

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-527636

(P2021-527636A)

(43) 公表日 令和3年10月14日 (2021. 10. 14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 213/68 (2006. 01)	C 0 7 D 213/68	4 C 0 5 5
A 6 1 P 9/10 (2006. 01)	A 6 1 P 9/10	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/08 (2006. 01)	A 6 1 P 25/08	4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/02 (2006. 01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-567510 (P2020-567510)	(71) 出願人	514137997
(86) (22) 出願日	令和1年6月4日 (2019. 6. 4)		オハイオ・ステイト・イノベーション・フ ァウンデーション
(85) 翻訳文提出日	令和3年1月19日 (2021. 1. 19)		アメリカ合衆国オハイオ州 4 3 2 0 1, コ ロンバス, ノース・ハイ・ストリート 1 5 2 4
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/035452	(71) 出願人	503146324
(87) 国際公開番号	W02019/236625		ザ ブリガム アンド ウィメンズ ホス ピタル インコーポレイテッド
(87) 国際公開日	令和1年12月12日 (2019. 12. 12)		The Brigham and Wom en's Hospital, Inc.
(31) 優先権主張番号	62/680, 418		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2 1 1 5 ポストン フランシス ストリ ート 7 5
(32) 優先日	平成30年6月4日 (2018. 6. 4)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/680, 423		
(32) 優先日	平成30年6月4日 (2018. 6. 4)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 E A A T 2 活性化因子およびその使用方法

(57) 【要約】

興奮性アミノ酸輸送体 2 (E A A T 2) を活性化する化合物ならびにグルタミン酸興奮毒性と関連する疾患、障害および症状を処置または予防するためにこれらの化合物を使用する方法が開示されている。

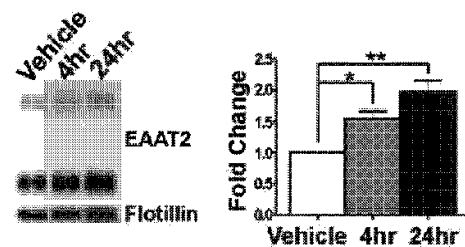


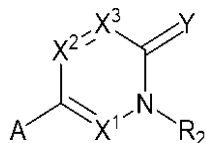
Figure 2B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I によって定義される化合物

【化 1】



式 I

式中

Y は、O、S または NR^1 であり；

X^1 は、CH または N であり；

X^2 は、 CR^3 または N であり；

X^3 は、 CR^4 または N であり；

A は、6～10 員のアリールおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々が、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^A 基によって必要に応じて置換されており；

R^1 は、H および $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルから選択され；

R^2 は、 $-(\text{CHR}^E)_n\text{R}^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 NR^CR^D 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^C$ 、H、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール、4～10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール、4～10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

R^3 および R^4 は、H および $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^A および R^B は、ハロ、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $\text{C}_{1\sim4}$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 NR^cOR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニルおよび $\text{C}_{1\sim4}$ ハロアルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、H、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $\text{C}_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ シクロアルキル— $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル— $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレン、6～10 員のアリール— $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレン、5～10 員のヘテロアリール— $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $\text{C}_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ シクロアルキル— $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル— $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレン、6～10 員のアリール— $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレンおよび 5～10 員のヘテロアリール— $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3 もしくは 4 つの独立に選択される R^6 基で必

10

20

30

40

50

要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意のR^CおよびR^Dは、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各R^a、R^b、R^cおよびR^dは、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各R^eは、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニルおよびジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各R⁶は、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、シアノーC₁～3アルキル、HO-C₁～3アルキル、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

nは、0、1、2、3、4または5である；

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシド。

【請求項2】

Aが、1、2、3または4つの独立に選択されるR^A基によって必要に応じて置換されているフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Aが、1、2、3または4つの独立に選択されるR^A基によって必要に応じて置換されている5～10員のヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Aが置換されていない5～6員のヘテロアリールである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

Aが置換されていないピリジルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

Aが、置換されていない2-ピリジルおよび置換されていない3-ピリジルからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

YがOである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

X¹、X²およびX³の1つがNである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

。

【請求項9】

10

20

30

40

50

X^1 が N であり、 X^2 が CR^3 であり、 X^3 が CR^4 である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

X^1 が CH であり、 X^2 が N であり、 X^3 が CR^4 である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^3 が、存在する場合、H である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

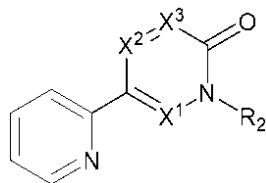
R^4 が、存在する場合、H である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物が、式 I I

10

【化 2】



式 I I

式中

X^1 は、CH または N であり；

X^2 は、 CR^3 または N であり；

20

X^3 は、 CR^4 または N であり；

R^2 は、 $-(CHR^E)_nR^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5 ～ 10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5 ～ 10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6

30

基によって必要に応じて置換されており；

R^3 および R^4 は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^C R^D$ 、 $NR^C R^D$ 、 $NR^C OR^D$ 、 $NR^C C(O)R^b$ 、 $NR^C C(O)OR^a$ 、 $NR^C C(O)NR^C R^D$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^C R^D$ 、 $NR^C C(=NR^e)NR^C R^D$ 、 $NR^C S(O)R^b$ 、 $NR^C S(O)_2 R^b$ 、 $NR^C S(O)_2 NR^C R^D$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^C R^D$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^C R^D$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

40

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6 ～ 10 員のアリール、5 ～ 10 員のヘテロアリール、4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6 ～ 10 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5 ～ 10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6 ～ 10 員のアリール、5 ～ 10 員のヘテロアリール、4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロ

50

アルキル-C₁~₄アルキレン、4~10員のヘテロシクロアルキル-C₁~₄アルキレン、6~10員のアリール-C₁~₄アルキレンおよび5~10員のヘテロアリール-C₁~₄アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択されるR⁶基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意のR^cおよびR^dは、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換された、4~6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5~6員のヘテロアリール基を形成し；

各R^a、R^b、R^cおよびR^dは、H、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₁₀シクロアルキル、6~10員のアリール、5~10員のヘテロアリールおよび4~10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₁₀シクロアルキル、6~10員のアリール、5~10員のヘテロアリールおよび4~10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各R^eは、H、CN、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₁~₆アルキルチオ、C₁~₆アルキルスルホニル、C₁~₆アルキルカルボニル、C₁~₆アルキルアミノスルホニル、カルバミル、C₁~₆アルキルカルバミル、ジ(C₁~₆アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、C₁~₆アルキルアミノスルホニルおよびジ(C₁~₆アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各R⁶は、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₄ハロアルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルコキシ、シアノ-C₁~₃アルキル、HO-C₁~₃アルキル、アミノ、C₁~₆アルキルアミノ、ジ(C₁~₆アルキル)アミノ、チオ、C₁~₆アルキルチオ、C₁~₆アルキルスルフィニル、C₁~₆アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~₆アルキルカルバミル、ジ(C₁~₆アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~₆アルキルカルボニル、C₁~₆アルコキシカルボニル、C₁~₆アルキルカルボニルアミノ、C₁~₆アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~₆アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~₆アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~₆アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~₆アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~₆アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C₁~₆アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

nは、0、1、2、3、4または5である；

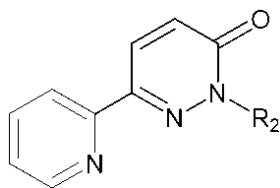
によって定義される、請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシド。

【請求項14】

前記化合物が、式I I A

【化3】



式I I A

式中

R²は、-(CHR^E)_nR⁵であり；

R⁵は、OR^c、NR^cR^d、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^c、H、C₁~₆アルキル、C₃~₁₀シクロアルキル、C₆~₁₀アリール、4~10員のヘテロシクロアルキルおよび5~10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記C₁~₆アルキル、C₃~₁₀シクロアルキル、C₆~₁₀アリール、4~10員のヘテロシク

10

20

30

40

50

ロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択されるR^B基によって必要に応じて置換されており；

R^Eは、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記C₁～6アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基によって必要に応じて置換されており；

各R^Bは、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cOR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^bおよびS(O)₂NR^cR^dから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニルおよびC₁～4ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基で必要に応じて置換されており；

R^CおよびR^Dは、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₃～10シクロアルキルーC₁～4アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキルーC₁～4アルキレン、6～10員のアリールーC₁～4アルキレン、5～10員のヘテロアリールーC₁～4アルキレンから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₃～10シクロアルキルーC₁～4アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキルーC₁～4アルキレン、6～10員のアリールーC₁～4アルキレンおよび5～10員のヘテロアリールーC₁～4アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択されるR⁶基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意のR^CおよびR^Dは、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各R^a、R^b、R^cおよびR^dは、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各R^eは、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニルおよびジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各R⁶は、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、シアノーC₁～3アルキル、HO-C₁～3アルキル、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホ

ニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

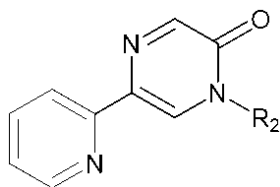
によって定義される、請求項 13 に記載の化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくは N-オキシド。

【請求項 15】

前記化合物が、式 I I B

【化 4】



式 I I B

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3 または 4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3 または 4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^c R^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3 または 4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3 もしくは 4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

10

20

30

40

50

同一のN原子に結合された任意のR^CおよびR^Dは、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各R^a、R^b、R^cおよびR^dは、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各R^eは、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニルおよびジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各R⁶は、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、シアノー-C₁～3アルキル、HO-C₁～3アルキル、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

nは、0、1、2、3、4または5である；

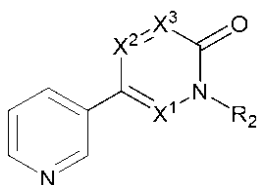
によって定義される、請求項13に記載の化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシド。

【請求項16】

前記化合物が、式IIII

【化5】



式IIII

式中

X¹は、CHまたはNであり；

X²は、CR³またはNであり；

X³は、CR⁴またはNであり；

R²は、-(CHR^E)_nR⁵であり；

R⁵は、OR^C、NR^CR^D、C(O)NR^CR^D、C(O)OR^C、H、C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独

立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

R^3 および R^4 は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 NR^cOR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノー- $C_1 \sim 3$ アルキル、HO- $C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホ

ニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

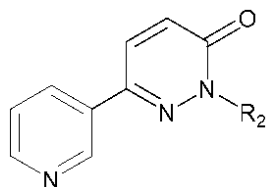
によって定義される、請求項 13 に記載の化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくは N-オキシド。

【請求項 17】

前記化合物が、式 I I I A

【化 6】



式 I I I A

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^c R^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

10

20

30

40

50

同一のN原子に結合された任意のR^CおよびR^Dは、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各R^a、R^b、R^cおよびR^dは、H、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、6～₁₀員のアリール、5～₁₀員のヘテロアリールおよび4～₁₀員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、6～₁₀員のアリール、5～₁₀員のヘテロアリールおよび4～₁₀員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各R^eは、H、CN、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₁～₆アルキルチオ、C₁～₆アルキルスルホニル、C₁～₆アルキルカルボニル、C₁～₆アルキルアミノスルホニル、カルバミル、C₁～₆アルキルカルバミル、ジ(C₁～₆アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、C₁～₆アルキルアミノスルホニルおよびジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各R⁶は、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、シアノー-C₁～₃アルキル、HO-C₁～₃アルキル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、ジ(C₁～₆アルキル)アミノ、チオ、C₁～₆アルキルチオ、C₁～₆アルキルスルフィニル、C₁～₆アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～₆アルキルカルバミル、ジ(C₁～₆アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～₆アルキルカルボニル、C₁～₆アルコキシカルボニル、C₁～₆アルキルカルボニルアミノ、C₁～₆アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～₆アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～₆アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～₆アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C₁～₆アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

nは、0、1、2、3、4または5である；

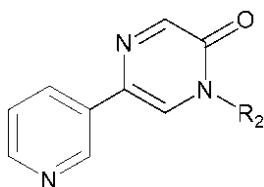
によって定義される、請求項16に記載の化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシド。

【請求項18】

前記化合物が、式IIIB

【化7】



式IIIB

式中

R²は、-(CHR^E)_nR⁵であり；

R⁵は、OR^C、NR^CR^D、C(O)NR^CR^D、C(O)OR^C、H、C₁～₆アルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、C₆～₁₀アリール、4～₁₀員のヘテロシクロアルキルおよび5～₁₀員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記C₁～₆アルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、C₆～₁₀アリール、4～₁₀員のヘテロシクロアルキルおよび5～₁₀員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択されるR^B基によって必要に応じて置換されており；

R^Eは、H、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記C₁～₆アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶

基によって必要に応じて置換されており；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 NR^cOR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されてお

10

り；
 R^C および R^D は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルー $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリールー $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリールー $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルー $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリールー $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリールー $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

20

同一の N 原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記 N 原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

30

各 R^e は、 H 、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノー- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニル

40

50

アミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

によって定義される、請求項 16 に記載の化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくは N-オキシド。

【請求項 19】

R^2 が、 $-(CH_2)_n R^5$ 、 $-(CH(CH_3))_n R^5$ および $-(CH_2CH(NH_2))_n R^5$ からなる群から選択される、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^5 が、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^5 が、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、フェニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールが、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^5 が、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、フェニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールが、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^5 が、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、フェニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールが、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R^5 が、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、フェニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールが、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

R^C および R^D が、存在する場合、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim 4}$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim 4}$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_{1\sim 4}$ アルキレン、5～10 員のヘテロアリール- $C_{1\sim 4}$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim 4}$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim 4}$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_{1\sim 4}$ アルキレンおよび 5～10 員のヘテロアリー

10

20

30

40

50

ル- $C_1 \sim 4$ アルキレンが、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されている、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項26】

各 R^B が、存在する場合、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $NR^C R^D$ からなる群から独立に選択される、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

各 R^B が、存在する場合、 $C_1 \sim 3$ アルキルおよび $N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立に選択される、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項28】

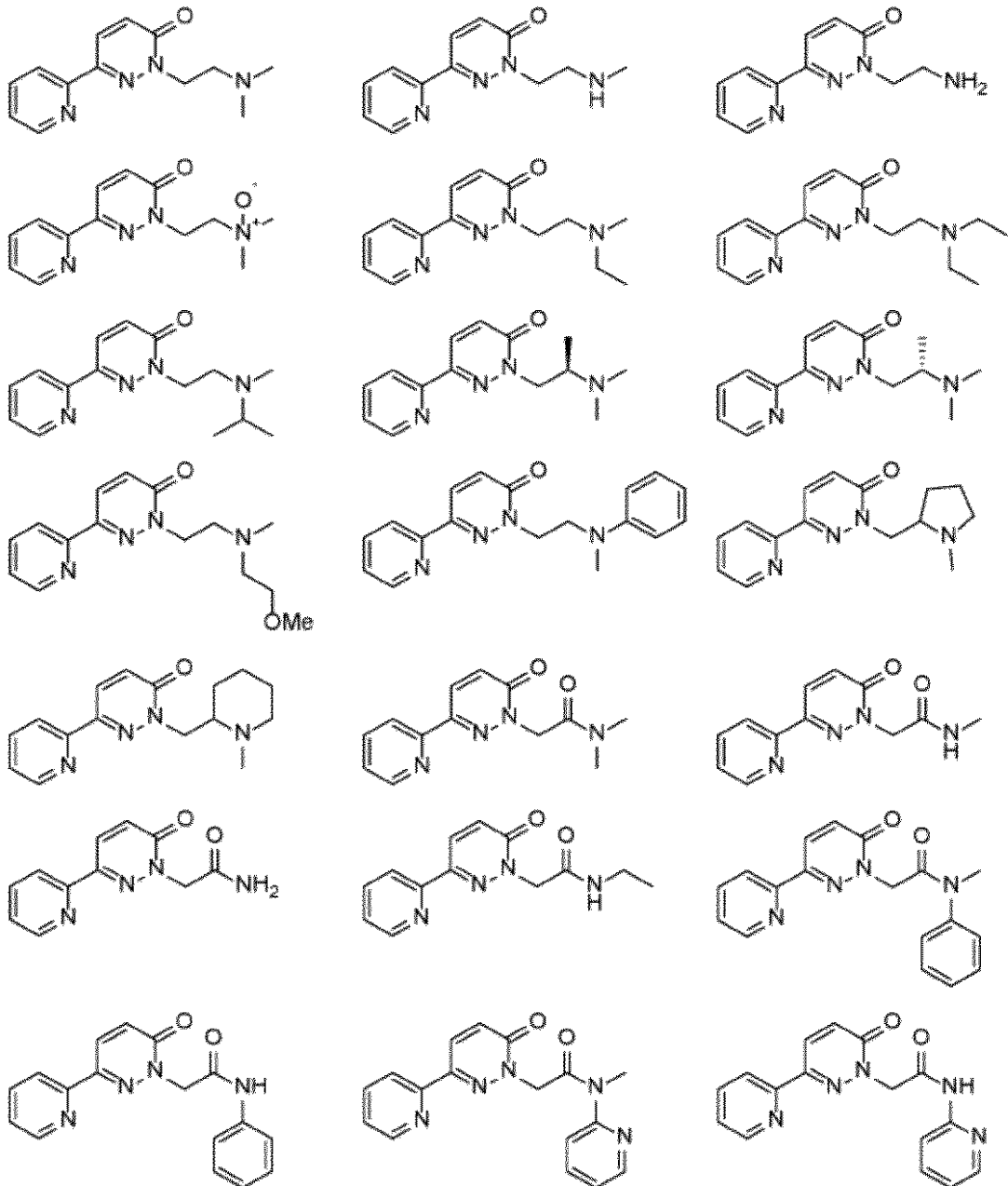
n が0、1または2である、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項29】

前記化合物が、以下

【化8】

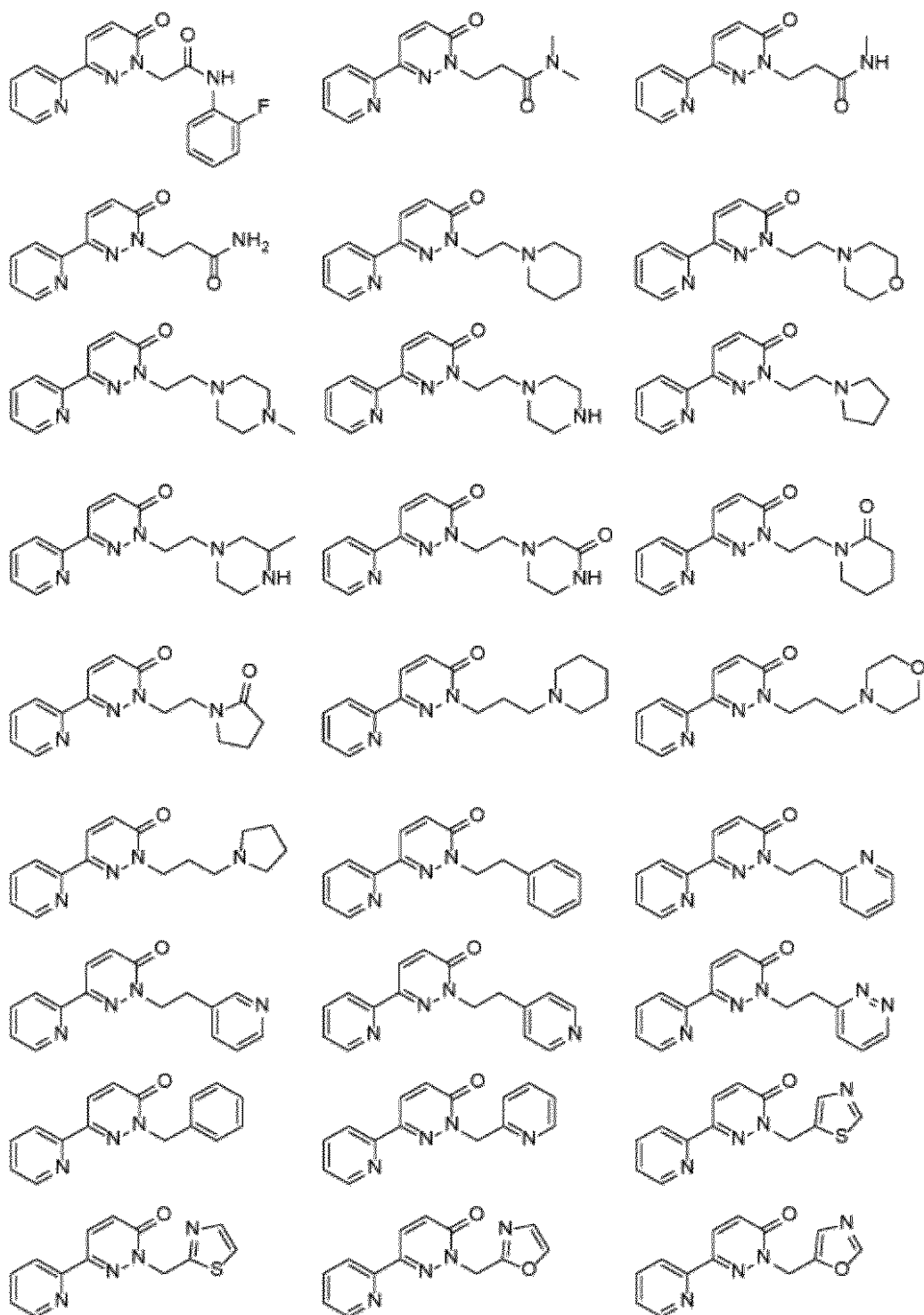


20

30

40

【化 9】

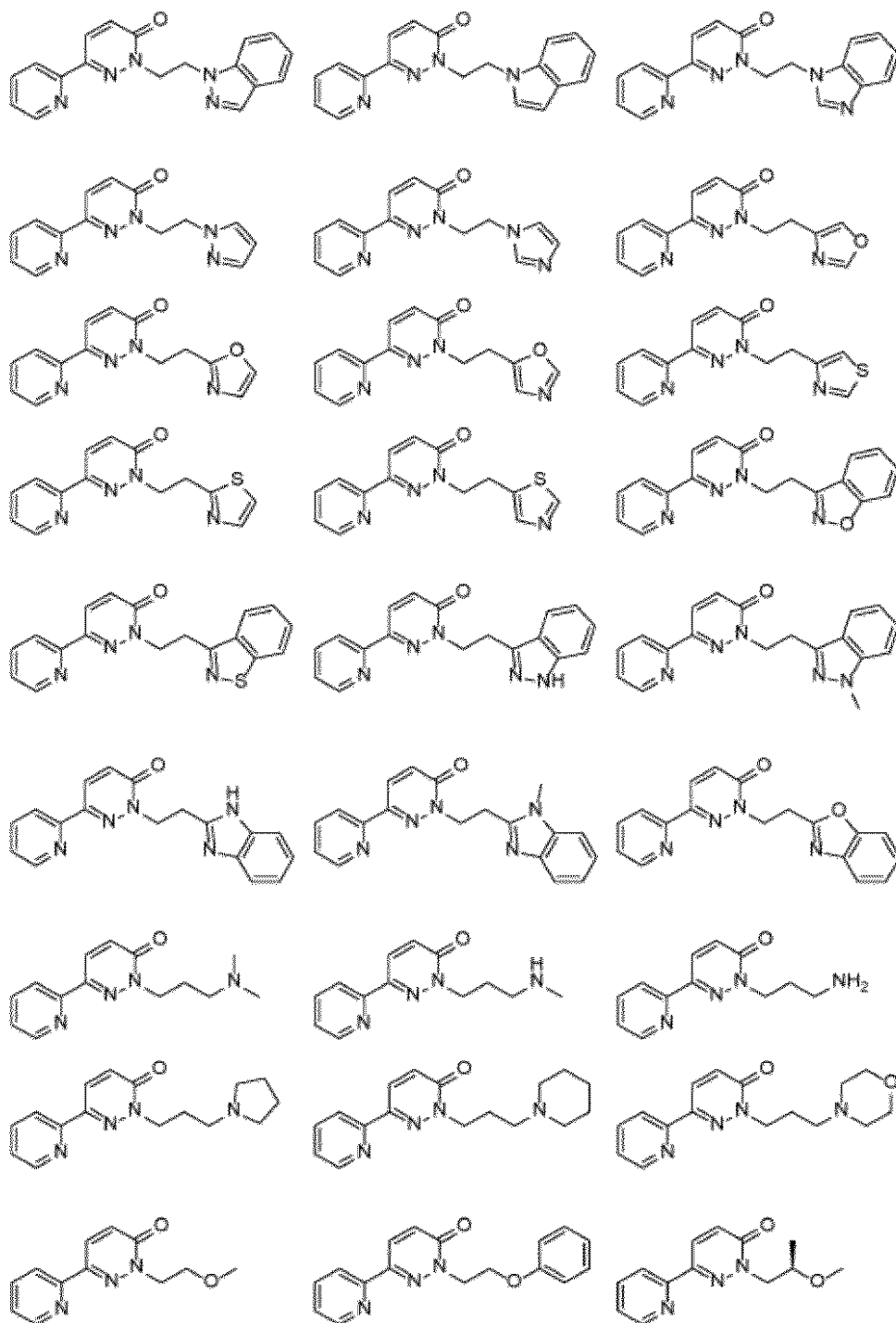


10

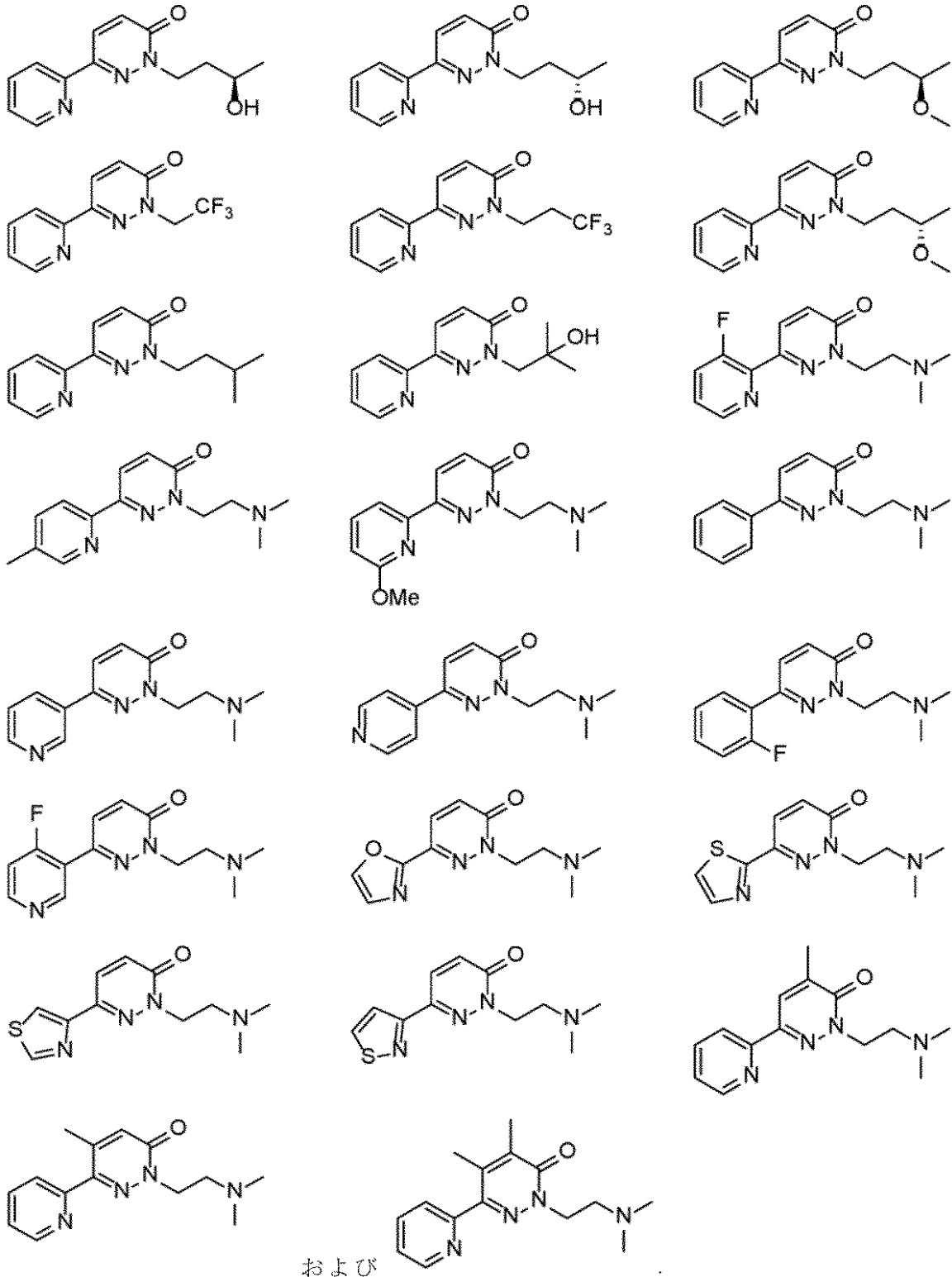
20

30

【化 10】



【化 1 1】



から選択される、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容され得る賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 31】

グルタミン酸興奮毒性を処置または予防することを必要とする被験体においてグルタミン酸興奮毒性を処置または予防するための方法であって、有効量の請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物を前記被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 3 2】

E A A T 2 タンパク質発現を増加させることを必要とする細胞または被験体中において E E A T 2 タンパク質発現を増加させるための方法であって、有効量の請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物を前記細胞に接触させまたは前記被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 3 3】

N R F 2 経路を活性化させることを必要とする細胞または被験体中において N R F 2 経路を活性化させるための方法であって、有効量の請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物を前記細胞に接触させまたは前記被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 3 4】

