

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2025-23868
(P2025-23868A)

(43)公開日 令和7年2月17日(2025.2.17)

(51)国際特許分類			F I			テーマコード (参考)		
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 6	4 C 0 8 6		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1			
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5			
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00				
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	3/00				
審査請求 有			請求項の数 28	O L	外国語出願	(全112頁)	最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2024-174701(P2024-174701)	(71)出願人	522242018
(22)出願日	令和6年10月4日(2024.10.4)		メルク・シャープ・アンド・ドーム・エルエルシー
(62)分割の表示	特願2024-543314(P2024-543314)		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
原出願日	令和5年9月21日(2023.9.21)		0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・1 2 6
(31)優先権主張番号	63/409,432		
(32)優先日	令和4年9月23日(2022.9.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74)代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74)代理人	100124855
1. T W E E N			弁理士 坪倉 道明
		(74)代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝

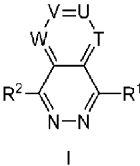
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 NOD様受容体タンパク質3の阻害剤として有用なフタラジン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】NLRP3インフラマソームの形成及び増殖が介在する疾患、障害及び症状の治療及び予防に有用な、NLRP3阻害剤を提供する。

【解決手段】下式(I)の化合物が提供される。



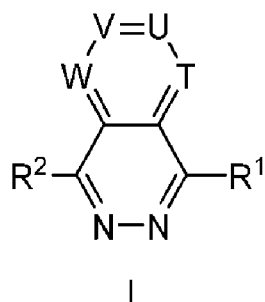
式中、Tは、独立に群：1) C R³、及び2) Nから選択され；ただし、T、U、V及びWの0個、1個又は2個がNであり；Uは、独立に群：1) C R⁴、及び2) Nから選択され；Vは、独立に群：1) C R⁵、及び2) Nから選択され；Wは、独立に群：1) C R⁶、及び2) Nから選択され；R¹は、-C₃-₁₂シクロアルキル、-C₃-₁₂シクロアルケニル、-C₂-₁₂複素環アルキルから選択され、R²は、アリール及びヘテロアリールから選択される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩。



10

[式中

T は、独立に群：

- 1) C R^3 、及び
- 2) N

から選択され；

20

ただし、T、U、V 及び W の 0 個、1 個又は 2 個が N であり；

U は、独立に群：

- 1) C R^4 、及び
- 2) N

から選択され；

V は、独立に群：

- 1) C R^5 、及び
- 2) N

から選択され；

W は、独立に群：

30

- 1) C R^6 、及び
- 2) N

から選択され；

R^1 は、群：

- 1) $-\text{C}_{3-12}$ シクロアルキル、
- 2) $-\text{C}_{3-12}$ シクロアルケニル、及び
- 3) $-\text{C}_{2-12}$ 複素環アルキル

から選択され、

ここで、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される 1 ～ 6 個の置換基によって置換されており；

40

R^2 は、群：

- 1) アリール、及び
- 2) ヘテロアリール

から選択され、

ここで、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

R^3 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、

50

- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、
- 9) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 12) $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、
- 13) $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 14) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、
- 15) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、
- 16) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 17) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 18) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{R}^h$ 、
- 19) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 20) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、及び
- 21) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^i)_2$

10

から選択され、

ここで、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

20

R^4 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH 、
- 3) CN 、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、
- 9) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 12) $-(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、
- 13) $-(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 14) $-(\text{CH}_2)_s \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、
- 15) $-(\text{CH}_2)_s \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、
- 16) $-(\text{CH}_2)_s \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 17) $-(\text{CH}_2)_s \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 18) $-(\text{CH}_2)_s \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{R}^h$ 、
- 19) $-(\text{CH}_2)_s \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 20) $-(\text{CH}_2)_s \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、及び
- 21) $-(\text{CH}_2)_s \text{N}(\text{R}^i)_2$

30

から選択され、

ここで、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

40

R^5 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH 、
- 3) CN 、

50

- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、
- 9) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 12) $-(\text{CH}_2)_t \text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、
- 13) $-(\text{CH}_2)_t \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 14) $-(\text{CH}_2)_t \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、
- 15) $-(\text{CH}_2)_t \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、
- 16) $-(\text{CH}_2)_t \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 17) $-(\text{CH}_2)_t \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 18) $-(\text{CH}_2)_t \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{R}^h$ 、
- 19) $-(\text{CH}_2)_t \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 20) $-(\text{CH}_2)_t \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、及び
- 21) $-(\text{CH}_2)_t \text{N}(\text{R}^i)_2$

10

から選択され、

ここで、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

20

R^6 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH 、
- 3) CN 、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、
- 9) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 12) $-(\text{CH}_2)_u \text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、
- 13) $-(\text{CH}_2)_u \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 14) $-(\text{CH}_2)_u \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、
- 15) $-(\text{CH}_2)_u \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、
- 16) $-(\text{CH}_2)_u \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 17) $-(\text{CH}_2)_u \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 18) $-(\text{CH}_2)_u \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{R}^h$ 、
- 19) $-(\text{CH}_2)_u \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 20) $-(\text{CH}_2)_u \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、及び
- 21) $-(\text{CH}_2)_u \text{N}(\text{R}^i)_2$

30

から選択され、

ここで、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

40

各 R^a は、独立に群：

- 1) CN 、
- 2) オキソ、
- 3) $-\text{OH}$ 、

50

- 4) ハロゲン、
- 5) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 6) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-C_{2-6}$ アルケニル、
- 8) $-C_{2-6}$ アルキニル、
- 9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) アリール、
- 12) ヘテロアリール、
- 13) $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、
- 14) $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、
- 15) $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- 16) $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 17) $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 18) $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 19) $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 20) $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、
- 21) $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、
- 22) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 23) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 24) $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、
- 25) $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、
- 26) $-(CH_2)_p-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 27) $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルケニル、
- 28) $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、
- 29) $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 30) $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 31) $-(CH_2)_p-O$ -アリール、
- 32) $-(CH_2)_p-O$ -ヘテロアリール、
- 33) $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 34) $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 35) $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、
- 36) $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- 37) $-(CH_2)_p-S(O)_rR^k$ 、
- 38) $-(CH_2)_p-S(O)N(R^L)_2$ 、及び
- 39) $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$

10

20

30

から選択され、

ここで、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されており；各 R^b は、独立に群：

40

- 1) CN 、
- 2) $-OH$ 、
- 3) オキソ、
- 4) ハロゲン、
- 5) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 6) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 8) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 9) アリール、
- 10) ヘテロアリール、

50

- 1 1) $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、
- 1 2) $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- 1 3) $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 1 4) $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 1 5) $-(CH_2)_q-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 1 6) $-(CH_2)_q-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 1 7) $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 1 8) $-(CH_2)_q-O$ -アリール、
- 1 9) $-(CH_2)_q-O$ -ヘテロアリール、
- 2 0) $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 2 1) $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 2 2) $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、
- 2 3) $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- 2 4) $-(CH_2)_q-S(O)_r R^m$ 、
- 2 5) $-(CH_2)_q N(R^n)_2$ 、
- 2 6) $-C(O)R^o$ 、及び
- 2 7) $-C(O)NR^n$

10

から選択され、

ここで、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されており；

20

各 R^d は、独立に群：

- 1) CF_3 、
- 2) ハロゲン、及び
- 3) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、 OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^e は、独立に群：

- 1) CF_3 、
- 2) ハロゲン、及び
- 3) $-C_{1-6}$ アルキル

30

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、 OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^f は、独立に群：

- 1) CF_3 、
- 2) ハロゲン、及び
- 3) $-C_{1-6}$ アルキル、

から選択され、

40

ここで、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、 OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^g は、独立に群：

- 1) CF_3 、
- 2) ハロゲン、及び
- 3) $-C_{1-6}$ アルキル、

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、 OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^h は、独立に群：

50

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^i は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、

から選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^j は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^k は、独立に群：

- 1) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 2) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 3) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^l は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^m は、独立に

- 1) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 2) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 3) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

であり；

ここで、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によ

10

20

30

40

50

って置換されており；

各 R^n は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) C_{1-6} アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^o は、独立に群：

- 1) OH、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

r は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

s は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

t は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

p は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；そして、

q は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である。]

【請求項 2】

W が CR^6 である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R^1 が C_{2-12} 複素環アルキルであり、ここで、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される 1～6 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

R^1 が、群：

- 1) モルホリン、
- 2) チオモルホリン、
- 3) ピペリジン、
- 4) ピペラジン、
- 5) ピロリジン、
- 6) テトラヒドロピラン、
- 7) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、
- 8) 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
- 9) 5-アザスピロ[2.4]ヘプタン、
- 10) 1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン、
- 11) 1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、
- 12) 3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 13) 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 14) 1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 15) 2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、
- 16) 1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、及び
- 17) 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

から選択され、

ここで、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

R^2 がヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、置換されていないか、 R^b から選択される1～5個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

R^2 がアリールであり、ここで、該アリールは、置換されていないか、 R^b から選択される1～5個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項7】

R^3 が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される1～5個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

R^3 が水素である、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項9】

R^4 が、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、及び
- 9) $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

R^4 が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項11】

R^5 が、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

50

8) ハロゲン、及び

9) $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

R^5 が、群：

1) 水素、

2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び

3) ハロゲン

から選択され、

ここで、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

R^6 が、群：

1) 水素、

2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び

3) $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】

R^6 が水素である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

R^1 が C_{2-12} 複素環アルキルであり、ここで、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される 1～6 個の置換基によって置換されており；

R^2 がヘテロアリールであり、ここで、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

R^3 が、群：

1) 水素、及び

2) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

R^4 が、群：

1) 水素、

2) OH、

3) CN、

4) CF_3 、

5) CF_2H 、

6) $-C_{1-6}$ アルキル、

7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

8) ハロゲン、及び

9) $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

R^5 が、群：

1) 水素、

2) OH、

10

20

30

40

50

- 3) C N、
- 4) C F₃、
- 5) C F₂ H、
- 6) -C₁₋₆ アルキル、
- 7) -O-C₁₋₆ アルキル、
- 8) ハロゲン、及び
- 9) -C₁₋₆ アルキル-O-C₁₋₆ アルキル

から選択され、

ここで、R⁵は、置換されていないか、R^fから選択される1～5個の置換基によって置換されており；そして、

R⁶が、群：

- 1) 水素、
- 2) -C₁₋₆ アルキル、及び
- 3) -O-C₁₋₆ アルキル

から選択され、

ここで、R⁶は、置換されていないか、R^gから選択される1～5個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項16】

WがC R⁶であり；

R¹が、群：

- 1) モルホリン、
- 2) チオモルホリン、
- 3) ピペリジン、
- 4) ピペラジン、
- 5) ピロリジン、
- 6) テトラヒドロピラン、
- 7) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、
- 8) 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
- 9) 5-アザスピロ[2.4]ヘプタン、
- 10) 1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン、
- 11) 1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、
- 12) 3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 13) 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 14) 1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 15) 2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、
- 16) 1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、及び
- 17) 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

から選択され、

ここで、R¹は、置換されていないか、R^aから選択される1～6個の置換基によって置換されており；

R²がアリールであり、ここで、該アリールは、置換されていないか、R^bから選択される1～5個の置換基によって置換されており；

R³が水素であり；

R⁴が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) -C₁₋₆ アルキル

から選択され、

ここで、R⁴は、置換されていないか、R^eから選択される1～5個の置換基によって置換されており；

R⁵が、群：

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
- 3) ハロゲン

から選択され、

ここで、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；そして、

R^6 が水素である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

- 1) (S) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール； 10
- 2) (S) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] - ピリダジン - 4 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール；
- 3) (シス) - 4 - (5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン；
- 4) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール；
- 5) 2 - (1 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール；
- 6) 2 - (5 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール； 20
- 7) (シス) - 4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン；
- 8) 2 - (8 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリダジノ [4, 5 - c] ピリダジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - フェノール；
- 9) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリダジノ [4, 5 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - フェノール；
- 10) (S) - 1 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール； 30
- 11) (シス) - 4 - (1 - (ベンゾフラン - 5 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン；
- 12) (S) - 1 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール；
- 13) (3 S, 4 s, 5 R) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジノ [4, 5 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 3, 4, 5 - トリメチルピペリジン - 4 - オール；
- 14) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 5 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール； 40
- 15) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 8 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール；
- 16) (3 S, 4 s, 5 R) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 3, 4, 5 - トリメチルピペリジン - 4 - オール；
- 17) (3 S, 4 s, 5 R) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 3, 4, 5 - トリメチルピペリジン - 4 - オール；
- 18) (3 S, 4 r, 5 R) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) 50

ル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) -3, 5-ジメチルピペリジン-4-オール;

19) (3S, 4r, 5R) -1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -3, 5-ジメチルピペリジン-4-オール;

20) 2-(4-(シス)-2, 6-ジメチルモルホリノ) -6-メチルフタラジン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

21) 2-(4-(シス)-2, 6-ジメチルモルホリノ) -7-メチルフタラジン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

22) (S) -1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] -ピリダジン-8-イル) -3-メチルピロリジン-3-オール;

23) 2-(8-(3aS, 7aR) -6-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

24) (3S, 4s, 5R) -1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) -3, 4, 5-トリメチルピペリジン-4-オール;

25) 8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) -3-オキサ-1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン;

26) (シス) -4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) -2, 6-ジメチルチオモルホリン1, 1-ジオキシド;

27) (R) -1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) -3-(トリフルオロメチル) ピロリジン-3-オール;

28) (S) -1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) -3-(トリフルオロメチル) ピロリジン-3-オール;

29) (R) -3-(ジフルオロメチル) -1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) ピロリジン-3-オール;

30) (S) -3-(ジフルオロメチル) -1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) ピロリジン-3-オール;

31) (R) -2-(8-(1-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

32) (S) -2-(8-(1-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

33) 2-(8-(1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

34) 2-(8-(2-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

35) 9-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-オン;

36) 2-(8-(シス)-4, 4-ジフルオロ-3, 5-ジメチルピペリジン-1

10

20

30

40

50

－イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－5－イル) －5－ (トリフルオロメチル) フェノール；

37) 1－ (8－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －1, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－1－イル) エタン－1－オン；

38) 1－ (8－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－2－イル) エタン－1－オン；

39) 8－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] －ピリダジン－8－イル) －3－メチル－1－オキサ－3, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－2－オン；

40) 2－ (8－ (4, 4－ジメチル－1－オキサ－8－アザスピロ [4. 5] デカン－8－イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－5－イル) －5－ (トリフルオロメチル) フェノール；

41) (R) －1－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －3－フェニルピロリジン－3－オール；

42) (S) －1－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －3－フェニルピロリジン－3－オール；

43) 8－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －1－メチル－1, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－2－オン；

44) 8－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －1－オキサ－3, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－2－オン；

45) 2－ (8－ (6, 6－ジフルオロ－3－アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－3－イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－5－イル) －5－ (トリフルオロメチル) フェノール；

46) 8－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －1－オキサ－8－アザスピロ [4. 5] デカン－2－オン；

47) (R) －4, 4－ジフルオロ－1－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) ピロリジン－3－オール；

48) (S) －4, 4－ジフルオロ－1－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) ピロリジン－3－オール；

49) (R) －5－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －5－アザスピロ [2. 4] ヘプタン－7－オール；

50) (S) －5－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) －5－アザスピロ [2. 4] ヘプタン－7－オール；

51) (R) －3－シクロプロピル－1－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) ピロリジン－3－オール；

52) (S) －3－シクロプロピル－1－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) ピロリジン－3－オール；

53) (R) －3－ ((ジメチルアミノ) メチル) －1－ (5－ (2－ヒドロキシ－4－ (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン－8－イル) ピ

10

20

30

40

50

ロリジン-3-オール；

54) (S)-3-((ジメチルアミノ)メチル)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-オール；

55) (R)-3-エチル-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-ピロリジン-3-オール；

56) (S)-3-エチル-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-ピロリジン-3-オール；

57) (R)-2-(8-(3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

58) (S)-2-(8-(3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

59) (R)-2-(8-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

60) (S)-2-(8-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

61) 2-(8-((2R,6R)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

62) 2-(8-((2S,6S)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

63) 2-(8-((2S,6S)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

64) 2-(8-((2R,6R)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

65) 1-((2R,4r,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-フェニル)フタラジン；

66) (2R,4s,6S)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド-[2,3-d]-ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール；

67) (2R,4r,6S)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド-[2,3-d]-ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール；

68) (S)-1-(2-(ジフルオロメチル)-5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール；及び

69) (S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド-[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール

から選択される、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項18】

1) (S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド-[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール；

2) (S) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] - ピリダジン - 4 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール;

3) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリダジノ [4, 5 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

4) (S) - 1 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3 - d] - ピリダジン - 8 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール;

5) 2 - (8 - ((3 a S, 7 a R) - 6 - メチルオクタヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

6) (2 R, 4 s, 6 S) - 4 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3 - d] - ピリダジン - 8 - イル) - 2, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール; 及び

7) (2 R, 4 r, 6 S) - 4 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3 - d] - ピリダジン - 8 - イル) - 2, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 20】

処置を必要とする哺乳動物における、NLRP3 の阻害に対して応答する障害、症状又は疾患の治療に有用な医薬品の製造のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 21】

炎症性障害、線維性障害、心血管障害、代謝性障害及び神経変性障害の治療、予防又は制御用の医薬品の製造のための、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 22】

前記障害が炎症性障害である、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 23】

前記炎症性障害が自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性関節障害、炎症性皮膚障害、及び神経炎症性障害から選択される、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記障害がアテローム性動脈硬化症、非アルコール性脂肪肝炎、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 25】

治療法での使用のための、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 26】

処置を必要とする患者における NLRP3 の阻害に応答する障害、症状又は疾患の治療又は予防方法であって、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

【請求項 27】

前記障害が、炎症性障害、線維性障害、心血管障害、代謝障害及び神経変性障害から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記障害が炎症性障害である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記炎症性障害が、自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性関節障害、炎症性皮膚障害及び神経炎症性障害から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記障害が、アテローム性動脈硬化症、非アルコール性脂肪肝炎、アルツハイマー病及

10

20

30

40

50

びパーキンソン病から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

インフラマソームは、自然免疫システムの中心的なシグナル伝達ハブとして機能する。それは、各種の病原体関連分子パターン（PAMP）又は危険関連分子パターン（DAMP）による細胞内パターン認識受容体（PRR）の活性化後に組み立てられる多タンパク質複合体である。インフラマソームが、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン（NOD）様受容体（NLR）とピリン及びHIN200ドメイン含有タンパク質によって形成され得ることが示されている（Van Opdenbosch N and Lamkanfi M. *Immunity*, 2019 Jun 18; 50 (6): 1352-1364）。インフラマソームの活性化は、炎症誘発性サイトカインを放出する事象のカスケードを引き起こし、ガスデルミンの活性化によって誘発されるパイロトーシスと呼ばれる炎症形態の細胞死を促進する。パイロトーシスは炎症性細胞死の独特な形態であり、サイトカインだけでなく、自然免疫系と獲得免疫系の両方のより広範な免疫応答を促進する他の細胞内成分の放出も引き起こす。したがって、インフラマソームの活性化は炎症カスケードの主要な調節因子である。

10

【0002】

（NOD）様受容体タンパク質3（NLRP3）インフラマソームは、すべてのインフラマソームの中で最もよく研究されている。NLRP3は、環境の結晶、汚染物質、宿主由来のDAMP、タンパク質凝集体など、多くの刺激によって活性化され得る（Tartey S and Kanneganti TD. *Immunology*, 2019 Apr; 156 (4): 329-338）。NLRP3に関連する危険関連分子パターンには、痛風や動脈硬化を引き起こす尿酸及びコレステロール結晶、アルツハイマー病の神経毒性のあるアミロイドP原線維、及び中皮腫を引き起こすアスベスト粒子などがある（Kelley et al., *Int J Mol Sci*, 2019 Jul 6; 20 (13)）。さらに、NLRP3は、コレラ菌、アスペルギルス・ジュミガトウス（*Aspergillus fumigatus*）やカンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*）などの真菌病原体、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2などの感染性因子によって活性化される（Tartey and Kanneganti, 2019（上記参照）；Fung et al. *Emerg Microbes Infect*, 2020 Mar 14; 9 (1): 558-570）。

20

30

【0003】

ヒトにおけるNLRP3活性化機序は未だ不明である。NLRP3インフラマソームが転写レベルと転写後レベルの両方で制御を必要とすることが示唆されている（Yang Yet al., *Cell Death Dis*, 2019 Feb 12; 10 (2): 128）。NOD様受容体タンパク質3（NLRP3）は、N末端ピリンドメイン、ヌクレオチド結合部位ドメイン（NBD）、及びC末端のロイシン豊富繰り返し（LRR）モチーフからなるタンパク質をコードするタンパク質コード遺伝子である（Inoue et al., *Immunology*, 2013, 139, 11-18; Sharif et al., *Nature*, 2019 Jun; 570 (7761): 338-343）。

40

【0004】

NLRP3は、無菌性の炎症性危険シグナルPAMP又はDAMPに反応して、アダプタータンパク質、カスパーゼ動員ドメイン（ASC）を含むアポトーシス関連スペックタンパク質、及びプロテアーゼカスパーゼ1と相互作用してNLRP3インフラマソームを形成する。活性化されると、プロカスパーゼ1は自己タンパク質分解を起こし、ガスデルミンD（GSDMD）を開裂させてN末端Gsdmd分子を産生し、これにより、細胞膜に孔が形成され、パイロトーシスと呼ばれる溶解型の細胞死が起こる。或いは、カスパ

50

ーゼ1は炎症性サイトカインであるプロ-IL-1 β 及びプロ-IL-18を開裂させて、その生理活性な形態を放出させる（Kelleyら、2019—上記参照）。NLRP3インフラマソーム活性化により、炎症性サイトカインIL-1 β （インターロイキン-1 β ）とIL-18（インターロイキン-18）が放出され、これらが調節不全になると多くの疾患を引き起こす可能性がある。

【0005】

NLRP3インフラマソーム又はその下流メディエータの調節不全は、多くの免疫疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患及び自己炎症性疾患に関連している。NLRP3インフラマソームの活性化は、以下の疾患及び障害：クリオピリン関連周期性症候群；鎌状赤血球症；全身性エリテマトーデス；異痛症；移植片対宿主病；非アルコール性脂肪肝炎（NA 10 SH）、慢性肝疾患、ウィルス性肝炎、アルコール性脂肪肝炎、及びアルコール性肝疾患などの肝臓障害；クローン病及び潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患；痛風、偽痛風、関節症、変形性関節症、関節リウマチなどの炎症性関節障害；皮膚筋炎、スチル病及び若年性特発性関節炎などのその他のリウマチ性疾患、高シュウ酸尿症、ループス腎炎、高血圧性腎症、血液透析関連炎症、糖尿病性腎症及び糖尿病性腎疾患などの腎臓関連疾患及び他の炎症性疾患に関連付けられている（Miyamae T. Paediatr Drug 2012 Apr 1, 14 (2) : 109-17; Szabo G and Petrasek J. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015 Jul; 12 (7) : 387-400; Zhen Y and Zh 20 ang H. Front Immunol, 2019 Feb 28; 10 : 276; Vande Walle Let al., Nature, 2014 Aug 7; 5 12 (7512) : 69-73; Knauf et al., Kidney Int, 2013 Nov; 84 (5) : 895-901; Krishnan et al., Br J Pharmacol, 2016 Feb; 173 (4) : 752- 65; Shahzad et al., Kidney Int, 2015 Jan; 87 (1) : 74-84; Jankovic, et al. J Exp Med. 2013 Sep 23; 210 (10) : 1899-910.）。脳感染症、急性損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症並びにパーキンソン病やアルツハイマー病などのその他の神経変性疾患などの神経炎症関連障害の発症及び進行も、NLRP3インフラマソームの活性化に関連付けられている（Sarkar et al., NPJ Pa 30 rkinsons Dis, 2017 Oct 17; 3 : 30）。

