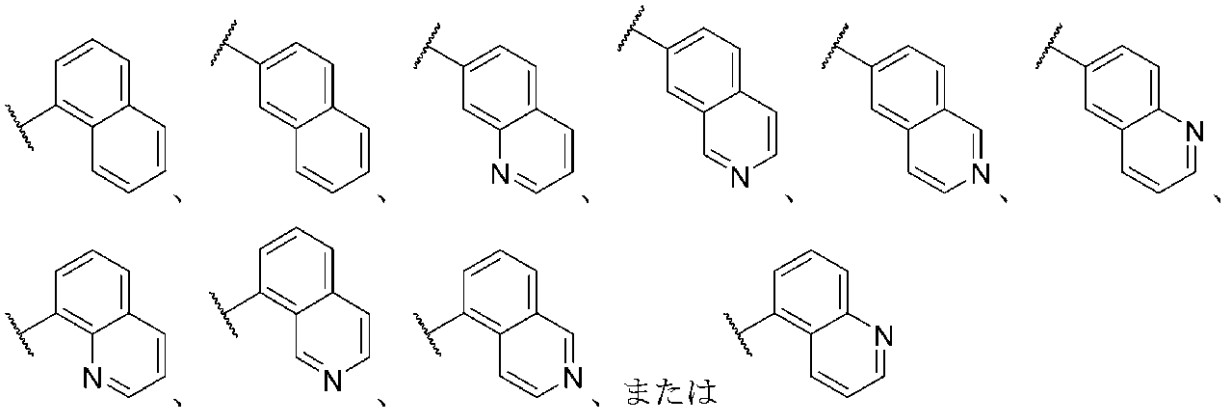


である、請求項３に記載の化合物。

【請求項１８】

Ａが、

【化４】



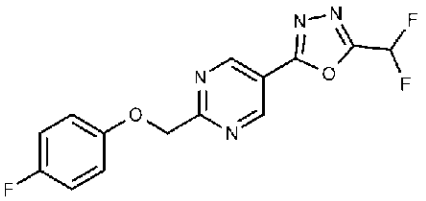
である、請求項１または３に記載の化合物。

【請求項１９】

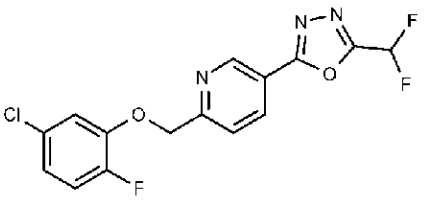
Ｘが、Ｎであり、およびＹが、ＣＨ、ＣＦまたはＮである、請求項１～１８のいずれか

一項に記載の化合物。
【請求項２０】
Ｙが、ＣＨである、請求項１９に記載の化合物。
【請求項２１】
Ｙが、ＣＦである、請求項１９に記載の化合物。
【請求項２２】
Ｙが、Ｎである、請求項１９に記載の化合物。
【請求項２３】
２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２４】
２－（６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（２）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２５】
２－（６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（３）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２６】
２－（６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（４）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２７】
２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（５）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２８】
２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（６）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２９】
２－（６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（７）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３０】
２－（６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（８）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３１】
２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（３，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（９）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３２】
２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１０）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３３】
２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１１）、またはその薬学的に許容

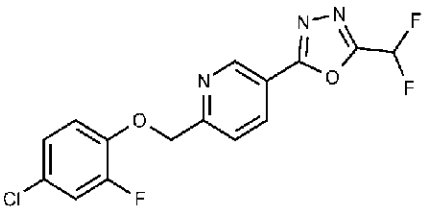
される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３４】
２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１２）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３５】
２－（６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１３）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３６】
２－（６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１４）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３７】
２－（６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１５）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３８】
【化５】



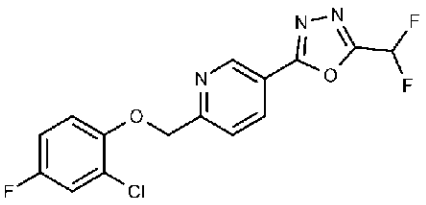
（１）、



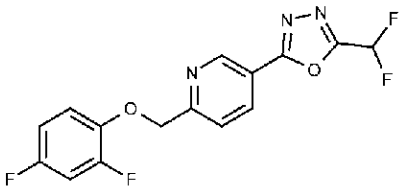
（２）、



（３）、

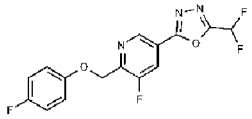


（４）、

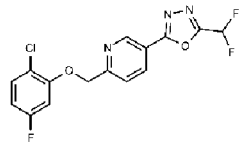


（５）、

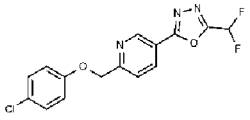
【化６】



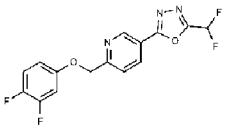
（６）、

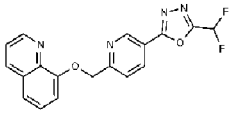


（７）、

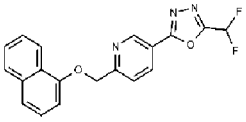


（８）、



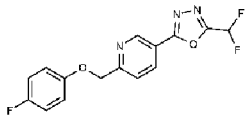


（９）、

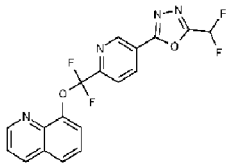


（１０）、

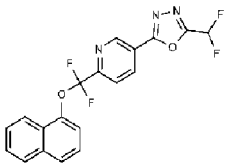
（１１）、



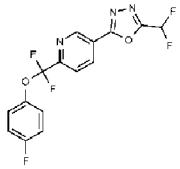
（１２）、



（１３）、



（１４）、または



（１５）

から成る群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項３９】

ヒトにて神経障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項３８に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、前記方法。

【請求項４０】

神経障害が、筋萎縮性側索硬化症である、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

神経障害が、タウオパチーである、請求項３９に記載の方法。

【請求項４２】

ヒトにて常染色体優性多発性嚢胞腎疾患を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、前記方法。

【請求項４３】

ヒトにて化学療法誘導性の末梢神経障害または化学療法誘導性の認知機能障害を治療す

る方法であって、治療有効量の請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、前記方法。

【請求項４４】

対象が、化学療法誘導性の末梢神経障害であると診断されている、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

ヒトにて心機能不全を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、前記方法。

【請求項４６】

対象が、心筋症または循環器疾患であると診断されている、請求項４５に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０２２年４月８日に出願された米国仮出願Ｕ．Ｓ．Ｓ．Ｎ．６３／３２９，１４３に対する米国特許法第１１９条（ｅ）のもとでの優先権を主張し、これは参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

技術分野

本開示は、ヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）を阻害するのに有用な化合物、ならびにこれらの化合物の製造方法及び使用方法を提供する。

【背景技術】

【０００３】

ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）は配列相同性に基づいて４つのクラスに分類される。クラスＩＩｂ　ＨＤＡＣであるＨＤＡＣ６は細胞質の微小管関連酵素である。ＨＤＡＣ６はＨＤＡＣパラログの中でも独特の特徴を有する。他のＨＤＡＣとは異なり、ＨＤＡＣ６は２つの脱アセチル化酵素ドメインとユビキチン結合ドメインとを含有し、それぞれタンパク質のアセチル化及びユビキチン化に関与する異なる細胞シグナル伝達系でＨＤＡＣ６が機能することを可能にする。重要なのは、それがヒストンを脱アセチル化しないことである。ＨＤＡＣ６は、チューブリン、タウ、Ｈｓｐ９０、コルタクチン、及びその他の新たな標的を脱アセチル化する。ＨＤＡＣ６脱アセチル化酵素の機能は、微小管ベースのカーゴ輸送、タンパク質分解／リサイクル、及びストレス誘発性グルココルチコイド受容体シグナル伝達に関与している。ＨＤＡＣ６脱アセチル化酵素の機能はまた、細胞の形態、運動性、及び移動、ならびに細胞の成長と生存にも関与している。脱アセチル化酵素の機能に加えて、ＨＤＡＣ６はユビキチン依存性機能に関連付けられるパートナータンパク質と複合体を形成し、アグレソーム経路を介してタンパク質の凝集、輸送、及び分解に影響を及ぼす。ＨＤＡＣ６の発現は、アルツハイマー病患者の死後脳試料で上昇していることが示された。ＨＤＡＣ６を阻害する低分子化合物は、アルツハイマー病患者の可能性がある治療法として開発されている。

【発明の概要】

【０００４】

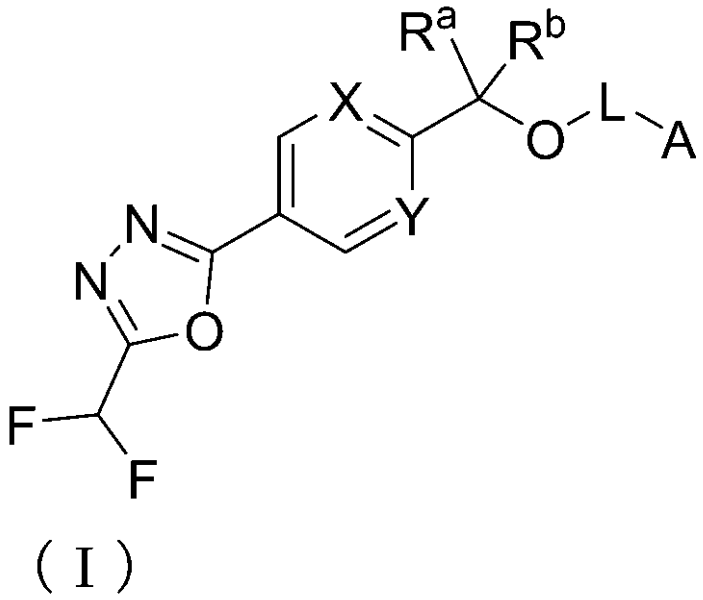
ＨＤＡＣ６の細胞質内位置、異なる基質、及び構造はＨＤＡＣパラログの中で独特であり、ＨＤＡＣ６選択性治療レジメンは、第一世代の汎ＨＤＡＣ阻害剤の副作用の多くを回避する有望性を示している。しかしながら、パラログ選択性は得るのが難しい。本開示は、ＨＤＡＣパラログの中でもＨＤＡＣ６の独特な構造と機能が、選択的なＨＤＡＣ６阻害剤の設計の機会を提供するという認識から生まれたものである。本開示はまた、ＨＤＡＣ６介在性の経路を標的とすることが神経疾患の治療法の改善を提供する場合があることも認識している。神経変性に関連して、ＨＤＡＣ６は（１）チューブリンを脱アセチル化す

ることで微小管機能を損ない、軸索及びミトコンドリアの輸送に欠陥を引き起こす；（２）タウを脱アセチル化することでタウの凝集を促進し、病的なタウのリン酸化及び神経原線維変化の形成を引き起こす；及び（３）ＨＳＰ９０を脱アセチル化することで、誤って折り畳まれたタウを含むＨＳＰ９０クライアントタンパク質の分解を防ぎ、タンパク質の再折り畳み／リサイクルに関連するシャペロン複合体を安定化する。したがって、本開示は脳浸透性の選択性ＨＤＡＣ６阻害剤を提供する。これらの化合物は、ＨＤＡＣ６活性に関連する疾患（例えば、アルツハイマー病やその他のタウオパチー、筋萎縮性側索硬化症のような神経疾患、及びがん）を治療するための新しい組成物及び方法を提供する。

【０００５】

一側面において、提供されるのは、式（Ｉ）：

【化１】



（Ｉ）

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

ＸはＣＲ^{1}またはＮであり、及びＹはＣＲ^{1}またはＮであり、ただしＸとＹの少なくとも一方はＮであり；

Ｒ^{1}は水素またはハロゲンであり；

Ｒ^{a}及びＲ^{b}はそれぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

Ｌは結合であり；

Ａはフェニル、６員環ヘテロアリールに縮合したフェニル、または６，６二環式アリール環系であり、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}で任意に置換され；及び

Ｒ^{2}の各存在は独立してハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアミド、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニルであり、ここで各Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニルは１以上のハロゲン、またはシアノによって任意に置換される。

【０００６】

ある態様において、Ｒ^{1}は水素またはフルオロである。ある態様において、ＸはＮであり、及びＹはＣＨ、ＣＦまたはＮである。ある態様において、Ｒ^{a}及びＲ^{b}はそれぞれ独立して水素またはフルオロである。

【０００７】

ある態様において、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換されたフェニルである。ある態様において、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換され

たフェニルであり、及び各R^2はフルオロまたはクロロである。ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換されたフェニルであり、R^2の少なくとも１つはフルオロでもクロロでもない。

【０００８】

ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換されたフェニルであり、及び各R^2はフルオロ、クロロ、シアノ、$C_{1～4}$アルキル、－（CH_2）CN、－NH_2、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、－C（O）NH_2、－C（O）NH（CH_3）、または－C（O）N（CH_3）$_2$である。ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換されたフェニルであり、及び各R^2はシアノ、$C_{1～4}$アルキル、－（CH_2）CN、－NH_2、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、－C（O）NH_2、－C（O）NH（CH_3）、または－C（O）N（CH_3）$_2$である。

【０００９】

ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換されたピリミジニルである。ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換されたピリミジニルであり、各R^2はフルオロまたはクロロである。ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換されたピリジニルであり、各R^2はフルオロ、クロロ、シアノ、$C_{1～4}$アルキル、－（CH_2）CN、－NH_2、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、－C（O）NH_2、－C（O）NH（CH_3）、または－C（O）N（CH_3）$_2$である。

【００１０】

ある態様において、Aはナフタレニルである。ある態様において、Aはキノリニルである。ある態様において、Aはキノキサリニルである。ある態様において、Aは非置換のナフタレニル、キノリニル、またはキノキサリニルである。

【００１１】

一側面において、提供されるものは、

２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１）；

２－（６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（２）；

２－（６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（３）；

２－（６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（４）；

２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（５）；

２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（６）；

２－（６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（７）；

２－（６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（８）；

２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（３，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（９）；

２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１０）；

２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１１）；

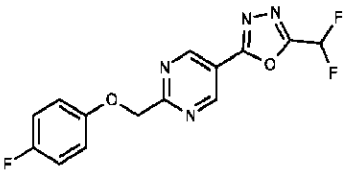
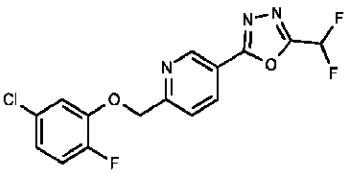
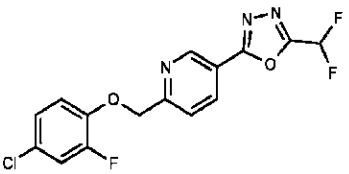
２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１２）；

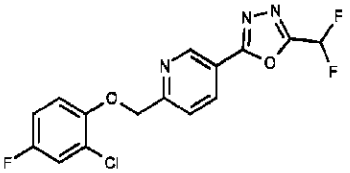
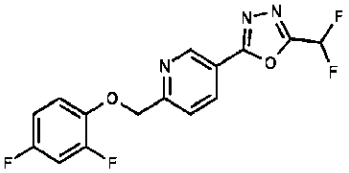
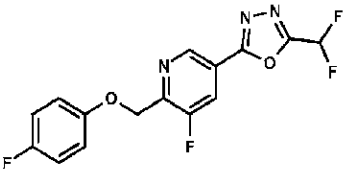
２－（６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１３）；
２－（６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１４）；及び
２－（６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１５）；
から成る群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

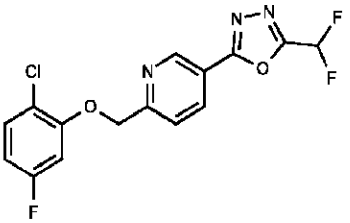
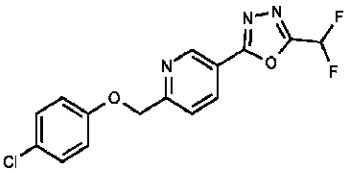
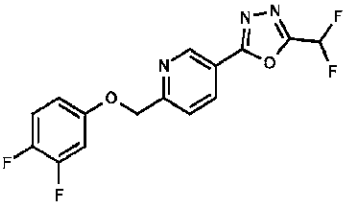
【００１２】

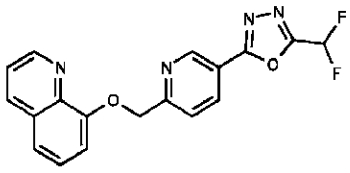
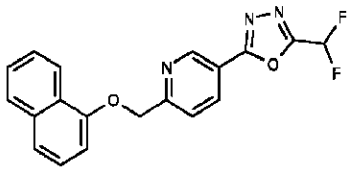
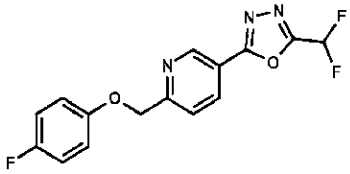
一側面において、提供されるものは、式：

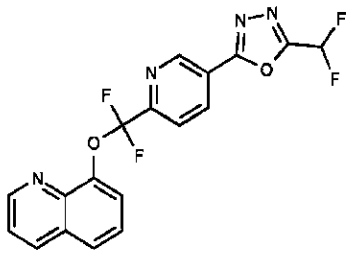
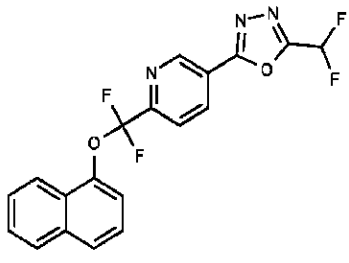
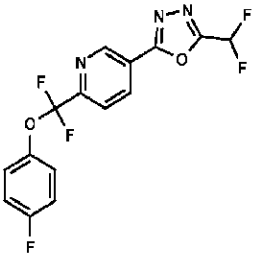
【化２】


;

;

;


;

;

;


;

;

;


;

;

;


;

;

;

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物である。

【００１３】

別の側面において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩と、任意に薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物である。

【００１４】

別の側面において、提供されるものは、それを必要とする対象にて神経性または末梢性の疾患または障害を治療する方法であり、該方法は、本明細書に開示されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにて神経障害を治療する方法である。いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにて筋萎縮性側索硬化症を治療する方法である。いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにてタウオパチーを治療する方法である。

【００１５】

ある態様において、本明細書に記載されている化合物または組成物を使用して治療される神経疾患または神経障害は、神経変性疾患、神経発達疾患、神経精神疾患、または神経障害疾患である。

【００１６】

いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにおける常染色体優性の多発性嚢胞腎疾患を治療する方法である。

【００１７】

いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにて化学療法誘発性の末梢神経障害を治療する方法である。いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにて化学療法誘発性の認知機能障害を治療する方法である。

【００１８】

いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにて心機能障害を治療する方法である。いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにて心筋症を治療する方法である。いくつかの態様において、提供されるものは、本明細書に開示されている化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、ヒトにて循環器疾患を治療する方法である。

【００１９】

別の側面において、提供されているのは、ＨＤＡＣ６の活性を阻害する方法であり、該

方法は、ＨＤＡＣ６を本明細書に開示されている化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。ある態様において、ＨＤＡＣ６の活性を阻害することは、ＨＤＡＣ８の活性よりもＨＤＡＣ６の活性を選択的に阻害することを含む。ある態様において、ＨＤＡＣ６は細胞（例えば、ヒト細胞）内にある。ある態様において、ＨＤＡＣ６の活性の阻害はin vitroで起こる。ある態様において、ＨＤＡＣ６の活性の阻害はin vivoで起こる。

【００２０】

本発明のある態様の詳細は、以下に記載されている、発明を実施するための形態に記述されている。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、詳細な説明、実施例、及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

本明細書では、ＨＤＡＣ阻害剤（例えば、ＨＤＡＣ６阻害剤）である化合物が提供される。本明細書に記載されている化合物は、ＨＤＡＣ６の選択的阻害及び／または血液脳関門を通過する能力のような有利な特性を有しており、該化合物を治療薬として有用にしている。一側面において、提供されるＨＤＡＣ６阻害剤は、本明細書に開示されている化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、プロドラッグ、及び医薬組成物である。従って、該化合物は、それを必要とする対象にて、ＨＤＡＣ６活性に関連する疾患及び障害（例えば、神経障害もしくは疾患、または末梢性の疾患もしくは障害）を治療する及び／または予防するのに有用である。

【００２２】

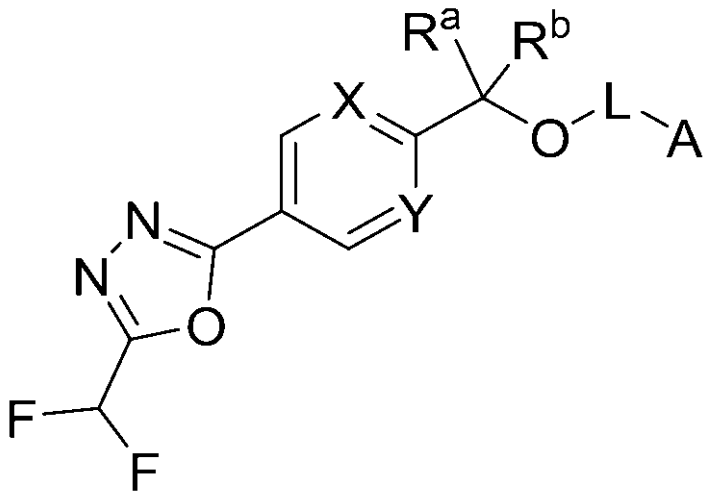
本明細書に記載されている化合物はＨＤＡＣ６と相互作用する。本明細書に記載されているように、治療効果は、本明細書に記載されている化合物によるＨＤＡＣ６の阻害、調節、結合、及び／または修飾の結果であってもよい。該化合物は、その薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体、またはプロドラッグとして、本明細書に記載されている任意の組成物、キット、または方法にて使用するために提供されてもよい。

【００２３】

化合物

一側面において、開示されているのは、式（Ｉ）：

【化３】



（Ｉ）

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体、もしくはプロドラッグであり、式中、XはCR^{1}またはNであり、及びYはCR^{1}またはNであり、ただしXとYの少なくとも一方はNであり；
R^{1}は水素またはハロゲンであり；
R^{a}及びR^{b}はそれぞれ独立して水素またはハロゲンであり；
Lは結合であり；
Aはフェニル、６員環ヘテロアリールに縮合したフェニル、または６，６二環式アリール環系であり、Aは１～３の独立した置換基R^{2}によって任意に置換され；及び
R^{2}の各存在は独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアミド、シアノ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；または、R^{2}の２つの存在が介在する原子と連結して置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成する。

【００２４】

ある態様において、式（Ｉ）で表される化合物は、XがNであり、及びYがＣＨ、ＣＦまたはNである化合物である。ある態様において、式（Ｉ）で表される化合物は、R^{a}及びR^{b}がそれぞれ独立して水素またはフルオロである化合物である。ある態様において、式（Ｉ）で表される化合物は、R^{a}及びR^{b}がそれぞれ独立して水素である化合物である。

【００２５】

ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^{2}で置換されたフェニルであり、ここでR^{2}の各存在は独立してフルオロ、クロロ、シアノ、シクロプロピル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、または任意に１以上のフルオロ、シアノ、もしくはアルキニルによって置換されたＣ$_{1～4}$アルキルである。ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^{2}で置換されたフェニルであり、ここでR^{2}の各存在は独立して、フルオロ、クロロ、シアノ、１以上のフルオロによって任意に置換されたメチル、またはシアノによって任意に置換されたメチルである。ある態様において、Aは１～３の独立した置換基R^{2}で置換されたフェニルであり、ここでR^{2}の各存在は独立して、フルオロ、クロロ、シアノ、１以上のフルオロによって任意に置換されたメチル、またはシアノによって任意に置換されたメチルである。

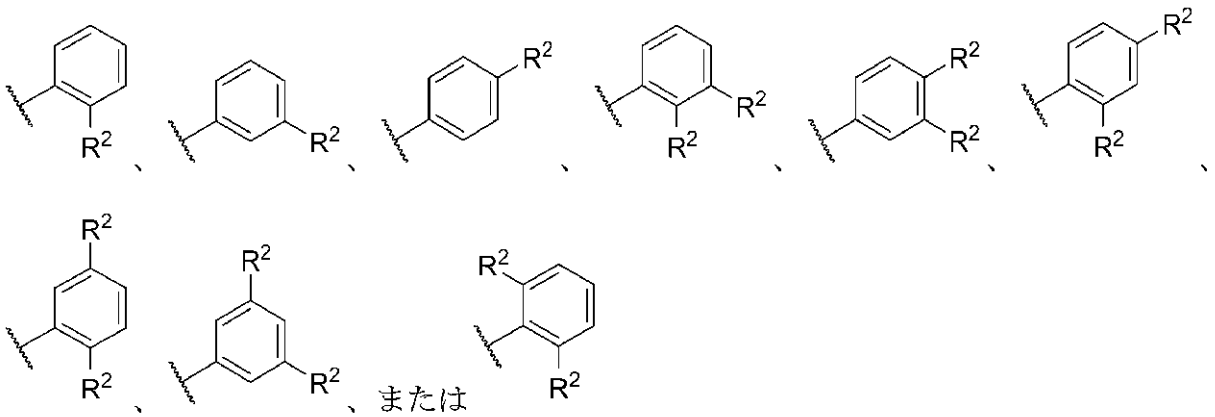
【００２６】

ある態様において、Aは１～２の独立した置換基R^{2}で置換されたフェニルであり、ここでR^{2}の各存在は独立してフルオロ、クロロ、シアノ、シクロプロピル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、または任意に１以上のフルオロ、シアノ、もしくはアルキニルによって置換されたＣ$_{1～4}$アルキルである。ある態様において、Aは１～２の独立した置換基R^{2}で置換されたフェニルであり、ここでR^{2}の各存在は独立してフルオロ、クロロ、シアノ、１以上のフルオロによって任意に置換されたメチル、またはシアノによって任意に置換されたメチルである。ある態様において、Aは１～２の独立した置換基R^{2}で置換されたフェニルであり、ここでR^{2}の各存在は独立してフルオロ、クロロ、シアノ、１以上のフルオロによって任意に置換されたメチル、またはシアノによって任意に置換されたメチルである。

【００２７】

ある態様において、Aは

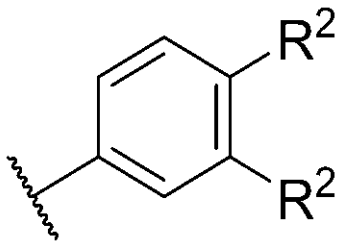
【化４】



、または

である。ある態様において、Ａは

【化５】

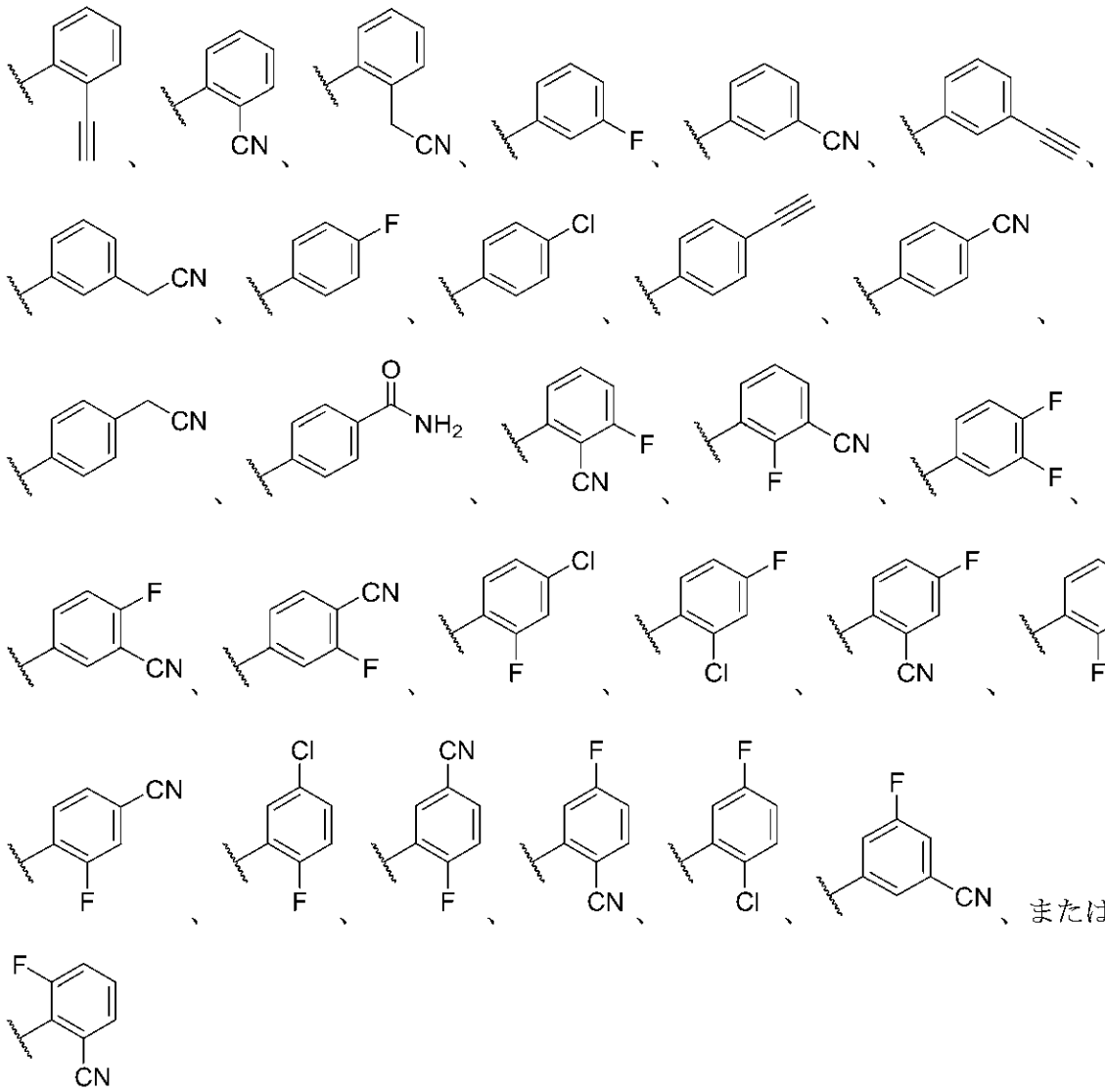


である。

【００２８】

ある態様において、Ａは

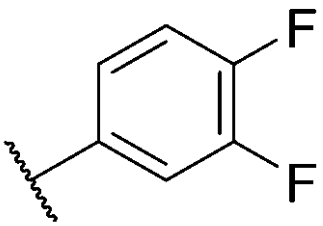
【化６】



または

である。ある態様において、Ａは

【化７】

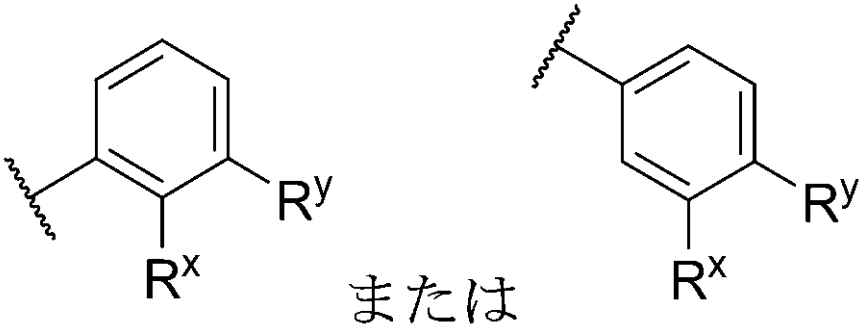


である。

【００２９】

ある態様において、Ａは

【化８】

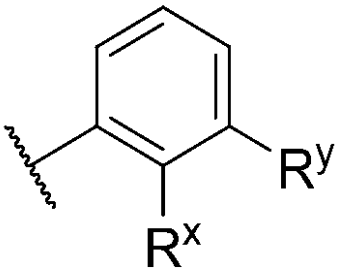


であり、ここでR^x及びR^yは結合して５～６員環ヘテロアリール、４～６員環ヘテロシクリル、または$C_{4～6}$カルボシクリル環を形成し、ここでＡは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換される。ある態様において、R^2は、Ａのフェニル環、またはR^xとR^yが結合して形成される５～６員環ヘテロアリール、４～６員環ヘテロシクリル、もしくは$C_{4～6}$カルボシクリル環に連結されてもよい。

【００３０】

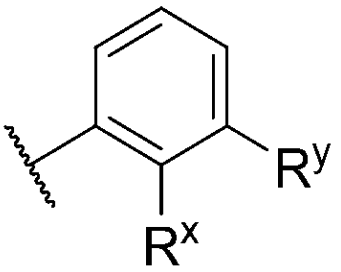
ある態様において、Ａは

【化９】



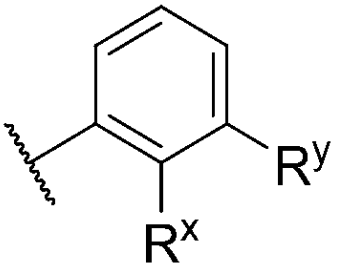
であり、ここでR^x及びR^yは結合して５～６員環ヘテロアリール、４～６員環ヘテロシクリル、または$C_{4～6}$カルボシクリル環を形成し、ここでＡは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換される。ある態様において、Ａは