虚血性脳卒中、てんかんまたは鈍的外傷、擦過傷、裂離、切り傷、断裂、穿刺、穿通、手術による外傷、医原性外傷、脊髄損傷、外傷性脳損傷もしくはこれらの任意の組み合わせを含む外傷；軽度認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、内側側頭葉硬化症、ハンチントン病、エイズ認知症複合、本態性振戦もしくは筋萎縮性側索硬化症（A L S）を含む慢性神経変性障害；統合失調症、双極性障害もしくは自閉症を含む精神障害；片頭痛、顎関節症、神経障害性疼痛、内臓痛もしくは複合性局所疼痛症候群を含む疼痛性障害；アルコール嗜癖、コカイン嗜癖、ヘロイン嗜癖、メタンフェタミン嗜癖もしくはニコチン嗜癖を含む嗜癖；または神経膠芽腫を含む癌；または不安症、抑うつ障害、境界性パーソナリティ障害、注意欠陥多動障害、自殺行動、摂食障害、心的外傷後ストレス症候群、湾岸戦争病および強迫性障害を含む気分障害からなる群から選択される疾患または障害を処置することを必要とする被験体において、前記疾患または障害を処置するための方法であって、有効量の請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物を前記被験体に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年6月4日に出願された米国仮出願第62／680,418号および2018年6月4日に出願された米国仮出願第62／680,423号の恩典を主張し、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦政府が資金を拠出した研究または開発に関する記述

本発明は、国立衛生研究所の一部門である、国立老化研究所によって授与された助成金第U01AG054444号に基づく政府支援によって行われた。政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0003】

本願は、一般的には、興奮性アミノ酸輸送体2（E A A T 2）の発現を増加させる化合物ならびにグルタミン酸興奮毒性と関連する疾患、障害および症状を処置または予防するためにこれらの化合物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0004】

グルタミン酸は、哺乳動物の中枢神経系（C N S）における主要な神経伝達物質であり、認知、記憶および学習を含む正常な脳機能にとって不可欠である。しかしながら、グルタミン酸の細胞外濃度は、神経細胞の損傷または死を引き起こすグルタミン酸受容体の過剰刺激を回避するために興奮毒性レベル（約1 μM）を下回るように保たなければならない（Sheldon and Robinson, Neurochem. Int. 2007, 51, 333）。興奮毒性は、虚血性脳卒中、てんかんおよび外傷などの複数の急性神経症状、アルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症（A L S）などの慢性成人発症性神経変性障害（Guo et al., Hum. Mol. Genet. 2003, 12, 2519; Tian et al., J. Biol. Chem. 2007, 282, 1

10

20

30

40

50

727; Hazell, Neurochem. Int. 2007 50, 941; Seifert et al., Brain. Res. Rev. 2010, 63, 212; Tian et al., J. Neurochem. 2010, 113, 978) およびうつと関連付けられてきた興奮毒性を抑制するための1つの潜在的アプローチは、グルタミン酸の再取り込みを強化することである。EAAT2は主要なグルタミン酸輸送体であり、シナプスからグルタミン酸を除去するように機能する(Lin et al., Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 2009, 296, 129)。EAAT2タンパク質発現および機能の増加は、不十分なグルタミン酸再取り込みを抑制し、その結果、神経細胞の損傷を低減するための手段を提供することができる。

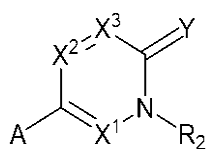
10

【発明の概要】

【0005】

本明細書においては、式 I

【化1】



式 I

式中

Yは、O、SまたはNR¹であり；

X¹は、CHまたはNであり；

X²は、CR³またはNであり；

X³は、CR⁴またはNであり；

Aは、6～10員のアリールおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々が、1、2、3または4つの独立に選択されるR^A基によって必要に応じて置換されており；

R¹は、HおよびC₁～6アルキルから選択され；

R²は、—(CHR^E)_nR⁵であり；

R⁵は、OR^C、NR^CR^D、C(O)NR^CR^D、C(O)OR^C、H、C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択されるR^B基によって必要に応じて置換されており；

R^Eは、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記C₁～6アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基によって必要に応じて置換されており；

R³およびR⁴は、HおよびC₁～6アルキルから独立に選択され；

各R^AおよびR^Bは、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^CR^D、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^CR^D、NR^CR^D、NR^COR^D、NR^CC(O)R^b、NR^CC(O)OR^a、NR^CC(O)NR^CR^D、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^CR^D、NR^CC(=NR^e)NR^CR^D、NR^CS(O)R^b、NR^CS(O)₂R^b、NR^CS(O)₂NR^CR^D、S(O)R^b、S(O)NR^CR^D、S(O)₂R^bおよびS(O)₂NR^CR^Dから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニルおよびC₁～4ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基で必要に応じて置換されており；

R^CおよびR^Dは、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル

20

30

40

50

、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^c および R^d は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノー- $C_1 \sim 3$ アルキル、HO- $C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4または5である；

によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0006】

いくつかの実施形態において、Aは、非置換であることができるまたは1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^A 基によって置換されることができるフェニルであり得る。他の実施形態において、Aは、非置換であることができるまたは1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^A 基によって置換されることができる5～10員のヘテロアリールであり得る。ある実施形態において、Aは、置換されていない5～6員のヘテロアリールであり得る。ある実施形態において、Aは、置換されていないピリジルであり得る。ある実施形態において、Aは、置換されていない2-ピリジルおよび置換されていない3-

ピリジルからなる群から選択され得る。

【0007】

いくつかの実施形態において、YはOであり得る。

【0008】

いくつかの実施形態において、 X^1 、 X^2 および X^3 の1つはNである。例えば、いくつかの実施形態において、 X^1 はNであり、 X^2 は CR^3 であり、 X^3 は CR^4 である。他の実施形態において、 X^1 はCHであり、 X^2 はNであり、 X^3 は CR^4 である。

【0009】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、存在する場合、Hである。

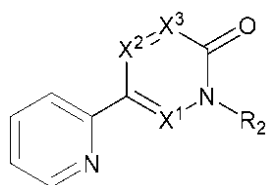
【0010】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、存在する場合、Hである。

【0011】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I

【化2】



式 I I

式中

X^1 は、CHまたはNであり；

X^2 は、 CR^3 またはNであり；

X^3 は、 CR^4 またはNであり；

R^2 は、 $-(CHR^E)_nR^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

R^3 および R^4 は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^C R^D$ 、 $NR^C R^D$ 、 $NR^C OR^D$ 、 $NR^C C(O)R^b$ 、 $NR^C C(O)OR^a$ 、 $NR^C C(O)NR^C R^D$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^C R^D$ 、 $NR^C C(=NR^e)NR^C R^D$ 、 $NR^C S(O)R^b$ 、 $NR^C S(O)_2 R^b$ 、 $NR^C S(O)_2 NR^C R^D$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^C R^D$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^C R^D$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレ

10

20

30

40

50

ンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員のアリール、 $5 \sim 10$ 員のヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $6 \sim 10$ 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび $5 \sim 10$ 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^c および R^d は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、 $4 \sim 6$ 員のヘテロシクロアルキル基もしくは $5 \sim 6$ 員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員のアリール、 $5 \sim 10$ 員のヘテロアリールおよび $4 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員のアリール、 $5 \sim 10$ 員のヘテロアリールおよび $4 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4または5である；

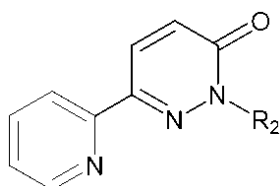
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0012】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I A

【化3】



式 I I A

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ ア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 NR^cOR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノー、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルス

10

20

30

40

50

ルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

によって定義される化合物

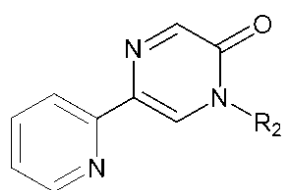
10

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0013】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I B

【化4】



式 I I B

20

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6

30

基によって必要に応じて置換されており；
各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^c R^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されてお

40

り；
 R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレ

50

ン、6～10員のアリーール- $C_{1\sim4}$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリーール- $C_{1\sim4}$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^c および R^d は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリーール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、6～10員のアリーール、5～10員のヘテロアリーールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、6～10員のアリーール、5～10員のヘテロアリーールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、シアノー- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

nは、0、1、2、3、4または5である；

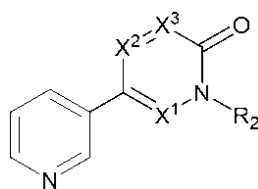
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0014】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I I

【化5】



式 I I I

式中

X^1 は、CHまたはNであり；

X^2 は、 CR^3 またはNであり；

X^3 は、 CR^4 またはNであり；

R^2 は、 $-(CHR^E)_nR^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリーール、4～10員のヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記C₁～₆アルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、C₆～₁₀アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択されるR^B基によって必要に応じて置換されており；

R^Eは、H、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記C₁～₆アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基によって必要に応じて置換されており；

R³およびR⁴は、HおよびC₁～₆アルキルから独立に選択され；

各R^Bは、ハロ、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cOR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^bおよびS(O)₂NR^cR^dから独立に選択され；ここで、前記C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニルおよびC₁～₄ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基で必要に応じて置換されており；

R^CおよびR^Dは、H、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₃～₁₀シクロアルキルーC₁～₄アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキルーC₁～₄アルキレン、6～10員のアリールーC₁～₄アルキレン、5～10員のヘテロアリールーC₁～₄アルキレンから独立に選択され；ここで、前記C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₃～₁₀シクロアルキルーC₁～₄アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキルーC₁～₄アルキレン、6～10員のアリールーC₁～₄アルキレンおよび5～10員のヘテロアリールーC₁～₄アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択されるR⁶基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意のR^CおよびR^Dは、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各R^a、R^b、R^cおよびR^dは、H、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各R^eは、H、CN、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₁～₆アルキルチオ、C₁～₆アルキルスルホニル、C₁～₆アルキルカルボニル、C₁～₆アルキルアミノスルホニル、カルバミル、C₁～₆アルキルカルバミル、ジ(C₁～₆アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、C₁～₆アルキルアミノスルホニルおよびジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各R⁶は、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、シアノーC₁～₃アルキル、HO-C₁～₃アルキル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、ジ(C₁～₆アルキル)アミノ、チオ、C₁～₆アルキルチオ、C₁～₆アルキルス

ルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

によって定義される化合物

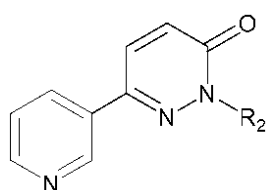
または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

10

【0015】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I I A

【化6】



式 I I I A

20

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6

30

基によって必要に応じて置換されており；
各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^c R^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されてお

40

り；
 R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレ

50

ン、6～10員のアリーール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリーール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^c および R^d は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリーール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリーール、5～10員のヘテロアリーールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリーール、5～10員のヘテロアリーールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノー- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4または5である；

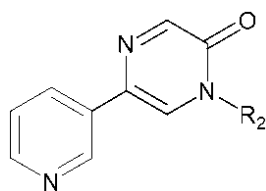
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0016】

いくつかの実施形態において、化合物は、式IIIB

【化7】



式IIIB

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリーール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリーール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリーールは、それぞれ、1、2、3または4つの独

10

20

30

40

50

立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 NR^cOR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されてお

り；
 R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アル

キル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくは N-オキシドが提供される。

【0017】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH_2)_n R^5$ 、 $-(CH(CH_3))_n R^5$ および $-(CH_2CH(NH_2))_n R^5$ からなる群から選択され得る。

10

【0018】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。

【0019】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。ある実施形態において、 R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。

20

【0020】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。ある実施形態において、 R^5 は、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。

30

【0021】

いくつかの実施形態において、 R^C および R^D は、存在する場合、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され得；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン

40

50

および 5 ～ 10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されている。

【0022】

いくつかの実施形態において、各 R^B は、存在する場合、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $NR^c R^d$ からなる群から独立に選択され得る。ある実施形態において、各 R^B は、存在する場合、 $C_1 \sim 3$ アルキルおよび $N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立に選択され得る。

【0023】

いくつかの実施形態において、 n は、0、1 または 2 であり得る。

【0024】

本明細書に記載されている化合物と薬学的に許容され得る賦形剤とを含む薬学的組成物も本明細書において提供される。

【0025】

グルタミン酸興奮毒性を処置または予防することを必要とする被験体において、グルタミン酸興奮毒性を処置または予防するための方法も本明細書において提供される。これらの方法は、有効量の本明細書において提供される化合物を被験体に投与することを含むことができる。

【0026】

E A A T 2 タンパク質発現を増加させることを必要とする細胞または被験体において、E A A T 2 タンパク質発現を増加させるための方法が本明細書においてさらに提供される。これらの方法は、有効量の本明細書において提供される化合物を細胞に接触させることまたは被験体に投与することを含むことができる。

【0027】

N R F 2 経路を活性化させることを必要とする細胞または被験体において、N R F 2 経路を活性化させるための方法が本明細書においてさらに提供される。これらの方法は、有効量の本明細書において提供される化合物を細胞に接触させることまたは被験体に投与することを含むことができる。

【0028】

虚血性脳卒中、てんかんまたは鈍的外傷、擦過傷、裂離、切り傷、断裂、穿刺、穿通、手術による外傷、医原性外傷、脊髄損傷、外傷性脳損傷を含む外傷もしくはこれらの任意の組み合わせを含む外傷；軽度認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、内側側頭葉硬化症、ハンチントン病、エイズ認知症複合、本態性振戦もしくは筋萎縮性側索硬化症 (A L S) を含む慢性神経変性障害；統合失調症、双極性障害もしくは自閉症を含む精神障害；片頭痛、顎関節症、神経障害性疼痛、臓痛もしくは複合性局所疼痛症候群を含む疼痛性障害；アルコール嗜癖、コカイン嗜癖、ヘロイン嗜癖、メタンフェタミン嗜癖もしくはニコチン嗜癖を含む嗜癖；または神経膠芽腫を含む癌；または不安症、抑うつ障害、境界性パーソナリティ障害、注意欠陥多動障害、自殺行動、摂食障害、心的外傷後ストレス症候群、湾岸戦争病および強迫性障害を含む気分障害からなる群から選択される疾患または障害を処置することを必要とする被験体において、前記疾患または障害を処置するための方法も本明細書において提供される。これらの方法は、有効量の本明細書において提供される化合物または薬学的に許容され得るその塩を被験体に投与することを含むことができる。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図 1 A】図 1 A は、化合物 100 の結晶構造を示す。

【図 1 B】図 1 B は、化合物 101 の結晶構造を示す。

【図 2】図 2 A ～ 2 C は、化合物 100 が、野生型マウス中で E A A T 2 発現を増加させ、シナプスの可塑性を強化することを示す。マウスを 40 mg/kg の（または図示されているとおりの）化合物で処置し、処置の 24 時間後に（または記載されているとおりに）、グリオソーム調製のために前脳を採取した。図 2 A：ウェスタンブロットは、E A A

10

20

30

40

50

T2タンパク質レベルの用量依存性増加を示す。図2B：処置後4時間（ 1.54 ± 0.13 ）および24時間（ 1.98 ± 0.19 ）での、化合物処置に応答したEAA T2タンパク質発現の時間依存的倍数増加。EAA T2発現時間経過の定量（フロチリンに対して標準化された； $n = 4$ ／群）。データは、平均±平均値の標準誤差として表され、チューキー事後検定とともに片側分散分析を用いて分析した。 $*P < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 。図2C：化合物処置は、海馬中のCA3-CA1 LTPを増強する。マウスをビヒクルまたは化合物で7日間処置し、LTP記録のために、急性海馬切片を収集した。化合物で処置された動物（10個のスライス、4匹の動物）は、対照動物（11個のスライス、4匹の動物）と比較して、CA3求心性θバースト刺激（TBS）後に、増加したCA1フィールド電位応答を示す。データは、平均±平均値の標準誤差として表され、ボンフェローニ事後検定とともに片側分散分析を用いて分析した。統計的有意性は、 $***p < 0.001$ として表した。

10

【図3】図3は、化合物100での処置に応答した、ビーグル犬の脳内でのEAA T2タンパク質発現の時間依存性増加を示す（ $n = 3$ ／群）。

【図4】図4A～4Gは、中度の疾患段階にあるrTg（tauP301L）4510マウス中での化合物100の有効性を例示する。図4A～4Dは、行動バッテリーの結果を示す（それぞれ、 $n = 27 / 27 / 23 / 27$ ）。化合物処置は、オープンフィールドでの運動亢進（図4A）、Y迷路での短期記憶（図4B）、新規物体認識での再認記憶（図4C）およびT迷路での認知（図4D）を正常化した。図4Eに示されているように、rTg 4510の海馬シナプス後膜肥厚中でのPSD-95発現が著しく低下し（それぞれ、 $n = 5 / 5 / 4 / 4$ ）、シナプスの喪失を示している。rTg 4510マウスでの化合物100処置は、シナプスの完全性を回復した。図4Fに示されているように、海馬の未精製膜調製物（それぞれ、 $n = 5 / 5 / 4 / 4$ ）は、rTg 4510ビヒクル群での増加したEAA T2を明らかにし、これは化合物処置によって部分的に標準化された。図4Gは、海馬の小領域の代表的な免疫組織化学画像を示す（ $n = 4$ 匹の動物／群；3切片／動物以上の平均）。細胞の核をDAPIによって染色した。定量（右）は、MC1を除き（rTg 4510ビヒクルと比較）、対照ビヒクルと比べたパーセント変化である（破線）。対照群は、差を示さなかった。NeuN免疫染色は、rTg 4510マウスのCA1およびDG中での著しい神経変性を実証し、これは、化合物処置によって抑制された。化合物処置は、CA3シナプスの完全性（シナプトフィジン）を維持し、rTg 4510マウスのCA1中での神経原線維濃縮体蓄積（MC1）を著しく低下させた。最後に、両方のrTg 4510群中で、GFAP免疫反応性が著しく増加されたが、化合物処置は神経膠症を低下させた。スケールバー＝ $100 \mu\text{m}$ 。 $*P < 0.05$ 、 $**P < 0.01$ 、 $***P < 0.001$ 。

20

30

【図5】図5A～5Iは、重度の疾患段階にあるrTg（tauP301L）4510マウス中での化合物100の有効性の有効性を例示する。図5A～5Eは、行動バッテリーの結果を示す（それぞれ、 $n = 34 / 21 / 28 / 32$ ）。長期化合物処置は、rTg 4510マウスにおける、Y迷路での改善された認知（図5B）、新規物体認識での再認記憶（図5C）およびバーンズ迷路での空間迷路（図5D、図5E）を維持しながら、動揺様行動の発達を抑制し続けた（図5A）。図5Fに示されているように、rTg 4510海馬シナプス後膜肥厚中でのPSD-95の喪失は頑強であった（ $n = 8$ ／群）；化合物処置は、シナプス変性を著しく低下させ続けた。図5Gおよび5Hは、PFC三者間シナプスの完全性を示す（ $n = 4$ ／群）。4ヶ月での海馬と同様に、rTg 4510 PFCシナプス後膜肥厚は、増加した未精製膜EAA T2発現（図5G）および減少したPSD-95発現（図5H）を示す。化合物100処置は、両表現型を部分的に正常化した。図5Iは、海馬の代表的な免疫組織化学画像を示す（ $n = 4$ ／群）。細胞の核をDAPIによって染色した。定量（右）は、対照ビヒクルと比べたパーセント変化である（破線）。

40

（NeuNによって査定された）神経変性が、rTg 4510ビヒクルマウスのCA1およびDG中で観察されたが、化合物処置は神経細胞の喪失を著しく低下させた。シナプスの完全性（シナプトフィジン）に対して、類似のパターンが観察された。rTg 4510

50

マウスは、C A 1 中で増加した G F A P および I b a 1 を示し、これは、化合物処置によって低減され、部分的に正常化された。スケールバー = 1 0 0 μ m。* P < 0. 0 5、** P < 0. 0 1、*** P < 0. 0 0 1。

【図 6】図 6 A ~ 6 E は、化合物 1 0 0 が、r T g (t a u P 3 0 1 L) 4 5 1 0 マウス中での疾患の進行を修正することを例示する。r T g 4 5 1 0 化合物処置マウスのコホートにおいて、処置を終結し（停止）、3 0 日後に、行動分析（それぞれ、n = 9 / 9 / 6 / 4）、組織収集および長期増強（L T P）を行った。オープンフィールドでの運動亢進（図 6 A）および新規物体認識での認知機能（図 6 B）は、r T g 4 5 1 0 ビヒクル群と比べて、r T g 4 5 1 0 処置停止群中で正常化された状態を保った。図 6 C に示されているように、r T g 4 5 1 0 マウスの海馬シナプス後膜肥厚中での P S D - 9 5 タンパク質発現は、ビヒクル群と比較して、処置停止群において依然として著しくより高い状態を保ち続けた。図 6 D および 6 E は、シェファー側枝経路に沿った C A 3 - C A 1 回路中の海馬の機能的接続性を示す（それぞれ、n = 4 / 1 1 ; 4 / 1 7、3 / 1 0 ; 4 / 1 4 および 2 / 9）。図 6 D は、マウスの 5 つの群全てに対する入力 / 出力曲線を示す。全ての r T g 4 5 1 0 マウスが、対照と比較して、低下したシナプス強度を示す。しかしながら、化合物の停止および継続群の両方が、r T g 4 5 1 0 ビヒクルマウスと比べて、強化されたシナプス強度を示す。図 6 E は、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスが著しく低下した L T P を示したのに対して、化合物処置停止および継続群は対照ビヒクルマウスと区別できない L T P を示したことを示す。注目すべきことに、化合物処置された対照は、対照ビヒクルと比べて、著しく増加された L T P を示した。T B S、 Θ バースト刺激。* P < 0. 0 5、** P < 0. 0 1、*** P < 0. 0 0 1。

【図 7】図 7 A ~ 7 C は、r T g (t a u P 3 0 1 L) 4 5 1 0 マウスにおいて、化合物 1 0 0 が p T a u を低下させ、G S K 3 β を阻害することを示す。図 7 A および 7 B は、全可溶化液（T C L）中およびサルコシル不溶性（P 3）画分中のリン酸化されたタウに対する化合物処置の効果を例示する（n = 4 / 群）。破線は、r T g 4 5 1 0 ビヒクル群中での発現を表す。図 7 A に示されているように、長期化合物 1 0 0 処置は、タウのリン酸化された形態（A T 8 および P H F 1）形態ならびに確認特異的な（M C 1）形態を低下させた。P 3 画分中の全タウの極めて著しい低下およびホスホータウ発現のその後の低下が存在した。図 7 B に示されているように、化合物の単回投薬は、タウリン酸化を著しく低下させた。図 7 C に示されているように、化合物 1 0 0 での処置は、r T g 4 5 1 0 マウス中で、G S K 3 β の S e r 9 でのリン酸化を、処置の 1 時間以内におよそ 2 倍、著しく増加させた（n = 4 / 群）。* P < 0. 0 5、** P < 0. 0 1、*** P < 0. 0 0 1。

【図 8】図 8 A ~ 8 H は、化合物 1 0 0 が湾岸戦争病（G W I）のマウスモデルにおける、気分（図 5 A ~ 5 E）および認知（図 5 F ~ 5 G）障害の発生を抑制することを示す（n = 1 5 ~ 1 8 / 群）。

【図 9】図 9 A ~ 9 H は、化合物 1 0 0 が、湾岸戦争病のマウスモデルにおいて、症候が存在する場合に、気分（図 5 A ~ 5 E）および認知（図 5 F ~ 5 H）障害を改善することを示す（n = 1 5 ~ 1 8 / 群）。

【図 1 0】図 1 0 A ~ 1 0 B は、表記用量での化合物 1 0 1 による毎日の処置の 7 日後または 2 8 日後における、マウス脳中での E A A T 2 タンパク質発現の用量依存的増加を示す。各群に対して n = 6。図 1 0 C は、化合物 1 0 1 処置が、用量依存的な様式で、海馬中の C A 3 - C A 1 長期増強（L T P）を強化することを示す。各群に対して、8 ~ 1 2 のスライス、4 匹の動物。

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 0】

本明細書において提供される化合物は、E A A T 2 を活性化するのに有用であり得、したがって、細胞外グルタミン酸レベルを低下させ、これにより、細胞および組織中のグルタミン酸興奮毒性を低下させる方法において有用であり得、これらの化合物をグルタミン酸興奮毒性と関連する症状（例えば、虚血性脳卒中、てんかんおよび外傷などの急性神経

症状ならびにアルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの慢性成人発症型神経変性障害）を処置または予防する上で治療的に有用とする。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される化合物は、うつ病を処置または予防する上で治療的に有用であり得る。

【0031】

定義

別段の定義が為されていなければ、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本発明において使用するために方法および材料が本明細書に記載されているが、本分野において公知の他の適切な方法および材料も使用することができる。これらの材料、方法および実施例は例示に過ぎず、限定を意図するものではない。本明細書に言及されている全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリおよびその他の参考文献は、それらの全体が参照により組み込まれる。抵触が生じる場合には、定義を含む本明細書が優越する。

10

【0032】

本明細書中の様々な箇所において、二価の連結置換基が記載されている。構造が明らかに連結基を必要とする場合には、その基に対して列記されたマーカッシュ変数は連結基であると理解される。

【0033】

n が整数である「 n 員の」という用語は、典型的には、環形成原子の数が n である部分中の環形成原子の数を記載する。例えば、ピペリジニルは、6員のヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5員のヘテロアリール環の例であり、ピリジルは、6員のヘテロアリール環の例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンは、10員のシクロアルキル基の例である。

20

【0034】

本明細書において使用される「必要に応じて置換された」という用語は、置換されていないかまたは置換されていることを意味する。本明細書において使用される「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられていることを意味する。ある原子での置換は原子価によって制約されることが理解されるべきである。

【0035】

定義を通じて、「 $C_{n \sim m}$ 」という用語は、端点を含む範囲を示し、 n および m は整数であり、炭素の数を示す。例として、 $C_{1 \sim 4}$ 、 $C_{1 \sim 6}$ などが挙げられる。

30

【0036】

本明細書において使用される「 $C_{n \sim m}$ アルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせられて使用され、 $n \sim m$ 個の炭素を有する直鎖または分岐であり得る飽和炭化水素基を表す。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、イソブチル、 sec -ブチルなどの化学基；2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピルなどのより高級な相同体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、1~3個の炭素原子または1~2個の炭素原子を含有する。

40

【0037】

本明細書において使用される「 $C_{n \sim m}$ アルケニル」は、1またはそれより多くの二重炭素-炭素結合を有し、 $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を表す。アルケニル基の例としては、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、 sec -ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルケニル部分は、2~6個、2~4個または2~3個の炭素原子を含有する。

【0038】

本明細書において使用される「 $C_{n \sim m}$ アルキニル」は、1またはそれより多くの三重炭素-炭素結合を有し、 $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を表す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが挙げられるが、これ

50

らに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキニル部分は、2～6個、2～4個または2～3個の炭素原子を含有する。

【0039】

本明細書において使用される「 $C_n \sim m$ アルキレン」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせられて使用され、 $n \sim m$ 個の炭素を有する二価のアルキル連結基を表す。アルキレン基の例としては、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチルプロパン-1, 3-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキレン部分は、2～6個、2～4個、2～3個、1～6個、1～4個または1～2個の炭素原子を含有する。

10

【0040】

本明細書において使用される「 $C_n \sim m$ アルコキシ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせられて使用され、式-O-アルキルの基を表し、ここで、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素を有する。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ）、tert-ブトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0041】

本明細書において使用される「 $C_n \sim m$ アルキルアミノ」という用語は、式-NH（アルキル）の基を表し、ここで、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

20

【0042】

本明細書において使用される「 $C_n \sim m$ アルコシカルボニル」という用語は、式-C（O）O-アルキルの基を表し、ここで、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0043】

本明細書において使用される「 $C_n \sim m$ アルキルカルボニル」という用語は、式-C（O）-アルキルの基を表し、ここで、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0044】

本明細書において使用される「 $C_n \sim m$ アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式-NHC（O）-アルキルの基を表し、ここで、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0045】

本明細書において使用される「 $C_n \sim m$ アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS（O）₂-アルキルの基を表し、ここで、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

40

【0046】

本明細書において使用される「アミノスルホニル」という用語は、式-S（O）₂NH₂の基を表す。

【0047】

本明細書において使用される「 $C_n \sim m$ アルキルアミノスルホニル」という用語は、式-S（O）₂NH（アルキル）の基を表し、ここで、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

50

【0048】

本明細書において使用される「ジ(C_n～_mアルキル)アミノスルホニル」という用語は、式-S(O)₂N(アルキル)₂の基を表し、ここで、各アルキル基は独立にn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立に、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0049】

本明細書において使用される「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS(O)₂NH₂の基を表す。

【0050】

本明細書において使用される「C_n～_mアルキルアミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS(O)₂NH(アルキル)の基を表し、ここで、アルキル基はn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

10

【0051】

本明細書において使用される「ジ(C_n～_mアルキル)アミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS(O)₂N(アルキル)₂の基を表し、ここで、各アルキル基は独立にn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立に、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0052】

本明細書において使用される「アミノカルボニルアミノ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせられて使用され、式-NHC(O)NH₂の基を表す。

20

【0053】

本明細書において使用される「C_n～_mアルキルアミノカルボニルアミノ」という用語は、式-NHC(O)NH(アルキル)の基を表し、ここで、アルキル基はn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0054】

本明細書において使用される「ジ(C_n～_mアルキル)アミノカルボニルアミノ」という用語は、式-NHC(O)N(アルキル)₂の基を表し、ここで、各アルキル基は独立にn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立に、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0055】