【0006】

アテローム性動脈硬化症、I型及びII型糖尿病、並びに腎症及び網膜症などの糖尿病合併症、末梢動脈疾患、急性心不全及び高血圧などの心血管疾患及び代謝疾患が、NLRP3と関連付けられている（Ridker et al., CANTOS Trial Group. N Engl J Med, 2017 Sep 21; 377 (12) : 1119-1131; and Toldo S and Abbate A Nat Rev Cardiol, 2018 Apr; 15 (4) : 203-214）。NLRP3に関連する皮膚疾患には、創傷治癒及び瘢痕形成；ニキビ、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎及び乾癬などの炎症性皮膚疾患などがある（Kelly et al., Br 40 J Dermatol, 2015 Dec; 173 (6)）。NLRP3インフラマソーム活性は、喘息、サルコイドーシス、急性呼吸窮迫症候群、重症急性呼吸器症候群（SARS）などの呼吸器症状（Nieto-Torres et al., Virol ogy, 2015 Nov; 485 : 330-9）；及び加齢性黄斑変性（AMD）及び糖尿病網膜症などの眼疾患（Doyle et al., Nat Med, 20 12 May; 18 (5) : 791-8）にも関連付けられている。NLRP3に関連付けられたがんには、骨髄増殖性腫瘍、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、肺がん及び結腸がんなどがある（Ridker et al., Lancet, 2017 O 50 ct 21; 390 (10105) : 1833-1842; Derangere et al., Cell Death Differ. 2014 Dec; 21 (12

) : 1914-24; Basiorka et al., Lancet Haematol, 2018 Sep; 5(9): e393-e402, Zhang et al., Hum Immunol, 2018 Jan; 79(1): 57-62)。
【0007】

免疫疾患や炎症性疾患は、代表的には、効率的かつ効果的に診断又は治療することが困難である。ほとんどの治療には、症状の治療、病気進行の遅延、生活習慣の変更、手術が含まれる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

10

【非特許文献1】Van Opdenbosch N and Lamkanfi M. Immunity, 2019 Jun 18; 50(6): 1352-1364

【非特許文献2】Tartey S and Kanneganti TD. Immunology, 2019 Apr; 156(4): 329-338

【非特許文献3】Kelley et al., Int J Mol Sci, 2019 Jul 6; 20(13)

【非特許文献4】Fung et al. Emerg Microbes Infect, 2020 Mar 14; 9(1): 558-570

【非特許文献5】Yang Yet al., Cell Death Dis, 2019 Feb 12; 10(2): 128

20

【非特許文献6】Inoue et al., Immunology, 2013, 139, 11-18; Sharif et al., Nature, 2019 Jun; 570(7761): 338-343

【非特許文献7】Miyamae T. Paediatr Drugs, 2012 Apr 1, 14(2): 109-17

【非特許文献8】Szabo G and Petrasek J. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015 Jul; 12(7): 387-400

【非特許文献9】Zhen Y and Zhang H. Front Immunol, 2019 Feb 28; 10: 276

30

【非特許文献10】Vande Walle Let al., Nature, 2014 Aug 7; 512(7512): 69-73

【非特許文献11】Knauf et al., Kidney Int, 2013 Nov; 84(5): 895-901

【非特許文献12】Krishnan et al., Br J Pharmacol, 2016 Feb; 173(4): 752-65)

【非特許文献13】Shahzad et al., Kidney Int, 2015 Jan; 87(1): 74-84

【非特許文献14】Jankovic, et al. J Exp Med. 2013 Sep 23; 210(10): 1899-910

40

【非特許文献15】Sarkar et al., NPJ Parkinsons Dis, 2017 Oct 17; 3: 30

【非特許文献16】Ridker et al., CANTOS Trial Group. N Engl J Med, 2017 Sep 21; 377(12): 1119-1131

【非特許文献17】Toldo S and Abbate A Nat Rev Cardiol, 2018 Apr; 15(4): 203-214

【非特許文献18】Kelly et al., Br J Dermatol, 2015 Dec; 173(6)

【非特許文献19】Nieto-Torres et al., Virology,

50

2015 Nov; 485: 330-9)

【非特許文献20】Doyle et al., Nat Med, 2012 May; 18(5): 791-8

【非特許文献21】Ridker et al., Lancet, 2017 Oct 21; 390(10105): 1833-1842

【非特許文献22】Derangere et al., Cell Death Differ. 2014 Dec; 21(12): 1914-24

【非特許文献23】Basiorka et al., Lancet Haematol, 2018 Sep; 5(9): e393-e402

【非特許文献24】Zhang et al., Hum Immunol, 2018 Jan; 79(1): 57-62

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

NLRP3インフラマソームの活性化及び調節不全に関連する疾患及び障害に対する新しい治療を提供するNLRP3阻害剤が依然として必要とされている。本発明の化合物は、NLRP3インフラマソームの形成及び増殖が介在する疾患、障害及び症状の治療及び予防に有用である。

【0010】

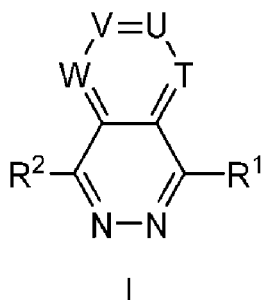
NLRP3阻害剤は、以下の刊行物：Nat. 2022, 1; Cell. 2021, 184, 1; J. Mol. Biol. 2021, 433, 167308; J. Med. Chem. 2021, 64, 101; Nat. Chem. Biol. 2019, 15, 556; Nat. 2019, 570, 338; Nat. Chem. Biol. 2019, 15, 560; PLOS Biol. 2019, 1; Nat. Med. 2015, 21, 248; Cell. 2014, 156, 1193; Nat. Immunol. 2014, 15, 738; PNAS. 2007, 104, 8041; Nat. 2006, 440, 9; Immunity. 2006, 24, 317に開示されている。WO2021/239885、WO2021/209552、WO2021/209539、WO2021/193897、WO2020/018975、WO2020/037116、WO2020/021447、WO2020/010143、WO2019/079119、WO2019/0166621、WO2019/121691、US11,319,319、及びUS2020/0361898などのいくつかの特許出願でNLRP3阻害剤について説明されている。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、下記構造式Iの新規化合物及び薬学的に許容されるその塩に関する。

【化1】



【0012】

構造式 I の化合物、及びその実施形態は、NOD 様受容体タンパク質 3 (NLRP3) の阻害剤であり、痛風、偽痛風（軟骨石灰化症）、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）、NASH、線維症、心不全、特発性心膜炎、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病及び外傷性脳損傷など（これらに限定されるものではない）の NLRP3 が介在する疾患、障害及び症状の治療及び予防において有用であり得る。

【0013】

本発明はまた、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものでもある。

【0014】

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することにより、処置を必要とする対象者における NLRP3 受容体の阻害に反応する可能性のある障害、疾患及び症状を、治療、管理、予防、緩和、改善、抑制又は制御するための方法に関するものでもある。

【0015】

本発明はまた、NLRP3 受容体の阻害に反応する可能性のある疾患、障害及び症状の治療に有用な医薬品の製造のための、本発明の化合物の使用に関するものでもある。

【0016】

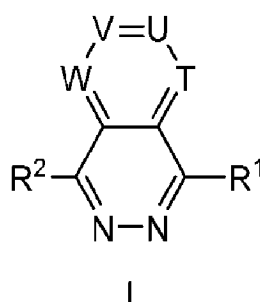
本発明はまた、本発明の化合物を、疾患、障害及び症状の治療に有用である可能性がある治療上有効量の別の薬剤と組み合わせて投与することにより、これらの疾患、障害及び症状を治療又は予防することに関するものでもある。本発明はさらに、本発明の化合物の製造方法に関するものである。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、下記構造式 I の新規な化合物又は薬学的に許容されるその塩に関し；

【化 2】



式中

T は、独立に群：

- 1) CR^3 、及び
- 2) N

から選択され；

ただし、T、U、V 及び W の 0 個、1 個又は 2 個が N であり；

U は、独立に群：

- 1) CR^4 、及び
- 2) N

から選択され；

V は、独立に群：

- 1) CR^5 、及び
- 2) N

から選択され；

Wは、独立に群：

- 1) C R^6 、及び
- 2) N

から選択され；

R^1 は、群：

- 1) $-\text{C}_{3-12}$ シクロアルキル、
- 2) $-\text{C}_{3-12}$ シクロアルケニル、及び
- 3) $-\text{C}_{2-12}$ 複素環アルキル

から選択され、

R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されており；

10

R^2 は、群：

- 1) アリール、及び
- 2) ヘテロアリール

から選択され、

R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～5個の置換基によって置換されており；

R^3 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、
- 9) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 12) $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O}) \text{R}^h$ 、
- 13) $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 14) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O}) \text{R}^h$ 、
- 15) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O}) \text{OR}^h$ 、
- 16) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 17) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 18) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{R}^h$ 、
- 19) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、
- 20) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^j) \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^i)_2$ 、及び
- 21) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^i)_2$

20

30

から選択され、

R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される1～5個の置換基によって置換されており；

40

R^4 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

50

- 8) ハロゲン、
- 9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、
- 12) $-(CH_2)_s C(O) R^h$ 、
- 13) $-(CH_2)_s C(O) N(R^i)_2$ 、
- 14) $-(CH_2)_s N(R^j) C(O) R^h$ 、
- 15) $-(CH_2)_s N(R^j) C(O) OR^h$ 、
- 16) $-(CH_2)_s N(R^j) C(O) N(R^i)_2$ 、
- 17) $-(CH_2)_s N(R^j) C(O) N(R^i)_2$ 、
- 18) $-(CH_2)_s N(R^j) S(O)_m R^h$ 、
- 19) $-(CH_2)_s N(R^j) S(O)_m N(R^i)_2$ 、
- 20) $-(CH_2)_s N(R^j) S(O)_m N(R^i)_2$ 、及び
- 21) $-(CH_2)_s N(R^i)_2$

10

から選択され、

R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

R^5 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH 、
- 3) CN 、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、
- 9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、
- 12) $-(CH_2)_t C(O) R^h$ 、
- 13) $-(CH_2)_t C(O) N(R^i)_2$ 、
- 14) $-(CH_2)_t N(R^j) C(O) R^h$ 、
- 15) $-(CH_2)_t N(R^j) C(O) OR^h$ 、
- 16) $-(CH_2)_t N(R^j) C(O) N(R^i)_2$ 、
- 17) $-(CH_2)_t N(R^j) C(O) N(R^i)_2$ 、
- 18) $-(CH_2)_t N(R^j) S(O)_m R^h$ 、
- 19) $-(CH_2)_t N(R^j) S(O)_m N(R^i)_2$ 、
- 20) $-(CH_2)_t N(R^j) S(O)_m N(R^i)_2$ 、及び
- 21) $-(CH_2)_t N(R^i)_2$

20

30

から選択され、

R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

40

R^6 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH 、
- 3) CN 、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

50

- 8) ハロゲン、
- 9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、
- 12) $-(CH_2)_u C(O) R^h$ 、
- 13) $-(CH_2)_u C(O) N(R^i)_2$ 、
- 14) $-(CH_2)_u N(R^j) C(O) R^h$ 、
- 15) $-(CH_2)_u N(R^j) C(O) OR^h$ 、
- 16) $-(CH_2)_u N(R^j) C(O) N(R^i)_2$ 、
- 17) $-(CH_2)_u N(R^j) C(O) N(R^i)_2$ 、
- 18) $-(CH_2)_u N(R^j) S(O)_m R^h$ 、
- 19) $-(CH_2)_u N(R^j) S(O)_m N(R^i)_2$ 、
- 20) $-(CH_2)_u N(R^j) S(O)_m N(R^i)_2$ 、及び
- 21) $-(CH_2)_u N(R^i)_2$

10

から選択され、

R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

各 R^a は、独立に群：

- 1) CN 、
- 2) オキソ、
- 3) $-OH$ 、
- 4) ハロゲン、
- 5) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 6) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-C_{2-6}$ アルケニル、
- 8) $-C_{2-6}$ アルキニル、
- 9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) アリール、
- 12) ヘテロアリール、
- 13) $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、
- 14) $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、
- 15) $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- 16) $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 17) $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 18) $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 19) $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 20) $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、
- 21) $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、
- 22) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 23) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 24) $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、
- 25) $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、
- 26) $-(CH_2)_p -O-C_{1-6}$ アルキル、
- 27) $-(CH_2)_p -O-C_{2-6}$ アルケニル、
- 28) $-(CH_2)_p -O-C_{2-6}$ アルキニル、
- 29) $-(CH_2)_p -O-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 30) $-(CH_2)_p -O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 31) $-(CH_2)_p -O-$ アリール、
- 32) $-(CH_2)_p -O-$ ヘテロアリール、

20

30

40

50

- 33) $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、
 34) $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、
 35) $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル-アリール、
 36) $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
 37) $-(\text{CH}_2)_p-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^k$ 、
 38) $-(\text{CH}_2)_p-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$ 、及び
 39) $-(\text{CH}_2)_p-\text{N}(\text{R}^L)_2$

から選択され、

各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されており；

各 R^b は、独立に群：

- 1) CN 、
- 2) $-\text{OH}$ 、
- 3) オキソ、
- 4) ハロゲン、
- 5) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 6) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
- 8) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 9) アリール、
- 10) ヘテロアリール、
- 11) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル-アリール、
- 12) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- 13) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 14) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 15) $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 16) $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
- 17) $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 18) $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ アリール、
- 19) $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ ヘテロアリール、
- 20) $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、
- 21) $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、
- 22) $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル-アリール、
- 23) $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- 24) $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^m$ 、
- 25) $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、
- 26) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ 、及び
- 27) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^n$

から選択され、

各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されており；

各 R^d は、独立に群：

- 1) CF_3 、
- 2) ハロゲン、及び
- 3) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル

から選択され、

アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、 OH 及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^e は、独立に群：

10

20

30

40

50

- 1) CF_3 、
- 2) ハロゲン、及び
- 3) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル

から選択され、

アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^f は、独立に群：

- 1) CF_3 、
- 2) ハロゲン、及び
- 3) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

から選択され、

アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^g は、独立に群：

- 1) CF_3 、
- 2) ハロゲン、及び
- 3) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

から選択され、

アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^h は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-\text{CF}_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^i は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^j は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-\text{C}_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^k は、独立に群：

- 1) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- 2) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、及び

3) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されており；

各 R^L は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されており；

各 R^M は、独立に群：

- 1) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 2) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 3) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され；

アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されており；

各 R^N は、独立に群：

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されており；

各 R^O は、独立に群：

- 1) OH、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び
- 4) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル

から選択され、

アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されており；

r は、0、1、2、3、4、5又は6であり；

s は、0、1、2、3、4、5又は6であり；

t は、0、1、2、3、4、5又は6であり；

u は、0、1、2、3、4、5又は6であり；

p は、0、1、2、3、4、5又は6であり；

q は、0、1、2、3、4、5又は6である。

【0018】

本発明は多くの実施形態を有するものであり、それを以下にまとめる。本発明は、示されている化合物を含み、当該化合物の個々のジアステレオマー、エナンチオマー及びエピマー、及びラセミ混合物を含むそのジアステレオマー及び／又はエナンチオマーの混合

10

20

30

40

50

物も含む。

【0019】

本発明の1実施形態において、Tは、独立に CR^3 及びNの群から選択され、ただし、T、U、V及びWの0個、1個又は2個がNである。本発明の別の実施形態において、Tは CR^3 であり、ただし、T、U、V及びWの0個、1個又は2個がNである。本発明の別の実施形態において、Tは CR^3 である。本発明の別の実施形態において、TはNであり、ただし、U、V及びWのうちの0個、1個若しくは2個がNである。本発明の別の実施形態において、TはNである。

【0020】

本発明の別の実施形態において、Tは、独立に群： CR^3 及びNから選択され、ただし、T、U、V及びWのうちの1個若しくは2個がNである。

10

【0021】

本発明の別の実施形態において、Uは、群： CR^4 及びNから選択される。

【0022】

本発明の別の実施形態において、Uは CR^4 である。本発明の別の実施形態において、UはNである。

【0023】

本発明の別の実施形態において、Vは、群： CR^5 及びNから選択される。

【0024】

本発明の別の実施形態において、Vは CR^5 である。本発明の別の実施形態において、VはNである。

20

【0025】

本発明の別の実施形態において、Wは、群： CR^6 及びNから選択される。本発明の別の実施形態において、Wは CR^6 である。本発明の別の実施形態において、WはNである。

【0026】

本発明の別の実施形態において、Tは CR^3 であり；Uは CR^4 であり；Vは CR^5 であり；Wは CR^6 である。本発明の別の実施形態において、TはNであり；Uは CR^4 であり；Vは CR^5 であり；及びWは CR^6 である。本発明の別の実施形態において、Tは CR^3 であり；Uは CR^4 であり；VはNであり；Wは CR^6 である。本発明の別の実施形態において、Tは CR^3 であり；Uは CR^4 であり；Vは CR^5 であり；WはNである。本発明の別の実施形態において、T及びUはNであり；Vは CR^5 であり；Wは CR^6 である。本発明の別の実施形態において、T及びVはNであり；Uは CR^4 であり；Wは CR^6 である。本発明の別の実施形態において、T及びWはNであり；Uは CR^4 であり；Vは CR^5 である。本発明の別の実施形態において、U及びVはNであり；Tは CR^3 であり；Wは CR^6 である。本発明の別の実施形態において、U及びWはNであり；Tは CR^3 であり；Vは CR^5 である。本発明の別の実施形態において、V及びWはNであり；Tは CR^3 であり；Uは CR^4 である。本発明の別の実施形態において、Tは CR^3 であり；UはNであり；Vは CR^5 であり；Wは CR^6 である。

30

【0027】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は、群： $-C_3-1_2$ シクロアルキル、 $-C_3-1_2$ シクロアルケニル、及び $-C_2-1_2$ 複素環アルキルから選択され、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

40

【0028】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は $-C_3-1_2$ シクロアルケニルであり、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1

50

～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0029】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は、群： $-C_3-1_2$ シクロアルキル及び $-C_2-1_2$ 複素環アルキルから選択され、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0030】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は $-C_3-1_2$ シクロアルキルであり、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

10

【0031】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は C_2-1_2 複素環アルキルであり、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

20

【0032】

別の実施形態において、 R^1 は、群：モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン、1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、及び1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンから選択され、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

30

【0033】

別の実施形態において、 R^1 は、群：モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン、1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、及び1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンから選択され、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

40

【0034】

この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0035】

50

本発明の別の実施形態において、 R^1 は、群：モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンから選択され、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0036】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は、群：モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、から選択され、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

10

【0037】

本発明の別の実施形態において、 R^1 はピロリジンであり、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0038】

20

本発明の別の実施形態において、 R^2 は、群：アリール及びヘテロアリールから選択され、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0039】

この実施形態の1クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～4個の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～2個の置換基によって置換されている。

【0040】

30

別の実施形態において、 R^2 はヘテロアリールであり、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～4個の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～2個の置換基によって置換されている。

【0041】

別の実施形態において、 R^2 はピリジン又はベンゾフランであり、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～4個の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～2個の置換基によって置換されている。

40

【0042】

別の実施形態において、 R^2 はピリジンであり、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～5個の置換基によって置換されている。このクラスの1下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される1～4個の置換基で置換されている。このクラスの別の下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選

50

択される 1～3 個の置換基によって置換されている。このクラスの別の下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～2 個の置換基によって置換されている。

【0043】

別の実施形態において、 R^2 はベンゾフランであり、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている。このクラスの 1 下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている。このクラスの別の下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。このクラスの別の下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～2 個の置換基によって置換されている。

10

【0044】

別の実施形態において、 R^2 はアリールであり、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～2 個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^2 はフェニルであり、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている。このクラスの 1 下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている。このクラスの別の下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。このクラスの別の下位クラスにおいて、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1～2 個の置換基によって置換されている。

20

【0045】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_r C(O)R^h$ 、 $-(CH_2)_r C(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_r N(R^j)C(O)R^h$ 、 $-(CH_2)_r N(R^j)C(O)OR^h$ 、 $-(CH_2)_r N(R^j)C(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_r N(R^j)C(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_r N(R^j)S(O)_m R^h$ 、 $-(CH_2)_r N(R^j)S(O)_m N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_r N(R^j)S(O)_m N(R^i)_2$ 、及び $-(CH_2)_r N(R^i)_2$ から選択され、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている。

30

【0046】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている。

40

【0047】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている。

【0048】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている。

【0049】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、群：水素、OH、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$

50

—₆ アルキル、及び—O—C₁₋₆ アルキルから選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0050】

本発明の別の実施形態において、R³は、群：水素、—C₁₋₆ アルキル、及び—O—C₁₋₆ アルキルから選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、R³は、群：水素、—CH₃、及び—OCH₃から選択される。

【0051】

本発明の別の実施形態において、R³は、群：水素、OH、CN、CF₃、CF₂H、及び—C₁₋₆ アルキルから選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。

10

【0052】

本発明の別の実施形態において、R³は、群：水素、OH、CN、CF₃、CF₂H、及び—CH₃から選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0053】

本発明の別の実施形態において、R³は、群：水素、OH、CF₃、CF₂H、及び—CH₃から選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0054】

本発明の別の実施形態において、R³は、群：水素、CF₃、CF₂H、及び—C₁₋₆ アルキルから選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。

20

【0055】

本発明の別の実施形態において、R³は、群：水素、CF₃、CF₂H、及び—CH₃から選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0056】

本発明の別の実施形態において、R³は、群：水素、CF₃、及び—C₁₋₆ アルキルから選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。

30

【0057】

本発明の別の実施形態において、R³は、群：水素及び—C₁₋₆ アルキルから選択され、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、R³は水素又はCH₃である。

【0058】

本発明の別の実施形態において、R³は—C₁₋₆ アルキルであり、R³は、置換されていないか、R^dから選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、R³は—CH₃である。本発明の別の実施形態において、R³は水素である。本発明の別の実施形態において、R³は—CF₃である。

40

【0059】

本発明の別の実施形態において、R⁴は、群：水素、OH、CN、CF₃、CF₂H、—C₁₋₆ アルキル、—O—C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、—C₃₋₆ シクロアルキル、—C₂₋₆ 複素環アルキル、—C₁₋₆ アルキル—O—C₁₋₆ アルキル、—(CH₂)_s C(O)R^h、—(CH₂)_s C(O)N(Rⁱ)₂、—(CH₂)_s N(R^j)C(O)R^h、—(CH₂)_s N(R^j)C(O)OR^h、—(CH₂)_s N(R^j)C(O)N(Rⁱ)₂、—(CH₂)_s N(R^j)C(O)N(Rⁱ)₂、—(CH₂)_s N(R^j)S(O)_mR^h、—(CH₂)_s N(R^j)S(O)_mN(Rⁱ)₂、—(CH₂)_s N(R^j)S(O)_mN(Rⁱ)₂、及び—(CH₂)_s N(Rⁱ)₂から選択され、R⁴は、置換されていないか、R^eから選択される1～5個の置換基によって置換されている。

50

【0060】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0061】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

10

【0062】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0063】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、群：水素、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0064】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、群：水素、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

20

【0065】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、群：水素、 CF_3 、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0066】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、群：水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。本発明のこの実施形態の1クラスにおいて、 R^4 は、群：水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CHF_3$ から選択される。本発明のこの実施形態の別のクラスにおいて、 R^4 は、群：水素及び $-CH_3$ から選択され、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

30

【0067】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は水素である。

【0068】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^4 は $-CH_3$ である。

40

【0069】

本発明の別の実施形態において、 R^5 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_tC(O)R^h$ 、 $-(CH_2)_tC(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_tN(R^j)C(O)R^h$ 、 $-(CH_2)_tN(R^j)C(O)OR^h$ 、 $-(CH_2)_tN(R^j)C(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_tN(R^j)C(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_tN(R^j)S(O)_mR^h$ 、 $-(CH_2)_tN(R^j)S(O)_mN(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_tN(R^j)S(O)_mN(R^i)_2$ 、及び $-(CH_2)_tN(R^i)_2$ から選択され、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

