(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507543
(P2025-507543A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*231/38*	*(2006.01)*	C07D	231/38		CSP　4C086
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P	*25/08*	*(2006.01)*	A61P	25/08		
A61P	*25/04*	*(2006.01)*	A61P	25/04		

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全99頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-547297(P2024-547297)
(86)(22)出願日　令和5年2月23日(2023.2.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月8日(2024.8.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/063113
(87)国際公開番号　WO2023/164537
(87)国際公開日　令和5年8月31日(2023.8.31)
(31)優先権主張番号　63/313,212
(32)優先日　令和4年2月23日(2022.2.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　520312854
バイオヘイブン・セラピューティクス・リミテッド
Ｂｉｏｈａｖｅｎ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　Ｌｔｄ．
アメリカ合衆国０６５１０コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート２１５番
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　レズニック，リン
アメリカ合衆国０６５１０コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリ
最終頁に続く

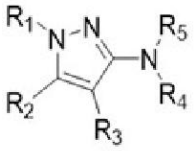
(54)【発明の名称】　ＫＶ７チャネル活性化剤としてのピラゾリル化合物

(57)【要約】
任意選択的に置換されたピラゾリルアセタミド、治療有効量のかかる化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物、及び疾患又は障害、例えば、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、様々な種類の疼痛、過興奮性、ジスキネジア、ジストニア、躁病、耳鳴、神経発達疾患又は障害、平滑筋伸縮性の障害、ドラベ症候群、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）を、かかる化合物及び薬学的組成物を用いて治療する方法が本明細書で提供される。

10

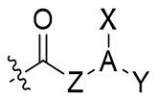
20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式１によって表される化合物であって、
【化１】



式１

式中、
R_1が、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3～8}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{5～10}$アリール、任意選択的に置換された$C_{2～8}$ヘテロアリール、任意選択的に置換された$C_{2～8}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$C_{1～4}$アルキルであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｎ（$C_{1～4}$アルキル）$_2$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{5～10}$アリール、及び$C_{5～10}$ハロアリールからなる群から選択され、
R_2が、Ｈ、ハロゲン、任意選択的に置換された$C_{1～8}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1～8}$ハロアルキル、任意選択的に置換された－Ｏ$C_{1～8}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{2～8}$アルカノイル、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたベンゾ（$C_{3～8}$シクロアルキル）、任意選択的に置換された－Ｏ$C_{1～8}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{5～10}$アリール、任意選択的に置換されたベンゾイル、任意選択的に置換された－Ｏ$C_{5～10}$アリール、任意選択的に置換された$C_{2～8}$ヘテロアリール、又は任意選択的に置換された－Ｏ$C_{2～8}$ヘテロアリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、CO_2H、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、－Ｏ$C_{1～4}$アルキル、－Ｏ$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{3～8}$ハロシクロアルキル、－CO_2H、－$SO_2C_{1～4}$アルキル、－$SO_2C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{5～10}$アリール、及び$C_{5～10}$ハロアリール、－Ｎ（$C_{1～4}$アルキル）$_2$、－Ｎ$C_{1～4}$アルキル、又は任意選択的に置換された$C_{2～8}$ヘテロシクリルからなる群から選択され、
R_3が、Ｈ、ハロゲン、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3～8}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{2～8}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された$C_{5～10}$アリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、ＯＨ、Ｎ（R_7）（R_8）からなる群から選択され、R_7及びR_8が、独立して、Ｈ又は$C_{1～4}$アルキルであり、R_7及びR_8が任意選択的に接続して、環、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ヒドロキシアルキル、及び$C_{1～4}$ハロアルキルを形成し、
R_4が、Ｈ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、又は$C_{1～4}$ヒドロキシアルキルであり、
R_5が、
【化２】



であり、
Ａが、$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～8}$アルケニル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{5～10}$

ビシクロアルキル、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、$C_{5\sim10}$アリール、又は$C_{2\sim8}$ヘテロアリールであり、

Xが、H、F、Cl、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキル、任意選択的に置換された－$OC_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された$C_{5\sim10}$アリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－$OC_{1\sim3}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルキル、及びCNからなる群から選択され、

Yが、H、ハロゲン、OH、任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、任意選択的に置換された－$OC_{1\sim3}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$ハロアルキル、又は任意選択的に置換された－$OC_{1\sim3}$ハロアルキルであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－$OC_{1\sim3}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルキル、及びCNからなる群から選択され、

Zが、結合、$C(R_6)_2$、NR_6、O、$C(R_6)_2NR_6$、$C(R_6)_2O$、$NR_6C(R_6)_2$、又は$OC(R_6)_2$であり、

R_6が、H、$C_{1\sim3}$アルキル、又は$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキルである、化合物、

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

R_1が、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキル又は任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

R_2が、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

R_3が、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル又は任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

R_4が、Hである、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

Aが、$C_{1\sim8}$アルキル又は$C_{3\sim8}$シクロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

R_1が、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキル又は任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキルであり、

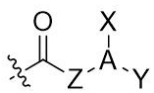
R_2が、任意選択的に置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、

R_3が、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキル又は任意選択的に置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、

R_4が、Hであり、

R_5が、

【化３】



であり、

Aが、$C_{1\sim4}$アルキル又は$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、

Xが、H、F、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル又は任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキルであり、

Yが、H又はハロゲンであり、

Zが、結合、$C(R_6)_2$、NR_6、及びOである、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

R_1が、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルである、請求項７に記載の化合物。
【請求項９】
R_1が、任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキルである、請求項７に記載の化合物。
【請求項１０】
R_2が、少なくとも１個のＦで置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルである、請求項７に記載の化合物。
【請求項１１】
R_3が、$C_{1\sim4}$アルキル又は$C_{3\sim6}$シクロアルキルである、請求項７に記載の化合物。
【請求項１２】
前記化合物が、表１の化合物１～２９８から選択されるか、又はその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項１３】
請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。
【請求項１４】
疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記疾患又は障害が、Ｋｖ７関連障害、ＫＣＮＱサブユニットに関連する障害、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害、神経変性疾患、Ｋｖ７．２ホモマーの活性化から利益を受け得る疾患若しくは障害、神経発達疾患若しくは障害、又はＣＡ群の疾患若しくは障害から選択される、方法。
【請求項１５】
前記疾患又は障害が、Ｋｖ７関連障害である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記Ｋｖ７関連障害が、てんかん、新生児スパズム、疼痛、片頭痛、神経伝達物質放出の障害、平滑筋伸縮性の障害、ジスキネジア、ジストニア、躁病、聴覚障害、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、持続性疼痛、がん疼痛、術後疼痛、不安症、物質乱用、統合失調症、膀胱障害、血管障害、耳鳴、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、家族性ＦＴＤ、又は筋萎縮性側索硬化症から選択される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記疾患又は障害が、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１８】
前記ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害が、ＫＣＮＱ２変異に関連する障害である、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記ＫＣＮＱ２変異に関連する障害が、新生児スパズム、新生児発作、てんかん、良性家族性新生児てんかん（ＫＣＮＱ２－ＢＦＮＥ）、てんかん性脳症（ＫＣＮＱ２－ＮＥＥ）、良性家族性新生児けいれん１型（ＢＦＮＣ）、良性家族性新生児発作１（ＢＦＮＳ１）、低酸素性虚血性損傷と関連する新生児発作、てんかん性スパズム、てんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症７（ＥＩＥＥ７）、精神運動発達の遅れを伴う早期乳児てんかん性脳症、全般強直発作、異常な淡蒼球の形態、無呼吸、脳浮腫、ジストニア、顔面紅斑、筋緊張低下、熱性発作、脳梁の低形成、ヒプスアリスミア、焦点間代発作、全般強直間代発作、ミオキミア、痙性四肢麻痺、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記疾患又は障害が、神経発達疾患又は障害である、請求項１４に記載の方法。
【請求項２１】

前記対象が、胎児、ほぼ出生時～約１２ヶ月の乳児、又は約１歳～約１２歳の子供である、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記神経発達疾患又は障害が、アンジェルマン症候群、新生児禁断症候群、早期ミオクロニー脳症、ランドウ・クレフナー症候群、睡眠時電気的重積症、大田原症候群、自閉スペクトラム症、ドラベ症候群、レノックス－ガストー症候群、レット症候群、ヒルシュスプルング病（ＨＳＣＲ）、ウエスト症候群、脳症を伴うＳＣＮ８Ａ関連てんかん（ＥＩＥＥ１３）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（ＥＩＭＦＳ）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ＡＤＮＦＬＥ）、ドゥース（Ｄｏｏｓｅ）症候群、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
前記化合物が、Ｋｖ７．２／７．３を調節し、$GABA_A$を調節しない、請求項１４に記載の方法。
【請求項２４】
前記治療有効量が、望ましくない副作用を生じさせない、請求項１４に記載の方法。
【請求項２５】
前記望ましくない副作用が、浮動性めまい、疲労感、眠気、混乱、回転性めまい、振戦、運動失調、二重に見えるか、又はぼやけた視界、注意力欠如、記憶障害、筋力低下、皮膚変色、離脱発作、ＱＴ間隔変化、自殺行為、尿閉、眠気、幻覚、混乱、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記化合物が、エゾガビンよりも強力である、請求項１４に記載の方法。
【請求項２７】
前記治療有効量が、エゾガビンよりも高い忍容性を有する、請求項１４に記載の方法。
【請求項２８】
前記疾患又は障害が、ＣＡ群の疾患又は障害である、請求項１４に記載の方法。
【請求項２９】
前記ＣＡ群の疾患又は障害が、アルコール使用障害、ドラベ症候群、外傷性脳損傷、くも膜下出血後の脳血管れん縮、卒中、痛風疼痛、顎関節（ＴＭＪ）疼痛、慢性咳嗽、喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患、三叉神経痛（ＴＮ）、非定型顔面痛、群発頭痛、化学療法薬によって誘導される神経障害性疼痛、口腔顔面冷温痛覚過敏、うつ病、大うつ病性障害、末梢神経過興奮（ＰＮＨ）症候群、ニューロミオトニア、筋けいれん線維束性収縮症候群（ＣＦＳ）、Ｍｏｒｖａｎ症候群、低酸素性肺血管収縮（ＨＰＶ）が関与する疾患、低酸素負荷誘発性肺高血圧症及び高地肺水腫、妊娠高血圧腎症、発作性ジストニア、精神刺激薬中毒、双極性障害、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、騒音性耳鳴、サリチル酸誘発性難聴及び耳鳴、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項２８に記載の方法。
【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、米国特許法第１１９条のもとで、２０２２年２月２３日に出願された米国仮特許出願第６３／３１３，２１２号に対する優先権、及びそこから生じる全ての利益を主張するものであり、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
連邦政府出資研究の声明
本発明は、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health）の神経障害及び脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）によって付与された付与番号Ｕ４４ＮＳ１１５７３２の下で米国政府の支援を受けてなされた。米

国政府は、本発明において特定の権利を有する。

【背景技術】

【０００３】

ほとんどの細胞型の形質膜上に存在するカリウム（K^+）チャネルは、全てのイオンチャネルの中で最も多様なクラスであり、興奮性細胞の電気的特性の調節を含む広範な生理学的機能に関連する。これらの高選択性カチオンチャネルの一次細孔形成（α）サブユニットは、膜貫通（ＴＭ）領域及び細孔（Ｐ）領域の数に基づいて、３つの一次構造クラスに分けられる。現在、６ＴＭ／１Ｐ、２ＴＭ／１Ｐ及び４ＴＭ／２ＰのK^+チャネルがあることが知られている。Ｋｖ７遺伝子（元々は、ＨＵＧＯ Ｇｅｎｅ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＨＧＮＣ）によって割り当てられた名称である、ＫＣＮＱと称される）を、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｏｎ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ（ＩＵＰＨＡＲ）によって、電位依存性K^+チャネルのサブファミリーに割り当てた。Ｋｖ７サブファミリーは、細胞内Ｎ末端ドメイン及びＣ末端ドメインに隣接する６ＴＭに及ぶ領域（Ｓ１～Ｓ６）を有する電位依存性K^+チャネルの典型的な構造を有する５つの相同孔形成αサブユニットＫｖ７．１～７．５、交互に正に荷電した残基から構成されるＳ４に位置する典型的な電圧センサドメイン、及び各サブユニットのＳ５とＳ６との間の単一のＰ領域からなる。チャネルは、ホモテトラマー又はヘテロテトラマーのいずれかとして、一次αサブユニットのテトラマーとして形成される。ニューロンは、Ｋｖ７．２～７．５αサブユニットから構成されるＫｖ７チャネルを発現することが知られている。これらの遺伝子産物のいくつかは、排他的に神経細胞性であり得るが、Ｋｖ７．４及びＫｖ７．５などの他の遺伝子産物は、平滑筋及び骨格筋などの他の組織に見出され得る。

【０００４】

天然Ｍチャネル、及び対応する巨視的Ｍ電流は、まず、両生類交感神経細胞において特性決定された。Ｍチャネルは、ゆっくりと活性化され、非活性化され、ニューロンの静止膜電位又はその付近の膜電位で活性であり、ムスカリンコリン作動性アゴニストは、Ｍ電流の減少をもたらし、Ｇタンパク質結合受容体（ＧＰＣＲ）と生理学的K^+電流との間の直接的かつ阻害的なリンクを示したため、注目に値した。遺伝子のこのサブファミリーのクローニングまで、薬理学的及び生物物理学的同一性は、Ｋｖ７．２／７．３（及びおそらくＫｖ７．５／７．３）ヘテロマルチマーと、捉えにくい「Ｍ」チャネルとの間で確立されず、このことは、神経調節におけるそれらの重要性について重要な新しい証拠を提供している。

【０００５】

これらのチャネルの局所的及び発達的な分布、並びにそれらの生物物理学的特性は、脱分極性の興奮的影響に対する永続的な抵抗を提供する際のそれらの役割を裏付けるものである。生理学的条件下では、天然Ｍチャネルで示されたように、それらは、多くの種類のニューロンにおける頻度及び最終的には活動電位放電のパターンを調節する際に重要な役割を有する特定のニューロン集団の閾値未満の興奮性を調節するのに非常に効果的であり得る。ニューロン調節におけるそれらの重要性は、ニューロンＫｖ７変異が良性家族性新生児けいれん（ＢＦＮＣ）を引き起こすという発見によって中断され、このことは、Ｋｖ７．２及びＫｖ７．３チャネルの影響の減少又は除去がニューロン興奮性を劇的に変化させることができることを示している。変異分析は、それらのＢＦＮＣへの関与を示し、抗てんかん薬（ＡＥＤ）の標的としてのそれらの有用性を示唆した。

【０００６】

ＧＰＣＲについて確立された薬理学的用語とは異なり、K^+チャネル調節剤、特にチャネルを活性化する化合物の作用様式は、依然として洗練されている。イオンチャネル薬理学の研究への電圧クランプ技術の適用は、全細胞電流又は単一チャネルのいずれかで詳細な生物物理学的研究を可能にし、化合物チャネル相互作用の性質のいくつかの特性評価を可能にするが、用語に関する継続的な混乱を防ぐことはできない。オープナー又は活性化剤という用語は、文献全体で一般的に使用されているが、これら全ての「正の調節剤」化

合物の作用様式を十分に説明していない。一般に、オープナー又は活性化剤は、チャネルの開放確率を増加させるか、又は巨視的な電流振幅を増加させることが期待されるが、この命名法は本当に単純過ぎる。例えば、最初に公開されたＫｖ７オープナーであるエゾガビンは、より高い膜電位で阻害活性を有するという点で、複雑で興味深いプロファイルを有する。ニューロンＫｖ７チャネルオープナーは、「通常の」活性化電圧範囲にわたってチャネルの活性と協調して働くことができ、他のものが活性化閾値を有意に変更し得る一方で、活性化閾値に有意に影響を与えることなく電流を増強することができる。加えて、いくつかのオープナーは、活性化の電圧依存性を完全に除去するようである。これらの効果が何らかの連続体を表すかどうかは、効果がしばしば濃度依存的であるため、現時点では不明である。明らかに、チャネル電流を増加させることができる化合物の相互作用の態様は複雑であり、ほとんどの場合よく理解されておらず、これらのプロファイルがニューロン応答性及び系の生理学に及ぼす影響も不明である。エゾガビンは、適度に強力であり、非常に特異的ではないが、Ｋｖ７．２、Ｋｖ７．５及び異種多量体Ｋｖ７チャネルの非常に効果的なオープナーである。その効果は、狭い電圧範囲にわたるチャネル電流の有意な増加によって特徴付けられる。上で言及されるように、より正の電圧では、オープナーはそれほど効果的ではなく、いくつかの条件下では、チャネル電流は、対照電流と比較してより正の電圧で有意に減少する（オープナー作用のこの「クロスオーバー」電圧依存性は、多くのニューロンＫｖ７チャネルオープナーの特徴である）。この効果は、濃度にも依存し、より高い濃度でより顕著である。

【０００７】

様々な医学的状態を効果的に治療するために、新しい選択的Ｋｖ７チャネルオープナーが依然として必要とされている。

【発明の概要】

【０００８】

Ｋｖ７．２／７．３ヘテロマルチマーに対して強力であり得る属及び化合物が本明細書で提供される。これらの化合物は、エゾガビンと比較して、望ましくない副作用を減少させ得る。

【０００９】

Ｋｖ７．２における変異、及びＫｖ７．３におけるそれほど一般的ではない変異は、主にハプロ不全による、常染色体優性良性新生児発作（ＢＦＮＳ）の原因であると報告された。ＢＦＮＳは、生後１日目に発生する発作を伴う特発性てんかんであり、Ｋｖ７．２及びＫｖ７．３の両方における変異に起因する。Ｋｖ７．２とＫｖ７．３は相互作用して、ホモマーとして得られた個々の電流よりも大きな電流を与える。インサイチュハイブリダイゼーションは、Ｋｖ７．２が、主に、歯状回を含む、小脳皮質、新皮質、及び海馬形成に存在することを示す。これらの３つの構造は、明瞭なてんかん発作の感受性を示す。Ｋｖ７．３は、マウス脳の同じ領域に局在化している。しかしながら、Ｋｖ７．２発現は、Ｋｖ７．３発現よりも早く現れ、生後１週間で急速に増加する。出生時、Ｋｖ７．３は、非常に低い量で発現するが、Ｋｖ７．２は、既に有意なレベルで発現している。したがって、Ｋｖ７．２とＫｖ７．３の会合の異なるプロファイルが、発達中に発生する。

【００１０】

ＢＦＮＳは、通常、優れた長期予後を示すが、人生の後半に発作が再発することも記載されている。より最近では、Ｋｖ７．２における新規かつ母系の遺伝変異が、早期乳児てんかん性脳症（ＥＩＥＥ）の５％～２３％に関与していることがわかった。Ｋｖ７．２脳症は、多くの場合、生後１週間で存在し、明確な電気臨床パターンを有し、自律神経特徴の有無にかかわらず、頻繁な強直発作、及び脳波記録（ＥＥＧ）の減衰を伴うバーストサプレッション又は多焦点てんかん性異常を特徴とする。神経イメージングは、いくつかの症例では、前頭葉低形成又は大脳基底核若しくは視床の一過性ＭＲＩ信号異常を明らかにする。ＡＥＤの使用による発作制御が生後最初の数ヶ月で達成されたとしても、神経発達転帰は、全ての子供で不良である。Ｋｖ７．２関連てんかんの臨床的変動性は、Ｍ電流に対する変異の機能的結果に関連し得、したがって、神経学的予後を予測し得ることが提案

されてきた。Ｋｖ７．２機能に対する既知の変異の影響の著しい格差が存在し、これはＫｖ７．３サブユニットとの会合で変化する。ホモマーチャネルの密度は、Ｋｖ７．２機能を脳症に関連付ける最も信頼性の高い特性であり得る。ホモマーＫｖ７．２チャネルは、初期の脳発達中に神経接続を微調整するために不可欠な役割を果たし、脳症の原因となるＫｖ７．２変異の優性陰性効果の重症度に相関するという仮説がたてられている。

【００１１】

本明細書で提供される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、Ｋｖ７．２ホモテトラマー、Ｋｖ７．３ホモテトラマー、Ｋｖ７．２／７．３ヘテロテトラマーの有効な活性化剤であり、Ｋｖ７．２及びＫｖ７．３チャネルの上述の発現に基づいて、かかる化合物は、アンジェルマン症候群、新生児禁断症候群、早期ミオクロニー脳症、ランドウ・クレフナー症候群、睡眠時電気的重積症、大田原症候群、自閉スペクトラム症、ドラベ症候群、レノックス－ガストー症候群、レット症候群、ヒルシュスプルング病（ＨＳＣＲ）、ウエスト症候群、脳症を伴うＳＣＮ８Ａ関連てんかん（ＥＩＥＥ１３）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（ＥＩＭＦＳ）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ＡＤＮＦＬＥ）、ドゥース（Ｄｏｏｓｅ）症候群、及びそれらの組み合わせなどの早期乳児発達の障害の治療に有効である。

【００１２】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、Ｋｖ７．２／７．３を調節し、$GABA_A$を調節しない。特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、$\alpha 1\beta 3\gamma 2 GABA_A$受容体に対する調節選択制が非常に低いか、又はまったくない、Ｋｖ７．２／７．３の選択的な活性化剤である。

【００１３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、望ましくないオフターゲットの副作用が存在しないため、エゾガビンよりも優れている。望ましくない副作用は、浮動性めまい、疲労感、眠気、混乱、回転性めまい、振戦、運動失調、二重に見えるか、又はぼやけた視界、注意力欠如、記憶障害、筋力低下、皮膚変色、離脱発作、ＱＴ間隔変化、自殺行為、尿閉、眠気、幻覚、混乱、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００１４】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、光酸化に対する安定性が増加している。特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、Ｋｖ７チャネルを活性化することにおいて、より高い効力を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、より高い対象の忍容性を有する。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

本組成物及び方法を記載する前に、任意の本発明は、記載される特定のプロセス、組成物、又は方法論は、これが変化し得るため、これらに限定されないことを理解されたい。更に、特定の実施形態で説明されるプロセス、組成物、及び方法論は、互換性がある。したがって、例えば、特定の実施形態に記載される組成物、投薬レジメン、投与経路などは、他の特定の実施形態に記載される方法のいずれかで使用され得る。本明細書で使用される用語が単に特定の態様又は実施形態を記載する目的のためであり、添付の特許請求の範囲によってのみ制限されるであろう本発明の範囲を制限することは意図されないことも理解されたい。別途明確に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様又は同等の任意の方法が、本発明の実施形態の実施又は試験で使用され得るが、好ましい方法を次に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物及び参考文献

は、参照により組み込まれる。本明細書におけるいかなるものも、本発明が先行発明によってそのような開示に先行する権利がないことを認めるものと解釈されるべきではない。

【００１６】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。

【００１７】

本明細書で使用されるように、「約」という用語は、それが使用される数の数値のプラス又はマイナス１０％を意味する。したがって、約５０％は、４５％～５５％の範囲内であることを意味する。別段示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される成分の量、分子量などの特性、反応条件などを表す全ての数は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されているものとして理解されるべきである。したがって、別途逆の意味が示されない限り、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲に記載の数値パラメータは、得ることが求められる所望の特性に応じて変動し得る近似値である。少なくとも、また、均等論の適用を特許請求の範囲に限定しようとするものではなく、各数値パラメータは、報告された有意な桁の数を考慮して、かつ通常の四捨五入技法を適用することによって少なくとも解釈されるべきである。

【００１８】

「投与すること」は、治療薬と併せて使用される場合、治療薬を標的組織内若しくは標的組織上に直接投与すること、又は対象に治療薬を投与し、それによって、治療薬が標的とされる組織に正の影響を与えることを意味する。組成物の「投与すること」は、経口投与、注射、注入、吸収によって、又は他の既知の技術と組み合わせた任意の方法によって達成され得る。「投与すること」は、自己投与、又は医療提供者などの別の人々若しくはデバイスによる投与の行為を含み得る。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び「含まれる（ｃｏｍｐｒｉｓｅｄ）」という用語は、包括的であるか、又はオープンエンドであり、追加の引用されていない要素又は方法ステップを除外しない。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｓ　ｏｆ）」又は「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」という用語は、組成物又は方法が、特定の実施形態又は請求項に具体的に列挙される要素、ステップ、又は成分のみを含むことを意味する。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」又は「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｓ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」という用語は、記載された材料又はステップ、並びに特許請求された本発明の基本的かつ新規の特徴に実質的に影響しないもののみを含む組成物又は方法を意味する。

【００２２】

「改善する」という用語は、本発明が、活性剤が投与されている個体の全体的な身体状態を指すことを伝えるために使用される。例えば、個体の全体的な身体状態は、神経変性障害などの状態、疾患又は障害の１つ以上の症状が、活性剤の投与によって軽減される場合、「改善」され得る。「改善する」はまた、それが提供され、適用され、又は投与されている組織の外観、形態、特徴、及び／若しくは物理的属性、又はそれらの任意の組み合わせの変化を指し得る。

【００２３】

「阻害する」、「抑制する」、「低下する」、「干渉する」、及び／又は「減少する」（及び同様の用語）という用語は、概して、直接的又は間接的に、自然、予想される、若しくは平均的な、又は現在の条件と比較して、機能、活性、又は行動を減少させる行為を

指す。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「Ｋｖ７関連疾患」という語句は、ＫＣＮＱ２遺伝子の変異に関連する、ＫＣＮＱ３遺伝子の変異に関連する、ＫＣＮＱ４遺伝子の変異に関連する、ＫＣＮＱ５遺伝子の変異に関連する、Ｋｖ７カリウムチャネルをコードする遺伝子に関連する、非変異Ｋｖ７カリウムチャネルに関連するが、機能不全Ｋｖ７カリウムチャネルに関連する、疾患、障害又は状態を引き起こすと考えられる細胞の過興奮性に関連する、疾患、障害、又は状態、あるいはそれらの組み合わせである。因果関係にかかわらず、これらのＫｖ７関連疾患、障害、又は状態は、Ｋｖ７カリウムチャネルが疾患、障害、又は状態の直接的又は間接的な原因ではない可能性がある場合でも、Ｋｖ７カリウムチャネルの活性化によって治療することができる。