【化１０】



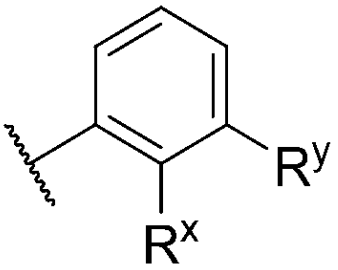
であり、ここでR^x及びR^yは結合して５～６員環ヘテロアリール環を形成し、Ａは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換される。ある態様において、Ａは

【化１１】



であり、ここでＲ^{x}及びＲ^{y}は結合して４～６員環ヘテロシクリル環を形成し、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換される。ある態様において、Ａは

【化１２】

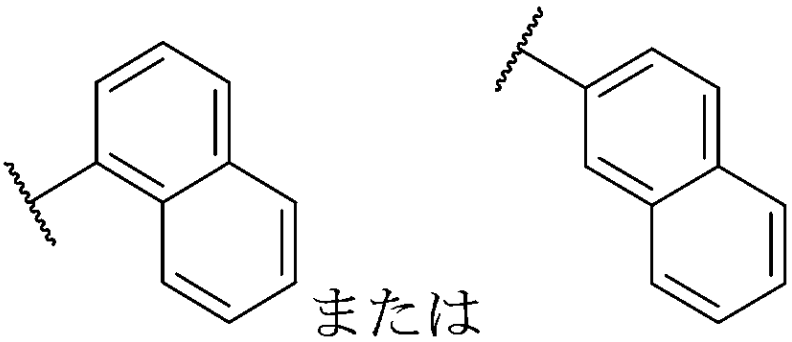


であり、ここでＲ^{x}及びＲ^{y}は結合してＣ$_{4～6}$カルボシクリル環を形成し、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換される。

【００３１】

ある態様において、Ａは

【化１３】

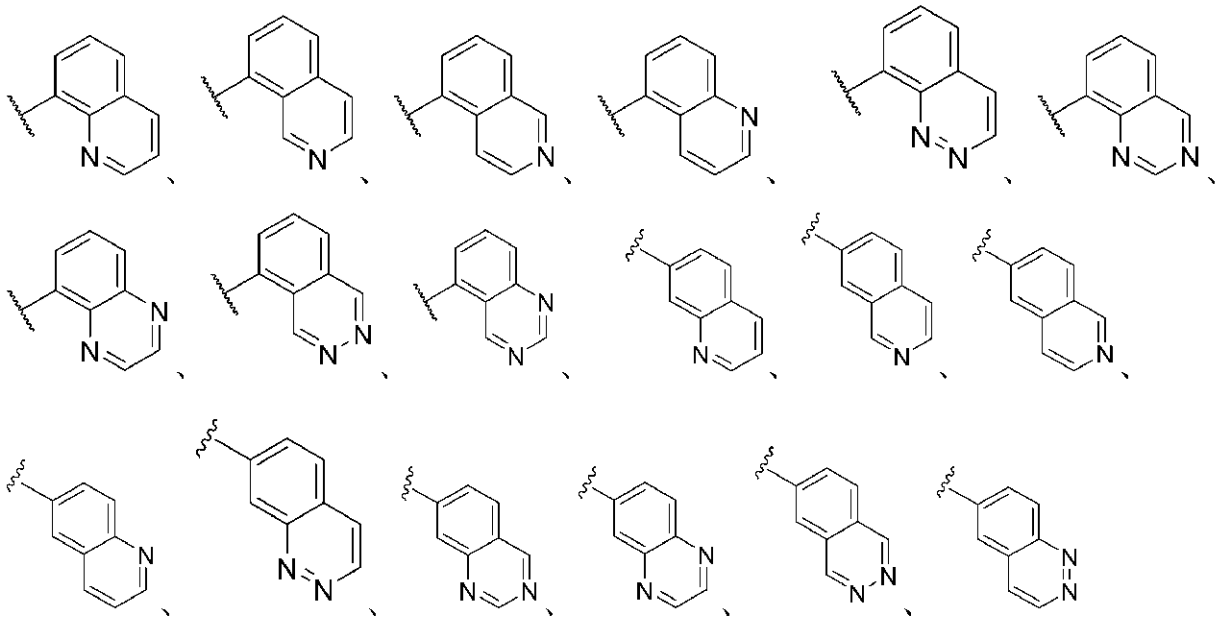


である。

【００３２】

ある態様において、Ａは

【化１４】

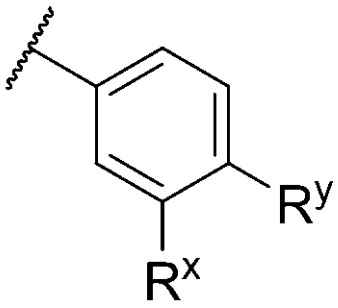


であり、または、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換される。

【００３３】

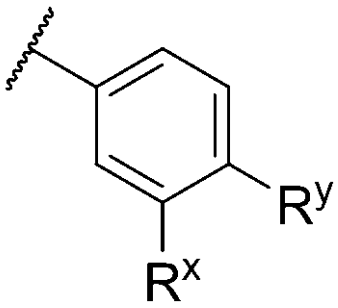
ある態様において、Ａは

【化１５】



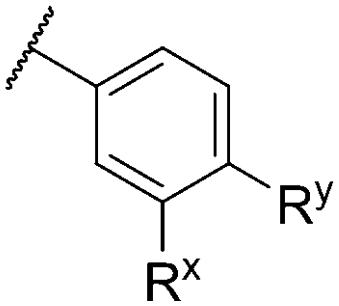
であり、ここでＲ^{x}及びＲ^{y}は結合して５～６員環ヘテロアリール、４～６員環ヘテロシクリル、またはＣ$_{4～6}$カルボシクリル環を形成し、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換される。ある態様において、Ａは

【化１６】

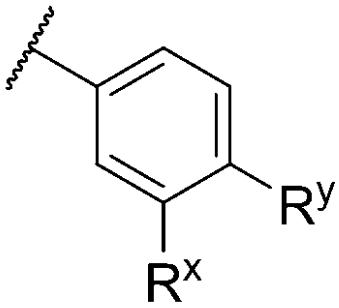


であり、ここでＲ^{x}及びＲ^{y}は結合して５～６員環ヘテロアリール環を形成し、Ａは１～

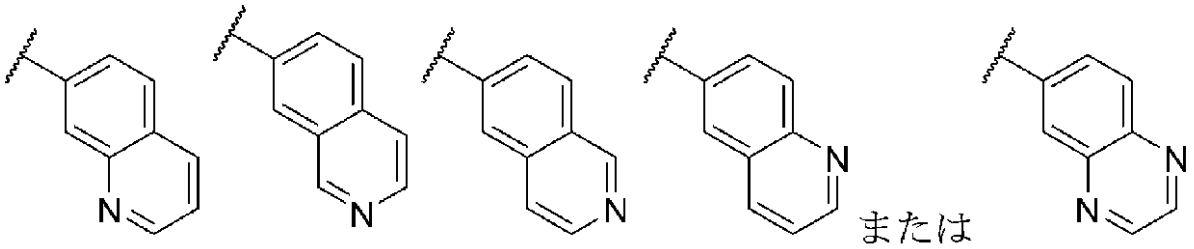
３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換される。ある態様において、Ａは
【化１７】



であり、ここでＲ^{x}及びＲ^{y}は結合して４～６員環ヘテロシクリル環を形成し、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換される。ある態様において、Ａは
【化１８】

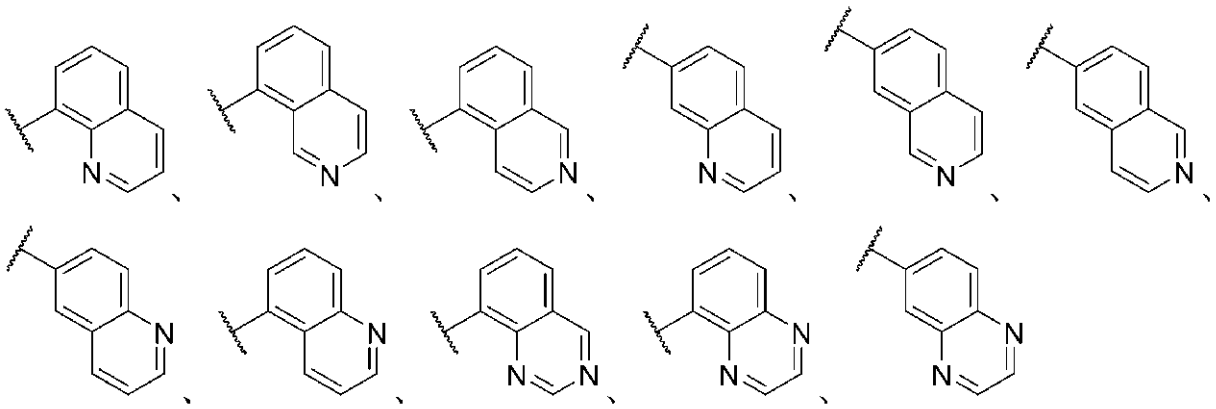


であり、ここでＲ^{x}及びＲ^{y}は結合してＣ$_{4～6}$カルボシクリル環を形成し、Ａは１～３の独立した置換基Ｒ^{2}によって任意に置換される。ある態様において、Ａは
【化１９】



である。ある態様において、Ａは

【化２０】



である。

【００３４】

本明細書に記載されているように、R^2の各存在は独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアミド、シアノ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；あるいは、R^2の２つの存在が介在する原子と連結して置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成する。ある態様において、R^2の各存在は独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアミド、シアノ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。ある態様において、R^2の各存在は独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアミド、シアノ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。

【００３５】

ある態様において、R^2は、置換もしくは非置換のアミノアルキル、置換もしくは非置換のアミドアルキル、$C_{1\sim4}$アルキルによって任意に置換されたアミノ、または$C_{1\sim4}$アルキルによって任意に置換されたアミドである。ある態様において、R^2は$C_{1\sim4}$アルキルによって任意に置換されたアミノまたはアミドである。

【００３６】

ある態様において、R^2の各存在は独立してハロゲン、シアノ、－（Ｃ＝Ｏ）NH_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、４～６員環ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$アルケニル、または$C_{2\sim6}$アルキニルであり、ここで各$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、または$C_{2\sim6}$アルキニルは１以上のハロゲンまたはシアノによって任意に置換される。

【００３７】

ある態様において、R^2の各存在は独立してフルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、－（Ｃ＝Ｏ）NH_2、シアノ、シアノメチル、エチニル、またはモルホリニルである。ある態様において、R^2の各存在は独立してフルオロである。ある態様において、R^2の各存在は独立してクロロである。ある態様において、R^2の各存在は独立してメチルである。ある態様において、R^2の各存在は

独立してエチルである。ある態様において、R^2の各存在は独立してイソプロピルである。ある態様において、R^2の各存在は独立してトリフルオロメチルである。ある態様において、R^2の各存在は独立してシクロプロピルである。ある態様において、R^2の各存在は独立して－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_2$である。ある態様において、R^2の各存在は独立してシアノである。ある態様において、R^2の各存在は独立してシアノメチルである。ある態様において、R^2の各存在は独立してエチニルである。ある態様において、R^2の各存在は独立してモルホリニルである。

【００３８】

ある態様において、R^2の各存在は独立してハロゲンである。ある態様において、R^2の各存在は独立してフルオロまたはクロロである。ある態様において、R^2の各存在はフルオロである。

【００３９】

ある態様において、Ａは１または２のR^2基で置換され、ここでR^2の各存在は独立してハロゲン、シアノ、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、４～６員環ヘテロシクリル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキニルであり、各Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキニルは１以上のハロゲンまたはシアノによって任意に置換される。

【００４０】

ある態様において、Ａは１または２のR^2基で置換され、ここでR^2の各存在は独立してフルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_2$、シアノ、シアノメチル、エチニル、またはモルホリニルである。

【００４１】

ある態様において、Ａは１～２のR^2基で置換され、ここでR^2の各存在は独立してフルオロ、クロロ、シアノ、シクロプロピル、Ｃ$_{2\sim4}$アルキニル、または任意に１以上のフルオロ、シアノ、またはアルキニルによって置換されたＣ$_{1\sim4}$アルキルである。

【００４２】

ある態様において、Ａは１または２のR^2基で置換され、ここでR^2の各存在は独立してハロゲンである。ある態様において、Ａは１または２のR^2基で置換され、ここでR^2の各存在は独立してフルオロまたはクロロである。ある態様において、Ａは１または２のR^2基で置換され、ここでR^2の各存在は独立してフルオロである。

【００４３】

ある態様において、ＡはＣ$_{6\sim14}$アリール、５～１１員環ヘテロアリール、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキル、または４～１１員環ヘテロシクリルであり、ここでＡは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換され；R^1の各存在は独立して、水素、ハロゲン、または１以上のハロゲンもしくはアルコキシによって任意に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルであり；及びR^2の各存在は独立して、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキニルであり、ここで各Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキニルは１以上のハロゲンまたはシアノによって任意に置換される。

【００４４】

ある態様において、R^1の各存在は独立して、水素、ハロゲン、または１以上のハロゲンもしくはアルコキシによって任意に置換されたメチルであり；及びR^2の各存在は独立してハロゲン、シアノ、メチル、シクロプロピル、Ｃ$_{2\sim3}$アルケニル、またはＣ$_{2\sim3}$アルキニルであり、各メチル、シクロプロピル、Ｃ$_{2\sim3}$アルケニル、またはＣ$_{2\sim3}$アルキニルは１以上のハロゲンまたはシアノによって任意に置換される。

【００４５】

ある態様において、R^1、R^2、R^a及びR^bはフルオロまたはクロロである。ある態様において、R^1、R^2、R^a及びR^bにおける各ハロゲンはフルオロである。

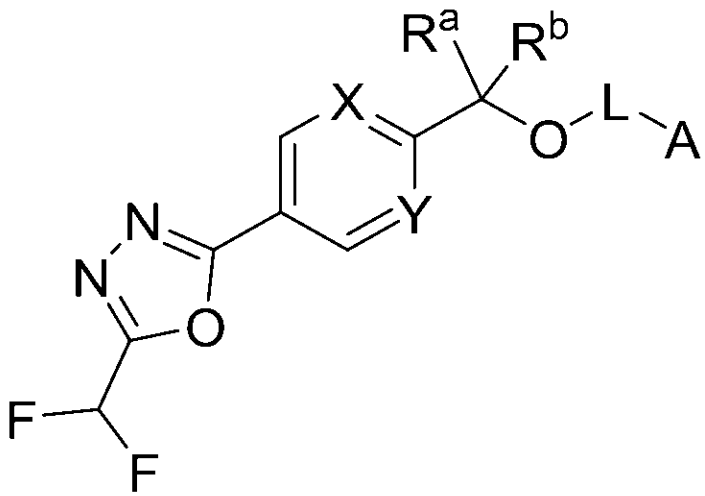
【００４６】

ある態様において、式（Ｉ）で表される化合物は、以下の化合物の１以上ではない：２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１）；２－（６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（２）；２－（６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（３）；２－（６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（４）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（５）；２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（６）；２－（６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（７）；２－（６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（８）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（３，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（９）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１０）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１１）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１２）；２－（６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１３）；２－（６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１４）；及び２－（６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１５）。

【００４７】

一側面において、開示されるものは、式（Ｉ）：

【化２１】



（Ｉ）

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体、もしくはプロドラッグであり、式中、ＸはＮであり、ＹはＣＨ、ＣＦまたはＮであり；

R^a及びR^bはそれぞれ独立して水素であり；
Ｌは結合であり；
Ａはフェニル、６員環ヘテロアリールに縮合したフェニル、または６，６二環式アリール環系であり、Ａは１～３の独立した置換基R^2によって任意に置換され；
R^2の各存在は独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアミド、シアノ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；あるいは、R^2の２つの存在が介在する原子と連結して置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成するが、
但し、該化合物は：２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１）；２－（６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（２）；２－（６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（３）；２－（６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（４）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（５）；２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（６）；２－（６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（７）；２－（６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（８）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（３，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（９）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１０）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１１）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１２）；２－（６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１３）；２－（６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１４）；及び２－（６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１５）から成る群から選択される化合物ではない。

【００４８】

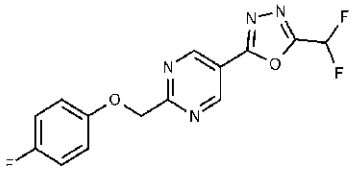
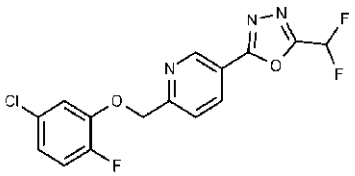
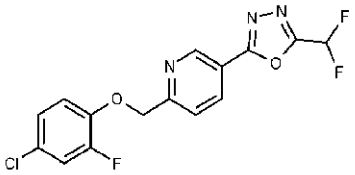
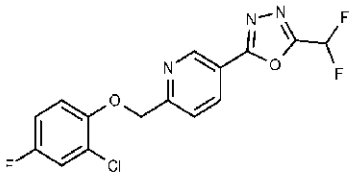
別の側面において、提供されるものは：２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１）；２－（６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（２）；２－（６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（３）；２－（６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（４）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（５）；２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（４－フルオロフ

ェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（６）；２－（６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（７）；２－（６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（８）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（３，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（９）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１０）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１１）；２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１２）；２－（６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１３）；２－（６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１４）；及び２－（６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１５）から成る群から選択される化合物である。

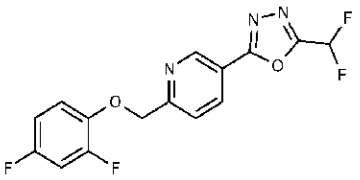
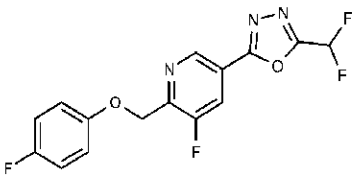
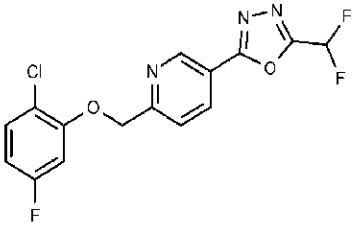
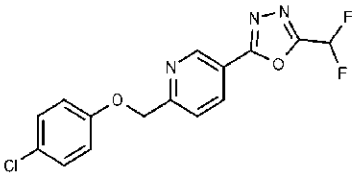
【００４９】

ある態様において、化合物は以下の化合物またはその薬学的に許容される塩の１つである：

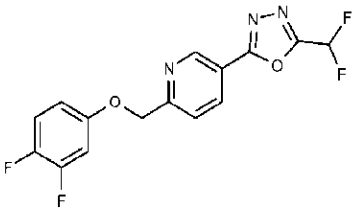
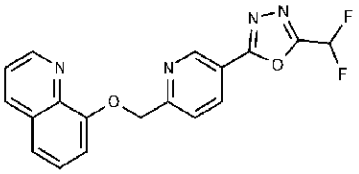
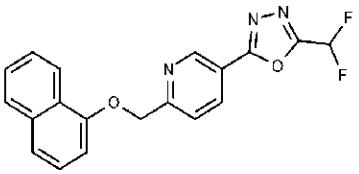
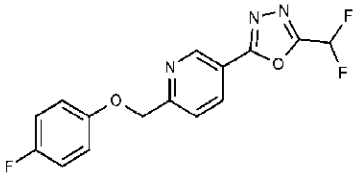
【表Ａ－１】

化合物	化合物構造	化合物名
1		２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール
2		２－（６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール
3		２－（６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール
4		２－（６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール

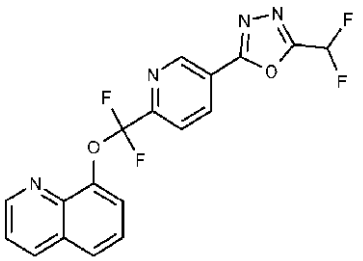
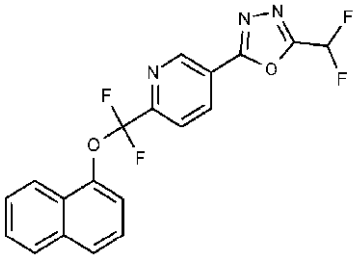
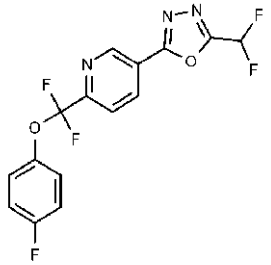
【表Ａ－２】

化合物	化合物構造	化合物名
5		２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール
6		２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール
7		２－（６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール
8		２－（６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール

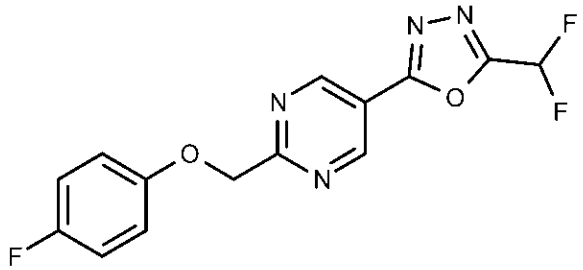
【表Ａ－３】

化合物	化合物構造	化合物名
9		２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（３，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール
10		２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール
11		２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール
12		２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール

【表Ａ－４】

化合物	化合物構造	化合物名
13		２－（６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール
14		２－（６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール
15		２－（６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール

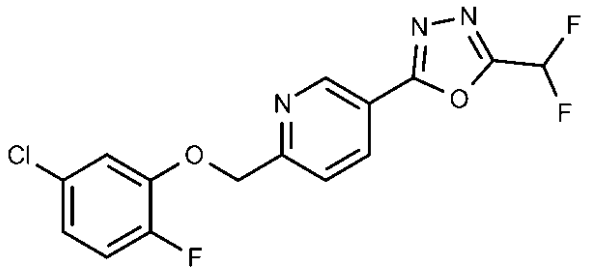
【００５０】
ある態様において、化合物は：
【化２２】



（１）、

またはその薬学的に許容される塩である。
【００５１】
ある態様において、化合物は：

【化２３】



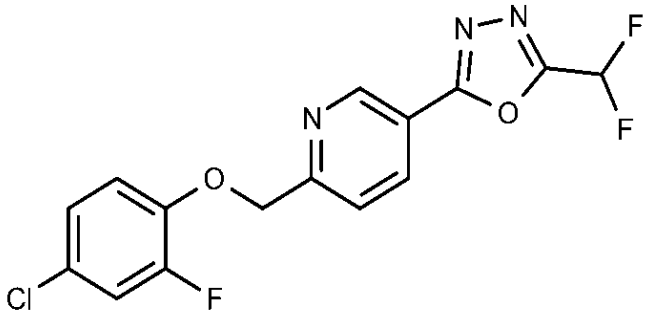
（２）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００５２】

ある態様において、化合物は：

【化２４】



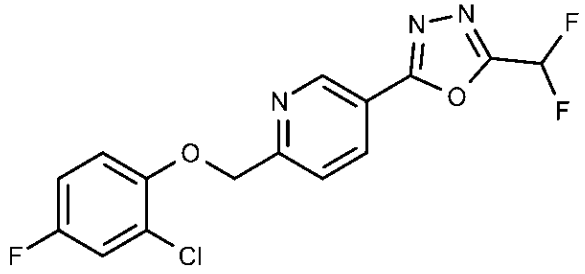
（３）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００５３】

ある態様において、化合物は：

【化２５】



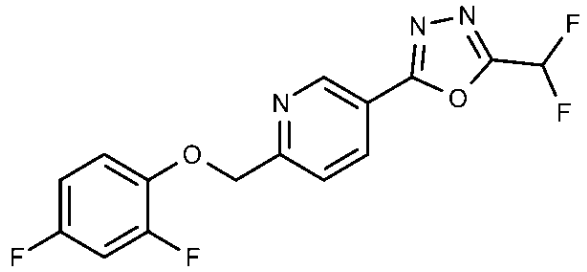
（４）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００５４】

ある態様において、化合物は：

【化２６】



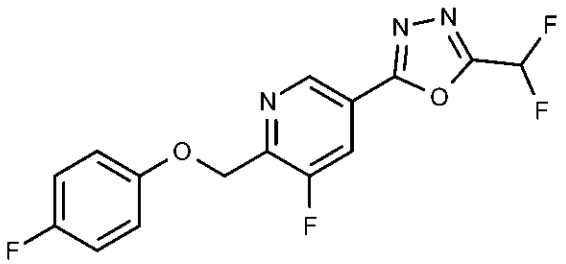
（５）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００５５】

ある態様において、化合物は：

【化２７】



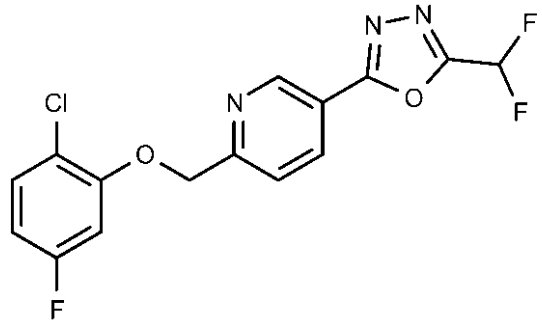
（６）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００５６】

ある態様において、化合物は：

【化２８】



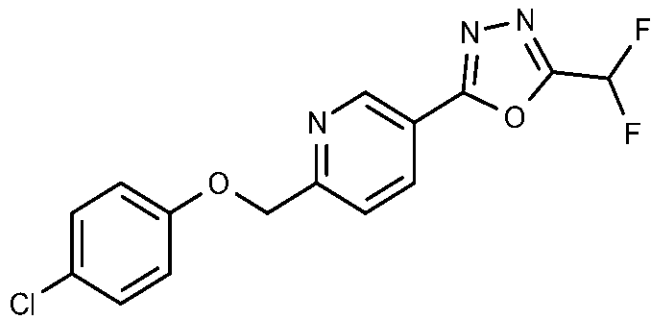
（７）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００５７】

ある態様において、化合物は：

【化２９】



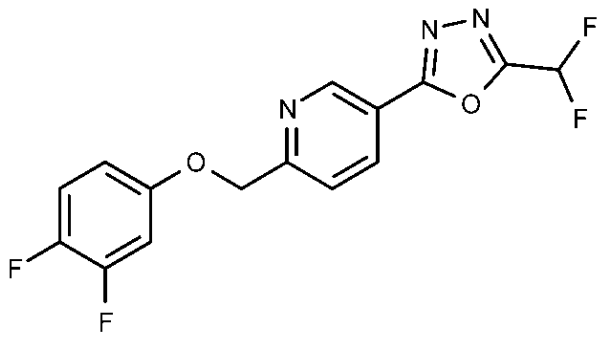
（８）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００５８】

ある態様において、化合物は：

【化３０】



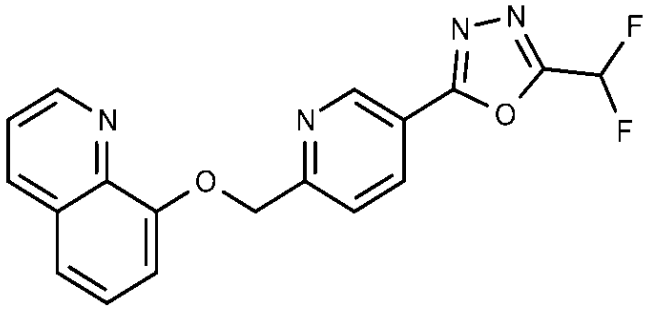
（９）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００５９】

ある態様において、化合物は：

【化３１】



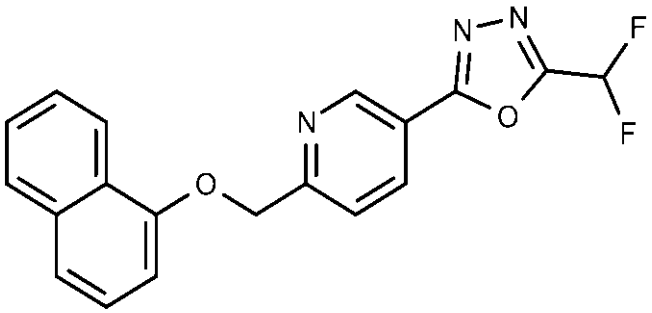
（１０）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００６０】

ある態様において、化合物は：

【化３２】



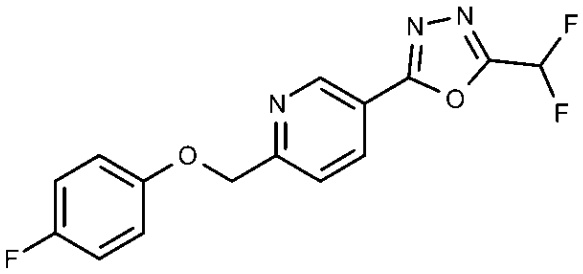
（１１）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００６１】

ある態様において、化合物は：

【化３３】



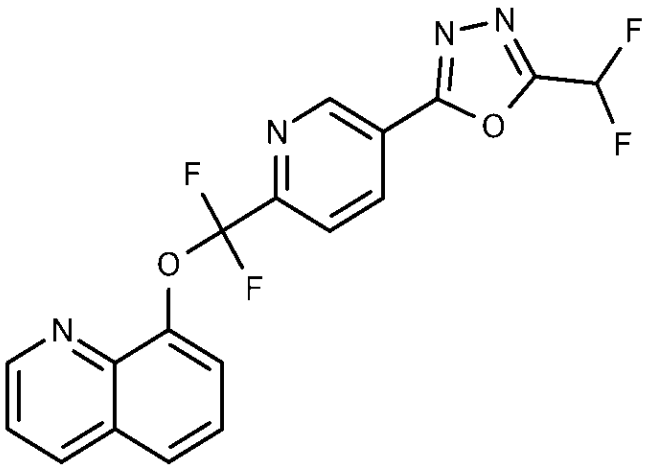
（１２）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００６２】

ある態様において、化合物は：

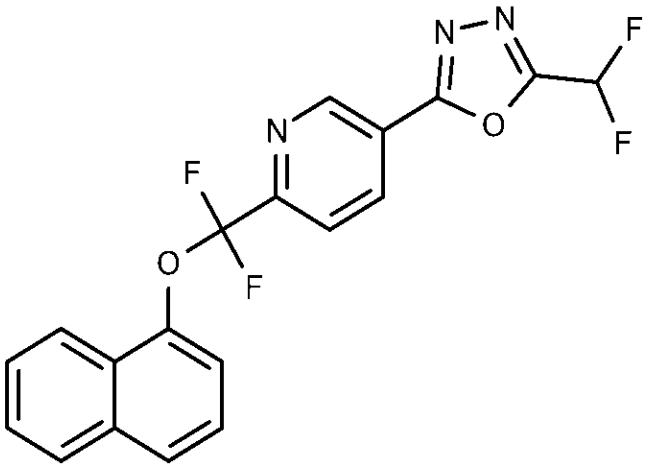
【化３４】



（１３）、

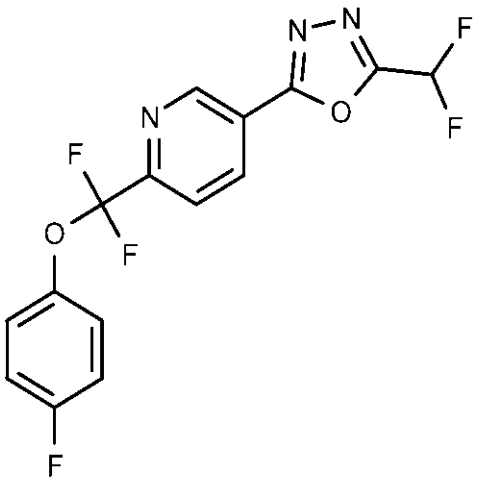
またはその薬学的に許容される塩である。

【００６３】
ある態様において、化合物は：
【化３５】



（１４）、

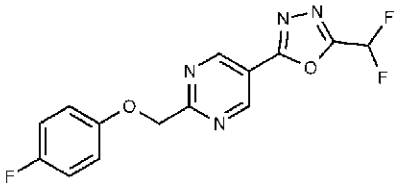
またはその薬学的に許容される塩である。
【００６４】
ある態様において、化合物は：
【化３６】



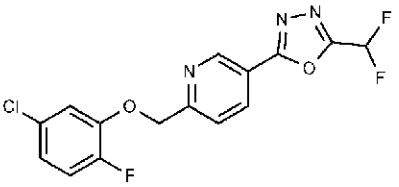
（１５）、

またはその薬学的に許容される塩である。
【００６５】
ある態様において、以下の化合物の１以上、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が提供される：