50

【0070】

本発明の別の実施形態において、 R^5 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0071】

本発明の別の実施形態において、 R^5 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、 R^5 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、 R^5 は、群：水素、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、 R^5 は、群：水素、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0072】

本発明の別の実施形態において、 R^5 は、群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^5 は、群：水素、 $-CH_3$ 、 CHF_3 、及びFから選択される。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^5 は、群：水素、 $-CH_3$ 、及び CHF_3 から選択される。この実施形態の別のクラスにおいて、 R^5 は、群：水素、 $-CH_3$ 、及びFから選択される。本発明の別の実施形態において、 R^5 は、群：水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^5 は、群：水素、 CHF_3 及び $-CH_3$ から選択される。本発明の別の実施形態において、 R^5 は $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^5 は $-CH_3$ である。本発明の別の実施形態において、 R^5 は水素である。別の実施形態において、 R^5 はFである。別の実施形態において、 R^5 は CHF_3 である。

【0073】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_u C(O)R^h$ 、 $-(CH_2)_u C(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_u N(R^j)C(O)R^h$ 、 $-(CH_2)_u N(R^j)C(O)OR^h$ 、 $-(CH_2)_u N(R^j)C(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_u N(R^j)C(O)N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_u N(R^j)S(O)_m R^h$ 、 $-(CH_2)_u N(R^j)S(O)_m N(R^i)_2$ 、 $-(CH_2)_u N(R^j)S(O)_m N(R^i)_2$ 、及び $-(CH_2)_u N(R^i)_2$ から選択され、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0074】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0075】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、群：水素、OH、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0076】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、群：水素、CN、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲンから選択され、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

【0077】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、群：水素、 CF_3 、 CF_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。

10

【0078】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、群：水素、 CF_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^6 は、群：水素、 CF_3 、 $-CH_3$ 、及び $-OCH_3$ から選択される。

【0079】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^6 は、群：水素、 $-CH_3$ 、及び $-OCH_3$ から選択される。

20

【0080】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、群：水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^6 は、群：水素及び CH_3 から選択される。本発明の別の実施形態において、 R^6 は $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される1～5個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^6 は $-CH_3$ である。本発明の別の実施形態において、 R^6 は水素である。

30

【0081】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群：CN、オキソ、OH、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_p-O$ -アリール、 $-(CH_2)_p-O$ -ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-S(O)_rR^k$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)N(R^L)_2$ 、及び $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、OH、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。

40

【0082】

50

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群：CN、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_p-O$ -アリール、 $-(CH_2)_p-O$ -ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-S(O)_rR^k$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)N(R^L)_2$ 、及び $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。

10

【0083】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群：CN、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-S(O)_rR^k$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)N(R^L)_2$ 、及び $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。

20

【0084】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群：CN、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-S(O)_rR^k$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)N(R^L)_2$ 、及び $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。

30

【0085】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群：オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル及び $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各 R^a は、独立に群：オキソ、 $-OH$ 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、シクロプロピル、フェニル、 $-C(O)CH_3$ 、及び $-CH_2N(CH_3)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。

40

【0086】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群：オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、及び $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~

50

6 個の置換基によって置換されている。本発明のこの実施形態の 1 クラスにおいて、各 R^a は、独立に群：オキソ、 $-OH$ 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、シクロプロピル、フェニル、 $-C(O)CH_3$ 、及び $-CH_2N(CH_3)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、 F 、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ～ 6 個の置換基によって置換されている。

【0087】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： $-OH$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ～ 6 個の置換基によって置換されている。本発明のこの実施形態の 1 クラスにおいて、各 R^a は、独立に群： $-OH$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、各 R^a は、置換されていないか、 F 、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ～ 6 個の置換基によって置換されている。本発明のこの実施形態の別のクラスにおいて、各 R^a は、独立に群： $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、及び $-C(CH_3)_2OH$ から選択される。本発明のこの実施形態の別のクラスにおいて、各 R^a は、独立に群： $-OH$ 及び $-CH_3$ から選択される。

【0088】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_p-O-$ アリール、 $-(CH_2)_p-O-$ ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-S(O)_rR^k$ 、及び $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ～ 6 個の置換基によって置換されている。

【0089】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_p-O-$ アリール、 $-(CH_2)_p-O-$ ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリー
 ル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-S(O)_rR^k$ 、及び
 $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン
 、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個
 の置換基によって置換されている。

【0090】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲ
 ン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ ア
 ルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロア
 リール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、及び $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され
 、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び
 $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。

10

【0091】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲ
 ン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$
 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、及び
 $-(CH_2)_p-N(R^L)_2$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 C
 F_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置
 換基によって置換されている。

20

【0092】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲ
 ン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ ア
 ルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロア
 リール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキ
 ル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル
 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$
 アルケニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アル
 ケニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ ア
 ルキニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキ
 ニル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$
 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$
 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_p-O-$
 アリール、 $-(CH_2)_p-O-$ ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロ
 アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ア
 リール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、及び $-(CH_2)_p-S(O)_rR^k$ か
 ら選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキ
 ル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている
 。

30

【0093】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲ
 ン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ ア
 ルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロア
 リール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキ
 ル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル
 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$
 アルケニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アル
 ケニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ ア
 ルキニル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキ
 ニル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$
 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$

40

50

6 シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_2-6$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_p-O-$ アリール、 $-(CH_2)_p-O-$ ヘテロアリール、 $-OC_1-6$ アルキル- C_3-6 シクロアルキル、 $-OC_1-6$ アルキル- C_2-6 複素環アルキル、 $-OC_1-6$ アルキル-アリール、及び $-OC_1-6$ アルキル-ヘテロアリールから選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_1-6 アルキル、及び $-OC_1-6$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。

【0094】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_1-6$ アルキル、 $-O-C_1-6$ アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル、 $-C_2-6$ アルキニル、 $-C_3-6$ シクロアルキル、 $-C_2-6$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_1-6$ アルキル、 $-C_1-6$ アルキル-アリール、 $-C_1-6$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_1-6$ アルキル- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-6$ アルキル- C_2-6 複素環アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_2-6$ アルケニル- C_2-6 複素環アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル-アリール、 $-C_2-6$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-C_2-6$ アルキニル- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_2-6$ アルキニル- C_2-6 複素環アルキル、 $-C_2-6$ アルキニル-アリール、 $-C_2-6$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-O-C_1-6$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_2-6$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_2-6$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_3-6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_2-6$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_p-O-$ アリール、 $-(CH_2)_p-O-$ ヘテロアリール、 $-OC_1-6$ アルキル- C_3-6 シクロアルキル、 $-OC_1-6$ アルキル- C_2-6 複素環アルキル、 $-OC_1-6$ アルキル-アリール、 $-OC_1-6$ アルキル-ヘテロアリール、及び $-(CH_2)_p-S(O)_r R^k$ から選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_1-6 アルキル、及び $-OC_1-6$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。

【0095】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_1-6$ アルキル、 $-O-C_1-6$ アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル、 $-C_2-6$ アルキニル、 $-C_3-6$ シクロアルキル、 $-C_2-6$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_1-6$ アルキル、 $-C_1-6$ アルキル-アリール、 $-C_1-6$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_1-6$ アルキル- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-6$ アルキル- C_2-6 複素環アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_2-6$ アルケニル- C_2-6 複素環アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル-アリール、 $-C_2-6$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-C_2-6$ アルキニル- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_2-6$ アルキニル- C_2-6 複素環アルキル、 $-C_2-6$ アルキニル-アリール、 $-C_2-6$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p-O-C_1-6$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_2-6$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_2-6$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_3-6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_2-6$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_p-O-$ アリール、 $-(CH_2)_p-O-$ ヘテロアリール、 $-OC_1-6$ アルキル- C_3-6 シクロアルキル、 $-OC_1-6$ アルキル- C_2-6 複素環アルキル、 $-OC_1-6$ アルキル-アリール、及び $-OC_1-6$ アルキル-ヘテロアリールから選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_1-6 アルキル、及び $-OC_1-6$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。

【0096】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群： CN 、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_1-6$ アルキル、 $-O-C_1-6$ アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル、 $-C_2-6$ アルキニル、 $-C_3-6$ シクロアルキル、 $-C_2-6$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、及び $-C(O)C_1-6$ アルキルから選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_1-6 アルキル、及び $-OC_1-6$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。

【0097】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は、独立に群：CN、オキソ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、及び $-C(O)C_{1-6}$ アルキルから選択され、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。

【0098】

本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群：CN、 $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_q-O$ -アリール、 $-(CH_2)_q-O$ -ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、CN、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。

【0099】

本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群：CN、 $-OH$ 、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_q-O$ -アリール、 $-(CH_2)_q-O$ -ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、CN、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群：CN、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_q-O$ -アリール、 $-(CH_2)_q-O$ -ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} 複素環アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、CN、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。

【0100】

本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群：CN、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_q$

$q N(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： CN 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。

10

【0101】

本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： CN 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： CN 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。

20

【0102】

本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： CN 、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： CN 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。

30

【0103】

本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： CN 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^m$ 、 $-(CH_2)_qN(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^o$ 、及び $-C(O)NR^n$ から選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各 R^b は、独立に群： OH 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-OCF_2H$ 、及びシクロプロパンから選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： CN 、ハロゲン、 $-$

40

50

C₁–6アルキル、–O–C₁–6アルキル、–C₃–6シクロアルキル、–C₂–6複素環アルキル、–(CH₂)_q–S(O)_rR^m、–(CH₂)_qN(Rⁿ)₂、–C(O)R^o、及び–C(O)NRⁿから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各R^bは、独立に群：Cl、F、–CH₃、–CF₃、–CF₂H、–OCF₂H、及びシクロプロパンから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。

10

【0104】

本発明の別の実施形態において、各R^bは、独立に群：CN、–OH、–C₁–6アルキル、–O–C₁–6アルキル、–C₃–6シクロアルキル、–C₂–6複素環アルキル、–(CH₂)_q–S(O)_rR^m、–(CH₂)_qN(Rⁿ)₂、–C(O)R^o、及び–C(O)NRⁿから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各R^bは、独立に群：OH、–CH₃、–CF₃、–CF₂H、–OCF₂H、及びシクロプロパンから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各R^bは、独立に群：CN、–C₁–6アルキル、–O–C₁–6アルキル、–C₃–6シクロアルキル、–C₂–6複素環アルキル、–(CH₂)_q–S(O)_rR^m、–(CH₂)_qN(Rⁿ)₂、–C(O)R^o、及び–C(O)NRⁿから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各R^bは、独立に群：–CH₃、–CF₃、–CF₂H、–OCF₂H、及びシクロプロパンから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。

20

30

【0105】

本発明の別の実施形態において、各R^bは、独立に群：CN、–OH、–CH₃、–CF₃、–CF₂H、–OCF₂H、及びシクロプロパンから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各R^bは、独立に群：CN、–CH₃、–CF₃、–CF₂H、–OCF₂H、及びシクロプロパンから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。

40

【0106】

本発明の別の実施形態において、各R^bは、独立に群：CN、–OH、ハロゲン、–C₁–6アルキル、–O–C₁–6アルキル、–C₃–6シクロアルキル、及び–C₂–6複素環アルキルから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、–C₁–6アルキル、及び–OC₁–6アルキルから選択される1～6個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各R^bは、独立に群：CN、ハロゲン、–C₁–6アルキル、–O–C₁–6アルキル、–C₃–6シクロアルキル、及び–C₂–6複素環アルキルから選択され、各R^bは、置換されていないか、ハロゲン、CF₃、CF₂H、OCF₃、CN、CH₂

50

【 0 1 0 7 】

10

【 0 1 0 8 】

20

【 0 1 0 9 】

30

【 0 1 1 0 】

40

【 0 1 1 1 】

50

各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。

【0112】

本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、各 R^b は、独立に群： $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択され、各 R^b は、置換されていないか、 F 、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、各 R^b は、独立に OH 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、又は $-OCF_2H$ である。本発明の別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択され、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、各 R^b は、独立に群： $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択され、各 R^b は、置換されていないか、 F 、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～6 個の置換基によって置換されている。この実施形態の別のクラスにおいて、各 R^b は、独立に $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、又は $-OCF_2H$ である。

【0113】

この実施形態の別のクラスにおいて、各 R^b は、独立に群： $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及び $-OCF_2H$ から選択される。この実施形態の別のクラスにおいて、各 R^b は、独立に群： $-OH$ 、 $-CF_3$ 、及び $-OCF_2H$ から選択される。別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及びシクロプロパンから選択される。この実施形態の別のクラスにおいて、各 R^b は、独立に群： $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及び $-OCF_2H$ から選択される。この実施形態の別のクラスにおいて、各 R^b は、独立に群： $-CF_3$ 、及び $-OCF_2H$ から選択される。別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及びシクロプロパンから選択される。

【0114】

別の実施形態において、各 R^b は、独立に群： $-OH$ 、及び $-CF_3$ から選択される。別の実施形態において、各 R^b は CF_3 である。

【0115】

本発明の別の実施形態において、各 R^c は、独立に群：水素、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、 OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。

【0116】

別の実施形態において、各 R^c は、独立に群：水素、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、 OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、各 R^c は $-CH_3$ である。別の実施形態において、 R^c は水素である。

【0117】

別の実施形態において、 R^c は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、 OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、各 R^c は $-CH_3$ である。

【0118】

本発明の別の実施形態において、各 R^d は、独立に群： CF_3 、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0119】

本発明の別の実施形態において、各 R^d は、独立に群：ハロゲン及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各 R^d は、独立に群：ハロゲン及び $-CH_3$ から選択される。本発明の別の実施形態において、各 R^d はハロゲンである。

10

【0120】

本発明の別の実施形態において、各 R^d は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各 R^d は $-CH_3$ である。

【0121】

本発明の別の実施形態において、各 R^e は、独立に群： CF_3 、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0122】

本発明の別の実施形態において、各 R^e は、独立に群：ハロゲン及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各 R^e は、独立に群：ハロゲン及び $-CH_3$ から選択される。本発明の別の実施形態において、各 R^e はハロゲンである。

20

【0123】

本発明の別の実施形態において、各 R^e は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各 R^e は $-CH_3$ である。

30

【0124】

本発明の別の実施形態において、各 R^f は、独立に群： CF_3 、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0125】

本発明の別の実施形態において、各 R^f は、独立に群：ハロゲン及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各 R^f は、独立に群：ハロゲン及び $-CH_3$ から選択される。本発明の別の実施形態において、各 R^f はハロゲンである。

40

【0126】

本発明の別の実施形態において、各 R^f は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、各 R^f は $-CH_3$ である。

【0127】

本発明の別の実施形態において、各 R^g は、独立に群： CF_3 、ハロゲン、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0128】

50

本発明の別の実施形態において、各 R^g は、独立に群：ハロゲン及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、各 R^g は、独立に群：ハロゲン及び $-CH_3$ から選択される。本発明の別の実施形態において、各 R^g はハロゲンである。

【0129】

本発明の別の実施形態において、各 R^g は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、各 R^g は $-CH_3$ である。

10

【0130】

本発明の別の実施形態において、各 R^h は、独立に群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び $-C_{2-6}$ 複素環アルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基で置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、 R^h は $-C_{2-6}$ 複素環アルキルであり、複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。

【0131】

本発明の別の実施形態において、各 R^h は、独立に群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基で置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、 R^h は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、シクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。

20

【0132】

本発明の別の実施形態において、各 R^h は、独立に群：水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、 R^h は水素である。本発明の別の実施形態において、 R^h は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。

30

【0133】

本発明の別の実施形態において、各 R^i は、独立に群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び $-C_{2-6}$ 複素環アルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基で置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、 R^i は $-C_{2-6}$ 複素環アルキルであり、複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。

40

【0134】

本発明の別の実施形態において、各 R^i は、独立に群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基で置換されている。この実施形態の 1 クラスにおいて、 R^i は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、シクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている。

【0135】

本発明の別の実施形態において、各 R^i は、独立に群：水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$

50

−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、 R^i は水素である。本発明の別の実施形態において、 R^i は−C₁−6 アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。

【0136】

本発明の別の実施形態において、各 R^j は、独立に群：水素、−C₁−6 アルキル、−C₃−6 シクロアルキル、及び−C₂−6 複素環アルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基で置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^j は−C₂−6 複素環アルキルであり、複素環アルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。

10

【0137】

本発明の別の実施形態において、各 R^j は、独立に群：水素、−C₁−6 アルキル、及び−C₃−6 シクロアルキルから選択され、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基で置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^j は−C₃−6 シクロアルキルであり、シクロアルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。

20

【0138】

本発明の別の実施形態において、各 R^j は、独立に群：水素及び−C₁−6 アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、 R^j は水素である。本発明の別の実施形態において、 R^j は−C₁−6 アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。

【0139】

本発明の別の実施形態において、各 R^k は、独立に群：−C₁−6 アルキル、−C₃−6 シクロアルキル、及び−C₂−6 複素環アルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基で置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^k は−C₂−6 複素環アルキルであり、複素環アルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。

30

【0140】

本発明の別の実施形態において、各 R^k は、独立に群：−C₁−6 アルキル及び−C₃−6 シクロアルキルから選択され、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基で置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^k は−C₃−6 シクロアルキルであり、シクロアルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。

40

【0141】

本発明の別の実施形態において、 R^k は−C₁−6 アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基によって置換されている。

【0142】

本発明の別の実施形態において、各 R^L は、独立に群：水素、−C₁−6 アルキル、−C₃−6 シクロアルキル、及び−C₂−6 複素環アルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、−CF₃、ハロゲン、OH及び−OC₁−6 アルキルから選択される1〜3個の置換基で置換されている。この実施形

50

態の1クラスにおいて、 R^L は $-C_{2-6}$ 複素環アルキルであり、複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0143】

本発明の別の実施形態において、各 R^L は、独立に群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^L は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、シクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

10

【0144】

本発明の別の実施形態において、各 R^L は、独立に群：水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、 R^L は水素である。本発明の別の実施形態において、 R^L は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^L は $-CH_3$ である。

【0145】

本発明の別の実施形態において、各 R^M は、独立に群： $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び $-C_{2-6}$ 複素環アルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^M は $-C_{2-6}$ 複素環アルキルであり、複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

20

【0146】

本発明の別の実施形態において、各 R^M は、独立に群： $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^M は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、シクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

30

【0147】

本発明の別の実施形態において、 R^M は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0148】

本発明の別の実施形態において、各 R^N は、独立に群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び $-C_{2-6}$ 複素環アルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル、及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^N は $-C_{2-6}$ 複素環アルキルであり、複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

40

【0149】

本発明の別の実施形態において、各 R^N は、独立に群：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。この実施形態の1クラスにおいて、 R^N は $-C_{3-6}$ シクロ

50

アルキルであり、シクロアルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0150】

本発明の別の実施形態において、各 R^n は、独立に群：水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各 R^n は水素である。本発明の別の実施形態において、各 R^n は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0151】

本発明の別の実施形態において、各 R^o は、独立に群：OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び $-C_{2-6}$ 複素環アルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル及び複素環アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0152】

本発明の別の実施形態において、各 R^o は、独立に群：OH及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。本発明の別の実施形態において、各 R^o はOHである。本発明の別の実施形態において、各 R^o は $-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、置換されていないか、 $-CF_3$ 、ハロゲン、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0153】

本発明の別の実施形態において、 r は、0、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 r は、0、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 r は、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 r は、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 r は、0、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 r は、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 r は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 r は、0、1又は2である。別の実施形態において、 r は、1又は2である。別の実施形態において、 r は0である。別の実施形態において、 r は1である。別の実施形態において、 r は2である。別の実施形態において、 r は3である。別の実施形態において、 r は4である。別の実施形態において、 r は5である。別の実施形態において、 r は6である。

【0154】

本発明の別の実施形態において、 s は、0、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 s は、0、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 s は、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 s は、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 s は、0、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 s は、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 s は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 s は、0、1又は2である。別の実施形態において、 s は、1又は2である。別の実施形態において、 s は0である。別の実施形態において、 s は1である。別の実施形態において、 s は2である。別の実施形態において、 s は3である。別の実施形態において、 s は4である。別の実施形態において、 s は5である。別の実施形態において、 s は6である。

【0155】

本発明の別の実施形態において、 t は、0、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 t は、0、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 t は、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 t は、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 t は、0、1、2、3又は4である。別の実施形態に

において、 t は、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 t は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 t は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 t は、0、1又は2である。別の実施形態において、 t は、1又は2である。別の実施形態において、 t は0である。別の実施形態において、 t は1である。別の実施形態において、 t は2である。別の実施形態において、 t は3である。別の実施形態において、 t は4である。別の実施形態において、 t は5である。別の実施形態において、 t は6である。

【0156】

本発明の別の実施形態において、 u は、0、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 u は、0、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 u は、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 u は、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 u は、0、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 u は、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 u は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 u は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 u は、0、1又は2である。別の実施形態において、 u は、1又は2である。別の実施形態において、 u は0である。別の実施形態において、 u は1である。別の実施形態において、 u は2である。別の実施形態において、 u は3である。別の実施形態において、 u は4である。別の実施形態において、 u は5である。別の実施形態において、 u は6である。

10

【0157】

本発明の別の実施形態において、 p は、0、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 p は、0、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 p は、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 p は、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 p は、0、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 p は、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 p は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 p は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 p は、0、1又は2である。別の実施形態において、 p は、1又は2である。別の実施形態において、 p は0である。別の実施形態において、 p は1である。別の実施形態において、 p は2である。別の実施形態において、 p は3である。別の実施形態において、 p は4である。別の実施形態において、 p は5である。別の実施形態において、 p は6である。

20

30

【0158】

本発明の別の実施形態において、 q は、0、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 q は、0、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 q は、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態において、 q は、1、2、3、4又は5である。別の実施形態において、 q は、0、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 q は、1、2、3又は4である。別の実施形態において、 q は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 q は、0、1、2又は3である。別の実施形態において、 q は、0、1又は2である。別の実施形態において、 q は、1又は2である。別の実施形態において、 q は0である。別の実施形態において、 q は1である。別の実施形態において、 q は2である。別の実施形態において、 q は3である。別の実施形態において、 q は4である。別の実施形態において、 q は5である。別の実施形態において、 q は6である。

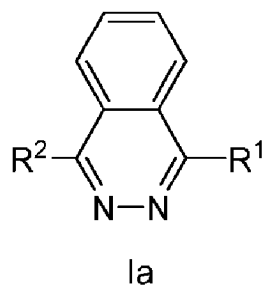
40

【0159】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I a の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

50

【化 3】

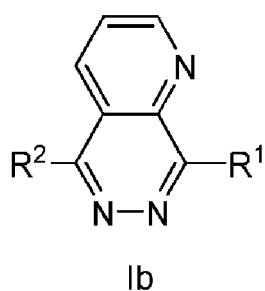


10

【0160】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I b の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

【化 4】

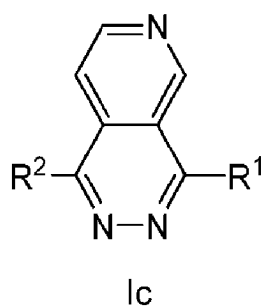


20

【0161】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I c の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

【化 5】

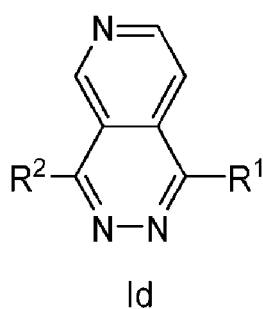


30

【0162】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I d の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

【化 6】

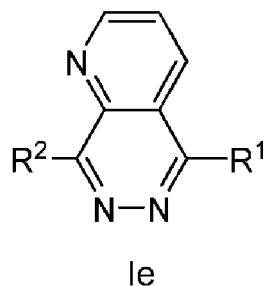


50

【 0 1 6 3 】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I e の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