【００２５】

ＫＣＮＱ２遺伝子の変異に関連するＫｖ７関連障害の例としては、限定されないが、良性家族性新生児発作（ＢＦＮＳ）又はＫＣＮＱ２脳症（ＫＣＮＱ２新生児てんかん性脳症としても知られる）が挙げられる。ＫＣＮＱ３遺伝子の変異に関連するＫｖ７関連障害の例としては、限定されないが、ＢＦＮＳ又はＫＣＮＱ３関連発達障害が挙げられる。ＫＣＮＱ４遺伝子の変異に関連するＫｖ７関連障害の例としては、限定されないが、常染色体優性非症候群性難聴が挙げられる。ＫＣＮＱ５遺伝子の変異に関連するＫｖ７関連障害の例としては、限定されないが、非症候性知的障害又はてんかん性脳症が挙げられる。疾患、障害、又は状態を引き起こすと考えられる細胞の過興奮性に関連する障害の例としては、限定されないが、焦点間代発作、全般強直間代発作、神経障害性疼痛、過活動膀胱、若しくは平滑筋障害、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

【００２６】

本明細書に開示される各実施形態では、組成物及び方法は、そのような治療を必要とする対象とともに、又はそのような治療を必要とする対象に対して利用されてもよく、これはまた、「それを必要とする」と称されてもよい。本明細書で使用される場合、「それを必要とする」という語句は、対象が特定の方法又は治療の必要性を有すると特定されており、治療がその特定の目的のために対象に与えられていることを意味する。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「治療薬」という用語は、対象の望ましくない状態、障害若しくは疾患、又はその副作用を治療、対処、軽減、又は予防、又はそれらの任意の組み合わせに利用される薬剤を意味する。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「患者」及び「対象」という用語は互換性があり、本発明の化合物で治療され得る任意の生体を意味すると解釈され得る。したがって、「患者」及び「対象」という用語は、限定されないが、任意の非ヒト哺乳動物又はヒトを含み得る。いくつかの実施形態では、「患者」又は「対象」は、成人、小児、乳児、又は胎児である。いくつかの実施形態では、「患者」又は「対象」は、ヒトである。いくつかの実施形態では、「患者」又は「対象」は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、非ヒト霊長類、又はヒトである。

【００２９】

本明細書で使用される「治療有効量」又は「治療用量」という用語は、互換性であり、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床専門家によって求められている組織、系、動物、個体、又はヒトにおいて臨床応答、生物学的応答、又は医薬応答を誘発する活性剤、又は薬学的化合物、又は組成物の量を指し得る。臨床応答、生物学的応答、又は医薬応答は、例えば、以下のうちの１つ以上を含み得る。（１）疾患、状態、若しくは障害にかかりやすいが、その疾患、状態、若しくは障害の病理若しくは症状をまだ経験していないか、又は呈していない個体の疾患、状態、若しくは障害を予防すること、（２）疾患、状態、若しくは障害の病理若しくは症状を経験しているか、又は呈している個体の疾患、状態、若しくは障害を阻害すること、又はその疾患、状態、若しくは障害の病理及び／若しくは症状

の更なる進行を停止すること、並びに（３）疾患、状態、若しくは障害の病理若しくは症状を経験しているか、又は呈している個体の疾患、状態、若しくは障害を改善すること、又は個体によって経験若しくは呈される病理及び／若しくは症状を逆行させること。

【００３０】

「治療する」、「治療される」、又は「治療すること」という用語は、特定の障害、疾患又は状態の予防、特定の障害、疾患又は状態に関連する症状の緩和、及び／又は特定の障害、疾患又は状態に関連する症状の予防を意味すると解釈され得る。いくつかの実施形態では、本用語は、障害、疾患若しくは状態の進行を遅らせること、又は特定の障害、疾患若しくは状態に関連する症状を軽減することを指す。いくつかの実施形態では、本用語は、特定の障害、疾患又は状態に関連する症状を軽減することを指す。いくつかの実施形態では、本用語は、特定の障害、疾患又は状態に関連する症状を軽減することを指す。いくつかの実施形態では、本用語は、特定の障害、障害、又は状態に起因して損なわれたか、又は失われた機能の回復を指す。

【００３１】

「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わずに患者の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比に見合っているそれらの塩を指すことを意味する。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．（１９７７）Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｖｏｌ．６，１－１９は、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。薬学的に許容される「塩」は、任意の酸付加塩、好ましくは薬学的に許容される酸付加塩であり、限定されないが、臭化水素酸塩、塩酸塩、フッ化水素酸塩、及びヨウ化水素酸塩などのハロゲン酸塩；例えば、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、及びリン酸塩などの無機酸塩；例えば、スルホン酸塩（メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はｐ－トルエン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、ムチン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、シュウ酸塩、及びマレイン酸塩などの有機酸塩；並びにアスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩などのアミノ酸塩が含まれる。酸付加塩は、二ハロゲン酸塩、二硫酸塩、二リン酸塩、又は二有機酸塩などの一価又は二価の酸付加塩であってもよい。全ての場合では、酸付加塩は、本開示の生成物の特定の光学異性体との相互作用又はそれによる沈殿のための任意の予想される又は既知の好みに基づいて選択されないアキラルな試薬として使用される。

【００３２】

別段の指示がない限り、アリールなどの化合物又は化学構造特徴が「任意選択的に置換された」と称されるとき、それは、置換基を有しない（すなわち、非置換）特徴、又は「置換された」特徴（その特徴が１つ以上の置換基を有することを意味する）を含む。「置換基」という用語は、当業者に既知の最も広い意味を有し、親化合物又は構造特徴に結合した１つ以上の水素原子を置き換える部分を含む。いくつかの実施形態では、置換基は、１５ｇ／ｍｏｌ～５０ｇ／ｍｏｌ、１５ｇ／ｍｏｌ～１００ｇ／ｍｏｌ、１５ｇ／ｍｏｌ～１５０ｇ／ｍｏｌ、１５ｇ／ｍｏｌ～２００ｇ／ｍｏｌ、１５ｇ／ｍｏｌ～３００ｇ／ｍｏｌ、又は１５ｇ／ｍｏｌ～５００ｇ／ｍｏｌの分子量（例えば、置換基の原子の原子質量の合計）を有し得る、当該技術分野で既知の通常の有機部分であってもよい。いくつかの実施形態では、置換基は、０～３０、０～２０、０～１０、若しくは０～５個の炭素原子、並びに０～３０、０～２０、０～１０、若しくは０～５個のヘテロ原子を含むか、又はそれらからなり、各ヘテロ原子は、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓｉ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩであってもよく、但し、置換基は、１個のＣ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓｉ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩ原子を含む。置換基の例としては、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルカルボキシレート、チオール、アルキルチオ、シアノ、ハロ、チオカルボニル、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－ア

ミド、Ｓ－スルホンアミド、Ｎ－スルホンアミド、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシル、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、アミノなどが挙げられる。任意の置換基の名称の接頭辞「ハロ」は、１個以上のハロゲン原子が置換基中に存在してもよいことを意味する。

【００３３】

便宜上、「分子量」という用語は、完全な分子ではない場合もあるが、分子の部分又は部分に関して、分子の部分又は一部の中の原子の原子質量の合計を示すために使用される。

【００３４】

本明細書で言及される化学名のいくつかに関連する構造を以下に示す。これらの構造は、置換されていてもよく、又は置換されていてもよい。結合点が

【化１】



によって示されない限り、結合は、通常、水素原子によって占有される任意の位置で生じ得る。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、当該技術分野で一般に理解される最も広い意味を有し、二重結合又は三重結合を含まない炭素及び水素で構成される部分を含み得る。アルキルは、直鎖アルキル、分枝鎖アルキル、シクロアルキル、又はそれらの組み合わせであってもよく、いくつかの実施形態では、１～３５個の炭素原子を含有し得る。いくつかの実施形態では、アルキルとしては、$C_{1\sim10}$直鎖アルキル、例えば、メチル（－CH_3）、メチレン（－CH_2－）、エチル（－CH_2CH_3）、エチレン（－C_2H_4－）、ｎ－プロピル（－$CH_2CH_2CH_3$）、プロピレン（－C_3H_6－）、ｎ－ブチル（－$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、ｎ－ペンチル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、ペンチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－）、ｎ－ヘキシル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、ヘキシレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－）など；$C_{3\sim10}$分枝鎖アルキル、例えば、C_3H_7（例えば、ｉｓｏ－プロピル）、C_4H_9（例えば、分枝鎖ブチル異性体）、C_5H_{11}（例えば、分枝鎖ペンチル異性体）、C_6H_{13}（例えば、分枝鎖ヘキシル異性体）、C_7H_{15}（例えば、分枝鎖ヘプチル異性体）など；$C_{3\sim10}$シクロアルキル、例えば、C_3H_5（例えば、シクロプロピル）、C_4H_7（例えば、シクロブチル異性体、例えば、シクロブチル、メチルシクロプロピルなど）、C_5H_9（例えば、シクロペンチル異性体、例えば、シクロペンチル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロプロピルなど）、C_6H_{11}（例えば、シクロヘキシル異性体）、C_7H_{13}（例えば、シクロヘプチル異性体）、ビシクロ［１．１．１］ペンタン、ノルボランなどが挙げられ得る。

【００３６】

任意選択的に置換されたアルキルなどの任意選択的に置換された部分に関して、「任意選択的に置換された$C_{1\sim12}$アルキル」などの語句は、非置換であってもよく、又は１個以上の置換基を有してもよく、任意の置換基中の炭素原子の数を制限しない$C_{1\sim12}$アルキルを指す。したがって、例えば、$CH_2(CH_2)_{11}OCH_3$は、親アルキル基が１２個の炭素原子を有するため、任意選択的に置換された$C_{1\sim12}$アルキルである。「$C_{1\sim12}$の任意選択的に置換されたアルキル」などの語句は、非置換$C_{1\sim12}$アルキル、又はアルキル親及び全ての置換基がともに１～１２個の炭素原子を有する置換アルキルを指す。例えば、アルキル基（例えば、エチル）及び置換基（例えば、メトキシ）がともに３個の炭素原子を含有するため、$CH_2CH_2OCH_3$は、$C_{1\sim12}$の任意選択的に置換されたアルキルである。同様の規則は、アリール及びヘテロシクリルなどの他の任意選択的に置換された部分に適用され得る。

【００３７】
アルキル上の置換基は、一般的に上に記載されるものと同じであってもよい。いくつかの実施形態では、アルキル上の置換基は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、CO_2H、－Ｏ－アルキル、エステル基、アシル、アミン基、アミド基、フェニル（インデニルなどの任意選択的に置換されたアルキルであって、フェニル置換基が親アルキル部分に縮合している、縮合フェニルを含む）から選択され、約１５～約１００又は約５００の分子量を有し得る。
【００３８】
本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、少なくとも１個の水素が、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択されるハロゲンで置き換えられた、上で定義されるアルキル基を含み得る。「ハロアルキル」の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチルなどが挙げられ得る。
【００３９】
本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、少なくとも１つの水素がヒドロキシル（－ＯＨ）で置き換えられている、上で定義されるアルキル基を含み得る。「ヒドロキシアルキル」の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルなどが挙げられ得る。
【００４０】
本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの全ての環メンバーが炭素である１つ以上の飽和環を有する基を含み得る。
【００４１】
本明細書で使用される場合、「ハロシクロアルキル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、少なくとも１つの水素が、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択されるハロゲンで置き換えられている、上で定義されるシクロアルキル基を含み得る。「ハロシクロアルキル」の例としては、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、ジフルオロシクロブチルなどが挙げられ得る。
【００４２】
本明細書で使用される場合、「アルカノイル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、式「アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－」を有する基を含んでもよく、「アルキル」は、上記で定義されるアルキル基である。「アルカノイル」の例としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなどが挙げられ得る。
【００４３】
本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、当該技術分野で一般に理解される最も広い意味を有し、フェニル、ナフチル、ジヒドロインデンなどの芳香族環又は芳香族環系を含み得る。
【００４４】
本明細書で使用される場合、「ハロアリール」という用語は、当該技術分野で一般に理解される最も広い意味を有し、少なくとも１つの水素が、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択されるハロゲンで置き換えられた、上で定義されるアリール基を含み得る。「ハロアリール」の例としては、フルオロフェニル、クロロフェニル、ヨードフェニルなどが挙げられ得る。
【００４５】
「ヘテロシクリル」という用語は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｐなどのヘテロ原子を含有する任意の環又は環系を含む。ヘテロシクリルには、ヘテロアリール環又は環系（以下に列挙されるものなど）、及び非芳香族環又は環系が含まれる。非芳香族ヘテロシクリルの例としては、アゼチジニル、オキサタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニル、テトラヒド

ロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノなどが挙げられる。

【００４６】

「ヘテロアリール」という用語はまた、当業者によって理解される意味を有し、ピリジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、インダゾリル、インデニル、チオジアゾリル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ピリジニル、メチルピリジノンなどの環又は環系に１個以上のヘテロ原子を有する「アリール」を含む。

【００４７】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」という用語は、当該技術分野で一般に理解される最も広い意味を有し、シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、シクロアルケニル、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロアルキニル、例えば、シクロプロピニル、シクロブチニル、シクロペンチニル、シクロヘキシニル、架橋シクロアルキル、例えば、ビシクロ［１．１．１］ペンタン、ノルボランなどのヘテロ原子を含まない環、並びにヘテロ原子を含まないアリール環を含む。

【００４８】

列挙される基の範囲は、特定の数の炭素原子を有するそれらに含まれる全ての基を含む。例えば、「$C_{1\sim4}$アルキル」という用語は、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、及びC_4アルキル基を含み、「$C_{3\sim8}$シクロアルキル」という用語は、C_3シクロアルキル、C_4シクロアルキル、C_5シクロアルキル、C_6シクロアルキル、C_7シクロアルキル、及びC_8シクロアルキル基を含み、「$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル」という用語は、C_2ヘテロシクリル、C_3ヘテロシクリル、C_4ヘテロシクリル、C_5ヘテロシクリル、C_6ヘテロシクリル、C_7ヘテロシクリル、及びC_8ヘテロシクリル基を含む。したがって、「$C_{1\sim4}$アルキル」という記述は、「C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、C_4アルキル」という記述と同等であり、「$C_{3\sim8}$シクロアルキル」という記述は、「C_3シクロアルキル、C_4シクロアルキル、C_5シクロアルキル、C_6シクロアルキル、C_7シクロアルキル、C_8シクロアルキル」という記述と同等であり、「$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル」という記述は、「C_2ヘテロシクリル、C_3ヘテロシクリル、C_4ヘテロシクリル、C_5ヘテロシクリル、C_6ヘテロシクリル、C_7ヘテロシクリル、C_8ヘテロシクリル」という記述と同等であることが理解される。

【００４９】

立体化学が示されない場合、名前又は構造表現は、任意の立体異性体又は立体異性体の任意の混合物を含み、出願人は、化合物を単一の立体異性体又は立体異性体の任意の特定の混合物として特異的に特定及び主張する権利を留保する。

【００５０】

本明細書に記載の化合物は、不斉中心を含有していてもよく、したがって、エナンチオマーとして存在し得る。本明細書の実施形態による化合物が２つ以上の非対称中心を有する場合、それらは更に、ジアステレオマーとして存在し得る。本明細書の実施形態は、実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、それらのラセミ混合物、並びにジアステレオマーの混合物としての全てのそのような可能な立体異性体を含む。いくつかの実施形態では、式は、特定の位置で決定的な立体化学なしで示される。本明細書の実施形態は、そのような式の全ての立体異性体及びその薬学的に許容される塩を含む。エナンチオマーのジアステレオマー対は、例えば、適切な溶媒からの分画結晶化によって分離されてもよく、このようにして得られたエナンチオマーの対は、従来の手段によって、例えば、光学的に活性な酸若しくは塩基を分割剤として使用することによって、又はキラルＨＰＬＣカラム上で個々の立体異性体に分離され得る。更に、一般式の化合物の任意のエナンチオマー又はジアステレオマーは、光学的に純粋な又は鏡像濃縮された出発材料又は既知の立体配置の試薬を使用した立体特異的又は立体選択的合成によって得ることができる。説明され、請

求される本明細書の実施形態の範囲は、化合物のラセミ形態、並びに個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、及び立体異性体濃縮混合物を包含し、出願人は、任意のそのような形態の化合物を特異的に特定及び主張する権利を留保する。

【００５１】

本明細書に開示される化合物は、重水素化化合物などの同位体形態だけでなく、あらゆる割合の全ての立体異性体、立体構造異性体、及びそれらの混合物として存在することができ、したがって、出願人は、任意のそのような形態の化合物を特異的に特定及び主張する権利を留保する。

【００５２】

本発明のいくつかの実施形態では、１つ以上の水素原子は、重水素で置き換えられる。生理学的に活性な化合物の重水素化は、それらの代謝結果に正の影響を与えながら、それらの水素対応物の薬理学的プロファイルを保持するという利点を提供することが十分に確立されている。本発明の化合物において、１つ以上の水素を重水素で選択的に置き換えることは、その全ての水素対応物と比較して、化合物の安全性、忍容性及び有効性を改善することができる。

【００５３】

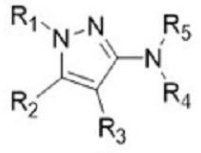
重水素を化合物に組み込むための方法は、十分に確立されている。当該技術分野で確立された代謝研究を使用して、本発明の化合物を試験して、重水素同位体の選択的配置のための部位を特定することができ、同位体は代謝されない。更に、これらの研究では、代謝の部位を重水素原子が配置される場所として特定する。

【００５４】

化合物

本発明のいくつかの実施形態は、式１によって表される化合物であって、

【化２】



式１

式中、

R_1が、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{5\sim10}$アリール、任意選択的に置換された$C_{2\sim8}$ヘテロアリール、任意選択的に置換された$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$C_{1\sim4}$アルキルであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{5\sim10}$アリール、及び$C_{5\sim10}$ハロアリールからなる群から選択され、

R_2が、Ｈ、ハロゲン、任意選択的に置換された$C_{1\sim8}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1\sim8}$ハロアルキル、任意選択的に置換された－Ｏ$C_{1\sim8}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{2\sim8}$アルカノイル、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたベンゾ（$C_{3\sim8}$シクロアルキル）、任意選択的に置換された$C_{5\sim10}$アリール、任意選択的に置換されたベンゾイル、任意選択的に置換された－Ｏ$C_{5\sim10}$アリール、任意選択的に置換された$C_{2\sim8}$ヘテロアリール、又は任意選択的に置換された－Ｏ$C_{2\sim8}$ヘテロアリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、CO_2H、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、－Ｏ$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルキル、－CO_2H、－$SO_2C_{1\sim4}$アルキル、－$SO_2C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{5\sim10}$アリール、及び$C_{5\sim10}$ハロアリール、－

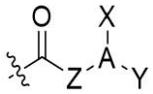
Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２、－ＮＣ１～４アルキル、又は任意選択的に置換されたＣ２～８ヘテロシクリルからなる群から選択され、

Ｒ３が、Ｈ、ハロゲン、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ２～８ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたＣ５～１０アリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、ＯＨ、Ｎ（Ｒ７）（Ｒ８）からなる群から選択され、Ｒ７及びＲ８が、独立して、Ｈ又はＣ１～４アルキルであり、Ｒ７及びＲ８が任意選択的に接続して、環、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル、及びＣ１～４ハロアルキルを形成し、

Ｒ４が、Ｈ、Ｃ１～３アルキル、Ｃ３～８シクロアルキル、又はＣ１～４ヒドロキシアルキルであり、

Ｒ５が、

【化３】



であり、

Ａが、Ｃ１～８アルキル、Ｃ２～８アルケニル、Ｃ３～８シクロアルキル、Ｃ５～１０ビシクロアルキル、Ｃ２～５ヘテロシクリル、Ｃ５～１０アリール、又はＣ２～８ヘテロアリールであり、

Ｘが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換された－ＯＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ２～５ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたＣ５～１０アリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ１～３アルキル、Ｃ１～３ハロアルキル、－ＯＣ１～３アルキル、Ｃ３～８シクロアルキル、Ｃ３～８ハロシクロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され、

Ｙが、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１～３アルキル、任意選択的に置換されたＣ３～６シクロアルキル、任意選択的に置換された－ＯＣ１～３アルキル、任意選択的に置換されたＣ１～３ハロアルキル、又は任意選択的に置換された－ＯＣ１～３ハロアルキルであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ１～３アルキル、Ｃ１～３ハロアルキル、－ＯＣ１～３アルキル、Ｃ３～８シクロアルキル、Ｃ３～８ハロシクロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され、

Ｚが、結合、Ｃ（Ｒ６）２、ＮＲ６、Ｏ、Ｃ（Ｒ６）２ＮＲ６、Ｃ（Ｒ６）２Ｏ、ＮＲ６Ｃ（Ｒ６）２、又はＯＣ（Ｒ６）２であり、

Ｒ６が、Ｈ、Ｃ１～３アルキル、又はＣ１～４ヒドロキシアルキルである、化合物

又はその薬学的に許容される塩を含む。

【００５５】

式１のいくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｃ１～４アルキル又はＣ３～８シクロアルキルであってもよく、各々が上述のように任意選択的に置換されている。

【００５６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルであってもよい。

【００５７】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、Ｃ１～６アルキル又はＣ３～８シクロアルキルであってもよく、各々が上述のように任意選択的に置換されている。

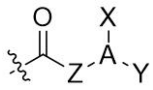
【００５８】

いくつかの実施形態では、Ｒ４は、Ｈであってもよい。

【００５９】

いくつかの実施形態では、Ｒ５は、

【化４】



であってもよく、Ａは、Ｃ１～８アルキル又はＣ３～８シクロアルキルであってもよい。

【００６０】

式１のいくつかの実施形態では、

Ｒ１が、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル又は任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキルであってもよく、

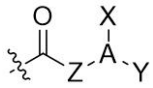
Ｒ２が、任意選択的に置換されたＣ３～６シクロアルキルであってもよく、

Ｒ３が、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル又は任意選択的に置換されたＣ３～６シクロアルキルであってもよく、

Ｒ４が、Ｈであってもよく、

Ｒ５が、

【化５】



であってもよく、

Ａが、Ｃ１～４アルキル又はＣ３～６シクロアルキルであってもよく、

Ｘが、Ｈ、Ｆ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル又は任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキルであってもよく、

Ｙが、Ｈ又はハロゲンであってもよく、

Ｚが、結合、Ｃ（Ｒ６）２、ＮＲ６、及びＯであってもよく、Ｒ６が、上に定義された通りであってもよい。

【００６１】

式１のこれらの実施形態のいくつかでは、Ｒ１は、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルであってもよい。いくつかの他の実施形態では、Ｒ１は、任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキルであってもよい。Ｒ２が、少なくとも１個のＦで置換されたＣ３～６シクロアルキルであってもよい。Ｒ３が、Ｃ１～４アルキル又はＣ３～６シクロアルキルであってもよい。

【００６２】

式１の範囲に関して、置換基Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ａ、Ｘ、Ｙ、及びＺのいずれかの定義に列挙される各化学基を、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ａ、Ｘ、Ｙ、及びＺから選択される任意の他の置換基について列挙される任意の化学基と組み合わせてもよい。したがって、それらの定義に基づいてＲ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ａ、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々から選択される任意の基は、本発明の概念の範囲内に入る式１の亜属を形成してもよい。実用的な理由から、そのような組み合わせの全ての可能性は、本明細書に明示的に記載されていないが、式１の説明に基づいて、当業者は、置換基Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ａ、Ｘ、Ｙ、及びＺの任意の可能な組み合わせを含む式１の任意の亜属が式１の範囲内にあり、したがって、本発明の概念の一部であることを容易に理解するであろう。

【００６３】

式１のいくつかの実施形態は、表１に示される化合物１～２９８、又はその薬学的に許容される塩によって更に示される。

【００６４】

いくつかの実施形態では、表１に示される化合物１～２９８のうちのいずれか１つ、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【００６５】

薬学的組成物

本明細書の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその許容される塩、例えば、式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を対象とする。そのような化合物及び好適な担体を含有する薬学的製剤は、有効量の本発明の化合物を含む様々な形態（限定されないが、固体、溶液、粉末、流体エマルション、流体懸濁液、半固体、及び乾燥粉末を含む）であり得る。活性成分が、薬学的に許容される希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、疎水性ビヒクル、水溶性ビヒクル、乳化剤、緩衝剤、保湿剤、湿潤剤、可溶化剤、酸化防止剤、防腐剤などとともにそのような製剤に含まれ得ることも当該技術分野で知られている。投与のための手段及び方法は当該技術分野で既知であり、技術者は、ガイダンスのために様々な薬理学的参考文献を参照することができる。例えば、Ｍｏｄｅｒｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｂａｎｋｅｒ　＆　Ｒｈｏｄｅｓ，Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．（１９７９）、及びＧｏｏｄｍａｎ　＆　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ，Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，６ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭａｃＭｉｌｌａｎ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９８０）（そのいずれも、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参考とすることができる。

【００６６】

いくつかの実施形態では、式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩の単一単位用量は、約０．１ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約５０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約７５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１２５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１５０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１７５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約２００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約２２５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約２７５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約３００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約４００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約４５０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約５００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約６００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約７００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約８００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１，０００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、及び約１，２００ｍｇ～約１，５００ｍｇからなる群から選択される。