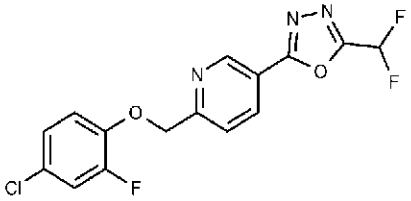
【化３７－１】



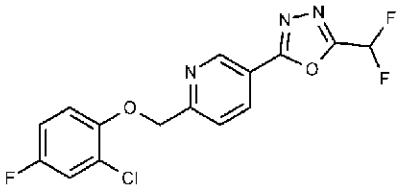
（１）、



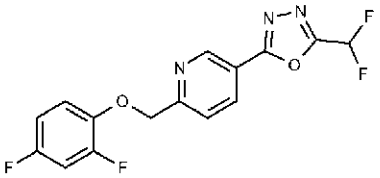
（２）、



（３）、

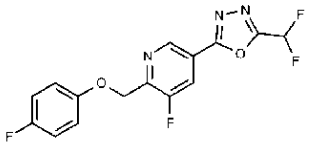


（４）、

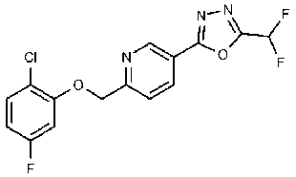


（５）、

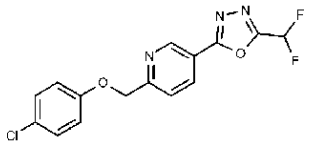
【化３７－２】



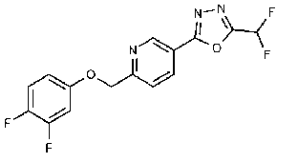
（６）、

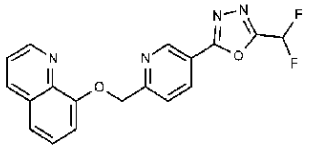


（７）、

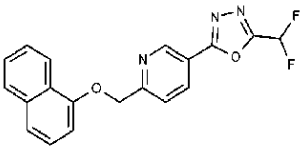


（８）、



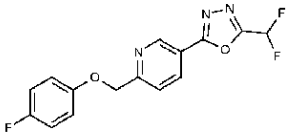


（９）、

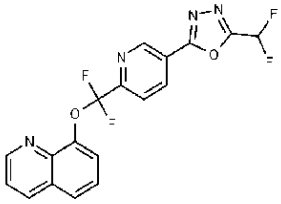


（１０）、

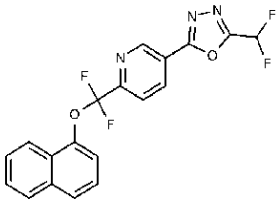
（１１）、



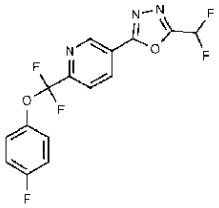
（１２）、



（１３）、



（１４）、または



（１５）

【００６６】

医薬組成物

本開示は、開示されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体、もしくはプロドラッグと、任意に薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。ある態様において、本明細書に記載されている医薬組成物は本明細書に開示されている化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【００６７】

ある態様において、本明細書に開示されている化合物は医薬組成物中にて有効量で提供

される。ある態様において、有効量は治療有効量である。

【００６８】

ある態様において、有効量は治療を必要とする対象にて循環器疾患を治療するのに有効な量である。

【００６９】

ある態様において、有効量は、対象、組織、生体試料、または細胞にてＨＤＡＣ６の活性（例えば、活性の上昇のような異常活性）を阻害するのに有効な量である。本開示は、それを必要とする対象にてＨＤＡＣ６関連の疾患または障害を治療するのに使用するための、ＨＤＡＣ６と相互作用する（例えば、阻害する）化合物を含む医薬組成物を提供する。本開示は、それを必要とする対象にてＨＤＡＣ６の異常活性に関連する疾患または障害を治療するのに使用するための、ＨＤＡＣ６と相互作用する（例えば、阻害する）化合物を含む医薬組成物を提供する。本開示は、それを必要とする対象にてＨＤＡＣ６の活性の亢進に関連する疾患または障害を治療するのに使用するための、ＨＤＡＣ６と相互作用する（例えば、阻害する）化合物を含む医薬組成物を提供する。

【００７０】

ある態様において、有効量は治療を必要とする対象にて神経障害を治療するのに有効な量である。ある態様において、有効量は予防を必要とする対象にて神経障害を予防するのに有効な量である。ある態様において、有効量は治療を必要とする対象にて神経変性、神経発達、神経精神、または神経障害の疾患を治療するのに有効な量である。ある態様において、有効量は予防を必要とする対象にて神経変性疾患、神経発達疾患、神経精神疾患、または神経障害疾患を予防するのに有効な量である。ある態様において、組成物は、脆弱Ｘ症候群、シャルコー・マリー・トゥース病、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、レビー小体型認知症、血管性認知症、筋萎縮症、発作誘発性記憶喪失、統合失調症、ルビンスタイン・テイビ症候群、レット症候群、注意欠陥多動性障害、失読症、双極性障害、自閉症に関連する社会的、認知性及び学習性の障害、注意欠陥障害、統合失調症、大うつ病性障害、末梢神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、化学療法誘発性末梢神経障害、化学療法誘発性認知機能障害、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、またはタウオパチーを治療するのに使用される。ある態様において、組成物は、原発性加齢関連タウオパチー（ＰＡＲＴ）／神経原線維変化優位型老年性認知症、慢性外傷性脳症、ボクサー認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ピック病、前頭側頭葉認知症、１７番染色体に連鎖した前頭側頭葉認知症及びパーキンソン症候群、リチコ・ボディグ病、神経節膠腫、神経節細胞腫、髄膜血管腫症、脳炎後パーキンソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、鉛脳症、結節性硬化症、リポフスチン症、アルツハイマー病、または嗜銀顆粒性疾患を治療するのに使用される。

【００７１】

ある態様において、組成物は、化学療法誘発性末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、末梢神経障害、糖尿病性網膜症、肥満、常染色体優性多発性嚢胞腎、心筋症、例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）のような自己免疫疾患、またはがんを治療するのに使用される。

【００７２】

ある態様において、組成物は、Ｔ細胞の調節異常が介在する、またはＴ細胞の調節異常に関連する疾患または障害の治療に使用される。ある態様において、組成物は、関節炎、大腸炎、同種移植拒絶反応、狼瘡、喘息、乾癬、炎症、アレルギー、アレルギー性脳脊髄炎、自己免疫リンパ増殖性疾患、自己免疫多腺性症候群ＩＩ型、Ｉ型糖尿病、リンパ腫、ウィスコット・アルドリッチ症候群、または重症筋無力症の治療に使用される。

【００７３】

ある態様において、化合物または医薬組成物は固形物である。ある態様において、化合物または医薬組成物は粉末である。ある態様において、化合物または医薬組成物を液体に溶解して溶液を作製することができる。ある態様において、化合物または医薬組成物を水

に溶解して水溶液を作製する。ある態様において、医薬組成物は、非経口注射用の液体である。ある態様において、医薬組成物は経口投与（例えば摂取）用の液体である。ある態様において、医薬組成物は静脈内注射用の液体（例えば、水溶液）である。ある態様において、医薬組成物は皮下注射用の液体（例えば、水溶液）である。

【００７４】

所望の投与量で適切な薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化した後、本開示の医薬組成物は、治療される疾患または状態に応じて、ヒト及び他の動物に経口で、非経口で、嚢内に、腹腔内に、局所に、粘膜などに投与することができる。

【００７５】

ある態様において、本明細書に開示されている化合物を含む医薬組成物は、１日または数日間にわたり（投与様式に応じて）１以上の用量の投与にて約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇを送達するのに十分な各医薬組成物の投与量レベルにて経口または非経口で投与される。ある態様において、用量ごとの有効量は、所望の治療効果及び／または予防効果が得られるように１日に１回以上、１日あたり対象の体重基準で約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇと様々である。ある態様において、本明細書に記載されている化合物は、所望の治療効果及び／または予防効果が得られるよう、１日に１回以上、１日当たり対象の体重基準で約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇを送達するのに十分な投与量レベルであり得る。所望の投与量は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おき、３日おき、毎週、２週おき、３週おき、または４週おきに送達され得る。ある態様において、所望の投与量は、複数回投与（例えば、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回、またはそれ以上の投与）を使用して送達されてもよい。ある態様において、本明細書に記載されている組成物は、薬剤が非特異的効果を引き起こす用量を下回る用量で投与される。

【００７６】

ある態様において、医薬組成物は、単位用量当たり約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇの用量で投与される。ある態様において、医薬組成物は、単位用量当たり約０．０１ｍｇ～約２００ｍｇの用量で投与される。ある態様において、医薬組成物は、単位用量当たり約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇの用量で投与される。ある態様において、医薬組成物は、単位用量当たり約０．０１ｍｇ～約５０ｍｇの用量で投与される。ある態様において、医薬組成物は、単位用量当たり約０．０１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で投与される。ある態様において、医薬組成物は、単位用量当たり約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で投与される。

【００７７】

本明細書に記載されている医薬組成物は、薬理学の分野にて知られている任意の方法によって調製することができる。一般に、そのような調製方法には、本明細書に開示されている化合物を含む組成物を担体及び／または１以上の他の補助成分と会合させ、次いで、必要な場合及び／または望ましい場合に、生成物を所望の単回または複数回の用量単位へと成形及び／またはパッケージングする工程が含まれる。

【００７８】

医薬組成物は、大量に、単回単位用量として、及び／または複数の単回単位用量として、調製、パッケージング、及び／または販売することができる。本明細書で使用されるとき、「単位用量」は所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別量である。活性成分の量は

、対象に投与されることになる活性成分の投与量及び／または例えばそのような投与量の半分もしくは１／３などのそのような投与量の好都合な画分に概ね等しい。

【００７９】

本発明の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤、及び／または任意の追加成分の相対量は、治療される対象の独自性、大きさ、及び／または状態に応じて、さらに組成物が投与される経路に応じて変化するであろう。例として、組成物は０．１％～１００％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでもよい。

【００８０】

提供される医薬組成物の製造において使用される薬学的に許容される賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、界面活性剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤、及び／または油が挙げられる。また、ココアバター及び坐薬ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料、ならびに芳香剤などの賦形剤が組成物中に存在してもよい。例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、トウモロコシデンプン、粉糖、及びこれらの混合物が挙げられる。例示的な造粒剤及び／または分散剤としては、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロース、及び木製品、天然海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、ナトリウムカルボキシメチルデンプン（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース（クロスカルメロース）ナトリウム、メチルセルロース、アルファ化デンプン（スターチ１５００）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、及びこれらの混合物が挙げられる。例示的な表面活性剤及び／または乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アラビアガム、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイド状粘土（例えば、ベントナイト（ケイ酸アルミニウム）及びＶｅｅｇｕｍ（ケイ酸マグネシウムアルミニウム））、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、及びモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（Ｔｗｅｅｎ２０）、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（Ｔｗｅｅｎ６０）、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（Ｔｗｅｅｎ８０）、モノパルミチン酸ソルビタン（Ｓｐａｎ４０）、モノステアリン酸ソルビタン（Ｓｐａｎ６０）、トリステアリン酸ソルビタン（Ｓｐａｎ６５）、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン（Ｓｐａｎ８０）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（Ｍｙｒｊ４５）、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、及びSolutol、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、Cremophor（商標））、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（Ｂｒｉｊ３０））、ポリ（ビニル－ピロリドン）、モノラウリン酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、

オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic F-68、ポロキサマーP-188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、及び／またはこれらの混合物が挙げられる。例示的な結合剤としては、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びデンプンペースト）、ゼラチン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど）、天然及び合成のガム（例えば、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、トチャカ抽出物、パンワーガム、ガハッチガム、イサポール外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（Veegum）、及びカラマツアラボガラクタン（arabogalactan））、アルギン酸塩、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、及び／またはこれらの混合物が挙げられる。例示的な防腐剤としては、抗酸化剤、キレート剤、抗微生物防腐剤、抗真菌防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、及び他の防腐剤が挙げられる。ある態様において、防腐剤は、抗酸化剤である。他の実施形態では、防腐剤はキレート剤である。例示的な抗酸化剤としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び亜硫酸ナトリウムが挙げられる。例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）ならびにその塩及び水和物（例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウムなど）、クエン酸ならびにその塩及び水和物（例えば、クエン酸一水和物）、フマル酸ならびにその塩及び水和物、リンゴ酸ならびにその塩及び水和物、リン酸ならびにその塩及び水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩及び水和物が挙げられる。例示的な抗微生物防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及びチメロサールが挙げられる。例示的な抗真菌防腐剤には、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及びソルビン酸が挙げられる。例示的なアルコール防腐剤には、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート、及びフェニルエチルアルコールが挙げられる。例示的な酸性防腐剤としては、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及びフィチン酸が挙げられる。他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon、及びEuxylが挙げられる。例示的な緩衝剤には、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、Ｄ－グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム

、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質不含水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、及びこれらの混合物が挙げられる。例示的な潤滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物が挙げられる。例示的な天然油には、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、カシス種子油、ボラージ油、杜松タール油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナウバ油、ヒマシ油、シナモン油、ココアバター、ココナツ油、タラ肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、アマニ油、ゲラニオール油、ウリ油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、アオモジ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、ピーナッツ油、ケシ種子油、カボチャ種子油、菜種油、米ヌカ油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド油、サスクアナ（sasquana）油、セイボリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチベル油、クルミ油、及びコムギ胚種油が挙げられる。例示的な合成油は、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコーン、セバシン酸ジエチル、ジメチコーン３６０、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【００８１】

経口及び非経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。活性薬剤に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタン脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含んでもよい。経口組成物は、不活性希釈剤の他に、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味料、香味剤、ならびに芳香剤などのアジュバントを含むこともできる。非経口投与のある態様において、本発明の薬剤は、可溶化剤、例えばCREMOPHOR EL（登録商標）（ポリエトキシル化ヒマシ油）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及びこれらの組合せと混合される。

【００８２】

注射用調製物、例えば、無菌で水性または油性の注射用懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して公知技術に従って製剤され得る。無菌の注射用調製物はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液、懸濁液、またはエマルション、例えば、１，３－ブタンジオール溶液であり得る。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油が溶媒または懸濁媒として慣例的に用いられている。この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含め、任意の無刺激性固定油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製において使用されている。

【００８３】
注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散することができる滅菌固形組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより、滅菌することができる。
【００８４】
経口投与用の固形剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒剤が挙げられる。そのような固形剤形において、活性薬剤は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、及び／またはａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアラビアガムなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保湿剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶解遅延剤、ｆ）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、及びｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル、錠剤及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。
【００８５】
同様の種類の固形組成物が、ラクトースまたは乳糖及び高分子量ポリエチレングリコールなどといった賦形剤を使用して、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として採用されてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒剤の固形剤形は、医薬製剤分野において周知である腸溶コーティング及び他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。これらは、場合により乳白剤を含んでもよく、かつ、腸管の特定の部分でのみ、または腸管の特定の部分で優先的に、場合により遅延様式で活性成分（複数可）を放出するような組成物であってもよい。使用することのできる埋封組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。同様の種類の固形組成物が、ラクトースまたは乳糖及び高分子量ポリエチレングリコールなどといった賦形剤を使用して、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として採用されてもよい。
【００８６】
活性薬剤はまた、上記のような１以上の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒剤の固形剤形は、医薬製剤分野において周知である腸溶コーティング、放出制御コーティング及び他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。このような固形剤形において、活性薬剤は、少なくとも１つの不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合することができる。常法に従って、そのような剤形は、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースなどの錠剤化潤滑剤及び他の錠剤化補助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含んでもよい。これらは、場合により乳白剤を含んでもよく、かつ、腸管の特定の部分でのみ、または腸管の特定の部分で優先的に、場合により遅延様式で活性成分（単数または複数）を放出するような組成物であってもよい。使用することのできる埋封組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。
【００８７】
局所投与に好適な製剤としては、液体または半液体の調製物、例えば、リニメント剤、ローション、ゲル、アプリカント、水中油もしくは油中水エマルション、例えば、クリーム、軟膏、もしくはペースト、または滴剤などの溶液もしくは懸濁液が挙げられる。皮膚表面への局所投与のための製剤は、ローション、クリーム、軟膏、または石鹸などの皮膚学的に許容される担体と共に薬物を分散させることによって調製することができる。有用

な担体は、皮膚上に膜または層を形成して適用を局所化し、除去を阻害することができる。内部組織表面への局所投与の場合、薬剤を、液体組織接着剤、または組織表面への吸着を増進することが知られている他の物質に分散させることができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースまたはフィブリノゲン／トロンビン溶液を有利に使用することができる。あるいは、ペクチン含有製剤などの組織コーティング溶液を使用してもよい。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬も本発明の範囲内にあることが企図される。さらに、本開示は、身体への薬剤の制御された送達をもたらす更なる利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、適切な媒体に薬剤を溶解または分注することによって作製され得る。吸収増進剤を使用して、皮膚を横断する薬剤の流動を増加させることもできる。その速度は、速度制御膜を用いること、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に薬剤を分散させることによって制御することができる。

【００８８】

さらに、局所製剤のための担体は、含水アルコール系（例えば、液体及びゲル）、無水油もしくはシリコーンベースの系、または水中油、油中水、水中油中水、及びシリコーン中水中油型のエマルションを含むがこれらに限定されないエマルション系の形態であることができる。エマルションは、希薄なローション（スプレーまたはエアロゾル送達に好適でもあり得る）、クリーム状ローション、軽質クリーム、重質クリームなどを含め、広範囲の粘稠度をカバーすることができる。エマルションは、マイクロエマルション系も含み得る。他の好適な局所用担体としては、無水固形物及び半固形物（ゲル及びスティックなど）、ならびに水性ベースのムース系が挙げられる。

【００８９】

本開示には、キット（例えば、医薬パック）も包含される。提供されるキットは、本明細書に記載されている医薬組成物または化合物と、容器（例えば、バイアル、アンプル、ボトル、注射器、及び／またはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器）とを含んでもよい。いくつかの態様において、提供されるキットは任意にさらに、本明細書に記載されている医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための薬学的賦形剤を含む第２の容器を含んでもよい。いくつかの態様において、第１の容器にて提供される本明細書に記載されている医薬組成物または化合物と第２の容器とを、１つの単位剤形を形成するように組み合わせる。

ある態様において、本明細書に記載されているキットはさらに、キットを使用するための説明書を含む。本明細書に記載されているキットはまた、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）のような規制当局によって要求される情報も含んでもよい。ある態様において、キットに含まれる情報は処方情報である。

【００９０】

治療の方法

本開示はＨＤＡＣの活性を阻害する方法を提供する。ある態様において、本出願はＨＤＡＣ６の活性を阻害する方法を提供する。ある態様において、本出願はin vitroでＨＤＡＣ６の活性を阻害する方法を提供する。ある態様において、本出願はin vivoでＨＤＡＣ６の活性を阻害する方法を提供する。ある態様において、本出願は細胞にてＨＤＡＣ６の活性を阻害する方法を提供する。ある態様において、本出願はヒト細胞にてＨＤＡＣ６の活性を阻害する方法を提供する。

【００９１】

本開示はＨＤＡＣ６関連の疾患及び障害を治療するための方法を提供する。ＨＤＡＣ６はすべてのＨＤＡＣパラログの中で構造と機能が独特である。特に、それは２つの触媒（脱アセチル化酵素）ドメインとジンクフィンガーユビキチン結合ドメインを持つ。ＨＤＡＣ６はヒストンを脱アセチル化しないが、微小管の安定性、軸索とミトコンドリアの輸送、タンパク質の凝集、オートファジーを含む疾患関連経路に影響を与える複数の基質と相互作用する。例えば、ＨＤＡＣ６の直接的な基質（例えば、タウ、チューブリン、及びＨｓｐ９０）はアルツハイマー病の重要なメカニズムに関与している。その独特な構造と機能の結果として、ＨＤＡＣ６活性を選択的に標的とし、阻害することで、複数のＨＤＡＣ

パラログの広範な阻害及び／またはＨＤＡＣ１及び／または２の阻害（ほとんどのＦＤＡ承認の汎ＨＤＡＣ阻害剤の用量制限毒性である血小板減少症を引き起こすことが示されている）による臨床毒性をもたらす既存のＦＤＡ承認のＨＤＡＣ阻害剤に典型的な副作用を回避できる場合がある。したがって、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤によるＨＤＡＣ６関連疾患の治療は特に効果的あってもよい。ある態様において、本出願は神経性または末梢性の疾患または障害を治療する方法を提供する。

【００９２】

ある態様において、本出願は神経疾患または神経障害を治療する方法を提供する。ある態様において、本出願は、神経変性、神経発達、神経精神、または神経障害の疾患または障害を治療する方法を提供する。ある態様において、本出願は、脆弱Ｘ症候群、シャルコー・マリー・トゥース病、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、レビー小体型認知症、血管性認知症、筋萎縮症、発作誘発性記憶喪失、統合失調症、ルビンスタイン・テイビ症候群、レット症候群、注意欠陥多動性障害、失読症、双極性障害、自閉症に関連する社会的、認知的及び学習性の障害、注意欠陥障害、統合失調症、大うつ病性障害、末梢神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、化学療法誘発性末梢神経障害、化学療法誘発性認知機能障害、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、またはタウオパチーを治療する方法を提供する。ある態様において、本出願は、原発性加齢関連タウオパチー（ＰＡＲＴ）／神経原線維変化優位型老年性認知症、慢性外傷性脳症、ボクサー認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ピック病、前頭側頭葉認知症、１７番染色体に連鎖した前頭側頭葉認知症及びパーキンソン症候群、リチコ・ボディグ病、神経節膠腫、神経節細胞腫、髄膜血管腫症、脳炎後パーキンソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、鉛脳症、結節性硬化症、リポフスチン症、アルツハイマー病、または嗜銀顆粒性疾患を治療する方法を提供する。ある態様において、本出願はアルツハイマー病を治療する方法を提供する。

【００９３】

ある態様において、本出願は、神経変性、神経発達、神経精神、または神経障害の疾患または障害を治療する方法を提供する。ある態様において、本出願は、アルツハイマー病、脆弱Ｘ症候群、シャルコー・マリー・トゥース病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、レット症候群、大うつ病性障害、化学療法誘発性認知機能障害、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、脳腫瘍、または例えば、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺、もしくは大脳皮質基底核変性症のようなタウオパチーのような神経疾患または神経障害を治療する方法を提供する。

【００９４】

ある態様において、本出願は、化学療法誘発性末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、末梢神経障害、糖尿病性網膜症、肥満、常染色体優性多発性嚢胞腎、心筋症、例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）のような自己免疫疾患、またはがんのような末梢性の疾患または障害を治療する方法を提供する。

【００９５】

ある態様において、本出願は嚢胞性線維症を治療する方法を提供する。ある態様において、本出願は多発性嚢胞腎を治療する方法を提供する。ある態様において、本出願は肺高血圧症を治療する方法を提供する。ある態様において、本出願は心機能障害を治療する方法を提供する。

【００９６】

ある態様において、方法は、投与を必要とする対象（例えば、神経障害がある対象）に、ＨＤＡＣ６と相互作用する化合物、例えば、ＨＤＡＣ６の阻害剤、ＨＤＡＣ６の調節剤、ＨＤＡＣ６の結合剤である化合物、またはＨＤＡＣ６を修飾する化合物を投与することを含む。ある態様において、方法は、投与を必要とする対象に本開示の化合物（例えば、化合物（１）～（１５））、またはその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体、もしくはプロドラッグ、また

はそれらの組成物を投与することを含む。いくつかの態様において、方法は、本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）～（１５）で表される化合物）、またはその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体、もしくはプロドラッグ、またはそれらの組成物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【００９７】

ある態様において、方法は、追加の治療剤を投与することを含む。

【００９８】

定義

化学的な定義

特定の官能基及び化学用語の定義を以下でさらに詳細に説明する。化学元素は、Periodic Table of the Elements,CAS version,Handbook of Chemistry and Physics,75th Ed.（表紙裏）に従って特定され、特定の官能基は一般に当該文献に記載されているとおりに定義される。さらに、有機化学の一般的原理ならびに特定の官能性部分及び反応性は、Organic Chemistry,Thomas Sorrell,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；及びCarruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987に記載されている。

【００９９】

本明細書に記載されている化合物は、１以上の不斉中心を含むことができ、したがって、様々な立体異性体形態、例えば、鏡像異性体及び／またはジアステレオマーとして存在することができる。例えば、本明細書に記載されている化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態でもよいし、またはラセミ混合物及び１以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態でもよい。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及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異性体を単離することができ、または不斉合成によって好ましい異性体を調製することができる。例えば、Jacques et al.,Enantiomers,Racemates and Resolutions （Wiley Interscience, New York,1981）；Wilen et al.,Tetrahedron,33:2725（1977）；Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds（McGraw-Hill,NY,1962）；及びWilen,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268（E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972）を参照のこと。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、及び代わりに種々の異性体の混合物としての化合物を包含する。

【０１００】

式において、

【化３８】

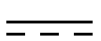


は、直接結合している部分の立体化学が指定されていない単結合であり、

【化３９】

は、存在しないかまたは単結合であり、

【化４０】



または
【化４１】

は、単結合または二重結合である。
【０１０１】
別段明記しない限り、本明細書において示される構造は、１以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物も含むことを意図する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換、^{19}Ｆの^{18}Ｆでの置換、または^{12}Ｃの^{13}Ｃもしくは^{14}Ｃでの置換を除く、本件の構造を有する化合物は、本開示の範囲内にある。そのような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。
【０１０２】
値の範囲が挙げられている場合、これはその範囲内の各値及び部分範囲を包含することを意図する。例えば、「$C_{1\sim6}$アルキル」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、$C_{1\sim6}$、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、$C_{2\sim6}$、$C_{2\sim5}$、$C_{2\sim4}$、$C_{2\sim3}$、$C_{3\sim6}$、$C_{3\sim5}$、$C_{3\sim4}$、$C_{4\sim6}$、$C_{4\sim5}$、及び$C_{5\sim6}$アルキルを包含することを意図する。
【０１０３】
「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び炭素環式基を指す。同様に、「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、及び複素環式基を指す。
【０１０４】
「アルキル」という用語は、１～１０個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基のラジカル（「$C_{1\sim10}$アルキル」）を指す。いくつかの態様において、アルキル基は、１～９個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim9}$アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim8}$アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、１～７個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim7}$アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim6}$アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、１～５個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim5}$アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim4}$アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim3}$アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim2}$アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、１個の炭素原子を有する（「C_1アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、２～６個の炭素原子を有する（「$C_{2\sim6}$アルキル」）。$C_{1\sim6}$アルキル基の例には、メチル（C_1）、エチル（C_2）、プロピル（C_3）（例えば、ｎ－プロピル、イソプロピル）、ブチル（C_4）（例えば、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル）、ペンチル（C_5）（例えば、ｎ－ペンチル、３－ペンタニル、アミル、ネオペンチル、３－メチル－２－ブタニル、第三級アミル）、及びヘキシル（C_6）（例えば、ｎ－ヘキシル）が挙げられる。アルキル基の追加の例としては、ｎ－ヘプチル（C_7）、ｎ－オクチル（C_8）などが挙げられる。別段の指定がない限り、アルキル基の各事例は独立して、非置換（「非置換アルキル」）である、または１以上の置換基（例えば、Ｆのようなハロゲン）で置換される（「置換アルキル」）。ある態様におい

て、アルキル基は、非置換$C_{1\sim10}$アルキル（例えば、非置換$C_{1\sim6}$アルキル、例えば、－CH_3（Ｍｅ）、非置換エチル（Ｅｔ）、非置換プロピル（Ｐｒ、例えば、非置換ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、非置換イソプロピル（ｉ－Ｐｒ））、非置換ブチル（Ｂｕ、例えば、非置換ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ）、非置換ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ＢｕまたはＴ－Ｂｕ）、非置換ｓｅｃ－ブチル（ｓｅｃ－Ｂｕ）、非置換イソブチル（ｉ－Ｂｕ））である。ある態様において、アルキル基は、置換$C_{1\sim10}$アルキル（例えば、置換$C_{1\sim6}$アルキル、例えば、－CF_3、Ｂｎ）である。

【０１０５】

「ハロアルキル」という用語は、水素原子の１以上が独立してハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられている置換アルキル基である。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim8}$ハロアルキル」）。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim6}$ハロアルキル」）。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim4}$ハロアルキル」）。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim3}$ハロアルキル」）。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim2}$ハロアルキル」）。ハロアルキル基の例としては、－CHF_2、－CH_2F、－CF_3、－CH_2CF_3、－CF_2CF_3、－$CF_2CF_2CF_3$、－CCl_3、－$CFCl_2$、－CF_2Clなどが挙げられる。

【０１０６】

「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。いくつかの態様において、アルコキシ部分は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim8}$アルコキシ」）。いくつかの態様において、アルコキシ部分は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim6}$アルコキシ」）。いくつかの態様において、アルコキシ部分は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim4}$アルコキシ」）。いくつかの態様において、アルコキシ部分は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim3}$アルコキシ」）。いくつかの態様において、アルコキシ部分は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim2}$アルコキシ」）。アルコキシの代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブトキシを含むが、これらに限定されない。

【０１０７】

「アルコキシアルキル」という用語は、水素原子の１以上が、独立して、本明細書で定義されるアルコキシ基によって置き換えられている置換アルキル基である。いくつかの態様において、アルコキシアルキル部分は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim8}$アルコキシアルキル」）。いくつかの態様において、アルコキシアルキル部分は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim6}$アルコキシアルキル」）。いくつかの態様において、アルコキシアルキル部分は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim4}$アルコキシアルキル」）。いくつかの態様において、アルコキシアルキル部分は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim3}$アルコキシアルキル」）。いくつかの態様において、アルコキシアルキル部分は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim2}$アルコキシアルキル」）。

【０１０８】

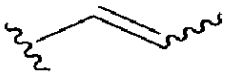
「ヘテロアルキル」という用語は、親鎖の中にある（すなわち、その隣接する炭素原子の間に挿入された）及び／または親鎖の１以上の末端位置（単数または複数）に配置された酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３、または４のヘテロ原子）をさらに含む、アルキル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～２０個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ$C_{1\sim20}$アルキル」）を指す。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～１８個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ$C_{1\sim18}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～１６個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ$C_{1\sim16}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の

中に１～１４個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～14}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～１２個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～12}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～１０個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～８個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～8}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～６個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～6}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～４個の炭素原子及び１個または２個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～4}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～３個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～3}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖の中に１～２個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～2}$アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、１個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1}$アルキル」）である。いくつかの態様において、本明細書で定義されるヘテロアルキル基は、親鎖の中の１個以上のヘテロ原子と、少なくとも１個の不飽和炭素とを有する、カルボニル基などの部分的に不飽和の基である。例えば、ヘテロアルキル基は、１以上の炭素原子が不飽和カルボニル基であるように、その親鎖にアミドまたはエステル官能基を含み得る。別段の指定がない限り、ヘテロアルキル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロアルキル」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ$_{1～20}$アルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は非置換ヘテロＣ$_{1～10}$アルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロＣ$_{1～20}$アルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ$_{1～10}$アルキルである。

【０１０９】

「アルケニル」という用語は２～１０の炭素原子及び１以上の炭素間二重結合（例えば、１、２、３、または４の二重結合）を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。１以上の炭素間二重結合は、内部にあってもよく（例えば２－ブテニル）、末端にあってもよい（例えば１－ブテニル）。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$_{2～4}$アルケニル基に加えて、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。別段の指定がない限り、アルケニル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換アルケニル」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、非置換Ｃ$_{2～10}$アルケニルである。ある態様において、アルケニル基は、置換Ｃ$_{2～10}$アルケニルである。アルケニル基では、立体化学が指定されていないＣ＝Ｃ二重結合（例えば、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_{3}$ま

たは
【化４２】



）は、（Ｅ）二重結合でも（Ｚ）二重結合でもよい。
【０１１０】
「ヘテロアルケニル」という用語は、親鎖の中にある（すなわち、その隣接する炭素原子の間に挿入された）及び／または親鎖の１以上の末端位置（複数可）に配置された、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、１、２、３、または４のヘテロ原子）をさらに含む、アルケニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する基（「ヘテロＣ$_{2-10}$アルケニル」）を指す。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～９個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2-9}$アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～８個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2-8}$アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～７個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2-7}$アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～５個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個または２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2-5}$アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～４個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個または２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2-4}$アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～３個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2-3}$アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖の中に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個または２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル」）。別段の指定がない限り、ヘテロアルケニル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロアルケニル」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロＣ$_{2-10}$アルケニルである。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロＣ$_{2-10}$アルケニルである。
【０１１１】
「アルキニル」という用語は、２～１０の炭素原子及び１以上の炭素間三重結合（例えば、１、２、３、または４の三重結合）を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基のラジカル（「Ｃ２～１０アルキニル」）を指す。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。いくつかの態様において、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」）。１以上の炭素間三重結合は、内部にあってもよく（例えば２－ブチニル）、末端にあってもよい（例えば１－