【化 7】

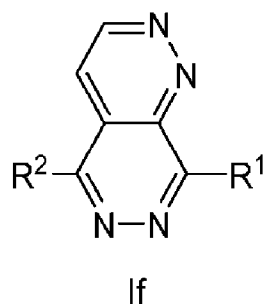


10

【 0 1 6 4 】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I f の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

【化 8】



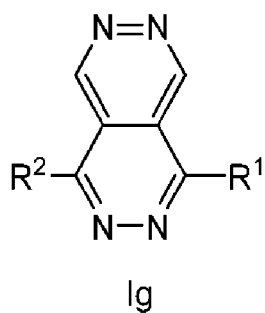
20

【 0 1 6 5 】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I g の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

30

【化 9】



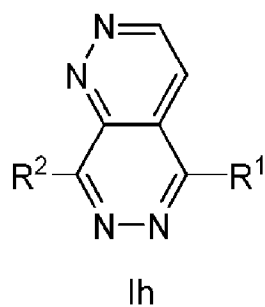
40

【 0 1 6 6 】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I h の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

50

【化 1 0】

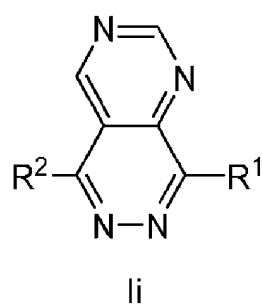


10

【0 1 6 7】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I i の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

【化 1 1】

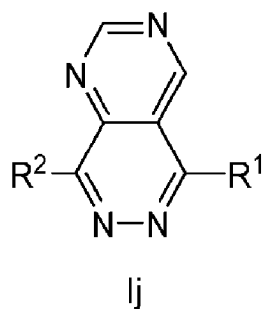


20

【0 1 6 8】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I j の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

【化 1 2】



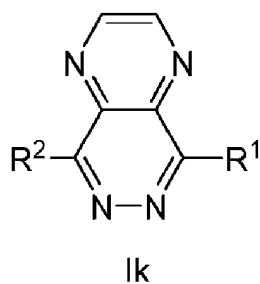
30

【0 1 6 9】

本発明の別の実施形態において、本発明は、構造式 I k の化合物に関するものである。

40

【化 1 3】



50

【0170】

構造式 I の化合物は、構造式 I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j 及び I k の化合物、並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物及び溶媒和物を含む。

【0171】

本発明の別の実施形態は、

R^1 が C_{2-12} 複素環アルキルであり、 R^1 が、置換されていないか、 R^a から選択される 1～6 個の置換基によって置換されており；

R^2 がヘテロアリールであり、 R^2 が、置換されていないか、 R^b から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

R^3 が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され；

R^3 が、置換されていないか、 R^d から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

R^4 が、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、及び
- 9) $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

R^4 が、置換されていないか、 R^e から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

R^5 が、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、及び
- 9) $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され；

R^5 が、置換されていないか、 R^f から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

R^6 が、群：

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
- 3) $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

R^6 が、置換されていないか、 R^g から選択される 1～5 個の置換基によって置換されており；

他の置換基が上記で定義の通りである、構造式 I の化合物又は薬学的に許容されるその

10

20

30

40

50

塩に関するものである。

【0172】

本発明の別の実施形態は、

WがC R⁶であり；

R¹が、群：

- 1) モルホリン、
- 2) チオモルホリン、
- 3) ピペリジン、
- 4) ピペラジン、
- 5) ピロリジン、
- 6) テトラヒドロピラン、
- 7) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、
- 8) 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
- 9) 5-アザスピロ[2.4]ヘプタン、
- 10) 1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン、
- 11) 1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、
- 12) 3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 13) 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 14) 1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、
- 15) 2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、
- 16) 1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、及び
- 17) 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

10

から選択され、

R¹が、置換されていないか、R^aから選択される1～6個の置換基によって置換されており；

R²がアリールであり、R²が、置換されていないか、R^bから選択される1～5個の置換基によって置換されており；

R³が水素であり；

R⁴が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) -C₁₋₆アルキル

30

から選択され、

R⁴が、置換されていないか、R^eから選択される1～5個の置換基によって置換されており；

R⁵が、群：

- 1) 水素、
- 2) -C₁₋₆アルキル、及び
- 3) ハロゲン

から選択され、

R⁵が、置換されていないか、R^fから選択される1～5個の置換基によって置換されており；R⁶が水素であり；

40

他の置換基が上記で定義の通りである、構造式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものである。

【0173】

NLRP3の阻害剤として有用である本発明の化合物の例示的な（ただし、非限定的な）例には、下記の化合物がある；

- 1) (S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール；
- 2) (S)-1-(1-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]-ピリダジン-4-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール；

50

3) (シス) - 4 - (5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン;

4) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

5) 2 - (1 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

6) 2 - (5 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

7) (シス) - 4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン;

8) 2 - (8 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリダジノ [4, 5 - c] ピリダジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - フェノール;

9) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリダジノ [4, 5 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - フェノール;

10) (S) - 1 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール;

11) (シス) - 4 - (1 - (ベンゾフラン - 5 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン;

12) (S) - 1 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール;

13) (3 S, 4 s, 5 R) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジノ [4, 5 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 3, 4, 5 - トリメチルピペリジン - 4 - オール;

14) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 5 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

15) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 8 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

16) (3 S, 4 s, 5 R) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 3, 4, 5 - トリメチルピペリジン - 4 - オール;

17) (3 S, 4 s, 5 R) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 3, 4, 5 - トリメチルピペリジン - 4 - オール;

18) (3 S, 4 r, 5 R) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) - 3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - オール;

19) (3 S, 4 r, 5 R) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - オール;

20) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 6 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

21) 2 - (4 - ((シス) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 7 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;

22) (S) - 1 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3 - d] - ピリダジン - 8 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール;

10

20

30

40

50

23) 2-(8-((3aS, 7aR)-6-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;

24) (3S, 4s, 5R)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-3, 4, 5-トリメチルピペリジン-4-オール;

25) 8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-3-オキサ-1, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン;

26) (シス)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-2, 6-ジメチルチオモルホリン1, 1-ジオキシド;

27) (R)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-オール;

28) (S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-オール;

29) (R)-3-(ジフルオロメチル)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-オール;

30) (S)-3-(ジフルオロメチル)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-オール;

31) (R)-2-(8-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;

32) (S)-2-(8-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;

33) 2-(8-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;

34) 2-(8-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;

35) 9-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン;

36) 2-(8-((シス)-4, 4-ジフルオロ-3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;

37) 1-(8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-1, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)エタン-1-オン;

38) 1-(8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)エタン-1-オン;

39) 8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-イル)-3-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン;

40) 2-(8-(4, 4-ジメチル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

10

20

30

40

50

－ 8 － イル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 5 － イル) － 5 － (トリフルオロメチル) フェノール；

4 1) (R) － 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － 3 － フェニルピロリジン－ 3 － オール；

4 2) (S) － 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － 3 － フェニルピロリジン－ 3 － オール；

4 3) 8 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － 1 － メチル－ 1 , 8 － ジアザスピロ [4 . 5] デカン－ 2 － オン；

4 4) 8 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － 1 － オキサ－ 3 , 8 － ジアザスピロ [4 . 5] デカン－ 2 － オン；

4 5) 2 － (8 － (6 , 6 － ジフルオロ－ 3 － アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン－ 3 － イル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 5 － イル) － 5 － (トリフルオロメチル) フェノール；

4 6) 8 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － 1 － オキサ－ 8 － アザスピロ [4 . 5] デカン－ 2 － オン；

4 7) (R) － 4 , 4 － ジフルオロ－ 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) ピロリジン－ 3 － オール；

4 8) (S) － 4 , 4 － ジフルオロ－ 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) ピロリジン－ 3 － オール；

4 9) (R) － 5 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － 5 － アザスピロ [2 . 4] ヘプタン－ 7 － オール；

5 0) (S) － 5 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － 5 － アザスピロ [2 . 4] ヘプタン－ 7 － オール；

5 1) (R) － 3 － シクロプロピル－ 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) ピロリジン－ 3 － オール；

5 2) (S) － 3 － シクロプロピル－ 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) ピロリジン－ 3 － オール；

5 3) (R) － 3 － ((ジメチルアミノ) メチル) － 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) ピロリジン－ 3 － オール；

5 4) (S) － 3 － ((ジメチルアミノ) メチル) － 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) ピロリジン－ 3 － オール；

5 5) (R) － 3 － エチル－ 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － ピロリジン－ 3 － オール；

5 6) (S) － 3 － エチル－ 1 － (5 － (2 － ヒドロキシ－ 4 － (トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 8 － イル) － ピロリジン－ 3 － オール；

5 7) (R) － 2 － (8 － (3 － (ヒドロキシメチル) － 3 － メチルピロリジン－ 1 － イル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン－ 5 － イル) － 5 － (トリフルオロメチル) フェノール；

5 8) (S) － 2 － (8 － (3 － (ヒドロキシメチル) － 3 － メチルピロリジン－ 1 －

10

20

30

40

50

イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

59) (R)-2-(8-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

60) (S)-2-(8-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

61) 2-(8-((2R, 6R)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

62) 2-(8-((2S, 6S)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

63) 2-(8-((2S, 6S)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

64) 2-(8-((2R, 6R)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

65) 1-((2R, 4r, 6S)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-フェニル) フタラジン;

66) (2R, 4s, 6S)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] -ピリダジン-8-イル) -2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール;

67) (2R, 4r, 6S)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] -ピリダジン-8-イル) -2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール;

68) (S)-1-(2-(ジフルオロメチル)-5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) -3-メチルピロリジン-3-オール; 及び

69) (S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) -3-メチルピロリジン-3-オール;

又は薬学的に許容されるその塩。

【0174】

NLRP3の阻害剤として有用である本発明の化合物の別の例示的な(ただし、非限定的な)例には、下記の化合物がある;

1) (S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -3-メチルピロリジン-3-オール;

2) (S)-1-(1-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [3, 4-d] -ピリダジン-4-イル) -3-メチルピロリジン-3-オール;

3) 2-(4-((シス)-2, 6-ジメチルモルホリノ) ピリダジノ [4, 5-d] ピリダジン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

4) (S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリド [2, 3-d] -ピリダジン-8-イル) -3-メチルピロリジン-3-オール;

5) 2-(8-((3aS, 7aR)-6-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェノール;

6) (2R, 4s, 6S)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

フェニル)ピリド[2,3-d]-ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール;及び

7)(2R,4r,6S)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]-ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール;

又は、薬学的に許容されるその塩。

【0175】

上記の特定の立体化学が好ましいが、ジアステレオマー、エナンチオマー、エピマー及びこれらの混合物などの他の立体異性体も、NLRP3介在疾患の治療に有用である可能性がある。

10

【0176】

化合物の合成方法は、下記の実施例で開示されている。実施例で合成の詳細が提供されていない場合、その化合物は、本明細書で提供される合成情報を適用することにより、医薬品化学又は合成有機化学の分野の当業者によって容易に製造される。立体化学中心が定義されていない場合、その構造はその中心における立体異性体の混合物を表す。このような化合物の場合、エナンチオマー、ジアステレオマー及びこれらの混合物を含む個々の立体異性体も本発明の化合物である。

【0177】

定義:

「Ac」はアセチル、つまり $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ である。

20

【0178】

「アルキル」は、炭素鎖について別段の定義がない限り、直鎖若しくは分岐又はそれらの組み合わせであることができる飽和炭素鎖を意味する。アルコキシ及びアルカノイルなどの接頭語「アルク」を有する他の基も、炭素鎖について別段の定義がない限り、直鎖若しくは分岐又はそれらの組み合わせであることができる。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどがある。

【0179】

「アルケニル」は、別断の定義がない限り、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を含み、直鎖若しくは分岐又はそれらの組み合わせであることができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどがある。

30

【0180】

「アルケニル」は、別断の定義がない限り、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含み、直鎖若しくは分岐又はそれらの組み合わせであることができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどがある。

【0181】

「シクロアルキル」は、指定数の炭素原子を有する飽和単環式、二環式、スピロ環式又は架橋炭素環を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがある。1実施形態において、シクロアルキルは $-\text{C}_{3-12}$ シクロアルキルである。本発明の別の実施形態において、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから選択される。別の実施形態において、シクロアルキルはシクロプロピルである。

40

【0182】

「シクロアルケニル」は、少なくとも一つの二重結合を有する指定数の炭素原子を有する、単環式、二環式、スピロ環式、縮合又は架橋炭素環式環を意味する。シクロアルケニルの例には、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどがある。1実施形態において、シクロアルケニルは $-\text{C}_{3-12}$ シクロアルケニルである。

50

【0183】

「複素環アルキル」とは、特定数の炭素原子を有し、N、NH、S（SO及びSO₂を含む）及びOから選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を含む飽和単環式、二環式、スピロ環式、縮合又は架橋環又は環系を意味する。複素環アルキル環は、環炭素及び／又は環窒素又は硫黄上で置換されていてもよい。複素環アルキルの例には、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、アゼチジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル及びテトラヒドロピラニルなどがある。本発明の1実施形態において、複素環アルキルはC₂ - 12複素環アルキルである。別の実施形態において、複素環アルキルは、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン、1-オキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン、1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン、3-オキサー-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、1-オキサー-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン、1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、及び1-オキサー-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンから選択される。

10

【0184】

「複素環アルケニル」とは、指定された数の炭素原子を有し、少なくとも一つの二重結合と、N、NH、S（SO及びSO₂を含む）及びOから選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む、単環式、二環式、スピロ環式、縮合又は架橋された環又は環系を意味する。複素環アルケニルの例には、ジヒドロピラン及びジヒドロフランなどがある。

20

【0185】

「アリール」は、環のうちの少なくとも一つが芳香族である、6～14個の炭素原子を含む単環式、二環式又は三環式炭素環式芳香環又は環系を意味する。アリールの例には、フェニル及びナフチルなどがある。1実施形態において、アリールはフェニルである。

【0186】

「ヘテロアリール」は、ヘテロ原子含有環の少なくとも一つが芳香族である、5～14個の炭素原子を含み、N、NH、S（SO及びSO₂など）及びOから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式環又は環系を意味する。ヘテロアリールの例には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾイソオキサゾリル、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、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ジベンゾフラニルなどがある。1実施形態において、ヘテロアリールはピリジン又はベンゾフランである。別の実施形態において、ヘテロアリールはピリジンである。別の実施形態において、ヘテロアリールはベンゾフランである。

30

【0187】

「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素などがある。1実施形態において、ハロゲンはフッ素、塩素又は臭素である。別の実施形態において、ハロゲンはフッ素又は塩素である。別の実施形態において、ハロゲンは塩素又は臭素である。別の実施形態において、ハロゲンはフッ素又は臭素である。別の実施形態において、ハロゲンはフッ素である。別の実施形態において、ハロゲンは塩素である。別の実施形態において、ハロゲンは臭素である。

40

【0188】

「Me」はメチルを表す。

【0189】

「オキソ」は=Oを表す。

【0190】

「飽和」は単結合のみを含むことを意味する。

50

【0191】

「不飽和」は、少なくとも一つの二重結合又は三重結合を含むことを意味する。1実施形態において、不飽和は、少なくとも一つの二重結合を含むことを意味する。別の実施形態において、不飽和は、少なくとも一つの三重結合を含むことを意味する。

【0192】

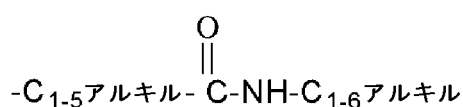
いずれかの構成要素に又は式Ⅰにおいて、いずれかの可変要素（例えば、 R^1 、 R^a など）が複数回現れる場合、その場合ごとの定義は、全ての他の場合ごとの定義から独立である。また、置換基及び／又は可変要素の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ可能である。置換基可変要素中の結合を横切る波線は、結合点を表す。

10

【0193】

本明細書の開示全般で使用される命名法のもとで、結合箇所を最初に記載し、続いて指定された側鎖の末端部分を記載する。例えば、 C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル置換基は、下記のものと等価である。

【化14】



20

【0194】

本発明の化合物を選択するに際し、種々の置換基、即ち、 R^1 、 R^2 などは、化学構造の接続可能性と安定性についての周知の原則に従って選択されるべきであることは当業者には明らかであろう。

【0195】

「置換された」という用語は、命名した置換基により多様な度合いで置換されていることを意味するものとする。多様な置換基部分が開示又は特許請求されている場合、置換された化合物は、独立して1以上の開示又は特許請求された置換基部分により、単一で又は複数で置換され得る。独立して置換されたとは、（2以上の）置換基が同一又は異なり得ることを意味する。

30

【0196】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書において、妥当な医学的判断に基づき、適用されるすべての政府規制に従った上で、ヒト又は動物への投与に安全かつ適切な化合物、材料、組成物、塩、及び／又は剤形を指すのに用いられる。

【0197】

式Ⅰの化合物は、1以上の不斉中心を含む場合があり、したがって、ラセミ体及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、及び個々のジアステレオマーとして存在することができる。本発明は、式Ⅰの化合物のこのような異性体形態をすべて包含するものである。

【0198】

光学異性体及びジアステレオ異性体の独立の合成、又はそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書に開示された方法を適切に改変することにより、当該技術分野で知られている方法に従って達成することができる。それらの絶対立体化学は、必要に応じて既知の絶対配置の不斉中心又は絶対割り当てを行うのに十分重い原子を含む試薬で誘導体化した結晶生成物若しくは結晶中間体のX線結晶学によって決定することができる。

40

【0199】

所望に応じて、化合物のラセミ混合物を分離することで、個々のエナンチオマーを単離することができる。その分離は、当業界で公知の方法、例えば化合物のラセミ混合物のエナンチオマー的に純粋な化合物へのカップリングによるジアステレオマー混合物の形成と、次に標準的な方法、例えば分別結晶若しくはクロマトグラフィーによる個々のジアステ

50

レオマーの分離によって行うことができる。そのカップリング反応は多くの場合、エナンチオマー的に純粋な酸若しくは塩基を用いる塩の形成である。次に、ジアステレオマー誘導体を、付加されたキラル残基の開裂により純粋なエナンチオマーに変換することができる。その化合物のラセミ混合物は、当業界で公知であるキラル固定相を用いるクロマトグラフィー法によって直接分離することもできる。

【0200】

或いは、化合物の任意のエナンチオマーは、当該技術分野で公知の方法により、光学的に純粋な出発物質又は既知の立体配置の試薬を使用する立体選択的合成によって得ることができる。

【0201】

本明細書に記載の化合物の中にはオレフィン性二重結合を含むものがあり、別断の指定がない限り、E及びZの両方の幾何異性体を含むものとする。

【0202】

互変異体は、化合物の一つの原子からその化合物の別の原子への急速なプロトン移動を起こす化合物と定義される。本明細書に記載の化合物の中には、水素の結合点が異なる互変異体として存在するものがあり得る。そのような例としては、ケト-エノール互変異体として知られるケトンとそのエノール型があり得る。個々の互変異体だけでなく、それらの混合物も、式Iの化合物に包含される。

【0203】

一般式Iの化合物において、原子は、その天然の同位体存在度で存在してもよく、1個又は複数の原子の、同じ原子番号を有するが原子量又は質量数は自然界に圧倒的多数で見られる原子量又は質量数と異なる特定の同位体が人工的に富化されていてもよい。本発明は、構造式Iの化合物のあらゆる適当な同位体異型を包含していることを意図する。例えば、水素(H)の異なる同位体形態としては、プロチウム(^1H)、重水素(^2H)及びトリチウム(^3H)が挙げられる。プロチウムは、自然界に見られる圧倒的多数の水素同位体である。重水素を富化することにより、特定の治療上の利点、例えばイン・ビボ半減期の増大若しくは必要投薬量の低減がもたらされ得るか、又は生物学的試料の特性評価のための基準として有用な化合物がもたらされ得る。トリチウムは放射活性であることから、代謝若しくは速度論の研究におけるトレーサーとして有用な放射性標識化合物を提供することができる。構造式Iに包含される同位体富化された化合物は、必要以上に実験を行なうことなく、当業者によく知られた慣用的な手法により、又は本明細書のスキーム及び実施例に記載のものと同様の方法により、適切な同位体富化された試薬及び／又は中間体を用いて調製することができる。

【0204】

さらに、本発明の化合物の結晶形態の一部は多形体として存在する可能性があることから、それはも本発明に含まれるものとする。さらに、本発明の化合物の一部は、水又は一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成することができる。このような溶媒和物は本発明の範囲に包含される。

【0205】

エナンチオマー的に純粋な製剤として本発明の化合物を投与することが概して好ましい。ラセミ混合物は、多くの従来の方法のいずれかによって、それらの個々のエナンチオマーに分離することができる。これらの方法には、キラルクロマトグラフィー、キラル補助剤による誘導体化とそれに続くクロマトグラフィー若しくは結晶化による分離、及びジアステレオマー塩の分別結晶などがある。

【0206】

塩

本発明は、本明細書で使用される場合、本発明の化合物と言えば、薬学的に許容される塩、さらに遊離化合物又はその薬学的に許容される塩への前駆体として又は他の合成操作において使用する場合に薬学的に許容されない塩も含むものであることが理解されよう。

【0207】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。「薬学的に許容される塩」という用語は、無機又は有機塩基及び無機又は有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の塩基又は酸から調製される塩を指す。「薬学的に許容される塩」という用語に包含される塩基性化合物の塩は、一般に遊離塩基を適切な有機酸又は無機酸と反応させることによって調製される本発明の化合物の非毒性塩を指す。本発明の塩基性化合物の代表的な塩には、次のもの：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、2塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルスーアニル酸 (glycollylars-anilate)、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩、及び吉草酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物が酸性部分を有する場合、その適切な薬学的に許容される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、亜マンガ

ン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む無機塩基から誘導される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩である。薬学的に許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、一級、二級及び三級アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩などがある。

10

20

30

【0208】

さらに、カルボン酸 ($-COOH$) 又はアルコール基が本発明の化合物に存在する場合、メチル、エチル又はピバロイルオキシメチルなどのカルボン酸誘導体の薬学的に許容されるエステル、又はO-アセチル、O-ピバロイル、O-ベンゾイル及びO-アミノアシルなどのアルコールのアシル誘導体も用いることができる。徐放製剤又はプロドラッグ製剤として使用するための溶解度又は加水分解特性を変えるための当業界で公知のエステル基及びアシル基などがある。

【0209】

「プロドラッグ」という用語は、例えば血液中の加水分解によってイン・ビボで親化合物に急速に変換される化合物、例えば式Iのプロドラッグの式Iの化合物への又はその塩への変換を意味する。詳細な説明が、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で提供されており、これらはいずれも参照により本明細書に組み込まれる。本発明には、本発明の新規化合物のプロドラッグが含まれる。本発明にはやはり、本発明の化合物の溶媒和物、特に水和物も含まれる。

40

50

【0210】

用途

本発明の化合物は、NOD様受容体タンパク質3（NLPR3）の強力な阻害剤である。当該化合物及び薬学的に許容されるその塩は、NOD様受容体タンパク質3（NLPR3）の阻害が介在する疾患、障害、及び症状の治療に有効である可能性がある。

【0211】

本発明は、NLPR3の生殖細胞系列又は体細胞の非サイレント変異を有すると判定された対象者における、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患又は障害、代謝疾患、心血管疾患、線維性疾患又は線維症、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼科又は眼球疾患、皮膚疾患、リンパ疾患、リウマチ性疾患、移植片対宿主病、異痛症、又はNLPR3関連疾患などのNLPR3が介在する疾患、障害又は症状の治療又は予防に関する。