【００６７】

いくつかの実施形態では、式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩の単一単位用量は、約２５ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約５０ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約１５０ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約２００ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約３００ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約４００ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約４５０ｍｇ～約５，０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約３，０００ｍｇ、約１５０ｍｇ～約３，０００ｍｇ、約２００ｍｇ～約３，０００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約３，０００ｍｇ、約３００ｍｇ～約３，０００ｍｇ、約４００ｍｇ～約３，０００ｍｇ、４５０ｍｇ～約３，０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約１５０ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約２００ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約３００ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約４００ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約４５０ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約５００ｍｇ～約１０００ｍｇ、及び約６００ｍｇ～約１，０００ｍｇからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、単一単位用量の量は、１０ｍｇ／日～１，５００ｍｇ／日、又は約１００ｍｇ／日～６００ｍｇ／日であり得る。いくつかの実施形態では、そのような単一単位用量は、１日１回、又は１日当たり複数回、例えば、１日当たり２回、又は１日当たり３回、投与されてもよい。

【００６８】

いくつかの実施形態では、単一単位用量は、薬学的に許容される担体を更に含む。

【００６９】

化合物は、注射、例えば、ボーラス注射又は連続注入による非経口投与又は静脈内投与のために製剤化され得る。注射のための製剤は、単位剤形で、例えば、添加された防腐剤とともに、アンプル中又は複数回用量容器中で提供され得る。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルションなどの形態をとってもよく、懸濁剤、安定剤、

及び／又は分散剤などの製剤化剤を含有し得る。

【００７０】

注射用調製物は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としてのものであり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒は、特に、水、リンゲル溶液、及び等張性塩化ナトリウム溶液である。

【００７１】

他の実施形態としては、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒を含む、経口投与のための固体剤形として製剤化される、上述のように調製された化合物が挙げられる。そのような実施形態では、活性化合物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの１つ以上の不活性希釈剤と混合され得る。かかる剤形はまた、通常の慣行として、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含んでもよい。カプセル、錠剤、及び丸薬の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよく、更に腸溶性コーティングで調製することができる。

【００７２】

固体剤形での本発明の組成物の調製は、様々なものであってもよい。例えば、一実施形態では、液体又はゼラチン製剤は、上記のような化合物を組み合わせ、増粘剤を液体混合物に添加してゼラチンを形成することによって調製され得る。次いで、ゼラチンを単位剤形にカプセル化して、カプセルを形成してもよい。別の例示的な実施形態では、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤と混合されて錠剤を形成し得る固体のために、上述のように調製された化合物の油性調製物を凍結乾燥してもよい。

【００７３】

本発明の化合物の経口投与に有用であり得る更なる実施形態には、液体剤形が含まれる。そのような実施形態では、液体投薬量は、薬学的に許容されるエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及び水などの当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有するエリキシルを含み得る。かかる組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、並びに甘味剤、香味剤、及び芳香剤も含み得る。

【００７４】

なお更なる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、デポ調製物として製剤化され得る。かかる長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下又は筋肉内）によって、又は筋肉内注射によって投与され得る。デポ注射は、約１～約６ヶ月間隔、又はより長い間隔で投与することができる。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマー材料若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）若しくはイオン交換樹脂とともに、又は例えば、難溶性の誘導体として、例えば、難溶性の塩として製剤化され得る。

【００７５】

使用方法

本発明のいくつかの実施形態は、疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、疾患又は障害が、Ｋｖ７関連障害、ＫＣＮＱサブユニットに関連する障害、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害、神経変性疾患、Ｋｖ７．２ホモマーの活性化から利益を受け得る疾患若しくは障害、神経発達疾患若しくは障害、又はＣＡ群の疾患若しくは障害から選択される、方法に関する。

【００７６】

本発明のいくつかの実施形態は、Ｋｖ７関連障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。Ｋｖ７関連障害は、てんかん、新生児スパズム、疼痛、片頭痛、神経伝達物質放出の障害、平滑筋伸縮性の障害、ジスキネジア、ジストニア、躁病、聴覚障害、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、持続性疼痛、がん疼痛、術後疼痛、不安症、物質乱用、統合失調症、膀胱障害、血管障害、耳鳴、良性家族性新生児発作、て

んかん、減少した基底Ｍ電流（及びその後の神経過興奮性）を介した神経学的疾患、感覚神経聴覚障害、知的障害、てんかん性脳症、治療抵抗性てんかん、皮質萎縮症、神経学的障害、ヒプスアリスミアを伴う乳児スパズム、ミオクロニー強直発作、ミオクロニー発作、強直発作、意識障害を伴う欠神及び焦点起始発作、知的障害又はてんかん性脳症を伴う先天性神経学的障害、良性家族性新生児けいれん、重症てんかん性脳症、非症候性知的障害又はてんかん性脳症の表現型を伴う先天性神経学的障害、新生児スパズム、新生児発作、てんかん性脳症、良性家族性新生児けいれん１型、良性家族性新生児発作１、低酸素性虚血性損傷と関連する新生児発作、てんかん性スパズム、てんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症７、精神運動発達の遅れを伴う早期乳児てんかん性脳症、全般強直発作、異常な淡蒼球の形態、無呼吸、脳浮腫、ジストニア、顔面紅斑、筋緊張低下、熱性発作、脳梁の低形成、ヒプスアリスミア、焦点間代発作、全般強直間代発作、ミオキミア、痙性四肢麻痺、婦人科系障害、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｋｖ７関連障害は、てんかん、新生児スパズム、疼痛、片頭痛、神経伝達物質放出の障害、平滑筋伸縮性の障害、ジスキネジア、ジストニア、躁病、聴覚障害、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、持続性疼痛、がん疼痛、術後疼痛、不安症、物質乱用、統合失調症、膀胱障害、血管障害、耳鳴、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、家族性ＦＴＤ、又は筋萎縮性側索硬化症から選択される。複数の実施形態では、そのような化合物は、本明細書に記載の薬学的組成物で投与されてもよい。

【００７７】

いくつかの実施形態では、婦人科系障害は、早期分娩、産後出血、子宮弛緩、子宮穿孔、子宮過剰刺激、月経過多、子宮出血、機能性子宮出血、月経困難症、及び子宮内膜症からなる群から選択される。

【００７８】

ＫＣＮＱ遺伝子は、５種類のＫｖ７カリウムチャネルサブユニット（１～５）をコードする。機能的Ｋｖ７カリウムチャネルは、ホモテトラマー又はヘテロテトラマーとして配置されたこれらの５種類のサブユニットの組み合わせを使用して組み立てることができる。ＫＣＮＱ２、ＫＣＮＱ３、ＫＣＮＱ４、及びＫＣＮＱ５は、神経系において発現され、神経興奮性を伴う一連の障害に関連している。

【００７９】

本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱサブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ２サブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ３サブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ４サブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ５サブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【００８０】

本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。いくつかの実施形態では、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害は、ＫＣＮＱ２変異に関連する障害である。いくつかの実施形態では、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害は、ＫＣＮＱ３変異に関連する障害である。いくつかの実施形態では、ＫＣＮＱサブ

ユニットにおける変異に関連する障害は、ＫＣＮＱ４変異に関連する障害である。いくつかの実施形態では、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害は、ＫＣＮＱ５変異に関連する障害である。いくつかの実施形態では、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害であって、ＫＣＮＱサブユニットにおける変異に関連する障害が、ＫＣＮＱ２変異に関連する障害、ＫＣＮＱ３変異に関連する障害、ＫＣＮＱ４変異に関連する障害、又はＫＣＮＱ５変異に関連する障害、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、障害。

【００８１】

本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ２サブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ３ブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ４ブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ５ブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【００８２】

本明細書に記載の化合物は、Ｋｖ７カリウムチャネルを活性化することが示されている。Ｋｖ７カリウムチャネルをコードする遺伝子であるＫＣＮＱ３における変異は、広範な障害を引き起こす。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ３変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ＫＣＮＱ３変異に関連する障害は、良性家族性新生児発作、てんかん、減少した基底Ｍ電流（及びその後の神経過興奮性）を介した神経学的疾患、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【００８３】

本明細書に記載の化合物は、Ｋｖ７カリウムチャネルを活性化することが示されている。Ｋｖ７カリウムチャネルをコードする遺伝子であるＫＣＮＱ４における変異は、広範な障害を引き起こす。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ４変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ＫＣＮＱ４変異に関連する障害は、感覚神経聴覚障害である。

【００８４】

本明細書に記載の化合物は、Ｋｖ７カリウムチャネルを活性化することが示されている。Ｋｖ７カリウムチャネルをコードする遺伝子であるＫＣＮＱ５における変異は、広範な障害を引き起こす。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ５変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ＫＣＮＱ５変異に関連する障害は、知的障害、てんかん性脳症、治療抵抗性てんかん、皮質萎縮、神経学的障害、ヒプスアリスミアを伴う乳児スパズム、ミオクロニー強直発作、ミオクロニー発作、強直発作、意識障害を伴う欠神及び焦点起始発作、知的障害又はてんかん性脳症を伴う先天性神経学的障害、良性家族性新生児けいれん、重症てんかん性脳症、非症候性知的障害又はてんかん性脳症の表現型を伴う先天性神経学的障害、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【００８５】

本明細書に記載の化合物は、Ｋｖ７カリウムチャネルを活性化することが示されている

。Ｋｖ７カリウムチャネルをコードする遺伝子であるＫＣＮＱ２における変異は、広範な障害を引き起こす。本明細書の実施形態は、ＫＣＮＱ２変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ＫＣＮＱ２変異に関連する障害は、新生児スパズム、新生児発作、てんかん、良性家族性新生児てんかん（ＫＣＮＱ２－ＢＦＮＥ）、てんかん性脳症（ＫＣＮＱ２－ＮＥＥ）、良性家族性新生児けいれん１型（ＢＦＮＣ）、良性家族性新生児発作１（ＢＦＮＳ１）、低酸素性虚血性損傷と関連する新生児発作、てんかん性スパズム、てんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症７（ＥＩＥＥ７）、精神運動発達の遅れを伴う早期乳児てんかん性脳症、全般強直発作、異常な淡蒼球の形態、無呼吸、脳浮腫、ジストニア、顔面紅斑、筋緊張低下、熱性発作、脳梁の低形成、ヒプスアリスミア、焦点間代発作、全般強直間代発作、ミオキミア、痙性四肢麻痺、及びそれらの組み合わせから選択される。複数の実施形態では、そのような化合物は、本明細書に記載の薬学的組成物で投与されてもよい。

【００８６】

実施形態は、対象における細胞の過興奮性に関連する状態を治療するための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、過興奮性が治療される、方法を対象とする。

【００８７】

実施形態は、対象におけるＫｖ７関連障害を治療するための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、その障害の症状が、Ｋｖ７カリウムチャネルの活性化に起因して緩和又は改善される、方法を対象とする。

【００８８】

実施形態は、対象における神経変性疾患を治療するための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、神経変性疾患が治療される、方法を対象とする。式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、神経変性疾患の症状を呈する任意の個体、又は神経変性疾患の素因を有する個体に投与されてもよい。式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を使用して治療され得る神経変性疾患の非限定的な例としては、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ハンチントン病、代謝誘導性神経学的損傷、アルツハイマー病、ピック病、老年性認知症、加齢関連認知機能障害、血管性認知症、多発梗塞性認知症、レビー小体型認知症、神経変性認知症、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、家族性ＦＴＤ、神経変性運動障害、運動失調、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、発作障害、運動ニューロン障害又は疾患、炎症性脱髄性障害、パーキンソン病、肝性脳症、慢性脳症、慢性脳炎、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【００８９】

実施形態は、神経変性疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症を治療することを必要とする対象においてそれを行うための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、神経変性疾患が治療される、方法を対象とする。複数の実施形態では、対象は、明確なＡＬＳを有する対象であり、約１８ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間、約７２μＭ／Ｌ以上の血漿クレアチニンレベル、リルゾールの併用投与、デクスプラミペキソールの併用投与、及びこれらの組み合わせを有する。

【００９０】

実施形態は、筋萎縮性側索硬化症を治療することを必要とする対象においてそれを行うための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、筋萎縮性側索硬化症が治療される、方法を対象とする。

【００９１】

実施形態は、明確な筋萎縮性側索硬化症を有すると診断された対象において筋萎縮性側

索硬化症を治療するための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、筋萎縮性側索硬化症が治療される、方法を対象とする。複数の実施形態では、明確な筋萎縮性側索硬化症は、Ｅｌ Ｅｓｃｏｒｉａｌ診断基準によって定義される通りである。複数の実施形態では、対象は、明確なＡＬＳ、約１８ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間、約７２μＭ／Ｌ以上の血漿クレアチニンレベル、リルゾールの併用投与、デクスプラミペキソールの併用投与、及びこれらの組み合わせを有する対象である。

【００９２】

実施形態は、筋萎縮性側索硬化症を治療することを必要とする対象においてそれを行うための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象が、明確な筋萎縮性側索硬化症を有する対象、四肢発症性筋萎縮性側索硬化症を有する対象、球麻痺性筋萎縮性側索硬化症を有する対象、約１８ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間を有する対象、高レベルの血漿クレアチニンを有する対象、低い炭酸水素塩レベルを有する対象、リルゾールの併用投与を有する対象、デクスプラミペキソールの併用投与を有する対象、及びそれらの組み合わせから選択され、筋萎縮性側索硬化症が治療される、方法を対象とする。特定の実施形態では、本方法は、筋萎縮性側索硬化症に関連する任意の臨床的特徴について上述の対象をモニタリングすることを更に含む。特定の実施形態では、本方法は、筋萎縮性側索硬化症の診断時に、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を用いた療法を開始することを更に含む。特定の実施形態では、対象は、筋萎縮性側索硬化症の症状を呈する。特定の実施形態では、対象は、明確な筋萎縮性側索硬化症を有するか、おそらく筋萎縮性側索硬化症を有するか、筋萎縮性側索硬化症を有する可能性があるか、又は筋萎縮性側索硬化症が疑われる。

【００９３】

実施形態は、明確な筋萎縮性側索硬化症を有すると診断された対象において筋萎縮性側索硬化症を治療するための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、筋萎縮性側索硬化症が治療される、方法を対象とする。いくつかの実施形態では、明確な筋萎縮性側索硬化症は、Ｅｌ Ｅｓｃｏｒｉａｌ診断基準の存在、約１８ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間、四肢発症性筋萎縮性側索硬化症、約７２μＭ／Ｌ以上の血漿クレアチニンレベル、リルゾールの併用投与、デクスプラミペキソールの併用投与、３６．０より大きなＡＬＳＦＲＳ－Ｒスコア、１ヶ月当たり０．８ポイント以上の試験前進行率、１０２．０以下の予測される安静時肺活量（ｒｅｌａｘｅｄ （ｓｌｏｗ）ｖｉｔａｌ ｃａｐａｃｉｔｙ）（ＳＶＣ）率、１０．０ポイントを超えるＡＬＳＦＲＳ－Ｒ巧緻運動ドメインスコア、９．０ポイントを超えるＡＬＳＦＲＳ－Ｒ嚥下ドメインスコア、８．０ポイントを超えるＡＬＳＦＲＳ－Ｒ粗大運動ドメインスコア、舌の異常な神経学的検査、咽頭、喉頭及び嚥下の異常な神経学的検査、下肢の異常な神経学的検査、上肢の異常な神経学的検査、上腕三頭筋の異常な神経学的検査、筋肉量及びバルクの異常な神経学的検査、上腕二頭筋の異常な神経学的検査、異常な神経学的検査、８１．０拍／分を超える脈拍数、８２．０ｍｍＨｇを超える拡張期血圧、１１７．０ｍｍＨｇ以下の収縮期血圧、７２．０μｍｏｌ／Ｌを超えるクレアチニン値、１．０９０μｍｏｌ／Ｌ以下のリン値、２４８．０×10^9個の細胞／Ｌ以下の血小板数、５．３ｍｍｏｌ／Ｌ以下のコレステロール値、１６１．０Ｕ／Ｌ以下の乳酸デヒドロゲナーゼ値、１８４．０Ｕ／Ｌ以下のクレアチンホスホキナーゼ値、２１．６ｍｍｏｌ／Ｌ以下の重炭酸塩値、１．４ｍｍｏｌ／Ｌ以下のトリグリセリドレベル、３２０．０μｍｏｌ／Ｌ以上の尿酸レベル、３７．０Ｕ／Ｌ以上のガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）レベル、６．０μｍｏｌ／Ｌ以下の総ビリルビンレベル、５．５以下の尿ｐＨ、又はそれらの任意の組み合わせである。

【００９４】

実施形態は、筋萎縮性側索硬化症の症状を呈する対象において筋萎縮性側索硬化症を治療するための方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に

許容される塩を対象に投与することを含み、筋萎縮性側索硬化症の症状が治療される、方法を対象とする。いくつかの実施形態では、対象は、明確な筋萎縮性側索硬化症、約１８ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間、四肢発症性筋萎縮性側索硬化症、約７２μＭ／Ｌ以上の血漿クレアチニンレベル、リルゾールの併用投与、デクスプラミペキソールの併用投与、３６．０より大きなＡＬＳＦＲＳ－Ｒスコア、１ヶ月当たり０．８ポイント以上の試験前進行率、１０２．０以下の予測される安静時肺活量（ＳＶＣ）率、１０．０ポイントを超えるＡＬＳＦＲＳ－Ｒ巧緻運動ドメインスコア、９．０ポイントを超えるＡＬＳＦＲＳ－Ｒ嚥下ドメインスコア、８．０ポイントを超えるＡＬＳＦＲＳ－Ｒ粗大運動ドメインスコア、舌の異常な神経学的検査、咽頭、喉頭及び嚥下の異常な神経学的検査、下肢の異常な神経学的検査、上肢の異常な神経学的検査、上腕三頭筋の異常な神経学的検査、筋肉量及びバルクの異常な神経学的検査、上腕二頭筋の異常な神経学的検査、異常な神経学的検査、８１．０拍／分を超える脈拍数、８２．０ｍｍＨｇを超える拡張期血圧、１１７．０ｍｍＨｇ以下の収縮期血圧、７２．０μｍｏｌ／Ｌを超えるクレアチニン値、１．０９０μｍｏｌ／Ｌ以下のリン値、２４８．０×１０９個の細胞／Ｌ以下の血小板数、５．３ｍｍｏｌ／Ｌ以下のコレステロール値、１６１．０Ｕ／Ｌ以下の乳酸デヒドロゲナーゼ値、１８４．０Ｕ／Ｌ以下のクレアチンホスホキナーゼ値、２１．６ｍｍｏｌ／Ｌ以下の重炭酸塩値、１．４ｍｍｏｌ／Ｌ以下のトリグリセリドレベル、３２０．０μｍｏｌ／Ｌ以上の尿酸レベル、３７．０Ｕ／Ｌ以上のガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）レベル、６．０μｍｏｌ／Ｌ以下の総ビリルビンレベル、５．５以下の尿ｐＨ、又はそれらの任意の組み合わせから選択される臨床的特徴を呈する。

【００９５】

本明細書に記載される実施形態は、Ｋｖ７．２ホモマーの活性化から利益を受け得る疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、発達疾患又は障害であり、出生前、新生児、乳児期、小児期早期、青年期、及び成人期早期に診断される。特定の実施形態では、ヒト対象は、出生前に診断される。特定の実施形態では、新生児は、ほぼ出生時～約１週間、又は約１週間～約１ヶ月で診断される。特定の実施形態では、乳児は、ほぼ出生時～約１週間、約１週間～約１ヶ月、約１ヶ月～約１２ヶ月で診断される。特定の実施形態では、対象は、ほぼ出生～約１２ヶ月の乳児である。特定の実施形態では、対象は、胎児であり、子宮内で治療される。特定の実施形態では、対象は、約１歳～約１２歳の子供である。

【００９６】

本明細書に記載される実施形態は、神経発達疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。複数の実施形態では、疾患又は障害は、生涯の早い時期、約０日～約１年の間に生じる。新生児の脳は、発達の早い段階で変化を受けており、この敏感な時期に変化の影響を受けやすくなる。げっ歯類における研究は、ＫＣＮＱ２発現が、障害の早い時期にＫＣＮＱ３よりも優勢であることを示す。ＫＣＮＱ３の遅延発現は、ＫＣＮＱ２／ＫＣＮＱ３ヘテロマーと比較して、ＫＣＮＱ２ホモマーのより大きな形成をもたらす。本明細書に記載される実施形態では、発達疾患又は障害を治療する方法は、細胞の電気的バランスを回復するか、又はＫＣＮＱ２とは無関係の遺伝子若しくは機構によって引き起こされる過興奮性を正常化するのに有効である。特定の実施形態では、神経発達疾患又は障害は、アンジェルマン症候群、新生児禁断症候群、早期ミオクロニー脳症、ランドウ・クレフナー症候群、睡眠時電気的重積症、大田原症候群、自閉スペクトラム症、ドラベ症候群、レノックス－ガストー症候群、レット症候群、ヒルシュスプルング病（ＨＳＣＲ）、ウエスト症候群、脳症を伴うＳＣＮ８Ａ関連てんかん（ＥＩＥＥ１３）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（ＥＩＭＦＳ）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ＡＤＮＦＬＥ）、ドゥース症候群、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００９７】
本明細書に記載される実施形態は、アンジェルマン症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。アンジェルマン症候群は、神経系の正常な発達に役割を果たすＵＢＥ３Ａ遺伝子の機能の喪失によって引き起こされる。患者は、精神遅滞、異常な歩行、発話障害、発作、並びに頻繁な笑い、笑顔、及び興奮性を含む不適切な幸福な態度を呈する。それらは典型的には、抗けいれん薬で治療される。本明細書に記載の化合物は、アンジェルマン症候群に関連する発作の治療に有効である。
【００９８】
本明細書に記載される実施形態は、新生児禁断症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。新生児禁断症候群は、子宮内での曝露による薬物依存を伴う出生児に見られる。出生時に、発作を含む離脱症状を経験することがある。アヘン剤からの離脱は、興奮性伝達の変化を引き起こす可能性がある。本明細書に記載の化合物は、興奮性を逆転させ、離脱症状を改善する。
【００９９】
本明細書に記載される実施形態は、早期ミオクロニー脳症、ランドウ・クレフナー症候群、及び睡眠時電気的重積症を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。早期ミオクロニー脳症は、複数の寄与因子を有する障害の早い時期の発作を呈する乳児において診断される。発作は、標準療法で治療抵抗性であり、予後が不良である。本明細書に記載の化合物は、早期ミオクロニー脳症の治療に有効である。
【０１００】
本明細書に記載される実施形態は、大田原症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。大田原症候群（ＯＳ）又は早期乳児てんかん性脳症（ＥＩＥＥ）は、典型的には、生後１～３ヶ月の間に明らかになるまれな種類のてんかんである。ＯＳは、ＫＣＮＱ２を含む、脳奇形、代謝障害、及び遺伝子変異によって引き起こされ得る。乳児は、主に強直発作を有するが、部分的な発作を経験することもあり、まれにミオクロニー発作を経験することもある。この障害を有するほとんどの乳児は、大脳半球の一部又は全ての著しい未発達を示す。大田原症候群を有する乳児のＥＥＧは、高電圧スパイク波放電に続いて活動が少ないという特徴的なパターンが明らかである。このパターンは、「バーストサプレッション」として知られている。大田原症候群の経過は、重度の進行性である。発作は、より頻繁になり、身体的発達及び認知的発達の遅延を伴う。乳児期に死亡する子供もいれば、生き残るが深刻な障害を持つ子供もいる。成長するにつれて、一部の子供はウエスト症候群又はレノックス－ガストー症候群などの他のてんかん性障害に進行する。疾患の早期発症に起因して、Ｋｖ７チャネル活性化剤は、この疾患の有効な治療選択肢である。
【０１０１】
本明細書に記載される実施形態は、自閉スペクトラム症を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。いくつかの電位依存性カリウムチャネルは、ＫＣＮＱ３遺伝子の変異及び切断を含む自閉症患者に関与している。Ｋｖ７機能の調節障害は、発作を促進し、自閉症表現型を引き起こし得る正常な発達を損なう。自閉スペクトラム症（ＡＳＤ）は、コミュニケーション及び行動に影響を与える発達障害である。自閉症は、どの年齢でも診断することができるが、症状は一般的に生後２年以内に現れるため、「発達障害」と言われている。精神障害を診断するために使用されるＡｍｅｒｉｃａｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎによって作成されたガイドであるＤｉａｇｎｏｓｔｉｃ ａｎｄ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ（ＤＳＭ－５）によれば、ＡＳＤを有する人々は、１）

他者とのコミュニケーション及び交流の困難さ、２）興味の限局及び反復行動、並びに３）学校、職場、及びその他の生活領域で適切に機能する人々の能力を損なう症状を有する。自閉症は、人々が経験する症状の種類及び重症度に大きなばらつきがあるため、「スペクトラム」障害として知られている。本明細書に記載の化合物は、正常な発達に必要なシナプス伝達を回復させる。

【０１０２】

本明細書に記載される実施形態は、ドラベ症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。電位依存性ナトリウムチャネルをコードするＳＣＮ１Ａ遺伝子における変異は、ドラベ症候群では一般的である。変異は、ナトリウム電流の低下を引き起こし、ＧＡＢＡ作動性抑制ニューロンの過興奮性を引き起こし、てんかんを引き起こす。より最近では、ＫＣＮＱ２変異がドラベ症候群の臨床像に寄与することが見出されている。ドラベ症候群は、以前は乳児の重症ミオクロニーてんかん（ＳＭＥＩ）として知られており、乳児期に発症し、成人期まで持続する顕著な神経発達、運動、認知、及び行動の結果を伴う、まれな治療抵抗性発達性てんかん性脳症である。ドラベ症候群は、子供の生後１年以内の長期の発熱性及び非発熱性の発作を特徴としている。この疾患は、ミオクロニー発作及び部分発作、精神運動遅延、及び運動失調などの他の発作型へと進行する。この疾患は、認知障害、行動障害、及び運動障害を特徴とする。行動障害には、多動性及び衝動性が含まれることが多く、更にまれな症例では、自閉症のような行動が含まれる。ドラベ症候群の人々が経験する発作は、患者が年齢を重ねるにつれて悪化する。本明細書に記載の化合物は、これらのニューロンにおける興奮及び阻害のバランスを回復させることによって、ドラベ症候群に有効である。