ブチニル）。C_{2-4}アルキニル基の例は、限定されるものではないが、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）などを含む。C_{2-6}アルケニル基の例としては、前述のC_{2-4}アルキニル基に加えて、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。別段の指定がない限り、アルキニル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換アルキニル」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、非置換C_{2-10}アルキニルである。ある態様において、アルキニル基は、置換C_{2-10}アルキニルである。

【０１１２】

「ヘテロアルキニル」という用語は、親鎖の中にある（すなわち、その隣接する炭素原子の間に挿入された）及び／または親鎖の１以上の末端位置（複数可）に配置された、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、１、２、３、または４のヘテロ原子）をさらに含む、アルキニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC_{2-10}アルキニル」）を指す。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～９個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2-9}アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～８個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2-8}アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～７個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2-7}アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2-6}アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～５個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個または２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2-5}アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～４個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個または２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2-4}アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～３個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2-3}アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖の中に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個または２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2-6}アルキニル」）。別段の指定がない限り、ヘテロアルキニル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロアルキニル」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルキニル」）。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロC_{2-10}アルキニルである。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロC_{2-10}アルキニルである。

【０１１３】

「カルボシクリル」または「炭素環式」という用語は、非芳香族環式炭化水素基のラジカルであって、３～１４個の環炭素原子を有し（「C_{3-14}カルボシクリル」）、非芳香族環系内にヘテロ原子を有しない、ラジカルを指す。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「C_{3-10}カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「C_{3-8}カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、３～７個の環炭素原子を有する（「C_{3-7}カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「C_{3-6}カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は４～６の環炭素原子を有する（「$C_{4\sim6}$カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は４～７の環炭素原子を有する（「$C_{4\sim7}$カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は４～８の環炭素原子を有する（「$C_{4\sim8}$カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボ

シクリル基は４～１０の環炭素原子を有する（「$C_{4\sim10}$カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、５～６の環炭素原子を有する（「$C_{5\sim6}$カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は５～１０の環炭素原子を有する（「$C_{5\sim10}$カルボシクリル」）。例示的なC_{3-6}カルボシクリル基は、限定されるものではないが、シクロプロピル（C_3）、シクロプロペニル（C_3）、シクロブチル（C_4）、シクロブテニル（C_4）、シクロペンチル（C_5）、シクロペンテニル（C_5）、シクロヘキシル（C_6）、シクロヘキセニル（C_6）、シクロヘキサジエニル（C_6）などを含む。例示的なC_{3-8}カルボシクリル基は、限定されるものではないが、前述のC_{3-6}カルボシクリル基に加えて、シクロヘプチル（C_7）、シクロヘプテニル（C_7）、シクロヘプタジエニル（C_7）、シクロヘプタトリエニル（C_7）、シクロオクチル（C_8）、シクロオクテニル（C_8）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（C_7）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（C_8）などを含む。例示的なC_{3-10}カルボシクリル基は、限定されるものではないが、前述のC_{3-8}カルボシクリル基に加えて、シクロノニル（C_9）、シクロノネニル（C_9）、シクロデシル（C_{10}）、シクロデセニル（C_{10}）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（C_9）、デカヒドロナフタレニル（C_{10}）、スピロ［４．５］デカニル（C_{10}）などを含む。前出の例が示すように、ある態様において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」）または三環式系（「三環式カルボシクリル」）などの縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系を含む）のいずれかであり、飽和していてもよく、または１以上の炭素間二重結合もしくは三重結合を含んでもよい。「カルボシクリル」には、上記で定義されたカルボシクリル環が１以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合しており、カルボシクリル環上に結合点がある環系も含まれ、このような事例では、炭素数は、引き続き炭素環式環系内の炭素数を示す。別段の指定がない限り、カルボシクリル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換カルボシクリル」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。ある態様において、カルボシクリル基は、非置換$C_{3\sim14}$カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリル基は、置換$C_{3\sim14}$カルボシクリルである。

【０１１４】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は、３～１４個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基（「$C_{3\sim14}$シクロアルキル」）である。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{3\sim10}$シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「$C_{3\sim8}$シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「$C_{3\sim6}$シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「$C_{4\sim6}$シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「$C_{5\sim6}$シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{5\sim10}$シクロアルキル」）。$C_{5\sim6}$シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C_5）及びシクロヘキシル（C_5）が挙げられる。$C_{3\sim6}$シクロアルキル基の例としては、前述の$C_{5\sim6}$シクロアルキル基に加えて、シクロプロピル（C_3）及びシクロブチル（C_4）が挙げられる。$C_{3\sim8}$シクロアルキル基の例としては、前述の$C_{3\sim6}$シクロアルキル基に加えて、シクロヘプチル（C_7）及びシクロオクチル（C_8）が挙げられる。別段の指定がない限り、シクロアルキル基の各事例は独立して、非置換（「非置換シクロアルキル」）である、または１以上の置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は、非置換$C_{3\sim14}$シクロアルキルである。ある態様において、シクロアルキル基は、置換$C_{3\sim14}$シクロアルキルである。

【０１１５】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する３～１４員環非芳香族環系のラジカルであって、各ヘテロ原子が独立し

て、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、ラジカル（「３～１４員環ヘテロシクリル」）を指す。１以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許容する限り、炭素原子または窒素原子であることができる。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または多環式（例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）または三環式系（「三環式ヘテロシクリル」）のような縮合、架橋またはスピロ環系）のいずれかであることができ、飽和であることができ、または１以上の炭素－炭素二重結合または三重結合を含有することができる。ヘテロシクリル多環式環系は、一方または双方の環に１個以上のヘテロ原子を含み得る。また、「ヘテロシクリル」には、上記で定義されたヘテロシクリル環が１以上のカルボシクリル基と縮合しており、カルボシクリル環上もしくはヘテロシクリル環上のいずれかに結合点がある環系、または上記で定義されたヘテロシクリル環が１以上のアリール基もしくはヘテロアリール基と縮合しており、ヘテロシクリル環上に結合点がある環系も含まれ、このような事例では、環員環数は、引き続きヘテロシクリル環系内の環員環数を示す。別段の指定がない限り、ヘテロシクリルの各事例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロシクリル」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換ヘテロシクリル」）。ある態様において、ヘテロシクリル基は、非置換３～１４員環ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリル基は、置換３～１４員環ヘテロシクリルである。

【０１１６】

いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は環炭素原子及び１～４の環ヘテロ原子を有する５～１０員環非芳香族環系であって、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、環系（「５～１０員環ヘテロシクリル」）である。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４の環ヘテロ原子を有する６～１０員環非芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「６～１０員環ヘテロシクリル」）。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４の環ヘテロ原子を有する５～８員環非芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「５～８員環ヘテロシクリル」）。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員環非芳香族環系であって、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、環系（「５～６員環ヘテロシクリル」）である。いくつかの態様において、５～６員環ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及びイオウから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、５～６員環ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、５～６員環ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。

【０１１７】

１個のヘテロ原子を含む例示的な３員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、アジリジニル、オキシラニル、及びチイラニルを含む。１個のヘテロ原子を含む例示的な４員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、アゼチジニル、オキセタニル、及びチエタニルを含む。１個のヘテロ原子を含む例示的な５員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、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ェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、及びピロリル－２，５－ジオンを含む。２個のヘテロ原子を含む例示的な５員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、ジオキソラニル、オキサチオラニル及びジチオラニルを含む。３個のヘテロ原子を含む例示的な５員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルを含む。１個のヘテロ原子を含む例示的な６員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルを含む。２個のヘテロ原子を含む例示的な６員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、及びジオキサニルを含む。３個のヘテロ原子を含む例示的な６員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、トリアジニルを含む。１個の

ヘテロ原子を含む例示的な７員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルを含む。１個のヘテロ原子を含む例示的な８員環ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルを含む。例示的な二環式ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、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、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ－１，８－ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール、インドリニル、フタリミジル、ナフタリミジル、クロマニル、クロメニル、１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピニル、１，４，５，７－テトラヒドロピラノ［３，４－ｂ］ピロリル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラニル、５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロフロ［３，２－ｃ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｂ］ピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジニルなどを含む。

【０１１８】

「アリール」という用語は、芳香族環系で提供される６～１４の環炭素原子及びゼロ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４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列で共有された６、１０、または１４πの電子を有する環系）のラジカル（「$C_{6\sim14}$アリール」）を指す。いくつかの態様において、アリール基は６の環炭素原子を有する（「C_{6}アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの態様において、アリール基は１０の環炭素原子を有する（「C_{10}アリール」；例えば、１－ナフチル及び２－ナフチルのようなナフチル）。いくつかの態様において、アリール基は１４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）。また、「アリール」には、上記で定義されたアリール環が１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ており、アリール環上にラジカルまたは結合点がある環系も含まれ、このような事例では、炭素原子数は、引き続きアリール環系内の炭素原子数を示す。別段の指定がない限り、アリール基の各事例は、独立して、非置換（「非置換アリール」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある態様において、アリール基は、非置換$C_{6\sim14}$アリールである。ある態様において、アリール基は、置換$C_{6\sim14}$アリールである。

【０１１９】

「アラルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、アリール基によって置換されたアルキル基であって、結合点がアルキル部分上にある基を指す。

【０１２０】

「ヘテロアリール」という用語は、芳香族環系で提供される環炭素原子及び１～４の環ヘテロ原子を有する５～１４員環の単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）の４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列で共有された６、１０、または１４πの電子を有する環系）のラジカルを指し、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「５～１４員環ヘテロアリール」）。１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、原子価が許容する限り、炭素原子または窒素原子であることができる。ヘテロアリール多環式環系は、一方または双方の環に１個以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」には、上記で定義されたヘテロアリール環が１以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合しており、ヘテロアリール環上に結合点がある環系が含まれ、このような事例では、環員環数は、引き続きヘテロアリール環系内の環員環数を示す。また、「ヘテロアリール」には、上記で定義されたヘテロアリール環が１以上のアリール基と縮合しており、アリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかに結

合点がある環系も含まれ、このような事例では、環員環数は、縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系内の環員環数を示す。１つの環がヘテロ原子を含有しない多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）の結合点は、いずれの環上にあってもよく、すなわち、ヘテロ原子を有する環（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）のいずれにあってもよい。

【０１２１】

いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系で提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員環芳香族環系であって、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、環系（「５～１０員環ヘテロアリール」）である。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系で提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員環芳香族環系であって、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、環系（「５～８員環ヘテロアリール」）である。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系で提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員環芳香族環系であって、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、環系（「５～６員環ヘテロアリール」）である。いくつかの態様において、５～６員環ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、５～６員環ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、５～６員環ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。別段の指定がない限り、ヘテロアリール基の各事例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロアリール」）であるか、または１以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある態様において、ヘテロアリール基は、非置換５～１４員環ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリール基は、置換５～１４員環ヘテロアリールである。

【０１２２】

１個のヘテロ原子を含む例示的な５員環ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、ピロリル、フラニル、及びチオフェニルを含む。２個のヘテロ原子を含む例示的な５員環ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルを含む。３個のヘテロ原子を含む例示的な５員環ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルを含む。４個のヘテロ原子を含む例示的な５員環ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、テトラゾリルを含む。１個のヘテロ原子を含む例示的な６員環ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、ピリジニルを含む。２個のヘテロ原子を含む例示的な６員環ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルを含む。３個または４個のヘテロ原子を含む例示的な６員環ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、それぞれ、トリアジニル及びテトラジニルを含む。１個のヘテロ原子を含む例示的な７員環ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルを含む。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、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、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、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、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルを含む。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、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、及びキナゾリニルを含む。例示的な三環式ヘテロアリール基は、限定されるものではないが、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びフェナジニルを含む。

【０１２３】

「ヘテロアラルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基によっ

て置換されたアルキル基を指し、ここで結合点はアルキル部分上にある。
【０１２４】
「多環式スピロ環系」という用語は、１つの共通原子によって結合された２以上の環を有する環系を指す。共通原子はスピロ原子として知られている。環系は、完全に炭素環式（すべて炭素）であってもよく、または複素環式（１以上の非炭素原子を有する）であってもよい。スピロ原子またはいずれかの環内のいずれかの原子が炭素原子ではない場合、環系は複素環式であるとみなされる。
【０１２５】
「架橋環系」という用語は、架橋、つまり、２つの「橋頭」原子を接続する単一原子または原子の非分岐鎖（または単なる原子価結合）を含有する２以上の環を有する環系を指す。橋頭原子は水素ではない原子であり、且つ、３以上の他の骨格原子と結合している分子の骨格構造の一部である原子として定義される。環系は、完全に炭素環式（すべて炭素）であってもよく、または複素環式（１以上の非炭素原子を有する）であってもよい。いずれかの原子が炭素原子でない場合、環系は複素環式であるとみなされる。
【０１２６】
「不飽和結合」という用語は二重結合または三重結合を指す。
【０１２７】
「不飽和」または「部分的に不飽和」という用語は、少なくとも１つの二重結合または三重結合を含む部分を指す。
【０１２８】
「飽和」という用語は、二重結合も三重結合も含まない部分、すなわち、単結合のみを含む部分を指す。
【０１２９】
接尾辞「－エン（－ｅｎｅ）」を基に付けることは、基が二価部分であることを示し、例えば、アルキレンはアルキルの二価部分であり、アルケニレンはアルケニルの二価部分であり、アルキニレンはアルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンはアリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価部分である。１つのさらなる例として、ハロアルキレンはハロアルキルの二価部分（すなわち、１以上のハロゲンで置換されたアルキレン基）である。
【０１３０】
基は、別段明記されない限り、任意に置換される。「場合により置換されている」という用語は、置換もしくは非置換のであることを指す。ある態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール基は、場合により置換されている。「任意に置換される」は、置換または非置換であってもよい基（例えば、「置換」もしくは「非置換」のアルキル、「置換」もしくは「非置換」のアルケニル、「置換」もしくは「非置換」のアルキニル、「置換」もしくは「非置換」のヘテロアルキル、「置換」もしくは「非置換」のヘテロアルケニル、「置換」もしくは「非置換」のヘテロアルキニル、「置換」もしくは「非置換」のカルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」のヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」のアリール、または「置換」もしくは「非置換」のヘテロアリール基）を指す。一般に、「置換される」という用語は、基上に存在する少なくとも１つの水素が、許容される置換基、例えば、置換の際に安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応によるような変換を自然に受けない化合物を生じる置換基で置換されることを意味する。別段の指示がない限り、「置換された」基は、基の１以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造内の複数の位置が置換される場合、置換基は各位置で同じである、または異なる。「置換される」という用語は、有機化合物のあらゆる許容できる置換基による置換を含み、安定した化合物の形成をもたらす

本明細書に記載されている置換基のいずれかを含むように企図される。本発明は、安定した化合物に到達するためのあらゆるこのような組合せを企図している。本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、及び／または、ヘテロ原子の原子価を満たし安定した部分の形成をもたらす、本明細書に記載されている任意の好適な置換基を有し得る。本発明は、決して本明細書に記載されている例示的な置換基によって限定されるように意図されていない。

【０１３１】

例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－ＯＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ^{cc}）Ｒ^{bb}、－ＳＨ、－ＳＲ^{aa}、－ＳＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨＯ、－Ｃ（ＯＲ^{cc}）$_3$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{aa}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｓｉ（Ｒ^{aa}）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ^{aa}）$_3$－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_4$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_4$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_4$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_4$、－Ｂ（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｂ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＢＲ^{aa}（ＯＲ^{cc}）、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員環ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール、及び５～１４員環ヘテロアリールを含むが、これらに限定されず、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ^{dd}基で置換され；Ｘ$^-$は対イオンであり；

または、炭素原子上の２個のジェミナル水素は、基＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、＝ＮＲ^{bb}、もしくは＝ＮＯＲ^{cc}で置き換えられ；

Ｒ^{aa}の各事例は、独立して、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2-10}$アルケニル、Ｃ$_{2-10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員環ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員環ヘテロアリールから選択されるか、または２つのＲ^{aa}基が連結して３～１４員環ヘテロシクリルもしくは５～１４員環ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ^{dd}基で置換され；

Ｒ^{bb}の各事例は、独立して、水素、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（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）$(R^{aa})_2$、－P（＝O）$(OR^{cc})_2$、－P（＝O）$(N(R^{cc})_2)_2$、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$ペルハロアルキル、$C_{2\sim10}$アルケニル、$C_{2\sim10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1\sim10}$アルキル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルキニル、$C_{3\sim10}$カルボシクリル、３～１４員環ヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール、及び５～１４員環ヘテロアリールから選択されるか、または２つのR^{bb}基が連結して３～１４員環ヘテロシクリルもしくは５～１４員環ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され；X^-は対イオンであり；

R^{cc}の各事例は、独立して、水素、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$ペルハロアルキル、$C_{2\sim10}$アルケニル、$C_{2\sim10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1\sim10}$アルキル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルキニル、$C_{3\sim10}$カルボシクリル、３～１４員環ヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール、及び５～１４員環ヘテロアリールから選択されるか、または２つのR^{cc}基が連結して３～１４員環ヘテロシクリルもしくは５～１４員環ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され；

R^{dd}の各事例は、独立して、ハロゲン、－CN、－NO_2、－N_3、－SO_2H、－SO_3H、－OH、－OR^{ee}、－$ON(R^{ff})_2$、－$N(R^{ff})_2$、－$N(R^{ff})_3^+X^-$、－$N(OR^{ee})R^{ff}$、－SH、－SR^{ee}、－SSR^{ee}、－C（＝O）R^{ee}、－CO_2H、－CO_2R^{ee}、－$OC(=O)R^{ee}$、－OCO_2R^{ee}、－C（＝O）$N(R^{ff})_2$、－$OC(=O)N(R^{ff})_2$、－$NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、－$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、－$NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、－C（＝NR^{ff}）OR^{ee}、－$OC(=NR^{ff})R^{ee}$、－$OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、－C（＝NR^{ff}）$N(R^{ff})_2$、－$OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、－$NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、－$NR^{ff}SO_2R^{ee}$、－$SO_2N(R^{ff})_2$、－$SO_2R^{ee}$、－$SO_2OR^{ee}$、－$OSO_2R^{ee}$、－S（＝O）$R^{ee}$、－$Si(R^{ee})_3$、－$OSi(R^{ee})_3$、－C（＝S）$N(R^{ff})_2$、－C（＝O）$SR^{ee}$、－C（＝S）$SR^{ee}$、－SC（＝S）$SR^{ee}$、－P（＝O）$(OR^{ee})_2$、－P（＝O）$(R^{ee})_2$、－OP（＝O）$(R^{ee})_2$、－OP（＝O）$(OR^{ee})_2$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ペルハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、ヘテロ$C_{1\sim6}$アルキル、ヘテロ$C_{2\sim6}$アルケニル、ヘテロ$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim10}$カルボシクリル、３～１０員環ヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール、５～１０員環ヘテロアリールから選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、もしくは５個のR^{gg}基で置換される）か、または２つのジェミナルR^{dd}置換基が連結して＝Oもしくは＝Sを形成してもよく；X^-は対イオンであり；

R^{ee}の各事例は、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ペルハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、ヘテロC_{1-6}アルキル、ヘテロC_{2-6}アルケニル、ヘテロC_{2-6}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、C_{6-10}アリール、３～１０員環ヘテロシクリル、及び３～１０員環ヘテロアリールから選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{gg}基で置換され；

R^{ff}の各事例は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ペルハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、ヘテロC_{1-6}アルキル、ヘテロC_{2-6}アルケニ

ル、ヘテロC2-6アルキニル、C3-10カルボシクリル、3～10員環ヘテロシクリル、C6-10アリール及び5～10員環ヘテロアリールから選択されるか、または2つのRff基が連結して3～10員環ヘテロシクリルもしくは5～10員環ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のRgg基で置換され；
Rggの各事例は、独立して、ハロゲン、－CN、－NO2、－N3、－SO2H、－SO3H、－OH、－OC1-6アルキル、－ON（C1-6アルキル）2、－N（C1-6アルキル）2、－N（C1-6アルキル）3+X-、－NH（C1-6アルキル）2+X-、－NH2（C1-6アルキル）+X-、－NH3+X-、－N（OC1-6アルキル）（C1-6アルキル）、－N（OH）（C1-6アルキル）、－NH（OH）、－SH、－SC1-6アルキル、－SS（C1-6アルキル）、－C（＝O）（C1-6アルキル）、－CO2H、－CO2（C1-6アルキル）、－OC（＝O）（C1-6アルキル）、－OCO2（C1-6アルキル）、－C（＝O）NH2、－C（＝O）N（C1-6アルキル）2、－OC（＝O）NH（C1-6アルキル）、－NHC（＝O）（C1-6アルキル）、－N（C1-6アルキル）C（＝O）（C1-6アルキル）、－NHCO2（C1-6アルキル）、－NHC（＝O）N（C1-6アルキル）2、－NHC（＝O）NH（C1-6アルキル）、－NHC（＝O）NH2、－C（＝NH）O（C1-6アルキル）、－OC（＝NH）（C1-6アルキル）、－OC（＝NH）OC1-6アルキル、－C（＝NH）N（C1-6アルキル）2、－C（＝NH）NH（C1-6アルキル）、－C（＝NH）NH2、－OC（＝NH）N（C1-6アルキル）2、－OC（＝NH）NH（C1-6アルキル）、－OC（＝NH）NH2、－NHC（＝NH）N（C1-6アルキル）2、－NHC（＝NH）NH2、－NHSO2（C1-6アルキル）、－SO2N（C1-6アルキル）2、－SO2NH（C1-6アルキル）、－SO2NH2、－SO2（C1-6アルキル）、－SO2O（C1-6アルキル）、－OSO2（C1-6アルキル）、－SO（C1-6アルキル）、－Si（C1-6アルキル）3、－OSi（C1-6アルキル）3－C（＝S）N（C1-6アルキル）2、C（＝S）NH（C1-6アルキル）、C（＝S）NH2、－C（＝O）S（C1-6アルキル）、－C（＝S）SC1-6アルキル、－SC（＝S）SC1-6アルキル、－P（＝O）（OC1-6アルキル）2、－P（＝O）（C1-6アルキル）2、－OP（＝O）（C1-6アルキル）2、－OP（＝O）（OC1-6アルキル）2、C1-6アルキル、C1-6ペルハロアルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、ヘテロC1-6アルキル、ヘテロC2-6アルケニル、ヘテロC2-6アルキニル、C3-10カルボシクリル、C6-10アリール、3～10員環ヘテロシクリル、5～10員環ヘテロアリールであるか；または2つのジェミナルRgg置換基が連結して＝Oもしくは＝Sを形成してもよく；X-は対イオンである。

【0132】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ、－F）、塩素（クロロ、－Cl）、臭素（ブロモ、－Br）、またはヨウ素（ヨード、－I）を指す。

【0133】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、－OH基を指す。ひいては、「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシル」という用語は、親分子に直接結合した酸素原子が水素以外の基で置換されているヒドロキシル基を指し、これには、－ORaa、－ON（Rbb）2、－OC（＝O）SRaa、－OC（＝O）Raa、－OCO2Raa、－OC（＝O）N（Rbb）2、－OC（＝NRbb）Raa、－OC（＝NRbb）ORaa、－OC（＝NRbb）N（Rbb）2、－OS（＝O）Raa、－OSO2Raa、－OSi（Raa）3、－OP（Rcc）2、－OP（Rcc）3+X-、－OP（ORcc）2、－OP（ORcc）3+X-、－OP（＝O）（Raa）2、－OP（＝O）（ORcc）2、及び－OP（＝O）（N（Rbb）2）2から選択される基が含まれ、ここでX-、Raa、Rbb、及びRccは本明細書で定義されているとおりである。

【0134】

「アミノ」という用語は、－ＮＨ$_2$基を指す。ひいては、「置換アミノ」という用語は、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。ある態様において、「置換アミノ」は、一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

【０１３５】

「一置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が１つの水素及び水素以外の１つの基で置換されているアミノ基を指し、これには、－ＮＨ（Ｒ^{bb}）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＮＨＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＨＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、及び－ＮＨＰ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$から選択される基が含まれ、ここでＲ^{aa}、Ｒ^{bb}及びＲ^{cc}は本明細書で定義されているとおりであり、－ＮＨ（Ｒ^{bb}）基のＲ^{bb}は水素ではない。

【０１３６】

「二置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が水素以外の２つの基で置換されているアミノ基を指し、これには、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、及び－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$から選択される基が含まれ、ここでＲ^{aa}、Ｒ^{bb}、及びＲ^{cc}は本明細書で定義されているとおりであるが、ただし、親分子に直接結合した窒素原子が水素で置換されないことを条件とする。

【０１３７】

「三置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が３つの基で置換されているアミノ基を指し、これには、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_3$及び－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_3$$^+$Ｘ$^-$から選択される基が含まれ、ここでＲ^{bb}及びＸ$^-$は本明細書で定義されているとおりである。

【０１３８】

「スルホニル」という用語は、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、及び－ＳＯ$_2$ＯＲ^{aa}から選択される基を指し、ここでＲ^{aa}及びＲ^{bb}は本明細書で定義されているとおりである。

【０１３９】

「スルフィニル」という用語は、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}基を指し、ここでＲ^{aa}は本明細書で定義されているとおりである。

【０１４０】

「アシル」という用語は、一般式：－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{X1}）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{X1}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{X1}）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ（Ｒ^{X1}）、－Ｃ（＝Ｓ）Ｓ（Ｒ^{X1}）、－Ｃ（＝ＮＲ^{X1}）Ｒ^{X1}、－Ｃ（＝ＮＲ^{X1}）ＯＲ^{X1}、－Ｃ（＝ＮＲ^{X1}）ＳＲ^{X1}、または－Ｃ（＝ＮＲ^{X1}）Ｎ（Ｒ^{X1}）$_2$を有する基を指し、式中、Ｒ^{X1}は、水素；ハロゲン；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；置換もしくは非置換のアシル、環式もしくは非環式、置換もしくは非置換の、分岐鎖もしくは非分岐鎖の脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換の、分岐鎖もしくは非分岐鎖のヘテロ脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換の、分岐鎖もしくは非分岐鎖のアルキル；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換の、分岐鎖もしくは非分岐鎖のアルケニル；置換もしくは非置換のアルキニル；置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノ－もしくはジ－脂肪族アミノ、モノ－もしくはジ－ヘテロ脂肪族アミノ、モノ－もしくはジ－アルキルアミノ、モノ－もしくはジ－ヘテロアルキルアミノ、モノ－もしくはジ－アリールアミノ、またはモノ－もしくはジ－ヘテロアリールアミノである；あるいは２つのＲ^{X1}基が一緒になって５～６員環複素環を形成する。例示的なアシル基としては、アルデヒド（－

ＣＨＯ）、カルボン酸（－ＣＯ$_2$Ｈ）、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバメート、及び尿素が挙げられる。アシル置換基としては、安定した部分（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど（これらのそれぞれは、さらに置換されても置換されなくてもよい））の形成をもたらす、本明細書に記載されているいずれかの置換基が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４１】

「オキソ」という用語は＝Ｏ基を指し、「チオオキソ」という用語は＝Ｓ基を指す。

【０１４２】

窒素原子は、原子価が許容する限り置換または非置換であってもよく、第１級、第２級、第３級、及び第４級の窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基には、水素、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$）$_2$、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員環ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール、及び５～１４員環ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、またはＮ原子に結合した２つのＲ^{cc}基が連結して３～１４員環ヘテロシクリルもしくは５～１４員環ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立して０、１、２、３、４、または５のＲ^{dd}基で置換され、Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}、Ｒ^{cc}及びＲ^{dd}は本明細書で定義されているとおりである。

【０１４３】

ある態様において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（本明細書では「アミノ保護基」ともいう）である。窒素保護基には、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、Ｃ$_{1～10}$アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員環ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール、及び５～１４員環ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立して０、１、２、３、４、または５のＲ^{dd}基で置換され、Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}、Ｒ^{cc}及びＲ^{dd}は本明細書で定義されているとおりである。窒素保護基は当技術分野で周知であり、参照により本明細書に援用されるProtecting Groups in Organic Synthesis,T.W. Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley & Sons,1999に詳細に記載されているものを含む。

【０１４４】
例えば、アミド基のような窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａａ）には、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシアシルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、及びｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４５】
カルバメート基のような窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａａ）には、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオレニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣまたはＢｏｃ）、１－アダマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトロベンジルカルバメート、ｐ－ブロモベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンズイソオキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シ

クロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、及び２，４，６－トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４６】

スルホンアミド基のような窒素保護基（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}）には、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４７】

他の窒素保護基には、フェノチアジニル－（１０）－アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタリミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）アミン、第四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレン

アミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタアシルクロム－またはタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。ある態様において、窒素保護基はベンジル（Ｂｎ）、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ）、カルボベンジルオキシ（Ｃｂｚ）、９－フルレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル（Ａｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、２，２，２－トリクロロエチルオキシカルボニル（Ｔｒｏｃ）、トリフェニルメチル（Ｔｒ）、トシル（Ｔｓ）、ブロシル（Ｂｓ）、ノシル（Ｎｓ）、メシル（Ｍｓ）、トリフリル（Ｔｆ）、またはダンシル（Ｄｓ）である。

【０１４８】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は酸素保護基（本明細書では「ヒドロキシル保護基」ともいう）である。酸素保護基は、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$を含むが、これらに限定されず、ここでX^-、R^{aa}、R^{bb}、及びR^{cc}は本明細書で定義されているとおりである。酸素保護基は当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley & Sons,1999に詳細に記載されているものを含む。

【０１４９】

例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアイアコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、

ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４”－トリス（４，５－ジクロロフタリミドフェニル）メチル、４，４’，４”－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４”－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４”－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンズイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル（dimethylthexylsilyl）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐ－フェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、メチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、エチルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、ｔ－ブチルカーボネート（ＢＯＣまたはＢｏｃ）、ｐ－ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、ｐ－メトキシベンジルカーボネート、３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、ｏ－ニトロベンジルカーボネート、ｐ－ニトロベンジルカーボネート、Ｓ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ－（メトキシアシル）ベンゾエート、α－ナフトエート、ニトレート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、及びトシレート（Ｔｓ）を含むが、これらに限定されない。ある態様において、酸素保護基はシリルである。ある態様において、酸素保護基は、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、トリイソプロイルシリル（ＴＩＰＳ）、トリフェニルシリル（ＴＰＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリイソプロピルシロキシメチル（ＴＯＭ）、アセチル（Ａｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、

アリルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカーボネート、メトキシメチル（ＭＯＭ）、１－エトキシエチル（ＥＥ）、２－メチオキシ－２－プロピル（ＭＯＰ）、２，２，２－トリクロロエトキシエチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２－トリメチルシリルエトキシメチル（ＳＥＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、テトラヒドロフラニル（ＴＨＦ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、トリフェニルメチル（Ｔｒ）、メトキシトリチル（ＭＭＴ）、ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）、アリル、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、ｔ－ブチル、ベンジル（Ｂｎ）、アリル、またはピバロイル（Ｐｉｖ）である。

【０１５０】

ある態様において、硫黄原子上に存在する置換基は硫黄保護基（「チオール保護基」ともいう）である。硫黄保護基は、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$を含むが、これらに限定されず、ここでR^{aa}、R^{bb}、及びR^{cc}は本明細書で定義されているとおりである。硫黄保護基は当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley & Sons,1999に詳細に記載されているものを含む。ある態様において、硫黄保護基は、アセトアミドメチル、ｔ－Ｂｕ、３－ニトロ－２－ピリジンスルフェニル、２－ピリジン－スルフェニル、またはトリフェニルメチルである。

【０１５１】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するために正に荷電した基と会合する負に荷電した基である。アニオン性対イオンは一価（すなわち、１つの形式的負電荷を含めて）であってもよい。また、アニオン性対イオンは、多価（すなわち、複数の形式的負電荷を含めて）、例えば、二価または三価であってもよい。例示的な対イオンには、ハロゲン化物イオン（例えば、F^-、Cl^-、Br^-、I^-）、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HCO_3^-、HSO_4^-、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、ｐ－トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、１０－カンファスルホネート、ナフタレン－２－スルホネート、ナフタレン－１－スルホン酸－５－スルホネート、エタン－１－スルホン酸－２－スルホネートなど）、カルボン酸イオン（例えば、酢酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、グルコン酸など）、BF_4^-、PF_4^-、PF_6^-、AsF_6^-、SbF_6^-、$B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4]^-$、$B(C_6F_5)_4^-$、$BPh_4^-$、$Al(OC(CF_3)_3)_4^-$、及びカルボランアニオン（例えば、$CB_{11}H_{12}^-$または$(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$）が挙げられる。多価であってもよい例示的な対イオンには、CO_3^{2-}、HPO_4^{2-}、PO_4^{3-}、$B_4O_7^{2-}$、SO_4^{2-}、$S_2O_3^{2-}$、カルボン酸アニオン（例えば、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、グルコン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、サリチル酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸のイオンなど）、及びカルボランが挙げられる。