10

【0212】

NLPR3が介在する疾患、障害又は症状には、痛風、偽痛風、変形性関節症、家族性感冒自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児発症多臓器炎症性疾患、糖尿病、NASH、敗血症、加齢性黄斑変性、糖尿病性網膜症、肝線維症、腎線維症、アテローム性動脈硬化症、心不全、末梢動脈疾患、骨髄増殖性腫瘍、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、肺がん、結腸がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、心膜炎、心筋炎、子癇前症、皮膚筋炎、スチル病、若年性特発性関節炎、加齢性黄斑変性、糖尿病性網膜症、急性腎臓病、慢性腎臓病、又は稀な腎臓病などがあるが、これらに限定されるものではない。また、NOD様受容体タンパク質3（NLPR3）が介在する疾患、障害、又は症状には、痛風、偽痛風、CAPS、NASH、線維症、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、心不全、特発性心膜炎、心筋炎、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、がん、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び外傷性脳損傷などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0213】

本発明の1実施形態において、症状、疾患又は障害は、痛風、偽痛風、又は変形性関節症などの炎症性関節疾患である。

【0214】

別の実施形態において、クリオピリン関連自己炎症症候群は、家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、又は新生児発症多臓器炎症性疾患である。

30

【0215】

別の実施形態において、代謝性疾患は糖尿病である。

【0216】

別の実施形態において、肝疾患はNASHである。

【0217】

別の実施形態において、感染症は敗血症である。

【0218】

別の実施形態において、眼科疾患又は眼疾患は、加齢性黄斑変性症又は糖尿病性網膜症である。

40

【0219】

別の実施形態において、線維性疾患は肝線維症又は腎線維症である。

【0220】

一部の実施形態において、心血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、心不全、駆出率が保持された心不全、又は末梢動脈疾患である。

【0221】

別の実施形態において、がんは骨髄増殖性腫瘍、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、肺がん又は結腸がんである。

【0222】

50

本発明の別の実施形態において、中枢神経系の症状、疾患又は障害は、パーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、又は多発性硬化症である。

【0223】

別の実施形態において、皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎又は化膿性汗腺炎（HS）である。

【0224】

別の実施形態において、炎症性疾患は心膜炎又は心筋炎である。

【0225】

別の実施形態において、炎症性疾患は子癇前症である。

10

【0226】

別の実施形態において、リウマチ性疾患は皮膚筋炎、スチル病、又は若年性特発性関節炎である。

【0227】

別の実施形態において、眼疾患は加齢性黄斑変性症、又は糖尿病性網膜症である。

【0228】

別の実施形態において、腎臓病は、急性腎臓病、慢性腎臓病、又は稀な腎臓病である。

【0229】

これらの症状又は疾患の1以上は、治療を必要とする患者に、治療上有効量の本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することによって、治療、管理、予防、軽減、緩和、改善又は抑制することができる。

20

【0230】

本発明の化合物は、痛風、偽痛風、変形性関節症、家族性感冒自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児発症多臓器炎症性疾患、糖尿病、NASH、敗血症、加齢性黄斑変性、糖尿病性網膜症、肝線維症、腎線維症、アテローム性動脈硬化症、心不全、末梢動脈疾患、骨髄増殖性腫瘍、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、肺がん、結腸がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、心膜炎、心筋炎、子癇前症、皮膚筋炎、スチル病、若年性特発性関節炎、加齢性黄斑変性、糖尿病性網膜症、急性腎臓病、慢性腎臓病、又は稀な腎臓病など（これらに限定されるものではない）の、これらの症状、疾患又は障害の1以上を治療、予防、管理、緩和、改善又は制御するのに有用であり得る医薬品の製造にも使用され得る。本発明の化合物はまた、痛風、偽痛風、CAPS、NASH、線維症、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、心不全、特発性心膜炎、心筋炎、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、がん、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び外傷性脳損傷など（これらに限定されるものではない）の、これらの症状、疾患又は障害の1以上を治療、予防、管理、緩和、改善又は制御するのに有用であり得る医薬品の製造にも使用され得る。

30

【0231】

当該化合物の好ましい使用は、治療を必要とする患者に治療有効量を投与することにより、以下の疾患の1以上を治療するためのものであり得る。当該化合物は、これらの疾患の1以上を治療するための医薬品の製造に使用することができる；

40

- 1) 痛風、
- 2) 偽痛風、
- 3) クリオピリン関連周期性症候群、
- 4) 非アルコール性脂肪肝炎、
- 5) 線維症、
- 6) 変形性関節症、
- 7) 動脈硬化症、
- 8) アトピー性皮膚炎、
- 9) 化膿性汗腺炎、

50

10) アルツハイマー病、及び

11) パーキンソン病。

【0232】

NLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状の治療とは、その疾患、障害又は症状を有する対象者に本発明の化合物を投与することを指す。

【0233】

治療の一つの転帰は、NLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を軽減することであり得る。治療の別の転帰は、NLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を緩和することであり得る。治療の別の転帰は、NLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を改善することであり得る。治療の別の転帰は、NLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を抑制することであり得る。治療の別の転帰は、NLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を管理することであり得る。治療の別の転帰は、NLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を予防することであり得る。

10

【0234】

NLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状の予防とは、その疾患、障害又は症状のリスクがある対象者への本発明の化合物の投与を指す。予防の一つの転帰は、疾患、障害又は症状のリスクがある対象者におけるNLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を軽減することであり得る。予防の別の転帰は、疾患、障害又は症状のリスクがある対象者におけるNLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を抑制することであり得る。予防の別の転帰は、疾患、障害又は症状のリスクがある対象者におけるNLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を改善することであり得る。予防の別の転帰は、疾患、障害又は症状のリスクがある対象者におけるNLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を緩和することであり得る。予防の別の転帰は、疾患、障害又は症状のリスクがある対象者におけるNLP R 3又はNLP R 3インフラマソーム経路が介在する疾患、障害又は症状を管理することであり得る。

20

【0235】

化合物の「投与」及び又は「投与する」という用語は、本発明の化合物又は本発明の化合物のプロドラッグを、処置を必要とする個体又は哺乳動物に提供することを意味すると理解されるべきである。

30

【0236】

本発明の治療法を実施するための構造式Iの化合物の投与は、治療又は予防を必要とする哺乳動物に有効量の構造式Iの化合物を投与することによって行われる。本発明の方法による予防投与の必要性は、既知のリスク要因を使用して決定される。個々の化合物の有効量は、最終分析において、患者を担当する医師又は獣医によって決定されるが、治療すべき正確な疾患、患者が患っている疾患及び他の疾患若しくは症状の重度、患者が同時に必要とする可能性のある他の薬剤及び治療の選択される投与経路、及び医師の判断での他の要因などの要因によって決まる。

40

【0237】

これらの疾患又は障害における本発明の化合物の有用性は、文献で既に報告されている動物疾患モデルにおいて実証される可能性がある。

【0238】

投与及び用量範囲

有効用量の本発明の化合物を哺乳動物、特にヒトに投与するために、任意の好適な投与経路を使用することができる。例えば、経口、静脈、注入、皮下、経皮、筋肉、皮内、経粘膜、粘膜内、直腸、局所、非経口、眼、肺、経鼻などの投与を用いることができる。剤形には、錠剤、トローチ、分散剤、懸濁液、液剤、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾ

50

ルなどがある。好ましくは、本発明の化合物は、経口投与される。

【0239】

NLRP3の阻害を必要とする障害、疾患及び／又は症状の治療又は予防において、好適な用量レベルは通常、約0.0001～500mg/kg患者体重/日であり、それは単回投与又は複数回投与で投与することができる。別の実施形態において、好適な用量レベルは、約0.001～約250mg/kg/日であることができる。別の実施形態において、好適な用量レベルは、約0.01～約250mg/kg/日であることができる。別の実施形態において、好適な用量レベルは、約0.1～約100mg/kg/日であることができる。別の実施形態において、好適な用量レベルは、約0.05～100mg/kg/日であることができる。別の実施形態において、好適な用量レベルは、約0.1～50mg/kg/日であることができる。別の実施形態において、好適な用量レベルは、約0.05～0.5mg/kg/日であることができる。別の実施形態において、好適な用量レベルは、約0.5～5mg/kg/日であることができる。別の実施形態において、好適な用量レベルは、約5～50mg/kg/日であることができる。経口投与の場合、当該組成物は、好ましくは、治療される患者に対する投与量の症状的調節のために、有効成分0.01～1000mg、特に有効成分0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.25、0.5、0.75、1.0、2.5、5.0、7.5、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び1000.0mgを含む錠剤の形態で提供される。当該化合物は、1日1～8回、好ましくは1日1～4回、より好ましくは1日1回若しくは2回、さらに好ましくは1日1回の投与法で投与することができる。この投与法を調節して、最適な治療反応が得られるようにすることができる。

10

20

【0240】

しかしながら、特定の患者についての特定の用量レベル及び投与回数は変動し得るものであり、使用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与の方法及び時刻、排泄速度、併用薬剤、特定の症状の重度、及び治療を受ける宿主などの多様な要素によって決まることが理解されるであろう。

【0241】

本発明の化合物は、(a)化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び(b)薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に使用することができる。本発明の化合物は、本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩が唯一の有効成分である医薬組成物で使用する事ができる。本発明の化合物はまた、1以上の他の有効医薬成分を含む医薬組成物にも使用することができる。

30

【0242】

医薬組成物における「組成物」という用語は、有効成分と、担体を構成する不活性成分とを含む製品、並びに、2以上の成分の組み合わせ、複合化又は凝集、又は1以上の成分の解離、又は1以上の成分の他の種類の反応又は相互作用から直接的又は間接的に生じるあらゆる製品を包含するものである。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを混合することによって製造されるあらゆる組成物を包含する。

40

【0243】

本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患又は症状の治療又は改善にも有用である可能性がある他薬剤と組み合わせて使用してもよい。このような他薬剤は、本発明の化合物と同時に又は順次に、通常使用される経路及び量で投与することができる。慢性炎症症状を患う患者の治療では、複数の薬剤を投与することができる。本発明の化合物は、一般に、これらの症状のために既に1以上の他薬剤を服用している患者に投与してもよい。多くの場合、当該化合物は、患者の疼痛が治療に十分に反応しない場合に、既に1以上の抗疼痛化合物で治療されている患者に投与される。

50

【0244】

併用療法には、本発明の化合物と1以上の他薬剤とを異なる重複スケジュールで投与する療法も含まれる。1以上の他の有効成分と併用する場合、本発明の化合物及び他の有効成分は、それぞれ単独で使用する場合より低い用量で使用することも想定される。したがって、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1以上の他の有効成分を含むものも含まれる。

【0245】

本発明の化合物と併用投与され、別々に又は同じ医薬組成物で投与され得る他の有効成分の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されるものではない；

- (i) 抗脂肪変性剤；
- (ii) 抗炎症剤；
- (iii) 免疫腫瘍薬；
- (iv) 脂質低下剤；
- (v) コレステロール低下剤；
- (vi) SGLT2阻害剤を含む血糖降下剤；
- (vii) 抗血管新生剤；
- (viii) 非ステロイド性抗炎症薬（「NSAID」）；
- (ix) アセチルサリチル酸薬（ASA）、例えばアスピリン、パラセタモール；
- (x) 再生療法治療；
- (xi) 抗PD1阻害剤及び抗PDL1阻害剤を含むチェックポイント阻害剤；
- (xii) 化学療法手順；
- (xiii) 放射線療法；
- (xiv) 外科手術；
- (xv) 尿酸値低下療法；
- (xvi) 同化薬及び軟骨再生療法；
- (xvii) 抗線維化剤；
- (xviii) JAK阻害剤；
- (xix) TNF- α 阻害剤；
- (xx) 降圧剤；及び
- (xxi) STING／cGAS拮抗薬

その薬学的に許容される塩。

【0246】

本発明の別の実施形態において、当該医薬組成物は、

- 1) 請求項1の化合物又は薬学的に許容されるその塩；
- 2) 下記の群：

- (i) 抗脂肪変性剤；
- (ii) 抗炎症剤；
- (iii) 免疫腫瘍薬；
- (iv) 脂質低下剤；
- (v) コレステロール低下剤；
- (vi) SGLT2阻害剤を含む血糖降下剤；
- (vii) 抗血管新生剤；
- (viii) 非ステロイド性抗炎症薬（「NSAID」）；
- (ix) アセチルサリチル酸薬（ASA）、例えばアスピリン、パラセタモール；
- (x) 再生療法治療；
- (xi) 抗PD1阻害剤及び抗PDL1阻害剤を含むチェックポイント阻害剤；
- (xii) 化学療法手順；
- (xiii) 放射線療法；
- (xiv) 外科手術；
- (xv) 尿酸値低下療法；

(x v i) 同化薬及び軟骨再生療法；
(x v i i) 抗線維化剤；
(x v i i i) J A K 阻害剤；
(x i x) T N F - A 阻害剤；
(x x) 降圧剤；
(x x i) S T I N G / c G A S 拮抗薬；及び

その薬学的に許容される塩

から選択される1以上の化合物又は薬学的に許容されるその塩；及び

3) 薬学的に許容される担体

を含む。

10

【0247】

本発明の化合物と組み合わせて使用される具体的な化合物としては、抗脂肪変性剤（D G A T 2 阻害剤などがあるがこれに限定されない）などがある。

【0248】

適切な抗炎症剤には、T N F α 阻害剤、J A K 阻害剤及びN S A I D などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0249】

適切な脂質低下剤には、スタチン類やP C S K 9 などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0250】

20

適切な免疫腫瘍薬には、P D - L 1 阻害剤、P D - 1 阻害剤、S T I N G 拮抗薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0251】

適切な血糖降下剤には、インスリン、S G L T 2 阻害剤、メトホルミン、G L P 1 作動薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0252】

適切な抗新生血管治療薬には、抗V E G - F 治療薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0253】

適切なN S A I D S 又は非ステロイド系抗炎症薬には、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフィン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダク及びトルメチンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0254】

適切な鎮痛剤には、アセトアミノフェンやデュロキセチンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0255】

上記組み合わせには、本発明の化合物と、一つの他の活性化合物だけでなく、2以上の他の活性化合物との組み合わせも含まれる。非限定的な例としては、抗脂肪変性剤、抗炎症剤、脂質低下剤、抗線維症剤、免疫腫瘍剤、グルコース低下剤及び抗新生血管剤、N S A I D （非ステロイド系抗炎症薬）、及び鎮痛剤から選択される2以上の活性化合物と化合物との組み合わせなどがある。

40

【0256】

本発明はまた、N L R P 3 が介在する疾患、障害又は症状の治療又は予防方法であって、そのような処置を必要とする患者又はN L R P 3 介在疾患を発症するリスクがある患者に、治療上有効量のN L R P 3 阻害剤及びある量の1以上の有効成分を、それらが一緒になって効果的な緩和をもたらすように投与することを含む。

【0257】

本発明のさらなる態様において、N L R P 3 阻害剤及び1以上の有効成分を、少なくと

50

も一つの薬学的に許容される担体又は賦形剤とともに含む医薬組成物が提供される。

【0258】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、NLRP3が介在する疾患、障害又は症状の治療又は予防のための医薬品の製造のためのNLRP3阻害剤及び1以上の有効成分の使用が提供される。したがって、本発明のさらなる又は代替の態様において、NLRP3が介在する疾患、障害又は症状の治療又は予防で同時、別個又は順次で使用するための組み合わせ製剤としてNLRP3阻害剤及び1以上の有効成分を含む製品が提供される。このような組み合わせ製剤は、例えばツインパックの形態であってもよい。

【0259】

心臓代謝疾患、神経変性疾患及び炎症性関節疾患、線維症、がんの治療又は予防のために、本発明の化合物qを、その疾患、障害又は症状を治療するのに有効な別の医薬品と併用できることが理解されるであろう。

10

【0260】

本発明はまた、慢性炎症症状の治療又は予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に、ある量の本発明の化合物と、その障害、疾患又は症状に対処するのに有効なある量の他の医薬品とを投与し、それらが一緒になって効果的な緩和をもたらすことを含む方法を提供する。

【0261】

本発明はまた、慢性炎症症状の治療又は予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に、ある量の本発明の化合物と、その特定の症状、障害又は疾患の治療に有用なある量の他の医薬品を投与することで、それらが一緒になって効果的な緩和をもたらすことを含む方法を提供する。

20

【0262】

「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師、又はその他の臨床関係者が求めている、治療される疾患の症状の緩和を含む、細胞、組織、系、動物、又はヒトの生理的反応又は医学的反応を引き起こす構造式Iの化合物の量を意味する。本発明の新規な治療方法は、当業者に知られている障害を対象としている。「哺乳動物」という用語には、ヒト、及びイヌ及びネコなどのペット動物が含まれる。

【0263】

式Iの化合物と第2の有効成分の重量比は変動し得るものであり、各成分の有効用量によって決まる。一般に、それぞれの有効用量が使用される。したがって、たとえば、式Iの化合物を抗脂肪変性剤と組み合わせる場合、式Iの化合物の重量比は、一般に約1000:1～約1:1000の範囲であり、好ましくは約200:1～約1:200の範囲である。式Iの化合物と他の有効成分の組み合わせも、一般に上記の範囲内であるが、各場合において、各有効成分の有効用量が使用されるべきである。

30

【0264】

合成方法

以下の反応図式及び実施例は、本発明に記載の構造式Iの化合物の合成に使用できる方法を示している。これらの反応図式及び実施例は、本発明を説明するために提供されており、いかなる形でも本発明を制限するものとして解釈されるべきではない。別断の断りがない限り、すべての置換基は上記の定義のとおりである。有機合成の文献で知られている合成変換に基づくいくつかの戦略を、構造式Iの化合物の製造に使用することができる。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定義される。化合物名は、ChemDrawバージョン21.0.0.28で生成された。

40

【0265】

装置

逆相クロマトグラフィーは、次のもの：Phenomenex Synergi C18 (250mm×30mm×4ミクロン)、Phenomenex Luna C18 (250mm×21mm×5ミクロン)、Agilent Zorbax Bonus-RP (150mm×21mm×5ミクロン)、Waters X-Select CSH

50

C18 (150 mm×19 mm×5 ミクロン) から選択されるカラムを搭載した Waters 150 で実行した。条件には、高 pH (0.1 体積% NH₄OH を含む 0% から 100% アセトニトリル/水溶液) または低 pH (0.1 体積% TFA またはギ酸を含む 0% から 100% アセトニトリル/水溶液) が含まれ、いくつかの実施例で示されている。SFC キラル分割は、次の条件: キラル法 A: ColumnTek EnantioCel A5-5 カラム、20% EtOH/CO₂; キラル法 B: ChiralPak ID カラム、35% MeOH/CO₂; キラル法 C: OJ-H カラム、20% iPrOH/CO₂; キラル法 D: ChiralPak ID カラム、5-60% MeOH/CO₂; キラル法 E: Daicel Chiralpak AD カラム、25% iPrOH/CO₂; キラル法 F: ChiralPak ID カラム、30% MeOH/CO₂; キラル法 G: ChiralPak IB-N カラム、15% MeOH/CO₂ を使用して、Waters Thar 80 SFC または Berger MG II 分取 SFC システムで実行した。【0266】

10

LC/MS 測定は、DAD 及び QDa MS 検出器を搭載した Waters ACQUITY UPLC で、次の条件: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 mm 2.1×50 mm カラム sing mobile phase containing A: 0.1% TFA 水溶液及び B: 0.1% TFA/アセトニトリルを使用し、流量 0.5 mL/分にて 2.0 分かけて 10% B から 90% B までの勾配、90% B で 0.4 分間保持を使用して実施した。プロトン又は ¹H NMR は、別断の指定がない限り、標準的な分析技術に従って、5 mm Probe を備えた Bruker 500 MHz NEO NMR 分光計を使用して取得し、スペクトル分析の結果を報告している。化学シフト (δ) 値は、デルタ (δ) 単位、百万分率 (ppm) で報告されている。¹H NMR スペクトラムの化学シフトは、残留非重水素化溶媒のシグナルを基準として提供される (CDCl₃ は δ 7.26 ppm を基準とし; DMSO-d₆ は δ 2.50 ppm を基準とし; CD₃OD は δ 3.31 ppm を基準とする)。多重度は次の略語: s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、dd = 二重線の二重線、m = 多重線又は非等価共鳴の重なり、で報告される。結合定数 (J) はヘルツ (Hz) で報告される。【0267】

20

キラル SFC を使用して化合物のジアステレオマー混合物又はエナンチオマー混合物を分離する一般的な分取条件は次のとおりである。【表 1】

30

【表 1】

キラルカラム	固定相	方法	キラルカラム	固定相	方法
ColumnTek EnantioCel A5-5	20% EtOH/CO ₂	A	Daicel Chiralpak AD	25% iPrOH/CO ₂	E
ChiralPak ID	35% MeOH/CO ₂	B	ChiralPak ID	30% MeOH/CO ₂	F
OJ-H	20% iPrOH/CO ₂	C	ChiralPak IB-N	15% MeOH/CO ₂	G
ChiralPak ID	5-60% MeOH/CO ₂	D			

40

【0268】

略称:

分子内の「*」は立体中心を示す。Ac はアセチルである。OAc はアセテートである。AcOH は酢酸である。aq. は水溶液である。B₂pin₂ はビス (ピナコラト) ジボロンである。BPiNEs はボロン酸ピナコールエステルである。Boc または boc は tert-ブトキシカルボニルである。br は広いである。Bu または nBu は n-ブチルである。Bz はベンゾイルである。°C は摂氏である。Calc'd は計算値である。CDI は 1, 1'-カルボニルジイミダゾールである。□ は化学シフトである。d は二重線である。conc. は濃縮物である。DFMS はビス ((ジフルオロメチル) スルフィニル) オキシ) 亜鉛である。DIC は N, N'-ジイソプロピルカルボジイミドである

50

。D A S Tはジエチルアミノ硫黄三フッ化物である。D C Eはジクロロエタンである。D C Mはジクロロメタンである。d dは二重線の二重線である。d q dは二重線の四重線の二重線である。D E Aはジエタノールアミンである。D I E AはN, N-ジイソプロピルエチルアミンである。D M Aはジメチルアセトアミドである。D M Eはジメトキシエタンである。D M Fはジメチルホルムアミドである。D M S Oはジメチルスルホキシドである。d t b b p yは4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ジピリジルである。d p p fは1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンである。E D Cは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドである。E S Iはエレクトロスプレーイオン化である。E tはエチルである。E t₂Oはジエチルエーテルである。E t O A cは酢酸エチルである。E t O Hはエタノールである。e q u i vは当量である。gはグラムである。h又はh r (s)は時間である。H O A tは1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールである。H P L Cは高性能液体クロマトグラフィーである。H zはヘルツである。i P rはイソプロピルである。i P r O H又はI P Aはイソプロピルアルコールである。i P r M g C lはイソプロピルマグネシウムクロリドである。は結合定数である。Lはリットルである。L A Hは水素化アルミニウムリチウムである。L Cは液体クロマトグラフィーである。L C M Sは液体クロマトグラフィー/質量分析である。L R M Sは低分解能質量分析である。mは多重線である。Mはモル濃度である。M eはメチルである。M e O Hはメタノールである。M e C Nはアセトニトリルである。m gはミリグラムである。m i nは分である。m Lはミリリットルである。m Mはミリモル濃度である。m m o lはミリモルである。M H zはメガヘルツである。□ Lはマイクロリットルである。M Sは質量分析である。n Mはナノモル濃度である。N H P IはN-ヒドロキシフタルイミドである。N a H M D Sはビス(トリメチルシリル)アミドナトリウムである。N H₄ O A Cは酢酸アンモニウムである。N M Oは4-メチルモルホリンN-オキサイドである。N M PはN-メチルピロリドンである。P C Cはクロロクロム酸ピリジニウムである。P d / Cは炭素担持パラジウムである。P d (D P P F) C l₂は[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)である。P d (P P h₃)₄はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。P d (t B u₃ P)₂はビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)-パラジウム(0)である。P Eは石油エーテルである。P Gは保護基である。p hはフェニルである。P rはプロピルである。p r e pは分取である。qは四重線である。r a cはラセミ混合物である。r t又はR Tは室温である。sは一重線である。s a t.又はs a t dは飽和である。S F Cは超臨界流体クロマトグラフィーである。S n A rは求核芳香族置換である。tは三重線である; T B H Pはtert-ブチルヒドロペルオキシドである。t B uはtert-ブチルである。t B u O Hはtert-ブチルアルコールである。t e r tは三級である。T B A Fはフッ化テトラブチルアンモニウムである。T E Aはトリエチルアミンである。T F Aはトリフルオロ酢酸である。T H Fはテトラヒドロフランである。T i (O E t)₄はチタン(IV)エトキシドである。T i (O i P r)₄はチタン(IV)イソプロポキシドである。T L Cは薄層クロマトグラフィーである。T M H Dは2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオンである。T M S-D i a z o m e t h a n eはトリメチルシリル-ジアゾメタンである。t tは三重線の三重線である。X P h o s P d G 3は(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(I I)メタンスルホネートである。U Vは紫外線である。