本明細書において使用される「C_n～_mアルキルカルバミル」という用語は、式-C(O)-NH(アルキル)の基を表し、ここで、アルキル基はn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0056】

本明細書において使用される「チオ」という用語は、式-SHの基を表す。

【0057】

本明細書において使用される「C_n～_mアルキルスルフィニル」という用語は、式-S(O)-アルキルの基を表し、ここで、アルキル基はn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

40

【0058】

本明細書において使用される「C_n～_mアルキルスルホニル」という用語は、式-S(O)₂-アルキルの基を表し、ここで、アルキル基はn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0059】

本明細書において使用される「アミノ」という用語は、式-NH₂の基を表す。

50

【0060】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせられて使用され、（例えば、2、3または4つの縮合環を有する）単環式または多環式であり得る芳香族炭化水素基を表す。「 $C_{n \sim m}$ アリール」という用語は、 $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を表す。アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、アリール基は、6～約20個の炭素原子、6～約15個の炭素原子または6～約10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は、置換されたまたは置換されていないフェニルである。

【0061】

本明細書において使用される「カルバミル」という用語は、式 $-C(O)NH_2$ の基を表す。

【0062】

本明細書において使用される「カルボニル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせられて使用され、 $C(O)$ とも記述され得る $-C(=O)-$ 基を表す。

【0063】

本明細書において使用される「ジ($C_{n \sim m}$ アルキル)アミノ」という用語は、式 $-N(アルキル)_2$ の基を表し、ここで、2つのアルキル基はそれぞれ、独立に $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立に、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0064】

本明細書において使用される「ジ($C_{n \sim m}$ アルキル)カルバミル」という用語は、式 $-C(O)N(アルキル)_2$ の基を表し、ここで、2つのアルキル基はそれぞれ、独立に $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立に、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0065】

本明細書において使用される「ハロ」という用語は、F、Cl、BrまたはIを表す。いくつかの実施形態において、ハロはF、ClまたはBrである。いくつかの実施形態において、ハロはFまたはClである。

【0066】

本明細書において使用される「 $C_{n \sim m}$ ハロアルコキシ」は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する式 $-O-$ ハロアルキルの基を表す。ハロアルコキシ基の例は、 OCF_3 である。いくつかの実施形態において、ハロアルコキシ基はフッ素化されているのみである。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0067】

本明細書において使用される「 $C_{n \sim m}$ ハロアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせられて使用され、同一であり得るまたは異なり得る1個のハロゲン原子～ $2s+1$ 個のハロゲン原子を有するアルキル基を表し、ここで、「s」はアルキル基中の炭素原子の数であり、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基はフッ素化されているのみである。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子を有する。

【0068】

本明細書において使用される「シクロアルキル」は、環化されたアルキルおよび／またはアルケニル基を含む非芳香族環状炭化水素を表す。シクロアルキル基には、（例えば、2、3または4つの縮合環を有する）単環式または多環式の基およびスピロ環が含まれ得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9または10個の環形成炭素($C_{3 \sim 10}$)を有することができる。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィド（例えば、 $C(O)$ または $C(S)$ ）によって必要に応じて置換されることができる。シクロアルキル基には、シクロアルキリデンも含まれる。シクロアルキル基の例と

10

20

30

40

50

しては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル (n o r c a r n y l) などが挙げられる。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはアダマンチルである。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、6～10個の環形成炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、シクロアルキルはアダマンチルである。シクロアルキル環に縮合された（すなわち、シクロアルキル環と結合を共有する）1またはそれより多くの芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンのベンゾまたはチエニル誘導体などもシクロアルキルの定義に含まれる。縮合芳香環を含有するシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を通じて付着されることができる。

10

【0069】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素および窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する単環式または多環式芳香族複素環を表す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール環は、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール部分中の任意の環形成NはN-オキシドであり得る。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、5～10個の環原子ならびに窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、5～6個の環原子ならびに窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1または2個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、5員または6員のヘテロアリール環である。5員のヘテロアリール環は、5つの環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1またはそれより多くの（例えば、1、2または3個の）環原子がN、OおよびSから独立に選択される。例示的な5員環ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリルおよび1, 3, 4-オキサジアゾリルである。6員のヘテロアリール環は、6つの環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1またはそれより多くの（例えば、1、2または3個の）環原子がN、OおよびSから独立に選択される。例示的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。

20

30

【0070】

本明細書において使用される「ヘテロシクロアルキル」は、O、NまたはSから選択される1またはそれより多くの環形成ヘテロ原子を有する非芳香族単環式または多環式複素環を表す。単環式の4員、5員、6員および7員のヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキルに含まれる。ヘテロシクロアルキル基には、スピロ環も含まれ得る。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジン-2-オン、1, 3-イソオキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロフラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ペペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンザザペン (b e n z a z a p e n e) などが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、オキソまたはスルフィド（例えば、C(O)、S(O)、C(S)またはS(O)₂など）によって必要に応じて置換されることができる。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を通じて付着されることができる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は0～3個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は0～2個の二重結合を含有する。シクロアルキル環に縮合された（すなわち、シクロアルキル環と結合を共有する）1また

40

50

はそれより多くの芳香環を有する部分、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンのベンゾまたはチエニル誘導体などもヘテロシクロアルキルの定義に含まれる。縮合芳香環を含有するヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を通じて付着されることができる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素または硫黄から独立に選択される4～10、4～7または4～6個の環原子を有し、および1またはそれより多くの酸化された環員を有する。

【0071】

ある場所において、定義または実施形態は、特異的な環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）を表す。別段の指示がなければ、これらの環は、原子の原子価を超えない限り、任意の環員に付着されることができる。例えば、アゼチジン環は環の任意の位置に付着され得るのに対して、ピリジン-3-イル環は3位において付着される。

10

【0072】

本明細書において使用される「化合物」という用語には、図示されている構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体および同位体が含まれるものとする。1つの特定の互変異性体形態として名前または構造によって本明細書において特定される化合物は、別段の明記がなければ、その他の互変異性形態を含むことが意図される。

【0073】

本明細書において提供される化合物は、互変異性形態も含む。互変異性形態は、同時に起こるプロトン転位とともに、単結合を隣接する二重結合と交換することによって生じる。互変異性形態には、同じ実験式および総電荷を有する異性体プロトン付加状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。プロトトロピック互変異性体の例としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対およびプロトンが複素環系の2またはそれより多い位置を占めることができる環状形態、例えば、1Hおよび3H-イミダゾール、1H-2H-および4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドールならびに1H-2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性形態は平衡状態であり得、または適切な置換によって1つの形態へ立体的に固定され得る。

20

【0074】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、1またはそれより多くの不斉中心を含有することができ、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、鏡像異性体的に濃縮された混合物、単一の鏡像異性体、個別のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物（例えば、R-）および（S-）鏡像異性体、ジアステレオマー、（D）-異性体、（L）-異性体、（+）（右旋性）形態、（-）（左旋性）形態、これらのラセミ混合物およびこれらのその他の混合物を含む）として生じることができる。さらなる不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基中に存在することができる。これらの化合物の全てのこのような異性体形態の他、その混合物が本記載中に明示的に含まれる。本明細書に記載されている化合物は、特定の結合について結合の回転が制約されている結合も含有することができまたはさらに含有することができ、例えば、制約は、環または二重結合（例えば、炭素-炭素結合、アミド結合などの炭素-窒素結合）の存在から生じる。したがって、全てのシス/トランスおよびE/Z異性体および回転異性体が、本記載中に明示的に含まれる。別段の言及または記載がなければ、化合物の化学的表記は、その化合物の全ての可能な立体化学的異性体形態の混合物を包含する。

30

40

【0075】

光学的異性体は、当業者に公知の標準的な手順によって、純粋な形態で取得することができ、ジアステレオマー塩形成、速度論的分割および不斉合成が含まれるが、これらに限定されない。例えば、Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereoche*

50

mistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, N Y, 1962); 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)を参照し、これらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載されている化合物は、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーを含むがこれらに限定されない、当業者に公知の標準的な分離手順によって純粋な形態で得ることができる全ての可能な位置異性体およびそれらの混合物を含むことも理解される。

【0076】

10

特に定義されていなければ、本明細書において提供される化合物は、中間体または最終化合物中に存在する原子の全ての同位体も含むことができる。同位体は、同じ原子数を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。別段の記載がなければ、原子が同位体または放射性同位体（例えば、重水素、 $[^1\text{H}]$ 、 $[^{13}\text{C}]$ 、 $[^{18}\text{F}]$ ）として表記されている場合、その原子は、その同位体または放射性同位体の自然の存在量より少なくとも多い量でその同位体または放射性同位体を含むことが理解される。例えば、原子が「D」または「重水素」と表記されている場合、その位置は、0.015%である重水素の自然の存在量より少なくとも3000倍の存在量で重水素を有する（すなわち、少なくとも45%の重水素の組み込み）ことが理解される。

【0077】

20

全ての化合物および薬学的に許容され得るそれらの塩は、水および溶媒などの他の物質とともに見出すことができ（例えば、水和物および溶媒和物）、または単離されることができる。

【0078】

いくつかの実施形態において、化合物の調製は、例えば、所望の反応の触媒または酸付加塩などの塩形態の形成に影響を与えるために、酸または塩基の添加を伴うことができる。

【0079】

酸の例は、無機酸または有機酸であり得、強酸および弱酸が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、4-ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロ酢酸および硝酸が挙げられる。いくつかの弱酸としては、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、安息香酸、酒石酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸およびデカン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0080】

塩基の例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび重炭酸ナトリウムが挙げられる。いくつかの強塩基の例としては、水酸化物、アルコキシド、金属アミド、金属水素化物、金属ジアルキルアミドおよびアリアルアミンが挙げられるが、これらに限定されず、アルコキシドとしては、メチル、エチルおよびt-ブチルオキシドのリチウム、ナトリウムおよびカリウム塩が挙げられ；金属アミドとしては、ナトリウムアミド、カリウムアミドおよびリチウムアミドが挙げられ；金属水素化物としては、水素化ナトリウム、水素化カリウムおよび水素化リチウムが挙げられ；金属ジアルキルアミドとしては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、トリメチルシリルおよびシクロヘキシル置換されたアミドのリチウム、ナトリウムおよびカリウム塩が挙げられる。

40

【0081】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される化合物またはそれらの塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離された」によって、その中で化合物が形成または検出された環境から、化合物が少なくとも部分的にまたは実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離には、例えば、本明細書において提供される化合物が濃縮さ

50

れた組成物が含まれ得る。実質的な分離には、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%または少なくとも99重量%の本明細書において提供される化合物またはそれらの塩を含有する組成物が含まれ得る。化合物およびその塩を単離するための方法は、本分野において日常的である。

【0082】

本明細書において使用される「周囲温度」および「室温」または「rt」という表現は本分野において理解されており、概ね反応がその中で実施されている部屋の温度、例えば約20℃～約30℃の温度である温度、例えば、反応温度を一般に表す。

【0083】

「薬学的に許容され得る」という用語は、本明細書において、合理的な便益／リスク比と相応して、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答またはその他の問題もしくは合併症なしに、健全な医学的判断の範疇でヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、物質、組成物および／または剤形を表すために使用される。

【0084】

本出願は、本明細書に記載されている化合物の薬学的に許容され得る塩も含む。本明細書において使用される「薬学的に許容され得る塩」は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が修飾されている開示された化合物の誘導体を表す。薬学的に許容され得る塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本出願の薬学的に許容され得る塩には、例えば、無毒の無機酸または有機酸から形成された親化合物の慣用の無毒な塩が含まれる。本出願の薬学的に許容され得る塩は、慣用の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、水中もしくは有機溶媒中でまたは2つの混合物中で、これらの化合物の遊離の酸または塩基形態を化学量論的量の適切な塩基もしくは酸と反応させることによって調製することができ、一般的には、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたはブタノール）またはアセトニトリル（MeCN）のような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見出される。塩形態を調製するための慣用の方法は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, 2002に記載されている。

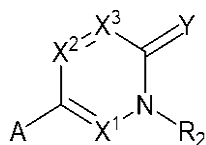
【0085】

E A A T 2 活性化因子

【0086】

本明細書においては、式 I

【化 8】



式 I

式中

Yは、O、SまたはNR¹であり；

X¹は、CHまたはNであり；

X²は、CR³またはNであり；

X³は、CR⁴またはNであり；

10

20

30

40

50

Aは、6～10員のアリーールおよび5～10員のヘテロアリーールからなる群から選択され、これらの各々が、1、2、3または4つの独立に選択されるR^A基によって必要に応じて置換されており；

R¹は、HおよびC₁～6アルキルから選択され；

R²は、—(CHR^E)_nR⁵であり；

R⁵は、OR^C、NR^CR^D、C(O)NR^CR^D、C(O)OR^C、H、C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリーール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、前記C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリーール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリーールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択されるR^B基によって必要に応じて置換されており；

R^Eは、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記C₁～6アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基によって必要に応じて置換されており；

R³およびR⁴は、HおよびC₁～6アルキルから独立に選択され；

各R^AおよびR^Bは、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cOR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^bおよびS(O)₂NR^cR^dから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニルおよびC₁～4ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基で必要に応じて置換されており；

R^CおよびR^Dは、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリーール、5～10員のヘテロアリーール、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₃～10シクロアルキル—C₁～4アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル—C₁～4アルキレン、6～10員のアリーール—C₁～4アルキレン、5～10員のヘテロアリーール—C₁～4アルキレンから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリーール、5～10員のヘテロアリーール、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₃～10シクロアルキル—C₁～4アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル—C₁～4アルキレン、6～10員のアリーール—C₁～4アルキレンおよび5～10員のヘテロアリーール—C₁～4アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択されるR⁶基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意のR^CおよびR^Dは、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリーール基を形成し；

各R^a、R^b、R^cおよびR^dは、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリーール、5～10員のヘテロアリーールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員のアリーール、5～10員のヘテロアリーールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択されるR⁶基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各R^eは、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミ

ノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノー- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0087】

いくつかの実施形態において、A は、非置換であることができるまたは 1、2、3 もしくは 4 つの独立に選択される R^A 基によって置換されることができるフェニルであり得る。他の実施形態において、A は、非置換であることができるまたは 1、2、3 もしくは 4 つの独立に選択される R^A 基によって置換されることができる 5～10 員のヘテロアリールであり得る。ある実施形態において、A は、置換されていない 5～6 員のヘテロアリールであり得る。ある実施形態において、A は、置換されていないピリジルであり得る。ある実施形態において、A は、置換されていない 2-ピリジルおよび置換されていない 3-ピリジルからなる群から選択され得る。ある実施形態において、A は、置換されていない 2-ピリジルであり得る。ある実施形態において、A は、置換されていない 3-ピリジルであり得る。

【0088】

いくつかの実施形態において、Y は O であり得る。

【0089】

いくつかの実施形態において、 X^1 、 X^2 および X^3 の 1 つは N である。例えば、いくつかの実施形態において、 X^1 は N であり、 X^2 は CR^3 であり、 X^3 は CR^4 である。他の実施形態において、 X^1 は CH であり、 X^2 は N であり、 X^3 は CR^4 である。

【0090】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、存在する場合、H である。

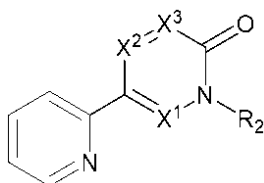
【0091】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、存在する場合、H である。

【0092】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I

【化 9】



式 I I

式中

X^1 は、CH または N であり；

10

20

30

40

50

X^2 は、 CR^3 または N であり；

X^3 は、 CR^4 または N であり；

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

R^3 および R^4 は、 H および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^C R^D$ 、 $NR^C R^D$ 、 $NR^C OR^D$ 、 $NR^C C(O)R^b$ 、 $NR^C C(O)OR^a$ 、 $NR^C C(O)NR^C R^D$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^C R^D$ 、 $NR^C C(=NR^e)NR^C R^D$ 、 $NR^C S(O)R^b$ 、 $NR^C S(O)_2 R^b$ 、 $NR^C S(O)_2 NR^C R^D$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^C R^D$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^C R^D$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一の N 原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記 N 原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、 H 、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キル) アミノスルホニルから独立に選択され;

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され;

n は、0、1、2、3、4 または 5 である;

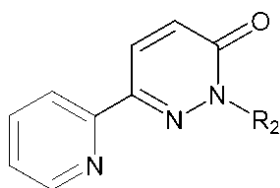
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0093】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I A

【化10】



式 I I A

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり;

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4~10員のヘテロシクロアルキルおよび5~10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4~10員のヘテロシクロアルキルおよび5~10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており;

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており;

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^c R^d$ から独立に選択され; ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており;

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6~10員のアリール、5~10員のヘテロアリール、4~10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4~10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6~1

10

20

30

40

50

0 員のアリーール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10 員のヘテロアリーール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリーール、5～10 員のヘテロアリーール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10 員のアリーール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10 員のヘテロアリーール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一の N 原子に結合された任意の R^c および R^d は、それらに結合されている前記 N 原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6 員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6 員のヘテロアリーール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリーール、5～10 員のヘテロアリーールおよび4～10 員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリーール、5～10 員のヘテロアリーールおよび4～10 員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノー- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4または5である；

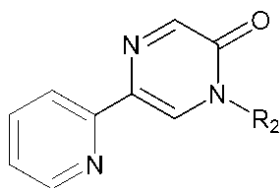
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0094】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I B

【化 11】



式 I I B

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

10

20

30

40

50

R^5 は、 OR^c 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^c$ 、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^b 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 NR^cOR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一の N 原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記 N 原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、 H 、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

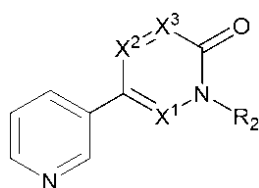
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくは N-オキシドが提供される。

【0095】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I I

【化 1 2】



式 I I I

式中

X^1 は、CH または N であり；

X^2 は、 CR^3 または N であり；

X^3 は、 CR^4 または N であり；

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

R^3 および R^4 は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^c R^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～1

10

20

30

40

50

0 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一の N 原子に結合された任意の R^c および R^d は、それらに結合されている前記 N 原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6 員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6 員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～10 員のヘテロアリールおよび4～10 員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～10 員のヘテロアリールおよび4～10 員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノー- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4または5である；

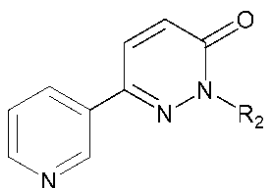
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0096】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I I A

【化13】



式 I I I A

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

10

20

30

40

50

R^5 は、 OR^c 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^c$ 、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^b 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 NR^cOR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一の N 原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記 N 原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、 H 、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

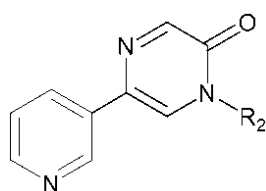
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくは N-オキシドが提供される。

【0097】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I I B

【化 14】



式 I I I B

式中

R^2 は、 $-(CHR^E)_n R^5$ であり；

R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3 または 4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されており；

R^E は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3 または 4つの独立に選択される R^6 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^B は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ および $S(O)_2 NR^c R^d$ から独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、1、2、3 または 4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロ

10

20

30

40

50

アルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび5～10員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールおよび4～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3または4つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

各 R^e は、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立に選択され；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

nは、0、1、2、3、4または5である；

によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0098】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH_2)_n R^5$ 、 $-(CH(CH_3))_n R^5$ および $-(CH_2CH(NH_2))_n R^5$ からなる群から選択され得る。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH_2)_n R^5$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH(CH_3))_n R^5$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-(CH_2CH(NH_2))_n R^5$ である。いくつかの実施形態において、nは、0、1または2である。いくつかの実施形態において、nは、0である。いくつかの実施形態において、nは、1である。いくつかの実施形態において、nは、2である。

【0099】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3または4つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。

【0100】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。ある実施形態において、 R^5 は、 OR^C 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。

10

【0101】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～10 員のヘテロアリールは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。ある実施形態において、 R^5 は、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、4～6 員のヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。

20

【0102】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、フェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキサゾリル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ペペリジニル、ペペリジノニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ベンゾイミダゾリルおよびキノリニルからなる群から選択され得、ここで、前記フェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキサゾリル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ペペリジニル、ペペリジノニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ベンゾイミダゾリルおよびキノリニルは、それぞれ、1 または 2 の独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。

30

【0103】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され得、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^B 基によって必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素であり得る。いくつかの実施形態において、 R^5 は、1 またはそれより多くのハロゲン（例えば、フッ素）によって必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基であり得る。ある実施形態において、 R^5 は、トリフルオロメチル基であり得る。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^C および R^D は、存在する場合、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され得；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン

40

50

および 5～10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3 または 4 つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されている。

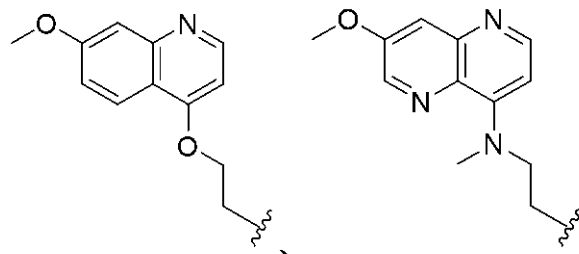
【0105】

いくつかの実施形態において、各 R^B は、存在する場合、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $NR^C R^D$ からなる群から独立に選択され得る。ある実施形態において、各 R^B は、存在する場合、 $C_1 \sim 3$ アルキルおよび $N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立に選択され得る。

【0106】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、以下に示されている基の 1 つではない。

【化 15】



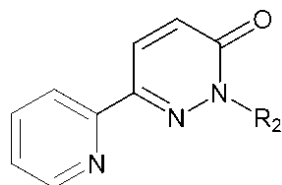
10

【0107】

特定の実施形態において、化合物は、以下の式

20

【化 16】



式中

R^2 は、 $-(CH_2)_n NR^C R^D$ であり；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、6～10 員のアリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、4～10 員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、6～10 員のアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび 5～10 員のヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、それぞれ、1、2、3 もしくは 4 つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

40

同一の N 原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記 N 原子とともに、1、2 もしくは 3 つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6 員のヘテロシクロアルキル基もしくは 5～6 員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim$

50

₆ アルコキシカルボニル、C₁ ~ ₆ アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ ₆ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁ ~ ₆ アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ ~ ₆ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁ ~ ₆ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C₁ ~ ₆ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁ ~ ₆ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ (C₁ ~ ₆ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

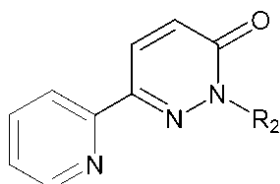
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくは N-オキシドが提供される。

【0108】

特定の実施形態において、化合物は、以下の式

【化17】



式中

R² は、- (CH₂)_n NR^C R^D であり；

R^C および R^D は、H、C₁ ~ ₆ アルキル、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、C₃ ~ ₁₀ シクロアルキル、6 ~ ₁₀ 員のアリール、5 ~ ₁₀ 員のヘテロアリール、4 ~ ₁₀ 員のヘテロシクロアルキル、C₃ ~ ₁₀ シクロアルキル-C₁ ~ ₄ アルキレン、4 ~ ₁₀ 員のヘテロシクロアルキル-C₁ ~ ₄ アルキレン、6 ~ ₁₀ 員のアリール-C₁ ~ ₄ アルキレン、5 ~ ₁₀ 員のヘテロアリール-C₁ ~ ₄ アルキレンから独立に選択され；ここで、前記 C₁ ~ ₆ アルキル、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、C₃ ~ ₁₀ シクロアルキル、6 ~ ₁₀ 員のアリール、5 ~ ₁₀ 員のヘテロアリール、4 ~ ₁₀ 員のヘテロシクロアルキル、C₃ ~ ₁₀ シクロアルキル-C₁ ~ ₄ アルキレン、4 ~ ₁₀ 員のヘテロシクロアルキル-C₁ ~ ₄ アルキレン、6 ~ ₁₀ 員のアリール-C₁ ~ ₄ アルキレンおよび 5 ~ ₁₀ 員のヘテロアリール-C₁ ~ ₄ アルキレンは、それぞれ、1、2、3 もしくは 4 つの独立に選択される R⁶ 基で必要に応じて置換されており；または

同一の N 原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記 N 原子とともに、1、2 もしくは 3 つの独立に選択される R⁶ 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル基もしくは 5 ~ 6 員のヘテロアリール基を形成し；

各 R⁶ は、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁ ~ ₆ アルキル、C₂ ~ ₆ アルケニル、C₂ ~ ₆ アルキニル、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、C₁ ~ ₆ アルコキシ、C₁ ~ ₆ ハロアルコキシ、シアノ-C₁ ~ ₃ アルキル、HO-C₁ ~ ₃ アルキル、アミノ、C₁ ~ ₆ アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ ₆ アルキル) アミノ、チオ、C₁ ~ ₆ アルキルチオ、C₁ ~ ₆ アルキルスルフィニル、C₁ ~ ₆ アルキルスルホニル、カルバミル、C₁ ~ ₆ アルキルカルバミル、ジ (C₁ ~ ₆ アルキル) カルバミル、カルボキシ、C₁ ~ ₆ アルキルカルボニル、C₁ ~ ₆ アルコキシカルボニル、C₁ ~ ₆ アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ ₆ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁ ~ ₆ アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ ~ ₆ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁ ~ ₆ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C₁ ~ ₆ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁ ~ ₆ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ (C₁ ~ ₆ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

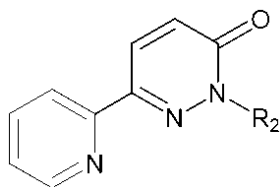
n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくは N-オキシドが提供される。

【0109】

特定の実施形態において、化合物は、以下の式
【化 1 8】



式中

R^2 は、 $-(CH_2)_nNR^C R^D$ であり；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、6～10員のアリールおよび5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

10

同一のN原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基でそれぞれ必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基もしくは5～6員のヘテロアリール基を形成し；

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

20

n は、0、1、2、3、4または5である；

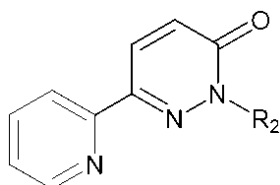
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

30

【0110】

特定の実施形態において、化合物は、以下の式
【化 1 9】



式中

R^2 は、 $-(CH_2)_nNR^C R^D$ であり；

R^C および R^D は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立に選択され；ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3もしくは4つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換されており；または

同一のN原子に結合された任意の R^C および R^D は、それらに結合されている前記N原子とともに、1、2もしくは3つの独立に選択される R^6 基で必要に応じて置換された、4～6員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

40

各 R^6 は、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 C_2

50

~ 6 アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択され；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である；

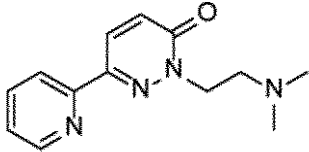
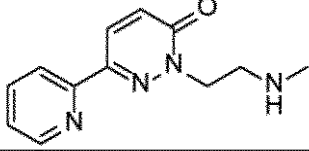
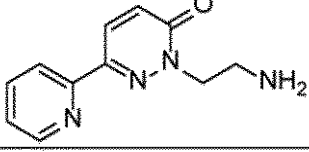
によって定義される化合物

または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはN-オキシドが提供される。

【0111】

化合物の例が、以下に示されている。

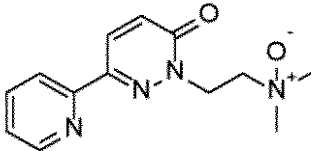
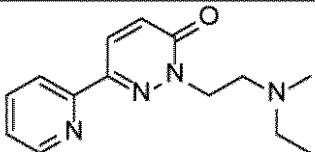
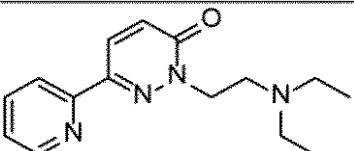
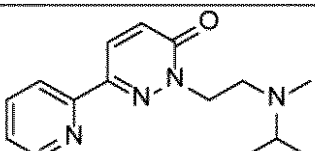
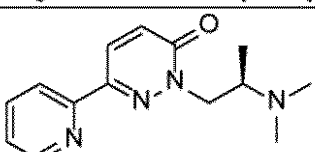
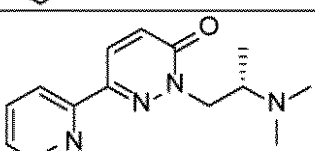
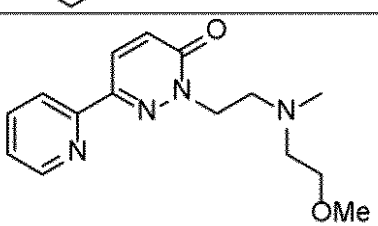
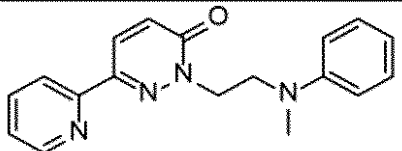
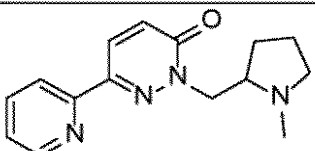
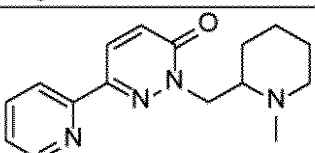
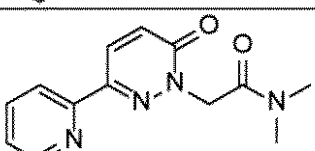
【表 1】