【０１５２】

これら及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、及び特許請求の範囲にさらに詳細に記載されている。本発明は、決して上記の例示的な置換基のリストによって限定されるように意図されていない。

【０１５３】

他の定義

以下の定義は、本出願全体で使用されるさらに一般的な用語である。

【０１５４】
本明細書で使用されるとき、「塩」という用語はありとあらゆる塩を指し、薬学的に許容される塩を包含する。
【０１５５】
「薬学的に許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒト及び／または動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、かつ合理的なベネフィット／リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Bergeらが、薬学的に許容される塩について、参照により本明細書に援用されるJ.Pharmaceutical Sciences, 1977,66,1-19に詳細に記載している。本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、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を使用して、またはイオン交換などの当該技術分野で知られてい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。他の薬学的に許容される塩としては以下が挙げられる。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、ショウノウ酸塩、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、パオ酸塩、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。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及びN^+（$C_{1\sim4}$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の塩としては、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挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、及びアリールスルホン酸などの対イオンを使用して形成される無毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれる。
【０１５６】
「溶媒和物」という用語は、通常は加溶媒分解反応によって、溶媒と会合した化合物またはその塩の形態を指す。この物理的会合は水素結合を含む。従来の溶媒には、水、メタノール、エタノール、酢酸、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、ジエチルエーテルなどが挙げられる。本明細書に記載されている化合物は、例えば、結晶形態で調製することができ、溶媒和させてもよい。好適な溶媒和物には、薬学的に許容される溶媒和物が含まれ、さらに、化学量論的溶媒和物と非化学量論的溶媒和物の双方が含まれる。特定の例では、溶媒和物は、例えば、１以上の溶媒分子が、結晶性固形物の結晶格子に組み込まれる場合に、単離することができるであろう。「溶媒和物」は溶液相及び単離可能な溶媒和物の双方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノレート、及びメタノレートが挙げられる。
【０１５７】
「水和物」という用語は、水分子と会合した化合物を指す。典型的には、化合物の水和物中に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対する一定の比率をとる。そのため、化合物の水和物は、例えば、一般式Ｒ・ｘＨ$_2$Ｏによって表すことができ、式中、Ｒは化合物であり、ｘは０より大きい数である。所与の化合物は、例えば、一水和物（ｘは１）、低水和物（ｘは０より大きく１より小さい数、例えば、半水和物（Ｒ・０．５

H_2O））、ならびに多水和物（ｘは１より大きい数、例えば、二水和物（Ｒ・$2H_2O$）及び六水和物（Ｒ・$6H_2O$））を含む複数のタイプの水和物を形成してもよい。

【０１５８】

「互変異性体」または「互変異性」という用語は、水素原子の少なくとも１つのホルマール移動及び原子価の少なくとも１つの変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、またはその逆）から生じる２以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びｐＨを含めたいくつかの因子に依存する。互変異性化（すなわち、互変異性対をもたらす反応）は酸または塩基によって触媒されてもよい。例示的な互変異性化としては、ケトからエノール、アミドからイミド、ラクタムからラクチム、エナミンからイミン、及びエナミンから（異なるエナミン）への互変異性化が挙げられる。

【０１５９】

また、同じ分子式を有するが、原子の性質もしくは結合順序、または原子の空間配置が異なる化合物が「異性体」と称されることも理解されたい。原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

【０１６０】

互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と称され、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」と称される。例えば、化合物が不斉中心を有し、４つの異なる基に結合している場合、１対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、Ｃａｈｎ及びＰｒｅｌｏｇのＲ－及びＳ－順位則によって、または分子が偏光面を回転させる方式によって記述され、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（＋）または（－）異性体）と呼ばれる。キラル化合物は、個々の鏡像異性体またはその混合物のいずれかとして存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【０１６１】

「多形体」という用語は、化合物（またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物）の結晶形態を指す。多くの化合物は、種々の異なる結晶形態（すなわち、異なる多形体）をとることができる。通常、このような異なる結晶形態は、異なるＸ線回折パターン、赤外線スペクトルを有し、及び／または、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、溶解性、ならびにバイオアベイラビリティなどの特性の一部またはすべてにおいて異なり得る。再結晶溶媒、結晶化速度、保管温度、及びその他の因子によって、所定の調製物において１つの結晶形態が優勢になる場合がある。異なる条件下での結晶化により、化合物の様々な多形体を調製することができる。

【０１６２】

「共結晶」という用語は、少なくとも２つの成分から構成された結晶構造を指す。ある態様において、共結晶は、本開示の化合物と、原子、イオン、分子、または溶媒分子を含むがこれらに限定されない１以上の他の成分（複数可）とを含む。ある態様において、共結晶は、本開示の化合物と、１以上の溶媒分子とを含む。ある態様において、共結晶は、本開示の化合物と、１以上の酸または塩基とを含む。ある態様において、共結晶は、本開示の化合物と、前記化合物に関連する１以上の成分（前記化合物の異性体、互変異性体、塩、溶媒和物、水和物、合成前駆体、合成誘導体、断片、または不純物を含むが、これらに限定されない）とを含む。

【０１６３】

「プロドラッグ」という用語は、in vivoで薬学的に活性のある、本明細書に記載されている化合物をもたらすために、加溶媒分解によって、または生理学的条件下で除去される切断可能な基を有する化合物を指す。そのような例は、コリンエステル誘導体など、Ｎ－アルキルモルホリンエステルなどを含むが、これらに限定されない。本明細書に記載されている化合物の他の誘導体は、酸形態及び酸誘導体の双方で活性を有するが、酸感受性形態では、哺乳類生物における溶解性、組織適合性、または遅延放出の利点を提供することが多い（Bundgard,H.,Design of Prodrugs,pp.7-9,21-24,Elsevier,Amsterd

am1985を参照されたい）。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親酸化合物と置換もしくは非置換のアミンとの反応によって調製されるアミド、または酸無水物、または混合無水物が含まれる。本明細書に記載されている化合物上にペンダントする酸性基に由来する単純な脂肪族または芳香族エステル、アミド、及び無水物は、特定のプロドラッグである。場合によっては、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステルなどの二重エステル型のプロドラッグを調製することが望ましい。本明細書に記載されている化合物の$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、アリール、$C_{7\sim12}$置換アリール、及び$C_{7\sim12}$アリールアルキルエステルが好ましい場合がある。

【０１６４】

「組成物」及び「製剤」という用語は相互交換可能に使用される。

【０１６５】

投与が企図される「対象」は、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児対象（例えば、乳幼児、児童、または青年）、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））または非ヒト動物を指す。ある態様において、非ヒト動物は、哺乳類（例えば、霊長類（例えば、カニクイザルまたはアカゲザル）、商業的に意義のある哺乳類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、またはイヌ）、または鳥（例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、またはシチメンチョウのような商業的に意義のある鳥））である。ある態様において、非ヒト動物は魚類、爬虫類、または両生類である。非ヒト動物はいかなる発達段階のオスであってもメスであってもよい。非ヒト動物は、トランスジェニック動物または遺伝子操作された動物であってもよい。「患者」という用語は疾患の治療を必要とするヒト対象を指す。対象は植物であってもよい。ある態様において、植物は陸生植物である。ある態様において、植物は非維管束性の陸生植物である。ある態様において、植物は維管束のある陸生植物である。ある態様において、植物は種子植物である。ある態様において、植物は栽培植物である。ある態様において、植物は双子葉植物である。ある態様において、植物は単子葉植物である。ある態様において、植物は顕花植物である。いくつかの態様において、植物は穀物植物、例えば、トウモロコシ、コーン、コムギ、コメ、オートムギ、オオムギ、ライムギ、またはキビである。いくつかの態様において、植物は、マメ科植物、例えば、マメ植物、例えば、ダイズ植物である。いくつかの態様において、植物は木または低木である

【０１６６】

「生体試料」という用語は、組織試料（例えば、組織切片及び組織の針生検）；細胞試料（例えば、細胞学的スメア（例えば、Ｐａｐまたは血液スメア）または顕微解剖によって得られた細胞の試料）；生物全体の試料（例えば、酵母または細菌の試料）；または細胞の画分、断片もしくは細胞小器官（例えば、細胞を溶解し、その成分を遠心分離または他の方法によって分離することによって得られるもの）を含む任意の試料を指す。生体試料の他の例には、血液、血清、尿、精液、糞便物質、脳脊髄液、間質液、粘液、涙液、汗、膿、生検組織（例えば、外科生検または針生検によって得られる）、乳頭吸引物、母乳、膣液、唾液、スワブ（例えば、口腔内スワブ）、または最初の生体試料に由来する生体分子を含有する任意の物質が挙げられる。

【０１６７】

「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、本明細書に記載されている化合物またはその組成物を、対象の体内にまたは体表で移植、吸収、摂取、注射、吸入、または他の方法で導入することを指す。

【０１６８】

「治療」、「治療する」、及び「治療すること」という用語は、本明細書に記載されている疾患の回復、軽減、発症の遅延、または進行の抑制を行うことを指す。いくつかの態様において、治療は、疾患の１以上の徴候または症状が発生した、または観察された後に実施してもよい。他の態様において、疾患の徴候または症状の非存在下で治療を投与して

もよい。例えば、症状が発症する前に（例えば、症歴を踏まえて）、疾患に罹り易い対象に治療を実施してもよい。例えば、再発を遅延させるまたは防止するために、症状が消散した後に治療を継続してもよい。

【０１６９】

「状態」、「疾患」、及び「障害」という用語は相互交換可能に使用される。

【０１７０】

本明細書に記載されている化合物の「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。本明細書に記載されている化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療対象となる状態、投与様式、ならびに対象の年齢及び健康状態などの因子に応じて変動し得る。ある態様において、有効量とは治療有効量である。ある態様において、有効量は予防的治療である。例えば、がんの治療において、本発明の組成物の有効量は、腫瘍再成長を防止するか、腫瘍量を低減するか、または腫瘍の成長もしくは広がりを停止することができる。ある態様において、有効量は、単回用量における本明細書に記載されている化合物の量である。ある態様において、有効量は、複数用量における本明細書に記載されている化合物の合計量である。

【０１７１】

本明細書に記載されている化合物の「治療有効量」は、状態の治療において治療利益をもたらすか、または状態に関連する１以上の症状を遅延させるもしく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、状態の治療において治療的利益をもたらす、単独または他の療法との組合せでの治療剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な療法を改善する量、症状、徴候、もしくは状態の原因を低減もしくは回避する量、及び／または別の治療剤の治療有効性を増進する量を包含することができる。ある態様において、治療有効量は、ＨＤＡＣ６の阻害（例えば、ＨＤＡＣ６の活性の少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％の阻害）のために有効な量である。ある態様において、治療有効量は疾患または障害（例えば、神経障害、がん）を治療するのに十分な量である。ある態様において、治療有効量は、ＨＤＡＣ６の阻害、及び疾患または障害（例えば、神経障害、がん）の治療に十分な量である。

【０１７２】

本明細書に記載されている化合物の「予防有効量」は、状態または状態に関連する１以上の徴候もしくは症状を防止する、またはその再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、状態の防止において予防的利益をもたらす、単独または他の薬剤との組合せでの治療剤の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的な予防法を改善する量、または別の予防剤の予防有効性を増進する量を包含することができる。ある態様において、予防有効量はＨＤＡＣ６の阻害のために十分な量である。ある態様において、予防有効量は疾患または障害（例えば、神経障害、がん）を治療するのに十分な量である。ある態様において、予防有効量はＨＤＡＣ６の阻害、及び疾患または障害（例えば、神経障害、がん）の治療に十分な量である。

【０１７３】

本明細書で使用されるとき、酵素の文脈における、例えばＨＤＡＣ６の文脈における、「阻害する」または「阻害」という用語は酵素の活性の低減を指す。いくつかの態様において、この用語は、酵素活性、例えば、ＨＤＡＣ６活性のレベルが、例えば酵素活性のベースラインレベルであってもよい開始レベルよりも統計的に有意に低いレベルまで低下することを指す。いくつかの態様において、この用語は、酵素活性、例えば、ＨＤＡＣ６活性のレベルが、例えば、酵素活性のベースラインレベルであってもよい開始レベルの７５％未満、５０％未満、４０％未満、３０％未満、２５％未満、２０％未満、１０％未満、９％未満、８％未満、７％未満、６％未満、５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、１％未満、０．５％未満、０．１％未満、０．０１％未満、０．００１％未満、または０．０００１％未満であるレベルまで低下することを指す。

【０１７４】
「増殖性疾患」とは、細胞の増殖による異常な成長または伸長が原因で生じる疾患を指す（Walker,Cambridge Dictionary of Biology;Cambridge University Press:Cambridge,UK,1990）。増殖性疾患は：１）通常は静止している細胞の病的な増殖；２）正常な場所からの細胞の病的な移動（例えば、腫瘍性細胞の転移）；３）マトリックスメタロプロテイナーゼ（例えば、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、及びエラスターゼ）のようなタンパク質分解酵素の病的な発現；または４）増殖性網膜症や腫瘍転移のような病的な血管新生に関連する場合がある。例示的な増殖性疾患には、がん（すなわち、「悪性新生物」）、良性新生物、血管新生または血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、及び自己免疫疾患が挙げられる。

【０１７５】
「新生物」及び「腫瘍」という用語は、本明細書では相互交換可能に使用され、塊の成長が正常組織の成長を上回り、正常組織の成長と調和しない組織の異常な塊を指す。新生物または腫瘍は、以下の特徴：細胞分化の程度（形態及び機能を含む）、成長速度、局所浸潤、ならびに転移に応じて、「良性」である場合も「悪性」である場合もある。「良性新生物」は、概して十分に分化し、悪性新生物よりも特徴的に成長が遅く、起点部位に局在化したまま保たれる。加えて、良性新生物は、離れた部位に浸潤、侵入、または転移する能力を有しない。例示的な良性新生物としては、限定されるものではないが、脂肪腫、軟骨腫、腺腫、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、及び皮脂腺過形成が挙げられる。場合によっては、特定の「良性」腫瘍が後に悪性新生物を生じることがあり、これは、腫瘍の新生物細胞の亜集団における追加の遺伝子変化から生じる場合があり、このような腫瘍は「前悪性新生物」と呼ばれる。前悪性新生物の例は奇形腫である。これに対して、「悪性新生物」は一般に低分化（退形成）で、特徴的に成長が迅速であり、進行性の浸潤、侵入、及び周囲組織の破壊を伴う。さらに悪性新生物は、概して、離れた部位に転移する能力を有する。

【０１７６】
「転移」、「転移性」、または「転移する」という用語は、がん細胞が原発腫瘍または元の腫瘍から別の臓器または組織に拡散または移動することを意味し、典型的には、二次（転移）腫瘍がある臓器または組織ではなく、原発腫瘍または元の腫瘍の組織タイプの「二次腫瘍」または「二次細胞塊」の存在によって識別可能である。例えば、骨に移動した前立腺癌は転移した前立腺癌であるとされ、骨組織内で成長するがん性の前立腺癌細胞が含まれる。

【０１７７】
「がん」という用語は、悪性新生物を指す（Stedman’s Medical Dictionary,25th ed.;Hensyl ed.;Williams & Wilkins:Philadelphia,1990）。例示的ながんには、聴神経腫；腺癌；副腎癌；肛門癌；血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管肉腫）；虫垂癌；良性モノクローナル免疫グロブリン異常症；胆道癌（例えば、胆管腺癌）；膀胱癌；乳癌（例えば、乳房の腺癌、乳房の乳頭状癌、乳癌、乳房の髄様癌）；脳腫瘍（例えば、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例えば、星状細胞腫、乏突起膠腫）、髄芽腫）；気管支癌；カルチノイド腫瘍；子宮頸癌（例えば、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；大腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌、大腸腺癌）；結合組織癌；上皮癌；上衣細胞腫；内皮肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜癌（例えば、子宮癌、子宮肉腫）；食道癌（例えば、食道の腺癌、バレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼球癌（例えば、眼球内黒色腫、網膜芽腫）；家族性過好酸球増加症；胆嚢癌；胃癌（例えば、胃腺癌）；消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）；生殖細胞癌；頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔癌（例えば、口腔扁平上皮癌）、咽喉癌（例えば、喉頭癌、咽頭癌、鼻咽頭癌、口腔咽頭癌））；血液癌（例えば、白血病、例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＬＬ、Ｔ細胞ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＭＬ、Ｔ細胞ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＭＬ、Ｔ細胞ＣＭＬ）、及び慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）（例えば、Ｂ細胞

ＣＬＬ、Ｔ細胞ＣＬＬ））；リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）（例えば、Ｂ細胞ＨＬ、Ｔ細胞ＨＬ）、及び非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ））、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ性リンパ腫（ＣＬＬ／ＳＬＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯Ｂ細胞性リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、結節性辺縁帯Ｂ細胞性リンパ腫、脾辺縁帯Ｂ細胞性リンパ腫）、原発性縦隔Ｂ細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫、及び原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫；ならびにＴ細胞ＮＨＬ、例えば、前駆Ｔ細胞リンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）（例えば、皮膚性Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）（例えば、菌状息肉症、セザリー症候群）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーＴ細胞リンパ腫、腸疾患型Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫、及び未分化大細胞リンパ腫）；上記の１以上の白血病／リンパ腫の混合型；ならびに多発性骨髄腫）、重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）；血管芽腫；下咽頭癌；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；免疫細胞性アミロイドーシス；腎臓癌（例えば、腎芽腫、別名、ウィルムス腫瘍、腎細胞癌）；肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ）、悪性肝腫）；肺癌（例えば、気管支原性肺癌、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺腺癌）；平滑筋肉腫（ＬＭＳ）；肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）；筋肉癌；骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）；中皮腫；骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）（例えば、真性多血症（ＰＶ）、本態性血小板増加症（ＥＴ）、原発性骨髄線維症（ＡＭＭ）、別名、骨髄線維症（ＭＦ）、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、好酸球増加症候群（ＨＥＳ））；神経芽細胞腫；神経線維腫（例えば、神経線維腫症（ＮＦ）１型または２型、神経鞘腫症）；神経内分泌癌（例えば、膵消化管神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）、カルチノイド腫瘍）；骨肉腫（例えば、骨癌）；卵巣癌（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭状腺癌；膵臓癌（例えば、膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（ＩＰＭＮ）、膵島細胞腫瘍）；陰茎癌（例えば、陰茎及び陰嚢のページェット病）；腹膜癌；松果体腫；下垂体癌；原始神経外胚葉性腫瘍（ＰＮＴ）；形質細胞新生物；腫瘍随伴症候群；上皮内新生物；前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）；直腸癌；横紋筋肉腫；唾液腺癌；皮膚癌（例えば、扁平上皮癌（ＳＣＣ）、角化棘細胞腫（ＫＡ）、黒色腫、基底細胞癌（ＢＣＣ））；小腸癌（例えば、虫垂癌）；軟組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（ＭＦＨ）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）；皮脂腺癌；小腸癌；汗腺癌；滑膜腫；精巣癌（例えば、精上皮腫、精巣胎児性癌）；甲状腺癌（例えば、甲状腺の乳頭状癌、甲状腺乳頭癌（ＰＴＣ）、甲状腺髄様癌）；尿道癌；膣癌；ならびに外陰癌（例えば、外陰部のページェット病）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７８】

「免疫療法」という用語は、免疫応答を誘導する、増進する、または抑制することによって疾患の治療を促進する治療剤を指す。免疫応答を誘発または増幅するように設計された免疫療法は、活性化免疫療法として分類され、これに対し、低減または抑制する免疫療法は、抑制免疫療法として分類される。免疫療法は、典型的には生物学的治療剤であるが、必ずしもそうとは限らない。がんを治療するために多数の免疫療法が使用されている。これらは、限定されるものではないが、モノクローナル抗体、養子細胞移入、サイトカイン、ケモカイン、ワクチン、及び低分子阻害剤を含む。

【０１７９】

「生物製剤」、「生物学的薬物」、及び「生物学的産物」という用語は、ワクチン、血液及び血液成分、アレルゲン、体細胞、遺伝子療法、組織、核酸、ならびにタンパク質など、広範囲の産物を指す。生物製剤は、糖、タンパク質、もしくは核酸、またはこれらの物質の複雑な組合せを含み得るか、または細胞及び組織などの生物体であり得る。生物製剤は、種々の天然源（例えば、ヒト、動物、微生物）から単離されてもよく、生物工学的

方法及び他の技術によって製造されてもよい。

【０１８０】

「低分子」または「低分子治療薬」という用語は、天然に存在するか、人工的に（例えば、化学合成によって）作られるかにかかわらず、比較的低い分子量を有する分子を指す。通常、低分子は有機化合物である（すなわち、炭素を含有する）。低分子は、複数の炭素間結合、立体中心、及び他の官能基（例えば、アミン、ヒドロキシル、カルボニル、及び複素環など）を含有してもよい。ある態様において、低分子の分子量は、約１，０００ｇ／ｍｏｌ以下、約９００ｇ／ｍｏｌ以下、約８００ｇ／ｍｏｌ以下、約７００ｇ／ｍｏｌ以下、約６００ｇ／ｍｏｌ以下、約５００ｇ／ｍｏｌ以下、約４００ｇ／ｍｏｌ以下、約３００ｇ／ｍｏｌ以下、約２００ｇ／ｍｏｌ以下、または約１００ｇ／ｍｏｌ以下である。ある態様において、低分子の分子量は、少なくとも約１００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約２００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約３００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約４００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約５００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約６００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約７００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約８００ｇ／ｍｏｌ、または少なくとも約９００ｇ／ｍｏｌ、または少なくとも約１，０００ｇ／ｍｏｌである。上記範囲の組み合わせ（例えば、少なくとも約２００ｇ／ｍｏｌ、かつ約５００ｇ／ｍｏｌ以下）も可能である。ある態様において、低分子は、薬物（例えば、連邦規則集（Ｃ．Ｆ．Ｒ．）で提供されるように米国食品医薬品局によって承認された分子）のような治療上活性がある薬剤である。低分子はまた、１以上の金属原子及び／または金属イオンと錯化し得る。この場合、低分子は「小有機金属分子」とも呼ばれる。好ましい低分子は、動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトにおいて生物学的効果をもたらすという点で生物学的に活性である。低分子として、放射性核種及び造影剤が挙げられるが、これらに限定されない。ある態様において、低分子は薬物である。好ましくは、薬物は、適切な政府機関または規制機関によって、ヒトまたは動物での使用が安全かつ有効であるとすでにみなされている薬物であるが、必ずしもその必要はない。例えば、ヒトへの使用が承認された薬物は、２１Ｃ．Ｆ．Ｒ．§§３３０．５、３３１～３６１、及び４４０～４６０の下でＦＤＡによって列挙されており（参照により本明細書に援用される）、動物用医薬品は、２１Ｃ．Ｆ．Ｒ．§§５００～５８９の下でＦＤＡによって列挙されている（参照により本明細書に援用される）。列挙されているすべての薬物が、本発明に従って使用するのに許容可能とみなされる。

【０１８１】

「治療剤」という用語は、所望の、通常は有益な効果をもたらす治療特性を有する、あらゆる物質を指す。例えば、治療剤は疾患を治療、改善、及び／または予防してもよい。本明細書で開示されているような治療剤は、生物製剤または低分子治療薬、またはそれらの組合せであってもよい。

【０１８２】

「化学療法剤」という用語は、がんに対する化学療法で役立つことが知られている治療剤を指す。

【０１８３】

「血液癌」には、造血細胞または造血組織に影響を及ぼすがんが含まれる。血液癌には、血液の内容及び／または機能の異常に関連するがんが含まれる。血液癌の例には、例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＬＬ、Ｔ細胞ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＭＬ、Ｔ細胞ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＭＬ、Ｔ細胞ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＬＬ、Ｔ細胞ＣＬＬ））のような白血病、例えば、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）（例えば、Ｂ細胞ＨＬ、Ｔ細胞ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ））、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（ＣＬＬ／ＳＬＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、結節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫）、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（例えば、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、

有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、例えば、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）（例えば、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）（例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーＴ細胞リンパ腫、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪織様Ｔ細胞リンパ腫のようなＴ細胞ＮＨＬ、及び未分化大細胞リンパ腫のようなリンパ腫、上記に記載されている１以上の白血病／リンパ腫の混合型、多発性骨髄腫、重鎖病（α鎖病、γ鎖病、μ鎖病など）、急性非リンパ性白血病（ＡＮＬＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、急性骨髄単球性白血病（ＡＭＭｏＬ）、真性多発性赤血球増加症、ウィルムス腫瘍、及びユーイング肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８４】

「異種免疫疾患」という用語は、外因性抗原（例えば、薬物、病原体）に対する免疫反応が免疫病理学的変化を引き起こす状態を指す。免疫応答は異種の抗原（異種免疫）によって引き起こされるので、感染症とは異なり、病気の原因となる外来種（感染性病原体）ではなく、免疫応答に重点が置かれる。

【実施例】

【０１８５】

本明細書に記載されている発明をさらに十分に理解できるようにするため、以下の実施例を示す。本出願に記載される実施例は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、及び方法を説明するために提示されるものであり、いかなる形においてもそれらの範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

【０１８６】

合成方法

本明細書に開示されている化合物は以下に詳述する合成スキーム及び手順に従って調製した。本出願に記載されている実施例は、本明細書で提供されている化合物、医薬組成物、及び方法を説明するために提示されるものであり、どんな方法でもそれらの範囲を限定するものとして解釈すべきではない。以下の手順で明示的に説明されていない本開示の化合物は、類似の方法によって調製されてもよい。当業者は、本明細書に提供された開示から、有機合成の分野で知られている手段によって、そのような化合物を製造する方法を理解することになる。例えば、R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989)；T.W.Greene and P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,2d.Ed.,John Wiley and Sons(1991)；L.Fieser and M.Fieser,Fieser and Fieser’s Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994)；及びL.Paquette,ed.,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)に記載されているようなもの及びそれ以降の版は代表的かつ有益である。反応条件を最適化し、必要に応じて競合する副産物を最小限に抑える方法は当該技術分野で既知である。

【０１８７】

全般的詳細酸素や水分に敏感な反応はすべて、窒素（N_2）雰囲気下にて、真空（約０．５ｍｍＨｇ）下で炎乾燥させ、使用前にN_2でパージしたガラス器具内で実施した。すべての試薬と溶媒は商業的供給業者から購入し、受け取ったまま使用した、またはすでに報告されている方法に従って合成した。ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　３００（３００ＭＨｚ　^{1}Ｈ、７５ＭＨｚ　^{13}Ｃ）またはVarian UNITY INOVA 500（５００ＭＨｚ　^{1}Ｈ、１２５ＭＨｚ　^{13}Ｃ）分光計で記録した。プロトンと炭素の化学シフトをＮＭＲ溶媒を基準としたｐｐｍ（δ）で報告する。データを以下のように報告する：化学シフト、多重度（ｂｒ＝ブロード、ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｍ＝多重線；Ｈｚでの結合定数（複数可））。特に記載のない限り、ＮＭＲデータは２５℃で収集した。フラッシュクロマトグラフィーは、Teledyne Isco Combiflash R_fにて４０～６０μｍシリカゲル（６０Åメッシュ）を使用して実施した。タンデム液体クロマトグラフィー／質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）は、Ｗａｔｅｒｓ　２７９５分離モジュー

ルと３１００質量検出器で実行した。分析用薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、ＥＭ試薬０．２５ｍｍシリカゲル６０－Ｆプレートで実行した。

【０１８８】

ＬＣＭＳ＿条件＿０１：カラム：Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ－１８（３．０×５０ｍｍ、２．５μｍ）、移動相：Ａ－０．０２５％ＦＡ水溶液、移動相：Ｂ－ＡＣＮ、流量：１．２ｍＬ／分（勾配）。

【０１８９】

ＬＣＭＳ条件＿０２：カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ－１８（１５０×４．６ｍｍ、３．５μｍ）、移動相：Ａ－０．０２５％ギ酸水溶液、移動相：Ｂ－ＡＣＮ、流量：１．０ｍＬ／分（勾配）。

【０１９０】

ＨＰＣＬ＿条件＿０１：カラム：ＸＳＥＬＥＣＴ　ＣＳＨ　Ｃ１８（１５０×４．６ｍｍ、３．５μ）、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）、流量：１．０ｍＬ／分、希釈剤：ＡＣＮ：水。

【０１９１】

ＨＰＬＣ＿条件＿０２：カラム：ＸＳＥＬＥＣＴ　ＣＳＨＣ１８（１５０×４．６ｍｍ、３．５μ）、移動相Ａ：５ｍＭ酢酸アンモニウム、移動相ＡＣＮ、流量：１．０ｍＬ／分、希釈剤：ＡＣＮ：水。

【０１９２】

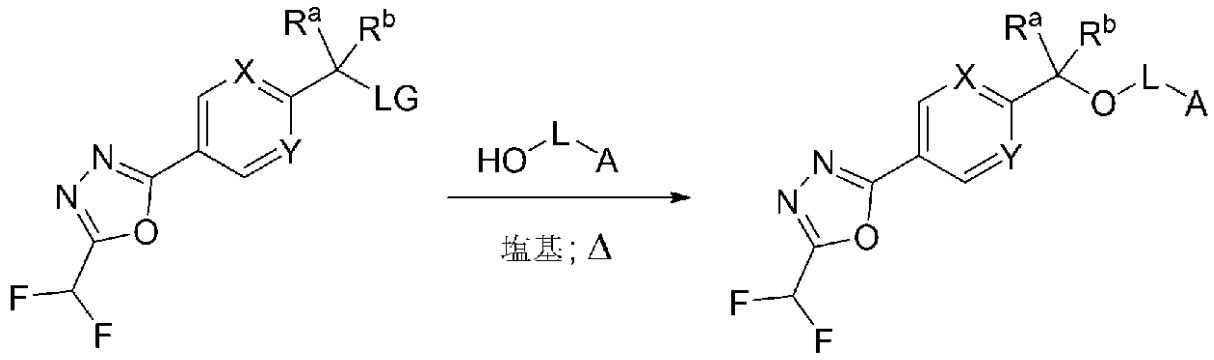
逆相ＰＲＥＰ精製法：分取カラムＸ－ＳＥＬＥＣＴ（２５０＊３０ｍｍ）、５ｕ；移動相Ａ　１０ｍＭ　ＡＢＣ水溶液；移動相Ｂ　ＡＣＮ；流量２５ｍＬ；機器ＩＤＰｒｅｐ－１４勾配（時間／％Ｂ）０／１０、３／１０、１０／２５、２０／４０、３０／５５、４０／６０、５０／７５、６０／９５。

【０１９３】

化合物（１）～（１５）は以下に詳述されている合成スキーム及び手順に従って調製した。

－一般的スキーム－

【化４３】



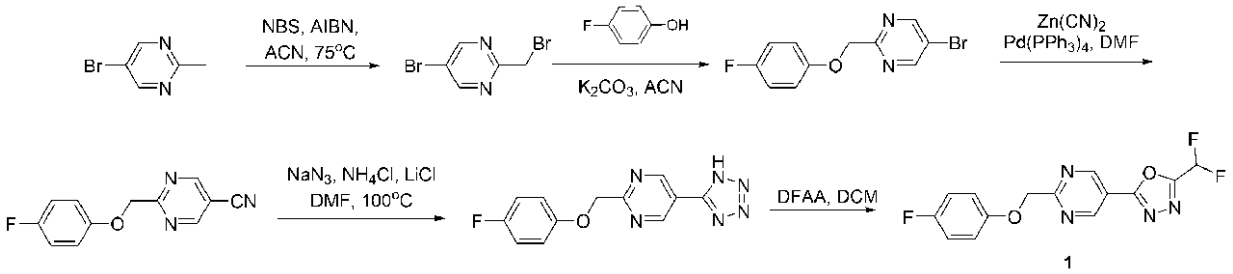
【０１９４】

一般に、化合物は、室温を超える温度にて塩基（例えば、K_2CO_3またはAg_2CO_3）の存在下での脱離基（ＬＧ）の求核置換によって調製することができる。以下に説明する合成に従って、他の合成戦略を採用してもよい。開示されている化合物の合成には、当業者に知られている反応方法が採用される。

【０１９５】

２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物１）

【化４４】



工程－１：５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ピリミジン：ＡＣＮ（５００ｍＬ）中の５－ブロモ－２－メチルピリミジン（５．０ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮＢＳ（６．４ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ１５～２０分間加え、続いてＡＩＢＮ（０．７６ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を同じ温度で３０分間撹拌し、次いで７５℃で４８時間加熱した。反応が完了した後（ＴＬＣでモニター）、水（１００ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して淡茶色の濃厚な粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～５０％ＤＣＭで溶出するこよによって粗生成物を精製し、淡茶色の固形物として生成物（１．５ｇ、収率２０％）を得た。

【０１９６】

工程－２：５－ブロモ－２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン：アセトニトリル（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ピリミジン（０．７ｇ，２．７８ｍｍｏｌ）及び４－フルオロフェノール（０．３７４ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（１．１５ｇ、８．３４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～３０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．７ｇ、収率８９％）を得た。