10

20

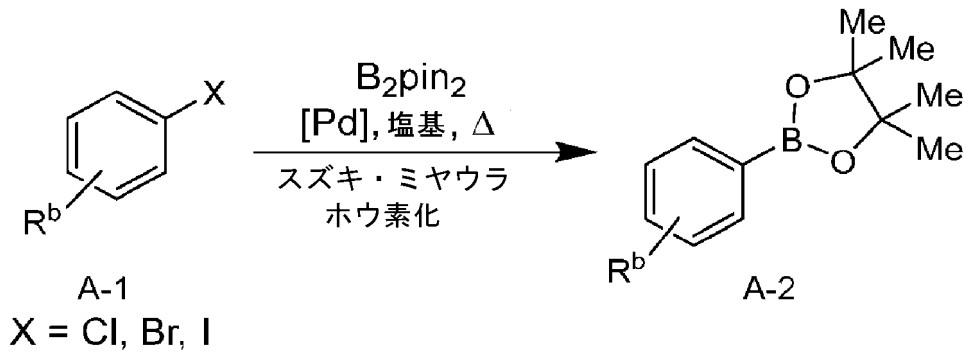
30

40

【0269】

図式A

【化 1 5】



10

【0 2 7 0】

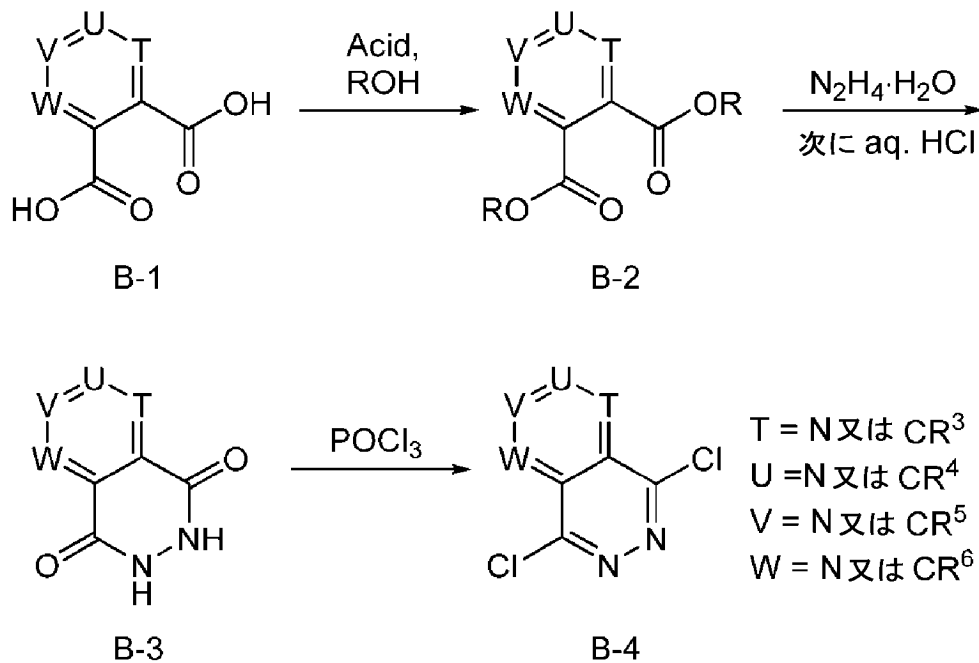
図式 A は、A-1 などのアリールハロゲン化物 (Cl、Br、又は I) から A-2 などのアリール及びヘテロアリールポロネートの合成を示している。アリールポロネート A-2 は、適切な塩基の存在下で、A-1 などのアリールハロゲン化物の B_2pin_2 をパラジウム触媒スズキ・ミヤウラ・ホウ素化によって製造される。

【0 2 7 1】

図式 B

【化 1 6】

20



30

【0 2 7 2】

40

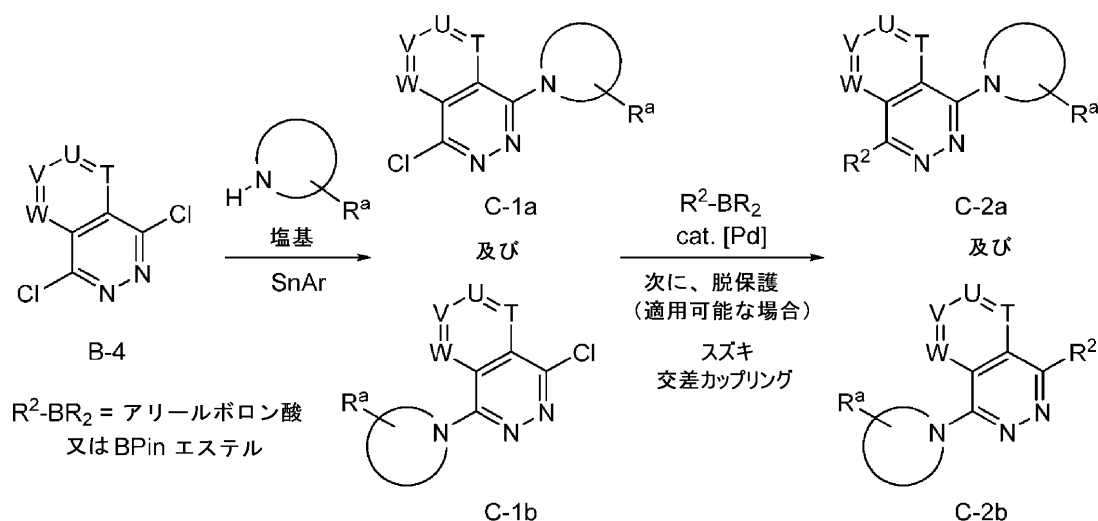
図式 B は、式 B-4 のフタラジン誘導体の製造のための合成手順を示している。式 B-1 のヘテロアリール二酸を、適切なアルコール溶媒 (ROH)、たとえば MeOH 中で、酸、たとえば H_2SO_4 で処理すると、式 B-2 のジエステルが得られる。式 B-2 のジエステルをヒドラジンと縮合させ、続いて HCl 水溶液で処理して、式 B-3 のピリダジン-1,4-ジオンを得た。ピリダジン-1,4-ジオン B-3 を適切な脱オキシ塩素化試薬 ($POCl_3$ など) と反応させることで、式 B-4 のジクロロフタラジン誘導体を得る。

【0 2 7 3】

図式 C

50

【化 17】



10

【0274】

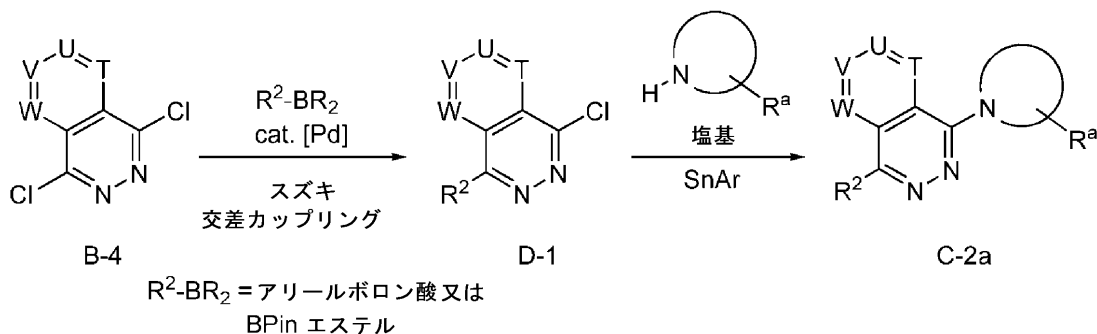
図式 C は、式 B-4 の前駆体から C-2a や C-2b などのフタラジン誘導体を製造するための合成手順を示している。K₂CO₃ などの塩基存在下で各種二級アミンを使用して、求核芳香族置換 (SnAr) が進行し、式 C-1a 及び C-1b の三級アミンが得られる。アリールボロン酸などの適切なアリール求核剤とパラジウム触媒を使用した交差カップリングによりビアリール生成物を得て、適用可能な場合は、イン・サイツで脱保護して、式 C-2a 及び C-2b の化合物を得る。位置異性体が存在する場合は、それらを、好ましくは逆相 HPLC 又は SFC を使用するクロマトグラフィーで分離する。

20

【0275】

図式 D

【化 18】



30

【0276】

図式 D は、式 B-4 の前駆体から C-2a などのフタラジン誘導体を製造するための合成手順を示している。アリールボロン酸などの適切なアリール求核剤とパラジウム触媒を使用したスズキ交差カップリングにより、式 D-1 のビアリール生成物を得る。位置異性体が存在する場合は、それらは好ましくはシリカゲルクロマトグラフィーを使用してクロマトグラフィー的に分離する。その後、K₂CO₃ などの塩基の存在下で各種二級アミンを用いて求核芳香族置換反応 (SnAr) を行って、式 C-2a の三級アミンを生成する。

40

【0277】

図式 E

50

$\text{D-1} \xrightarrow[\text{cat. [Ni]}]{\text{X-R}^1} \text{E-1}$

$\text{R}_1 = 2^\circ \text{アルキル}$
 $\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{CO}_2\text{NHPIエステル}$

$\text{D-1} \xrightarrow[\text{スズキ 交叉カップリング}]{\text{R}_2\text{B}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^a, \text{cat. [Pd]}} \text{F-1} \xrightarrow[\text{PhSiH}_3]{\text{O}_2, \text{cat. [Mn]}} \text{F-2}$

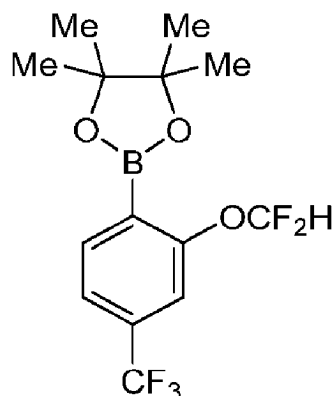
$\text{BR}_2 = \text{ボロン酸又はBPin エステル}$

$(\text{RSO}_2)_2\text{Zn}$,
 TBHP
 $\text{R} = \text{アルキル基}$

G-1
 G-2a
 G-2b

50

2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
 【化22】



10

1-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (Enamine、60 mg、0.2 mmol) の1,4-ジオキサン (1.0 mL) 中溶液に、 B_2pin_2 (56 mg、0.22 mmol)、KOAc (60 mg、0.6 mmol) 及び $PdCl_2(dppf)$ (15 mg、0.2 mmol) を加えた。混合物を N_2 で脱気し、105℃で12時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。得られた粗混合物を、それ以上精製せずに次に用いた。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.26-6.82 (t, $J = 74.4$ Hz, 1H), 1.37 ppm (s, 12H).

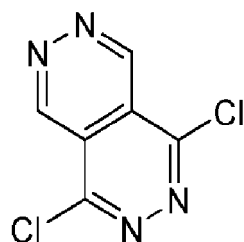
20

【0284】

中間体2

1,4-ジクロロピリダジノ[4,5-d]ピリダジン

【化23】



30

段階1：ジメチルピリダジン-4,5-ジカルボキシレート：ピリダジン-4,5-ジカルボン酸 (Combi-Blocks、2.0 g、11.9 mmol) の MeOH (40 mL) 中溶液を濃 H_2SO_4 (0.64 mL、11.9 mmol) で処理した。混合物を48時間加熱還流し、次に冷却して室温とし、 H_2O と EtOAc との間で分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc：ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LCMS $[M+H]^+ = 197.1$ (計算値：197.1)。

40

【0285】

段階2：2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-d]ピリダジン-1,4-ジオン：ジメチルピリダジン-4,5-ジカルボキシレート (578 mg、2.95 mmol) の MeOH (7.3 mL) 中溶液を、室温でヒドラジン水和物 (0.44 mL、8.84 mmol) によって処理し、次に高攪拌下に1時間加熱還流した。混合物を冷却して室温とし、濾過した。濾過した固体を、 H_2O (9 mL) の入ったバイアルに移し、加熱して85℃とし、次に、混合物を濃 HCl 水溶液で酸性化して pH 3 とした。20分間攪拌した。混

50

合物を冷却して室温とし、濾過し、得られた固体を真空乾燥して、標題化合物を得た。LCMS $[M+H]^+ = 165.0$ (計算値: 165.0)。

【0286】

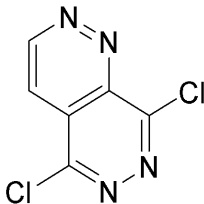
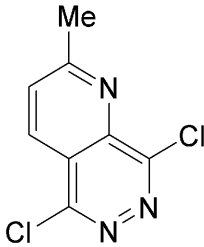
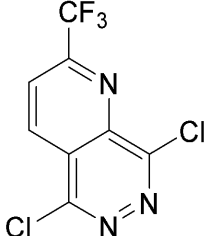
段階3: 1,4-ジクロロピリダジノ[4,5-d]ピリダジン: 2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-d]ピリダジン-1,4-ジオン (100mg、0.61mmol) 及び PCl_5 (Sigma Aldrich、254mg、1.22mmol) の $POCl_3$ (Sigma Aldrich、1.4mL、15.2mmol) 中溶液を、加熱して 110℃として終夜経過させた。混合物を冷却して室温とし、氷に投入した。懸濁液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で pH 7 に調節し、次に、EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (2回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LCMS $[M+H]^+ = 201.0$ (計算値: 201.0)。

10

【0287】

表1. 適切な出発材料を用い、中間体2について記載の手順と同様の手順を用いて、下記化合物を製造した。

【表2】

中間体	構造	名称	LCMS $[M+H]^+$
3		5,8-ジクロロピリダジノ[4,5-c]ピリダジン	計算値:201.0、実測値:201.0
4		5,8-ジクロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリダジン	計算値:214.0、実測値:213.9
5		5,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリダジン	計算値:268.0、実測値:267.9

20

30

【0288】

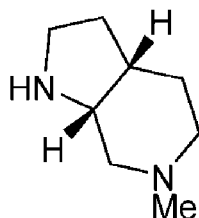
40

中間体6

(3aR, 7aR) - 6-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

50

【化 2 4】



段階 1 : tert-ブチル (3 a S , 7 a R) - オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c]
ピリジン - 1 - カルボキシレート : ラセミ体 tert-ブチル (シス) - オクタヒド
 ロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート (Synthonix
 、 15 g、66.3 mmol) をキラル SFC (方法 A) によって分離して、相当するエ
 ナンチオマーを得た。ピーク 1 : tert-ブチル (3 a R , 7 a S) - オクタヒドロ -
 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート (6.8 g、30.0 mm
 ol)、及びピーク 2 : tert-ブチル (3 a S , 7 a R) - オクタヒドロ - 1 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート (5.7 g、25.2 mmol)。
 【0289】

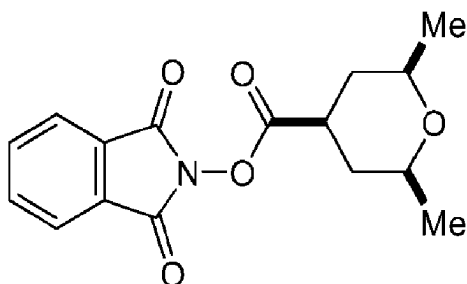
段階 2 : tert-ブチル (3 a S , 7 a R) - 6 - メチルオクタヒドロ - 1 H - ピロロ
[2 , 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート : tert-ブチル (3 a S , 7 a R)
 - オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート (1 g、
 4.42 mmol) の MeOH (8.8 mL) 中溶液に 0 °C で、37 % ホルムアルデヒド
 水溶液 (1.65 mL、22.1 mmol) 及び NaBH₃CN (0.56 g、8.84
 mmol) を加えた。混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去
 し、標題化合物を含む粗残留物を次の段階で直接用いた。LCMS [M+H]⁺ = 241
 .1 (計算値 : 241.2)。
 【0290】

段階 3 : (3 a R , 7 a R) - 6 - メチルオクタヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c]
ピリジン : HCl (4 M 1 , 4 - ジオキサン中溶液、5.5 mL、22.0 mmol) を
、粗 tert-ブチル (3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [
2 , 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート (1.06 g、4.4 mmol) の 1 , 4
- ジオキサン (6 mL) 及び MeOH (3 mL) 中溶液に加えた。混合物を室温で終夜攪
拌した。溶媒を減圧下に除去し、標題化合物を含む粗残留物を次の段階で直接用いた。L
CMS [M+H]⁺ = 141.1 (計算値 : 141.1)。
 【0291】

中間体 7

シス - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル 2 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H
 - ピラン - 4 - カルボキシレート

【化 2 5】



シス - 2 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 (Enamine
 e、100 mg、0.63 mmol)、N-ヒドロキシフタルアミド (113 mg、0.

7 mmol)、及びDMAP (3.9 mg、0.03 mmol)をDCM (3.1 mL)に懸濁させた。DICのストック溶液 (1 M DCM中溶液、0.7 mL、0.7 mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を減圧下に除去し、粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。

【0292】

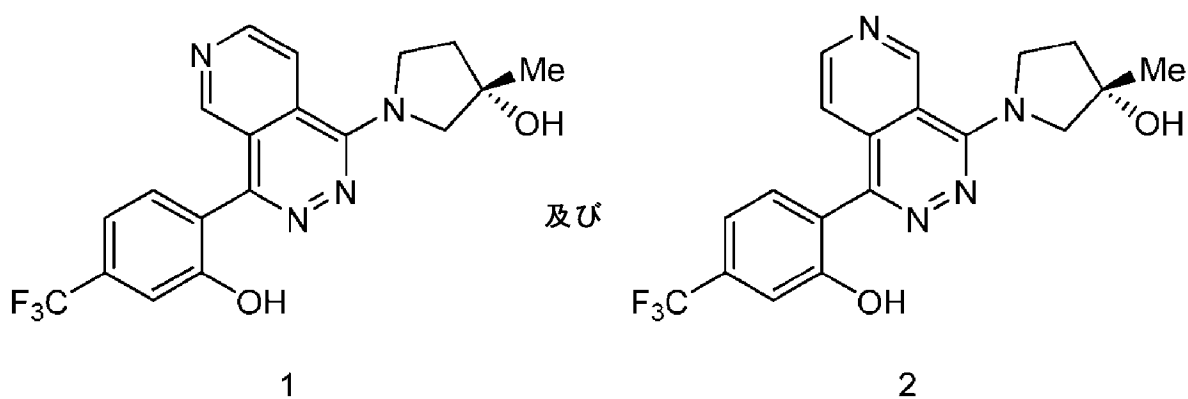
実施例1及び2

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (実施例1)

10

;及び
(S)-1-(1-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]-ピリダジン-4-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (実施例2)

【化26】



20

段階1: (S)-1-(4-クロロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール及び(S)-1-(1-クロロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール: 1,4-ジクロロピリド[3,4-d]ピリダジン (Ambeed、300 mg、1.5 mmol)、K₂CO₃ (415 mg、3.0 mmol)、及び(S)-3-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩 (PharmaBlock、206 mg、1.5 mmol)をNMP (6 mL)に懸濁させた。混合物を加熱して80℃として終夜経過させた。次に、反応液を冷却して室温とし、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。位置異性体の混合物として標題化合物を含む粗残留物を次の段階で直接用いた。LCMS [M+H]⁺=265.0 (計算値: 265.1)。

30

【0293】

段階2: (S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール及び(S)-1-(1-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール: 位置異性体の混合物 (S)-1-(4-クロロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール及び(S)-1-(1-クロロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (555 mg、2.10 mmol)、(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (PharmaBlock、734 mg、3.56 mmol)、及びXPhos Pd G3 (Sigma、177 mg、0.21 mmol)を、1,4-ジオキサン (10 mL)及びK₃PO₄のストック溶液 (3 M水溶液、1.54 mL、4.61 mmol)に懸濁させた。A

40

50

r を 10 分間吹き込むことで混合物を脱気し、次に密閉し、攪拌下に加熱して 100℃として 3 時間経過させた。冷却して室温とした後、粗混合物をシリカゲル上にドライで載せ、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を位置異性体の混合物として得た。位置異性体をキラル SFC (方法 B) によって分離した。先に溶出する位置異性体を得た (実施例 1)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 391.0 (計算値: 391.1)。後で溶出する位置異性体を得た (実施例 2)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 4.19 (td, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 391.0 (計算値: 391.1)。

10

【0294】

表 2. 適切な出発材料を用い、実施例 1 及び 2 について記載の手順と同様の手順を用いて、下記化合物を製造した。位置異性体 (存在する場合) を、段階 1 後のシリカゲルクロマトグラフィー又は段階 2 後の逆相 HPLC によって分離した。

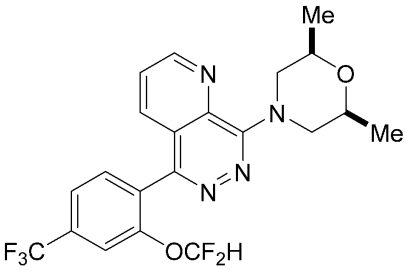
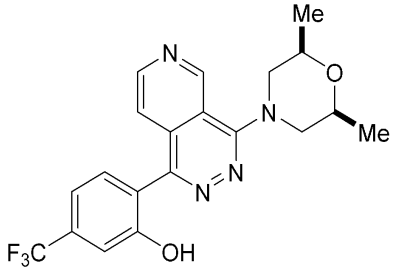
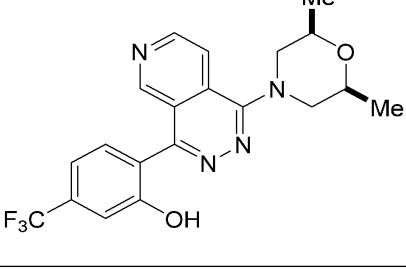
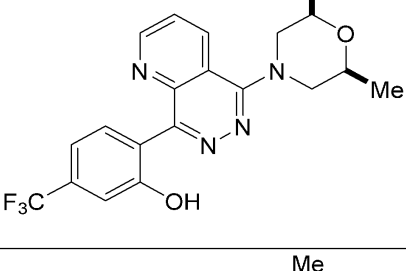
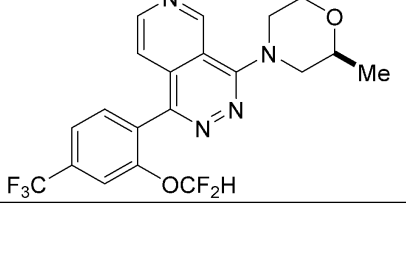
20

30

40

50

【表 3】

実施例	構造	名称	LCMS[M+H] ⁺
3		(シス)-4-(5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルモルホリン	計算 値:455.2 、実測 値:455.2
4		2-(4-((シス)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算 値:405.2 、実測 値:405.3
5		2-(1-((シス)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算 値:405.2 、実測 値:405.3
6		2-(5-((シス)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算 値:405.2 、実測 値:405.3
7		(シス)-4-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-2,6-ジメチルモルホリン	計算 値:455.2 、実測 値:455.2