【０１０３】

本明細書に記載される実施形態は、レノックス－ガストー症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。レノックス－ガストー症候群（ＬＧＳ）は、多因子的原因を伴う重篤で複雑でまれな小児発症てんかんである。証拠は、発達中の皮質興奮性が疾患に寄与することを示唆している。興奮性の変化は、脳損傷に対して続発性である可能性がある。レノックス－ガストー症候群の症状は、通常、乳児期又は小児期に始まり、ほとんどの場合、３～５歳である。罹患した子供は、いくつかの異なる種類の発作を経験し、最も一般的には脱力発作、強直発作、及び非定型の欠神発作を経験する。強直発作は、筋緊張と筋肉のこわばりの増加を引き起こす。それらは、軽度の異常（例えば、身体のわずかな曲がり、呼吸の短時間の中断、又は顔の筋肉スパズム）、並びに腕及び脚の屈曲又は伸展などのより重大な問題を引き起こす可能性のある持続的な筋肉収縮を特徴とする。強直発作は、通常短時間（数秒から１分間続く）であり、睡眠中の夜間に特に一般的だが、日中にも発生する可能性がある。脱力発作は、突然の筋緊張の喪失及び跛行を引き起こす。頭部の低下やうなずき、姿勢の問題、突然の転倒を引き起こす可能性がある。脱力発作は、ドロップアタックとしても知られる。脱力発作は、意識に部分的にしか影響しない可能性があり、通常は数秒しか続かない。非定型の欠神発作は、非典型的な不在発作は、通常、非応答製の凝視を特徴とする意識不明の期間に関連する。欠神発作は、通常、突然始まり、突然終わり、罹患した個人は通常、エピソードの記憶を持たずに活動を再開する。欠神発作は、けいれんを引き起こさず、気づかれないほど軽度である可能性がある。通常、数秒間しか持続しない。レノックス－ガストー症候群を有する子供はまた、認知機能障害、発達のマイルストーン到達の遅延、並びに多動性及び過敏性から自閉症症状及び精神病に至るまでの行動上の問題を発症する可能性がある。ＬＧＳの予後は悪く、小児期の死亡率は５％であり、成人期までの持続的な発作を有する（８０％～９０％）。一般的に、診断には、複数の全般性発作型、ＥＥＧ上のゆっくりとした棘徐波結合パターン（２．５Ｈｚ未満）、及び認知機能障害といった３つの所見が必要である。本明細書に記載の化合物は、脳の興奮性を正常化し、発作を低減し、発達結果を改善し、行動上の問題を低減し得る。

【０１０４】
本明細書に記載される実施形態は、レット症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。レット症候群は、主に女児に起こるまれな遺伝性神経学的障害である。患者は、生後早い段階では正常に見えるが、その後、歩行、発作、及び知的障害の問題の出現に伴い、成長及び発達が遅くなる。多くの症例は、他の多くの遺伝子の機能を制御し、神経細胞の正常な機能を破壊すると考えられているＭＥＣＰ２遺伝子の変異を伴う。臨床診断時に、患者は、ＫＣＮＱ２を含む他の遺伝子に変異を有することが見出された。本明細書に記載の化合物は、レット症候群に対する有効な治療である。

【０１０５】
本明細書に記載される実施形態は、ヒルシュスプルング病（ＨＳＣＲ）を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ヒルシュスプルング病は、新生児の腸運動をさせる能力に影響を与える状態である。原因は不明であるが、結腸内の神経細胞を適切に形成しないようにする遺伝子変異に関連していると考えられており、したがって収縮性が悪く、腸運動が少ない。Ｋｖ７チャネルは、平滑筋で発現し、これらの細胞の興奮の制御に寄与する。より最近では、ＨＳＣＲ患者においてＫｖ７発現が低下することが観察されている。本明細書に記載の化合物は、これらの細胞を活性化し、正常な収縮性を可能にする神経機能を回復させる。

【０１０６】
本明細書に記載される実施形態は、ウエスト症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ウエスト症候群は、人生の早い段階で発生するてんかん性スパズム及び知的障害を特徴とする。多くの症例で、乳児スパム（ｉｎｆａｎｔｉｌｅ　ｓｐａｍ）には、不整脈、混沌とした無秩序な脳活動も含まれる。診断は臨床的であり、ミオクローヌス反射、発達退行、及び特徴的なＥＥＧパターンの組み合わせである。その全てが発作障害を引き起こす構造的、代謝的、遺伝的原因を含む多くの根本的な原因が存在する。疾患の早期発症に起因して、本明細書に記載の化合物は、この疾患のための有効な治療選択肢である。

【０１０７】
本明細書に記載される実施形態は、脳症を伴うＳＣＮ８Ａ関連てんかん（ＥＩＥＥ１３）を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ＥＩＥＥ１３は、再発性発作、異常な脳機能、及び知的障害を特徴とし、症状は乳児期に始まる。発作の頻度は、１日当たり数百人に達するほど多い場合があり、現在の抗てんかん薬には応答しない。ＥＩＥＥ１３は、ＳＣＮ８Ａ遺伝子の変異によって引き起こされ、結果としてＮａｖ１．６機能の増加を引き起こす。Ｎａｖ１．６活性の増加は、脳内のニューロンの興奮を引き起こす。本明細書に記載の化合物は、重要な神経発達期間中に、脳内の興奮性を低減し、正常な脳機能を回復させる。

【０１０８】
本明細書に記載される実施形態は、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（ＥＩＭＦＳ）を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（ＥＩＭＦＳ）は、乳児期の遊走性部分てんかん、乳児期の遊走性部分てんかん、及び乳児期の悪性遊走性部分てんかんとも称される。ＥＩＭＦＳは、生後数週間以内に発作が始まる、まれなてんかん症候群である。発作は局所的であるが、脳の様々な部分に移動する。発作の間、自律神経の変化（呼吸停止、青く変色、発汗、しゃっくり）が頻繁に見られる。ＥＩＭＦＳは、ＥＩＭＦＳ症例の４０％を占めるＫＣＮＴ１カリウムチャネルを含むいくつかの遺伝子の変異に関連している。ＫＣＮＴ１チャネ

ルは、静止膜電位及びニューロン発火に寄与する。本明細書に記載の化合物は、ＥＩＭＦＳの治療に有効である。

【０１０９】

本明細書に記載される実施形態は、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ＡＤＮＦＬＥ）を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ＡＤＮＦＬＥは、小児期の早い段階から始まるてんかんの珍しい形態である。発作は、典型的には、睡眠中の夜間に発生する。発作は群発する傾向があり、突然の反復運動及び発声を呈することがある。ＡＤＮＦＬＥは、神経細胞と脳との間のシグナル伝達において重要な役割を果たすニコチン性アセチルコリン受容体をコードする遺伝子の変異によって引き起こされる。ニューロンネットワークの破壊は、発作に関連する。Ｋｖ７活性化は、この重要な発達期間中に正常な脳機能を回復し、発作を防止することができる。本明細書に記載の化合物は、ＡＤＮＦＬＥの治療に有効である。

【０１１０】

本明細書に記載される実施形態は、ドゥース症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ドゥース症候群は、ミオクロニー脱力発作（ＭＡＥ）としても知られており、発症が２～６歳の間に一般的に起こる、女児よりも男児に影響を及ぼすことが多い、幼少期のてんかん症候群である。ドゥース症候群を有する子供は、ドロップアタックを含む複数の発作型を発症する。小児の約３分の１は、非けいれん性てんかん状態のエピソードを有する場合がある。発作の発症前の小児期の発達は、通常正常である。頻繁な発作とともに、発達が遅くなり、退行する可能性がある。本明細書に記載の化合物は、ドゥース症候群の治療に有効である。

【０１１１】

本発明のいくつかの実施形態は、ＣＡ群の疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。ＣＡ群の疾患又は障害は、アルコール使用障害、ドラベ症候群、外傷性脳損傷、くも膜下出血後の脳血管れん縮、卒中、痛風疼痛、顎関節（ＴＭＪ）疼痛、慢性咳嗽、喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患、三叉神経痛（ＴＮ）、非定型顔面痛、群発頭痛、化学療法薬によって誘導される神経障害性疼痛、口腔顔面冷温痛覚過敏、うつ病、大うつ病性障害、末梢神経過興奮（ＰＮＨ）症候群、ニューロミオトニア、筋けいれん線維束性収縮症候群（ＣＦＳ）、Ｍｏｒｖａｎ症候群、低酸素性肺血管収縮（ＨＰＶ）が関与する疾患、低酸素負荷誘発性肺高血圧症及び高地肺水腫、妊娠高血圧腎症、発作性ジストニア、精神刺激薬中毒、双極性障害、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、騒音性耳鳴、サリチル酸誘発性難聴及び耳鳴、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。複数の実施形態では、そのような化合物は、本明細書に記載の薬学的組成物で投与されてもよい。

【０１１２】

本発明のいくつかの実施形態は、アルコール使用障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。エタノールは、海馬ニューロンにおけるＭ電流を低減することが示されており、これが、それらの興奮性を増加させ、最終的にエタノールの補強効果に寄与する。本明細書に記載の化合物は、エタノールが興奮性を誘発することを逆転させ、エタノール消費を低減することによって有効である。

【０１１３】

本発明のいくつかの実施形態は、ドラベ症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。変異は、ナトリウム電流の低下を引き起こし、ＧＡＢＡ作動性抑制ニューロンの過興奮性を引き起こし、てんかんを引き起こす。より最近では、ＫＣＮＱ２変異がドラベ症候群の臨床像に寄与することが見出されている。ドラベ症

候群は、以前は乳児の重症ミオクロニーてんかん（ＳＭＥＩ）として知られており、乳児期に発症し、成人期まで持続する顕著な神経発達、運動、認知、及び行動の結果を伴う、まれな治療抵抗性発達性てんかん性脳症である。ドラベ症候群は、子供の生後１年以内の長期の発熱性及び非発熱性の発作を特徴としている。この疾患は、ミオクロニー発作及び部分発作、精神運動遅延、及び運動失調などの他の発作型へと進行する。この疾患は、認知障害、行動障害、及び運動障害を特徴とする。行動障害には、多動性及び衝動性が含まれることが多く、更にまれな症例では、自閉症のような行動が含まれる。ドラベ症候群の人々が経験する発作は、患者が年齢を重ねるにつれて悪化する。本明細書に記載の化合物は、これらのニューロンにおける興奮及び阻害のバランスを回復させることによって、ドラベ症候群に有効である。

【０１１４】

本発明のいくつかの実施形態は、外傷性脳損傷を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。発作は、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）患者において、ＴＢＩ誘発過興奮性に起因して非常に一般的であり、最終的に細胞死を引き起こす。この過興奮性は、ＧＡＢＡ作動性抑制ネットワークの活性が損なわれたことに起因する。本明細書に記載の化合物は、神経の興奮性を逆行させ、ＴＢＩ後の脳損傷を逆行させるか、又は予防することができる。

【０１１５】

本発明のいくつかの実施形態は、くも膜下出血後の脳血管れん縮を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。くも膜下出血（ＳＡＨ）後の脳血管れん縮は、典型的には、頭部損傷又は脳動脈瘤の結果である。脳血管れん縮は、動脈の収縮及び狭窄であり、最初の損傷後の主要な死因である。本明細書に記載の化合物は、動脈を拡張させ、虚血を低減することができる。

【０１１６】

本発明のいくつかの実施形態は、卒中を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。急性虚血性卒中は、血液供給が低いことに起因して、血管及びニューロンを含む周囲の組織に損傷を引き起こす。加えて、虚血後の過興奮性は、炎症反応及び行動障害に寄与する。ＫＣＮＱチャネルは、ＣＮＳニューロン及び脳血管平滑筋で発現されるため、卒中後の本明細書に記載の化合物の投与は、卒中誘発性損傷及び機能障害を低減する。

【０１１７】

本発明のいくつかの実施形態は、痛風疼痛を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。痛風疼痛は、関節内の尿酸塩／尿酸結晶の蓄積によって引き起こされる炎症性疼痛である。末梢炎症は、炎症部位における受容体の感受性を増加させ、脊髄ニューロンの興奮性を増加させる。ＫＣＮＱチャネルは、ＣＮＳ及びＰＮＳの両方で発現され、本明細書に記載の化合物は、この興奮性及び疼痛応答を逆行させる。

【０１１８】

本発明のいくつかの実施形態は、顎関節（ＴＭＪ）疼痛を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。顎関節（ＴＭＪ）疼痛は、神経興奮性及び自発的疼痛を引き起こす中枢性感作に進化し得る炎症性疼痛である。本明細書に記載の化合物は、異常な発火を抑制し、神経興奮性を制御して疼痛を軽減する。

【０１１９】

本発明のいくつかの実施形態は、三叉神経痛（ＴＮ）、非定型顔面痛、群発頭痛、化学療法薬によって誘導される神経障害性疼痛、口腔顔面冷温痛覚過敏を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを

必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、三叉神経痛（ＴＮ）、非定型顔面痛、又は化学療法薬によって誘導される神経障害性疼痛を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。これらは、多発性硬化症のように、腫瘍によって引き起こされる三叉神経の圧迫、神経自体の損傷、又はミエリンシースの損傷を含む多くの要因によって引き起こされ得る神経障害性疼痛の種類である。三叉神経求心性ニューロンの損傷は、細胞の過興奮性を生じさせる。三叉神経は、末梢から中枢神経系へと熱的シグナル、機械的シグナル、及び侵害受容性シグナルを伝達する。Ｋｖ７チャネルは、ニューロン興奮性を調節する上で重要な役割を果たし、三叉神経節で発現される。本明細書に記載の化合物は、これらの種類の疼痛の治療に有用である。

【０１２０】

本発明のいくつかの実施形態は、慢性咳嗽、喘息又は慢性閉塞性肺疾患を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。慢性咳嗽は、迷走神経感覚Ｃ線維の興奮性の増加を伴う肺炎症性疾患である。ＫＣＮＱは、マウスの結節神経節ニューロンで発現され、したがって、肺を支配する繊維の活性を調節することができる。気道平滑筋細胞におけるＫＣＮＱの発現は、ヒスタミン誘導性収縮の場合に気道を緩和し得る。本明細書に記載の化合物は、慢性咳嗽、並びに喘息及び慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）を含む他の炎症性気道疾患の治療に有効である。

【０１２１】

本発明のいくつかの実施形態は、うつ病及び大うつ病性障害を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。上方制御されたＫ＋チャネルは、これらのニューロンの病理学的過活動を相殺することによって、腹側被蓋野（ＶＴＡ）ドーパミン作動性（ＤＡ）ニューロンを安定化する。ＶＴＡ内のドーパミン作動性ニューロンの発火速度は、脳内のドーパミンレベルを調節するために重要である。本明細書に記載される化合物は、腹側線条体への接続性のベースライン変化を生じさせることによって、脳の「報酬センター」は、大うつ病性障害及びそれに伴う摂食及び睡眠障害を効果的に治療する。

【０１２２】

本発明のいくつかの実施形態は、末梢神経過興奮（ＰＮＨ）症候群、ニューロミオトニア、筋けいれん線維束性収縮症候群（ＣＦＳ）、及びＭｏｒｖａｎ症候群を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。ＰＮＨは、過活動性の運動ニューロンに起因する自発的な筋線維けいれん及び収縮性によって引き起こされる。カリウム電流の低下をもたらすＫＮＣＱ２の変異は、ＰＮＨを有する患者で記載されている。本明細書に記載の化合物は、それらの神経線維興奮性の全般的な増加のために、これらの疾患を効果的に治療する。

【０１２３】

本発明のいくつかの実施形態は、低酸素性肺血管収縮（ＨＰＶ）が関与する疾患、低酸素負荷誘発性肺高血圧症及び高地肺水腫を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。ＨＰＶは、血流を制限することによって、血液をより換気された領域に迂回させる機構である。低酸素性平滑筋細胞は、細胞脱分極及び低酸素誘発性肺高血圧の発症に寄与するＫｖ７　ｍＲＮＡを減少させている。本明細書に記載の化合物は、血管平滑筋細胞を弛緩させることによって、肺血管疾患において保護的である。

【０１２４】

本発明のいくつかの実施形態は、妊娠高血圧腎症を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象

に投与することを含む、方法に関する。妊娠高血圧腎症は、低酸素及び炎症を引き起こす胎盤血流を減少させることによって、妊娠中の合併症に寄与する。ＫＣＮＱタンパク質発現の減少は、妊娠高血圧腎症を有する女性由来の動脈において観察された。平滑筋において、本明細書に記載の化合物は、血流を促進するために収縮性を効果的に調節する。

【０１２５】

本発明のいくつかの実施形態は、発作性ジストニアを治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。発作性ジストニアは、患者がジストニア運動及び筋肉けいれんの期間に苦しむ運動障害である。臨床診断ではてんかんとは区別されるが、治療としては抗けいれん薬が使用される。チャネル病は、発作性ジストニアの原因となる役割を果たすと考えられている。本明細書に記載の化合物は、発作性ジストニアの治療に有効である。

【０１２６】

本発明のいくつかの実施形態は、精神刺激薬中毒を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。コカイン、メチルフェニデート、フェンシクリジンなどの薬物は、中毒を促進するこれらの薬物の影響を強化するドーパミン作動性（ＤＡ）ニューロンを含む脳の領域を刺激することによって作用する。これらの脳領域で発現されるＫｖ７チャネルは、これらのニューロンの活性を直接的に低下させることができる。加えて、Ｋｖ７チャネルは、ドーパミンの放出を間接的に阻害する皮質興奮性を低下させることが示されている。本明細書に記載の化合物は、中毒の治療に有効である。

【０１２７】

本発明のいくつかの実施形態は、双極性障害（ＢＤ）を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。双極性障害は、エネルギーの異常なシフトを特徴とする脳の障害である。イオンチャネル調節不全は、躁病及びうつ病に関連する脳の異常な興奮性及び変化したドーパミン作動性に関与している。加えて、蓄積された証拠は、ＫＣＮＱのバリアントもまた、ＢＤと関連し得ることを示唆し、したがって、本明細書に記載される化合物は、過興奮性を低減することによって、ＢＤの治療に有用である。

【０１２８】

本発明のいくつかの実施形態は、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。身体は、イオンチャネル活性の変化を通じて、シナプス入力及び神経内分泌機能を変化させることによって、ストレスに応答する。Ｋｖ７チャネル発現は、視床下部－下垂体－副腎（ＨＰＡ）軸の活性を増加させる急性ストレスに応答して減少する。慢性的なストレスはまた、ＨＰＡ軸の過活動にも関連している。本明細書に記載の化合物は、Ｍ電流を効果的に増強し、ＨＰＡ軸活性を低減する。

【０１２９】

本発明のいくつかの実施形態は、騒音性耳鳴を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。騒音の過剰曝露は、損傷を引き起こし、蝸牛ニューロンの変化を引き起こす可能性がある。これらの変化は、異常な過活動性発火パターン及び音の幻影知覚、すなわち耳鳴を引き起こす。この過活動性は、部分的には、蝸牛ニューロンにおけるＫｖ７電流の減少によって引き起こされる。本明細書に記載の化合物は、これらのニューロンの正常な機能を回復させ、耳鳴の軽減をもたらすことができる。

【０１３０】

本発明のいくつかの実施形態は、サリチル酸誘発性難聴及び耳鳴を治療する方法であって、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。アスピリンの有効成分である高用

量のサリチル酸は、難聴及び耳鳴りを誘発することが知られている。外有毛細胞（ＯＨＣ）の電動性は、膜電位によって駆動され、聴覚感受性の制御に不可欠である。Ｋｖ７．４電流のサリチル酸誘導性減少は、外側有毛細胞（ＯＨＣ）の破壊された電気運動応答に寄与する。加えて、サリチル酸塩は、聴神経の自発的な活動を増加させる。本明細書に記載の化合物は、ＯＨＣにおける電動性を改善し、聴覚神経活性を低下させることによって、サリチル酸誘導性変化を逆行させる。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンよりも優れている。いくつかの実施形態では、式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、より高い効力を有する。

【０１３２】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、光酸化に対する安定性が増加している。特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、Ｋｖ７チャネルを活性化することにおいて、より高い効力を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、より高い対象の忍容性を有する。

【０１３３】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、Ｋｖ７．２／７．３を調節し、$GABA_A$を調節しない。特定の実施形態では、本明細書に記載される式１若しくは表１の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、α１β３γ２$GABA_A$受容体に対する活性が非常に低いか、又はまったくなく、Ｋｖ７．２／７．３の調節に選択的である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、式１若しくは表１の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量は、望ましくない副作用の低下を有する。望ましくない副作用は、浮動性めまい、疲労感、眠気、混乱、回転性めまい、振戦、運動失調、二重に見えるか、又はぼやけた視界、注意力欠如、記憶障害、筋力低下、皮膚変色、離脱発作、ＱＴ間隔変化、自殺行為、尿閉、眠気、幻覚、混乱、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、式１若しくは表１の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量は、その選択性に起因して、対象の忍容性がより大きく、副作用はほとんどないか、又はまったくない。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することは、約０．１ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約５０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約７５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１２５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１５０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１７５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約２００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約２２５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約２７５ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約３００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約４００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約４５０ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約５００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約６００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約７００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約８００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、約１，０００ｍｇ～約１，５００ｍｇ、及び約１，２００ｍｇ～約１，５００ｍｇの１日用量を投与することを含み得る。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式１若しくは表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、１日当たり約０．１ｍｇ～約１，０００ｍｇ、１日当たり約５０ｍｇ～約１，０００ｍｇ、１日当たり約１００ｍｇ～約１，０００ｍｇ、１日当たり約１５０ｍｇ～約１，０００ｍｇ、１日当たり約３００ｍｇ～約１，０００ｍｇ、１日当たり約５０

ｍｇ～約３００ｍｇ、及び１日当たり約１５０ｍｇ～約３００ｍｇからなる群から選択される。

【０１３７】

かかる治療有効量は、１日１回、又は等しく分割された用量で１日２回、１日３回、又は１日４回投与されてもよい。いくつかの実施形態では、治療有効量を投与することは、１日用量の約半分に等しい用量を１日２回投与することを含む。いくつかの実施形態では、用量は、約１２時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量を投与することは、約２５ｍｇを１日２回、約７５ｍｇを１日２回、約１５０ｍｇを１日２回、又は約３００ｍｇを１日２回投与することを含む。

【０１３８】

本発明は、以下の非限定的な例によって更に例示される。

【０１３９】

実験セクション及び実施例

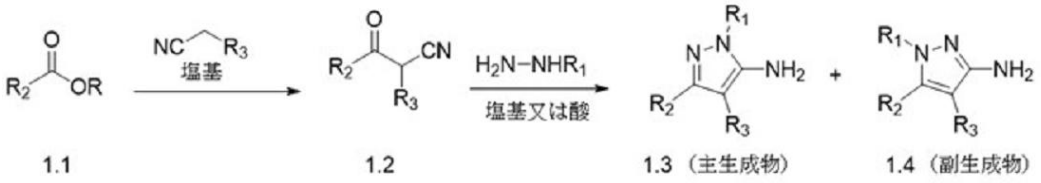
以下のスキームは、本発明の化合物の合成のための一般的な方法論を示す。

【０１４０】

スキーム１に示されるように、適切に置換されたエステル１．１を、アルキルシアノ及びＬＤＡ、ＬｉＨＭＤＳ、又はＮａＨなどの塩基と反応させて、β－ケトニトリル１．２を得る。この化合物を、酢酸などの酸又はＮａＯＨなどの塩基の存在下又は非存在下で、適切に置換されたアルキルヒドラジン又はアルキルヒドラジン塩酸塩と反応させて、主生成物としてＮ－アルキルピラゾール１．３、及び副生成物としてＮ－アルキルピラゾール１．４を得る。

【化６】

スキーム１



1.1　1.2　1.3（主生成物）　1.4（副生成物）

【０１４１】

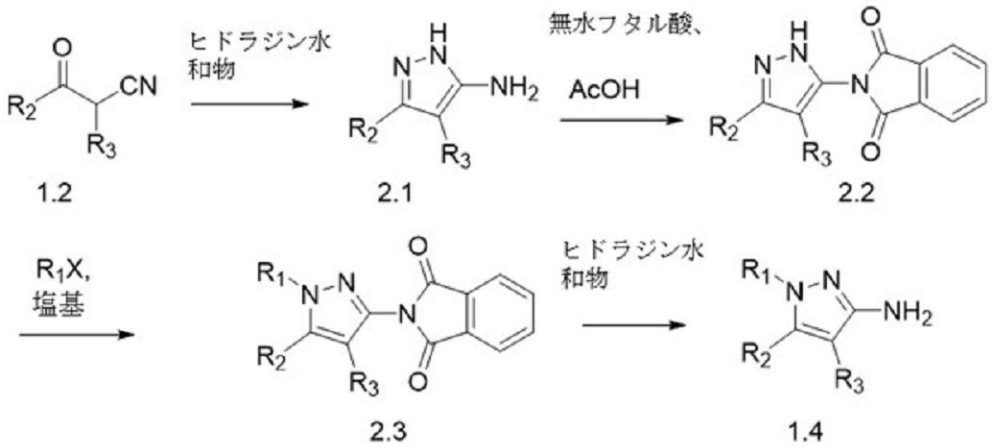
Ｎ－アルキルピラゾール１．４を調製するための代替方法は、スキーム２に記載される。