化合物	構造
100	
101	
102	

20

30

【表 2】

103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

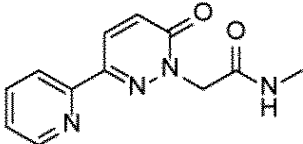
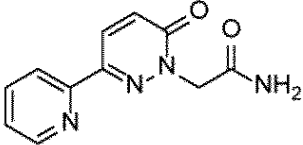
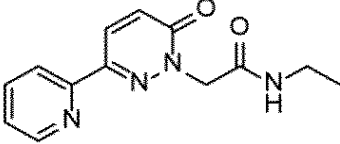
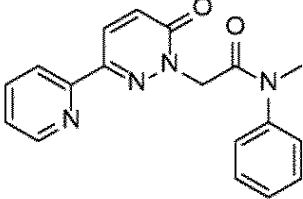
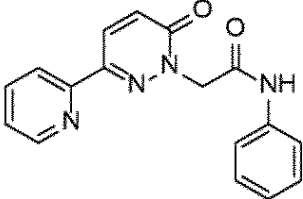
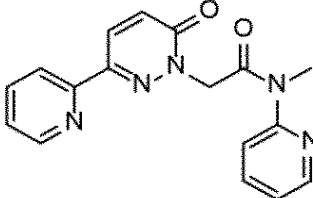
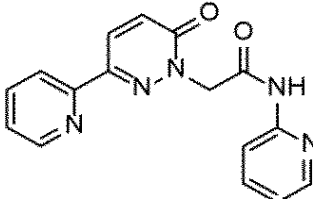
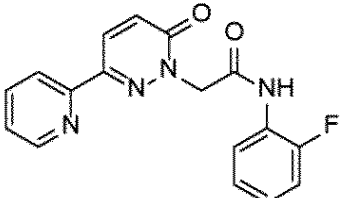
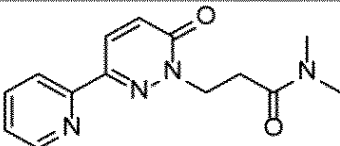
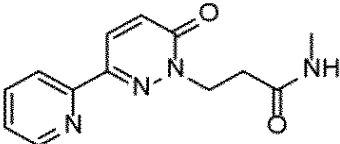
10

20

30

40

【表 3】

114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

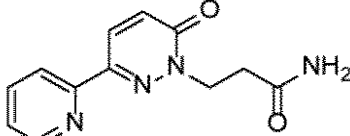
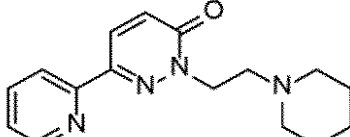
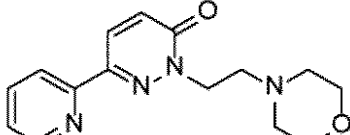
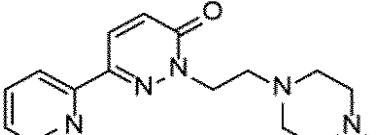
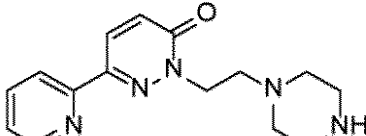
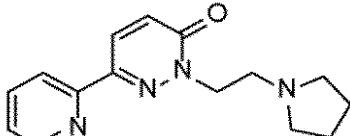
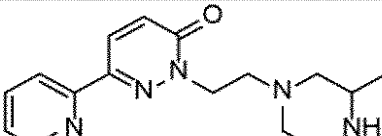
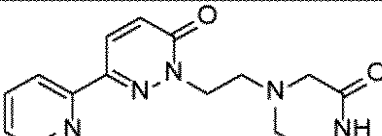
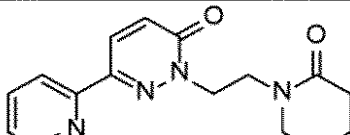
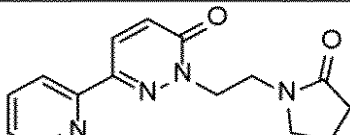
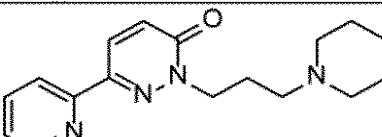
10

20

30

40

【表 4】

124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

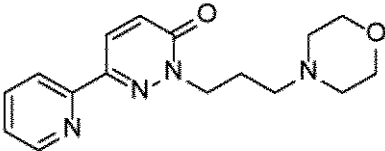
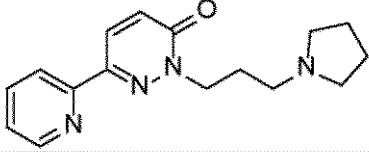
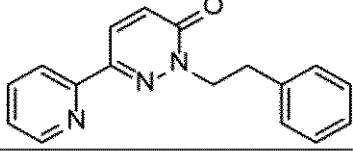
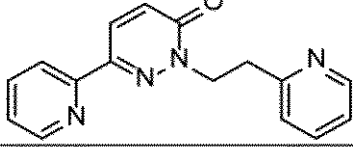
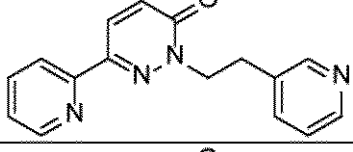
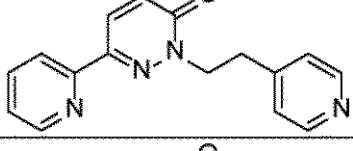
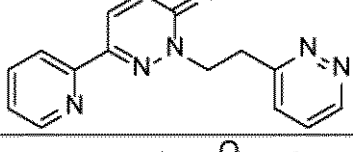
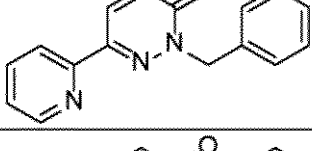
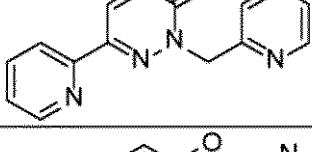
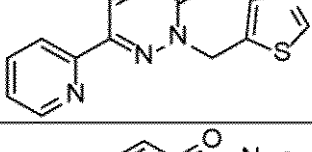
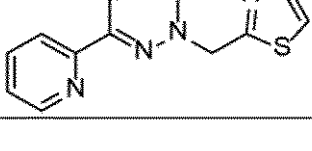
10

20

30

40

【表 5】

135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

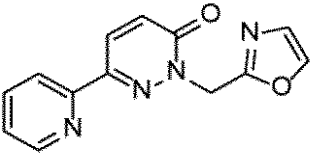
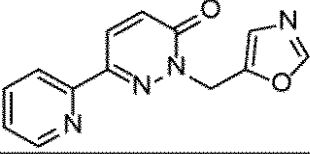
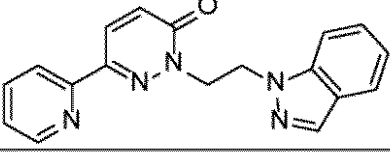
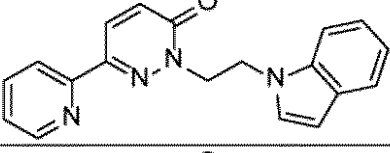
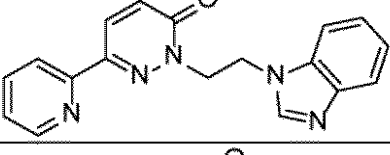
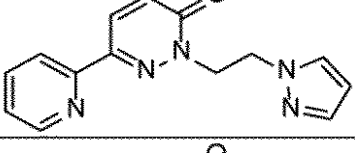
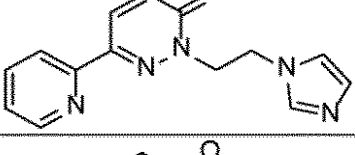
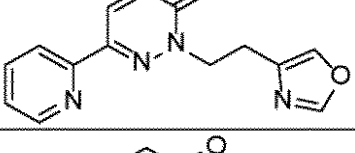
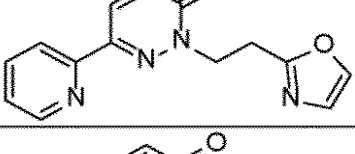
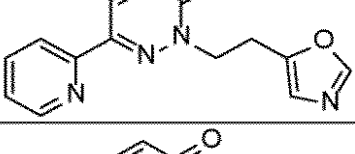
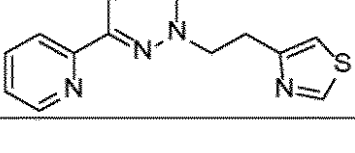
10

20

30

40

【表 6】

146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

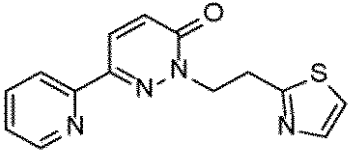
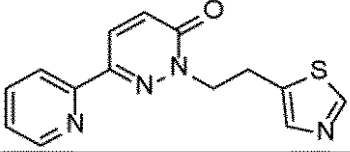
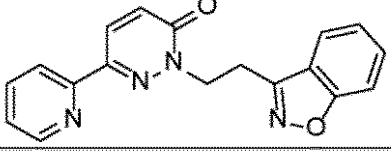
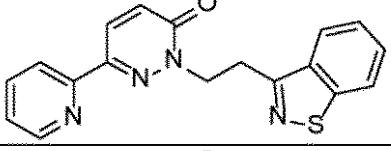
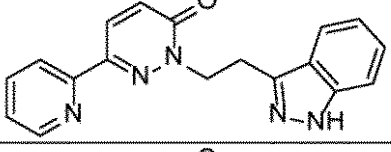
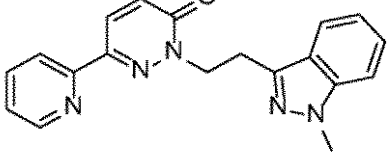
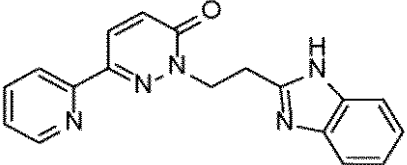
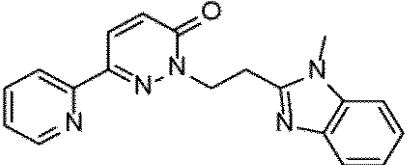
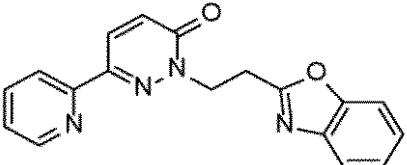
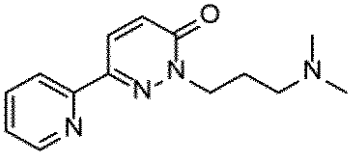
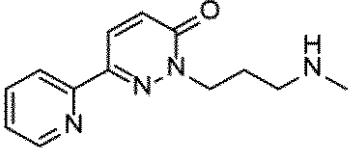
10

20

30

40

【表 7】

157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

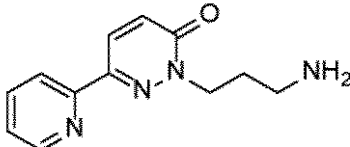
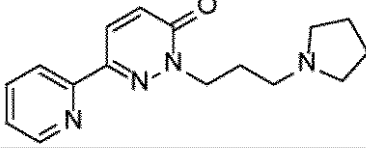
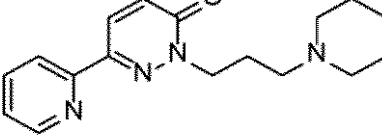
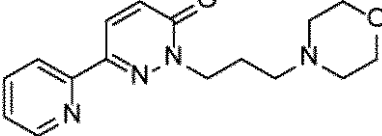
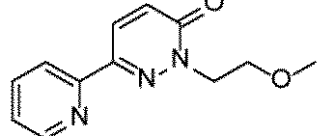
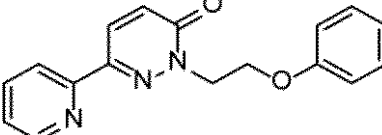
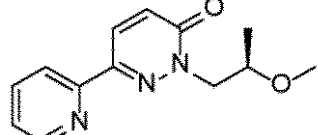
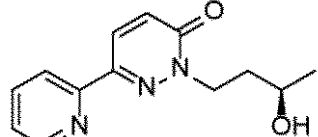
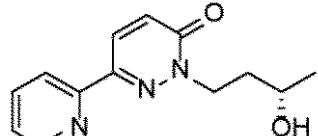
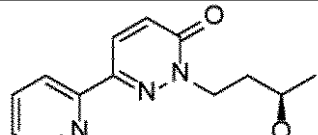
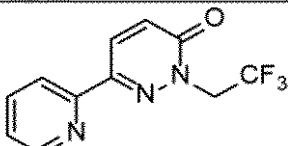
10

20

30

40

【表 8】

168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

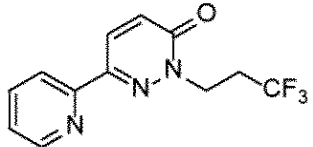
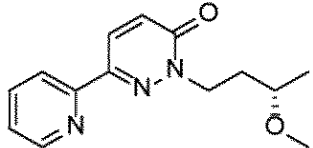
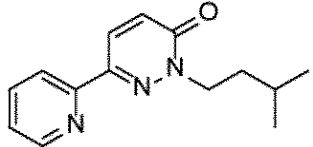
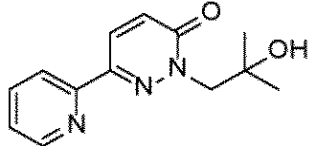
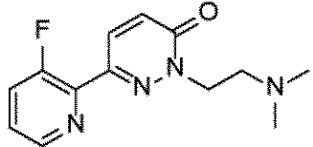
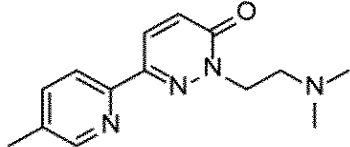
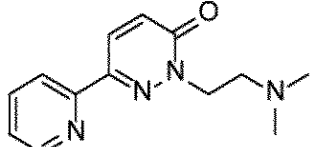
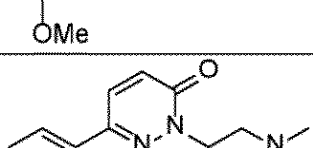
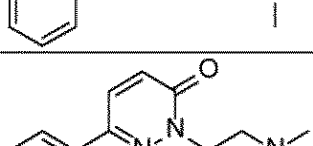
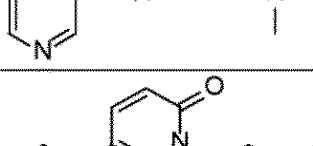
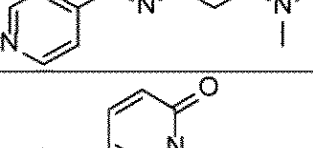
10

20

30

40

【表 9】

179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

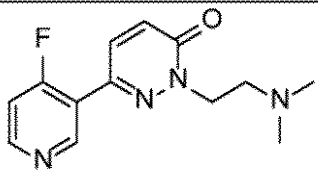
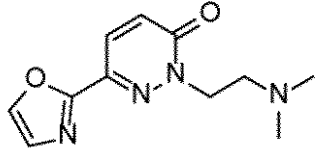
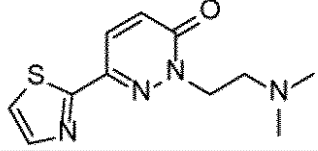
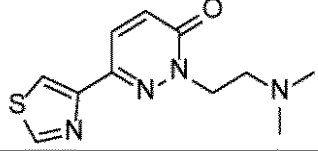
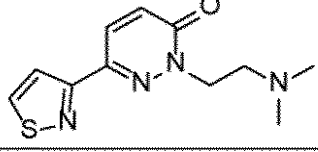
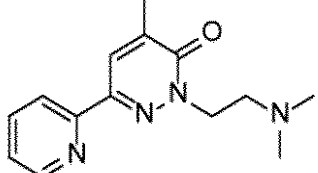
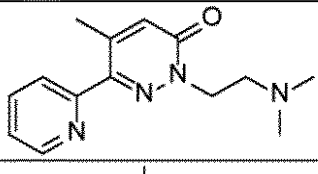
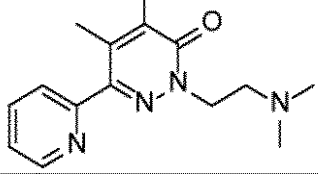
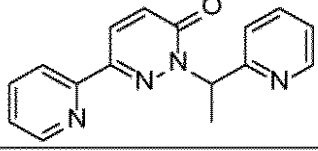
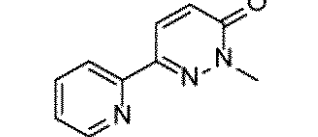
10

20

30

40

【表 10】

190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

10

20

30

40

【表 1 1】

200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

10

20

30

40

【表 1 2】

210	
211	
212	
213	
214	

10

20

【0 1 1 2】

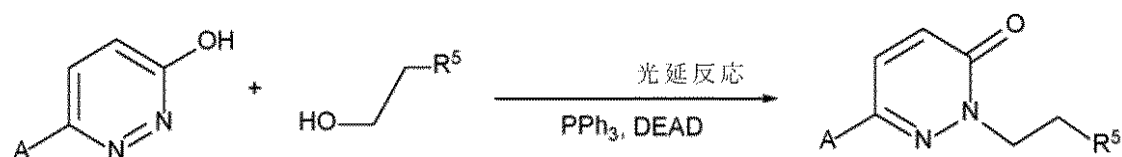
合成

本明細書に記載されている化合物は、本分野において公知の合成法を用いて調製することができる。例として、本明細書に記載されている代表的な E A A T 2 活性化因子は、スキーム 1 に示されているように、光延反応を用いて調製することができる。

スキーム 1

【化 2 0】

30



【0 1 1 3】

記載されている過程は、本明細書において提供される化合物が合成され得る唯一の手段ではないこと、本明細書において提供される化合物を合成する上で、幅広い合成有機反応を利用できる可能性があることが当業者によって理解されるであろう。当業者は、適切な合成経路をどのようにして選択し、実施するかを知っている。出発材料、中間体および生成物の適切な合成方法は、以下のような参考文献を含む、文献を参照することによって特定され得る。Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); Journal of Heterocyclic Chemistry Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) Science of Synthesis, Vols. 1-48 (2001-2010) and Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) Comprehe

40

50

nsive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991)。

10

【0114】

本明細書に記載されている化合物を調製するための反応は、有機化学の当業者によって容易に選択することができる適切な溶媒中で実施することができる。適切な溶媒は、反応が行われる温度（例えば、溶媒の凝固点から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度）で、出発材料（反応物質）、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。所定の反応は、1つの溶媒または1つより多い溶媒の混合物中で実施することができる。具体的な反応工程に応じて、具体的な反応工程に対する適切な溶媒は当業者によって選択され得る。

20

【0115】

本明細書に記載されている化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴うことができる。保護および脱保護の必要性ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に見出すことができる。

【0116】

反応は、本分野において公知の任意の適切な方法にしたがってモニターすることができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、¹Hまたは¹³C）、赤外線分光法、分光光度法（例えば、UV-可視）、質量分析などの分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー法によってモニターすることができる。化合物は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）および順相シリカクロマトグラフィーを含む様々な方法により、当業者によって精製することができる。

30

【0117】

使用方法

グルタミン酸興奮毒性と関連する障害の処置を必要とする被験体における、グルタミン酸興奮毒性と関連する障害の処置のための方法も提供される。多数のこのような障害が本分野において公知であり、当業者によって容易に特定することができる。いくつかの実施形態において、これらの方法には、グルタミン酸興奮毒性を処置または予防することを必要とする被験体においてグルタミン酸興奮毒性を処置または予防するための方法であって、治療的有効量の本明細書において提供される化合物または薬学的に許容され得るその塩を被験体に投与することを含む方法が含まれる。本明細書において使用される「被験体」という用語は、哺乳動物を含む任意の動物を表す。例えば、「被験体」という用語には、マウス、ラット、その他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類およびヒトが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、被験体はヒトである。

40

【0118】

50

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている方法には、インビトロ方法、例えば、試料（例えば、細胞または組織）を本明細書において提供される化合物または薬学的に許容され得るその塩と接触させることが含まれ得る。

【0119】

いくつかの実施形態においては、障害は、虚血性脳卒中、てんかん、低血糖、低酸素症または外傷などの急性神経症状である（例えば、J. Neurosci. 2016 Oct 12; 36(41): 10529-10544; J. Clin. Invest. 2014 Mar; 124(3): 1255-67; および Neurochem. Int. 2006 Apr; 48(5): 394-403を参照）。

【0120】

いくつかの実施形態において、障害は、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、内側側頭葉硬化症、ハンチントン病、エイズ認知症複合または筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの慢性神経変性障害である（例えば、Hu et al., "Glutamate receptors in preclinical research on Alzheimer's disease: Update on recent advances." Pharmacol Biochem Behav. 2011 Apr 22 [Epub ahead of print, doi: 10.1016/j.pbb.2011.04.013]; Wang and Qin, Apoptosis. 15(11): 1382-402 (2010); Kaul and Lipton, Curr HIV Res. 4(3): 307-18 (2006); Kim et al., J Cell Physiol. 226(10): 2484-93 (2011); Sheldon and Robinson, Neurochem Int. 51(6-7): 333-55 (2007); Guo et al., Hum. Mol. Genet. 2003, 12, 2519; Tian et al., J. Biol. Chem. 282: 1727 (2007); Hazell, Neurochem. Int. 50: 941 (2007); Seifert et al., Brain. Res. Rev. 63: 212 (2010); Tian et al., J. Neurochem. 113: 978 (2010); Olney, "Neurotoxicity of excitatory amino acids." In: McGeer E, Olney J, McGeer P, eds. Kainic Acid as a Tool in Neurobiology. New York: Raven Press; 1978: 95-121; Olney, APMIS Suppl 40: 103-112 (2010); J. Exp. Med. 2015 Mar 9; 212(3): 319-32; Neurobiol. Aging. 2015 Jul; 36(7): 2260-71; Neural. Plast. 2016; 2016: 8941327; PLoS One. 2008 Sep 5; 3(9): e3149; J. Clin. Invest. 2014 Mar; 124(3): 1255-67; J. Neurochem. 2012 May; 121(4): 629-38; and Curr. HIV Res. 2012 Jul; 10(5): 392-406を参照）。

【0121】

いくつかの実施形態において、障害はうつ病である（例えば、Chen et al., Presynaptic glutamatergic dysfunction in bipolar disorder, Biol. Psychiatry, 67(11): 1007-1009 (2010)を参照）。

【0122】

いくつかの実施形態において、グルタミン酸興奮毒性は、環境毒素、例えば、トリブチルスズ（Nakatsu et al., Toxicol. Sci. (January 2006) 89(1): 235-242）、鉛およびドーモイ酸の結果であり得る。

【0123】

いくつかの実施形態において、過剰なグルタミン酸は、片頭痛、線維筋痛症、顎関節症

10

20

30

40

50

、神経障害性疼痛、内臓痛または複合性局所疼痛症候群を含む慢性疼痛障害と関連する（例えば、Chizh et al., Amino Acids, 23 (1-3): 169-76 (2002); Descalzi et al., Mol Neurobiol. 40 (3): 253-9. Epub 2009 Oct 11 (2009); Larsson, Mol Neurobiol. 40 (3): 260-88 (2009); Yogeswaari et al., Expert Opin Ther Targets. 13 (8): 925-43 (2009); Vargas, Curr Pain Headache Rep. 13 (1): 64-6 (2009); Adv. Pharmacol. 2016; 75: 245-71; J. Neurochem. 2014 Dec; 131 (6): 712-30; Eurasian J Med. 2011 Dec; 43 (3): 182-5; および J. Pharmacol. Sci. 2010; 114 (4): 347-53 を参照）。

【0124】

グルタミン酸恒常性の破壊は、嗜癮障害と関連する。物質乱用が嗜癮へと発達するにつれて、神経化学はドーパミンベースから主としてグルタミン酸ベースへとシフトする。したがって、アルコールおよびコカイン嗜癮を含む薬物嗜癮および依存に罹患する被験体も、本明細書に記載されている方法を用いて処置することができる。例えば、Tzschencke, Amino Acids 23 (1-3): 147-52 (2002); Reissner and Kalivas, Behav Pharmacol. 2010 Sep; 21 (5-6): 514-22 (2010); Myers et al., Neuropsychopharmacology. 36 (1): 274-93 (2011); World J. Psychiatry. 2016 Mar 22; 6 (1): 31-42; CNS Neurol. Disord. Drug. Targets. 2015; 14 (6): 745-56; Neuroscientist. 2014 Dec; 20 (6): 610-22; および Behav. Pharmacol. 2010 Sep; 21 (5-6): 514-22 を参照。

【0125】

グルタミン酸は、統合失調症、双極性障害および自閉症を含むいくつかの精神障害においても役割を果たすことも示されている、（例えば、Curr Mol Pharmacol. 2013 Jul; 6 (2): 66-73; Eur J Pharmacol. 2012 May 5; 682 (1-3): 1-11; Iran J Child Neurol. 2015 Winter; 9 (1): 99-102; J Biomed Sci. 2005 Dec; 12 (6): 975-84 を参照。本明細書に記載されている方法および化合物は、統合失調症、双極性障害および自閉症などの精神障害を有する被験体を処置するために使用することができる。

【0126】

グルタミン酸は、不良な予後を伴う神経膠芽腫中の壊死を含むいくつかの癌において役割を果たすことも示されている。例えば、Noch and Khalili, Cancer Biol Ther. 8 (19): 1791-7 (2009) を参照。したがって、本明細書に記載されている化合物および組成物は、癌、例えば、神経膠芽腫および神経膠腫などの脳癌を有する被験体を処置するために使用することができる。

【0127】

グルタミン酸は、様々な気分障害、例えば、大うつ病性障害（Owen, Drugs today, 2012, 48 (7): 469-78）、不安症（例えば、Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9: 1101-12 を参照）、抑うつ障害（例えば、Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 Oct 26; Biol Psychiatry. 2007 Jan 15; 61 (2): 250-2; および Biol Psychiatry. 2007 Jan 15; 61 (2): 137-8 を参照）、境界性パーソナリティ障害（例えば、Neuropsychopharmacology. 2016 Jan; 41 (2): 410-8 を参照）、注意

欠陥多動障害（例えば、*Neuropsychopharmacology*, 2016 Jan; 41 (2): 410-8; および *World J. Biol. Psychiatry*, 2016 Dec 15: 1-9 を参照）、自殺行動（例えば、*Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 2016 Oct 27 を参照）、摂食障害（例えば、*Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (14): 1396-409 を参照）、心的外傷後ストレス症候群（例えば、*Neurosci. Lett.* 2016 Dec 1 を参照）、湾岸戦争病（例えば、*J. Neurochem.* 2011 Oct; 119 (2): 303-13 を参照）および強迫性障害（例えば、*Pharmacol. Ther.* 2011 Dec; 132 (3): 314-332 を参照）を調節する上で役割を果たすことが示されている。

10

【0128】

グルタミン酸興奮毒性と関連する障害の存在は、グルタミン酸とグルタミンを合わせた (glx) ピークを観察するための 0.5 T での分光法を含む、本分野で公知の方法を用いて診断または判定することができる（例えば、*Prost et al.*, *Magn Reson Med* 1997; 37: 615-618; *Mark et al.*, *American Journal of Neuroradiology* 22: 1813-1824 (2001) を参照）。例えば、本明細書に記載されているように、グルタミン酸興奮毒性と関連することが知られている障害の存在を診断するために、その他の公知の臨床的診断法も使用することができる。

20

【0129】

いくつかの実施形態において、グルタミン酸興奮毒性（およびその後の神経損傷）は、環境毒素、例えば、トリブチルスズ (*Nakatsu et al.*, *Toxicol. Sci.* (January 2006) 89 (1): 235-242)、鉛およびドーモイ酸の結果であり得る。このような毒素に曝露したまたは曝露するであろう被験体は、グルタミン酸興奮毒性と関連する障害を有すると考えることができ、本明細書に記載されている方法を用いて処置することができる。いくつかの実施形態において、グルタミン酸興奮毒性を引き起こすまたはグルタミン酸興奮毒性に寄与することが知られた環境毒素に曝露された被験体は、グルタミン酸興奮毒性と関連する障害のリスクを抑制または軽減するために、臨床的（神経学的）症候の開始前に本明細書に記載されている方法を用いて処置することができる。

30

【0130】

いくつかの実施形態において、虚血性脳卒中、てんかん、外傷、慢性神経変性障害、精神障害、疼痛障害、嗜癖、癌、気分障害またはうつ病からなる群から選択される疾患または障害を処置することを必要とする被験体において、前記疾患または障害を処置するための方法であって、有効量の本明細書において提供される化合物を被験体に投与することを含む方法も提供される。

【0131】

いくつかの実施形態において、虚血性脳卒中、てんかん、外傷、慢性神経変性障害、精神障害、疼痛障害、嗜癖、癌またはうつ病からなる群から選択される疾患または障害を処置することを必要とする被験体において、前記疾患または障害を処置するための方法であって、有効量の本明細書において提供される化合物を被験体に投与することを含む方法も提供される。

40

【0132】

外傷の例としては、鈍的外傷、擦過傷、裂離、切り傷、断裂、穿刺、穿通、外科的外傷、医原性外傷、脊髄損傷、外傷性脳損傷またはこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0133】

いくつかの実施形態において、慢性神経変性障害は、軽度認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、内側側頭葉硬化症、ハンチントン病、エイズ認知症複合、本態性振戦および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) からなる群から選択される。

50

【0134】

いくつかの実施形態において、精神障害は、統合失調症、双極性障害および自閉症からなる群から選択される。

【0135】

いくつかの実施形態において、疼痛障害は、片頭痛、顎関節症、神経障害性疼痛、内臓痛または複合性局所疼痛症候群からなる群から選択される。

【0136】

いくつかの実施形態において、嗜癖は、アルコール嗜癖、コカイン嗜癖、ヘロイン嗜癖、メタンフェタミン嗜癖およびニコチン嗜癖からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、嗜癖は、アルコール嗜癖およびコカイン嗜癖からなる群から選択される。