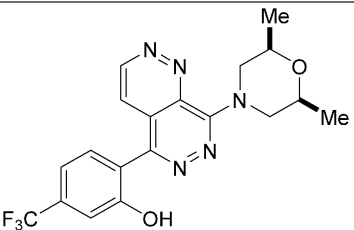
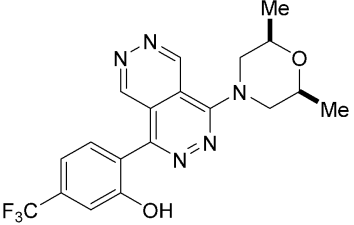
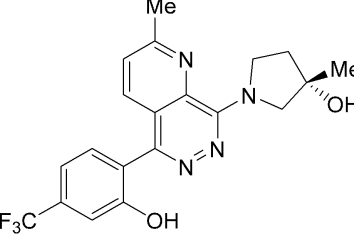
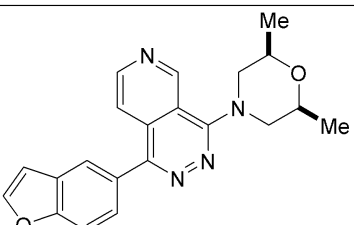
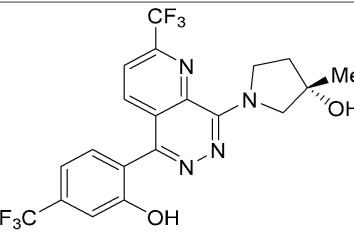
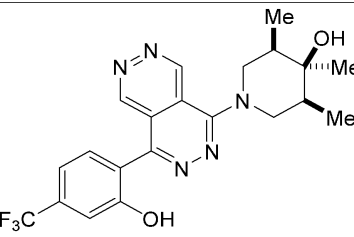
10

20

30

40

50

8		2-(8-((シス)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリダジノ[4,5-c]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:406.2 、実測値:406.0
9		2-(4-((シス)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリダジノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:406.2 、実測値:406.6
10		(S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルピロリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール	計算値:405.2 、実測値:405.2
11		(シス)-4-(1-(ベンゾフラン-5-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-2,6-ジメチルモルホリン	計算値:361.2 、実測値:361.2
12		(S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピロリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール	計算値:459.1 、実測値:459.0
13		(3S,4s,5R)-1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-4-オール	計算値:434.2 、実測値:434.1

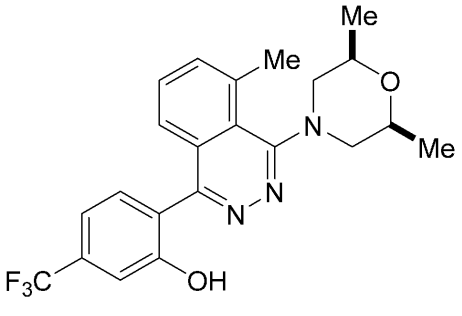
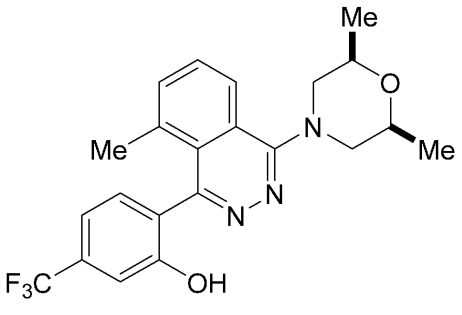
10

20

30

40

50

14		2-(4-((シス)-2,6-ジメチルモルホリ ノ)-5-メチルフタラジン-1-イ ル)-5-(トリフルオロメチル)フェノ ール	計算 値:418.2 、実測 値:418.2
15		2-(4-((シス)-2,6-ジメチルモルホリ ノ)-8-メチルフタラジン-1-イ ル)-5-(トリフルオロメチル)フェノ ール	計算 値:418.2 、実測 値:418.1

10

20

【 0 2 9 5 】

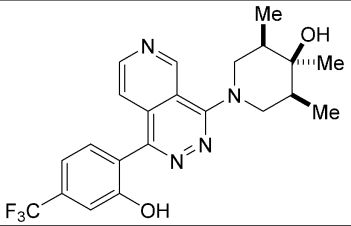
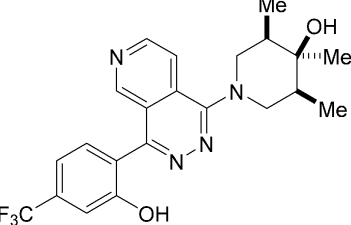
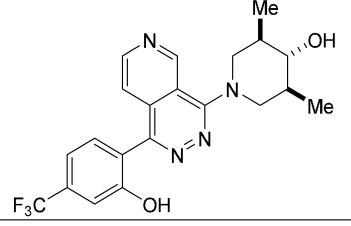
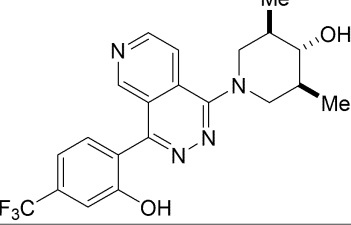
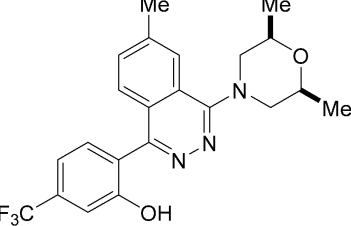
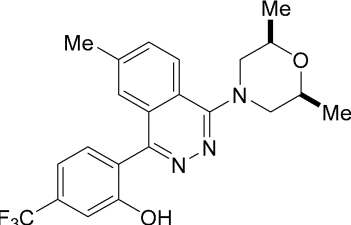
表 3 . 適切な出発材料を用い、実施例 1 及び 2 について記載の手順と同様の手順を用いて、下記化合物を製造した。表中で特定されたキラル SFC 法を用いて、段階 2 の後に位置異性体生成物を分離した。位置異性体の対については、先に溶出する異性体を最初に列挙している。

30

40

50

【表 4】

実施例	構造	名称	LCMS[M+H] ⁺	キラル 方法
16		(3S,4s,5R)-1-(1-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-4-オール	計算 値:433.2 、実測 値: 433.1	C
17		(3S,4s,5R)-1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-4-オール	計算 値:433.2 、実測 値: 433.1	C
18		(3S,4r,5R)-1-(1-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-3,5-ジメチルピペリジン-4-オール	計算 値:419.2 、実測 値: 419.1	D
19		(3S,4r,5R)-1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルピペリジン-4-オール	計算 値:419.2 、実測 値: 419.1	D
20		2-(4-((シス)-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-メチルフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算 値:418.2 、実測 値: 418.2	E
21		2-(4-((シス)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-メチルフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算 値:418.2 、実測 値: 418.2	E

10

20

30

40

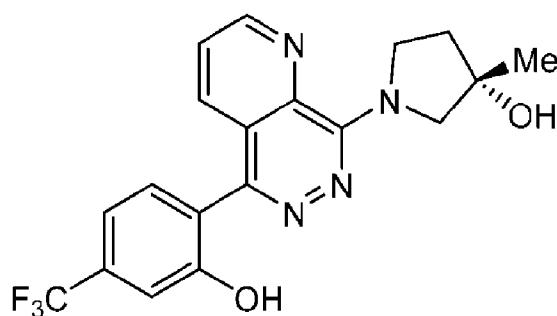
【0296】

実施例 22

(S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]-ピリダジン-8-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール

50

【化 2 7】



10

段階 1：2-(8-クロロピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール：(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (PharmaBlock、2.47 g、12.0 mmol)、5,8-ジクロロピリド[2,3-d]ピリダジン (Ambeed、2 g、10.0 mmol)、 K_2CO_3 (2.07 g、15.0 mmol)、及び $Pd(dppf)Cl_2$ (0.48 g、0.65 mmol) の 1,4-ジオキサン (30 mL) 及び H_2O (10 mL) 中溶液を、Ar を 10 分間吹き込むことで脱気した。バイアルを加熱して 85℃ とし、2 時間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、EtOAc で希釈し、シリカゲル上のドライで載せた。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc：ヘキサン) による精製によって、標題化合物を得た。LCMS $[M+H]^+ = 326.0$ (計算値：326.0)。

20

【0297】

段階 2：(S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール： K_2CO_3 (151 mg、1.09 mmol) 及び (S)-3-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩 (PharmaBlock、88 mg、0.64 mmol) を、2-(8-クロロピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (148 mg、0.45 mmol) の NMP (1.5 mL) 中溶液に加えた。混合物を加熱して 80℃ とし、2 時間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、分取逆相 HPLC (C18 固定相、MeCN/ H_2O + 0.05% FA) によって直接精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.09 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.42 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+ = 391.2$ (計算値：391.1)。

30

【0298】

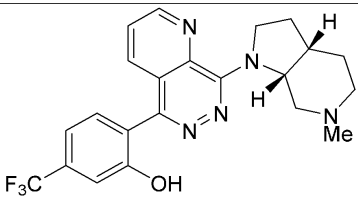
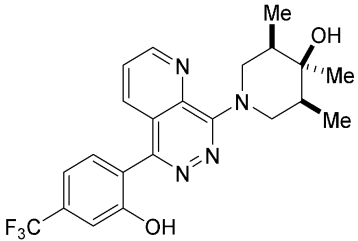
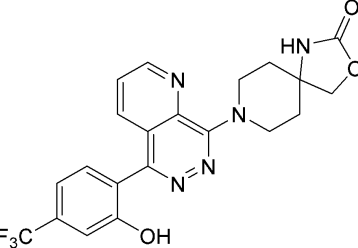
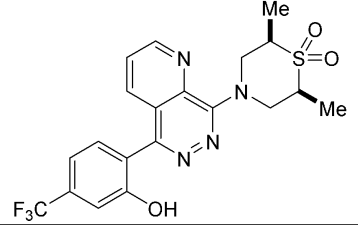
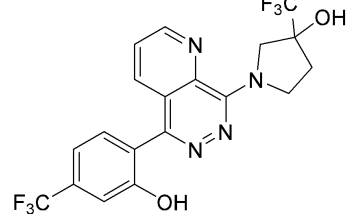
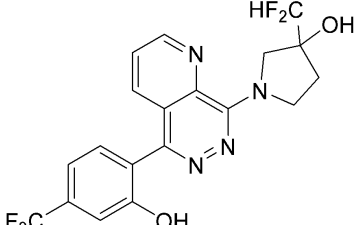
表 4. 適切な出発材料を用い、実施例 22 について記載の手順と同様の手順を用いて、下記化合物を製造した。

【0299】

40

50

【表 5】

実施例	構造	名称	LCMS[M+H] ⁺
23		2-(8-((3aS,7aR)-6-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:430.2、 実測値:430.2
24		(3S,4s,5R)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-4-オール	計算値:433.2、 実測値:433.2
25		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-オキソ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	計算値:446.1、 実測値:446.6
26		(シス)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルチオモルホリン 1,1-ジオキシド	計算値:453.1、 実測値:453.1
27		(R 及び S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-オール	計算値:445.1、 実測値:445.2
28		(R 及び S)-3-(ジフルオロメチル)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-オール	計算値:427.1、 実測値:427.1

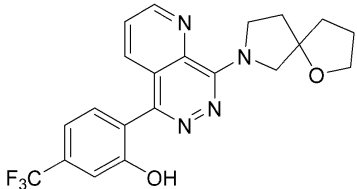
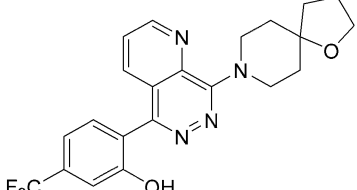
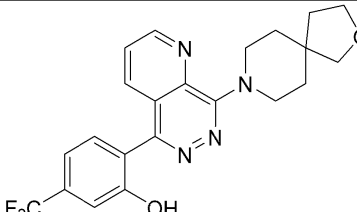
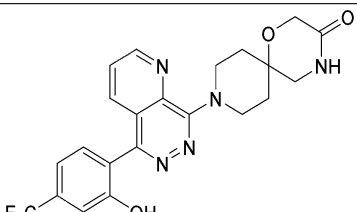
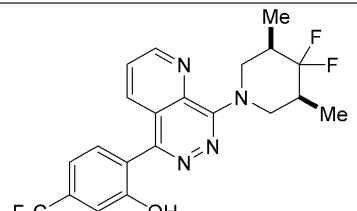
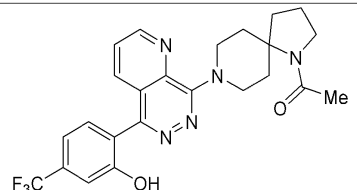
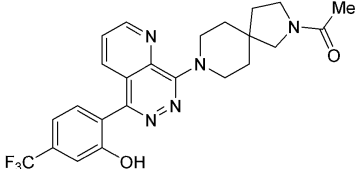
10

20

30

40

50

29		(R 及び S)-2-(8-(1-オキソ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:417.2、 実測値:417.2
30		2-(8-(1-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:431.2、 実測値:431.3
31		2-(8-(2-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:431.2、 実測値:431.3
32		9-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1-オキソ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	計算値:460.2、 実測値:460.3
33		2-(8-((1S)-4,4-ジフルオロ-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:439.2、 実測値:439.1
34		1-(8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)エタン-1-オン	計算値:472.2、 実測値:472.1
35		1-(8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)エタン-1-オン	計算値:472.2、 実測値:472.1

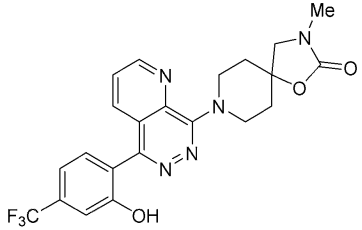
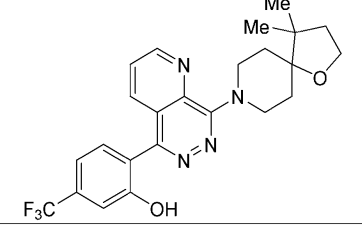
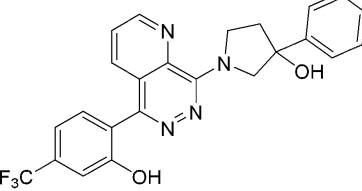
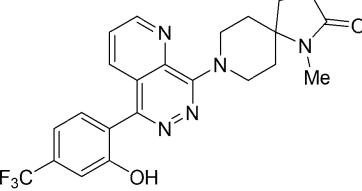
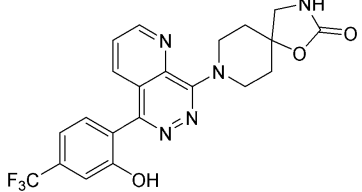
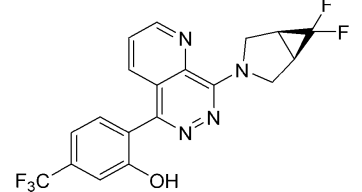
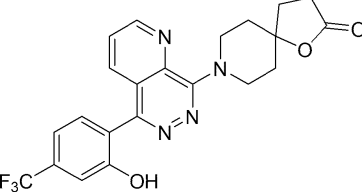
10

20

30

40

50

36		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロ-メチル)フェニル)ピリド[2,3-d]-ピリダジン-8-イル)-3-メチル-1-オキソ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	計算値:460.2、 実測値:460.1
37		2-(8-(4,4-ジメチル-1-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:459.2、 実測値:459.1
38		(R 及び S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-フェニルピロリジン-3-オール	計算値:453.2、 実測値:453.1
39		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1-メチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	計算値:458.2、 実測値:458.1
40		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1-オキソ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	計算値:446.1、 実測値:446.0
41		2-(8-(6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:409.1、 実測値:409.1
42		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	計算値:445.2、 実測値:445.3

10

20

30

40

50

43		(R 及び S)-4,4-ジフルオロ-1-(5-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-オール	計算値:413.1、 実測値:413.3
44		(R 及び S)-5-(5-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-オール	計算値:403.1、 実測値:403.2
45		(R 及び S)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-オール	計算値:417.2、 実測値:417.2
46		(R 及び S)-3-((ジメチルアミノ)メチル)-1-(5-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-オール	計算値:434.2、 実測値:434.3
47		(R 及び S)-3-エチル-1-(5-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-オール	計算値:405.2、 実測値:405.0
48		(R 及び S)-2-(8-(3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:405.2、 実測値:405.0
49		(R)-2-(8-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:419.2、 実測値:419.1

10

20

30

40

50		(S)-2-(8-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:419.2、 実測値:419.1
----	--	---	-------------------------

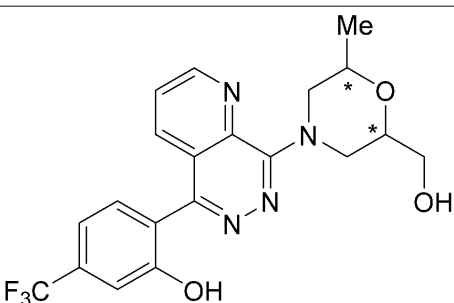
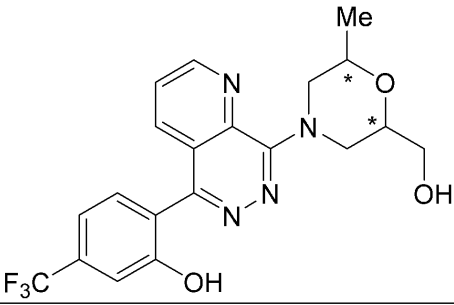
50

【0300】

表5. 適切な出発材料を用い、実施例22について記載の手順と同様の手順を用いて、下記化合物を製造した。表で特定されたキラルSFC法を用いて、エナンチオマー生成物を分離した。エナンチオマーの対については、先に溶出する異性体を最初に列挙している。

【0301】

【表6】

実施例	構造	名称	LCMS[M+H] ⁺	Chiral方法
51		2-(8-((2R,6R) 又は 2S,6S))-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリノ)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:421.2 、実測値:421.2	F
52		2-(8-((2S,6S) 又は 2R,6R))-2-(ヒドロキシ-メチル)-6-メチル-モルホリノ)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロ-メチル)フェノール	計算値:421.2 、実測値:421.2	F

10

20

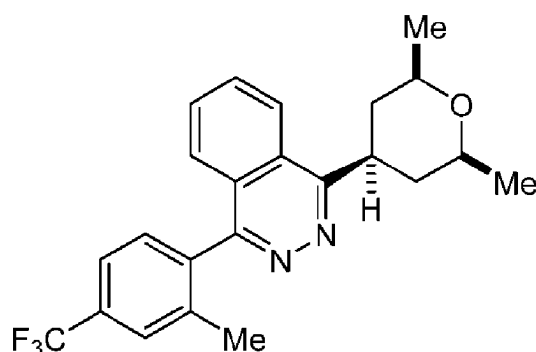
【0302】

実施例53

1-((2R, 4r, 6S) - 2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 4-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン

30

【化28】



40

段階1: 1-クロロ-4-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン: (2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (Comb i - B l o c k s、510mg、2.5mmol) の1, 4-ジオキサン (16.7mL) 及び H₂O (8.3mL) 中溶液に、1, 4-ジクロロフタラジン (Comb i - B l o c k s、498mg、2.5mmol)、K₂CO₃ (1.38g、10.0mmol) 及び PdCl₂ (dppf) (183mg、0.25mmol) を加えた。混合物をN₂で脱気し、次に、100℃で2時間攪拌した。冷却して室温とした後、混合物を飽和NaHC

50

O₃水溶液で反応停止し、H₂OとEtOAcとの間で分配した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc：ヘキサン）と次に逆相HPLC（C18固定相、MeCN／H₂O＋0.1％TFA）によって精製した。合わせた生成物分画を飽和NaHCO₃水溶液で反応停止し、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した（3回）。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc：ヘキサン）による追加の精製によって、標題化合物を得た。LCMS [M+H]⁺＝323.1（計算値：323.1）。

【0303】

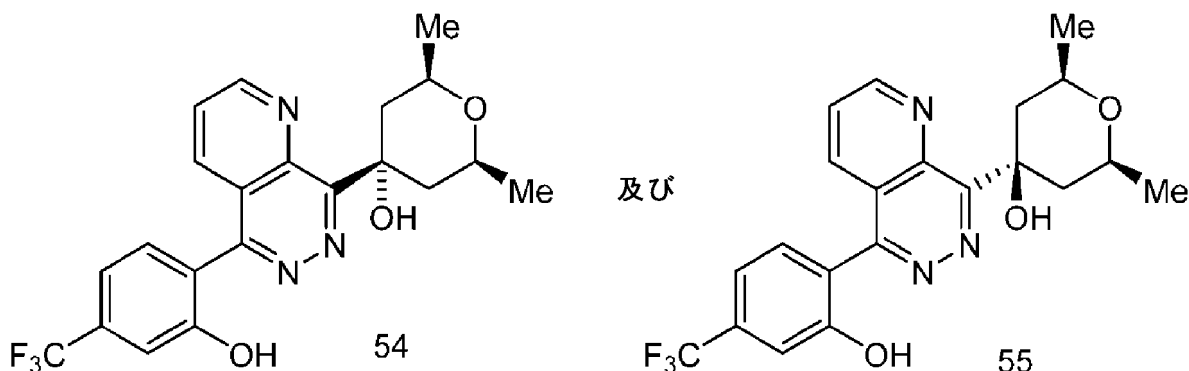
段階2：1－（（2R, 4r, 6S）－2, 6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－4－（2－メチル－4－（トリフルオロメチル）フェニル）フタラジン：DMA（0.7mL）中のdtbbpy（14mg、0.05mmol）及びNi（DME）Br₂（16mg、0.05mmol）からなる触媒溶液をArで10分間脱気した。別のバイアル中、シス－1, 3－ジオキソイソインドリン－2－イル2, 6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－カルボキシレート（78mg、0.26mmol）、1－クロロ－4－（2－メチル－4－（トリフルオロメチル）フェニル）－フタラジン（55mg、0.17mmol）、及びZn粉末（Strem、22mg、0.34mmol）をAr下に入れ、前記触媒溶液（0.7mL）を加えた。そのバイアルを密閉し、高攪拌下に（>1000rpm）加熱して50℃として終夜経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、分取逆相HPLC（C18固定相、MeCN／H₂O＋0.05％FA）によって直接精製して、標題化合物を得た。¹H NMR（500 MHz, CD₃CN）δ 8.40（d, J＝8.4 Hz, 1H）, 7.99（ddd, J＝8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H）, 7.86（td, J＝7.6, 7.1, 1.0 Hz, 1H）, 7.77（s, 1H）, 7.70（d, J＝7.9 Hz, 1H）, 7.53（dd, J＝8.0, 4.5 Hz, 2H）, 4.00（tt, J＝12.0, 3.6 Hz, 1H）, 3.82（dq, J＝12.4, 6.2, 1.8 Hz, 2H）, 2.11（s, 3H）, 2.02（d, J＝11.5 Hz, 2H）, 1.83－1.71（m, 2H）, 1.24（d, J＝6.2 Hz, 6H）。LCMS [M+H]⁺＝401.2（計算値：401.2）。

【0304】

実施例54及び55

（2R, 4s, 6S）－4－（5－（2－ヒドロキシ－4－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド[2, 3-d]－ピリダジン－8－イル）－2, 6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－オール（実施例54）；及び
（2R, 4r, 6S）－4－（5－（2－ヒドロキシ－4－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド[2, 3-d]－ピリダジン－8－イル）－2, 6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－オール（実施例55）

【化29】



段階1：2－（8－（（2R, 6S及び2S, 6R）－2, 6－ジメチル－3, 6－ジヒ

ドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール:2-(8-クロロピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(300mg、0.92mmol)及びXPhos Pd G3(78mg、0.09mmol)を、2-(2R,6S及び2S,6R)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(J&W Pharmlab、373mg、1.57mmol)の1,4-ジオキサン(7.4mL)中溶液に加えた。反応混合物を、Arを吹き込むことで10分間脱気し、次に1M K₃PO₄水溶液(2.0mL、2.03mmol)を加えた。反応混合物を加熱して100℃とし、2時間攪拌した。次に、反応混合物を冷却して室温とし、EtOAcで希釈し、シリカゲル上にドライで載せ、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。LCMS [M+H]⁺=402.1(計算値:401.1)。