【０１４２】

β－ケトニトリル１．２をヒドラジンと反応させて、ピラゾール２．１を得る。この化合物を無水フタル酸及び酢酸と反応させて、フタルイミド２．２を得る。ハロゲン化アルキル及び炭酸カリウムなどの塩基の存在下でのアルキル化は、Ｎ－１アルキル化ピラゾールを副生成物として、Ｎ－２アルキル化ピラゾール２．３を主生成物として与える。２．３をヒドラジン水和物で処理すると、アミノピラゾール１．４が得られる。

【化７】

スキーム２

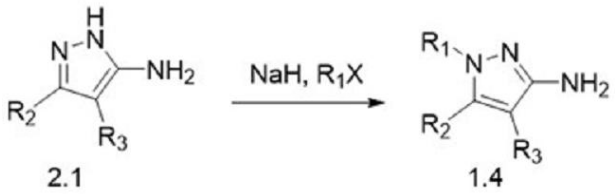


【０１４３】

ピラゾール１．４を調製するための代替方法は、スキーム３に記載される。アミノピラゾール２．１を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でハロゲン化アルキルと反応させて、主要な位置異性体としてＮ－アルキルピラゾール１．４を得る。

【化８】

スキーム３

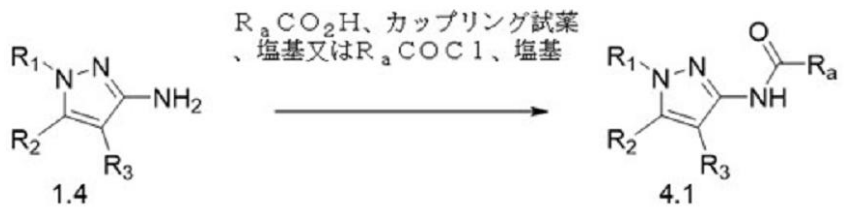


【０１４４】

スキーム４に示されるように、ＨＡＴＵ又はＴ３Ｐなどのアミノ酸カップリング試薬及びヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下で、１．４を適切なカルボン酸と反応させると、Ｎ－アルキルピラゾールアミド４．１が得られる。あるいは、アミド形成は、トリエチルアミン又はヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下で、１．４を適切な塩化アシルと反応させることによって、１．４から調製される。

【化９】

スキーム４



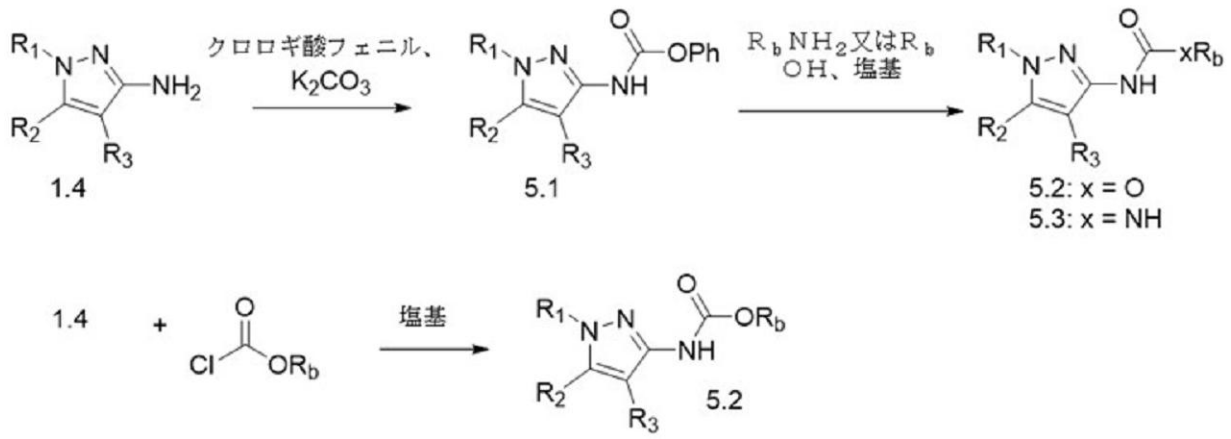
【０１４５】

スキーム５に示されるように、１．４とクロロギ酸フェニルとの反応により、フェニルカルバメート５．１が形成され、続いて、適切なアルコール又はアミン、及びヒューニッヒ塩基、炭酸カリウム、又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどの適切な塩基を用いた処理により、それぞれ、Ｎ－アルキルピラゾールカルバメート５．２又はＮ－アルキルピラ

ゾールウレア５．３が得られる。あるいは、カルバメート５．２は、塩基の存在下でアミノピラゾール１．４を適切なクロロギ酸アルキルと反応させることによって調製することができる。

【化１０】

スキーム５



【０１４６】

スキーム６に示されるように、シリルオキシル６．１（上記の方法で説明されるように調製される）をＴＢＡＦによって処理し、アルコール６．２を得る。

【化１１】

スキーム６

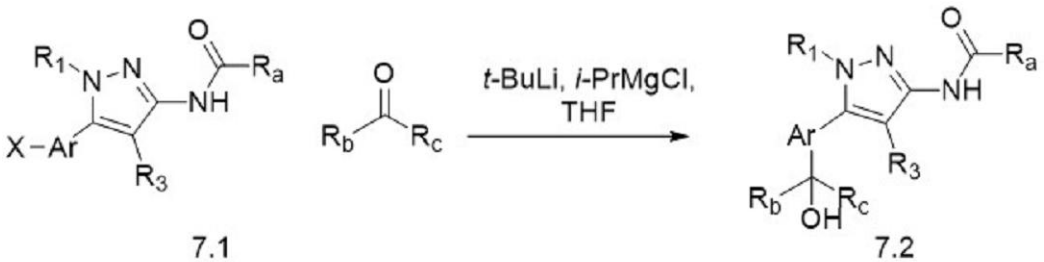


【０１４７】

スキーム７に示されるように、アルコール７．２は、ｉ－ＰｒＭｇＣｌの存在下又は非存在下でｔ－ＢｕＬｉ又はｎ－ＢｕＬｉでハロゲン化アリール７．１をリチオ化し、続いてケトンでクエンチすることによって調製される。

【化１２】

スキーム７



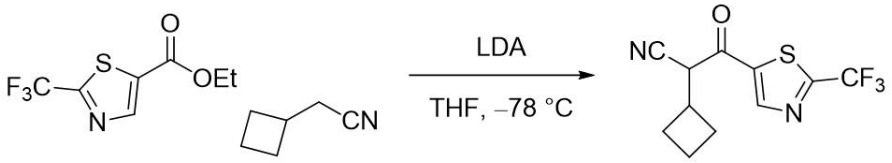
【０１４８】

ＬＣ－ＭＳ方法

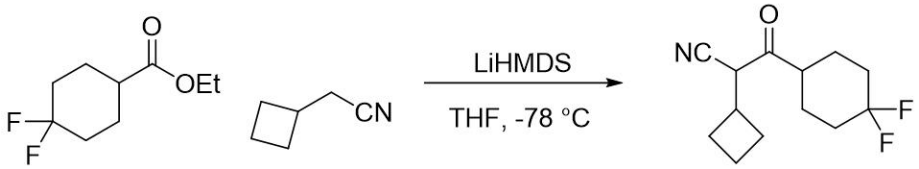
機器：ＬＣ－４０Ｄ及びＳＰＤ－Ｍ３０Ａダイオードアレイ検出器を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣＭＳ　２０２０

カラム：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ｎｅｘｃｏｌ　Ｃ１８、５０×３．０ｍｍ、５ｍｍ

溶媒Ａ：水中０．１％ギ酸
溶媒Ｂ：アセトニトリル
流速：０．４ｍＬ／分
０～３分、Ｂ＝５％からＢ＝９５％への勾配
３～４分間、Ｂ＝９５％に保持
４～４．２分、Ｂ＝９５％からＢ＝１０％への勾配
４．２～５分、Ｂ＝１０％に保持
【０１４９】
合成方法：β－ケトニトリル
方法Ａ
【化１３】



【０１５０】
ｎ－ブチルリチウム（４．４１ｍＬ、１１．０ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を、ジイソプロピルアミン（１．６３ｍＬ、１１．６ｍｍｏｌ）の－７８℃のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に添加し、反応混合物を０℃まで温め、３０分間撹拌した。次いで、反応混合物を－７８℃まで冷却し、２－シクロブチルアセトニトリル（１．００ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃まで温め、３０分間撹拌した。反応混合物を－７８℃まで冷却し、２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸エチル（３．５５ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を－７８℃で２時間撹拌した後、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチした。混合物を抽出し（ＥｔＯＡｃで２回）、有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、揮発物を除去して粗物質を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、０～４０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、７００ｍｇ（２４％）の２－シクロブチル－３－オキソ－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）プロパンニトリルを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）により確認した。δ　８．６０（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄ，１Ｈ），３．０１－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．８９－２．０７（ｍ，４Ｈ）。
【０１５１】
方法Ｂ
【化１４】



２－シクロブチルアセトニトリル（０．５００ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）を、ＬｉＨＭＤＳ（７．８８ｍＬ、７．８８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）のＴＨＦ溶液（２６ｍＬ）に－７８℃で添加し、得られた反応混合物を０℃で３０分間撹拌させた。混合物を－７８℃まで冷却し、４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（２．０２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を添加した。ドライアイスが消散するにつれて反応混合物を周囲温度まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl水溶液で処理し、抽出した（ＥｔＯＡｃで２回）。合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、揮発物を除去して粗物質を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を介して精製し、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ　３．５５（ｄ，１Ｈ），２．８５－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．

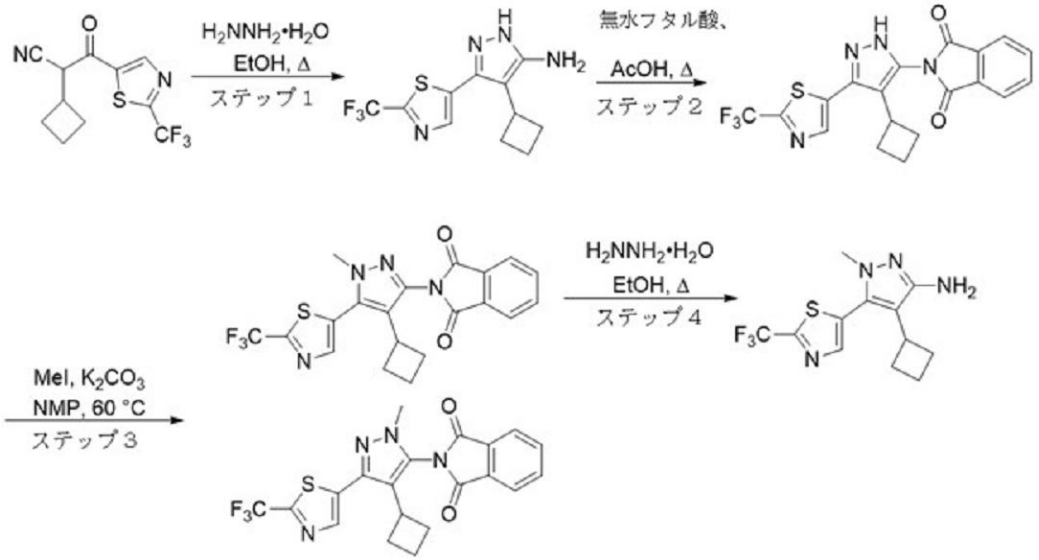
０９－２．１７（ｍ，４Ｈ），１．９０－２．０５（ｍ，６Ｈ），１．７２－１．８９（ｍ，４Ｈ）によって確認されるように、４８５ｍｇ（３８％）の２－シクロブチル－３－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－オキソプロパンニトリルを得た。

【０１５２】

合成方法Ｎ－アルキルピラゾール

方法Ｄ

【化１５】



【０１５３】

ステップ１．２－シクロブチル－３－オキソ－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）プロパンニトリル（０．７００ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、及びヒドラジン水和物（０．１４９ｍＬ、３．０６ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（５ｍＬ）中で合わせ、一晩還流させた。揮発物を除去し、粗物質をクロマトグラフィー（シリカゲル、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、６２０ｍｇ（８４％）の４－シクロブチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンを得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）によって確認された：ｍ／ｚ，２８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、t_R＝３．６分。

【０１５４】

ステップ２．４－シクロブチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（０．６２０ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）及び無水フタル酸（０．４７８ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）を酢酸（４．０ｍＬ）中で１時間還流した。酢酸の大部分を項減圧内で除去し、残りの残渣をＥｔＯＡｃ中に採取し、気体発生がやむまで、飽和$NaHCO_3$水溶液で数回洗浄した。有機部分を乾燥させ（Na_2SO_4）、揮発物を除去して粗物質を得て、これをクロマトグラフィー（シリカゲル、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を介して精製し、４１０ｍｇ（４６％）の２－（４－シクロブチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオンを得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）によって確認された：ｍ／ｚ，４１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、t_R＝４．２分。

【０１５５】

ステップ３．炭酸カリウム（０．４０６ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、続いてヨードメタン（０．１２２ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ）を、２－（４－シクロブチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４１０、０．９８０ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１．４ｍＬ）溶液に添加し、得られた反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。出発材料から生成物への完全な変換は、ＬＣ－ＭＳによって確認された。反応混合物をＥｔＯＡｃ中で希釈し、有機部分を

洗浄し（H_2Oで３回、ブラインで１回）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、粗残留物を得て、これをクロマトグラフィー（シリカゲル、０～１００％Et_2O／ヘキサン）によって精製し、２－（４－シクロブチル－１－メチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１５０ｇ、ＬＣ－ＭＳ（，ＥＳＩ）：ｍ／ｚ，４３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$、t_R＝４．７）、２－（４－シクロブチル－１－メチル－５－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０７０ｇ、ＬＣ－ＭＳ（，ＥＳＩ）：ｍ／ｚ，４３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$、t_R＝４．２）、及び０．０４０ｇのＮ－Ｍｅ位置異性対の混合物（合わせて収率６１％）を得た。

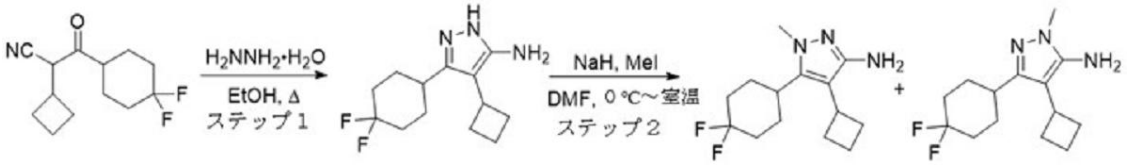
【０１５６】

ステップ４．２－（４－シクロブチル－１－メチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１００ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）及びヒドラジン水和物（０．０５６ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１．２ｍＬ）中で合わせ、一晩還流させた。周囲温度まで冷却した後、白色の固体を濾過によって除去し、ＥｔＯＨで洗浄し、廃棄した。濾液から揮発物を除去し、得られた粗残渣をシリカゲルカラムに直接ロードし、溶出させて（０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、０．０４０ｍｇ（５７％）の４－シクロブチル－１－メチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンを得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）によって確認された：ｍ／ｚ，３０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$、t_R＝３．９分。

【０１５７】

方法Ｅ

【化１６】



ステップ１．２－シクロブチル－３－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－オキソプロパンニトリル（０．４８５ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）及びヒドラジン水和物（０．１３８ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（４．０ｍＬ）中で合わせ、一晩還流させた。揮発物を除去し、粗残渣をシリカゲルカラムに直接ロードし、溶出させて（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ，２５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$、t_R＝２．８分で確認されるように、４２０ｍｇ（８２％）の４－シクロブチル－３－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンを得た。

【０１５８】

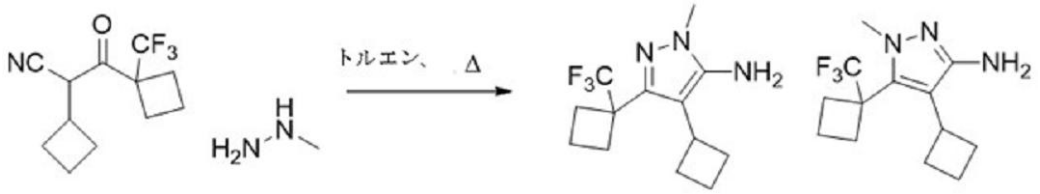
ステップ２．水素化ナトリウム（０．１０８ｇ、２．７０ｍｍｏｌ、６０重量％）を、４－シクロブチル－３－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（０．４２０ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）溶液に０℃で添加し、得られた反応混合物をその温度で３０分間撹拌した。ヨードメタン（０．１０３ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を氷浴から除去し、周囲温度で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質の消費及び所望の質量を有する２つの主生成物を示す（ｍ／ｚ＋１＝２７０）。反応混合物をＥｔＯＡｃで処理し、洗浄し（H_2Oで３回、ブラインで１回）、有機部分を乾燥させ（Na_2SO_4）、揮発物を除去して粗物質を得て、これをクロマトグラフィー（シリカゲル、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を介して精製し、ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）によって確認されるように、１６０ｍｇ（４０％）の４－シクロブチル－３－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン及び１４０ｍｇ（３５％）の４－シクロブチル－５－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミンを得たｍ／ｚ，２７０（Ｍ＋Ｈ）$^+$、t_R＝２．８：（４－シクロブチル－５－（４，４－ジフルオロシクロヘキ

シル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン）、３．２分：（４－シクロブチル－３－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン）。

【０１５９】

方法Ｆ

【化１７】



２－シクロブチル－３－オキソ－３－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）プロパンニトリル（０．７８０ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）及びメチルヒドラジン（０．３３５ｍＬ、６．３６ｍｍｏｌ）をトルエン（５ｍＬ）中で合わせ、一晩還流させた。揮発物を除去し、粗残渣をカラムにロードし、溶出させ（シリカゲル、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、４７０ｍｇ（５４％）の４－シクロブチル－１－メチル－３－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン及び４－シクロブチル－１－メチル－５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン位置異性体の混合物を得て、これらを更に精製せずに使用し、次のステップで分離した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）によって確認された：ｍ／ｚ，２７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、t_R＝３．８分。

【０１６０】

合成方法：アミン官能化／最終ステップ。

方法Ｈ

実施例２９８：（Ｒ）－Ｎ－（４－シクロブチル－１－メチル－５－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１８】



１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム　３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．０４５ｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）、次いでジイソプロピルエチルアミン（０．０３５ｍＬ、０．１９８ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボン酸（０．０１２ｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．５ｍＬ）に添加し、１０分間撹拌した後、４－シクロブチル－１－メチル－５－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（０．０２０ｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を６０℃で２時間撹拌し、その時点で、ＬＣ－ＭＳを介して、所望の生成物へのほぼ１００％の変換であることが観察された。反応混合物をＣ１８　ＨＰＬＣカラムに注入し、１０～１００％のＭｅＣＮ／H_2Oで溶出させて、１０ｍｇ（３７％）の（Ｒ）－Ｎ－（４－シクロブチル－１－メチル－５－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ　７．９７（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．３１（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．６４（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．９９（ｍ，５Ｈ），１．７６－１．８１（ｍ，２

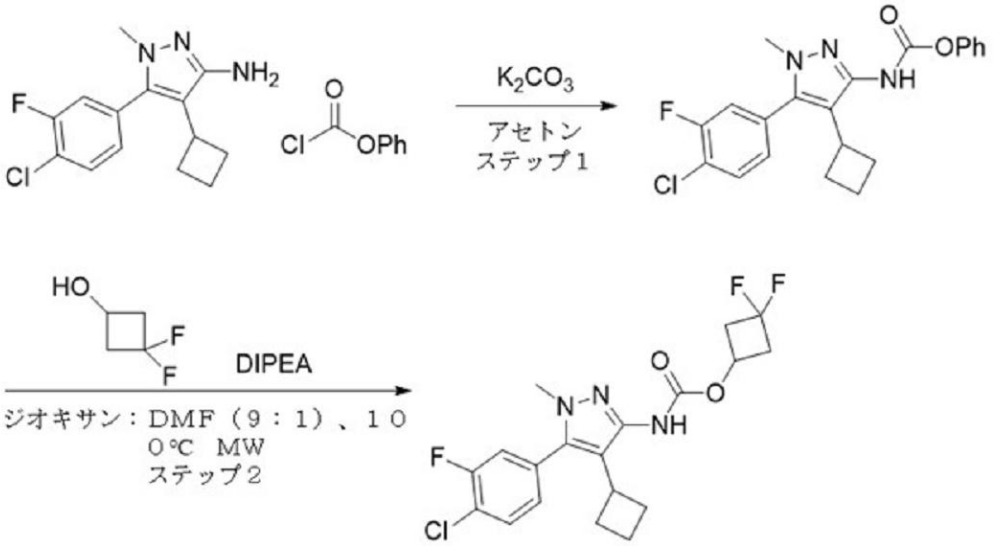
Ｈ），１．５２－１．５９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ，４０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、t_R＝３．９分。

方法Ｉ

【０１６１】

実施例２６０：３，３－ジフルオロシクロブチル　（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバメート

【化１９】



ステップ１．炭酸カリウム（０．０３０ｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）、次いでクロロギ酸フェニル（０．０２０ｍＬ、０．１６１ｍｍｏｌ）を５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（０．０３０ｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）の１．０ｍＬアセトン溶液に添加し、得られた反応混合物を一晩撹拌させた。ＬＣＭＳは、出発物質の完全な消費を示し、所望な対応する主要な生成物のみを示した。反応混合物にH_2Oを添加し、水性物を抽出し（ＥｔＯＡｃで２回）、合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、揮発物を除去して、（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバミン酸フェニルを含有する粗物質４０ｍｇ（９３％粗物質）を得て、これを更に精製することなく、その後の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）によって確認された：ｍ／ｚ，４００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、t_R＝４．４分。

【０１６２】

ステップ２．ジイソプロピルエチルアミン（０．０５２ｍＬ、０．３００ｍｍｏｌ）を、マイクロ波チューブ中の（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバミン酸フェニル（０．０４０ｇ、０．１００ｍｍｏｌ）及び３，３－ジフルオロシクロブタノール（０．０１６ｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ／ジオキサン（０．６ｍＬ、１：９）中の溶液に添加し、得られた溶液を１００℃で４５分間照射した。反応混合物を、Ｃ１８分取ＨＰＬＣカラムに直接ロードし、溶出させ（１０～１００ＭｅＣＮ／H_2O）、７ｍｇ（１７％）の（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバミン酸３，３－ジフルオロシクロブチルを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）によって確認された。δ　７．６２（ｔ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），３．３６－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．０１－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．７１（ｍ，２Ｈ），１．９０－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．８５－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．６８（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ，４１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、t_R＝４．３分。

【０１６３】

方法Ｊ

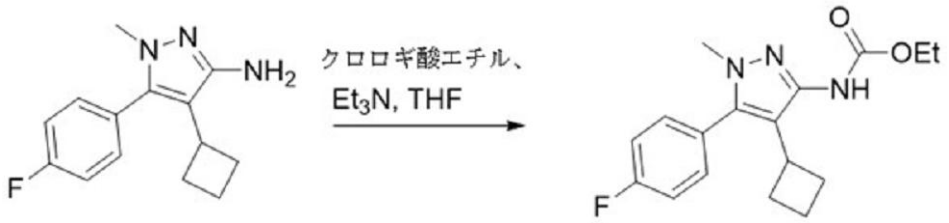
方法Ｊは、方法Ｉに類似しているが、尿素を形成するために、置換アルコールの代わりに、置換アミンがステップ２で使用される。

【０１６４】

方法Ｌ

実施例７５：（４－シクロブチル－５－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバミン酸エチル

【化２０】



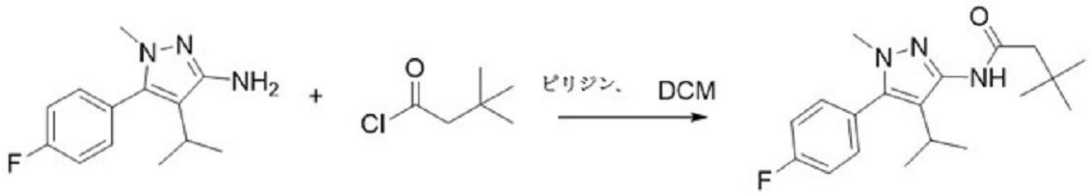
ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－シクロブチル－５－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（２０．０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）に、トリエチルアミン（６９ｍＬ、０．４９ｍｍｏｌ）及びクロロギ酸エチル（２３ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を一晩撹拌し、ＬＣＭＳによれば、出発材料が消費された。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、次いで濃縮した。カラムクロマトグラフィー（５０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、（４－シクロブチル－５－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバミン酸エチル（実施例７５、４．７ｍｇ、１３％）を得た。

【０１６５】

方法Ｍ

実施例２２：Ｎ－（５－（４－フルオロフェニル）－４－イソプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３，３－ジメチルブタンアミド

【化２１】



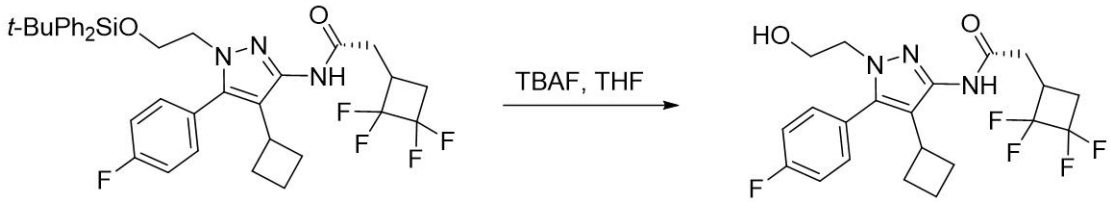
ＤＣＭ（０．３０ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－４－イソプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（１５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）に、ピリジン（２６ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）及び３，３－ジメチルブタノイルクロリド（２７ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で７２時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をＣＨ$_3$ＯＨ（１ｍＬ）中の３Ｍアンモニア中に溶解させた。混合物を５０℃で１時間撹拌し、濃縮した。粗物質に飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物を合わせ、濃縮した。粗物質を０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出する４ｇシリカゲルカラムで精製した。生成物をＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～１００％ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ）によって再精製して、Ｎ－（５－（４－フルオロフェニル）－４－イソプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３，３－ジメチルブタンアミド（実施例２２、４．７ｍｇ、２２％）を得た。