10

【0137】

いくつかの実施形態において、癌は、脳癌、神経膠芽腫および神経膠腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、癌は神経膠芽腫である。いくつかの実施形態において、癌は神経膠腫である。

【0138】

いくつかの実施形態において、気分障害は、不安症、抑うつ障害、境界性パーソナリティ障害、注意欠陥多動障害、自殺行動、摂食障害、心的外傷後ストレス症候群、湾岸戦争病および強迫性障害からなる群から選択される。

【0139】

いくつかの実施形態において、うつ病は大うつ病性障害を含む。いくつかの実施形態において、うつ病は大うつ病性障害である。

20

【0140】

いくつかの実施形態において、虚血性脳卒中、てんかん、外傷、または軽度認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、内側側頭葉硬化症、ハンチントン病、エイズ認知症複合、本態性振戦もしくは筋萎縮性側索硬化症（ALS）を含む慢性神経変性障害、統合失調症、双極性障害および自閉症を含む精神障害、片頭痛、顎関節症、神経障害性疼痛、内臓痛もしくは複合性局所疼痛症候群を含む疼痛性障害；アルコール嗜癖、コカイン嗜癖、ヘロイン嗜癖、メタンフェタミン嗜癖およびニコチン嗜癖を含む嗜癖；または神経膠芽腫を含む癌；またはうつ病からなる群から選択される疾患または障害を処置することを必要とする被験体において、前記疾患または障害を処置するための方法であって、有効量の本明細書において提供される化合物を被験体に投与することを含む、方法も提供される。

30

【0141】

E A A T 2 タンパク質発現を増加させることを必要とする細胞または被験体中において E E A T 2 タンパク質発現を増加させるための方法であって、有効量の本明細書において提供される化合物を細胞に接触させまたは被験体に投与することを含む、方法も提供される。

【0142】

N R F 2 経路を活性化させることを必要とする細胞または被験体中において N R F 2 経路を活性化させるための方法であって、有効量の本明細書において提供される化合物を細胞に接触させまたは被験体に投与することを含む、方法も提供される。

40

【0143】

本明細書において使用される「有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師またはその他の臨床家によって、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて求められている生物学的または医学的応答を惹起する活性化合物または薬剤の量を表す。本明細書において提供される化合物の有効量は、例えば、約 0.01 mg/kg ~ 約 1000 mg/kg、（例えば、約 0.1 mg/kg ~ 約 100 mg/kg、約 1 mg/kg ~ 約 100 mg/kg）の範囲であり得る。有効用量は、投与の経路の他、他の因子との併用の可能性に応じて変動するであろう。

【0144】

50

本明細書において使用される「処置する」とは、グルタミン酸興奮毒性と関連する障害の少なくとも1つの症候を軽減することを意味する。しばしば、グルタミン酸興奮毒性は、神経細胞死をもたらし、したがって、処置は、神経細胞死の速度または量の低下をもたらすことができる。

【0145】

併用療法

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される方法は、1またはそれより多くのさらなる治療剤を被験体に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、1またはそれより多くのさらなる治療剤のそれぞれは、ステロイド、抗アレルギー剤、麻酔剤（例えば、外科的手順と組み合わせて使用するために）、免疫抑制剤、抗菌剤、抗炎症剤および化学療法剤からなる群から独立に選択される。

10

【0146】

ステロイドの例としては、コルチゾン、デキサメタゾン、ハイドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロンおよびプレドニゾンなどのコルチコステロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0147】

麻酔剤の例としては、リドカイン、プロカインおよびロピバカインなどの局所麻酔剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0148】

免疫抑制剤の例としては、アザチオプリン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シクロスポリン、ダクリズマブ、インフリキシマブ、メトトレキサートおよびタクロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0149】

抗菌剤の例としては、アミノグリコシド（例えば、ゲンタマイシン、ネオマイシンおよびストレプトマイシン）、ペニシリン（例えば、アモキシシリンおよびアンピシリン）およびマクロライド（例えば、エリスロマイシン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0150】

抗炎症剤の例としては、アスピリン、サリチル酸コリン、セレコキシブ、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、ミソプロストールを加えたジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ナブメトン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、ピロキシカン（*piroxican*）、ロフェコキシブ、サルサラート、サリチル酸ナトリウム、スリンダク、トルメチンナトリウムおよびバルデコキシブが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0151】

化学療法剤の例としては、プロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レプリミドおよびメルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどのDNA損傷剤が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、以下の因子の1またはそれより多くが本明細書において提供される化合物と併用され得、非限定的なリストとして提示される：細胞分裂阻害剤、シスプラチン、タキソール、エトポシド、イリノテカン、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、シクロホスファミド、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、イマチニブメシル酸塩（*mesylate*）、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブサルファン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンリン酸、オキサリプラチン、フォリン酸、ペントスタチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミスラマイシン、デ

40

50

オキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニボシド、17 α -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸エステル(propionate)、テストラクトン、メゲストロール酢酸エステル(acetate)、メチルテストステロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(acetate)、リユープロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボブラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ビノレルビン、アナストラゾール、レトロゾール、カペシタビン、レロキサフィン(reloxafine)、ヘキサメチルメラミン、ベバシズマブ、ベキサール、ベルケイド、ゼバリン、トリセノックス、ゼローダ、ポルフィマー、アービタックス、チオテパ、アルトレタミン、トラスツズマブ、フルベストラント、エキセメスタン、イホスファミド、リツキシマブ、アレムツズマブ、クロファラビン、クラドリビン、アフジコリン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、トリアピン、トリミドックス、アミドクス、ベンダムスチンおよびオフアツムマブ。

10

【0152】

薬学的組成物

医薬品として使用される場合、本明細書において提供される化合物は、薬学的組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、本明細書または他の文書に記載されているとおりに調製することができ、局所または全身処置が所望されるかどうか、および処置されるべき領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、上皮、点眼ならびに鼻内、膣および直腸送達を含む粘膜へ、を含む）、肺（例えば、噴霧器によってなど、粉末またはエアロゾルの吸入またはガス注入によって；気管内または鼻内）、経口または非経口であり得る。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内筋肉内もしくは注射もしくは注入；または頭蓋内、（例えば、くも膜下腔内または脳室内、投与）が挙げられる。非経口投与は、単回大量瞬時投与の形態とすることができ、または、例えば、継続的灌流ポンプによってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される化合物または薬学的に許容され得るその塩は、非経口投与に適している。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される化合物は、静脈内投与に適している。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される化合物は、経口投与に適している。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される化合物は、局所投与に適している。

20

30

【0153】

局所投与用の薬学的組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ジェル、ドロップ、坐剤、スプレー、液体および粉末が含まれ得るが、これらに限定されない。慣用の薬学的担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤などが必要であり得、または望ましいことがあり得る。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される薬学的組成物は、非経口投与に適している。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される薬学的組成物は、静脈内投与に適している。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される薬学的組成物は、経口投与に適している。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される薬学的組成物は、局所投与に適している。

40

【0154】

1またはそれより多くの薬学的に許容され得る担体（例えば賦形剤）と組み合わせて、本明細書において提供される化合物を活性成分として含有する薬学的組成物も提供される。本明細書において提供される薬学的組成物を作製する際には、活性成分は、通例、賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈され、または例えば、カプセル、サシェ、紙もしくはその他の容器の形態でこのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての役割を果たす場合、賦形剤は、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料とすることができる。したがって、組成物は、例えば、錠剤、丸薬、散剤、トローチ剤、サシェ、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、エマルジョン、溶液、

50

シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中に）、軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射溶液および無菌の梱包された散剤の形態とすることができる。

【0155】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化および懸濁剤；安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなどの防腐剤；甘味剤；着香剤またはこれらの組み合わせをさらに含むことができるが、これらに限定されない。

10

【0156】

活性化化合物は、幅広い投薬範囲にわたって有効であり得、一般に有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、処置されるべき症状、選択された投与の経路、投与される実際の化合物、個別の被験体の年齢、体重および応答、被験体の症候の重度など、関連する状況にしたがって、通常、医師によって決定されることが理解されるであろう。

【0157】

本明細書において提供される組成物は、2日に1回など、1日に1回またはそれより多く〜週に1回またはそれより多く投与することができる。当業者は、疾患または障害の重度、以前の処置、被験体の全般的な健康および／または年齢ならびに存在するその他の疾患を含むがこれらに限定されないある種の要因が、被験体を効果的に処置するために必要とされる投薬量およびタイミングに影響を及ぼすことができることを理解するであろう。さらに、治療的有效量の本明細書に記載されている化合物での被験体の処置には、単独の処置または一連の処置が含まれ得る。

20

【0158】

本明細書において提供される化合物の投薬量、毒性および治療効果は、例えば、LD₅₀（集団の50％に対して致死的な用量）およびED₅₀（集団の50％において治療的に有効な用量）を決定するために、細胞培養物または実験動物中での標準的な薬学的手順によって決定することができる。毒性効果と治療効果の用量比が治療指数であり、比LD₅₀/ED₅₀として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。有害な副作用を示す化合物を使用することができるが、感染していない細胞への潜在的な損傷を最小限に抑え、これにより、副作用を軽減するために、罹患した組織の部位へこのような化合物を標的化する送達系を設計するために注意を払うべきである。

30

【実施例】

【0159】

具体的な実施例を通じて、本発明をより詳しく記載する。以下の実施例は例示を目的として与えられており、いかなる形態においても本発明を限定することは意図されない。当業者は、本質的に同じ結果を与えるために変更または改変することができる様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

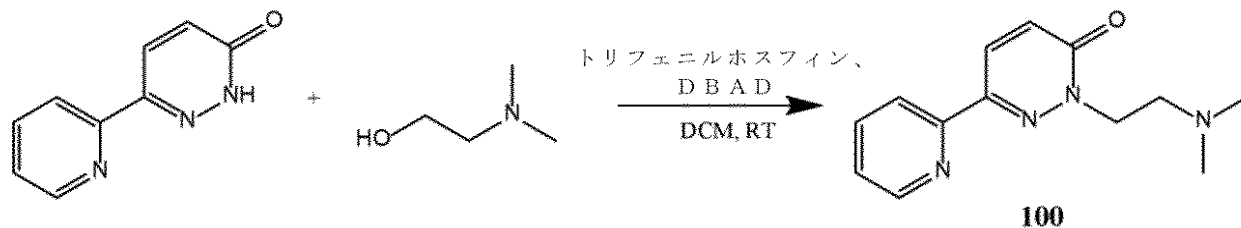
40

【0160】

化合物の調製

化合物100の合成：2-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オン

【化 2 1】



【0161】

10

フラスコに、トリフェニルホスフィン（1.83 g、7 mmol）およびジ-tert-ブチルアザジカルボイレート（di-tert-butyl azodicarboxylate）（1.21 g、5.25 mmol）を充填した。フラスコをアルゴンで脱気し、次いで、0℃で、DCM（20 mL）中に固体を溶解した。別のフラスコに6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オン（600 mg、3.5 mmol）を充填した。DCM（15 mL）およびN,N-ジメチルエタノールアミン（0.42 mL、4.2 mmol）を固体に加えた。20分後に、トリフェニルホスフィンおよびジ-tert-ブチルアザジカルボイレート溶液を、6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オンおよびN,N-ジメチルエタノールアミンのスラリーに滴加した。室温で3時間後、反応を濃縮し、トルエン（35 mL）中に再構成し、次いで、再び濃縮した。粗製物を酢酸エチル（35 mL）中に再構成し、フィルタにかけ、次いで、1.7 mLの、ジエチルエーテル中の2 M HClを直ちにろ液に加えた。15分間、0℃で、スラリーを攪拌し、-78℃で短時間冷却し、次いで、減圧濾過によって固体を集めた。エタノール：酢酸エチル溶液で固体を再結晶化し、次いで、フィルタにかけて、2-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オン（330 mg、34%）の一塩酸塩を白色固体として得た。

20

^1H NMR（400 MHz，DMSO）：10.78（s，1H），8.67（m，1H），8.27（d， $J=4\text{ Hz}$ ，1H），8.13（d， $J=8\text{ Hz}$ ，1H），7.94（td， $J=7.8$ ，1.2 Hz，1H），7.48（m，1H），7.12（d， $J=10\text{ Hz}$ ，1H），4.59（m，2H），3.56（m，2H），2.82（s，6H）。 $[\text{M}+1]^+ = 245.1$

30

【0162】

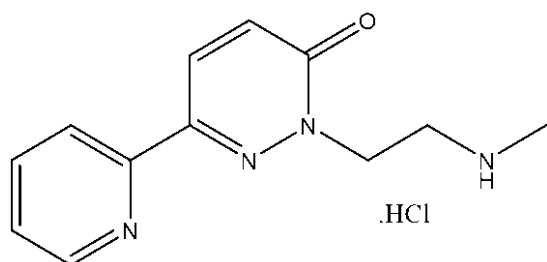
2-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オンの一塩酸塩の試料をエタノール：酢酸エチルから再結晶し、X線分析が図1Aに示されているとおりの構造を確認した。

【0163】

化合物101の合成：2-（2-（メチルアミノ）エチル）-6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オン塩酸塩

【化 2 2】

40



【0164】

6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オン（5 g、29 mmol）、トリフェニルホスフィン（15.1 g、57 mmol）およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル（10.01 g、43 mmol）を、500 mL フラスコ中に入れ、DCM

50

(250 mL) 中に溶解した。攪拌された溶液に、2-メチルアミノエタノール (2.79 mL) を滴加した。室温で4時間の攪拌後、LCMSは反応が完了したことを示し、減圧下で混合物を濃縮した。クロマトグラフィーDCM/メタノール/NH₃ (95/4/1) 溶媒系によって、残留物を精製して、薄いオレンジ色の油 (4.9 g) を得た。油を酢酸エチル (約250 mL) 中に溶解し、次いで、エーテル中の2M HCl (12.5 mL) を用いて塩を生成した。固体を減圧濾過によって収集して、生成物を白色粉末 (4.6 g) として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 9.25 (s, 2H), 8.67 (m, 1H), 8.30 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.10 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。[M+1]⁺ = 231

10

【0165】

2-(2-(メチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オンの一塩酸塩の試料を酢酸エチル：ヘキサンから再結晶し、X線分析が図1Bに示されているとおりの構造を確認した。

【0166】

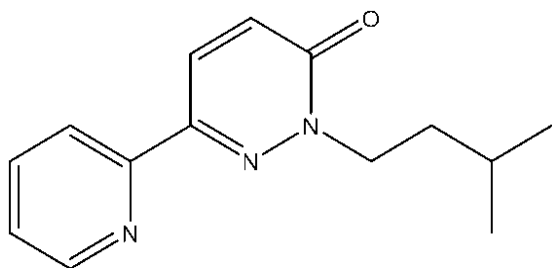
化合物100 (2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン) と同じように、以下の化合物を調製した。

【0167】

化合物181：2-イソペンチル-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

20

【化23】



30

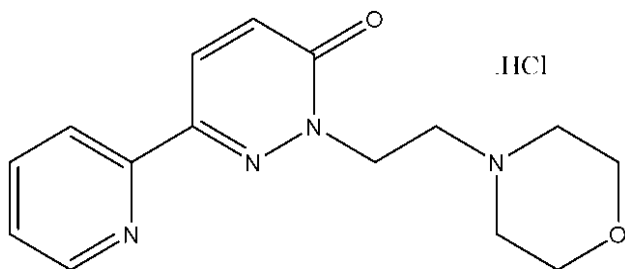
¹H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 8.50 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.79 (td, 1H, J = 2 and 8 Hz), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.30-4.27 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.00 (d, 6H, J = 5.2 Hz)。[M+1]⁺ = 244

【0168】

化合物126：2-(2-モルホリノエチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

40

【化24】



¹H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 11.47 (s, 1H) 8.70 (d, 1

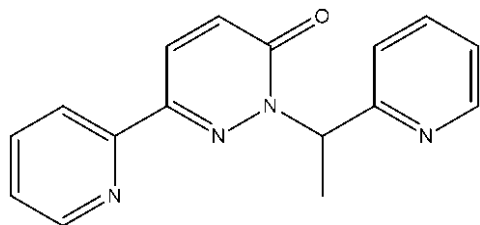
50

H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 8.31 (d, 1H, $J = 10 \text{ Hz}$), 8.17 (d, 1H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 8.01 (td, 1H, $J = 1.2$ and 6.2 Hz), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 4.61 (t, 2H, 5.2 Hz), 3.96 (d, 2H, 9.2 Hz), 3.81 (t, 2H, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 3.63 (s, 2H), 3.56 (d, 2H, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 3.17–3.16 (m, 2H), 2.50 (m, 1H)。[M+1]⁺ = 287

【0169】

化合物198：6-(ピリジン-2-イル)-2-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピリダジン-3(2H)-オン

【化25】

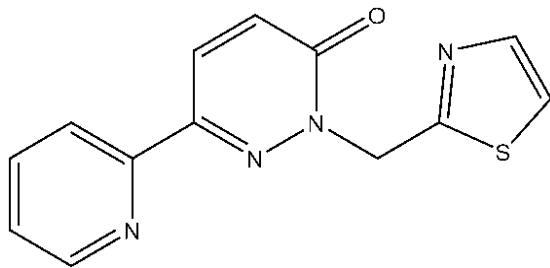


¹H NMR 400 Hz (CDCl₃): δ 8.60–8.57 (m, 2H), 8.33 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.72 (td, 1H, $J = 1.6$ and 7.8 Hz), 7.62 (td, 1H, $J = 2$ and 7.6 Hz), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H, $J = 1.2$ and 5 Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 6.43 (q, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.93 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)。[M+1]⁺ = 279

【0170】

化合物145：6-(ピリジン-2-イル)-2-(チアゾル-2-イルメチル)ピリダジン-3(2H)-オン

【化26】

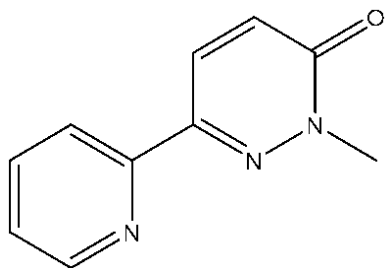


¹H NMR 400 Hz (CDCl₃): δ 8.61 (d, 1H, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 8.38 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 8.15 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.76 (td, 1H, $J = 2$ and 9.4 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J = 1.2$ and 2.6 Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 5.74 (s, 2H)。[M+1]⁺ = 271

【0171】

化合物199：2-メチル-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

【化 2 7】

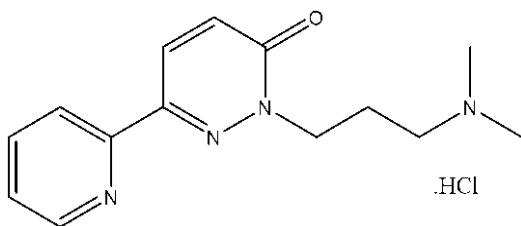


^1H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 8.62 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz) 10
 , 8.33 (d, 1H, $J = 10$ Hz) , 8.12 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz) , 7.
 77 (td, 1H, $J_1 = 1.6$ and 7.8 Hz) , 7.32–7.28 (m, 1
 H) , 7.02 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz) , 3.88 (s, 3H)。

【0172】

化合物 166 : 2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-6-(ピリジン-2-イル)
)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

【化 2 8】

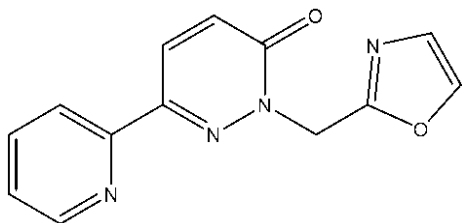


^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.71 (s, 1H) 8.67 (d, 1
 H, $J = 4.4$ Hz) , 8.29 (d, 1H, $J = 10$ Hz) , 8.15 (d, 1H, J
 = 8 Hz) , 7.97 (td, 1H, $J_1 = 1.2$ and 6.2 Hz) , 7.51–7.
 51 (m, 1H) , 7.09 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz) , 4.22 (t, 2H, J
 = 6.8 Hz) , 3.14–3.08 (m, 2H) , 2.70 (d, 6H, $J = 5.2$ H
 z) , 2.25–2.17 (m, 2H) 。 $[\text{M}+1]^+ = 259$

【0173】

化合物 146 : 2-(オキサゾル-2-イルメチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピ
 リダジン-3(2H)-オン

【化 2 9】

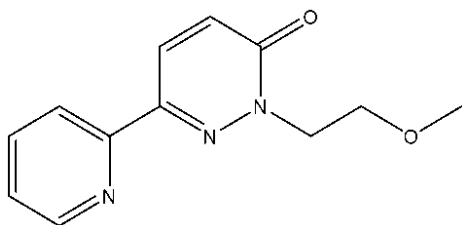


^1H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 8.61 (d, 1H $J = 4.8$ Hz) 40
 , 8.39 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz) , 8.06 (d, 1H, $J = 8$ Hz) , 7.7
 4 (td, 1H, $J = 2$ and 9.4 Hz) , 7.64 (s, 1H) , 7.31–7.
 28 (m, 1H) , 7.11 (s, 1H) 7.07 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz) , 5
 .55 (s, 2H) 。 $[\text{M}+1]^+ = 255$

【0174】

化合物 172 : 2-(2-メトキシエチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン
 -3(2H)-オン

【化 30】



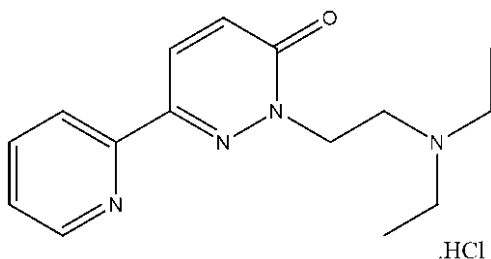
^1H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 8.72 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.89 (td, 1H, $J = 2$ and 8 Hz), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.49 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.89 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.38 (s, 3H). $[\text{M}+1]^+ = 232$

10

【0175】

化合物 105 : 2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

【化 31】



20

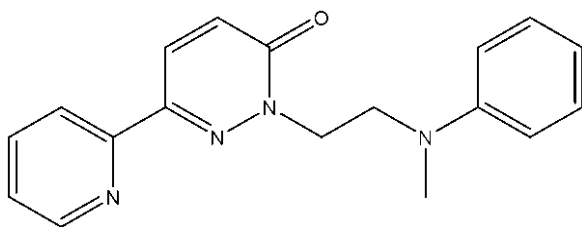
^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.37 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.98 (td, 1H, $J = 1.2$ and 6.2 Hz), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.54 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.55–3.50 (m, 2H), 3.23–3.19 (m, 4H).

【0176】

化合物 110 : 2-(2-(メチル(フェニル)アミノ)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

30

【化 32】



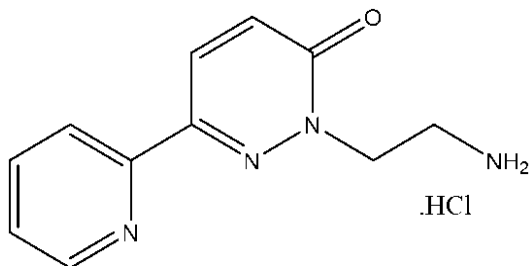
40

^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 8.65 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.97 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.49 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 7.14–7.11 (m, 2H), 6.98 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 6.92 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.35 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.86 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.93 (s, 3H). $[\text{M}+1]^+ = 307$

【0177】

化合物 102 : 2-(2-アミノエチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

【化 3 3】

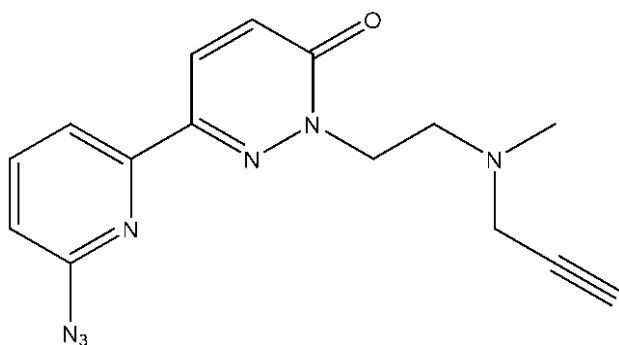


^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 8.69–8.68 (m, 1H), 8.31 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 8.17–8.15 (m, 1H), 7.96 (td, 1H, $J=2$ and 8 Hz), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 4.41 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.28 (t, 3H, $J=6\text{ Hz}$)。 $[\text{M}+1]^+ = 217$

【0178】

化合物 200 : 6-(6-アジドピリジン-2-イル)-2-(2-(メチル(プロポ-2-イン-1-イル)アミノ)エチル)ピリダジン-3(2H)-オン

【化 3 4】

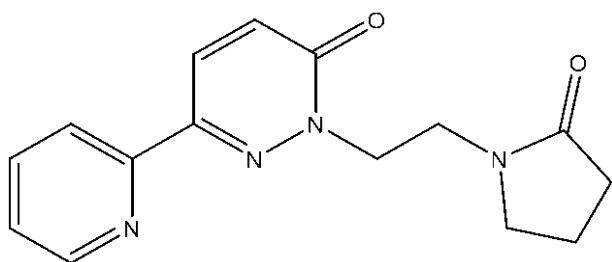


^1H NMR 400 Hz (MeOD) : δ 8.44 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 8.20 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), (m, 1H), 7.97 (dd, 1H, $J=7.2$ and 9.2 Hz), 7.87–7.82 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 3.47–4.35 (m, 2H), 3.05–2.99 (m, 2H), 2.64–2.61 (m, 1H), 2.401 (s, 6H)。

【0179】

化合物 133 : 2-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

【化 3 5】



^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 8.65 (d, 1H, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.24 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 8.07 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.94 (td, 1H, $J=1.2$ and 8 Hz), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 4.28 (t, 2H, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.61 (t, 2H, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.40 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.99–1.95 (m, 2H), 1.86–1.78 (m, 2H)。 $[\text{M}+1]^+ = 285$

【0180】

20

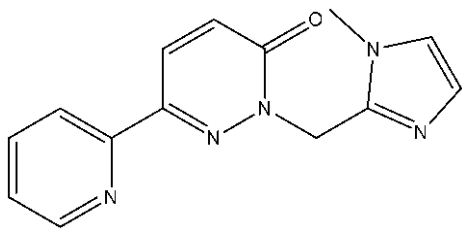
30

40

50

化合物 201: 2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

【化 36】



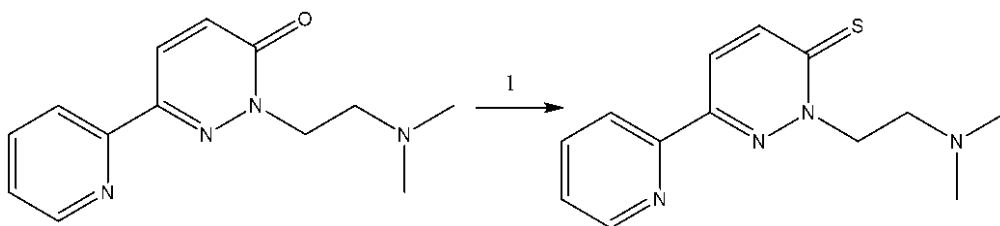
^1H NMR 400 Hz (DMSO): δ 8.64 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.92–7.90 (m, 2H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 6.77 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). $[\text{M}+1]^+ = 268$

10

【0181】

化合物 202 の合成: 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-チオン

【化 37】



20

【0182】

工程 1: ピリジン (3 mL) 中の 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン (100 mg, 0.4 mmol) に、五硫化リン (182 mg, 0.41 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で、18 時間加熱した。混合物を蒸発させ、1 M 水酸化ナトリウム (5 mL) の間に分配し、ジクロロメタン中の 20% IPA で抽出した (3 × 10 mL)。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、表題化合物、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-チオンを黄色の固体 (87 mg) として得た。

30

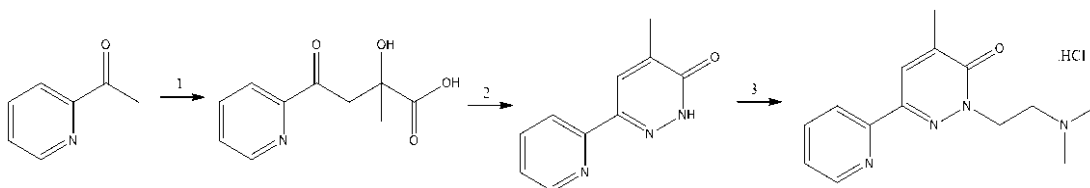
^1H NMR 400 Hz (CDCl₃): δ 8.66 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (td, 1H, $J = 2$ and 8 Hz), 7.37–7.34 (m, 1H), 4.93 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.37 (s, 6H)。

【0183】

化合物 195 の合成: 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

40

【化 38】



【0184】

工程 1. フラスコに水酸化カリウム (0.074 mol) を充填した。固体を水に溶解し、次いで、アセチルピリジン (0.0166 mol) を直ちに加えた。溶液を 30 分間

50

攪拌し、次いで、ピルビン酸を直ちに加えた（ 0.02475 mol ）。3時間の攪拌後、さらなるピルビン酸を加えた（ 0.02475 mol ）。3時間後、 12 M HCl を用いてpHを2に調整した。水溶液を、 10 mL の、ジクロロメタン溶液中の 20% イソプロパノールで10回抽出し（合計 100 mL ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。メタノール中の 2 M アンモニアで、この油を処理し、濃縮し、次いで、酢酸エチルで粉碎して（*trituated*）、油状の固体を得た。固体を減圧下で乾燥させて、オレンジ色の粉末として、2-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-4-（ピリジン-2-イル）ブタノエートを得（ 2.2 g 、 63% ）、次の工程で使用した。