【０１９７】

工程－３：２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－カルボニトリル：ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン（０．５ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$Zn(CN)_2$（０．６２２ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を３０分間アルゴンでパージし、$Pd(PPh_3)_4$（０．２ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）を加え、再び１０分間アルゴンでパージした。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣでモニター）、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～２０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．２５ｇ、収率６１．７５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２４８．８［Ｍ－Ｈ］$^-$

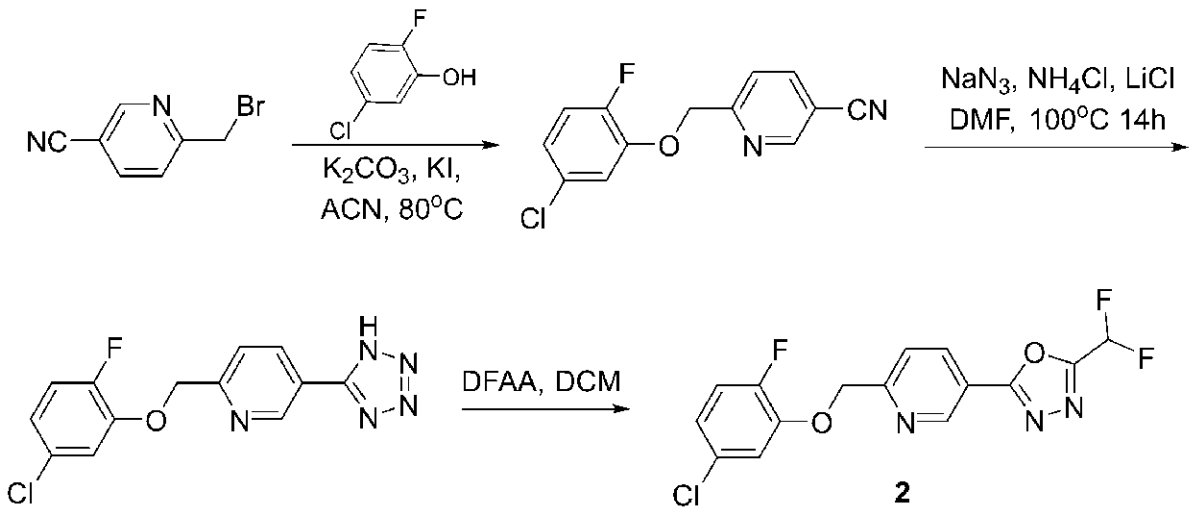
【０１９８】

工程－４：２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリミジン：ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．２５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でアジ化ナトリウム（０．２１２ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（０．１７６ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０４５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、沈殿した固形物を濾過して乾燥させ、オフホワイトの固形物として生成物（０．２５ｇ、収率８４．４５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２７３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９９】
工程－５：２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１）：ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリミジン（０．２５ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でジフルオロ酢酸無水物（０．４ｍＬ、３．６７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物の反応を水（２０ｍＬ）で止め、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．１１ｇ、収率３７．２８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．４４（ｓ，２Ｈ），７．７７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，２Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：－１２０，－１２３．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３２３．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２００】
２－（６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物２）

【化４５】



工程－１：６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：アセトニトリル（１０ｍＬ）中の６－（ブロモメチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）及び２－フルオロ－５－クロロフェノール（０．５２１ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．５２８ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．０８３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．６００ｇ、収率８９．８２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２６３．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２０１】
工程－２：２－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．６ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．７４４ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（０．６ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０６０ｇ）を加え、反応混合物を１００℃で１６

時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をヘキサン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、オフホワイトの固形物として生成物（０．６５ｇ、収率９２．８５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３０６．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

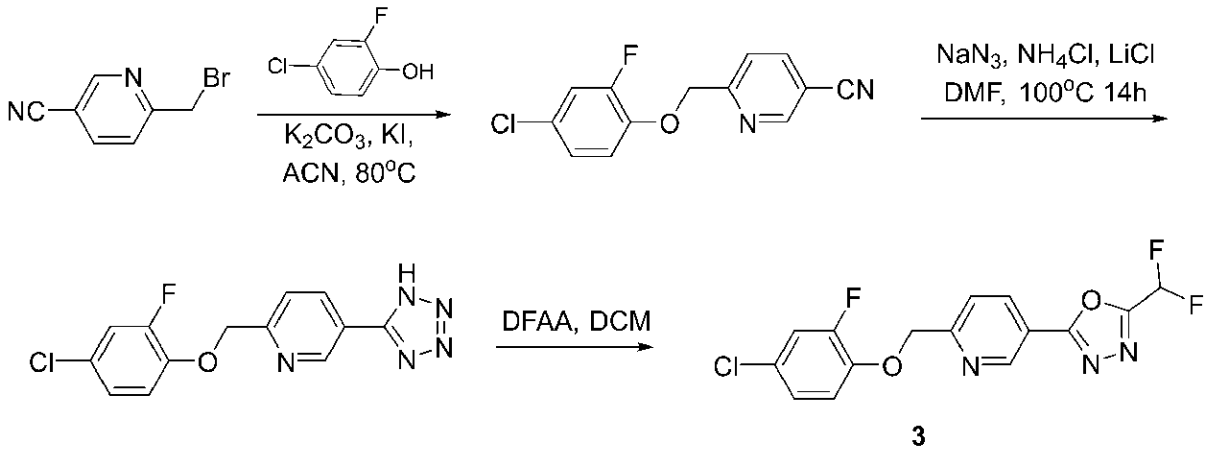
【０２０２】

工程－３：２－（６－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（２）：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２－（（５－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．３５０ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（０．４ｍＬ、３．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で反応混合物を希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．１７０ｇ、収率４１．７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５６－８．４９（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１２１，－１３８；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３５６．００［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２０３】

２－（６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物３）

【化４６】



3

工程－１：６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：アセトニトリル（１０ｍＬ）中の６－（ブロモメチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）及び２－フルオロ－４－クロロフェノール（０．５２１ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．５２８ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．０８４ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．４００ｇ、収率５９．８８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２６２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２０４】

工程－２：２－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．４ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．２９７ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（０．２４７ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０６４ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をヘキサン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、淡茶色の液体として生成物（０．３００ｇ、収率６４．５１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３０６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

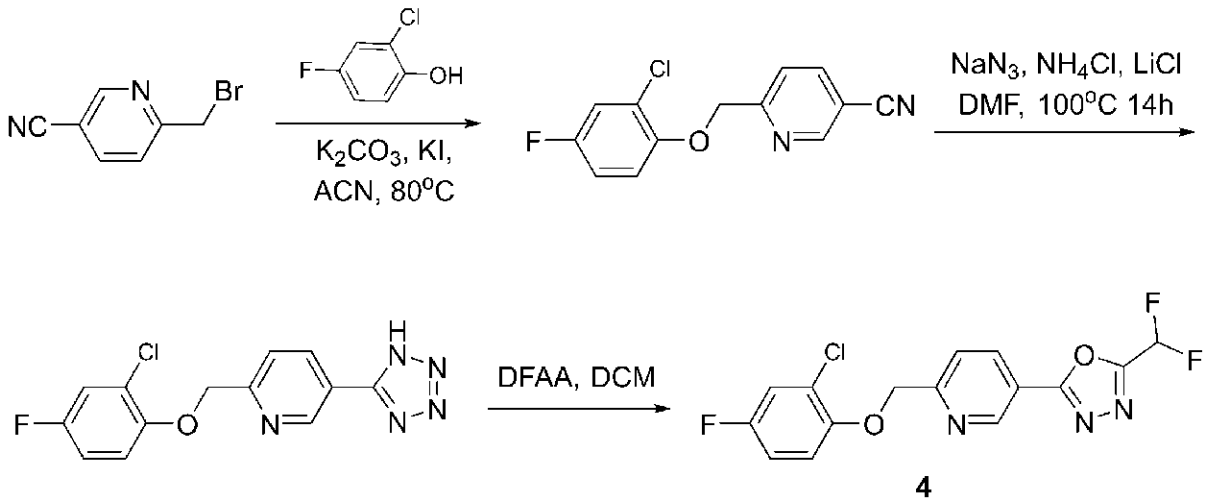
【０２０５】

工程－３：２－（６－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（３）：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（（４－クロロ－２－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．３００ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（０．３４２ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１５時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で反応混合物を希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～２０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．１２０ｇ、収率３４．３８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３５５．９［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２０６】

２－（６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物４）

【化４７】



4

工程－１：６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：アセトニトリル（１０ｍＬ）中の６－（ブロモメチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５－フルオロフェノール（０．５２４ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（０．５２０ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．０８３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完

了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物Ｆ（０．３５ｇ、収率５２．３９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２６２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２０７】

工程－２：２－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．３５ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．４３４ｇ、６．６７ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（０．３５ｇ、６．６７ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０３５ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、沈殿した固形物を濾過して乾燥させ、オフホワイトの固形物として生成物（０．３７０ｇ、収率９０．６８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３０６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

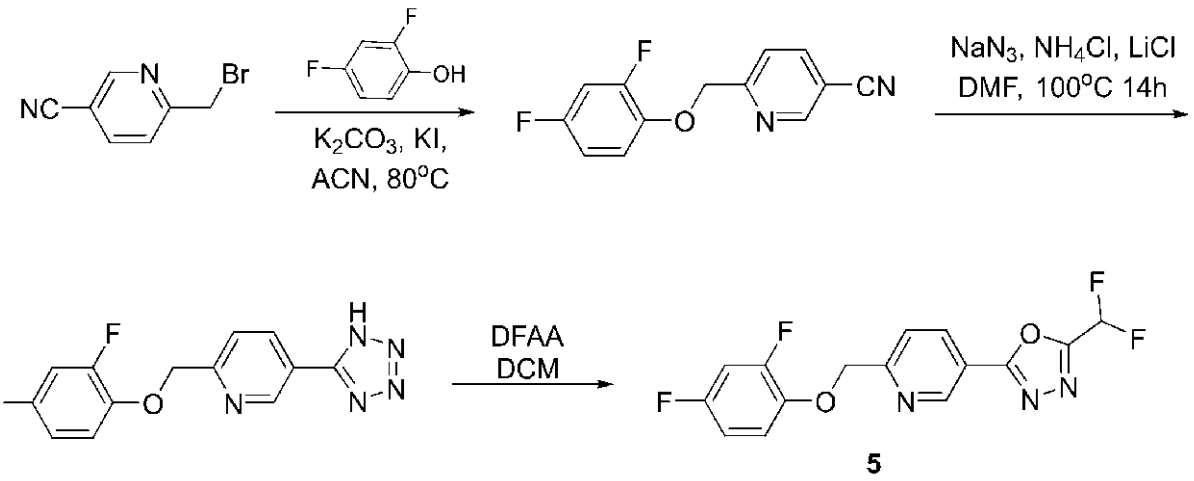
【０２０８】

工程－３：２－（６－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（４）：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（（２－クロロ－４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．３７ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（０．４３ｍＬ、３．６３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１５時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～２０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．１６０ｇ、収率３７．２０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３－８．４４（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄｔ，Ｊ＝２．９，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１２１．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３５６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２０９】

２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物５）

【化４８】



5

工程－１：６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：アセトニトリル（１０ｍＬ）中の６－（ブロモメチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）及び２，４－ジフルオロフェノール（０．４５５ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（０．５２０ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．０８３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～３０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．４７４ｇ、収率７６．８２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２４６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１０】

工程－２：２－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．４ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．５７３ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）、ＮＨ４Ｃｌ（０．４３８ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０４０ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、沈殿した固形物を濾過して乾燥させ、オフホワイトの固形物として生成物（０．４２９ｇ、収率８９．９３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

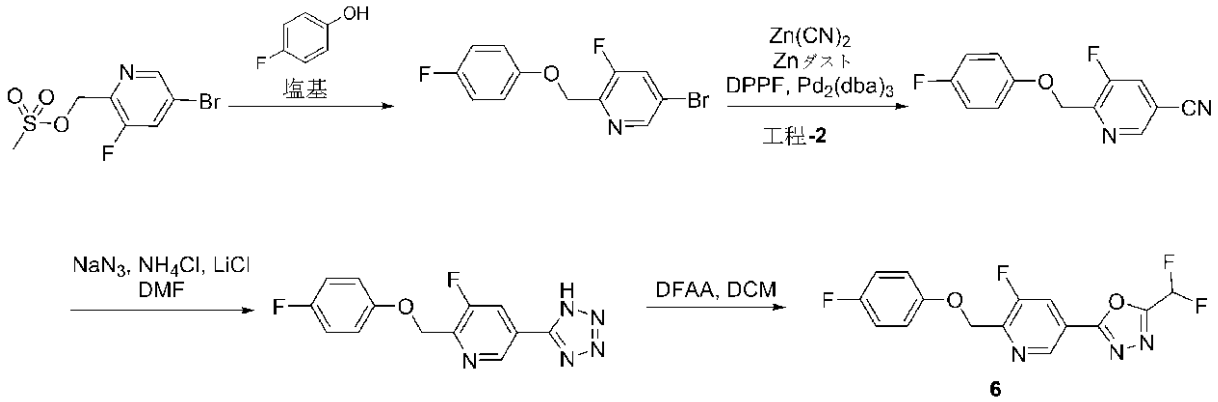
【０２１１】

工程－３：２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（５）：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（（２，４－ジフルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．４ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（０．４８４ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１４時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．１００ｇ、収率２１．３２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝２．２，８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９７（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ：－１１９，－１２１，－１３０．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３４０．００［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２１２】

２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物６）

【化４９】



工程－１：５－ブロモ－３－フルオロ－２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン：ＤＭＦ（７ｍＬ）中の（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）メタンスルホン酸メチル（０．５ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃でＮａＨ（０．０６３ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を加え、０℃で５分間撹拌した。ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した４－フルオロフェノール（０．１９７ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと加えた。その後、反応混合物を室温で４５分間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、水（１００ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．４ｇ、収率７６．０５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２９９．８［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２１３】

工程－２：５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：ＤＭＡ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－フルオロ－２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン（０．４ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（０．３９３ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）及びＺｎダスト（０．０６１ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を４５分間アルゴンでパージし、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．１３８ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）とｄｐｐｆ（０．２２２ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、再び２０分間アルゴンでパージした。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、セライトを介して反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した（２×５０ｍＬ）。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～２５％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、茶色の粘着性の固形物として生成物（０．２ｇ、収率６０．７９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２４６．８［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２１４】

工程－３：３－フルオロ－２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．２ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．２６４ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）、ＮＨ４Ｃｌ（０．２２ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０６０ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して茶色の粘着性固形物として生成物（０．２１ｇ、収率８９．３６％）を得たが、それをそのままさらなる工程に使用した。

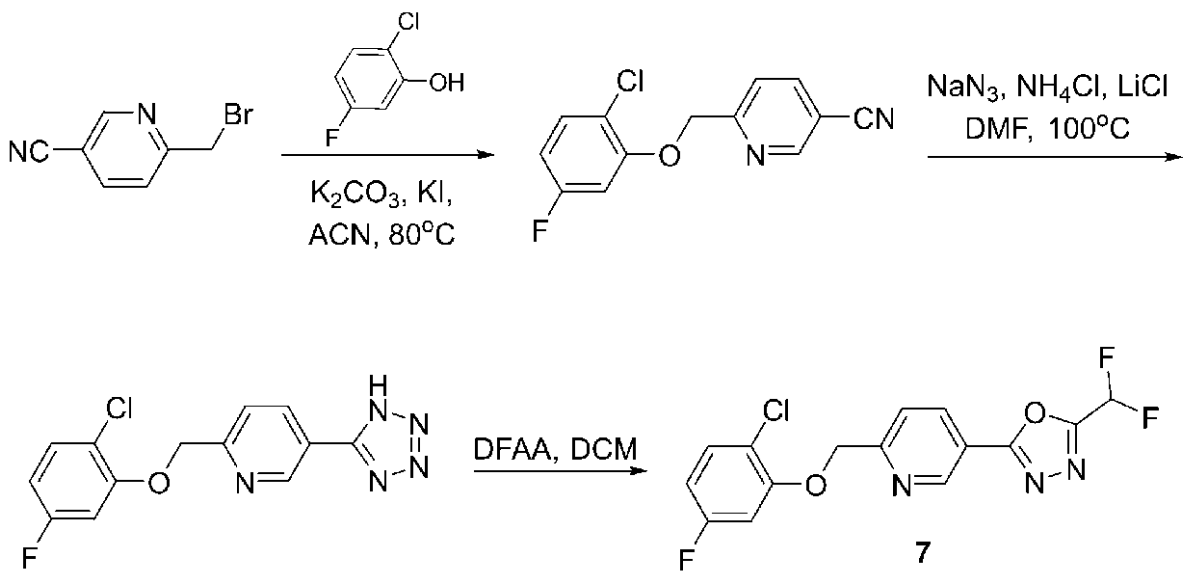
【０２１５】

工程－４：２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（６）：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－フルオロ－２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．２１ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃でジフルオロ酢酸無水物（０．２５３ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物の反応を水（２０ｍＬ）で止め、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、淡茶色の固形物として生成物（６０ｍｇ、収率２４．３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．０９（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝１．５，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，２Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ－１２２．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３４０．０５［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２１６】

２－（６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物７）

【化５０】



工程－１：６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：アセトニトリル（１０ｍＬ）中の６－（ブロモメチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５－フルオロフェノール（０．５２１ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．５２８ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．０８３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、氷冷水（５０ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．５ｇ、収率７４．８５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２６３．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２１７】

工程－２：２－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．９ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．６２ｇ、９．５９ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（０．５１３ｇ、９．５９ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０５０ｇ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、沈殿した固形物を濾過し、氷冷水及びヘキサンで洗浄した。生成物を減圧下で乾燥させ、オフホワイトの固形物として生成物（０．４５ｇ、収率７７．１８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３０６．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

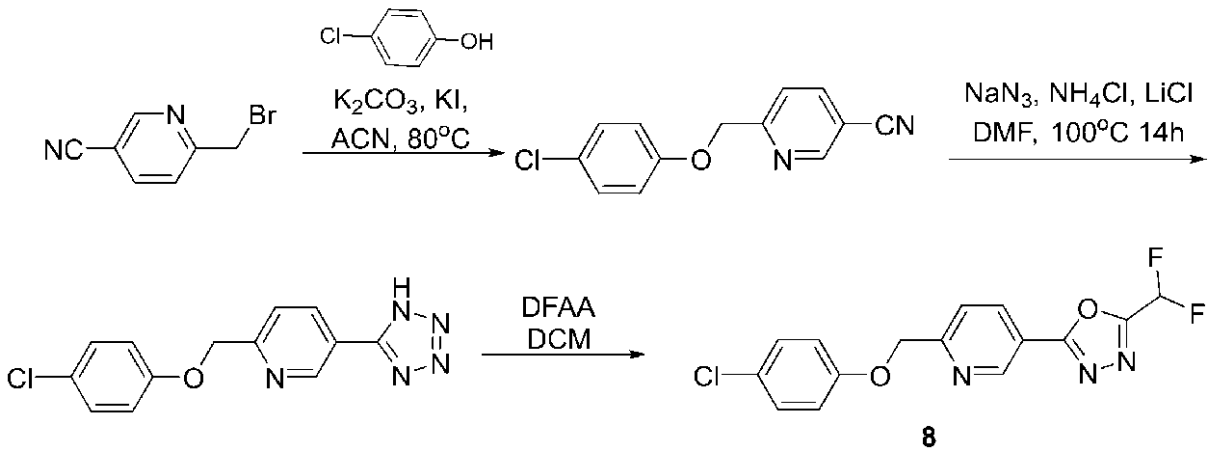
【０２１８】

工程－３：２－（６－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（７）：ＤＣＭ（９ｍＬ）中の２－（（２－クロロ－５－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．３ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（０．３４ｍＬ、２．９４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物の反応を氷冷水（２０ｍＬ）で止め、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～３０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．１６０ｇ、収率４５．８４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄｔ，Ｊ＝２．９，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１２，－１２０；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３５５．９［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２１９】

２－（６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物８）

【化５１】



8

工程－１：６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：アセトニトリル（２０ｍＬ）中の６－（ブロモメチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）及び４－クロロフェノール（０．３９３ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．５２８ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．０８４ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た

。２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～３０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物Ｆ（０．４ｇ、収率６４．３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２４４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２０】

工程－２：２－（（４－クロロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．４ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．３１９ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（０．２６５ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０６８ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、沈殿した固形物を濾過して乾燥させ、オフホワイトの固形物として生成物（０．３ｇ、収率６３．８２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２８７．９５Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

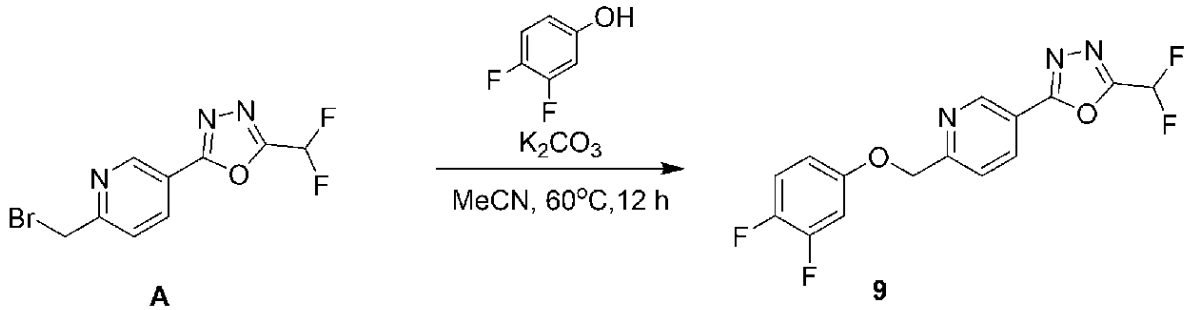
【０２２１】

工程－３：２－（６－（（４－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（８）：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（（４－クロロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．３ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（０．４５ｍＬ、４．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～３０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．０７０ｇ、収率１９．８８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．３０－９．１４（ｍ，１Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．２，８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｂｒｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１２２；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３３８．０５［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２２２】

２－（ジフルオロメチル）－５－［６－［（３，４－ジフルオロフェノキシ）メチル］－３－ピリジル］－１，３，４－オキサジアゾール（化合物９）

【化５２】



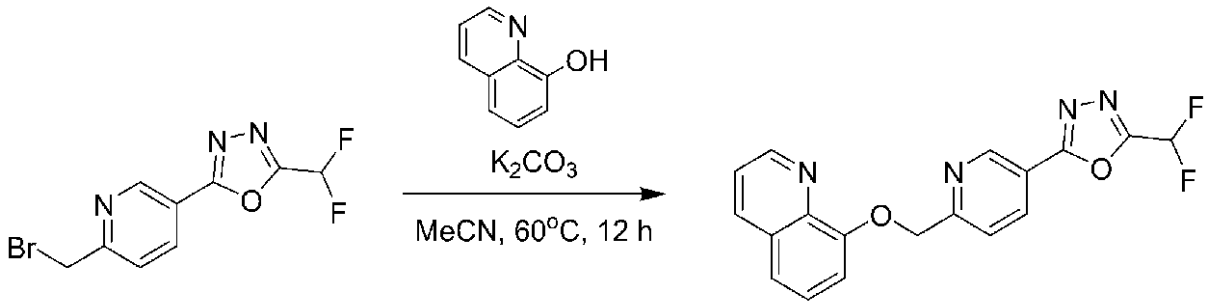
２－［６－（ブロモメチル）－３－ピリジル］－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（５００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１当量）及び３，４－ジフルオロフェノール（２２４．２５ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＣＮ（８ｍＬ）溶液に２５℃でK_2CO_3（４７６．４７ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（中性）によって精製し、２－（ジフルオロメチル）－５－［６－［（３，４－ジフルオロ

フェノキシ）メチル］－３－ピリジル］－１，３，４－オキサジアゾール（１６５．３９ｍｇ、４８６．５０ｕｍｏｌ、収率２８．２２％、純度９９．８％）をオフホワイトの固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝９．２８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝３．１，６．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８４（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）：３１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２３】

２－（ジフルオロメチル）－５－［６－（８－キノリルオキシメチル）－３－ピリジル］－１，３，４－オキサジアゾール（化合物１０）

【化５３】

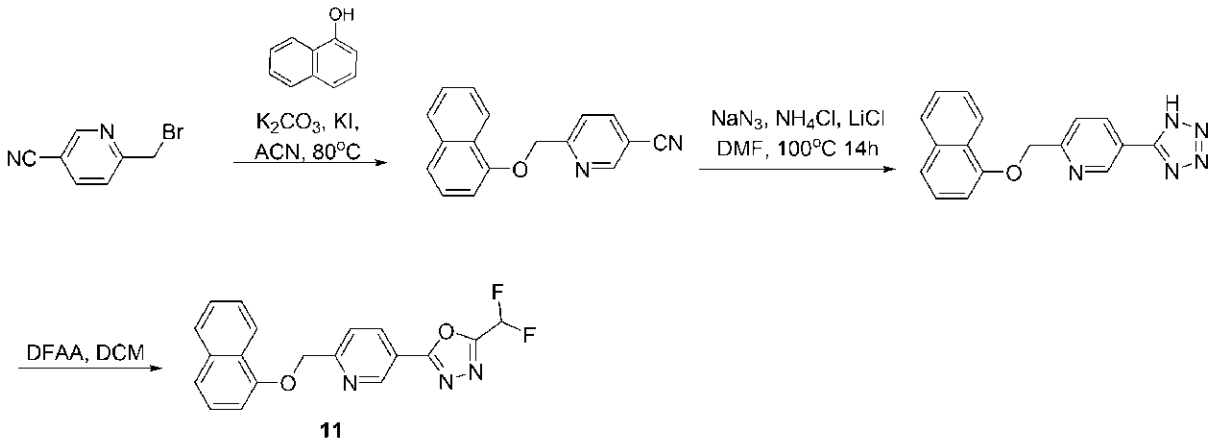


２－［６－（ブロモメチル）－３－ピリジル］－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１５０ｍｇ、５１７．１３ｕｍｏｌ、１当量）とキノリン－８－オール（７５．０７ｍｇ、５１７．１３ｕｍｏｌ、８９．３６μＬ、１当量）のＭｅＣＮ（４ｍＬ）溶液に２５℃で$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（１４２．９４ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。次いで混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（中性）によって精製し、２－（ジフルオロメチル）－５－［６－（８－キノリルオキシメチル）－３－ピリジル］－１，３，４－オキサジアゾール（１８．０ｍｇ、５０．２４ｕｍｏｌ、収率９．７２％、純度９８．９％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝９．３１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．９０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝２．１，８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．３，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．１３（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）：３５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２４】

２－（６－（ジフルオロメチル）－５－（６（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物１１）：

【化５４】



工程－１：６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ニコチノニトリル：６－（ブロモメチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）及びナフタレン－１－オール（０．４７７ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）溶液に、K_2CO_3（０．５２８ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．０８４ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１５％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、淡黄色の固形物として生成物（０．３５ｇ、収率５２．７９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２６０．９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２５】

工程－２：２－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．３５ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．２６２ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（０．２１８ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０５６ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、沈殿した固形物を濾過して乾燥させ、オフホワイトの固形物として生成物（０．３ｇ、収率７３．７１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３０３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２６】

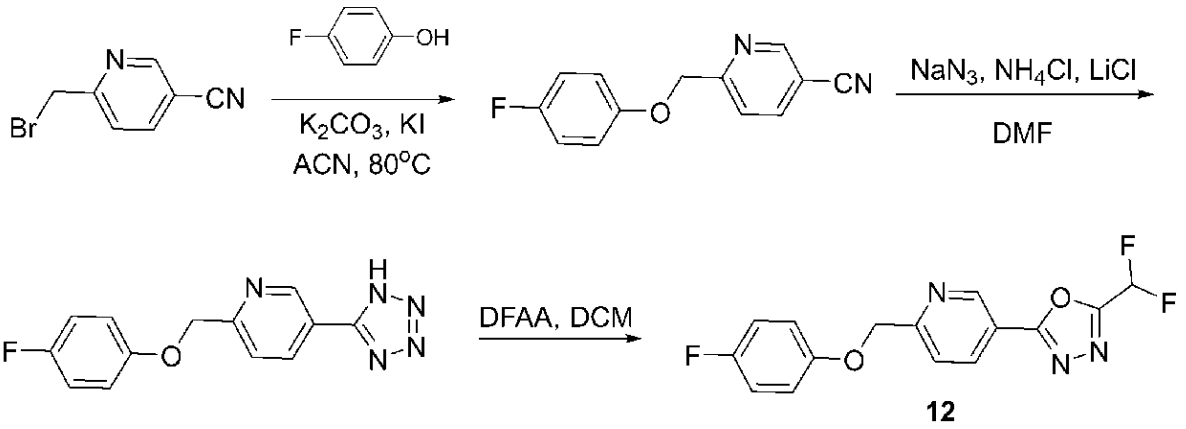
工程－３：２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１１）：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．３ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でジフルオロ酢酸無水物（０．３４ｍＬ、１．９８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～４０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．１１ｇ、収率３１．５１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．２６（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．４５（ｍ，１Ｈ），８．４１－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．０３－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．５０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｂｒｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭ

ＳＯ－ｄ$_6$）δ－１２２．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３５４．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２７】

２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物１２）

【化５５】



12

工程－１：６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：アセトニトリル（１０ｍＬ）中の６－（ブロモメチル）ニコチノニトリル（０．３ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）及び４－フルオロフェノール（０．２２２ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（０．３１６ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．０５０ｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物の反応を氷冷水（５０ｍＬ）で止め、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～３０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、白色の固形物として生成物（０．２５ｇ、収率７１．８３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２２８．９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２８】

工程－２：２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．２５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．２１３ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、ＮＨ４Ｃｌ（０．１７７ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０４６ｇ）を加え、反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、沈殿した固形物を濾過し、氷冷水及びヘキサンで洗浄した。生成物を減圧下で乾燥させ、オフホワイトの固形物として生成物（０．２ｇ、収率６７．３４％）を得たが、それをそのままさらなる工程に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２７２．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２９】

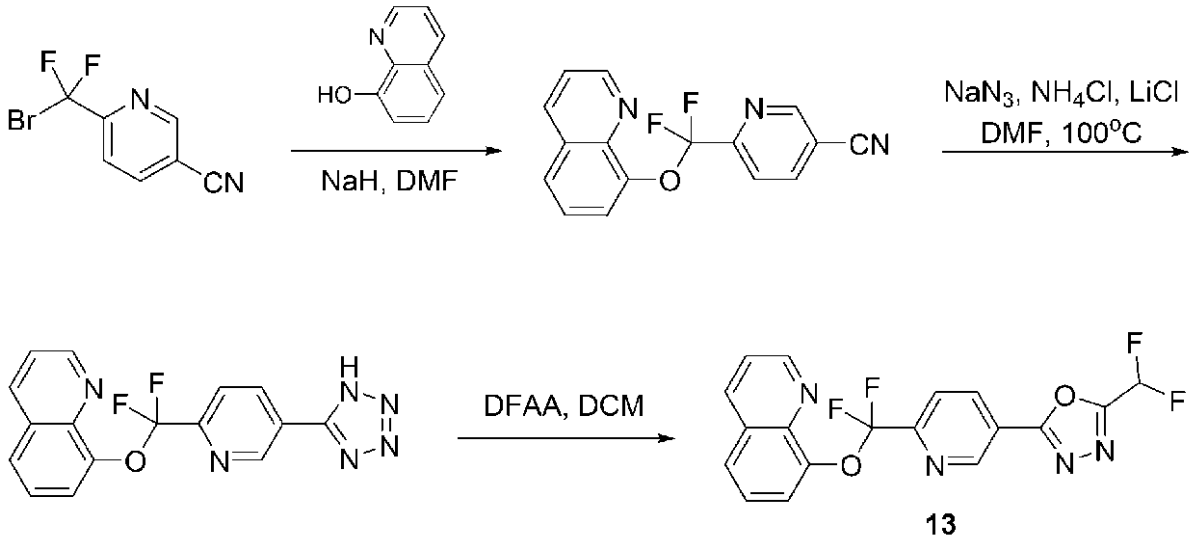
工程－３：２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１２）：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．２ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（０．１６ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物の反応を氷冷水（２０ｍＬ）で止め、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～３０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し

、オフホワイトの固形物として生成物（０．１１０ｇ、収率４６．６１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．０６（ｍ，４Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ－１２０，－１２３．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３２２．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３０】

２－（６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物１３）

【化５６】



13

工程－１：６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ニコチノニトリル：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（ブロモジフルオロメチル）ニコチノニトリル（０．４８ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃でＮａＨ（６０％、０．０９９ｇ、２．４８ｍｍｏｌ）を加え、０℃で５分間撹拌した。ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解したキノリン－８－オール（０．３ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと加えた。その後、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、水（５０ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．２２ｇ、収率３５．８３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２９８．１［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２３１】

工程－２：８－（（５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ジフルオロメトキシ）キノリン：ＤＭＦ（７ｍＬ）中の６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．２２ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．１４４ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（０．１２４ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０３０ｇ）を加え、反応混合物を１００℃で８時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮してオフホワイトの固形物として生成物（０．２２０ｇ、収率８７．６４％）を得たが、それをそのままさらなる工程に使用した。