【０１６６】

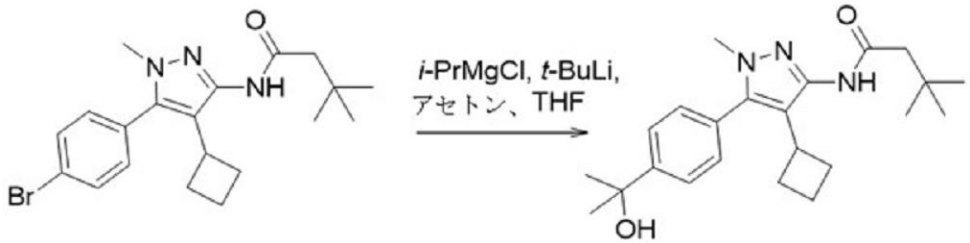
方法Ｎ

実施例５８：（Ｒ）－Ｎ－（４－シクロブチル－５－（４－フルオロフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（２，２，３，３－テト

ラフルオロシクロブチル）アセタミド
【化２２】



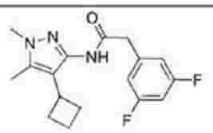
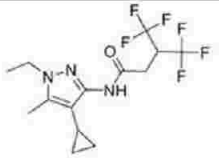
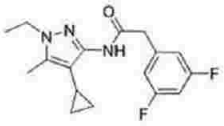
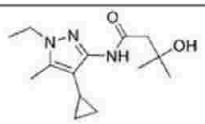
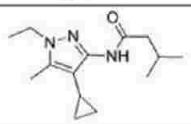
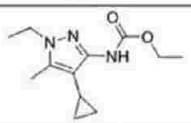
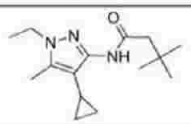
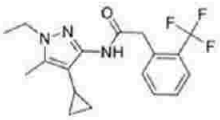
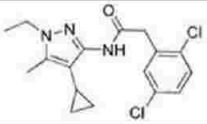
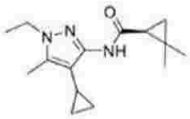
ＴＨＦ（１ｍＬ）中の（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エチル）－４－シクロブチル－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（２，２，３，３－テトラフルオロシクロブチル）アセトアミド（２８ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）に、ＴＢＡＦ溶液（８２ｍＬ、０．０８２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。２時間後、ＴＬＣは出発物質の消費を示した。混合物を逆相ＨＰＬＣカラム（１０～１００％ＡＣＮ／H_2O）に適用することにより精製して、（Ｒ）－Ｎ－（４－シクロブチル－５－（４－フルオロフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（２，２，３，３－テトラフルオロシクロブチル）アセトアミド（実施例５８、１４ｍｇ、７８％）を得た。
【０１６７】
方法Ｏ
実施例２９：Ｎ－（４－シクロブチル－５－（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３，３－ジメチルブタンアミドの調製
【化２３】



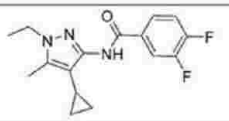
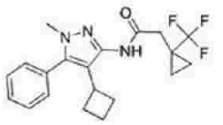
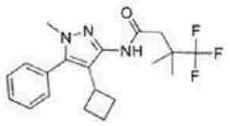
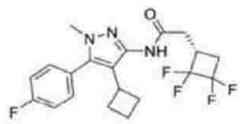
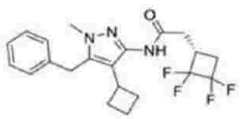
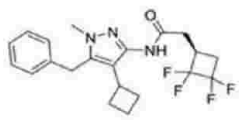
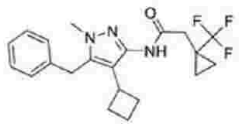
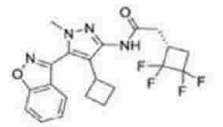
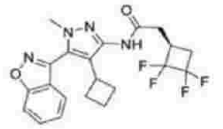
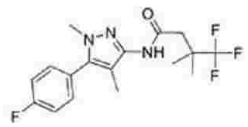
Ｎ－（５－（４－ブロモフェニル）－４－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３，３－ジメチルブタンアミド（３４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．８ｍＬ）中に溶解し、氷浴中で０℃まで冷却した。この溶液に、ｉ－ＰｒＭｇＣｌ（７１ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）を滴下して加えた。溶液を０℃で１０分間撹拌し、次いで－７８℃まで冷却し、ｔ－ＢｕＬｉ（２１３ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ、ヘキサン中１Ｍ）を滴下して加えた。溶液を－７８℃で１５分間撹拌し、次いでアセトン（６２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を１時間かけて室温まで温めた。混合物を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。この残渣を０．５ｍＬのＡＣＮ中に溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～１００％CH_3CN／H_2Oで溶出）により精製して、Ｎ－（４－シクロブチル－５－（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３，３－ジメチルブタンアミド（実施例２９、１０．２ｍｇ、３２％）を得た。
【０１６８】
これらの方法によって作製される化合物を表１に示す。

【表１－１】

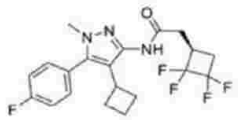
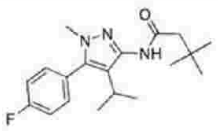
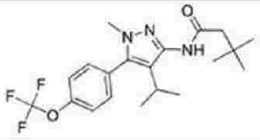
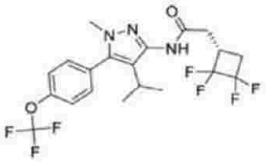
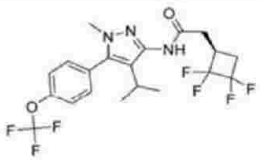
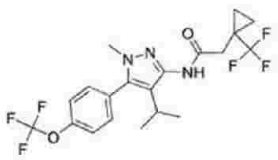
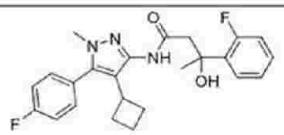
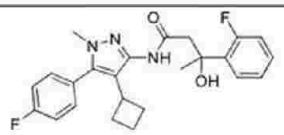
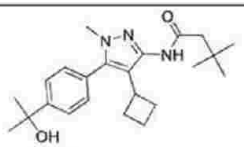
表1．化合物のリスト

化合物番号	構造	名称	LCMS 室温 (分)*	m/z (M+H)+
1		N-(4-シクロブチル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセタミド	3.30	320
2		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ブタンアミド	3.5	358
3		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセタミド	3.3	320
4		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド	2.5	266
5		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルブタンアミド	3.0	250
6		(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸エチル	2.9	238
7		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド	3.2	264
8		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセタミド	3.5	352
9		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,5-ジクロロフェニル)アセタミド	3.6	352
10		(S)-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.1	262

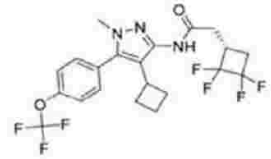
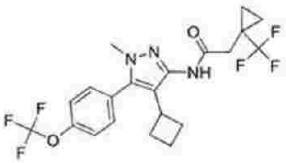
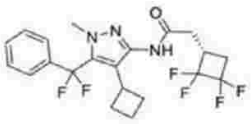
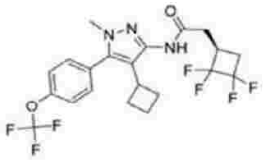
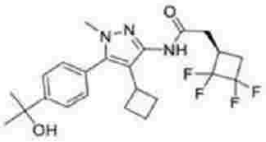
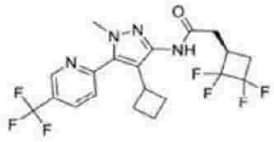
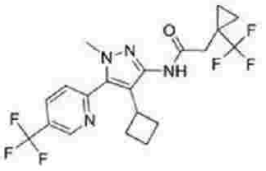
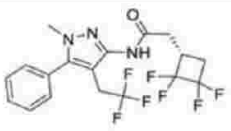
【表１－２】

11		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジフルオロベンザミド	3.3	306
12		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.0	378
13		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド	4.2	380
14		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.0	414
15		(R)-N-(5-ベンジル-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	410
16		(S)-N-(5-ベンジル-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	410
17		N-(5-ベンジル-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.1	392
18		(R)-N-(5-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	437
19		(S)-N-(5-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	437
20		4,4,4-トリフルオロ-N-(5-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド	3.9	358

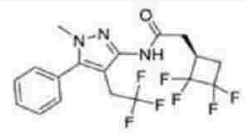
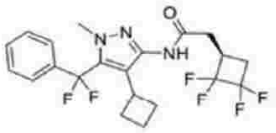
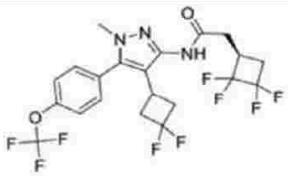
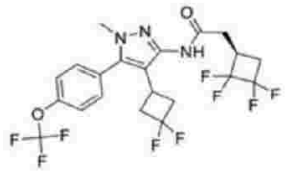
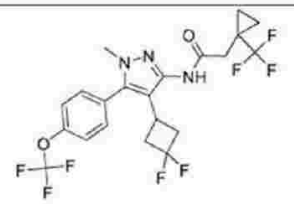
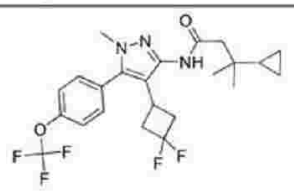
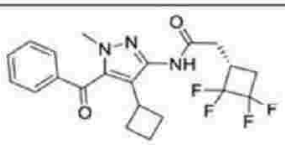
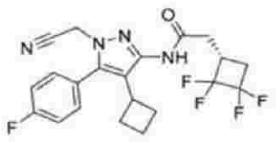
【表１－３】

21		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	414
22		N-(5-(4-フルオロフェニル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド	4.0	332
23		N-(4-イソプロピル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド	4.4	398
24		(R)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	468
25		(S)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	468
26		N-(4-イソプロピル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.3	450
27	 立体異性体１	N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド	4.2	424**
28	 立体異性体２	N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド	4.1	424**
29		N-(4-シクロブチル-5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド	3.7	384

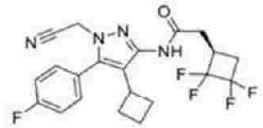
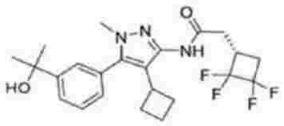
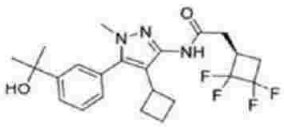
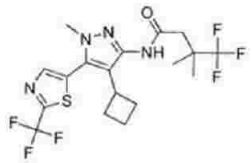
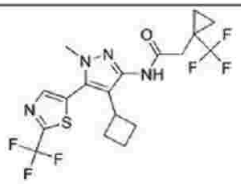
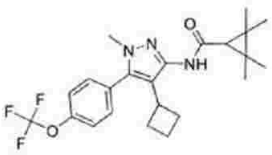
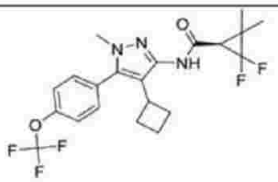
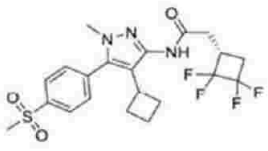
【表１－４】

30		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.4	480
31		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.4	462
32		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	446
33		(S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.4	480
34		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	3.7	454
35		(S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	465
36		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.3	447
37		(R)-N-(1-メチル-5-フェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.0	424

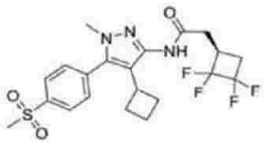
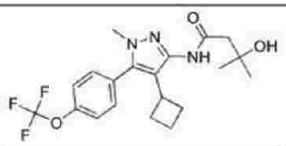
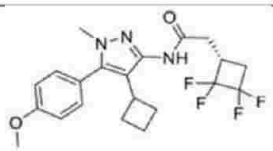
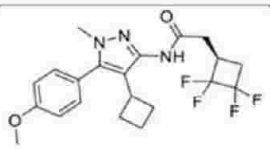
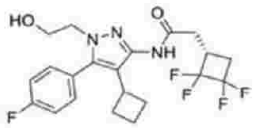
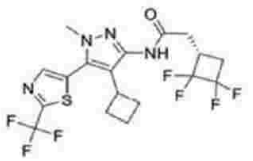
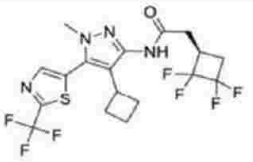
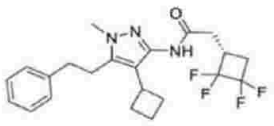
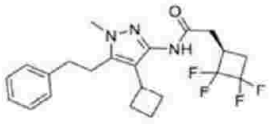
【表１－５】

38		(S)-N-(1-メチル-5-フェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.0	424
39		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	446
40		(S)-N-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	516
41		(S)-N-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	516
42		N-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.3	498
43		3-シクロプロピル-N-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルブタンアミド	4.5	472
44		(R)-N-(5-ベンゾイル-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	424
45		(R)-N-(1-(シアノメチル)-4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	439

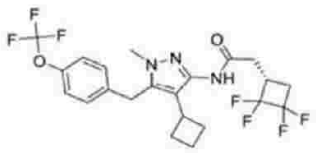
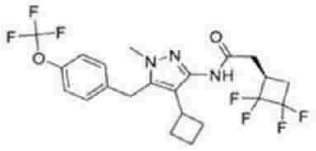
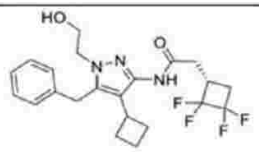
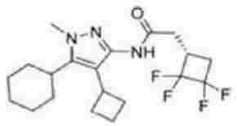
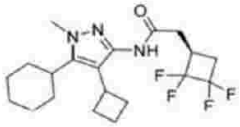
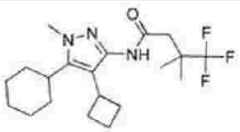
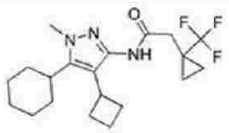
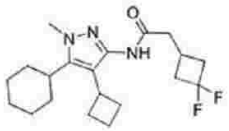
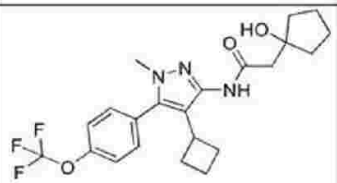
【表１－６】

46		(S)-N-(1-(シアノメチル)-4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	439
47		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	3.7	454
48		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	3.7	454
49		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド	4.4	455
50		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.3	453
51		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.9	436
52		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロ-3,3-ジメチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.5	444
53		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	3.5	474

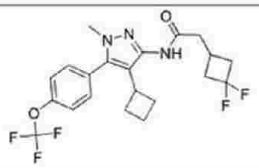
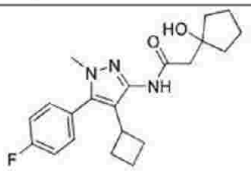
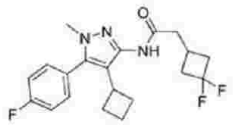
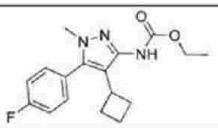
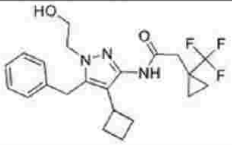
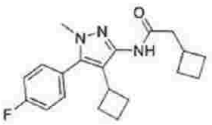
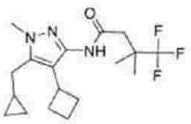
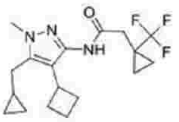
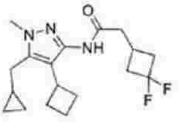
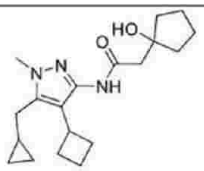
【表１－７】

54		(S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	3.6	474
55		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド	3.8	412
56		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.0	426
57		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.0	426
58		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	3.8	444
59		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.2	471
60		(S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.2	471
61		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-フェネチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.2	424
62		(S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-フェネチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.2	424

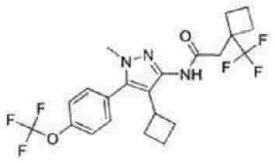
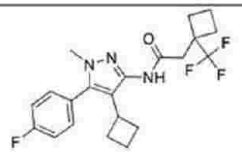
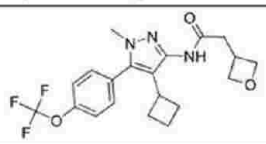
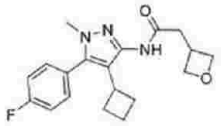
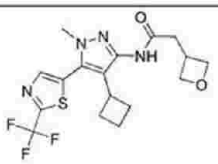
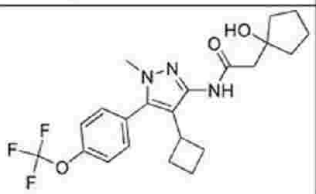
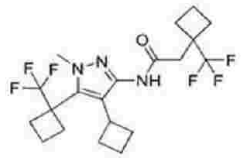
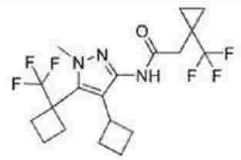
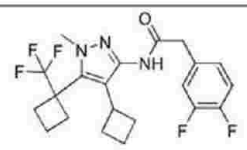
【表１－８】

63		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.4	494
64		(S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.4	494
65		(R)-N-(5-ベンジル-4-シクロブチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	3.8	440
66		(R)-N-(4-シクロブチル-5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	402
67		(S)-N-(4-シクロブチル-5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.3	402
68		N-(4-シクロブチル-5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド	4.6	386
69		N-(4-シクロブチル-5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.3	384
70		N-(4-シクロブチル-5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	4.2	366
71		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)アセタミド	4.1	438

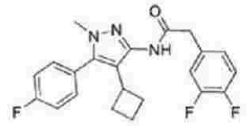
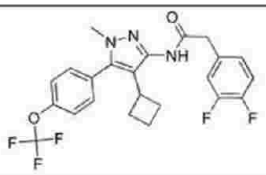
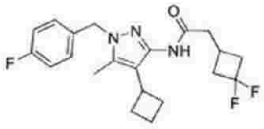
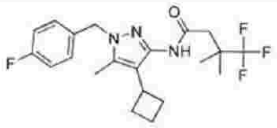
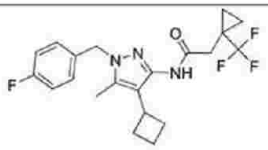
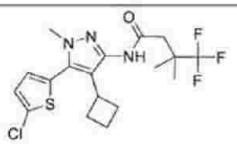
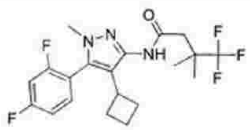
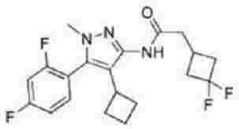
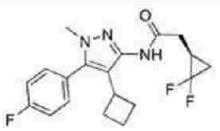
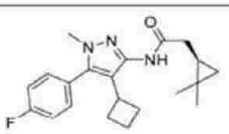
【表１－９】

72		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	4.2	444
73		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)アセタミド	3.7	372
74		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	3.9	378
75		(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸エチル	3.9	318
76		N-(5-ベンジル-4-シクロブチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	3.8	422
77		2-シクロブチル-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド	4.0	342
78		N-(4-シクロブチル-5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド	4.1	358
79		N-(4-シクロブチル-5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	3.9	356
80		N-(4-シクロブチル-5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	3.7	338
81		N-(4-シクロブチル-5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)アセタミド	3.5	332

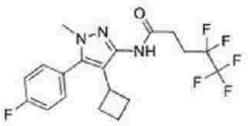
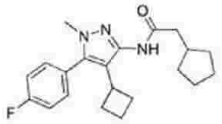
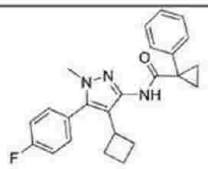
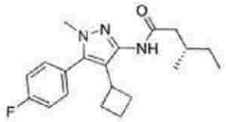
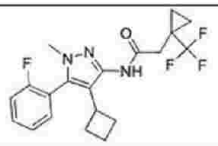
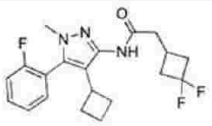
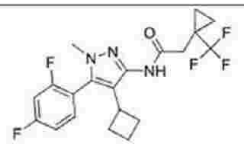
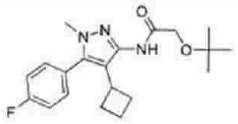
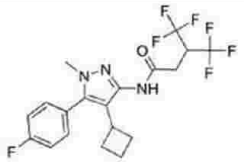
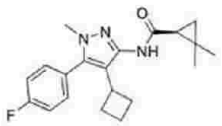
【表１－１０】

82		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)アセタミド	4.6	476
83		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)アセタミド	4.3	410
84		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(オキセタン-3-イル)アセタミド	3.6	410
85		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(オキセタン-3-イル)アセタミド	3.3	344
86		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(オキセタン-3-イル)アセタミド	3.4	401
87		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)アセタミド	3.9	424
88		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)アセタミド	4.4	438
89		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.2	424
90		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセタミド	4.3	428

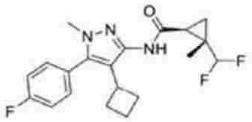
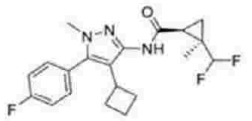
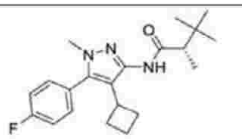
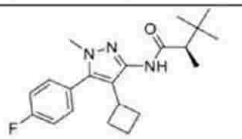
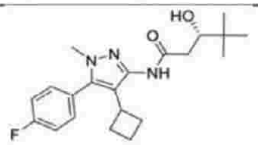
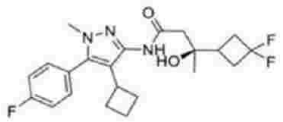
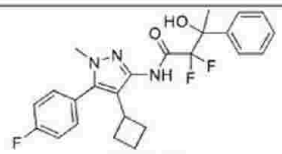
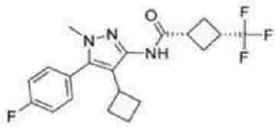
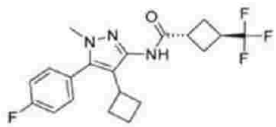
【表１－１１】

91		N-(4-シクロプチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセタミド	4.0	400
92		N-(4-シクロプチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセタミド	4.3	466
93		N-(4-シクロプチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプチル)アセタミド	4.0	392
94		N-(4-シクロプチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド	4.3	412
95		N-(4-シクロプチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.1	410
96		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロプチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド	4.6	420
97		N-(4-シクロプチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド	4.2	416
98		N-(4-シクロプチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプチル)アセタミド	3.9	396
99		(S)-N-(4-シクロプチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセタミド	3.8	364
100		(R)-N-(4-シクロプチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2-ジメチルシクロプロピル)アセタミド	4.1	356

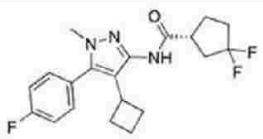
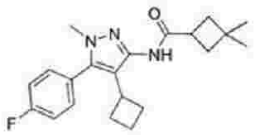
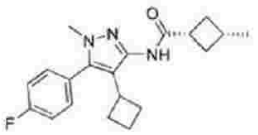
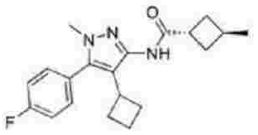
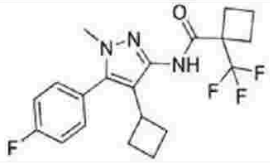
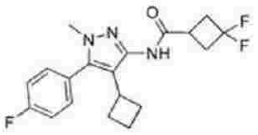
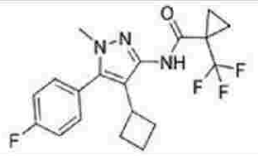
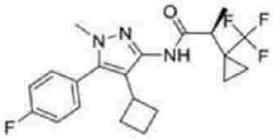
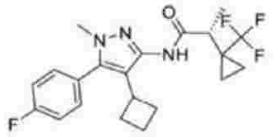
【表１－１２】

101		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンタンアミド	4.2	420
102		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-シクロペンチルアセタミド	4.1	356
103		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.4	390
104		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルペンタンアミド	4.1	344
105		N-(4-シクロブチル-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.0	396
106		N-(4-シクロブチル-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	3.8	378
107		N-(4-シクロブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.0	414
108		2-(tert-ブトキシ)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド	4.1	360
109		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ブタンアミド	4.3	438
110		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.0	342