【0185】

10

工程2. フラスコに、未精製の固体2-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-4-（ピリジン-2-イル）ブタノエート（ 0.0105 mol ）を充填した。粉末を水中に溶解し、次いで、酢酸（ 0.05 mol ）およびヒドラジン-水和物（ 0.021 mol ）を直ちに加えた。 80°C で2日間攪拌した後、反応を 0°C に冷却し、生成物を減圧濾過によって集めて、黄褐色の固体として、4-メチル-6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オンを得（ 800 mg 、 26% ）、次の工程で使用した。

【0186】

工程3. バイアルに、トリフェニルホスフィン（ 0.75 mmol ）およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル（ 0.56 mmol ）を充填した。固体を、ジクロロメタン（ 3.5 mL ）中の4-メチル-6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オン（ 0.37 mmol ）の溶液に加え、次いで、N,N-ジメチルエタノールアミン（N,N-dimethylethanolamine）（ 0.45 mol ）を直ちに加えた。1時間の攪拌後、減圧下で反応を濃縮し、ジクロロメタン：メタノール（ $1\% \text{ NH}_3$ ）溶媒系を用いて、 20 g シリカゲルカラム上で精製した。所望の生成物が、 $5\sim 9\%$ メタノールで溶出した。画分を濃縮して、黄色の油を得た。油を酢酸エチル中に溶解し、次いで、ジエチルエーテル中の 2 M HCl （ 0.6 mL ）を用いて酸性にした。得られた塩を減圧濾過によって集めて、白色の固体として表題化合物を得た（ 168 mg 、 53% ）。

20

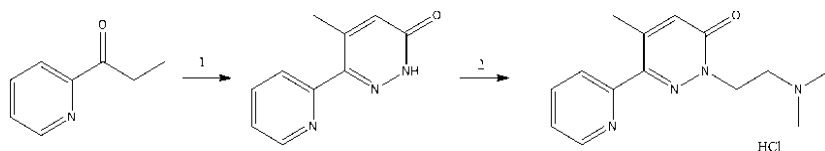
$^1\text{H NMR}$ 400 Hz （ DMSO ）： δ 10.48 （s, 1 H ） 8.66 （d, 1 H , $J=4.8\text{ Hz}$ ）, 8.21 （d, 1 H , $J=1.2\text{ Hz}$ ）, 8.14 （d, 1 H , $J=8\text{ Hz}$ ）, 7.96 （td, 1 H , $J=1.2$ and 6.2 Hz ）, $7.49\text{--}7.47$ （m, 1 H ）, 4.54 （t, 2 H , $J=6.4\text{ Hz}$ ）, $3.57\text{--}3.56$ （m, 2 H ）, 2.83 （d, 6 H , $J=4.4\text{ Hz}$ ）, 2.19 （s, 3 H ）。 $[\text{M}+1]^+=259$

30

【0187】

化合物196の合成：N,N-2-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-メチル-6-（ピリジン-2-イル）ピリダジン-3（2H）-オン塩酸塩

【化39】



40

【0188】

工程1. フラスコに炭酸カリウム（ 8.8 mmol ）を充填した。固体を水に溶解し、次いで、1-（ピリジン-2-イル）プロパン-1-オン（ 4.4 mmol ）を直ちに加えた。溶液を30分間攪拌し、次いで、グリオキシル酸を直ちに加えた（ 4.4 mmol ）。一晩攪拌した後、酢酸（ 17.6 mmol ）で反応を酸性にし、次いで、ヒドラジン-水和物を一度に加えた（ 8.8 mmol ）。2日ごとに 2 mL の酢酸をさらに加えながら、反応を6日間攪拌した。反応を減圧下で部分的に濃縮し、次いで、ジクロロメタン中の 20% イソプロパノールで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで、減圧下

50

で濃縮して、5-メチル-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オンを固体(800mg)として得た。

【0189】

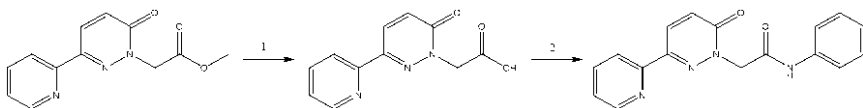
工程2. フラスコに、トリフェニルホスフィン(8.6mmol)、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(6.5mmol)および5-メチル-6-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン(4.3mmol)を充填した。固体をジクロロメタン中に溶解し、次いで、N,N-ジメチルエタノールアミン(ethanolamine)(5.2mmol)を直ちに加えた。4時間後に、反応を減圧下で濃縮し、酢酸エチル中に再構成し、次いで、ジエチルエーテル中の1当量の2M HClで酸性にした。減圧濾過によって、得られた塩を集めた。3M HCl(8.2mmol)中に塩を溶解し、90℃で一晩攪拌した。一晩攪拌した後、溶液を0℃に冷却し、次いで、固体NaOHを加えた(13.7mmol)。DCM中の20%イソプロパノールの溶液で水溶液を抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。ジクロロメタン：メタノール溶媒系を用いるISCOシリカフラッシュクロマトグラフィーによって、残留物を精製した。所望の生成物が、10%メタノールで溶出した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、酢酸エチル中に再構成し、次いで、ジエチルエーテル中の2M HClの1当量を用いて、塩酸塩を生成させた。減圧濾過によって塩を集めて、黄褐色の固体(70mg)を得た。

^1H NMR 400Hz (DMSO): δ 10.21 (s, 1H) 8.67 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$), 7.99 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.52-7.49 (m, 1H), 4.46 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.82 (d, 6H, $J=4.8\text{Hz}$), 2.30 (s, 3H)。[M+1]⁺ = 259

【0190】

化合物118の合成：2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

【化40】



【0191】

工程1. (上記代表的な手順により、グリコール酸メチルを用いて調製された) 2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)酢酸メチル(5.8mmol)を、水およびTHFの1:1溶液中に溶解した。次いで、15mLの3M NaOHを濁った懸濁液に加え、室温で攪拌した。1.5時間後に、黄褐色のスラリーを部分的に濃縮し、次いで、酢酸エチルで3回、DCMで1回洗浄した。水層をpH1に調整し、次いで、ジクロロメタン中のイソプロパノールの20%溶液で抽出した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、オレンジ白色の固体として2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)酢酸を得た(400mg、30%)。

【0192】

工程2. 2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)酢酸(0.87mmol)、EDC HCl(1.30mmol)およびHATU(1.3mmol)をバイアルの中に入れ、DMF中に溶解した。アニリン(1.3mmol)を直ちに加えた。反応を2日間攪拌し、次いで、水でクエンチした。得られたスラリーをフィルタにかけて、白色固体として表題化合物を得た(83mg、31%)。M+1 = 307.3

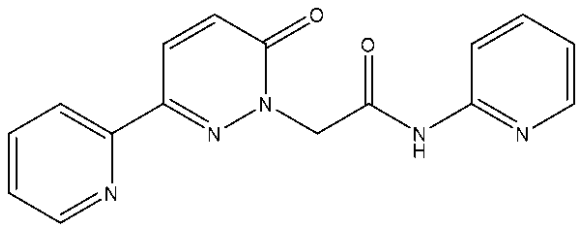
【0193】

化合物118(2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)-N-フェニルアセトアミド)と同じように、以下の化合物を調製した。

【0194】

化合物 120 : 2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)アセトアミド

【化 4 1】

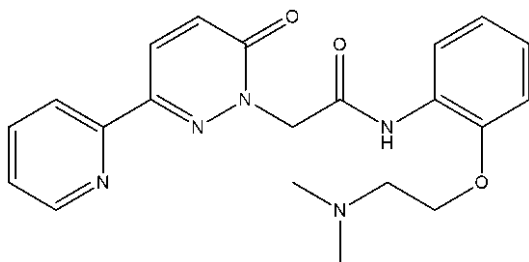


^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.90 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 8.35–8.32 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.99–7.90 (m, 2H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.47–7.45 (m, 1H), 7.13–7.09 (m, 2H), 5.07 (s, 2H)。

【0195】

化合物 203 : N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)アセトアミド

【化 4 2】

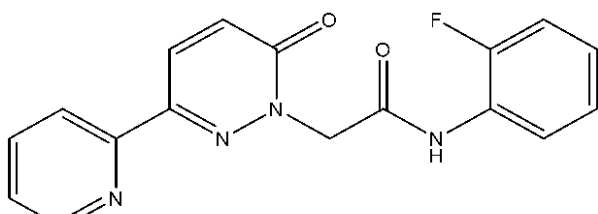


^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.46 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J=4$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J=9$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.94 (td, 1H, $J=1.6$ and 8 Hz), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.25 (t, 1H, $d=8$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.07–7.05 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H, $J=2$ and 8.2 Hz), 5.00 (s, 2H), 4.26 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.49–3.45 (m, 2H), 2.81 (d, 6H, $J=4.8$ Hz)。[M+1] $^+$ = 394

【0196】

化合物 121 : N-(2-フルオロフェニル)-2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)アセトアミド

【化 4 3】



^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.18 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, $J=4$ Hz), 8.33 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.95–7.87 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H, $J_1=1.2$ and 5 Hz), 7.29–7.23 (m, 1H), 7.15–7.10 (m, 3H), 5.07 (s, 2H)。

【0197】

化合物 114 : N-メチル-2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)アセトアミド

10

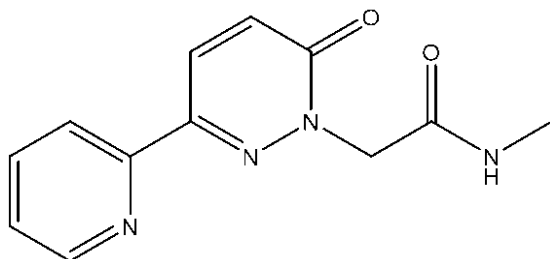
20

30

40

50

【化 4 4】



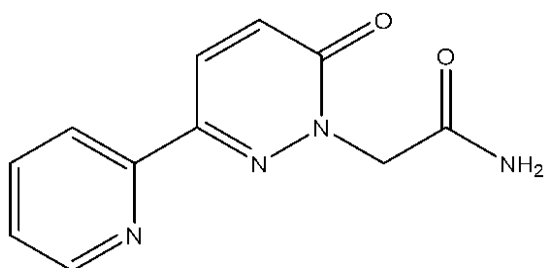
^1H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 8.64–8.63 (m, 1H), 8.44 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.78 (td, 1H, $J=2$ and 8 Hz), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.94 (s, 2H), 2.82 (d, 3H, $J=4.8$ Hz)。

10

【0198】

化合物 115 : 2-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)アセトアミド

【化 4 5】



20

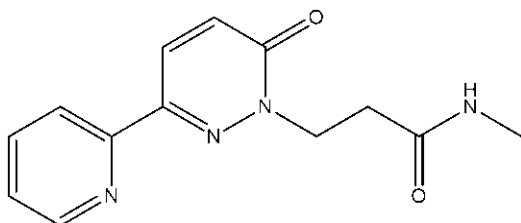
^1H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 8.64–8.63 (m, 1H), 8.44 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.78 (td, 1H, $J=2$ and 8 Hz), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.94 (s, 2H)。

【0199】

30

化合物 123 : N-メチル-3-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)プロパンアミド

【化 4 6】



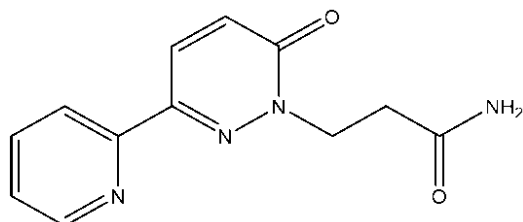
^1H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 8.63–8.61 (m, 1H), 8.3 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.78 (td, 1H, $J=2$ and 8 Hz), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.57 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.82–2.78 (m, 5H)。[M+1]⁺ = 259

40

【0200】

化合物 124 : 3-(6-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)プロパンアミド

【化 4 7】



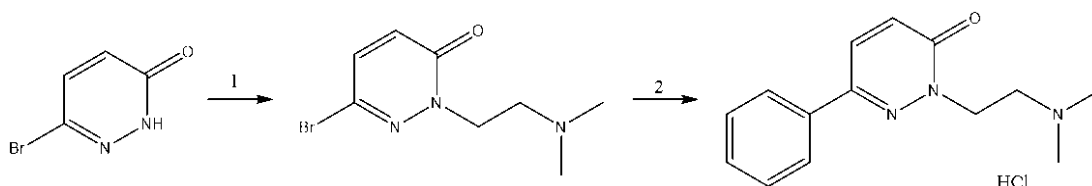
^1H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 8.65–8.64 (m, 1H), 8.26 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.91 (t d, 1H, $J=2$ and 8 Hz), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.33–4.29 (m, 1H), 2.63–2.60 (m, 2H)。

10

【0201】

化合物 204 の合成：2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

【化 4 8】



20

【0202】

工程 1. 6-ブロモピリダジン-3(2H)-オン (0.57 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.14 mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.855 mmol) をバイアル中に入れ、ジクロロメタン中に溶解した。N,N-ジメチルエタノールアミン (0.684 mmol) を直ちに加えた。一晩攪拌した後、反応を濃縮した。ジクロロメタン：メタノール溶媒系を用いる ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィーによって、残留物を精製した。所望の生成物が、8%メタノールで溶出した。所望の生成物を含む画分を濃縮して、白色固体として 6-ブロモ-2-(2-ジメチルアミノ)エチルピリダジン-3(2H)-オンを得た (60 mg, 42%)。

【0203】

30

工程 2. 6-ブロモ-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピリダジン-3(2H)-オン (0.244 mmol)、フェニルボロン酸ピナコールエステル (0.41 mmol) および炭酸ナトリウム (1 mmol) をバイアルの中に入れ、アルゴンで脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (5 mol%) を加え、バイアルをもう一回アルゴンで脱気した。アセトニトリル/水 (15% 水) 中に固体を溶解した。反応を 60 °C に加熱し、一晩攪拌した。反応を塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン：メタノール溶媒系を用いる ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィーによって、粗製物を精製した。所望の生成物が、1%メタノールで溶出した。画分を濃縮して、透明な油を得た。酢酸エチル中にこの油を再構成し、次いで、ジエチルエーテル中の 1 当量の 2M HCl を用いて、塩を生成した。フィルタにかけることによって塩を集めて、表題の白色粉末を得た (21 mg, 35%)。

40

^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.08 (s, 1H) 8.08 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.92–7.89 (m, 2H), 7.52–7.46 (m, 3H), 7.10 (d, 1H, $J=10$ Hz), 4.51–4.48 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.84 (s, 6H)。[M+1]⁺ = 244

【0204】

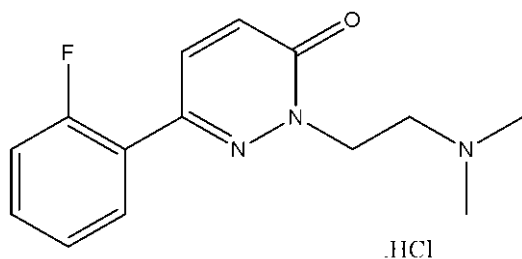
化合物 204 (2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩) と同じように、以下の化合物を調製した：

【0205】

50

化合物 205: 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

【化 49】



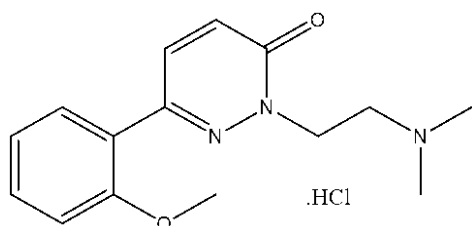
10

^1H NMR 400 Hz (MeOD): δ 7.89–7.86 (m, 1H), 7.79 (dt, 1H, $J=2$ and 7.8 Hz), 7.54–7.49 (m, 1H), 7.34–7.23 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=10$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.67–4.64 (m, 2H), 3.71–3.68 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).

【0206】

化合物 206: 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(2-メトキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

【化 50】



20

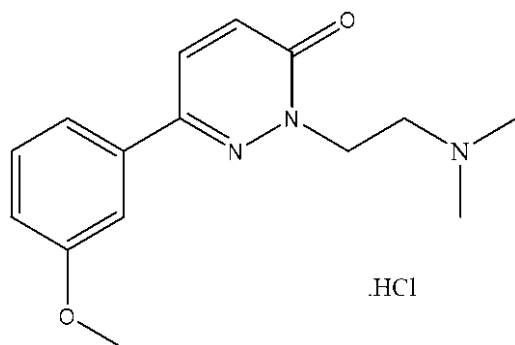
^1H NMR 400 Hz (DMSO): δ 10.13 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J=1.6$ and 7.6 Hz), 7.45 (td, 1H, $J=1.6$ and 7.6 Hz), 7.15 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.04 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.46 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, $J=5.6$ Hz), 2.83 (d, 6H, $J=4.8$ Hz). $[\text{M}+1]^+ = 274$

30

【0207】

化合物 207: 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

【化 51】



40

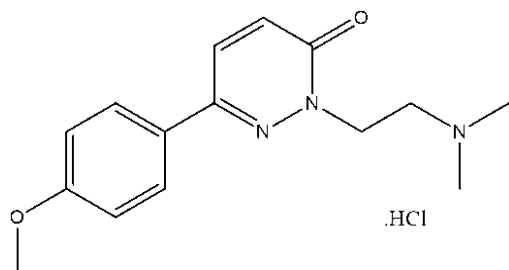
^1H NMR 400 Hz (DMSO): δ 10.67 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=10$ Hz), 7.48–7.38 (m, 3H), 7.06 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.03 (dd, 1H, $J=2.4$ and 7.6 Hz), 4.51 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.52 (q, 2H, $J=5.6$ Hz), 2.82 (d, 6H, $J=5.2$ Hz). $[\text{M}+1]^+ = 274$

【0208】

50

化合物 208 : 2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン塩酸塩

【化 5 2】



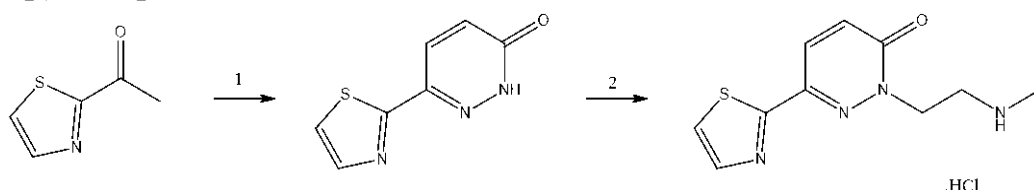
10

^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.70 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 10\text{ Hz}$), 7.85 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.05–7.01 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 2.81 (d, 6H, $J = 5.2\text{ Hz}$). $[\text{M}+1]^+ = 274$

【0209】

化合物 209 の合成 : 2 - (2 - (メチルアミノ) エチル) - 6 - (チアゾル - 2 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン塩酸塩

【化 5 3】



20

【0210】

工程 1. フラスコに炭酸カリウム (1.04 g、7.8 mmol) を充填した。固体を水の中に溶解し、次いで、2-アセチルチアゾール (0.5 g、4 mmol) を直ちに加えた。溶液を 30 分間攪拌し、次いで、グリオキシル酸 (363 mg、4.0 mmol) を直ちに加えた。一晩攪拌した後、酢酸 (1 mL) で反応を酸性にし、次いで、ヒドラジン - 水和物 (0.25 mL) を一度に加えた。反応を 85 °C で 6 時間加熱し、冷却し、フ

30

ィルタにかけることによって、固体を集めた。この固体を水で洗浄し、6 - (チアゾル - 2 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オンを次の工程で使用した (400 mg)。

【0211】

工程 2. フラスコに、トリフェニルホスフィン (293 mg、1.1 mmol)、アゾジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル (194 mg、0.85 mmol) および 6 - (チアゾル - 2 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン (100 mg、0.56 mmol) を充填した。固体をジクロロメタン中に溶解し、次いで、2-メチルアミノエタノール (0.054 mL、0.67 mmol) を直ちに加えた。4 時間後に、反応を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン : メタノール溶媒系を用いる ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィーによって、残留物を精製した。ジエチルエーテル中の 1 当量の 2 M HCl を用いて、2 - (2 - (メチルアミノ) エチル) - 6 - (チアゾル - 2 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オンの塩酸塩を生成した。

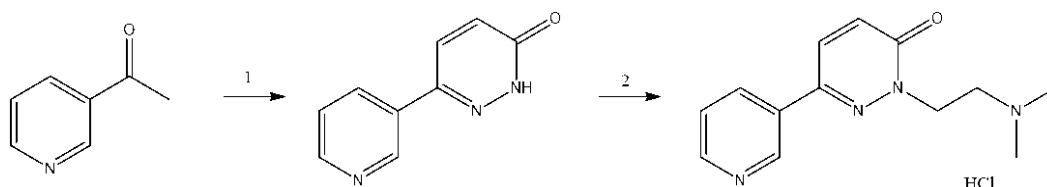
40

^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 8.98 (s, 2H), 8.09 (d, 1H, $J = 9.6\text{ Hz}$), 7.98 (d, 1H, $J = 3.2\text{ Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J = 3.2\text{ Hz}$), 4.41 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 3.32 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

【0212】

化合物 210 の合成 : 2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン

【化 5 4】



【0 2 1 3】

工程 1. フラスコに炭酸カリウム (1.2 g) を充填した。固体を水の中に溶解し、次いで、3-アセチルピリジン (0.5 g、4.1 mmol) を直ちに加えた。溶液を 30 分間攪拌し、次いで、グリオキシル酸 (380 mg、4.1 mmol) を直ちに加えた。一晩攪拌した後、酢酸 (1 mL) で反応を酸性にし、次いで、ヒドラジーン水和物 (0.25 mL) を一度に加えた。反応を 85 °C で 6 時間加熱し、冷却し、フィルタにかけることによって、固体を集めた。この固体を水で洗浄し、6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オンを次の工程で使用した。

10

【0 2 1 4】

工程 2. フラスコに、トリフェニルホスフィン (760 mg、3 mmol)、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (501 mg、2.2 mmol) および 6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン (250 mg、1.45 mmol) を充填した。固体をジクロロメタン中に溶解し、次いで、ジメチルエタノールアミン (0.174 mL、1.74 mmol) を直ちに加えた。3 時間後に、反応を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン：メタノール溶媒系を用いる ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィーによって、残留物を精製した。ジエチルエーテル中の 1 当量の 2M HCl を用いて、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オンの塩酸塩を生成した。

20

¹H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.32 (s, 1H), 9.24 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.77 (dd, 1H, J = 1.2 and 5.2 Hz), 8.57 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.77 (dd, 1H, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 8 Hz), 7.17 (d, 1H, 10 Hz), 4.52 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.57 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 2.83 (d, 6H, J = 4.8 Hz)。

30

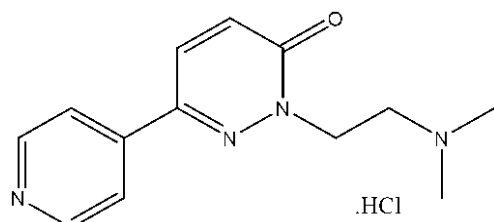
【0 2 1 5】

化合物 211 の合成：2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩

【0 2 1 6】

上記と同じ手順を用いて、但し、4-アセチルピリジンを用いて、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩を調製した。

【化 5 5】



40

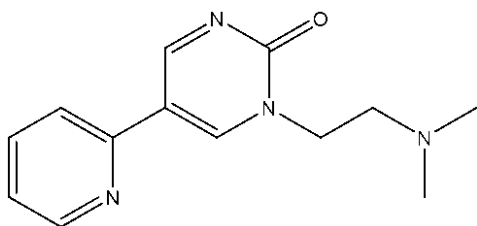
¹H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 10.74 (s, 1H), 8.94 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 8.37 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 10 Hz), 4.57 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.56 (q, 2H, J = 5.2 Hz), 2.81 (d, 6H, J = 3.6 Hz)。

【0 2 1 7】

50

化合物 212 の合成：1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-（ピリジン-2-イル）ピリミジン-2（1H）-オン

【化 56】



【0218】

10

化合物 100 に対するのと同じ手順を用いて、市販の 5-（ピリジン-2-イル）ピリミジン-2-オールおよび N，N-ジメチルエタノールアミンから化合物 212 を調製した。

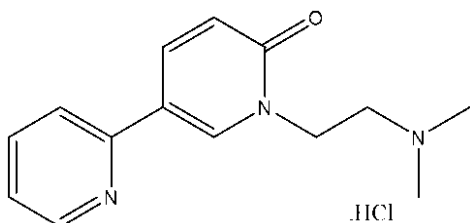
^1H NMR 400 Hz (CDCl₃) : δ 9.15 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.07 (t, 2H, $J = 5.84$ Hz), 2.72 (t, 2H, $J = 5.88$ Hz), 2.27 (s, 6H)。

【0219】

化合物 213 の合成：1'-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-[2, 3'-ビピリジン]-6'（1'H）-オン塩酸塩

20

【化 57】



【0220】

30

化合物 100 に対するのと同じ手順を用いて、市販の 5-（ピリジン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オンおよび N，N-ジメチルエタノールアミンから化合物 213 を調製した。

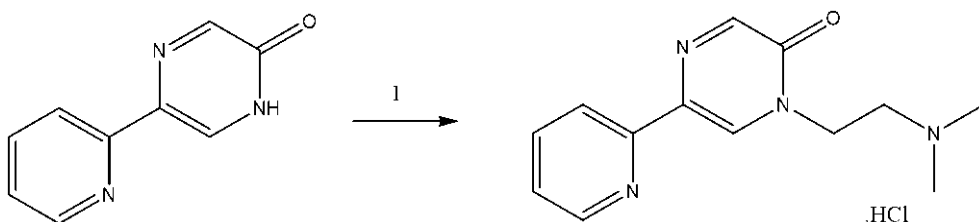
^1H NMR 400 Hz (DMSO) : δ 8.72-8.54 (m, 1H), 8.20 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 8.13-7.80 (m, 2H), 7.60-7.28 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.83 (s, 6H)。[M+1]⁺ = 244

【0221】

化合物 214 の合成：1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-（ピリジン-2-イル）ピラジン-2（1H）-オン塩酸塩

【化 58】

40



【0222】

DMF 中の市販の 5-（ピリジン-2-イル）ピラジン-2-オール（50 mg、0.29 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（0.58 mmol）および 2-ブロモ-N，N-ジメチルエタンアミン（0.4 mmol）を加えた。混合物を 90 °C で 48 時間加

50

熱し、室温に冷却し、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液の間に分配した。さらに、混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出液を塩水で洗浄した。抽出液を乾燥させ、蒸発させ、ジクロロメタン：メタノール溶媒系を用いる I S C O シリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジエチルエーテル中の 1 当量の 2 M H C l を用いて、2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オンの塩酸塩を生成した。

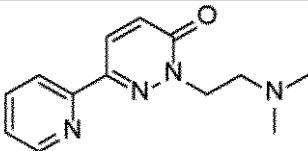
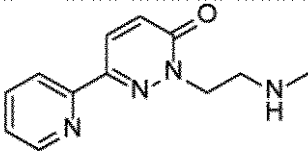
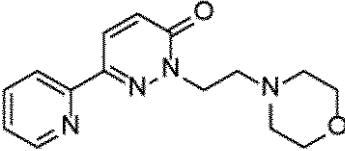
^1H NMR 400 Hz (MeOD) : δ 7.05 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 8.47 (s, 1H), (m, 1H), 8.17 (s, 1H) 8.12 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.87 (td, 1H, $J = 7.8$ and 6 Hz), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 4.34 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3.20 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 2.68 (s, 6H)。[M+1] $^+$ = 245

【0223】

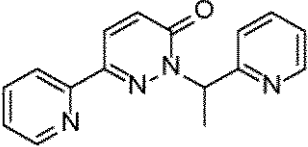
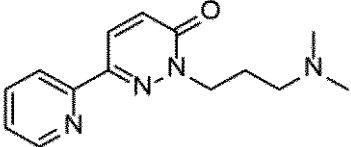
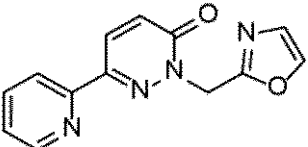
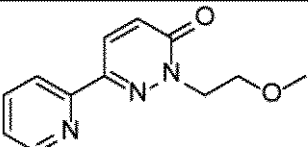
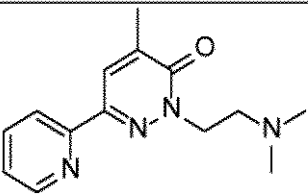
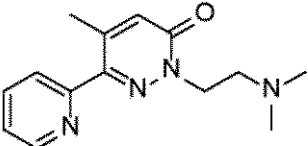
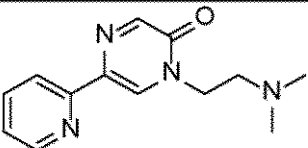
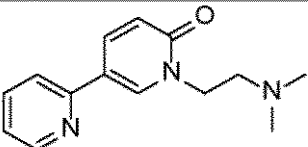
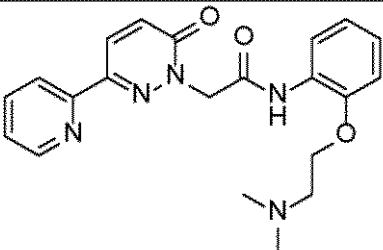
実施例化合物の生物学的活性の評価