【０２３２】

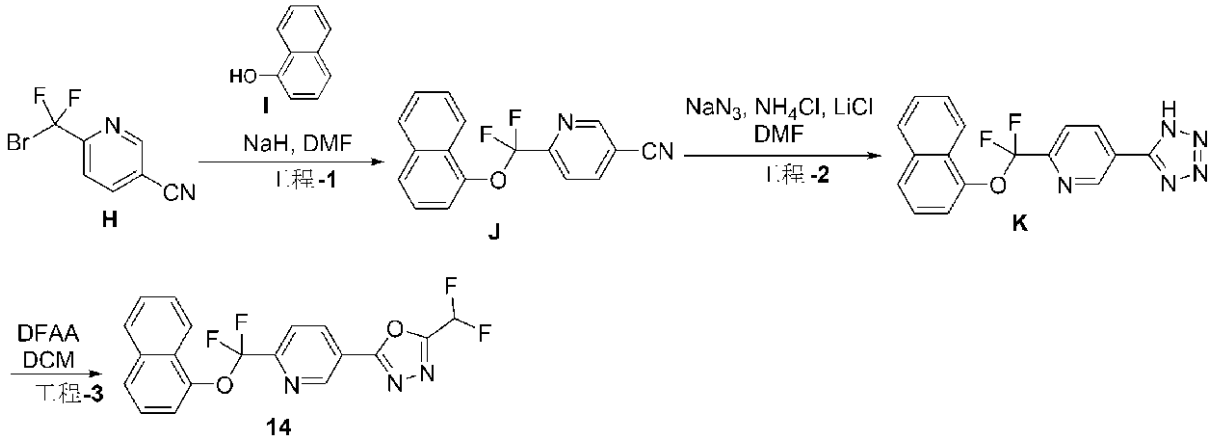
工程－３：２－（６－（ジフルオロ（キノリン－８－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１３）：ＤＣ

Ｍ（１０ｍＬ）中８－（（５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ジフルオロメトキシ）キノリン（０．２２０ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（０．２２５ｇ，１．２９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗化合物を精製し、生成物（０．０８０ｇ、収率３１．７４％）をオフホワイトの固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），９．０９－８．８９（ｍ，１Ｈ），８．８６－８．６４（ｍ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．３５（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｂｒｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．４７（ｍ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－７８，－１２１．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３９１．２０［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２３３】

２－（６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物１４）

【化５７】



【０２３４】

工程１：６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ニコチノニトリル（Ｊ）：撹拌した化合物Ｉ（０．１９ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に０℃でＮａＨ（６０％、０．０８ｇ、２．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を同温度で２０分間撹拌した。得られた反応混合物に、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した化合物Ｈ（０．３ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、冷水（５０ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、化合物Ｊ（０．３２ｇ、８４．０％）を茶色の液体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２９６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２３５】

工程２：２－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（Ｋ）：撹拌した化合物Ｊ（０．３２ｇ、１．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液にアジ化ナトリウム（０．３５ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）を加え、続いてＮＨ$_{4}$Ｃｌ（０．２７ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０３ｇ）を加え、反応混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化した。生成物を酢酸エチ

ル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物Ｋ（０．３０ｇ、８２．０％）を淡茶色の濃厚な液体として得、これをそのまま次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３３９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

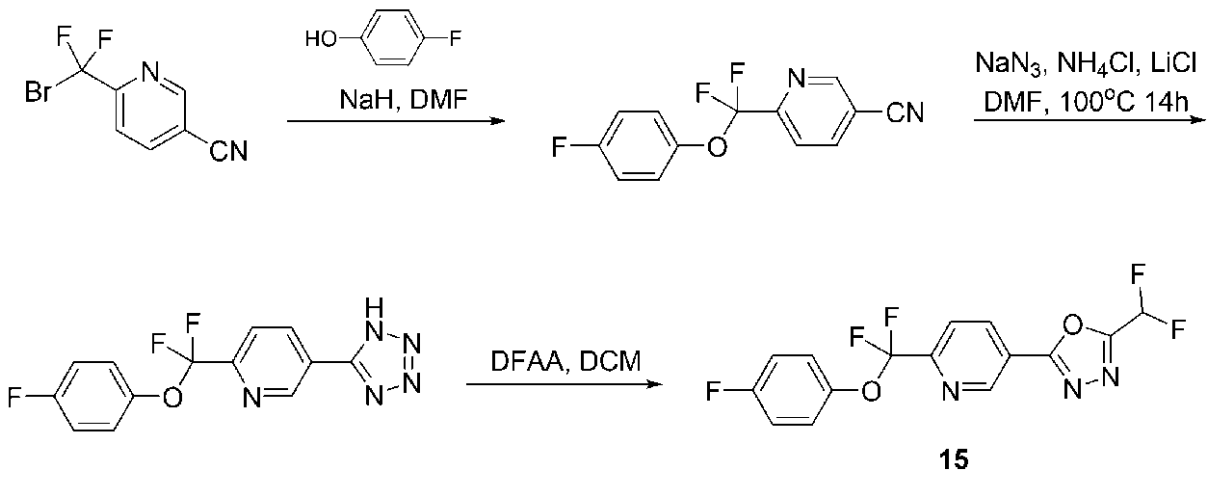
【０２３６】

工程３：２－（６－（ジフルオロ（ナフタレン－１－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１４）：撹拌した化合物Ｋ（０．３０ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液に０℃でジフルオロ酢酸無水物（０．５ｍＬ、４．４０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を冷水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～７％の酢酸エチルで溶出することによって１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗化合物を精製し、（１４）（０．１０ｇ、収率２９．０％）をオフホワイトの固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．４３（ｄ，Ｊ＝１．４８Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．３７，１．９７Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．００－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．７９（ｍ，５Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ－６８（ｓ，２Ｆ），－１２２（ｓ，２Ｆ）．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３９０．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２３７】

２－（６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（化合物１５）

【化５８】



15

工程－１：６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（ブロモジフルオロメチル）ニコチノニトリル（０．３ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＮａＨ（６０％、０．０６２ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）を加え、０℃で５分間撹拌した。ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した４－フルオロフェノール（０．１４４ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと加えた。その後、反応混合物を室温で４５分間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、水（５０ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．２ｇ、収率５８．８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２６５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２３８】

工程－２：２－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テト

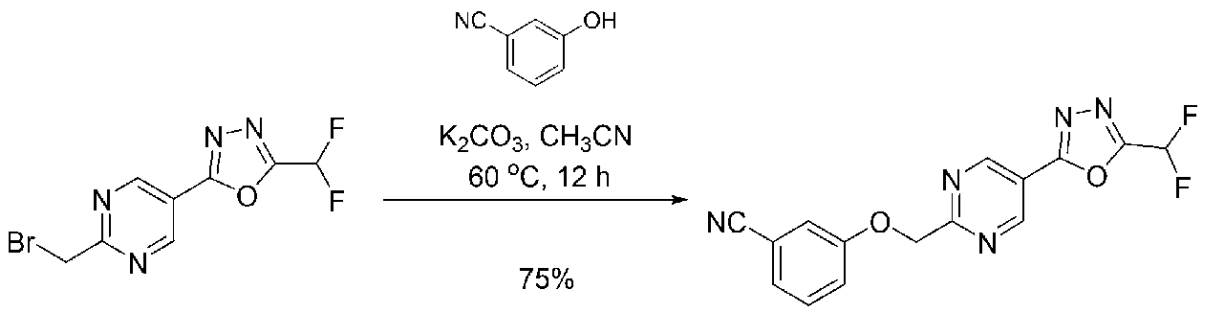
ラゾール－５－イル）ピリジン：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．２ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（０．１４８ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（０．１２７ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０２０ｇ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をヘキサン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、オフホワイトの固形物として生成物（粗生成物０．２ｇ）を得たが、それをそのままさらなる工程に使用した。

工程－３：２－（６－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（１５）：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（ジフルオロ（４－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（０．２００ｇ，０．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で、ジフルオロ酢酸無水物（１．２ｍＬ，６．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で反応混合物を希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン中０～１０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物（０．１２０ｇ、収率５１．７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．３８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２６（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－７０，－１１６，－１２１；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３５８．１５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０２３９】

２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１６６）

【化５９】



Int-J　　166

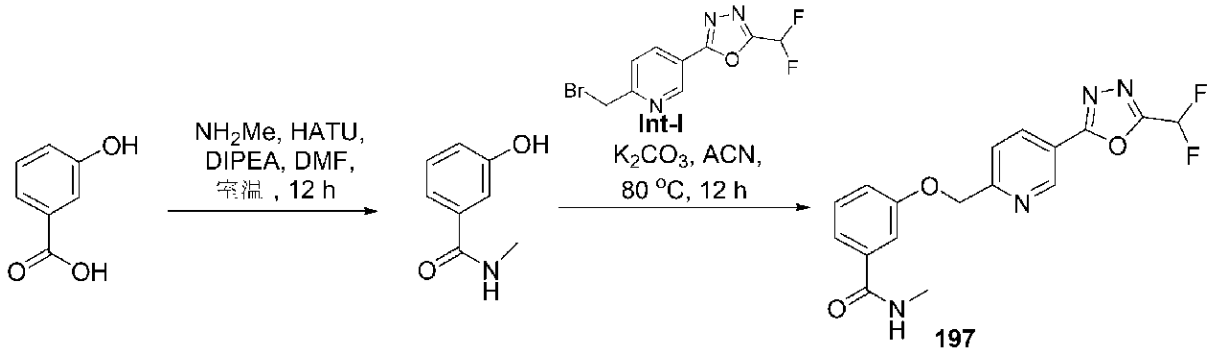
２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１６６）の合成：撹拌した３－ヒドロキシベンゾニトリル（４１１ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２０ｍＬ、３８１ｍｍｏｌ）中の溶液に室温でK_2CO_3（１．４２７ｇ、１０．３３ｍｍｏｌ）及び２－［２－（ブロモメチル）ピリミジン－５－イル］－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｊ、１．０ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で加熱し、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を室温まで冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、水性層を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル

：ｎ－ヘキサン（３０％）を使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、２－（ジフルオロメチル）－５－（２－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１６６、８３０ｍｇ、７５％）を黄色固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３３０．１５［Ｍ＋Ｈ］．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．４４（ｓ，２Ｈ），７．４７－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ）ＨＰＬＣ＝９８．０９％、ＲＴ＝７．８６３分

【０２４０】

３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メトキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド（１９７）

【化６０】



３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの合成：撹拌した３－ヒドロキシ安息香酸（５００ｍｇ、３．６２０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（３．１４ｍＬ、１８．１０ｍｍｏｌ、５．０当量）を加え、続いてＨＡＴＵ（２．０６ｇ、５．４３０ｍｍｏｌ、１．５当量）及びメチルアミン（４８８ｍｇ、７．２４ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、水（５ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘプタン（５０％）を使用したＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（２、５４６ｍｇ、９８％）を黄色固形物として得た。

【０２４１】

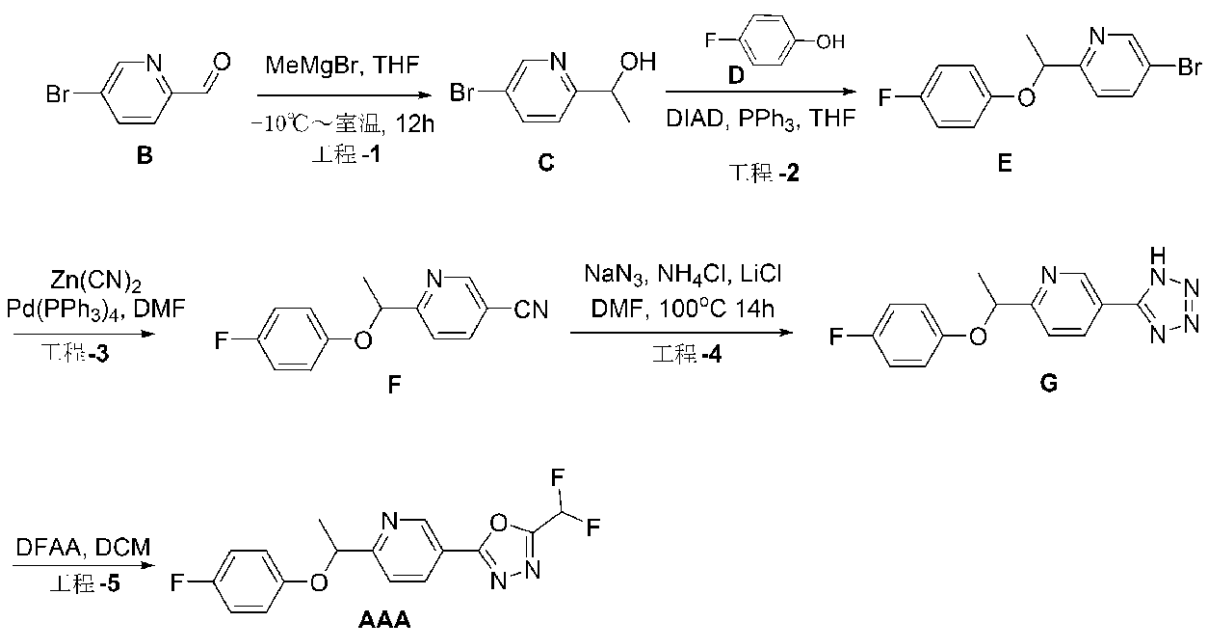
３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メトキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド（１９７）の合成：撹拌した３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（９９ｍｇ、０．６５５ｍｍｏｌ、１．５当量）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液に室温でＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１８０ｍｇ、１．３１０ｍｍｏｌ、３．０当量）を加え、続いて２－（６－（ブロモメチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｉ、１００ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。反応混合物を８０℃で加熱し、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）で反応を止め、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘプタン（２０％）を使用したＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メトキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド（１９７、２０ｍｇ、１３％）をオフホワイトの固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．２

３（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．５２（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝４．４０Ｈｚ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ－１２１．７８０；－１２１．９１７．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３６０．８［Ｍ＋Ｈ］．６．９９５分でＨＰＬＣ：９５．８３％

【０２４２】

２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（１－（４－フルオロフェノキシ）エチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（ＡＡＡ）

【化６１】



工程１：１－（５－ブロモピリジン－２－イル）エタン－１－オール（Ｃ）の合成：撹拌した化合物Ｂ（０．５ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に－１０℃で臭化メチルマグネシウム（１．７９ｍＬ、５．３７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用することによって粗生成物を精製し、生成物Ｃ（０．３ｇ、収率５５．２４％）を無色の濃厚な油として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２０３．９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４３】

工程２：５－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェノキシ）エチル）ピリジン（Ｅ）の合成：撹拌した化合物Ｃ（０．３ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に冷却下で化合物Ｄ（０．２９９ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、PPh_3（０．５４４ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１５分間撹拌した後、０℃でＤＩＡＤ（０．４１９ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を加え、その後室温で２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用することによって粗生成物を精製し、淡茶色の液体として生成物Ｅ（０．２ｇ、収率４５．６６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２９６．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４４】

工程３：６－（１－（４－フルオロフェノキシ）エチル）ニコチノニトリル（Ｆ）の合成：撹拌した化合物Ｅ（０．２ｇ、０．６７７ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（５ｍＬ）溶液に室温

でＺｎ（ＣＮ）$_2$（０．１９８ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）及びＺｎ粉末（０．０３０ｇ、０．４７４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴンで３０分間パージし、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．０７０ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）及びｄｐｐｆ（０．１１２ｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）を加え、再びアルゴンで１５分間パージした。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、セライト（登録商標）を介して反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用してヘキサン中０～２０％の酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として生成物Ｆ（０．１１０ｇ、収率６７．０７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２４３．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４５】

工程４：２－（１－（４－フルオロフェノキシ）エチル）－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン（Ｇ）の合成：撹拌した化合物Ｆ（０．１１ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、アジ化ナトリウム（０．０８８ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ＮＨ$_4$Ｃｌ（０．０７３ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（０．０１９ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、沈殿した固形物を濾過して乾燥させ、生成物Ｇ（０．１００ｇ、収率７７．５１％）を淡茶色固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ２８６．０５［Ｍ＋Ｈ］＋

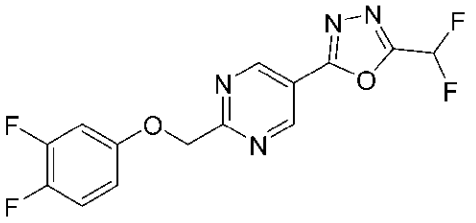
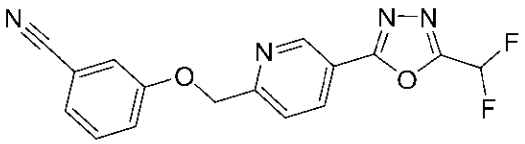
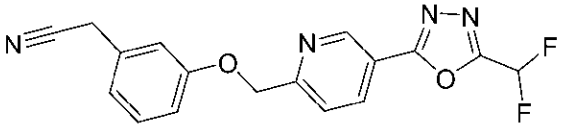
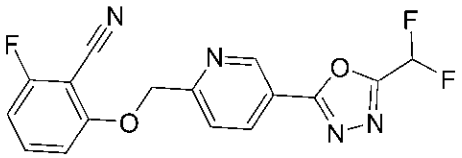
【０２４６】

工程５：２－（ジフルオロメチル）－５－（６－（１－（４－フルオロフェノキシ）エチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（ＡＡＡ）の合成：撹拌した化合物Ｇ（０．１ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に０℃にてジフルオロ酢酸無水物（０．１２２ｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣによってモニター）、水（２０ｍＬ）で反応混合物の反応を止め、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で塩基性化し、ＤＣＭ中の５％メタノール（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２３０～４００メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用してヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出することによって粗生成物を精製し、生成物（ＡＡＡ）（０．０６０ｇ、収率５１．２８％）をオフホワイトの固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．２０（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．００－６．８９（ｍ，２Ｈ），５．５６（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ＝－１２０．７０（ｓ，１Ｆ），－１２０．８３（ｓ，１Ｆ），－１２３．２８（ｔｄ，Ｊ＝４．２，８．２Ｈｚ，１Ｆ）．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３３６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

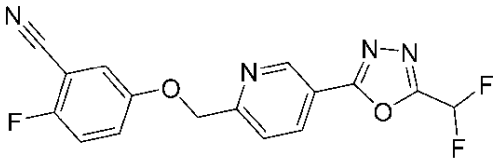
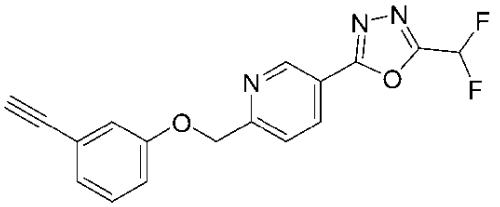
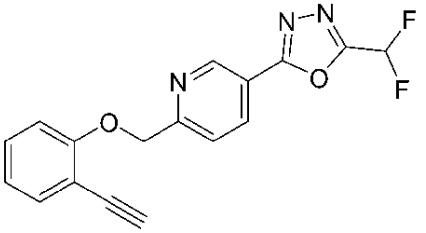
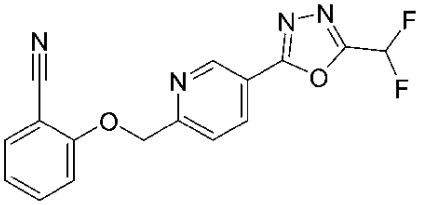
【０２４７】

以下の化合物も調製した。

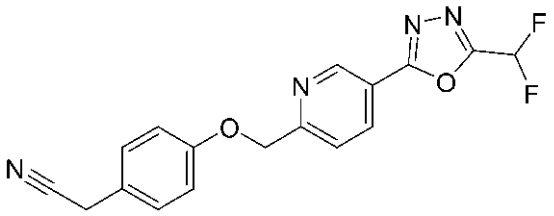
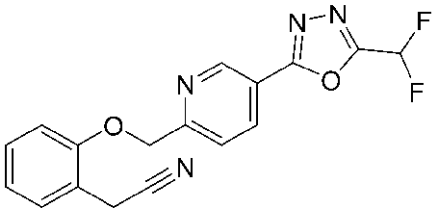
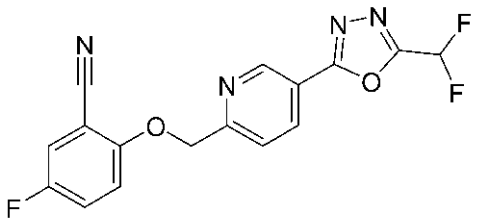
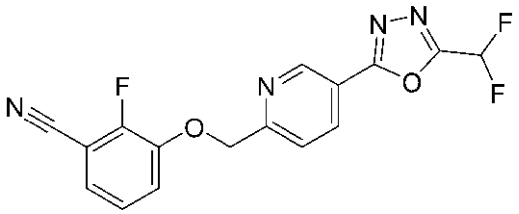
【表Ｂ－１】

化合物	構造／名称	特徴付け
22		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.47 (s, 2H), 7.44 - 7.14 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.42 (s, 2H) MS(ESI):341.0[M+H]+
26		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.30 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.14 (m, 1H), 5.39 (s, 2H). MS(ESI):329.0[M+H]$^+$
27	 ２－［３－［［５－［５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］－２－ピリジル］メトキシ］フェニル］アセトニトリル	^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.91 (s, 2H). MS(ESI):343.0[M+H]+
29		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.31 (s, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.41 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). MS(ESI):347.0[M+H]+

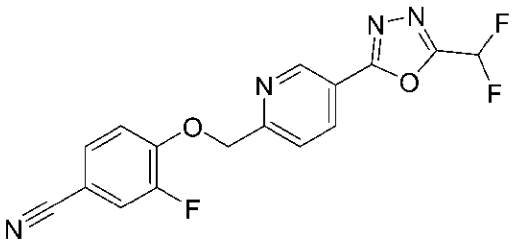
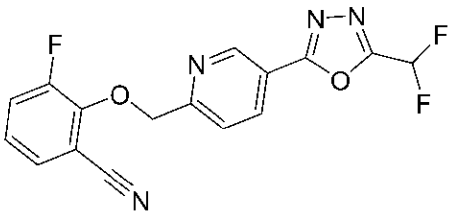
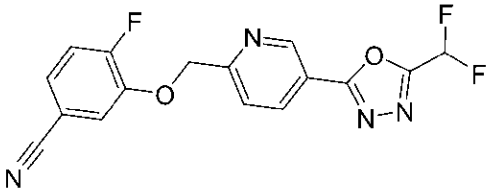
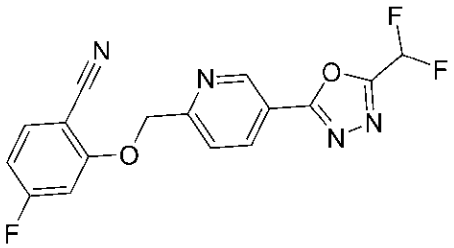
【表Ｂ－２】

30	 ５－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メトキシ）－２－フルオロベンゾニトリル	^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 9.29 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.56-8.45 (m, 1 H) 7.86-7.71 (m, 1 H) 7.12 - 7.51 (m, 4 II) 5.36 (s, 2 II) MS(ESI):347.2[M+H]$^+$
39		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.50 (s, 1H). MS(ESI):328.1[M+H]$^+$
41		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.6, 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.73 (s, 1H). MS(ESI):328.0[M+H]+
42		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H). MS(ESI):329.1[M+H]$^+$

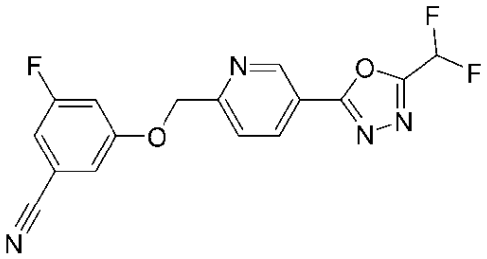
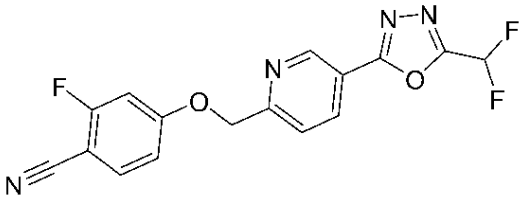
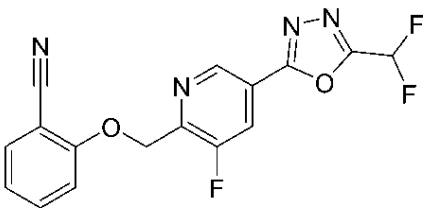
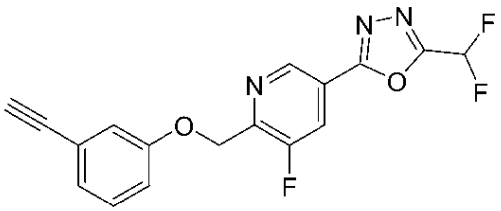
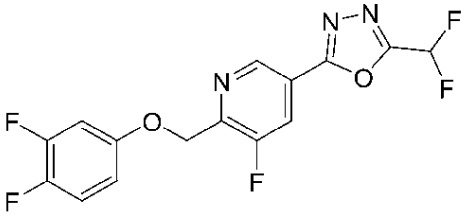
【表Ｂ－３】

43		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 3H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.85 (s, 2H). MS(ESI):343.0[M+H]+
44		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 9.29 (d, J=1.50 Hz, 1 H) 8.55 (dd, J=8.19, 2.06 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.11 - 7.08 (m, 1 H) 7.04 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 3.95 (s, 2 H). MS(ESI):343.2[M+H]$^+$
45		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 9.30 (d, J=1.50 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=8.25, 2.13 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=7.75, 3.13 Hz, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.14 - 7.41 (m, 2 H) 5.46 (s, 2 H). MS(ESI):347.2[M+H]$^+$
46		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 1H), 5.45 (s, 2H). MS(ESI):347.0[M+H]+

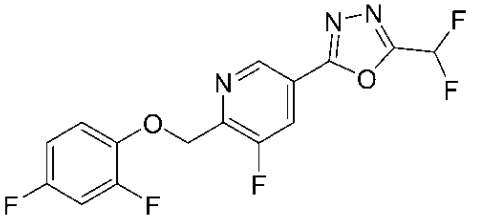
【表Ｂ－４】

47		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.9, 10.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 2H), 5.48 (s, 2H). MS(ESI):347.2[M+H]$^+$
48		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.14 (m, 2H), 5.56 (s, 2H). MS(ESI):347.0[M+H]$^+$
49		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 1H), 5.44 (s, 2H). MS(ESI):347.2[M+H]$^+$
50		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 9.31 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=8.25, 2.25 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.63, 6.13 Hz, 1 H) 7.14 - 7.42 (m, 2 H) 6.93 (td, J=8.41, 2.31 Hz, 1 H) 5.48 (s, 2 H). MS(ESI):347.2[M+H]$^+$

【表Ｂ－５】

51		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 4H), 5.40 (s, 2H). MS(ESI):347.2[M+H]$^+$
52		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7, 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H). MS(ESI):347.0[M+H]+
127		^{1}II NMR (400 MIIz, METHANOL-d_4) δ = 9.15 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.41 - 7.12 (m, 3H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 2H) MS(ESI):347.2[M+H]+
128		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.14 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 5.37 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H) MS(ESI):346.1[M+H]+
129		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.13 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.34 (d, J = 1.8 Hz, 2H) MS(ESI):358.0[M+H]+

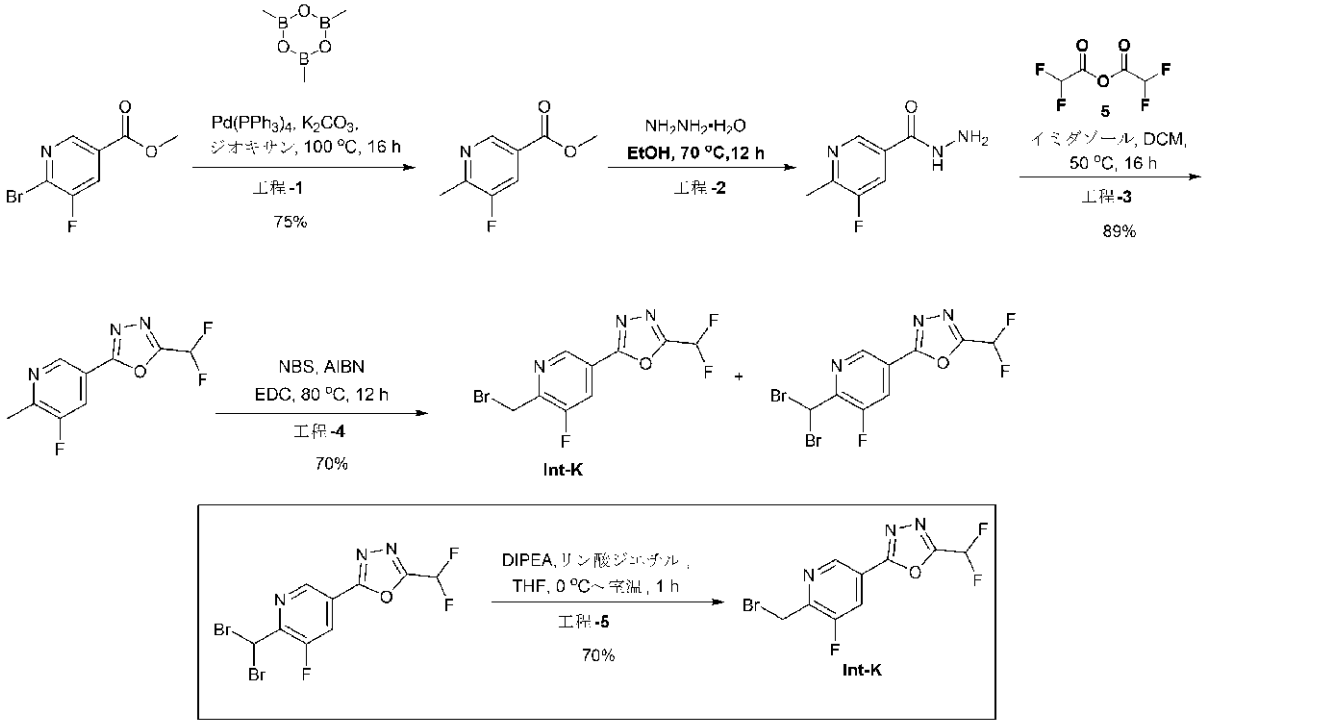
【表Ｂ－６】

131		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.14 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 5.39 (d, J = 1.9 Hz, 2H) MS(ESI):358.1[M+H]+

【０２４８】

２－（６－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ）

【化６２】



工程１：５－フルオロ－６－メチルニコチン酸メチルの合成：撹拌した６－ブロモ－５－フルオロニコチン酸メチル（１、５．０ｇ、２１．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）の１，４－ジオキサン（７５ｍＬ）溶液に室温で２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（１３．４１ｇ、１０６．８ｍｍｏｌ、５．０当量）を加え、続いてK_2CO_3（４．４２９ｇ、３２．００ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、反応混合物をアルゴンで１５分間脱気した。得られた反応混合物に$Pd(PPh_3)_4$（２．７７ｇ、０．２３５ｍｍｏｌ、０．１１当量）を加えた。反応混合物を１００℃で加熱し、１６時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘキサン（２０％）を使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、オフホワイトの固形物として５－フルオロ－６－メチルニコチン酸メチル（２．７０ｇ、７５％）を得た。

【０２４９】

工程２：５－フルオロ－６－メチルニコチノヒドラジドの合成：撹拌した５－フルオロ

－６－メチルニコチン酸メチル（０．７４０ｇ、４．３７４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）溶液に室温でヒドラジン水和物（１．４０２ｇ、４３．７４ｍｍｏｌ、５．０当量）を加えた。反応混合物を７０℃に加熱し、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物（０．７４０ｇ、粗製）を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の反応にそのまま使用した。

【０２５０】

工程３：２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾールの合成：撹拌したメチル５－フルオロ－６－メチルニコチノヒドラジド（０．７４０ｇ、４．３７４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に室温で１５分間イミダゾール（０．８９３ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。得られた反応混合物に０℃でＤＦＡＡ（２．２８ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で加熱し、１６時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘプタン（３０％）を使用したＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１．７８８ｇ、８９．４％、２工程から）をオフホワイトの固形物として得た。

【０２５１】

工程４：２－（６－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ）の合成：撹拌したメチル５－フルオロ－６－メチルニコチノヒドラジド２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（０．９００ｇ、３．９２７ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＥ（１８ｍＬ）溶液に室温で１５分間、ＮＢＳ（２．１０ｇ、２３．５６ｍｍｏｌ、６．０当量）を加え、続いてＡＩＢＮ（０．３２２ｇ、１．９６３ｍｍｏｌ、０．５当量）を加えた。反応混合物を８０℃に加熱し、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘプタン（３０％）を使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、２－（６－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ、０．６００ｇ、４４％、７、５５０ｍｇ、３５％）をオフホワイトの固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０９．６．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δｐｐｍ９．１２（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－７．１０（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｓ，３Ｈ）．