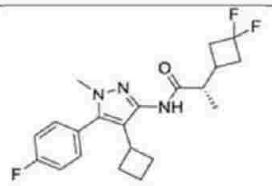
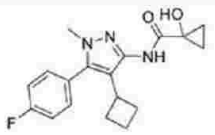
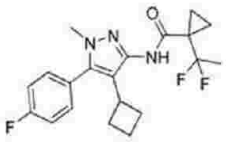
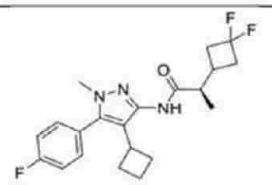
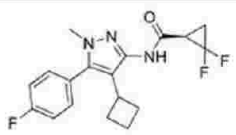
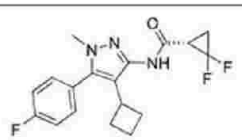
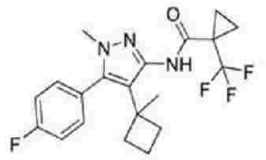
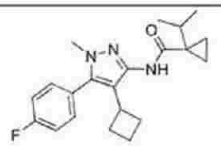
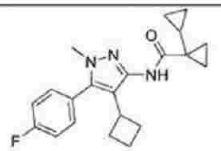
【表１－１３】

111		(1S,2S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメチル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.0	378
112		(1S,2R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメチル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	378
113		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,3,3-トリメチルブタンアミド	4.2	358
114		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,3,3-トリメチルブタンアミド	4.2	358
115		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンタンアミド	3.8	374
116		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-ヒドロキシブタンアミド	3.9	422
117	 立体異性体１	N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニルブタンアミド	4.2	444
118		(1S,3S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	396
119		(1R,3R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキサミド	4.1	396

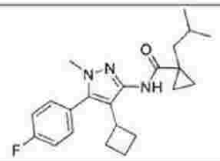
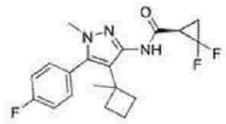
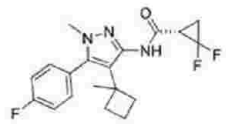
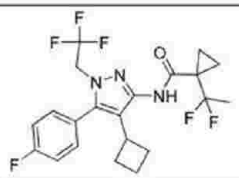
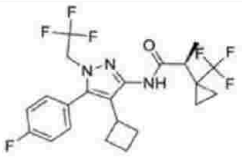
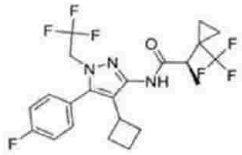
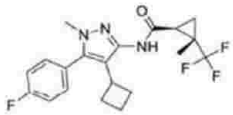
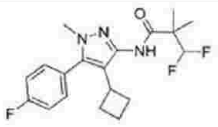
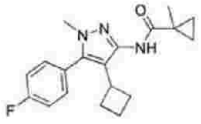
【表１－１４】

120		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボキサミド	4.0	378
121		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.2	356
122		(1S,3S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	342
123		(1R,3R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	342
124		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキサミド	4.2	396
125		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	3.9	364
126		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	382
127		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンアミド	4.2	410
128		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンアミド	4.2	410

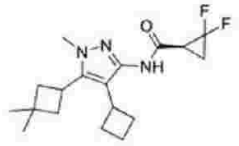
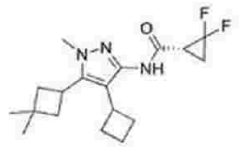
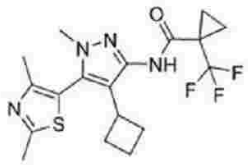
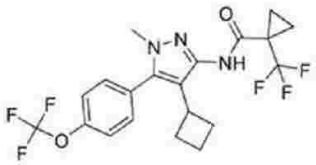
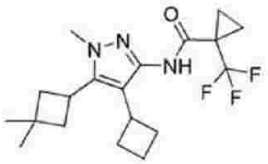
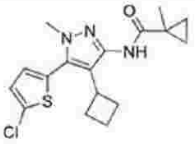
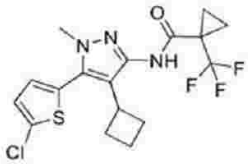
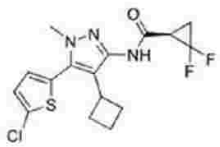
【表１－１５】

129		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)プロパンアミド	4.0	392
130		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.4	330
131		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1,1-ジフルオロエチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	378
132		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)プロパンアミド	4.0	392
133		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.8	350
134		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.8	350
135		N-(5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.3	396
136		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	356
137		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボキサミド	4.2	354

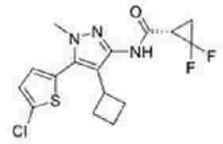
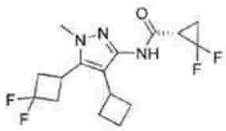
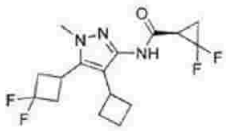
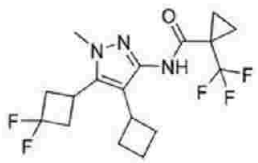
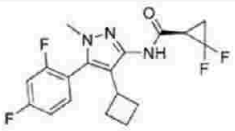
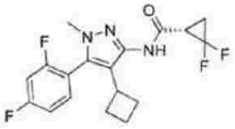
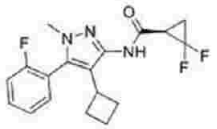
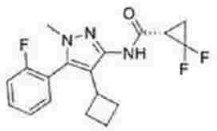
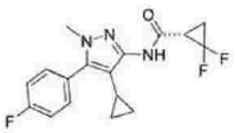
【表１－１６】

138		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-イソブチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.4	370
139		(R)-2,2-ジフルオロ-N-(5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.0	364
140		(S)-2,2-ジフルオロ-N-(5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.0	364
141		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1,1-ジフルオロエチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.4	446
142		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンアミド	4.5	478
143		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンアミド	4.5	478
144		(1S,2S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.3	396
145		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチルプロパンアミド	4.0	396
146		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.9	328

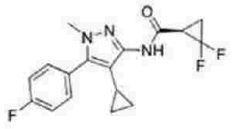
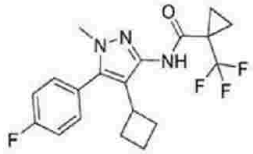
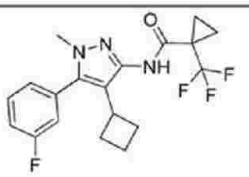
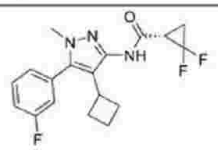
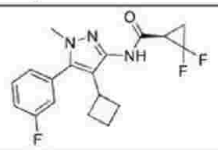
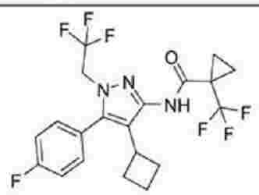
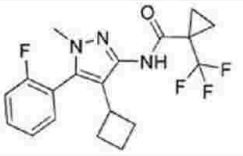
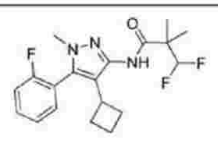
【表１－１７】

147		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジメチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	338
148		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジメチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	338
149		N-(4-シクロブチル-5-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	3.7	399
150		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.4	448
151		N-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジメチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.4	370
152		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.2	350
153		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.5	404
154		(R)-N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.2	372

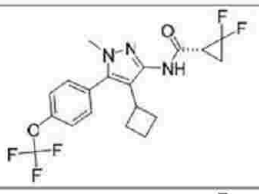
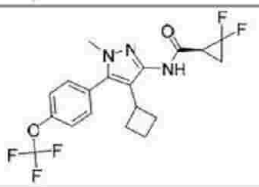
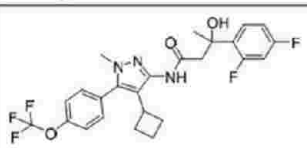
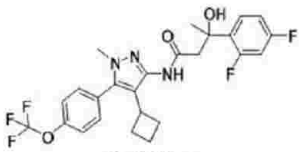
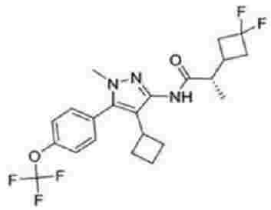
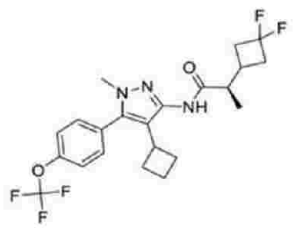
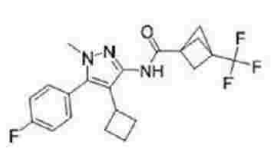
【表１－１８】

155		(S)-N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.2	372
156		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.6	346
157		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.6	346
158		N-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	3.9	378
159		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.9	368
160		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.9	368
161		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.8	350
162		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.8	350
163		(S)-N-(4-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.6	336

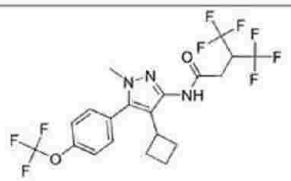
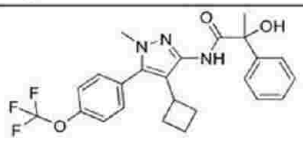
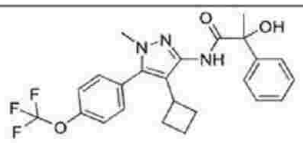
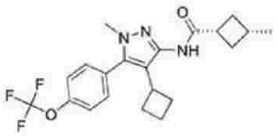
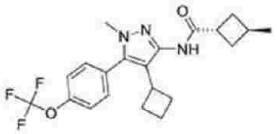
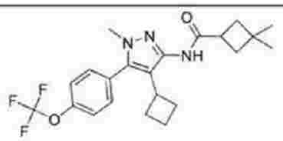
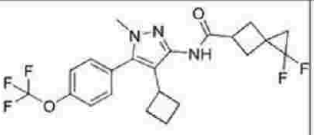
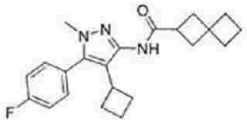
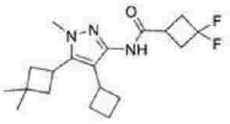
【表１－１９】

164		(R)-N-(4-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.6	336
165		N-(4-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	3.9	368
166		N-(4-シクロブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	382
167		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.8	350
168		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.8	350
169		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.4	450
170		N-(4-シクロブチル-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	382
171		N-(4-シクロブチル-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1,1-ジフルオロエチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	378
172		N-(4-シクロブチル-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチルプロパンアミド	4.0	366

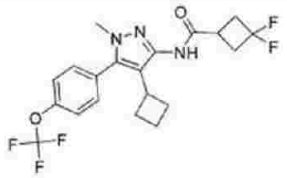
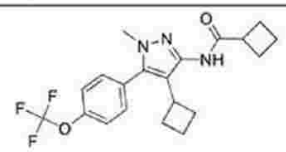
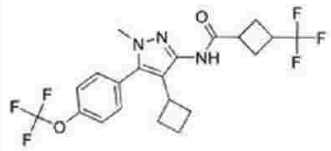
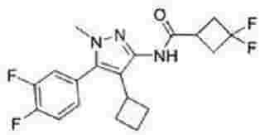
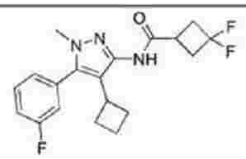
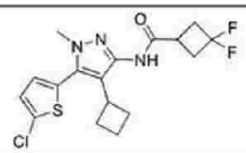
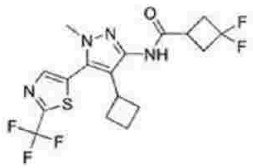
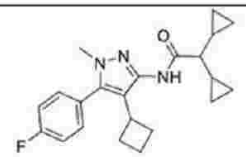
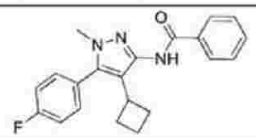
【表１－２０】

173		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.2	416
174		(S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.5	416
175	 立体異性体１	N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド	4.5	510
176	 立体異性体２	N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド	4.4	510
177		(S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)プロパンアミド	4.4	458
178		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)プロパンアミド	4.3	458
179		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド	4.1	408

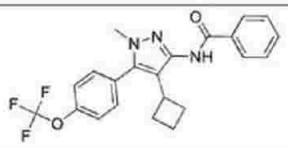
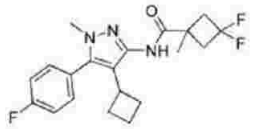
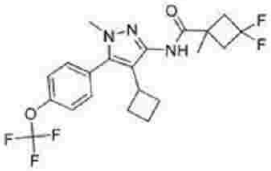
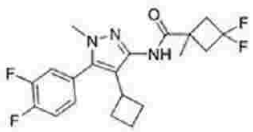
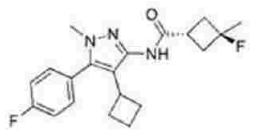
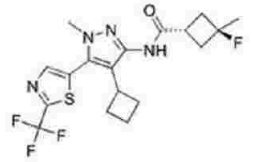
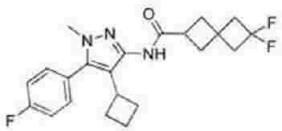
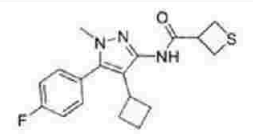
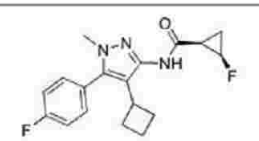
【表１－２１】

180		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ブタンアミド	4.6	504
181	 立体異性体１	N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルプロパンアミド	4.3	460
182	 立体異性体２	N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルプロパンアミド	4.3	460
183		(1s,3s)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.4	408
184		(1r,3r)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.4	408
185		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.6	422
186	 立体異性体１	N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,1-ジフルオロスピロ[2.3]ヘキサン-5-カルボキサミド	4.4	456
187		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド	4.3	368
188		N-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジメチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.2	352

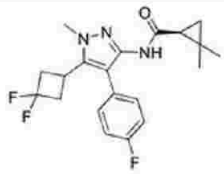
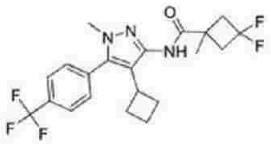
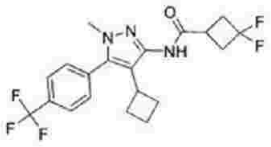
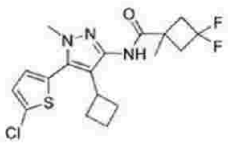
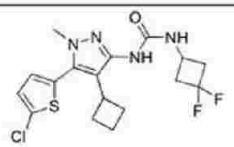
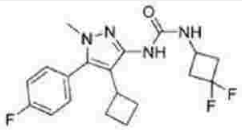
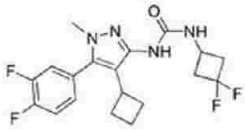
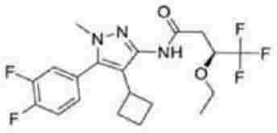
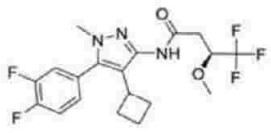
【表１－２２】

189		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.3	430
190		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロブタンカルボキサミド	4.2	394
191		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキサミド	4.4	462
192		N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	382
193		N-(4-シクロブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	3.9	364
194		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.2	386
195		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	421
196		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジシクロプロピルアセタミド	4.1	368
197		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンザミド	3.9	350

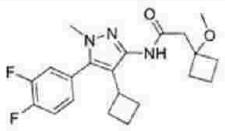
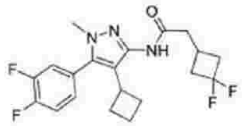
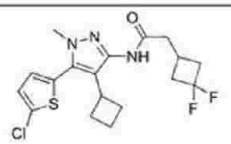
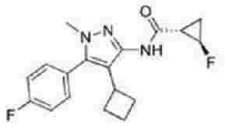
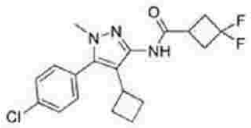
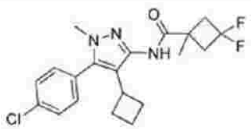
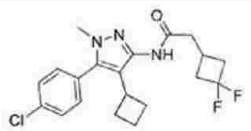
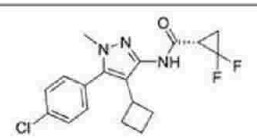
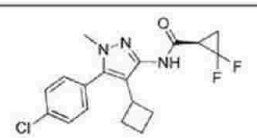
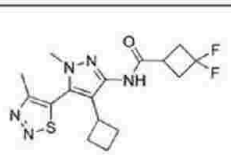
【表１－２３】

198		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンザミド	4.3	416
199		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	378
200		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.3	444
201		N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	396
202		(1r,3r)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フルオロ-3-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	360
203		(1r,3r)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フルオロ-3-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.1	417
204		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド	4.1	404
205		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエタン-3-カルボキサミド	3.8	346
206		(1R,2R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.6	332

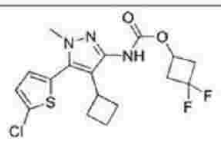
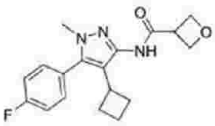
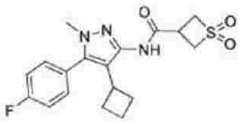
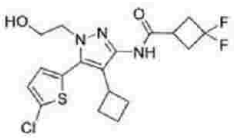
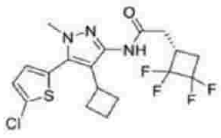
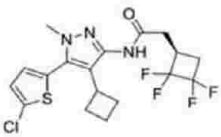
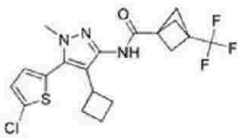
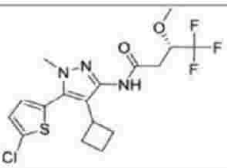
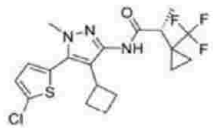
【表１－２４】

207		(S)-N-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.8	378
208		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.2	428
209		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.2	414
210		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.3	400
211		1-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア	4.2	401
212		1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア	3.9	379
213		1-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア	4.0	397
214		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-エトキシ-4,4,4-トリフルオロブタンアミド	4.3	432
215		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシブタンアミド	4.1	418

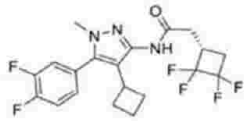
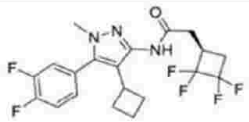
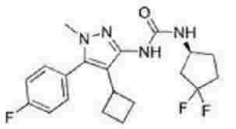
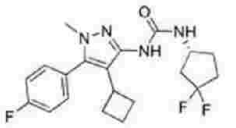
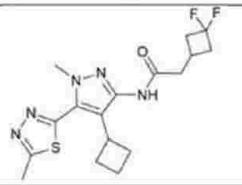
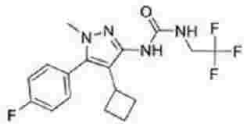
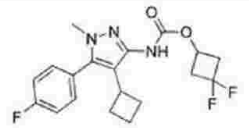
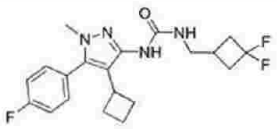
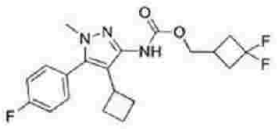
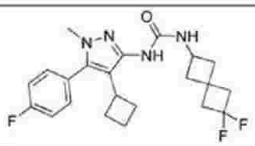
【表１－２５】

216		N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メトキシシクロブチル)アセタミド	4.0	390
217		N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	3.9	396
218		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	4.0	400
219		(1S,2R)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.8	332
220		N-(5-(4-クロロフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.1	380
221		N-(5-(4-クロロフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド	4.2	394
222		N-(5-(4-クロロフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	394
223		(S)-N-(5-(4-クロロフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	366
224		(R)-N-(5-(4-クロロフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	4.1	366
225		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	3.5	368

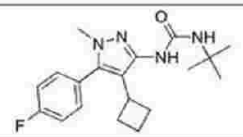
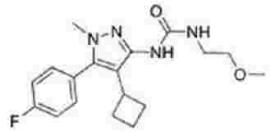
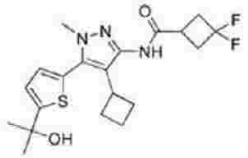
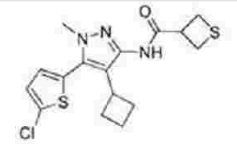
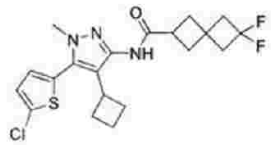
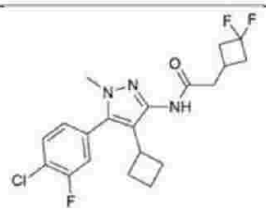
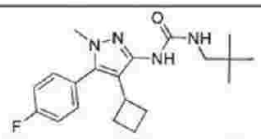
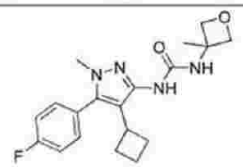
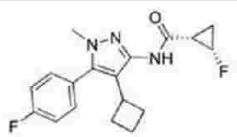
【表１－２６】

226		(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸3,3-ジフルオロシクロブチル	4.4	402
227		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキセタン-3-カルボキサミド	3.3	330
228		N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエタン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	3.5	378
229		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	3.8	416
230		(R)-N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.4	436
231		(S)-N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.4	436
232		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド	4.3	430
233		(S)-N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシブタンアミド	4.4	422
234		(R)-N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンアミド	4.6	432

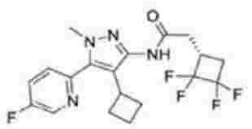
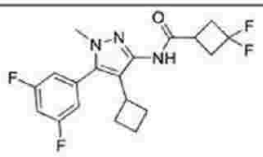
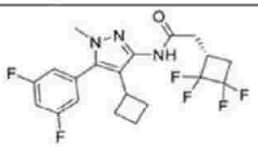
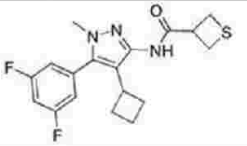
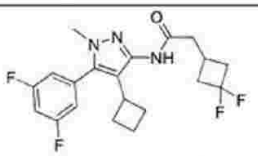
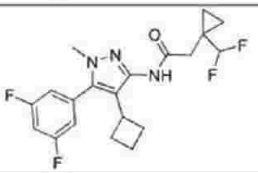
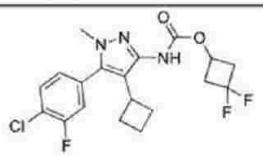
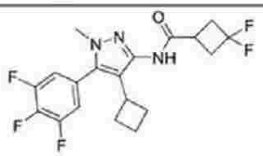
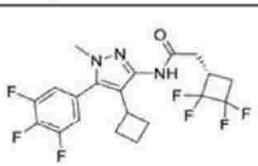
【表１－２７】

235		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	432
236		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	432
237		(S)-1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ウレア	4.0	393
238		(R)-1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ウレア	4.0	393
239		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	3.4	382
240		1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア	3.9	371
241		(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸3,3-ジフルオロシクロブチル	4.1	380
242		1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ウレア	4.0	393
243		(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル	4.1	394
244		1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ウレア	4.1	419

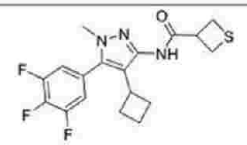
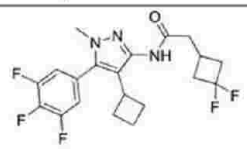
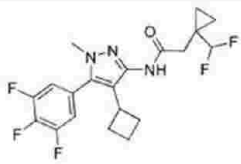
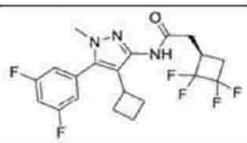
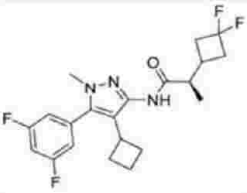
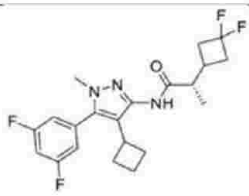
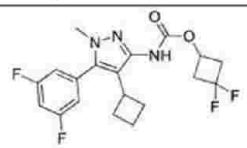
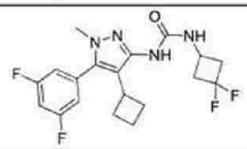
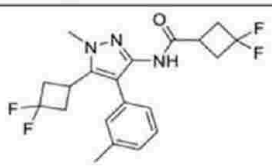
【表１－２８】

245		1-(tert-ブチル)-3-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ウレア	4.3	345
246		1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2-メトキシエチル)ウレア	3.6	347
247		N-(4-シクロブチル-5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	3.5	410
248		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエタン-3-カルボキサミド	4.1	368
249		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド	4.4	426
250		N-(5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	412	4.1
251		1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ネオペンチルウレア	4.4	359
252		1-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3-メチルオキセタン-3-イル)ウレア	3.5	359
253		(1S,2S)-N-(4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.6	332

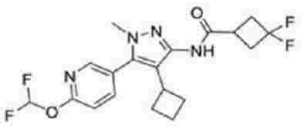
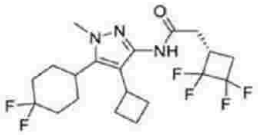
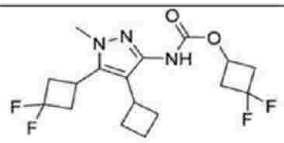
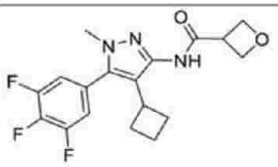
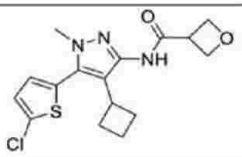
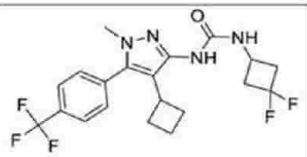
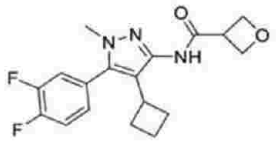
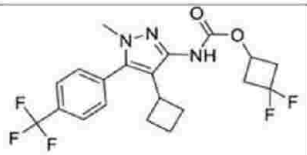
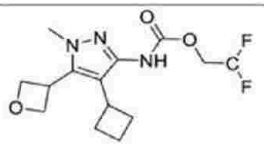
【表１－２９】