ヒト E A A T 2 mRNA を安定に発現する初代星状膠細胞である P A - E A A T 2 細胞中で、化合物を評価した (Kong et al., J Clin Invest. 2014:1255-67)。0.0375、0.075、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5、5、10 μM の化合物で 24 時間、細胞を処理し、次いで、ウェスタンブロット分析によって E A A T 2 タンパク質レベルを測定するために採集した。下表は、最高活性に到達する表記濃度での、DMSO に比した E A A T 2 タンパク質レベルの倍数増加を示す。

【表 13】

化合物	構造	表記濃度での E A A T 2 に対する倍数増加 (最高活性)
100		2.3 ± 0.3 (0.6 μM)
101		2.6 ± 0.2 (0.3 μM)
126		2.2 ± 0.5 (0.3 μM)

【表 1 4】

198		2.0 ± 0.3 (0.15 μM)
166		2.0 ± 0.2 (0.3 μM)
146		2.6 ± 0.2 (2.5 μM)
172		2.9 ± 0.1 (0.3 μM)
195		2.5 ± 0.2 (0.3 μM)
196		4.2 ± 0.2 (0.6 μM)
214		1.5 ± 0.1 (2.5 μM)
213		2.3 ± 0.1 (0.6 μM)
203		2.0 ± 0.2 (0.6 μM)

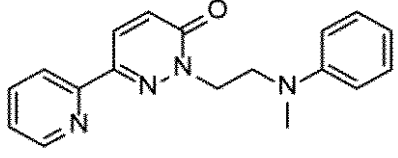
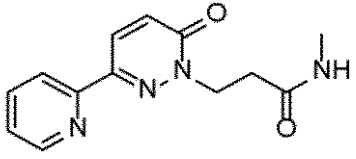
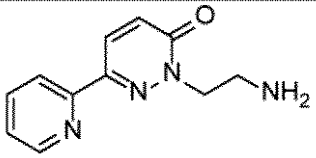
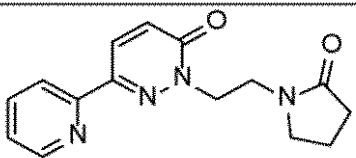
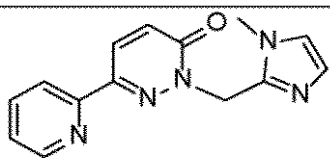
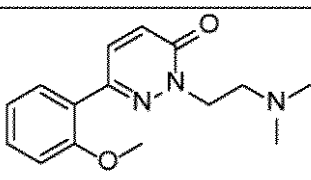
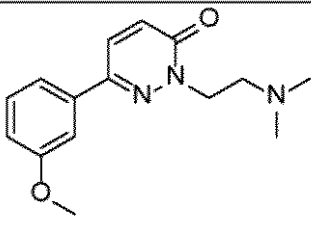
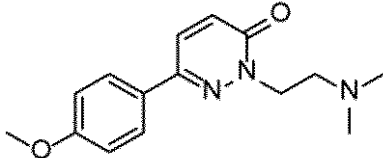
10

20

30

40

【表 15】

110		2.3 ± 0.3 (0.6 μM)
123		2.5 ± 0.2 (0.3 μM)
102		2.8 ± 0.3 (1.25 μM)
133		1.9 ± 0.3 (2.5 μM)
201		2.5 ± 0.4 (0.6 μM)
206		2.4 ± 0.1 (0.15 μM)
207		3.5 ± 0.3 (0.15 μM)
208		1.7 ± 0.2 (0.3 μM)

【0224】

E A A T 2 誘導インビボ研究のために、表記日数の間、10 mg/kg/日の化合物 100 で 2～3 月齢の野生型 C57BL/6 マウスを経口処置した（蜂蜜中の化合物の自発的摂取）。次いで、マウスを安楽死させ、ウェスタンブロット分析によって E A A T 2 タンパク質レベルを調べるために脳を採集した。化合物 100 に対して得られたデータは、下表 1 に含まれている。

表 1. 化合物 100 の E A A T 2 誘導活性の要約。

【表 16】

インビトロおよびインビボでの E A A T 2 誘導	
インビトロ—初代星状膠細胞 (E C 50)	2 5 0 n M
野生型マウスにおいてインビボ—経口により単回投薬	1 0 m p k で 1 . 5 6 倍
野生型マウスにおいてインビボ—経口により 7 日投薬	1 0 m p k で 1 . 6 3 倍
野生型マウスにおいてインビボ—経口により 2 8 日投薬	1 0 m p k で 2 . 3 7 倍

【0225】

化合物 100 は E A A T 2 タンパク質レベルを増加させ、野生型マウスの脳内でのシナプス可塑性を強化する

10

野生型 F V B / N J マウス (3 ~ 4 月齢) を、1、2. 5、5、10、20、40 mg / k g の化合物 100 で経口処置した。処置の 24 時間後に、マウスを安楽死させ、前脳を採集した。次いで、ウェスタンブロット分析によって E A A T 2 タンパク質レベルを測定するために、グリオソーム (星状膠細胞の突起) を単離した。図 2 A に示されているように、化合物処置は、用量依存的な様式で E A A T 2 発現を誘導した。この誘導は、早くも処置の 4 時間後に見ることができた (図 2 B)。シナプス可塑性に対する増加した E A A T 2 の機能的な重要性を決定するために、ビヒクルまたは 10 mg / k g の化合物 100 で 7 日間、野生型マウスを処置した。次いで、急性海馬スライスを集め、長期増強 (L T P) の変化に関して評価した。図 2 C に示されているように、化合物で処置されたマウス (10 スライス、4 匹の動物) の C A 1 から得たフィールド電位記録は、ビヒクル処置された動物 (11 スライス、4 匹の動物) と比較して、L T P 誘導の 30 分後までに、C A 3 求心路の刺激に対して著しく増加された応答を示した。これらの結果は、化合物処置が E A A T 2 タンパク質レベルを増加させ、海馬中のシナプス可塑性をその後に強化することを示す。

20

【0226】

化合物 100 は、イヌの脳内 E A A T 2 タンパク質レベルを増加させる

雄のビーグル犬を、20 mg / k g の化合物 100 で経口処置した。処置の 0. 5、4 および 24 時間後に、マウスを安楽死させ、ウェスタンブロット分析によって E A A T 2 タンパク質レベルを測定するために脳を採集した。さらに、本発明者らは、7 回の毎日の処置後に、E A A T 2 タンパク質レベルも測定した。図 3 に示されているように、E A A T 2 レベルが、時間依存的様式で増加した。

30

【0227】

化合物 100 は神経変性を抑制し、認知機能を向上させ、シナプス可塑性を強化し、タウ過剰リン酸化を低下させ、アルツハイマー病のタウオパチー (t a u o p t h y) モデルでの疾患進行を遅延させる

r T g (t a u P 3 0 1 L) 4 5 1 0 マウスは、進行性加齢性アルツハイマー病 (A D) 様病変を発症する。これらのマウスは、約 3 月齢で、海馬の興奮性亢進を示す。海馬依存性の空間的、短期および長期記憶の欠損は、それぞれ、早くも 1、2 および 4 ヶ月に検出することができる。約 4 ヶ月までに海馬内で、および約 5 ~ 6 ヶ月までに皮質内で、軽度ないし中度のタウ病変が見られる。約 5 ~ 6 月齢までに、r T g 4 5 1 0 マウスは海馬錐体路神経細胞の約 60 % の喪失を示す。

40

【0228】

初期症候段階において r T g 4 5 1 0 マウスでの化合物 100 の効果を調べるために、同じ性別分布を有する同腹仔を合致させたマウスを 4 つの群：対照 (野生型) / ビヒクル；対照 / 化合物；r T g 4 5 1 0 / ビヒクル；および r T g 4 5 1 0 / 化合物に分けた (n = 30 ~ 35 / 群)。2 ヶ月齢に開始する蜂蜜中の化合物の自発的摂取によって、マウスに、10 mg / k g / 日の化合物を与えた。4 月齢において (中度の疾患段階)、動揺様行動を評価するために、マウスをオープンフィールド試験に供し、次いで、Y 迷路、新規物体認識および T 迷路試験を含む 3 つの認知試験に供した。試験者は、処置に関して知

50

らされなかった。行動評価の終了時に、病理学的研究のために、マウスの一部（ $n = 10 \sim 12$ / 群）を安楽死させ、残りのマウスには、処置を与え続けた。8月齢（重度の疾患段階）において、再び、マウスを、オープンフィールド試験および認知試験に供した。行動試験後に、病理学的研究または電気生理学的研究のためにマウスを安楽死させた。

【0229】

4月齢での行動および病理学的評価の結果が、図4A～4Gに示されている。性別の間で、明らかな差は観察されなかった。オープンフィールドの結果は、化合物処置が r T g 4 5 1 0 マウスにおける動揺様行動を完全に軽減することを示した（図4A）。3つの認知試験の全てで、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスは極めて著しい機能障害を示した。重要なことに、化合物処置は、短期記憶（Y迷路；図4B）、非空間的長期記憶（新規物体認識；図4C）および空間的学習記憶（T迷路；図4D）を著しく改善した。行動学的評価の完了時に、病理学的研究のためにマウスを安楽死させた。シナプスの完全性を評価するために、本発明者らは、海馬から調製されたシナプス後肥厚複合体を単離した。シナプス後肥厚タンパク質であるシナプス後肥厚95（PSD-95）レベルをウェスタンブロット分析によって測定した。結果は、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスがシナプス後肥厚複合体中の著しく低下された PSD-95 レベルを呈することを示し、シナプスの数が減少したことを示唆しており、これは、化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウス中では正常化された（図4E）。本発明者らは、膜結合された E A A T 2 を評価するために、未精製細胞膜調製を実施することによって、海馬中の E A A T 2 レベルを調べた。予想外のことに、結果は、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウス中での E A A T 2 の発現の増加を示し、これは、化合物処置によって部分的に正常化された（図4F）。さらに、海馬領域の免疫組織化学分析は、NeuN免疫染色によって評価されたところによると、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスは C A 1 および D G 領域中に重度の神経変性を呈するが、神経細胞の喪失は、化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウス中ではほぼ完全に抑制される（図4G）ことを明らかにした。さらに、前シナプスマーカーであるシナプトフィジン（シナプスの完全性に対する代理指標）の発現は、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウス中の C A 3 領域で完全に失われたが、化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウス中では良好に保存された（図4G）。M C 1 免疫染色によって、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスの C A 1 領域中で検出された神経原線維濃縮体は、化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウス中では著しく低下した（図4G）。本発明者らは、G F A P（グリア線維酸性タンパク質）免疫染色によって、星状膠細胞の活性化および神経膠症を調べ、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスの C A 1 領域中での G F A P 免疫反応性の顕著な増加を見出し、これは化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウス中で著しく減少した（図4G）。総合すると、本発明者らは、処置が2月齢で開始すると、r T g 4 5 1 0 マウスが、4月齢において対照マウスとほとんど区別できないほぼ正常な認知および行動を示すことを見出した。これは、化合物100の非常に優れた有効性を示している。

【0230】

8月齢での行動および病理学的評価の結果が、図5A～5Iに示されている。オープンフィールド試験によって評価されたところによると、化合物処置によって、動揺様行動がなお正常化されていた（図5A）。認知評価については、化合物100は、短期記憶低下（Y迷路；図5B）および非空間的長期記憶低下（新規物体認識；図5C）をなお著しく抑制した。本発明者らは、空間的学習記憶を評価するために、T迷路試験の代わりにバーンズ迷路試験を使用した。ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスは、目標の穴を見つけるために著しくより長い時間を要し（図5D）、迷路の目標クアドラントで費やす時間が著しく短かった（図5E）。他方、化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウスは、目標の穴を著しく早く見出し（図5D）、目標クアドラントで費やす時間が長かった（図5E）。これらの行動研究は、化合物処置が、疾患のこの後期段階での認知機能に対して著しい有益な効果をなお与えることを示した。追跡病理学的研究は、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスが、海馬から調製されたシナプス後肥厚複合体中で極めて著しく低下した PSD-95 レベルを呈することを示した（図5F）。化合物処置された r T g 4 5 1 0

マウスは、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスより、著しくより高い P S D - 9 5 発現を維持した。4 月齢とは異なり、海馬中での E A A T 2 発現は処置された r T g 4 5 1 0 マウスと処置されていない r T g 4 5 1 0 マウス間で差を示さなかった。しかしながら、8 ヶ月までに、前頭前皮質は、4 月齢において海馬中で観察されたのと同じような、シナプスの病変を呈した。本発明者らは、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスの前頭前皮質中で、E A A T 2 発現の著しい増加および P S D - 9 5 タンパク質の著しい喪失を見出した（図 5 G、5 H）。化合物処置は、P S D - 9 5 および E A A T 2 の両方の発現を部分的に正常化した。さらに、海馬領域の免疫組織化学的分析は、N e u N 免疫染色によって評価されたところによると、疾患進行のこの段階において、ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスと化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウスの両方が C A 1 および D G 中で著しい神経変性を呈することを明らかにした。しかしながら、化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウスは、両方の領域中で、著しく低下したレベルの神経変性を示した（図 5 I）。さらに、シナプトフィジンの発現は、化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウス中で部分的に保存された（図 5 I）。両 r T g 4 5 1 0 群は増加した G F A P 免疫反応性を示すが、化合物処置は、C A 1 中での G F A P 免疫反応性を著しく低下させた（図 5 I）。ビヒクル処置された r T g 4 5 1 0 マウスは、I b a 1 免疫反応性の著しい増加を有した。I b a 1 免疫反応性の増加は、化合物処置されたマウス中で著しくより低かった（図 5 I）。総じて、化合物 1 0 0 は、長期処置後に試験された全ての表現型に対して、疾患を改変するおよび疾患を遅延する利点を与え続ける。

【0231】

処置の利点がどの程度長く持続できるかを決定するために、8 月齢の時点で、化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウスのコホートをビヒクル処置（停止処置）に切り替えた。処置停止の 1 ヶ月後に、停止処置 r T g 4 5 1 0 群を継続処置 r T g 4 5 1 0 群、ビヒクル r T g 4 5 1 0 群および対照ビヒクル群と比較するために、行動試験、続いて病理学的研究を実施した。驚くべきことに、オープンフィールドでの自発運動活動レベルは、停止処置群において、正常化された状態のままであった（図 6 A）。新規物体認識結果は、長期記憶は停止処置 r T g 4 5 1 0 マウス中で保存されることを示した（図 6 B）。両方の行動課題に対して、停止処置群および継続処置群は本質的に同一の成績であった。追跡病理学的研究は、全ての r T g 4 5 1 0 群が海馬のシナプス後膜肥厚中の P S D - 9 5 レベルの著しい低下を呈することを示したが、停止処置群は、ビヒクル群と比して、P S D - 9 5 レベルのおよそ 2 倍という著しい増加を示した（図 6 C）。停止処置群での P S D - 9 5 の発現レベルは、継続処置群と区別できなかった。これらの結果は、化合物 1 0 0 が疾患病理を直接改変し、緩和療法剤として作用しないことを示唆した。

【0232】

さらに、本発明者らは、海馬シナプス回路の完全性を調べるために電気生理学的研究を実施した。本明細者らは、シェファー側枝経路に沿った海馬 C A 3 - C A 1 回路中での L T P への変化を分析した。入力／出力曲線を見ることのみによって、全ての 3 つの r T g 4 5 1 0 群がシナプス強度を低下したことが明確であった（図 6 D）。しかしながら、ビヒクル r T g 4 5 1 0 群は最も大幅にシナプス強度を低下したのに対して、継続処置および停止処置群は中間の低下を示した。ビヒクル r T g 4 5 1 0 群は、極めて小さな L T P を示した（図 6 E）。停止処置および継続処置 r T g 4 5 1 0 群はいずれも、対照ビヒクル群と統計的に区別できない、ビヒクル r T g 4 5 1 0 群と比して著しく増強された L T P を有することが見出された。継続処置および停止処置群はいずれも、神経変性および対照に比して低下したシナプスの完全性を呈したが、いずれも相対的に正常な L T P を形成することができたので、これは驚くべきである。注目すべきことに、化合物処置された対照は、ビヒクル処置された対照と比較して、刺激後に高度に上昇したレベルの L T P を有することが見出され、これらのマウスが強化されたシナプス可塑性を呈することを示唆している。これらの結果は、化合物 1 0 0 の利益が処置中止から 1 ヶ月後に維持されることを示す。

【0233】

図4Gに示されているように、本発明者らは、長期化合物処置された r T g 4 5 1 0 マウス中で、低下した神経原線維濃縮体を観察した。したがって、本発明者らは、この化合物がタウの有毒な形態を低下させることができるかどうかを調べた。本発明者らは、4月齢において（処置の2ヶ月後に）採集された、r T g 4 5 1 0 マウスの前脳から調製された全細胞可溶化液（T C L）およびサルコシル不溶性画分（P 3）中のタウ発現レベルを、ウェスタンブロット分析によって調べた。タウの異なるリン酸化部位または病理的形態を認識した4つの抗体を使用した。P H F 1 は S e r 3 9 6 および S e r 4 0 4 を認識し、A T 8 は S e r 2 0 2 および T h r 2 0 5 を認識し、M C - 1 は神経原線維濃縮体を認識し、T a u 5 はタウの全て（リン酸化されたおよびリン酸化されていないアイソフォーム）を認識した。結果は、化合物処置された r T g 4 5 1 0 試料（T C L および P 3 画分の両方）において試験されたリン酸化されたタウの全ての形態の発現の強固な減少を示した（図7A）。試験された各抗体に対して、64 k D a（高リン酸化された）バリエーションの非常に著しい低下が存在し、64 k D a バリエーションは神経変性と強度に相関することが報告されている。重要なことに、総タウの低下は存在しなかったもので、タウの導入遺伝子発現は負の影響を受けず、むしろ、総タウ発現のレベルの僅かな増加が観察され、これは、生存する神経細胞数の増加に起因すると本発明者らは考えた。

【0234】

次に、本発明者らは、タウリン酸化および沈着のこの低下が化合物100の直接の効果であったのか、または長期化合物処置に続く代償的变化によるものであったのかを問うた。これを達成するために、ナイーブ r T g 4 5 1 0 マウスにビヒクルまたは化合物100の単回投与を与え、24時間後に、サルコシル単離のために、前脳を収集し、処理した。本発明者らは、単回投与後でさえ、p T a u（A T 8 および P H F 1）の著しい減少が存在したが、T C L 中の総タウ（T a u - 5）またはタウ凝集体（M C 1）には変化がないことを見出した（図7B）。さらに顕著なことに、P 3 画分中では、タウの全ての形態の極めて明確な低下が存在した（図7B）。これは、低下した p T a u を媒介する化合物の直接的な効果を示し、化合物がこの効果を媒介するためにキナーゼ／ホスファターゼを活性化／阻害し得ることを示唆した。いずれのキナーゼ／ホスファターゼが関与するかを同定するために、単回投与の1時間後に、r T g 4 5 1 0 マウスから前脳 T C L 試料を収集した。タウを基質として標的とすることが報告されてきたキナーゼのリン酸化（活性化）状態を評価した。試験された全てのキナーゼのうち、G S K 3 β のみが、著しい変化 - S e r 9 におけるリン酸化の2倍の上方制御を示した（図7C）。このリン酸化の形態は、G S K 3 β 活性を阻害する。したがって、G S K 3 β キナーゼの不活化は、化合物処置後に、r T g 4 5 1 0 マウス中で低下したタウリン酸化を媒介し得る。これらの結果は、化合物100が、キナーゼ活性を修飾することによって、タウ高リン酸化／沈着を低下させることを示す。

【0235】

要約すると、これらのデータは、化合物100が、r T g 4 5 1 0 マウス（加齢性アルツハイマー病（A D）様病変に対するモデル）において著しい有益な効果を示すことを実証する。

【0236】

化合物100は、湾岸戦争病のマウスモデルにおいて、不安、うつ病および認知問題を予防し、低減する

湾岸戦争病（G W I）は、湾岸戦争で軍務に服した70万人の軍人のうち約30%を苦しめている。中枢神経系機能障害は、G W I の様々な症候のうち最も広く見られる。これらは、不安、うつ病および認知困難から主に構成される。これらの臨床症候は、軍務に就く人々が遭遇する曝露の組み合わせに関連すると広く考えられている。これらには、ピリドスチグミン（抗神経ガス薬物）、ベルメトリン（殺虫剤）およびN，N-ジエチル- μ -トリプトファン（D E E T；虫よけ）への著しい曝露ならびに戦争関連ストレスが含まれる。文献は、これらのG W I 関連化学物質およびストレスへの慢性的な曝露が、記憶および気分障害と関連し得る細胞外グルタミン酸レベルの増加および脳内グルタミン作動系の恒

10

20

30

40

50

常性不全の増加をもたらすことを示している。

【0237】

本発明者らは、化合物100による増加されたグルタミン酸輸送体E A A T 2発現はグルタミン酸作動系の恒常性不全を正常化することができ、続いて、認知および気分障害を改善することができるかどうかを調べた。3月齢のC 5 7 B L / 6 Jマウスを、3つの群：対照（G W Iなし、ビヒクルあり）、ビヒクルありG W Iおよび化合物ありG W Iに無作為に分けた。G W I群については、マウスは、G W I化学物質および予測できない長期ストレスに毎日6週間曝露された。G W I化学物質には、ピリドスチグミン（1. 3 m g / k g）、ペルメトリン（0. 1 3 m g / k g）およびD E E T（4 0 m g / k g）が含まれる。ストレス付与計画は、毎日の2つの異なるストレスへの曝露を含んだ。本研究において使用されたストレスには、拘束、ケージ回転、熱ストレス、冷ストレス、捕食者の音、明期中の暗い期間、濡れた寝床、寝床を水と交換、4 5 °の角度でケージを傾斜およびストロボ点灯が含まれる。マウスには、6週の曝露の開始から始まって、化合物100（2 0 m g / k g）またはビヒクルのいずれかを毎日与えた。曝露後3ヶ月の時点で、気分および認知機能を評価するために、マウスをいくつかの行動試験に供した。これらの試験には、明暗探索、高架式十字迷路、新規環境による摂食抑制、尾懸垂オープンフィールド、新規物体認識およびバーンズ迷路試験が含まれた。

10

【0238】

結果は、G W I条件付けされたマウスは、不安様およびうつ病様行動を生じ（図8 A ~ 8 E ; G W I / ビヒクル群）、これらのG W I条件付けされたマウスでは、認知機能の減少も示す（図8 F ~ 8 H ; G W I / ビヒクル群）ことを示した。重要なことに、不安様およびうつ病様行動は、G W I化合物処置マウスにおいて著しく低下された（図8 A ~ 8 E）。化合物処置されたマウスは、改善された認知機能も実証した（図8 F ~ 8 H）。これらの結果は、化合物100が、G W Iマウスにおける認知および気分障害の発生を抑制することができることを示す。

20

【0239】

次に、本発明者らは、処置研究を行った一障害が発生した曝露後5ヶ月の時点で、G W Iマウスを化合物100（2 0 m g / k g）で処置した。1ヶ月の処置後、マウス気分および認知機能は上昇した。結果は、化合物処置が不安様およびうつ病様行動を低下させることを示した（図9 A ~ 9 E）。認知機能も著しく改善された（図9 F ~ 9 H）。これらの結果は、症候が存在する場合に、化合物100が気分および認知障害を低減させることが可能なことを示している。

30

【0240】

化合物101はE A A T 2タンパク質レベルを増加させ、野生型マウスの脳内のシナプス可塑性を強化する

0. 0 1、0. 0 3 3、0. 1、0. 3 3、1、3. 3 3、1 0、2 0、4 0、6 0および1 0 0 m g / k g / 日の化合物101で、野生型C 5 7 B L / 6マウス（2 ~ 3月齢）を、7日または28日間経口処置した（蜂蜜中の化合物の自発的摂取）。次いで、マウスを安楽死させ、ウェスタンブロット分析によってE A A T 2タンパク質レベルを調べるために脳を採集した。結果は、E A A T 2タンパク質レベルが用量依存的に増加されたことを示した（図1 0 Aおよび1 0 B）。シナプス可塑性に対する増加したE A A T 2の機能的な重要性を決定するために、ビヒクルまたは0. 0 3 3、0. 3 3および3. 3 m g / k gの化合物101で7日間、野生型マウスを処置した。次いで、マウスを安楽死させ、急性海馬スライスを集め、長期増強（L T P）の変化に関して評価した。図1 0 Cに示されているように、化合物で処置されたマウスのC A 1から得たフィールド電位記録は、ビヒクル処置された動物（各群に対して、8から12のスライス / 4匹の動物）と比較して、L T P誘導の30分後までに、C A 3求心路の刺激に対して著しく増加した応答を示した。これらの結果は、化合物処置がE A A T 2タンパク質レベルを増加させ、海馬中のシナプス可塑性をその後に強化することを示す。

40

【0241】

50

添付の特許請求の範囲の化合物、組成物および方法は、本明細書に記載されている具体的な化合物、組成物および方法によって範囲が限定されず、これらは、特許請求の範囲の数個の態様の例示であることが意図される。機能的に等しい任意の化合物、組成物および方法が、特許請求の範囲に属することが意図される。本明細書に図示および記載されている化合物、組成物および方法の他に、これらの化合物、組成物および方法の様々な改変が、添付の特許請求の範囲に属することが意図される。さらに、本明細書に開示されている一定の代表的な化合物、成分、組成物および方法工程のみが具体的に記載されているが、具体的に明記されていなくても、化合物、成分、組成物および方法工程の他の組み合わせも、添付の特許請求の範囲に属することが意図される。したがって、工程、要素、成分または構成要素の組み合わせが本明細書または以下において明示的に言及され得るが、明示的に記載されてなくても、工程、要素、成分または構成要素の他の組み合わせが含まれる。

10

【0242】

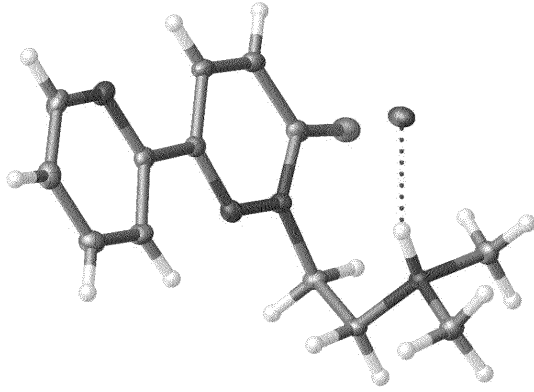
本明細書において使用される「含む (comprising)」という用語およびその変形は、「含む (including)」という用語およびその変形と同義的に使用され、開放の非限定的用語である。様々な実施形態を記載するために、「含む (comprising)」および「含む (including)」という用語が本明細書において使用されてきたが、本発明のより具体的な実施形態を与えるために、「含む (comprising)」および「含む (including)」の代わりに「から本質的になる」および「からなる」という用語を使用することができ、同じく開示されている。特に記載されている場合を除き、本明細書および特許請求の範囲において使用される形状、寸法などを表す全ての数字は、少なくとも、特許請求の範囲への均等論の適用を制限する試みではないことが理解されるべきであり、有効桁の数および通常丸め法に照らして解釈されるべきである。

20

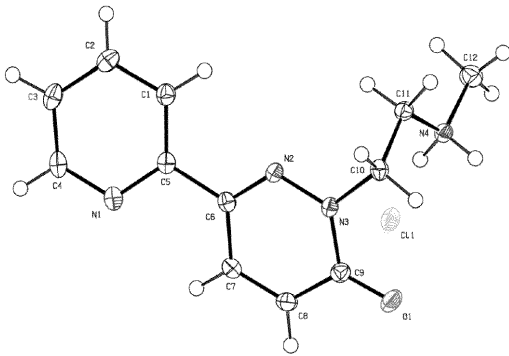
【0243】

別段の定義が為されていなければ、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に引用されている刊行物および刊行物がそのために引用されている材料は、参照により具体的に組み込まれる。