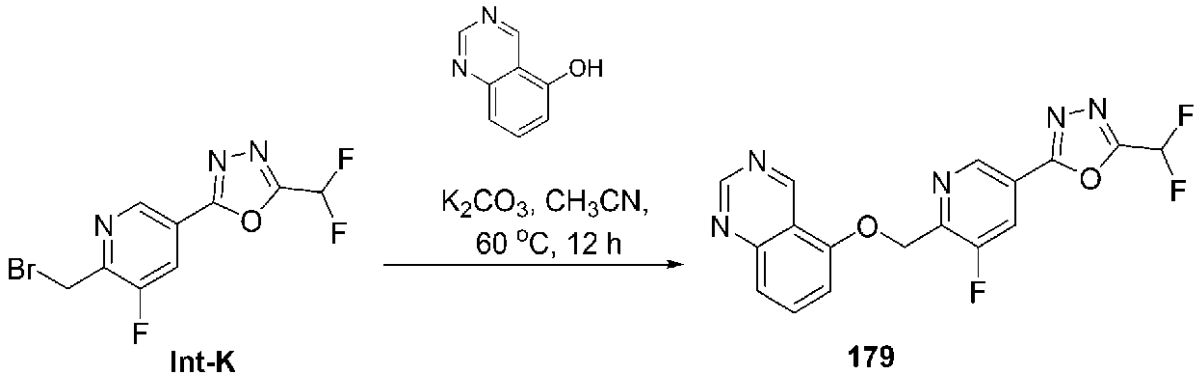
工程５：２－（６－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ）の合成：撹拌した２－（６－（ジブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（０．３７０ｇ、０．９５３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に０℃の温度でＤＩＰＥＡ（０．２４６ｇ、１．９０７ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、続いてリン酸ジエチル（２６３．１ｇ、１．９０７ｍｍｏｌ、１．９０７当量）を加えた。得られた反応混合物を室温に戻して１時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘプタン（３０％）を使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、２－（６－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イ

ル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ、０．６８７ｇ、７２．３％）をオフホワイトの固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１０．１１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ９．１２（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－７．１０（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｓ，３Ｈ）．

【０２５２】

２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－５－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１７９）

【化６３】

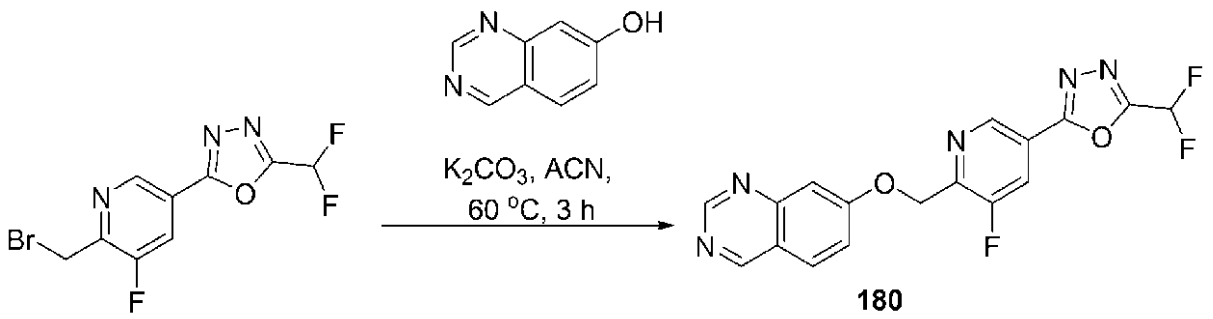


２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－５－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１７９）の合成：撹拌したキナゾリン－５－オール（４７ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ、１．０当量）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液に室温で$K_{2}CO_{3}$（１１２ｍｇ、０．８１７ｍｍｏｌ、２．５当量）を加え、続いて２－（６－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ、１００ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。反応混合物を６０℃で加熱し、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、水性層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_{2}SO_{4}$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘキサン（３０％）を使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－５－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１７９、３７ｍｇ、３０％）をオフホワイトの固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）δｐｐｍ９．６７（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｔ，Ｊ＝３２．６，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝９．８２，１．６９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）：δ－１２０．７６；－１２３．１０．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３７４．４［Ｍ＋Ｈ］５．６１１分でＨＰＬＣ：９８．８３％

【０２５３】

２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－７－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１８０）

【化６４】



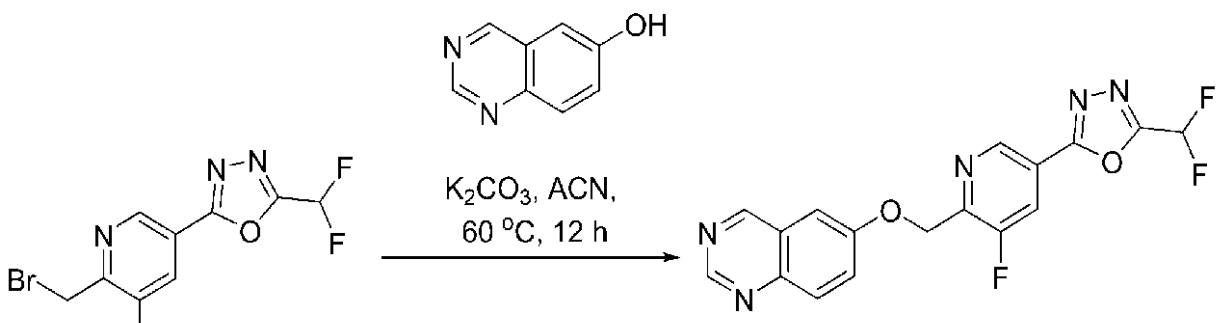
Int-K　　180

２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－７－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１８０）の合成：撹拌したキナゾリン－７－オール（４７ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ、１．０当量）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液に室温でK_2CO_3（１１３ｍｇ、０．８１７ｍｍｏｌ、２．５当量）を加え、続いて２－（６－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ、１００ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。反応混合物を６０℃で加熱し、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、水性層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘキサン（３０％）を使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－７－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１８０、６５ｍｇ、５５％）をオフホワイトの固形物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ９．４４（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．８２，１．６９Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝９．０１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．５０（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）．^{19}F ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ－１２０．７５；－１２３．２９．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３７４．４［Ｍ＋Ｈ］．９．４８３分でＨＰＬＣ：９７．５１％

【０２５４】

２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－６－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１８１）

【化６５】



Int-K　　181

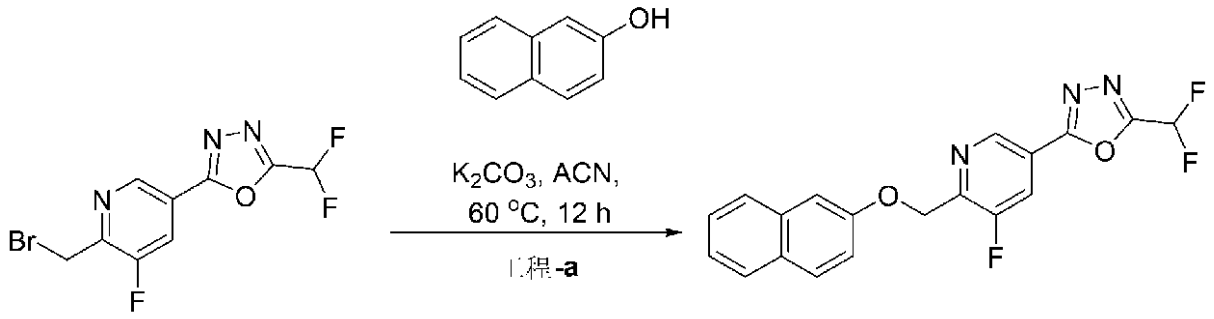
２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－６－イルオキ

シ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１８１）の合成：撹拌したキナゾリン－６－オール（４７ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ、１．０当量）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液に室温でK_2CO_3（１１２ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ、１．２０当量）を加え、続いて２－（６－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ、１００ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。反応混合物を６０℃で加熱し、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、水性層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘキサン（３０％）を使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（キナゾリン－６－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１８１、５７ｍｇ、３０％）をオフホワイトの固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ９．４９（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．０１Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．８０（ｍ，３Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝１．５０Ｈｚ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ－１２０．７５；－１２３．２９．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３７１．９［Ｍ＋Ｈ］９．２０７分でＨＰＬＣ：９９．５６％

【０２５５】

２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（ナフタレン－２－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１８２）

【化６６】



Int-K　　182

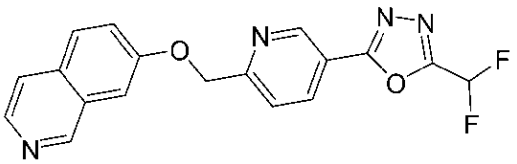
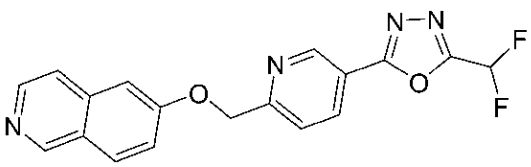
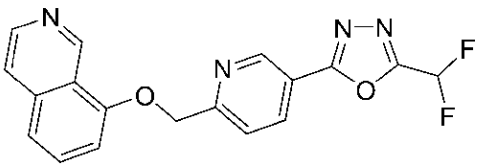
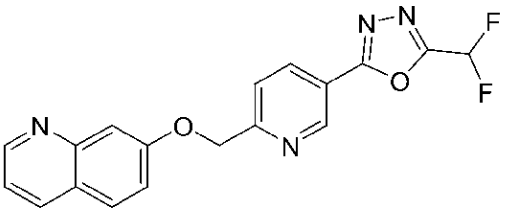
２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（ナフタレン－２－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１８２）：撹拌したナフタレン－２－オール（４７ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１．０当量）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液に室温でK_2CO_3（１１３ｍｇ、０．８１７ｍｍｏｌ、２．５当量）を加え、続いて２－（ジフルオロメチル）－５－（５－フルオロ－６－（（ナフタレン－２－イルオキシ）メチル）ピリジン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（Ｉｎｔ－Ｋ、１００ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。反応混合物を６０℃で加熱し、１２時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後（ＴＬＣによってモニター）、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、水性層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。酢酸エチル：ｎ－ヘキサン（３０％）を使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、２－（ジフルオロメチル）－５－［５－フルオロ－６－（２－ナフチルオキシメチル）－３－ピリジル］－１，３，４－オキサジ

アゾール（１８２、７０．０ｍｇ、４０％）をオフホワイトの固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１２（ｄ，Ｊ＝１．１３Ｈｚ，１Ｈ），８．４５－８．５１（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．８８（ｍ，３Ｈ），７．４４－７．７３（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝８．８０，２．４０Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ－１２０．７５；－１２３．２９．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７１．９［Ｍ＋Ｈ］．９．２０７分でＨＰＬＣ：９９．５６％

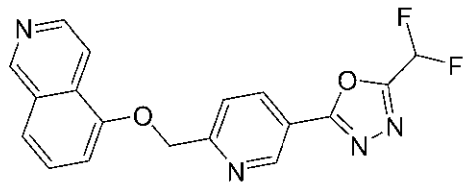
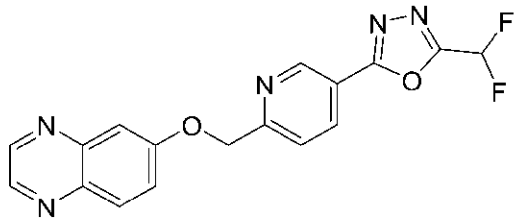
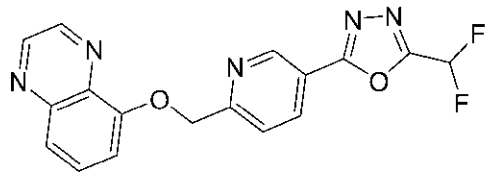
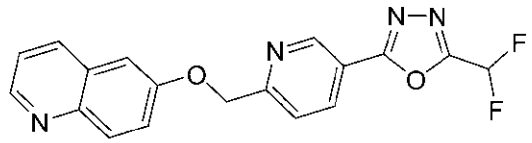
【０２５６】

以下の化合物は、上記、式（Ｉ）で表される化合物の調製に使用した方法と同様の方法で調製した。

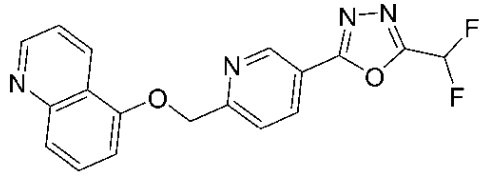
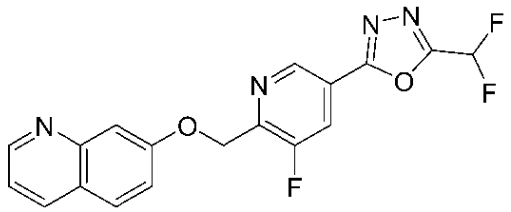
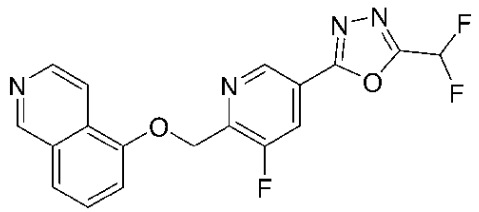
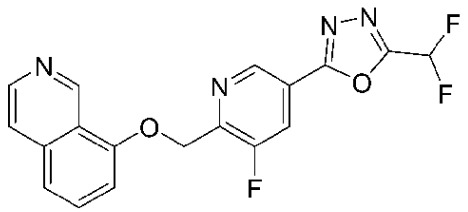
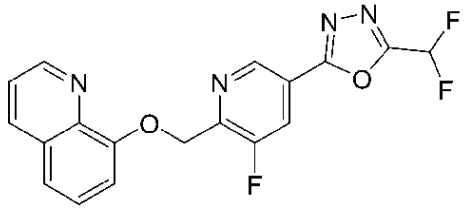
【表Ｃ－１】

化合物	構造／名称	特徴付け
31		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (m,2H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.51 (s, 2H) MS(ESI):355.0[M+H]+
32		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.52 (s, 2H). MS(ESI): 355.0 [M+H]+
33		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.69 (s, 1H), 9.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 2H), 5.61 (s, 2H). MS(ESI):355.0[M+H]$^{+}$
34		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.52 (s, 2H). MS(ESI):355.0[M+H]+

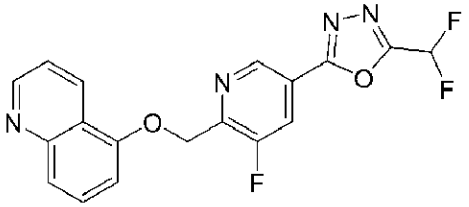
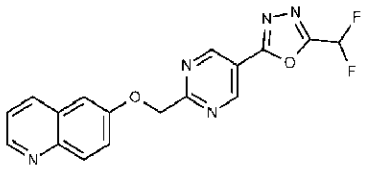
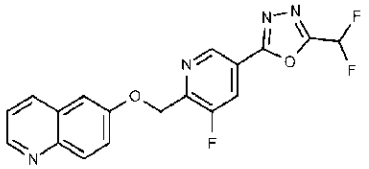
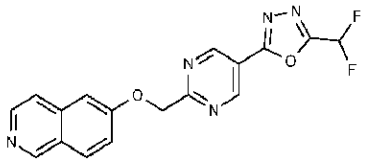
【表Ｃ－２】

35		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 5.57 (s, 2H). MS(ESI):355.1[M+H]$^+$
36		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H). MS(ESI):356.2[M+H]$^+$
55		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.43 - 7.14 (m, 2H), 5.63 (s, 2H). MS(ESI):356.0[M+H]+
62		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.49 (s, 2H). MS(ESI):355.0[M+H]$^+$

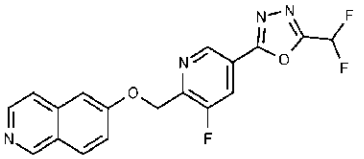
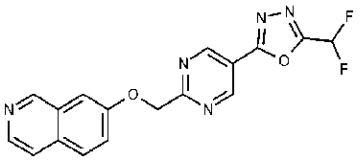
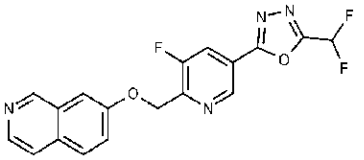
【表Ｃ－３】

63		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.90 - 8.85 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 2H), 5.57 (s, 2H). MS(ESI):355.1[M+H]$^+$
124		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.17 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.0, 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.15 (m, 3H), 5.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H) MS(ESI):373.0[M+H]+
125		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.20 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.7, 9.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.63 (d, J = 1.6 Hz, 2H) MS(ESI):373.0[M+H]+
126		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.52 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.7, 9.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.16 (m, 2H), 5.67 (d, J = 1.8 Hz, 2H) MS(ESI):373.0[M+H]+
130		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d$_4$) δ = 9.15 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 8.36-8.20 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.44 - 7.15 (m, 2H), 5.63 (d, J = 1.4 Hz, 2H) MS(ESI):373.0[M+H]+

【表Ｃ－４】

132		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL -d_4) δ = 9.18 (s, 1H), 8.85 (d, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.7, 9.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, J = 4.4, 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.16 (m, 2H), 5.63 (d, J = 1.6 Hz, 2H) MS(ESI):373.2[M+H]+
152		MS(ESI): 356.2[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.47 (s, 2H), 8.75 (dd, J = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.1 Hz,1H), 7.75 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H) ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.69 (s, 2F)
153		^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.58(br.s,1H),9.25(s,1H),9.11(s,1H), 8.51(dd,J=1.6Hz,J=11.2Hz,1H),8.26(d,J =7.2Hz,1H),7.47-7.75(m,4H),5.60(br.s, 2H). LC-MS:m／z373.2[M+H].
154		MS(ESI):356.0[M+H]$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ =9.47(s,2H),9.17(s,1H),8.39(d,J =5.8Hz,1H),8.07(d,J=8.9Hz,1H), 7.74-7.61(m,2H),7.45-7.39(m,2H), 5.64(s,2H) ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d6)δ =-119.99--121.36(m,2F)

【表Ｃ－５】

155		^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.08-9.21(m,2H),8.36-8.53(m,2H), 8.06(d,J=9.01Hz,1H),7.68-7.75(m,1H), 7.50-7.61(m,2H),7.31-7.47(m,1H),5.49 -5.59(m,2H). LC-MS:m／z373.2[M+H].
156		MS(ESI):356.0[M+H]$^{+}$ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.47 (s,2H),9.15(s,1H),8.38(d,J=5.6Hz,1H), 7.96-7.93(m,1H),7.78-7.75(m,1H),7.62 -7.56(m,3H),5.64(s,2H) ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d6)δ= -120.69(s,2F)
157		^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.21-9.21(m,1H),9.12(s,1H),8.49 (dd,J=9.82,1.69Hz,1H),8.39(d,J= 5.63Hz,1H),7.93(d,J=9.01Hz,1H), 7.77(d,J=5.63Hz,1H),7.69- 7.72(m,1H),7.60(s,1H),7.46- 7.54(m,1H),5.54(d,J=1.50Hz,2H). LC-MS:m／z:373.2[M+H]$^{+}$

【０２５７】

生物学的アッセイデータ及び手順

本開示の化合物の酵素活性は、以下に記載されている２つの生化学アッセイのうちの１つで決定した。どちらも同じプロトコールに従う。最初の方法はキャリパーチップの読み取りに依存し、２番目の方法は蛍光読み取りに依存する。

【０２５８】

ＨＤＡＣ酵素活性のキャリパーエンドポイントアッセイ

ＨＤＡＣ反応を総量２０μＬで３８４ウェルプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ）にて次のように構築した：ＨＤＡＣタンパク質（及び該当する場合はその調節サブユニット）を、１００ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、０．１％ＢＳＡ、０．０１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００、２５ｍＭのＫＣｌを含むアッセイ緩衝液で事前に希釈し、３８４ウェルプレートに分注した（ウェルあたり１０μＬ）。各アッセイで使用した酵素濃度の例を以下の表に示す。

【表Ｄ】

分析	発現構築物	調節サブユニット	[酵素]nM	基質ペプチド	基質濃度（μM）	インキュベート時間
HDAC6	バキュロウイルス発現系で発現させたＣ末端ＦＬＡＧタグ付きの完全長ヒトＨＤＡＣ６	なし	6	FAM-RHKK(Ac)-NH2	1	5
HDAC8	バキュロウイルス発現系で発現させたＮ末端ＨＩＳタグ付きの完全長ヒトＨＤＡＣ８	なし	5	FAM-RHKK(TFAc)-NH2	1	3

【０２５９】
３倍希釈工程を使用して１００％ＤＭＳＯで試験化合物を事前に連続希釈し、微量自動分注機（LabcyteEcho）によってタンパク質試料に加えた。ＤＭＳＯの濃度はすべての試料で等しく１％とした。アッセイにおける最終的な化合物濃度は通常、１２ポイントの濃度反応形式で１００μＭ～０．０００５６μＭの範囲だった。
【０２６０】
対照試料（阻害剤なし、ＤＭＳＯのみで０％阻害）と１００％阻害（酵素なし）を４回（各キャリパーシッパーで）繰り返して構築し、化合物の存在下での％阻害を算出するのに使用した。この工程では、化合物を室温（２０～２３℃）で３０分間酵素とともに事前インキュベートした。反応は、同じアッセイ緩衝液で事前に希釈したＦＡＭ標識基質ペプチド（上記の表を参照）１０μＬを添加することによって開始した。基質ペプチドの最終濃度は１μＭだった。室温（２０～２３℃）で反応を進行させた。各ＨＤＡＣの典型的なインキュベート時間は、事前に決定した酵素反応進行曲線に基づいて異なり、上記の表に記載されている。
【０２６１】
インキュベート後、５０μＬの終結緩衝液（１００ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、０．０１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００、０．０５％ＳＤＳ）を加えて反応を止めた。終了したプレートは、アセチル化された基質から脱アセチル化した生成物を電気泳動で分離できるマイクロ流体電気泳動装置（Ｃａｌｉｐｅｒ ＬａｂＣｈｉｐ（登録商標）３０００、Ｃａｌｉｐｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ／Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）で分析した。ペプチド基質と生成物の相対的な強度の変化が測定されるパラメーターである。各試験試料の活性は、生成物と合計の比率（ＰＳＲ）：Ｐ／（Ｓ＋Ｐ）として決定し、ここでＰは生成物のピーク高さ、Ｓは基質のピーク高さである。阻害率（P_{inh}）は次の方程式を使用して決定される。
P_{inh}＝（$PSR_{0\%inh}$－$PSR_{化合物}$）／（$PSR_{0\%inh}$－$PSR_{100\%inh}$）＊１００、ここで$PSR_{化合物}$は化合物の存在下での生成物／合計の比率、$PSR_{0\%inh}$は化合物の非存在下での生成物／合計の比率、$PSR_{100\%inh}$は酵素の非存在下での生成物／合計の比率である。化合物のIC_{50}（５０％阻害）を決定するために、ＸＬｆｉｔソフトウェア（ＩＤＢＳ）を使用して％－ｉｎｈデータ（P_{inh}対化合物濃度）を４パラメーターＳ字状用量反応モデルに当て嵌めた。
【０２６２】
Ｎａｎｏｓｙｎ生化学ＨＤＡＣ６アッセイ（蛍光形式）
ＨＤＡＣタンパク質の組成とそれぞれの基質ペプチドを以下の表に要約する。

【表Ｅ】

アッセイ名	発現構築物	調節サブユニット	基質ペプチド
hHDAC6	バキュロウイルス発現系で発現させたＣ末端ＦＬＡＧタグ付きの完全長ヒトＨＤＡＣ６	なし	LGK(Ac)-AMC
mHDAC6	バキュロウイルス発現系で発現させたＮ末端ＧＳＴタグ付きの完全長マウスＨＤＡＣ６、ａ．ａ．２～１１４９（末端）	なし	LGK(Ac)-AMC

【０２６３】
生化学的ＨＤＡＣ６アッセイは、蛍光検出（Ｆｌｕｏｒ－Ｄｅ－Ｌｙｓアッセイ）を使用して実施した。このアッセイでは、ＬＧＫ（Ａｃ）－ＡＭＣペプチド基質におけるリジン残基の脱アセチル化によって、アミノ－メチルクマリン（ＡＭＣ）の蛍光部分とリジンの間に切断可能な結合が生じる。ＡＭＣは、終結緩衝液に添加されるトリプシンによる補助処理によって放出される。切断されたＡＭＣは強力な蛍光シグナルを生成し、検出される（３６０ｎｍ励起及び４６０ｎｍ発光）。
【０２６４】
総量２０ｍＬで黒色の低結合３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）にて次のようにＨＤＡＣ反応を構築する。
１００ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、０．０１％ＢＳＡ、０．０１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００、２５ｍＭのＫＣｌを含むアッセイ緩衝液でＨＤＡＣ６タンパク質を事前に希釈し、３８４ウェルプレート（ウェルあたり１０ｕＬ）に分注する。
ＤＭＳＯで試験化合物を事前に連続希釈し、微量自動分注機（Ｌａｂｃｙｔｅ　Ｅｃｈｏ）によってタンパク質試料に加える。ＤＭＳＯの濃度はすべての試料で等しく１％とする。
対照試料（阻害剤なし、ＤＭＳＯのみで０％阻害）と１００％阻害（酵素なし）を同じプレートで構築し、化合物の存在下での％阻害を算出するのに使用する。
この工程では、化合物を３０分間酵素とともに事前インキュベートする。
反応は、同じアッセイ緩衝液で事前に希釈したＬＧＫ（Ａｃ）－ＡＭＣ基質ペプチド１０ｕＬを添加することによって開始する。
ｈＨＤＡＣ６酵素の最終濃度は０．５ｎＭである。ｍＨＤＡＣ６酵素の最終濃度は１ｎＭである。基質ペプチドの最終濃度は１．２５ｕＭである。
反応を室温で１時間進行させる。
インキュベート後、トリコスタチンＡ（終結剤として含まれる）とトリプシン（ＢＰＳカタログ番号５００３０）を含む終結緩衝液２０ｍＬを加えて反応を止める。終了したプレートをＳｙｎｅｒｇｙ　Ｎｅｏ２ルミノメーターで読み取る。測定されるパラメーターは相対発光強度（ＲＬＵ）の変化である。阻害率（Ｐｉｎｈ）は次の方程式を使用して決定される。
P_{inh}＝（$RLU_{0\%inh}$－$RLU_{化合物}$）／（$RLU_{0\%inh}$－$RLU_{100\%inh}$）＊１００、ここで$RLU_{化合物}$は化合物の存在下での試料の発光、$RLU_{0\%inh}$は化合物の非存在下での試料の発光、$RLU_{100\%inh}$は酵素の非存在下での試料の発光である。化合物のＩＣ５０（５０％阻害）を決定するために、ＸＬｆｉｔソフトウェア（ＩＤＢＳ）を使用して％－ｉｎｈデータ（P_{inh}対化合物濃度）を４パラメーターＳ字状用量反応モデルに当て嵌めた。

【０２６５】
ＨＤＡＣパラログのパネルの阻害活性について例示的な化合物を評価した。表１の結果は、本開示の化合物がＨＤＡＣ６に対して強力な活性を有し、多くの化合物がクラスＩのＨＤＡＣパラログのＨＤＡＣ８よりもＨＤＡＣ６を選択的に阻害することを示している。
【０２６６】
ＩＣ５０の範囲：Ａ：０．００１～０．１μＭ、Ｂ：＞０．１～１μＭ、Ｃ：＞１～１０μＭ、Ｄ：＞１０～１００μＭ、Ｅ：＞１００μＭ。
【０２６７】
選択性の範囲（ＨＤＡＣ８　ＩＣ５０／ＨＤＡＣ６　ＩＣ５０の比率）：Ｉ：０．１～１、ＩＩ：＞１～１０、ＩＩＩ：＞１０～１００、ＩＶ：＞１００～１０００、Ｖ：＞１０００

【表１－１】

表１．例示的な化合物の試験管内での酵素のＩＣ$_{50}$値

化合物	HDAC6IC50	HDAC8IC50	選択性（6対8）（倍）	化合物	HDAC6IC50	HDAC8IC50	選択性（6対8）（倍）
1	A	E	V	55	A	E	V
2	A	E	V	56	A	E	V
3	A	E	V	62	A	D	V
4	A	E	V	63	A	E	V
5	A	E	V	118	A	D	V
6	A	E	V	122	E	E	V
7	A	E	V	124	A		
8	A	E	V	125	A		
9	A	E	V	126	A		
10	A	E	V	127	A		
11	A	E	V	128	A		
12	A	E	V	129	A		
13	A	E	V	130	A		
14	B			131	A		
15	B	E	V	132	A		
22	A			150	A		
26	A	E	V	151	A		
27	A	E	V	152	A		
29	A	D	IV	153	A		
30	A	E	IV	154	A		
31	A	C	IV	155	A		
32	A	D	V	156	A		
33	A			157	A		
34	A	E	V	158	A		
35	A	E	V	159	A		
36	A	E	V	160	A		
39	A	E	V	161	A		
41	A	E	V	164	A		
42	A	E	V	165	A		
43	A	D	IV	166	A		
44	A	E	V	167	A		
45	A	E	V	168	A		
46	A	E	V	179	A		

【表１－２】

化合物	HDAC6IC50	HDAC8IC50	選択性(6対8)(倍)	化合物	HDAC6IC50	HDAC8IC50	選択性(6対8)(倍)
47	A	D	V	180	A		
48	A	E	V	181	A		
49	A	D	IV	182	A		
50	A	E	V	197	A		
51	A	E	V	AAA	C		
52	A	E	V	トリコスタチンA(TSA)	A	B	IV

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/17900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/44, A61K 31/381, A61K 31/443, A61K 31/395 (2023.01)
ADD. A61K 31/33, A61K 31/352 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/44, A61K 31/381, A61K 31/443, A61K 31/395
ADD. A61K 31/33, A61K 31/352

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"Pubchem CID 162351258", Create date: 13 December 2021 (13.12.2021), entire document, especially page 2, compound listed	1
Y	"Pubchem CID 19371420", Create date: 04 December 2007 (04.12.2007), entire document, especially page 2, compound listed	1
A	WO 2020/127974 A1 (Bayer Aktiengesellschaft), 25 June 2020 (25.06.2020), entire document, especially page 2, ln 1-10; page 9, ln 1-32; page 10, ln 1-38	1
A	US 2018/0256572 A1 (Yates, C., M.), 13 September 2018 (13.09.2018), entire document, especially para[0010]-[0024], [0695]	1
A	US 2018/0273495 A1 (Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.), 27 September 2018 (27.09.2018), entire document, especially para[0024]-[]	1
A	WO 2022/029041 A1 (Italfarmaco S.P.A.), 10 February 2022 (10.02.2022), entire document, especially page 8, para 3; page 9, para 2; page 10, para 1; page 12, row 1, third compound listed	1
A	US 2022/0098180 A1 (Takeda Pharmaceutical Company Limited), 31 March 2022 (31.03.2022), entire document, especially para[0021]-[0041]	1

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 June 2023	AUG 23 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/17900

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 19-22, 39-46
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
—see supplemental box—

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/17900

Box III: lack of unity

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-18 and 23-38 are directed to a compound having a structure of Formula (I) as seen in instant claim 1. Claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of Formula (I) wherein X is N; Y is N; provided that at least one of X and Y is N; Ra and Rb are each independently hydrogen; L is a bond; A is phenyl. It is believed that claim 1 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of Formula (I) wherein X is N; Y is N; provided that at least one of X and Y is N; Ra is halogen; Rb is hydrogen; L is a bond; A is phenyl (i.e., claim 1).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Each invention in Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Common Technical Features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art as being obvious over a document entitled "Pubchem CID 162351258" (hereinafter 'Pubchem-258') in view of a document entitled "Pubchem CID 19371420" (hereinafter 'Pubchem -420'). Pubchem-258 teaches a compound analogous to a compound of Formula (I) as seen in instant claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is N; Y is N; L is a bond; A is phenyl (see page 2, compound listed) but does not teach wherein a -CRaRb- moiety is between the pyrimidine ring and the phenoxy group wherein Ra and Rb are each independently hydrogen. However, Pubchem-420 does teach a compound analogous to a compound of Formula (I) as seen in instant claim 1 wherein Ra and Rb are each independently hydrogen (see page 2, compound listed). Therefore, based on the structural similarities between the two compounds, it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art to combine these references and incorporate a -CRaRb- moiety is between the pyrimidine ring and the phenoxy group wherein Ra and Rb are each independently hydrogen Pubchem-420's compound into Pubchem-258's compound in order to isolate all possible derivatives of Pubchem-258's compounds by routine experimentation.

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note:
Claims 19-22 and 39-46 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517		
Ａ６１Ｋ	*31/4725(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4725		
Ａ６１Ｋ	*31/498(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/498		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*25/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02		
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*9/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/04		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＢＲＩＪ

３．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

４．ＳＰＡＮ

１７２１、アシュランド、ストーニーブルック ドライブ ７

(72)発明者 イェーツ，クリストファー，エム．

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４７８、ベルモント、サニーサイド プレイス １１

(72)発明者 トーマス エドワード リチャードソン

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ２７５１９、ケーリー、コバルト リッジ ウェイ ９３０９

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA20 ZA36 ZC20