254		(R)-N-(4-シクロプチル-5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプチル)アセタミド	3.7	415
255		N-(4-シクロプチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	382
256		(R)-N-(4-シクロプチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプチル)アセタミド	4.1	432
257		N-(4-シクロプチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエタン-3-カルボキサミド	3.9	364
258		N-(4-シクロプチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプチル)アセタミド	4.0	396
259		N-(4-シクロプチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.0	396
260		3,3-ジフルオロシクロプチル (5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-シクロプチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバメート	4.3	414
261		N-(4-シクロプチル-1-メチル-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.1	400
262		(R)-N-(4-シクロプチル-1-メチル-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプチル)アセタミド	4.2	450

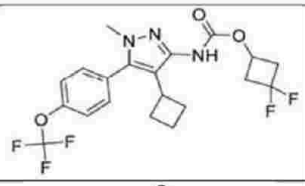
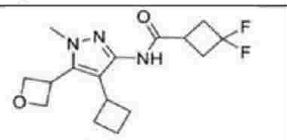
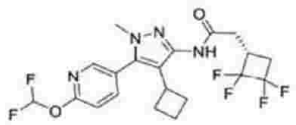
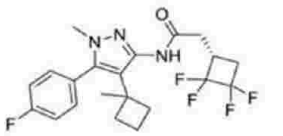
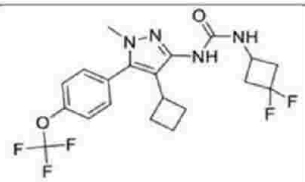
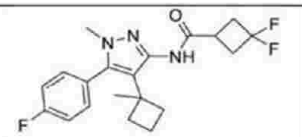
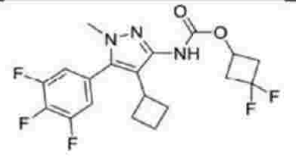
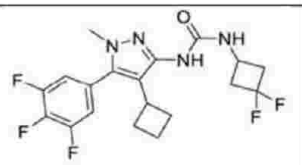
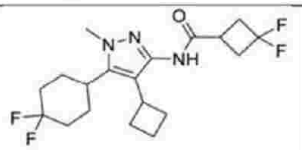
【表１－３０】

263		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)チエタン-3-カルボキサミド	4.0	382
264		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	414
265		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド	4.1	414
266		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.1	432
267		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)プロパンアミド	4.1	410
268		(S)-N-(4-シクロブチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)プロパンアミド	4.1	410
269		3,3-ジフルオロシクロブチル (4-シクロブチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバメート	4.2	398
270		1-(4-シクロブチル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア	4.0	397
271		N-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-(m-トリル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	4.18	396

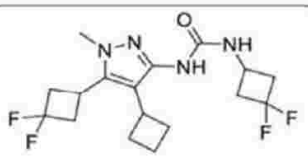
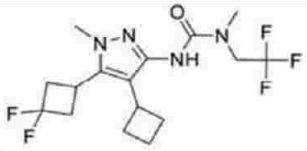
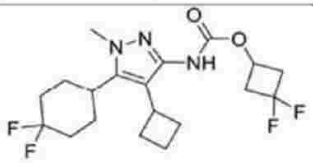
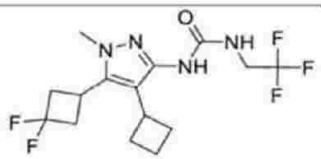
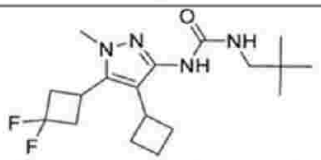
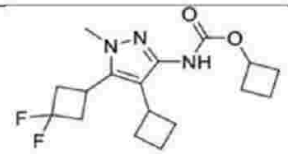
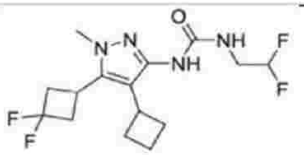
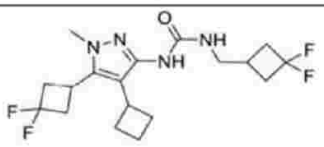
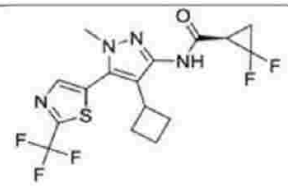
【表１－３１】

272		N-(4-シクロブチル-5-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	3.9	413
273		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	3.9	438
274		3,3-ジフルオロシクロブチル (4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバメート	3.8	376
275		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキセタン-3-カルボキサミド	2.9	366
276		N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキセタン-3-カルボキサミド	3.6	352
277		1-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア	4.2	429
278		N-(4-シクロブチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキセタン-3-カルボキサミド	3.4	348
279		(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸3,3-ジフルオロシクロブチル	4.3	430
280		(4-シクロブチル-1-メチル-5-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸2,2-ジフルオロ-2l3-エチル	3.2	316

【表１－３２】

281		(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸3,3-ジフルオロシクロブチル	4.4	446
282		N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	3.1	326
283		(R)-N-(4-シクロブチル-5-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.0	463
284		(R)-N-(5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド	4.2	428
285		1-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア	4.3	445
286		3,3-ジフルオロ-N-(5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	4.0	378
287		(4-シクロブチル-1-メチル-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸3,3-ジフルオロシクロブチル	4.2	416
288		1-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア	4.1	415
289		N-(4-シクロブチル-5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド	3.8	388

【表１－３３】

290		1-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア	3.6	375
291		3-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア	3.6	381
292		(4-シクロブチル-5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸3,3-ジフルオロシクロブチル	3.9	404
293		1-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア	3.6	367
294		1-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ネオペンチルウレア	4.0	355
295		(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸シクロブチル	3.9	340
296		1-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ウレア	3.5	349
297		1-(4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ウレア	3.7	389
298		(R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.9	407

＊対応するＬＣＭＳ法については表２を参照されたい。
＊＊ｍ／ｚ値は、（Ｍ－Ｈ）－に相当する

【表２－１】

表２．表１に列挙される化合物の分析及び合成方法

化合物番号	合成方法:β-ケトニトリル	合成方法:アルキルピラゾール	合成方法:アミン官能化、最終ステップ
1	A	E	H
2	A	E	H
3	A	E	H
4	A	E	H
5	A	E	M
6	A	E	L
7	A	E	M
8	A	E	H
9	A	E	H
10	A	E	H
11	A	E	H
12	A	F	H
13	A	F	H
14	A	F	H
15	A	D	H
16	A	D	H
17	A	D	H
18	A	E	H
19	A	E	H
20	A	F	H
21	B	D	H
22	B	D	M
23	B	D	M
24	B	D	H
25	B	D	H
26	B	D	H
27	B	D	H
28	B	D	H
29	B	D	M、O
30	B	D	H
31	B	D	H
32	A	F	H
33	B	D	H
34	B	D	H、O
35	A	D	H

【表２－２】

36	A	D	H
37	B	D	H
38	B	D	H
39	A	F	H
40	B	D	H
41	B	D	H
42	B	D	H
43	B	D	H
44	A	D	H
45	B	D	H
46	B	D	H
47	B	D	H、O
48	B	D	H、O
49	A	D	H
50	A	D	H
51	B	D	H
52	B	D	H
53	B	D	H
54	B	D	H
55	A	D	H
56	B	D	H
57	B	D	H
58	B	D	H、N
59	A	D	H
60	A	D	H
61	A	D	H
62	A	D	H
63	A	D	H
64	A	D	H
65	A	D	H、N
66	A	D	H
67	A	D	H
68	A	D	H
69	A	D	H
70	A	D	H
71	A	D	H
72	A	D	H
73	A	E	H
74	A	E	H
75	B	D	L

【表２－３】

76	A	D	H、N
77	B	D	H
78	A	D	H
79	A	D	H
80	A	D	H
81	A	D	H
82	A	D	H
83	A	E	H
84	A	D	H
85	A	E	H
86	A	D	H
87	A	D	H
88	A	F	H
89	A	F	H
90	A	F	H
91	A	E	H
92	A	D	H
93	A	D	H
94	A	D	H
95	A	D	H
96	B	D	H
97	A	D	H
98	A	D	H
99	B	D	H
100	B	D	H
101	B	D	H
102	B	D	H
103	B	D	H
104	B	D	H
105	A	D	H
106	A	D	H
107	A	D	H
108	B	D	H
109	A	E	H
110	A	E	H
111	A	E	H
112	A	E	H
113	A	E	H
114	A	E	H
115	A	E	H
116	A	E	H
117	B	D	H

【表２－４】

118	B	D	H
119	B	D	H
120	B	D	H
121	B	D	H
122	B	D	H
123	B	D	H
124	B	D	H
125	A	E	H
126	A	E	H
127	A	E	H
128	A	E	H
129	A	E	H
130	A	E	H
131	A	E	H
132	A	E	H
133	A	E	H
134	A	E	H
135	B	D	H
136	A	E	H
137	A	E	H
138	A	E	H
139	B	D	H
140	B	D	H
141	A	D	H
142	A	D	H
143	A	D	H
144	A	D	H
145	A	D	H
146	A	D	H
147	A	D	H
148	A	D	H
149	A	D	H
150	A	D	H
151	A	D	H
152	B	D	H
153	B	D	H
154	B	D	H
155	B	D	H
156	A	D	H
157	A	D	H
158	A	D	H
159	A	D	H
160	A	D	H

【表２－５】

161	A	D	H
162	A	D	H
163	A	D	H
164	A	D	H
165	A	D	H
166	A	D	H
167	A	D	H
168	A	D	H
169	A	D	R
170	A	D	H
171	A	D	H
172	A	D	H
173	A	D	H
174	A	D	H
175	A	D	H
176	A	D	H
177	A	D	H
178	A	D	H
179	A	E	H
180	A	D	H
181	A	D	H
182	A	D	H
183	A	D	H
184	A	D	H
185	A	D	H
186	A	D	H
187	A	E	H
188	A	D	H
189	A	D	H
190	A	D	H
191	A	D	H
192	A	D	H
193	A	D	H
194	B	D	H
195	A	D	H
196	A	E	H
197	A	D	M
198	A	D	M
199	A	D	H
200	A	D	H

【表２－６】

201	A	D	H
202	A	E	H
203	A	D	H
204	A	E	H
205	A	E	H
206	A	E	H
207	B	D	H
208	A	D	H
209	A	D	H
210	B	D	H
211	B	D	J
212	A	E	J
213	A	E	J
214	A	D	H
215	A	D	H
216	A	D	H
217	A	D	H
218	B	D	H
219	A	E	H
220	A	D	H
221	A	D	H
222	A	D	H
223	A	D	H
224	A	D	H
225	A	D	H
226	A	D	J
227	A	E	H
228	A	E	H
229	B	E	H、N
230	B	D	H
231	B	D	H
232	B	D	H
233	B	D	H
234	B	D	H
235	A	D	H
236	A	D	H
237	A	E	J
238	A	E	J
239	B	D	H
240	A	E	J

【表２－７】

241	A	E	I
242	A	E	J
243	A	E	I
244	A	E	J
245	A	E	J
246	A	E	J
247	A	D	H、O
248	B	D	H
249	B	D	H
250	A	E	H
251	A	E	J
252	A	E	J
253	A	E	H
254	A	E	H
255	A	D	H
256	A	D	H
257	A	D	H
258	A	D	H
259	A	D	H
260	A	E	J
261	A	D	H
262	A	D	H
263	A	D	H
264	A	D	H
265	A	D	H
266	A	D	H
267	A	D	H
268	A	D	H
269	A	D	I
270	A	D	J
271	B	G	H
272	B	E	H

【表２－８】

273	B	E	H
274	A	F	I
275	A	D	H
276	B	D	H
277	A	D	J
278	A	D	H
279	A	D	I
280	A	F	H
281	A	D	I
282	A	F	H
283	B	E	H
284	B	D	H
285	A	D	J
286	B	D	H
287	A	D	I
288	A	D	J
289	B	E	H
290	A	G	J
291	A	F	J
292	B	E	I
293	A	F	J
294	A	F	J
295	A	F	J
296	A	F	J
297	A	F	J
298	A	D	H

【０１６９】

生物学的アッセイ方法

Ｋｖ７．２／７．３活性化アッセイ

【０１７０】

タリウムフラックスアッセイは、カリウムチャネル活性の代理指標として使用される。

【０１７１】

実験プロトコルは、ＦｌｕｘＯＲ（商標）ＩＩ Ｇｒｅｅｎ Ｐｏｔａｓｓｉｕｍ Ｉｏｎ Ｃｈａｎｎｅｌ Ａｓｓａｙ Ｕｓｅｒ Ｇｕｉｄｅ（Ｐｕｂ．Ｎｏ．ＭＡＮ００１６０８４，Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）．から適合させた。条件を、Ｋｖ７．２／７．３細胞株に対して最適化した。

【０１７２】

細胞株：ｈＫＶ７．２／７．３細胞株は、Ｃｈａｎｔｅｓｔ （Ｃｌｅｖｅｌａｎｄ，Ｏｈｉｏ ４４１２８）カタログ番号ＣＴ６１４７から得た。

【０１７３】

細胞培養：Ｋｖ７．２／７．３細胞を、ＤＭＥＭ／Ｆ１２；５０／５０（Ｆｉｓｈｅｒ １１－３３０）、１０％のウシ胎児血清（ＦＢＳ）（Ｆｉｓｈｅｒ ２６－１４０）、１００単位／ｍＬのペニシリン－ストレプトマイシン（Ｆｉｓｈｅｒ １５－１４０）、０．００５ｍｇ／ｍｌのブラストサイジン（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ ａｎｔ－ｂｌ－１）、０．５ｍｇ／ｍＬのジェネティシン（Ｇｅｎｅｔｉｃｉｎ）（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ ａｎｔ

－ｇｎ－５）、及び０．１ｍｇ／ｍＬのゼオシン（Ｚｅｏｃｉｎ）（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｒ２５００１）を含有する培地中で維持した。実験の１日前に、細胞を、ブラストサイジン、ジェネティシン及びゼオシンを含まない培地中、９６ウェルクリアボトムプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇカタログ番号３５３２１９）に播種した。１０ｎｇ／ｍＬの最終濃度でテトラサイクリン（Ｓｉｇｍａ　Ｔ７６６０）を添加することによってチャネル発現を誘導させた。

【０１７４】

化合物プレート：試験化合物を、１０μＭの単一濃度で、０．１％ＤＭＳＯ／細胞外溶液の混合物中で希釈する。希釈は、Ｂｉｏｍｅｋ　ＮＸＰ（ＢＥＣＫＭＡＮ　ＣＯＵＬＴＥＲ）で行った。

【０１７５】

測定及びデータ分析：プレートリーダー（Ｅｎｓｐｉｒｅ、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を使用して、４７５ｎｍの励起波長及び５３０ｎｍの発光波長を使用して、新規化合物のイオンチャネル調節特性を特性決定する。１５秒のベースライン測定後、タリウム及びカリウムを含む刺激緩衝液を注入する。最終的なエンドポイント測定は、９０秒後に行われる。応答は、陽性対照（レチガビン、３０μＭ）に対して正規化される。

【０１７６】

７．２／７．３タリウムフラックスアッセイのデータを表２にまとめている。

【表３－１】

表２．Ｋｖ７．２／７．３タリウムフラックスアッセイ結果

。

化合物	Kv7.2/7.3活性[a]
1	+
2	+
3	++
4	–
5	–
6	–
7	+
8	+
9	+
10	+
11	–
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
22	++
23	++
24	++
25	++
26	++
27	++
28	++
29	–
30	++

【表３－２】

31	++
32	++
33	++
34	+
35	+
36	−
37	++
38	++
39	++
40	++
41	++
42	+
43	+
44	++
45	++
46	+
47	+
48	+
49	+
50	−
51	+
52	+
53	−
54	−
55	+
56	++
57	++
58	++
59	+
60	+

【表３－３】

61	++
62	++
63	++
64	+
65	++
66	++
67	+
68	++
69	+
70	++
71	++
72	++
73	++
74	++
75	+
76	++
77	
78	
79	++
80	++
81	+
82	++
83	++
84	–
85	–
86	–
87	+
88	++
89	++
90	+

【表３－４】

91	+
92	++
93	+
94	–
95	–
96	++
97	++
98	++
99	++
100	++
101	++
102	++
103	+
104	++
105	++
106	++
107	++
108	+
109	++
110	++
111	++
112	++
113	++
114	++
115	+
116	+
117	++
118	++
119	++
120	++

【表３－５】

121	++
122	++
123	++
124	+
125	++
126	++
127	++
128	++
129	++
130	−
131	++
132	+
133	++
134	−
135	
136	++
137	++
138	++
139	++
140	+
141	−
142	−
143	−
144	++
145	++
146	+
147	++
148	++
149	−
150	+

【表３－６】

151	++
152	++
153	++
154	+
155	++
156	++
157	++
158	++
159	+
160	−
161	+
162	+
163	+
164	++
165	++
166	++
167	+
168	++
169	+
170	+
171	+
172	+
173	−
174	+
175	++
176	++
177	++
178	−
179	++
180	++

【表３－７】

181	－
182	++
183	++
184	++
185	++
186	++
187	++
188	++
189	+
190	++
191	++
192	++
193	++
194	++
195	+
196	+
197	++
198	+
199	++
200	+
201	++
202	++
203	+
204	++
205	++
206	+
207	++
208	－
209	+
210	++

【表３－８】

211	++
212	+
213	++
214	++
215	++
216	++
217	++
218	++
219	–
220	++
221	+
222	++
223	+
224	–
225	+
226	++
227	–
228	–
229	++
230	++
231	++
232	++
233	++
234	++
235	++
236	++
237	+
238	+
239	–
240	+

【表３－９】

241	++
242	+
243	++
244	−
245	+
246	−
247	−
248	++
249	++
250	++
251	+
252	+
253	−
254	++
255	++
256	++
257	++
258	++
259	++
260	++
261	++
262	++
263	++
264	++
265	++
266	++
267	++
268	+
269	++
270	++

【表３－１０】

271	+
272	+
273	++
274	++
275	−
276	+
277	+
278	−
279	+
280	−
281	++
282	−
283	++
284	++
285	+
286	++
287	++
288	++
289	++
290	++
291	++
292	++
293	++
294	++
295	++
296	++
297	++
298	−

[a]「生物学的アッセイ方法」のセクションに記載されているように、タリウムフラックスアッセイを使用して測定されたＫｖ７．２／Ｋｖ７．３活性化。「－」活性なし＜０．１５、「＋」中程度の活性０．１５～０．７、及び「＋＋」高活性≧０．７の範囲として記載されている。

【０１７７】

本明細書に開示される代替的な要素又は実施形態のグループ分けは、限定として解釈されるべきではない。各グループのメンバーは、個別に、又はそのグループの他のメンバー又は本明細書に見出される他の要素との任意の組み合わせで参照され、請求され得る。利便性及び／又は特許性の理由から、群のうちの１つ以上のメンバーが、群に包含されてもよく、又は群から削除されてもよいことが予想される。そのような包含又は削除が発生すると、本明細書は、添付の特許請求の範囲で使用される全てのマーカッシュグループの書面による説明を満たすように修正されたグループを含むとみなされる。

【０１７８】

特定の実施形態は、本発明を実行するために発明者に知られている最良のモードを含め、本明細書に記載される。もちろん、これらの説明された実施形態の変形は、前述の説明を読むと当業者に明らかになるであろう。本願発明者は、当業者がそのような変形を適切

に採用することを期待しており、本願発明者は、本明細書に具体的に記載されている以外の方法で本発明を実施することを意図している。したがって、特許請求の範囲は、適用法によって許可されている特許請求の範囲に引用された主題の全ての修正及び同等物を含む。更に、本明細書で別段の指示がない限り、又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、その全ての可能な変形における上述の要素の任意の組み合わせが企図される。

【０１７９】

最後に、本明細書に開示される実施形態は、特許請求の範囲の原理を例解するものであることが理解されるべきである。用いられてもよい他の修正は、本特許請求の範囲の範囲内にある。このため、限定ではなく例として、代替の構成が本明細書の教示に従って利用されてもよい。したがって、特許請求の範囲は、正確に示され、説明されるような実施形態に限定されない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/63113

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/40, A61K 31/395, A61K 31/341 (2023.01)
ADD. A61K 31/33 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/40, A61K 31/395, A61K 31/341

ADD. A61K 31/33

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	"Pubchem CID 15186016", Create date: 09 February 2007 (09.02.2007), entire document, especially page 2, compound listed	1-2, 5-6 13
Y	US 7,432,379 B2 (Tung et al.), 07 October 2008 (07.10.2008), entire document, especially col 1, ln 23-25; col 7, ln 8-64	13
A	US 9,067,894 B1 (Vanderbilt University), 30 June 2015 (30.06.2015), entire document, especially col 4, ln 1-67; Figure 1	1-2, 5-6, 13
A	WO 2016/164703 A1 (Eisai R&D Management Co., Ltd.), 13 October 2016 (13.10.2016), entire document, especially page 4-5, Table 1	1-2, 5-6, 13
A	US 2019/0322662 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 October 2019 (24.10.2019), entire document, especially para[0002], [0034], [0038]-[0056]	1-2, 5-6, 13
A	WO 2008/149379 A2 (Chhipa et al.), 11 December 2008 (11.12.2008), entire document, especially page 1, ln 5-20; page 10, ln 19-34; page 11, ln 1-33	1-2, 5-6, 13

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 April 2023	JUL 10 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/63113

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

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

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

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2, 5-6, 13

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/63113

Box III: lack of unity

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

Group I+: Claims 1-13 are directed to a compound having a structure of Formula I as seen in instant claim 1. Claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of Formula I wherein R1 is optionally substituted C1-4 alkyl; R2 is H; R3 is H; R4 is H; R5 is the structure listed in instant claim 1; A is C1-8 alkyl; X is H; Y is H; Z is a bond. It is believed that claims 1-2, 5-6, and 13 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of Formula I wherein R1 is optionally substituted C3-8 cycloalkyl; R2 is H; R3 is H; R4 is H; R5 is the structure listed in instant claim 1; A is C1-8 alkyl; X is H; Y is H; Z is a bond (i.e., claims 1-2, 5-6, 13).

Group II: Claims 14-29 are directed to a method of treating a disease or disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, or pharmaceutically acceptable salt thereof, to a subject in need thereof, wherein the disease or disorder is selected from a Kv7 associated disorder, a disorder associated with a KCNQ subunit, a disorder associated with a mutation in a KCNQ subunit, a neurodegenerative disease, a disease or disorder that would benefit from the activation of a Kv7.2 homomer, a neurodevelopmental disease or disorder, or a disease or disorder of Group CA.

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

Special Technical Features:

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

Group II requires a method of treating a disease or disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, or pharmaceutically acceptable salt thereof, to a subject in need thereof, wherein the disease or disorder is selected from a Kv7 associated disorder, a disorder associated with a KCNQ subunit, a disorder associated with a mutation in a KCNQ subunit, a neurodegenerative disease, a disease or disorder that would benefit from the activation of a Kv7.2 homomer, a neurodevelopmental disease or disorder, or a disease or disorder of Group CA not required by Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+-II share the technical feature of a compound of Formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art as being anticipated by a document entitled "Pubchem CID 15166016" (hereinafter 'Pubchem-016'). Pubchem-016 teaches a compound represented by Formula I as seen in instant claim 1 wherein R1 is optionally substituted C1-4 alkyl; R2 is H; R3 is H; R4 is H; R5 is the structure listed in instant claim 1; A is C1 alkyl; X is H; Y is H; Z is a bond (see page 2, compound listed).

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
A61P	*25/06*	*(2006.01)*	A61P	25/06	
A61P	*25/24*	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P	*21/02*	*(2006.01)*	A61P	21/02	
A61P	*25/18*	*(2006.01)*	A61P	25/18	
A61P	*25/30*	*(2006.01)*	A61P	25/30	
A61P	*27/16*	*(2006.01)*	A61P	27/16	
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61K	*31/415*	*(2006.01)*	A61K	31/415	
C07D	*413/04*	*(2006.01)*	C07D	413/04	
A61K	*31/423*	*(2006.01)*	A61K	31/423	
C07D	*417/04*	*(2006.01)*	C07D	417/04	
C07D	*409/04*	*(2006.01)*	C07D	409/04	
A61K	*31/4155*	*(2006.01)*	A61K	31/4155	
A61K	*31/427*	*(2006.01)*	A61K	31/427	
C07D	*409/12*	*(2006.01)*	C07D	409/12	
C07D	*405/12*	*(2006.01)*	C07D	405/12	
C07D	*401/04*	*(2006.01)*	C07D	401/04	
C07D	*409/14*	*(2006.01)*	C07D	409/14	
C07D	*405/04*	*(2006.01)*	C07D	405/04	
A61P	*13/10*	*(2006.01)*	A61P	13/10	

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

ート２１５、バイオヘイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者　ヘイル，ジェイムズ エス
アメリカ合衆国０６５１０コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート２１５、バイオヘイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者　フレントゲ，チャールズ エイ
アメリカ合衆国０６５１０コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート２１５、バイオヘイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者　パティ，スマン
アメリカ合衆国０６５１０コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート２１５、バイオヘイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者　アマイ，アイシス ジェイ
アメリカ合衆国０６５１０コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート２１５、バイオヘイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者　マレスカ，デイビッド エイ
アメリカ合衆国０６５１０コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート２１５、バイオヘイブン・セラピューティクス・リミテッド

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC36 BC68 BC82 BC85 GA02 GA04 GA07
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA34 ZA36
ZA59 ZA61 ZA81 ZA94