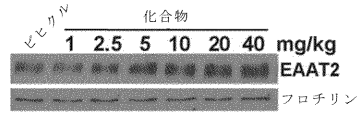
【図 1 A】



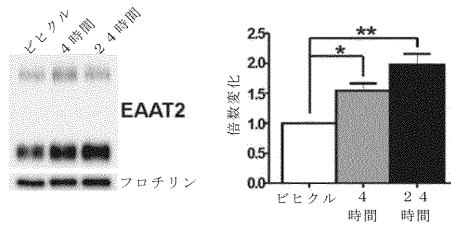
【図 1 B】



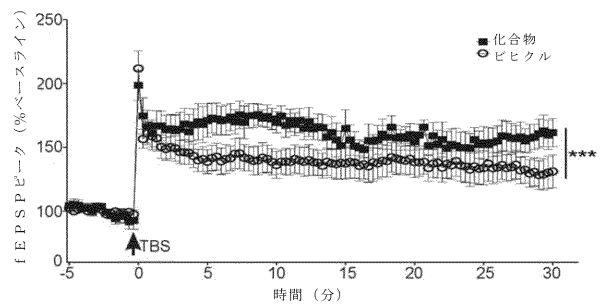
【図 2 A】



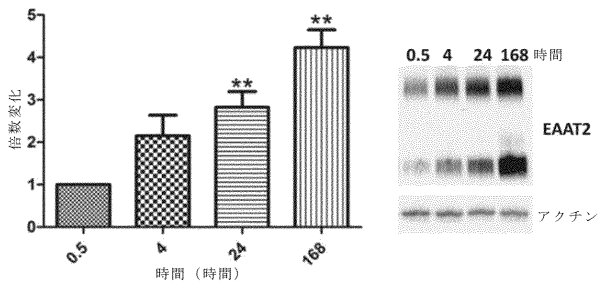
【図 2 B】



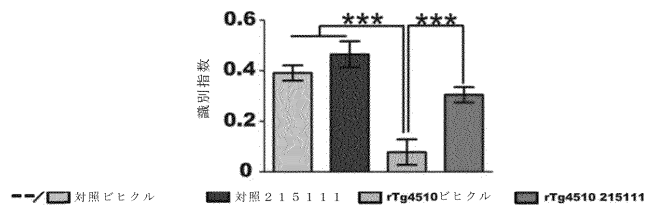
【図 2 C】



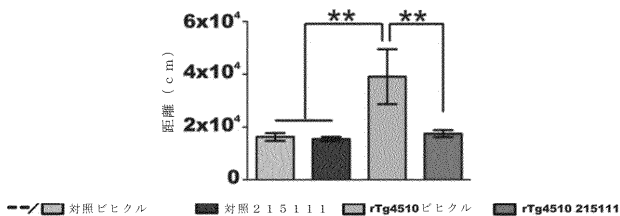
【図 3】



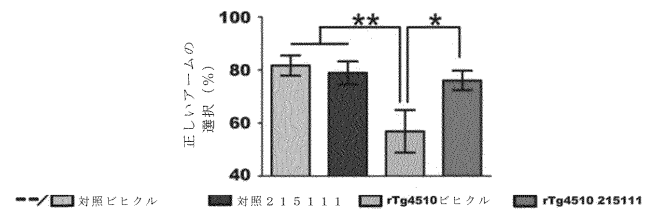
【図 4 C】



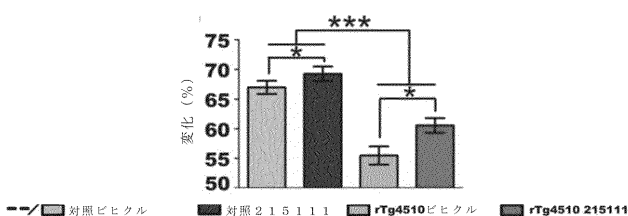
【図 4 A】



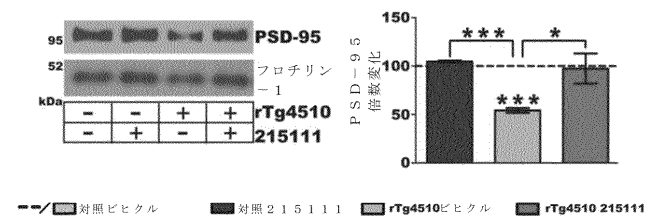
【図 4 D】



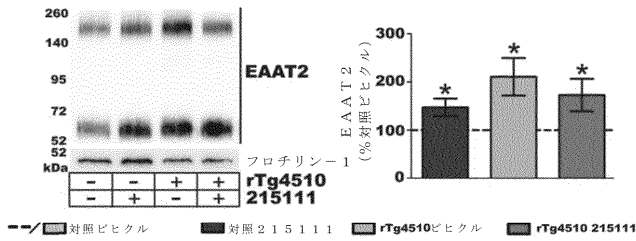
【図 4 B】



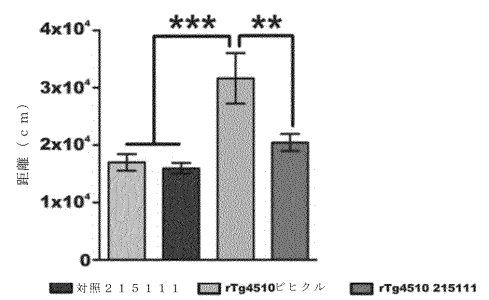
【図 4 E】



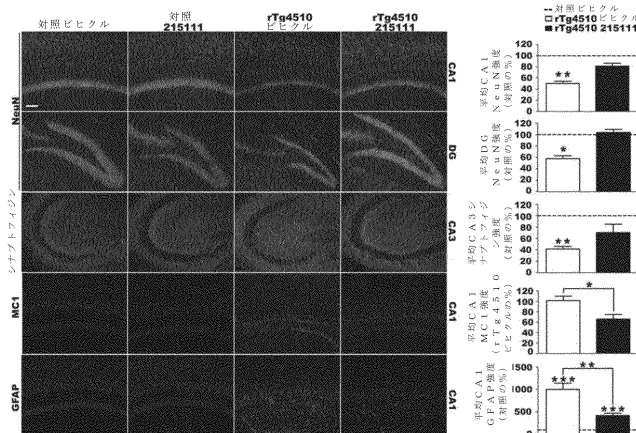
【図 4 F】



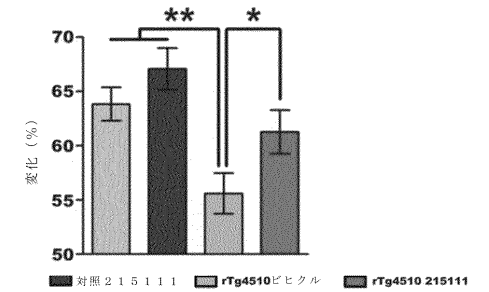
【図 5 A】



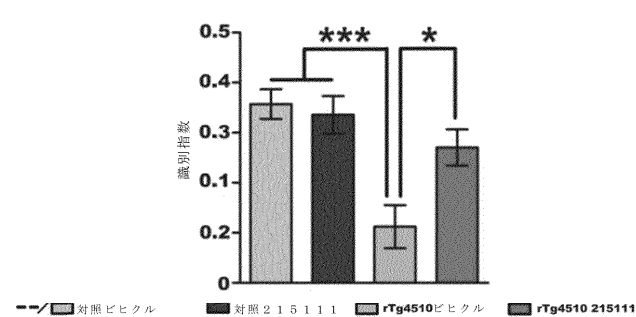
【図 4 G】



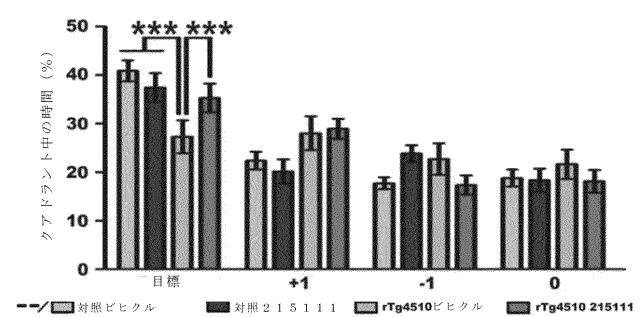
【図 5 B】



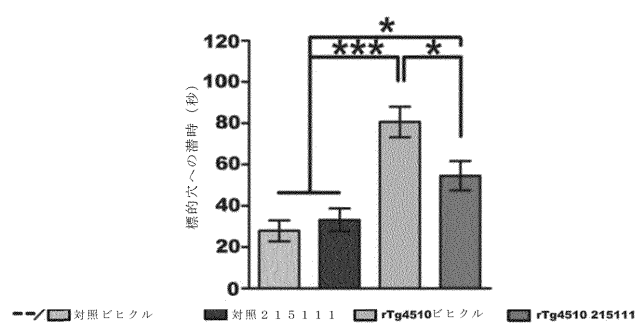
【図 5 C】



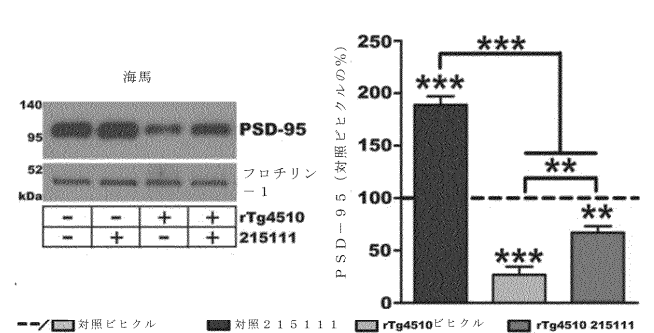
【図 5 E】



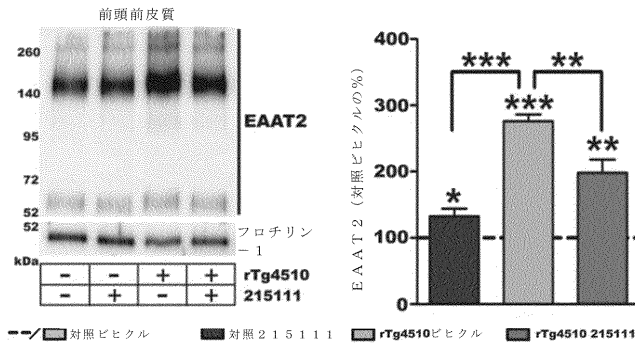
【図 5 D】



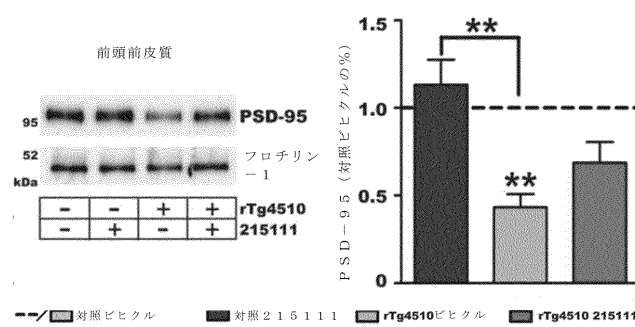
【図 5 F】



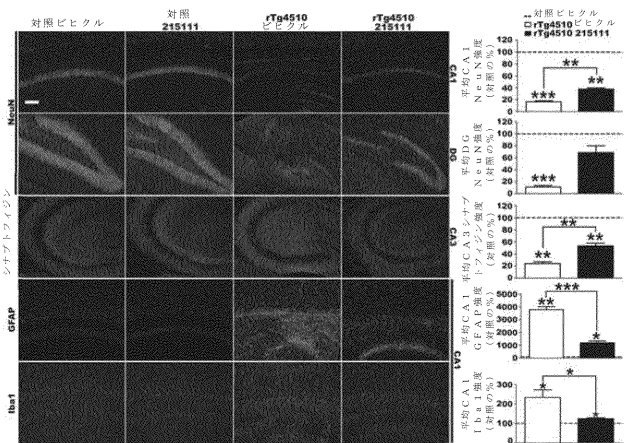
【図 5 G】



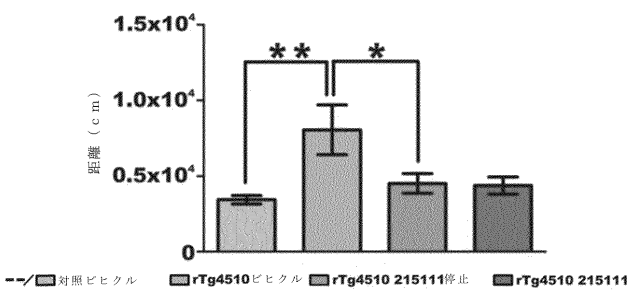
【図 5 H】



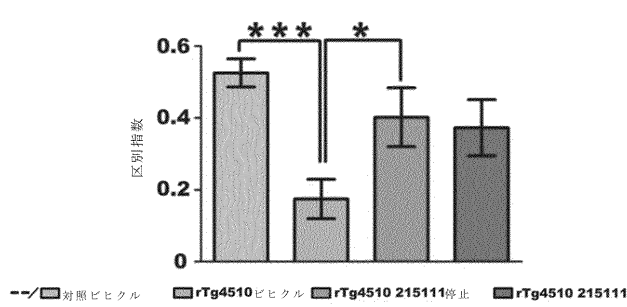
【図 5 I】



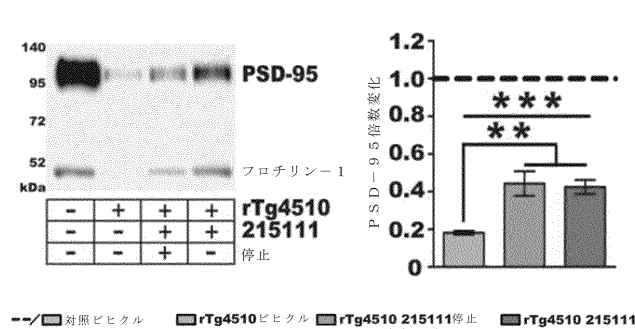
【图 6 A】



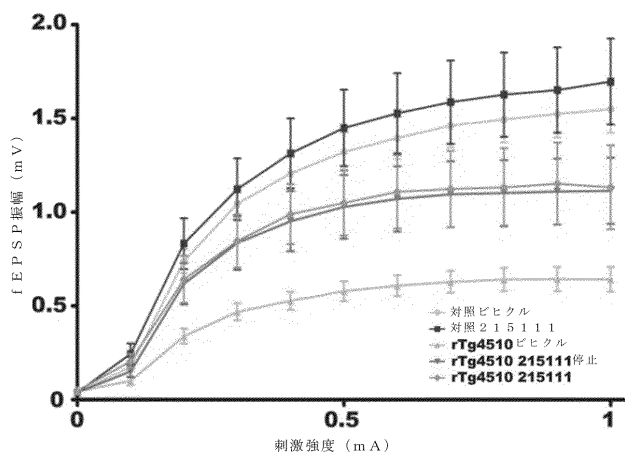
【図 6 B】



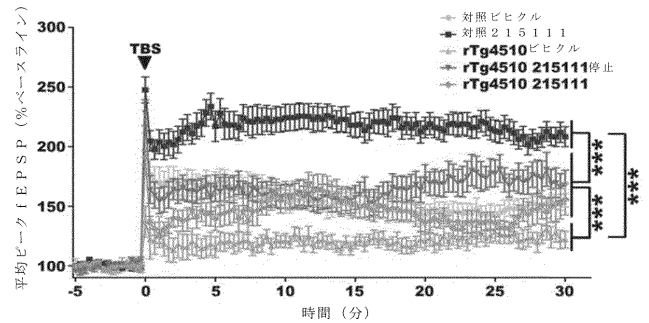
【図 6 C】



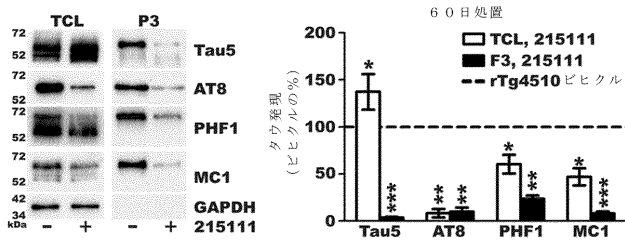
【図 6 D】



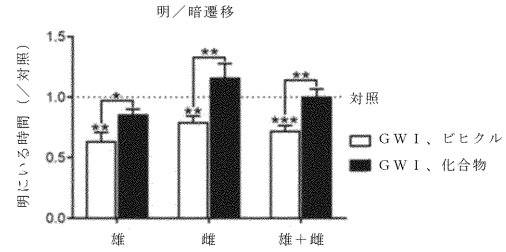
【図 6 E】



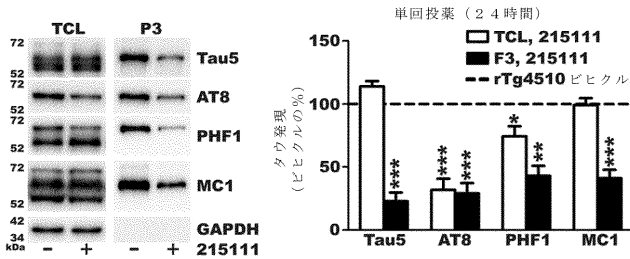
【図 7 A】



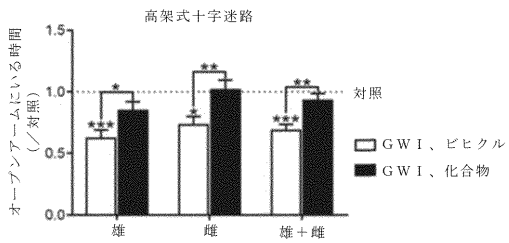
【図 8 A】



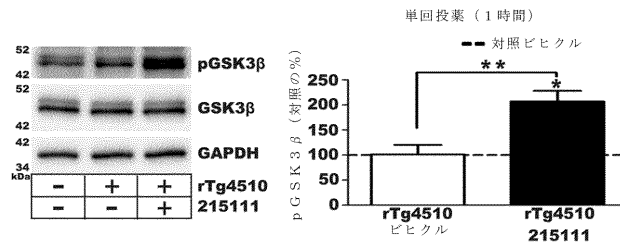
【図 7 B】



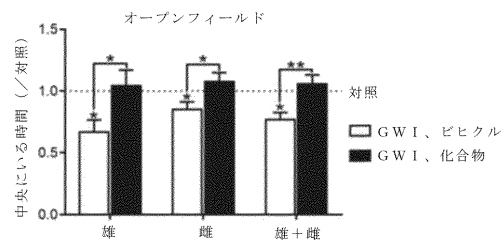
【図 8 B】



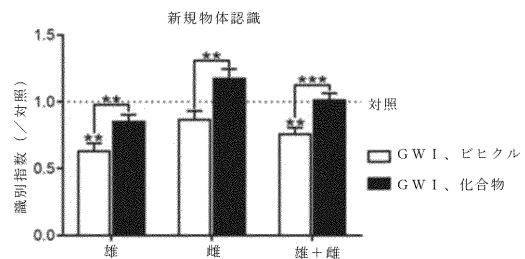
【図 7 C】



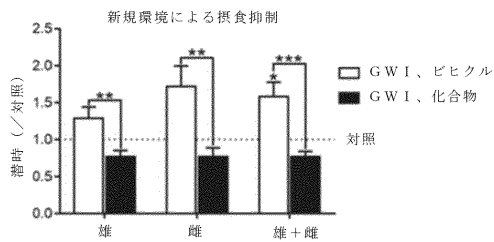
【図 8 C】



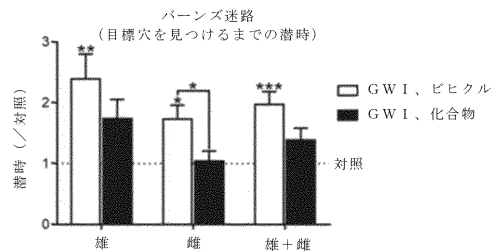
【図 8 F】



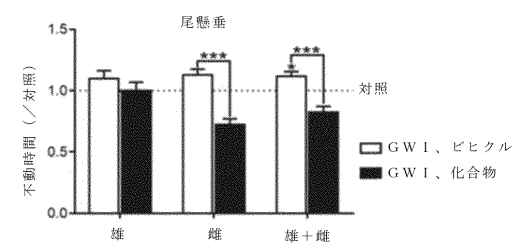
【図 8 D】



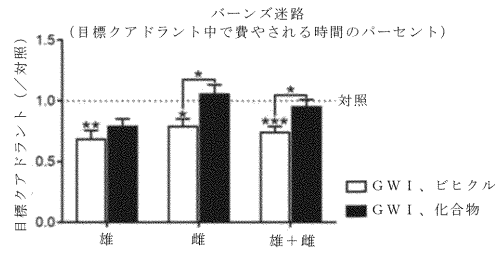
【図 8 G】



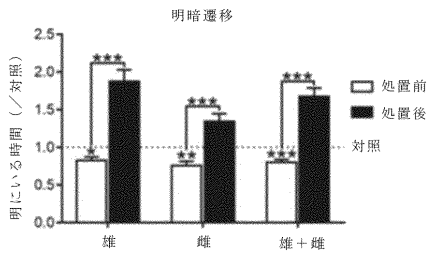
【図 8 E】



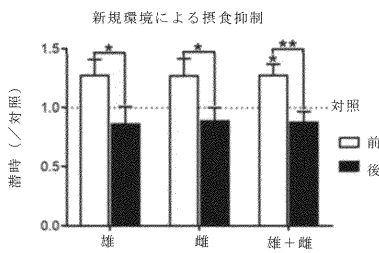
【図 8 H】



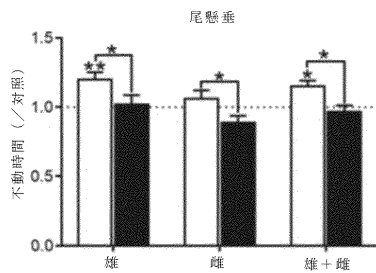
【図 9 A】



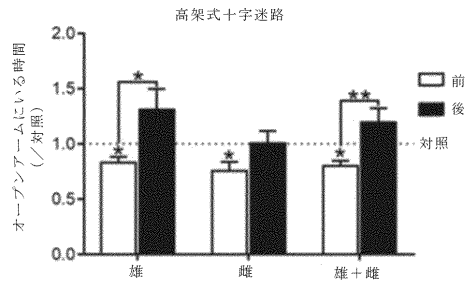
【図 9 D】



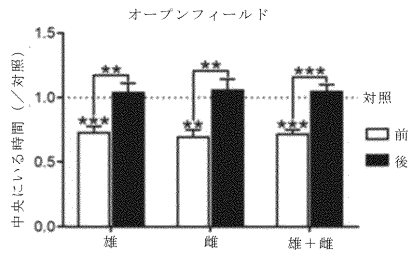
【図 9 E】



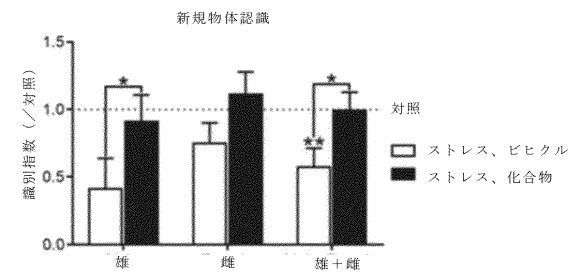
【図 9 B】



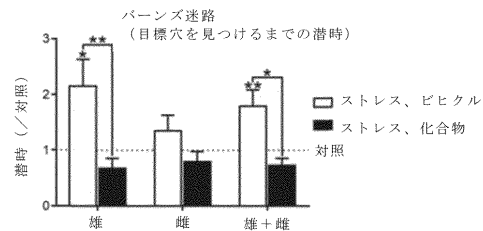
【図 9 C】



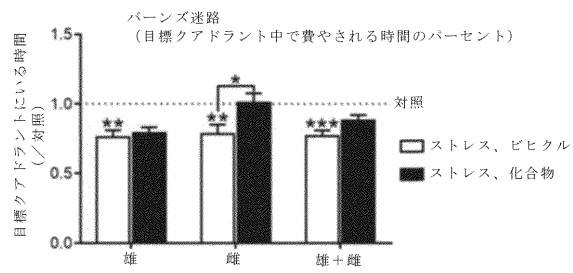
【図 9 F】



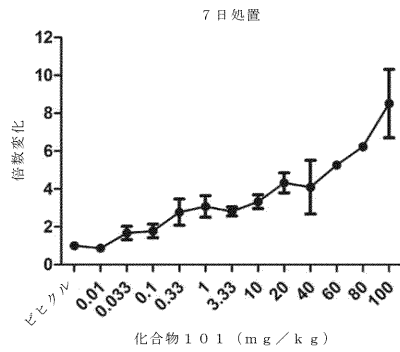
【図 9 G】



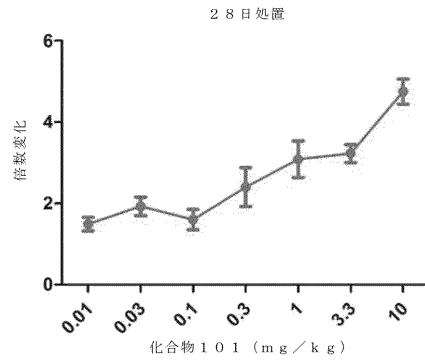
【図 9 H】



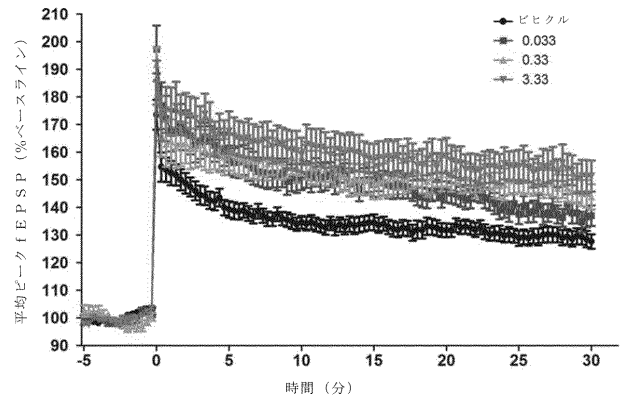
【図 10 A】



【図 10 B】



【図 10 C】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 19/35452																								
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/50; A61K 31/501; C07D 237/14; C07D 401/04 (2019.01) CPC - A61K 31/50; A61K 31/501; C07D 237/14; C07D 401/04																										
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 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category*</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">US 4,397,854 A (SIRCAR) 09 August 1983 (09.08.1983) col 1, ln 18-47; col 4, ln 18-19</td> <td style="padding: 5px;">1-2, 7/(1-2)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">US 2007/0197536 A1 (DAL PIAZ et al.) 23 August 2007 (23.08.2007) para [0520]</td> <td style="padding: 5px;">1, 3-6, 7/(1,3-6)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">PUBCHEM-CID: 20492827 Create Date: 05 December 2007 (05.12.2007) pages 1-7; pg 2, structure</td> <td style="padding: 5px;">1-2, 7/(1-2)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">PUBCHEM-CID: 68896020 Create Date: 30 November 2012 (30.11.2012) pages 1-7; pg 2, structure</td> <td style="padding: 5px;">1, 3-6, 7/(1,3-6)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">US 2014/0303174 A1 (CUNY et al.) 09 October 2014 (09.10.2014) Fig 1, sheet 9, compound 20</td> <td style="padding: 5px;">1, 3-6, 7/(1,3-6)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">US 2009/0253708 A1 (KELLY et al.) 08 October 2009 (08.10.2009) Entire Document</td> <td style="padding: 5px;">1-7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO 2017/123991 A1 (BRIGHAM AND WOMENS HOSPITAL INC and OHIO STATE UNIVERSITY) 20 July 2017 (20.07.2017) Entire Document</td> <td style="padding: 5px;">1-7</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 4,397,854 A (SIRCAR) 09 August 1983 (09.08.1983) col 1, ln 18-47; col 4, ln 18-19	1-2, 7/(1-2)	X	US 2007/0197536 A1 (DAL PIAZ et al.) 23 August 2007 (23.08.2007) para [0520]	1, 3-6, 7/(1,3-6)	X	PUBCHEM-CID: 20492827 Create Date: 05 December 2007 (05.12.2007) pages 1-7; pg 2, structure	1-2, 7/(1-2)	X	PUBCHEM-CID: 68896020 Create Date: 30 November 2012 (30.11.2012) pages 1-7; pg 2, structure	1, 3-6, 7/(1,3-6)	X	US 2014/0303174 A1 (CUNY et al.) 09 October 2014 (09.10.2014) Fig 1, sheet 9, compound 20	1, 3-6, 7/(1,3-6)	A	US 2009/0253708 A1 (KELLY et al.) 08 October 2009 (08.10.2009) Entire Document	1-7	A	WO 2017/123991 A1 (BRIGHAM AND WOMENS HOSPITAL INC and OHIO STATE UNIVERSITY) 20 July 2017 (20.07.2017) Entire Document	1-7
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
X	US 4,397,854 A (SIRCAR) 09 August 1983 (09.08.1983) col 1, ln 18-47; col 4, ln 18-19	1-2, 7/(1-2)																								
X	US 2007/0197536 A1 (DAL PIAZ et al.) 23 August 2007 (23.08.2007) para [0520]	1, 3-6, 7/(1,3-6)																								
X	PUBCHEM-CID: 20492827 Create Date: 05 December 2007 (05.12.2007) pages 1-7; pg 2, structure	1-2, 7/(1-2)																								
X	PUBCHEM-CID: 68896020 Create Date: 30 November 2012 (30.11.2012) pages 1-7; pg 2, structure	1, 3-6, 7/(1,3-6)																								
X	US 2014/0303174 A1 (CUNY et al.) 09 October 2014 (09.10.2014) Fig 1, sheet 9, compound 20	1, 3-6, 7/(1,3-6)																								
A	US 2009/0253708 A1 (KELLY et al.) 08 October 2009 (08.10.2009) Entire Document	1-7																								
A	WO 2017/123991 A1 (BRIGHAM AND WOMENS HOSPITAL INC and OHIO STATE UNIVERSITY) 20 July 2017 (20.07.2017) Entire Document	1-7																								
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																										
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																						
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																									
Date of the actual completion of the international search 29 July 2019	Date of mailing of the international search report 18 SEP 2019																									
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: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/35452

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.: 8-34
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/50 (2006.01)	A 6 1 K	31/50	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	C S P
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	417/04 (2006.01)	C 0 7 D	417/04	
C 0 7 D	237/14 (2006.01)	C 0 7 D	237/14	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	

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

(74)代理人 100145403
弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100150500
弁理士 森本 靖

(74)代理人 100176474
弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 ケビン・ホジェッツ
アメリカ合衆国 0 2 1 1 5 マサチューセッツ州ボストン、フランシス・ストリート 7 5 番、ザ・ブリガム・アンド・ウィメンズ・ホスピタル・インコーポレイテッド内

(72)発明者 チエン・リアン・グレン・リン

アメリカ合衆国 4 3 2 2 0 オハイオ州 コロンバス、キップリング・ロード 4 5 3 3 番

F ターム(参考) 4C055 AA01 AA12 BA02 BA06 BA34 BA42 CA01 CA30 CB02 DA01

EA01

4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB09 CC28 CC31 CC34 CC51 CC52

CC61 CC62 DD03 DD04 DD10 DD11 DD12 DD28 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC41 BC42 BC48 BC68 BC69 BC70

BC73 BC80 BC82 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04

NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22

ZA36 ZA94 ZA96 ZB26 ZC39 ZC41