10

【0305】

段階2:(2R,4s,6S)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール及び(2R,4r,6S)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール:2-(8-(2R,6S及び2S,6R)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(54mg、0.135mmol)及びMn(TMHD)₃(98mg、0.16mmol)を、iPrOH(1.4mL)に懸濁させた。混合物にO₂を5分間吹き込み、次にPhSiH₃(33μL、0.27mmol)を加えた。混合物をO₂雰囲気下で密閉し、加熱して60℃とし、2時間攪拌した。次に、反応混合物を冷却して室温とし、過剰のP(OMe)₃で反応停止し、5分間攪拌した。混合物をH₂Oで希釈し、次に1M HCl水溶液、及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を中和してpH7とし、EtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン)によって精製して、標題化合物を二つの分離されたジアステレオマーとして得た。先に溶出するジアステレオマーを得た(実施例54)。¹H NMR(500 MHz, CD₃CN) δ 9.23(dd, J=4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.38(dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.71(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43-7.34(m, 2H), 6.59(s, 1H), 4.17(dq, J=11.0, 6.3 Hz, 2H), 2.08(d, J=13.0 Hz, 2H), 1.82-1.79(m, 2H), 1.21(d, J=6.2 Hz, 6H). LCMS [M+H]⁺=420.1(計算値:420.2)。標題化合物の後で溶出する異性体を得た(実施例55)。¹H NMR(500 MHz, CD₃CN) δ 9.25-9.20(m, 1H), 8.40(dd, J=8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.72(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 6.36(s, 1H), 3.86(dq, J=11.4, 6.3 Hz, 2H), 2.75(d, J=13.1 Hz, 2H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.14(d, J=6.2 Hz, 6H). LCMS [M+H]⁺=420.1(計算値:420.2)。

20

30

40

【0306】

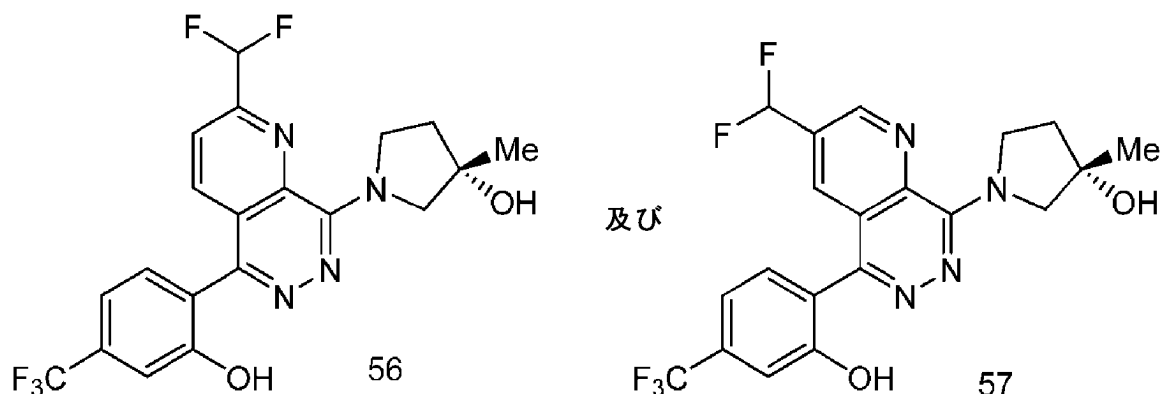
実施例56及び57

(S)-1-(2-(ジフルオロメチル)-5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール(実施例56);及び

(S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール(実施例57)

50

【化 3 0】



10

(S)-1-(5-(2-(4-(2,3-difluorophenyl)-1H-pyridin-2-yl)-1H-pyridazin-8-yl)-3-methylpyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,3-difluorophenyl)-1H-pyridin-2-yl)-1H-pyridazin-8-yl-3-ol (実施例 2, 60 mg, 0.15 mmol) 及び DFMS (136 mg, 0.46 mmol) を、CHCl₃ (0.53 mL) 及び H₂O (0.23 mL) の混合物に懸濁させた。次に、攪拌下に TBHP (70 重量%水溶液、85 µL, 0.62 mmol) を滴下し、混合物を加熱して 50 °C として 3 時間経過させた。追加の DFMS (91 mg, 0.307 mmol) 及び TBHP (70 重量%水溶液、50 µL, 0.38 mmol) を加え、混合物を 50 °C で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。得られた粗残留物を逆相 HPLC (C18 固定相、MeCN/H₂O + 0.05 % FA) によって精製して、標題化合物を位置異性体の混合物として得て、それを次に、キラル SFC (方法 G) によって分割した。先に溶出する異性体を得た (実施例 56)。¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.91 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.48 (s, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 441.0 (計算値: 441.1)。後で溶出するジアステレオマーを得た (実施例 57)。¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 9.18 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 3H), 3.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.48 (s, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 441.0 (計算値: 441.1)。

20

30

【0307】

医薬組成物の例

経口医薬組成物の具体的な実施形態として、100 mg 効力の錠剤を、実施例のいずれか 100 mg、微結晶セルロース 268 mg、クロスカルメロースナトリウム 20 mg、及びステアリン酸マグネシウム 4 mg から構成する。活性成分、微結晶セルロース、及びクロスカルメロースを最初に混合する。次に、混合物をステアリン酸マグネシウムで潤滑させ、圧縮して錠剤とする。

40

【0308】

生物学的アッセイ

標準的な NLRP3 インフラマソームの活性化には、プライミングと活性化の二つのステップが必要である。病原体活性化分子パターン (PAMP) や危険活性化分子パターン (DAMP) などのプライミングシグナルは、Toll 様受容体によって認識され、核因子 κB (NF-κB) を介したシグナル伝達を引き起こす。これが次に、不活性 NLRP3 や proIL-1β などのインフラマソーム関連成分の転写を上昇させる (Bauer nfeind et al., J. Immunol. 2009, 183, 787 - 791; Franchi et al., Nat. Immunol. 2012, 13, 325 - 332; Franchi et al., J. Immu

50

nol. 2014, 193, 4214 – 4222)。第2のステップは活性化で、NLRP3のオリゴマー化及び続いてNLRP3、CARD (ASC)を含むアポトーシス関連スベック様タンパク質、及びプロカスペーゼ1のインフラマソーム複合体への組み立てを誘発する。これは、プロカスペーゼ1からカスペーゼ1への変換、及び成熟IL-1 β 及びIL-18の産生及び分泌を誘発する (Kim et al., J. Inflamm. 2015, 12, 41; Ozaki et al., J. Inflamm. Res. 2015, 8, 15 – 27; Rabeony et al., Eur. J. Immunol. 2015, 45, 2847)。インフラマソーム複合体の組み立て時に、NLRP3のオリゴマー化によってASCの核形成が誘発され、一般的な免疫細胞化学的方法を使用してASCを染色及び可視化した後に細胞内の個別の斑点として細胞において識別されることから、一般に「ASC SPECK」形成と呼ばれる事象が発生する。

10

【0309】

化合物がNLRP3インフラマソーム活性化を阻害する能力を、刺激後のヒト単球THP-1細胞におけるASC-SPECKの形成をモニタリングすることにより、イン・ビトロで測定した。THP-1細胞 (ATCCカタログ番号TIB-202) を、Roswell Park Memorial Institute RPMI (ATCCカタログ番号30-2001)、10%加熱不活化ウシ胎児血清、1 $\times$ ペニシリン/ストレプトマイシン、及び0.05mM 2-メルカプトエタノールを含む完全増殖培地で維持した。アッセイの開始時に、未分化THP-1細胞を384ウェルプレート (ポリ-D-リジンコーティングCell Carrier Ultraマイクロプレート、Perkin Elmerカタログ番号6057500) に、10ng/mLのホルボール12-ミリステート13-アセテート (PMA、Sigmaカタログ番号P8139) を補充した完全増殖培地で細胞20,000個/ウェルの密度で播き、終夜インキュベートした。翌日、培地をアッセイ培地 [RPMI (Gibcoカタログ番号11875-093)、0.01%ウシ血清アルブミン (BSA)] に交換した。化合物をDMSOで順次希釈し、ウェルに加え、1時間後に12.5 μ g/mLグラミシジン (Enzo Lifescience、カタログ番号ALX-350-233-M005) を加えた。すべてのインキュベーションは37 $^{\circ}$ C (5%CO₂/95%空気) で実施した。グラミシジンで3時間処理した後、細胞を4%パラホルムアルデヒドで固定し、免疫蛍光染色まで4 $^{\circ}$ Cで保存する。

20

30

【0310】

免疫蛍光染色：抗ASC抗体 (MBLカタログ番号D086-3) を、脱塩し、ALEXA488抗体標識キット (THERMOカタログ番号A20181) で標識してから、下記に記載のように使用した。固定後、室温で以下の手順を実行した。細胞を、最初に、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中の0.3% TRITON (登録商標) X-100で15分間透過処理し、次にPBS中の5%ヤギ血清、0.3% tween-20、及び0.03% アジ化ナトリウムを含むブロッキング緩衝液中で1時間インキュベートした。細胞を、ブロッキング緩衝液中のASC-Alexa 488抗体 (ブロッキング緩衝液で1:200希釈) と核染色DRAQ5 (ブロッキング緩衝液で1:5000、Thermoカタログ番号62251) の混合物で1時間染色した。PBS中の0.3% Tween-20で洗浄した後、Opera Phenix High Content Screening Systemでプレートを画像化した。ASC SPECKSを含むDRAQ5陽性細胞の数を各ウェルで定量した。

40

【0311】

データ解析：TIBCO Spotfireソフトウェアで社内開発されたプログラムを使用して標準曲線適合解析によって、EC₅₀値を計算した。

【0312】

本発明の化合物は、上記生物学的アッセイにおいてNLRP3インフラマソームの活性化を阻害し、EC₅₀値は5 μ M未満である。上記の生物学的アッセイでの実施例1~57の化合物の特定のEC₅₀値を表Iに列記している。

50

【 0 3 1 3 】

表 I . 上記の生物学的アッセイでの N L R P 3 インフラマソーム活性化を阻害する実施例の E C ₅₀ 値 (n M)

【表 7】

実施例	EC ₅₀ (nM)
1	356
2	49
3	891
4	82
5	556
6	1851
7	570
8	515
9	80
10	60
11	750
12	621
13	264
14	734
15	3679
16	70
17	201
18	23
19	68
20	33
21	815
22	124
23	5
24	52
25	148
26	96
27	1229
28	447
29	353
30	1270
31	915
32	330
33	221
34	1509
35	420
36	742
37	1131
38	1601
39	563
40	304
41	999
42	952
43	482
44	591
45	1184
46	831
47	494
48	411
49	1790

10

20

30

40

50

50	1331
51	65
52	74
53	3966
54	1103
55	1341
56	90
57	1568

10

【0314】

特許請求の範囲は、実施例に記載された好ましい実施形態によって限定されるべきではなく、全体としての説明と一致する最も広い解釈が与えられるべきである。

【0315】

以上、本発明を、そのある特定の実施形態を参照して説明及び例示したが、当業者であれば、本発明の範囲から逸脱しない限りにおいて、手順及びプロトコルの各種の適応、変更、修正、置換、削除又は付加を行うことができることを理解するであろう。例えば、上記で示した本発明の化合物を用いていずれかの適応症の治療を受けている哺乳動物の反応性の変化の結果として、本明細書において上記の特定の投与量以外の有効な投与量を適用することが可能である。観察される具体的な薬理学的応答は、選択された特定の活性化化合物又は医薬担体が存在するか否か、並びに使用される製剤の種類及び投与方法に従って、そしてそれらに応じて変動し得るものであり、結果におけるそのような予想される変動又は差異は、本発明の目的及び実務に従って想定されるものである。

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】 令和6年10月16日(2024.10.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

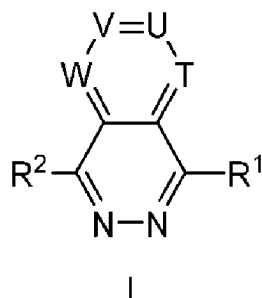
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

本発明は、下記構造式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

10



20

〔式中〕

T は、独立に群：C R³、及び、N から選択され；

ただし、T、U、V 及び W の 1 個又は 2 個が N であり；

U は、独立に群：

1) C R⁴、及び

2) N

から選択され；

V は、独立に群：

1) C R⁵、及び

2) N

から選択され；

W は、独立に群：

1) C R⁶、及び

2) N

から選択され；

R¹ は、群：

1) モルホリン、

2) チオモルホリン、

3) ピペリジン、

4) ピロリジン、

5) テトラヒドロピラン、

6) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、

7) 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、

8) 5-アザスピロ[2.4]ヘプタン、

9) 1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン、

10) 1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、

11) 3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、

12) 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、

13) 1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、

14) 2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、

30

40

50

15) 1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、及び

16) 1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン

から選択され、

ここで、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される 1 ～ 6 個の置換基によって置換されており；

R^2 は、群：

1) アリール、及び

2) ヘテロアリール

から選択され、

ここで、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

R^3 は、群：

1) 水素、

2) OH、

3) CN、

4) CF_3 、

5) CF_2H 、

6) $-C_{1-6}$ アルキル、

7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

8) ハロゲン、及び

9) $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

R^4 は、群：

1) 水素、

2) OH、

3) CN、

4) CF_3 、

5) CF_2H 、

6) $-C_{1-6}$ アルキル、

7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

8) ハロゲン、

9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、及び

11) $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

R^5 は、群：

1) 水素、

2) OH、

3) CN、

4) CF_3 、

5) CF_2H 、

6) $-C_{1-6}$ アルキル、

7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

8) ハロゲン、

9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、及び、

1 1) $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

R^6 は、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、
- 9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、及び
- 11) $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル

10

から選択され、

ここで、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

各 R^a は、独立に群：

20

- 1) CN、
- 2) オキソ、
- 3) $-OH$ 、
- 4) ハロゲン、
- 5) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 6) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-C_{2-6}$ アルケニル、
- 8) $-C_{2-6}$ アルキニル、
- 9) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- 10) $-C_{2-6}$ 複素環アルキル、
- 11) アリール、
- 12) ヘテロアリール、及び
- 13) $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル

30

から選択され、

ここで、各 R^a は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、OH、 C_{1-6} アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ～ 6 個の置換基によって置換されており；

各 R^b は、独立に群：

- 1) CN、
- 2) $-OH$ 、
- 3) $-CH_3$ 、
- 4) $-CF_3$ 、
- 5) $-CF_2H$ 、
- 6) $-OCF_2H$ 、及び
- 7) シクロプロパン

40

から選択され、

ここで、各 R^b は、置換されていないか、ハロゲン、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、CN、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ～ 6 個の置換基によって置換されており；

各 R^d は、独立に群：

- 1) CF_3 、

50

2) ハロゲン、及び

3) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^e は、独立に群：

1) CF_3 、

2) ハロゲン、及び

3) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；

各 R^f は、独立に群：

1) CF_3 、

2) ハロゲン、及び

3) $-C_{1-6}$ アルキル、

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されており；そして

各 R^g は、独立に群：

1) CF_3 、

2) ハロゲン、及び

3) $-C_{1-6}$ アルキル、

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、 CF_3 、ハロゲン、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1～3 個の置換基によって置換されている]。

【請求項 2】

W が CR^6 である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R^1 が、群：

1) モルホリン、

2) ピペリジン、

3) ピロリジン、

4) テトラヒドロピラン、及び

5) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン

から選択され、ここで、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される 1～6 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

R^1 が、群：

1) モルホリン、

2) ピペリジン、

3) テトラヒドロピラン、及び

4) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン、

から選択され、

ここで、 R^1 は、置換されていないか、 R^a から選択される 1～6 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R^2 がヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、置換されていないか、 R^b から選択される 1～5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又

10

20

30

40

50

は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

R^2 がアリールであり、ここで、該アリールは、 R^b から選択される 2 ～ 5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R^3 が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 8】

R^3 が水素である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

R^4 が、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、及び
- 9) $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 10】

R^4 が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 11】

R^5 が、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、及び
- 9) $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 12】

R^5 が、群：

50

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
- 3) ハロゲン

から選択され、

ここで、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

R^6 が、群：

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
- 3) $-O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^6 は、置換されていないか、 R^g から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

R^6 が水素である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

R^2 がヘテロアリールであり、ここで、 R^2 は、置換されていないか、 R^b から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

R^3 が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) $-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^3 は、置換されていないか、 R^d から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

R^4 が、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、及び
- 9) $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^4 は、置換されていないか、 R^e から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって置換されており；

R^5 が、群：

- 1) 水素、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) CF_3 、
- 5) CF_2H 、
- 6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 7) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- 8) ハロゲン、及び
- 9) $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル

から選択され、

ここで、 R^5 は、置換されていないか、 R^f から選択される 1 ～ 5 個の置換基によって

10

20

30

40

50

置換されており；そして、

R⁶が、群：

- 1) 水素、
- 2) -C₁₋₆アルキル、及び
- 3) -O-C₁₋₆アルキル

から選択され、

ここで、R⁶は、置換されていないか、R^gから選択される1～5個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項16】

WがCR⁶であり；

R²がアリールであり、ここで、該アリールは、R^bから選択される2～5個の置換基によって置換されており；

R³が水素であり；

R⁴が、群：

- 1) 水素、及び
- 2) -C₁₋₆アルキル

から選択され、

ここで、R⁴は、置換されていないか、R^eから選択される1～5個の置換基によって置換されており；

R⁵が、群：

- 1) 水素、
- 2) -C₁₋₆アルキル、及び
- 3) ハロゲン

から選択され、

ここで、R⁵は、置換されていないか、R^fから選択される1～5個の置換基によって置換されており；そして、

R⁶が水素である、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項17】

請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項18】

処置を必要とする哺乳動物における、NLRP3の阻害に対して応答する障害、症状又は疾患の治療に有用な医薬品の製造のための、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項19】

炎症性障害、線維性障害、心血管障害、代謝性障害及び神経変性障害の治療、予防又は制御用の医薬品の製造のための、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項20】

前記障害が炎症性障害である、請求項19に記載の使用。

【請求項21】

前記炎症性障害が自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性関節障害、炎症性皮膚障害、及び神経炎症性障害から選択される、請求項20に記載の使用。

【請求項22】

前記障害がアテローム性動脈硬化症、非アルコール性脂肪肝炎、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される、請求項19に記載の使用。

【請求項23】

治療法での使用のための、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項24】

処置を必要とする患者におけるNLRP3の阻害に応答する障害、症状又は疾患の治療又は予防用の、請求項17に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

前記障害が、炎症性障害、線維性障害、心血管障害、代謝障害及び神経変性障害から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記障害が炎症性障害である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記炎症性障害が、自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性関節障害、炎症性皮膚障害及び神経炎症性障害から選択される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記障害が、アテローム性動脈硬化症、非アルコール性脂肪肝炎、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。 10

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0299

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0299】

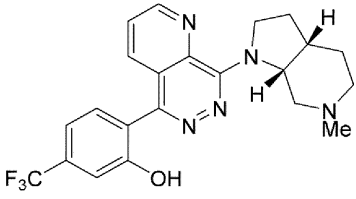
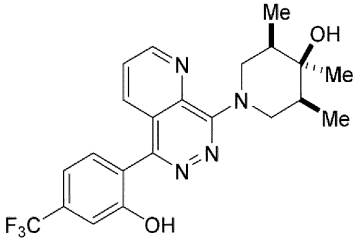
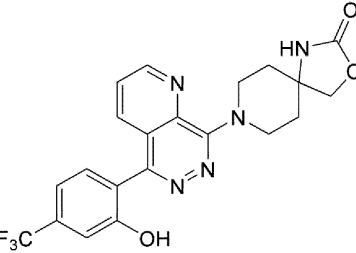
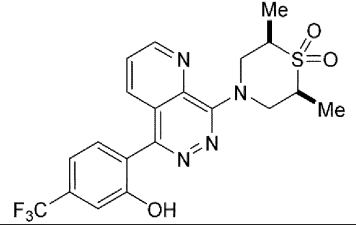
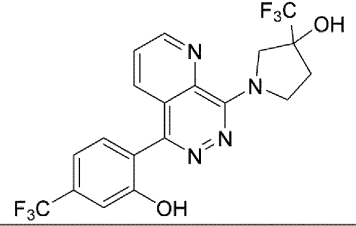
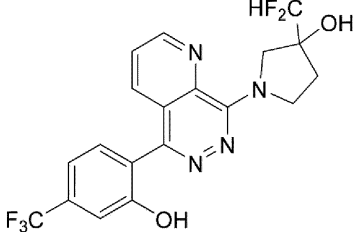
20

30

40

50

【表 5】

実施例	構造	名称	LCMS[M+H] ⁺
23		2-(8-((3aS,7aR)-6-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:430.2、 実測値:430.2
24		(3S,4s,5R)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-4-オール	計算値:433.2、 実測値:433.2
25		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	計算値:446.1、 実測値:446.6
26		(シス)-4-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-2,6-ジメチルチオモルホリン 1,1-ジオキシド	計算値:453.1、 実測値:453.1
27		(R 及び S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-オール	計算値:445.1、 実測値:445.2
28		(R 及び S)-3-(ジフルオロメチル)-1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピペリジン-3-オール	計算値:427.1、 実測値:427.1

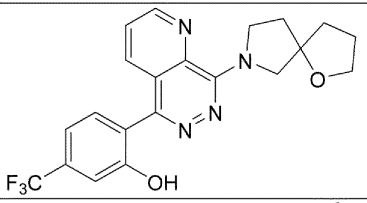
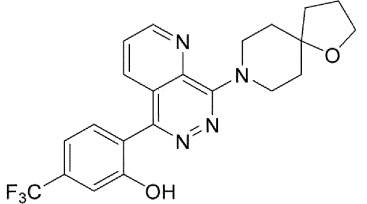
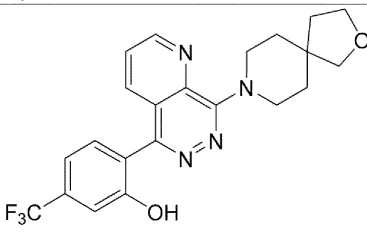
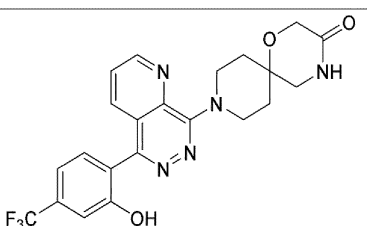
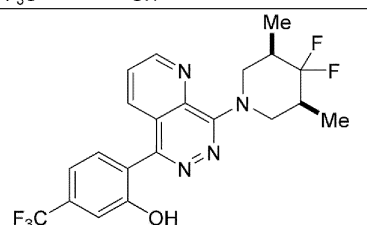
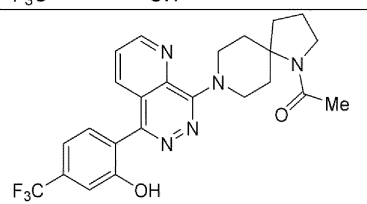
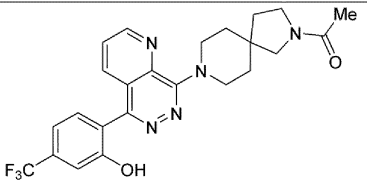
10

20

30

40

50

29		(R 及び S)-2-(8-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:417.2、 実測値:417.2
30		2-(8-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:431.2、 実測値:431.3
31		2-(8-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:431.2、 実測値:431.3
32		9-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	計算値:460.2、 実測値:460.3
33		2-(8-((シス)-4,4-ジフルオロ-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	計算値:439.2、 実測値:439.1
34		1-(8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)エタン-1-オン	計算値:472.2、 実測値:472.1
35		1-(8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)エタン-1-オン	計算値:472.2、 実測値:472.1

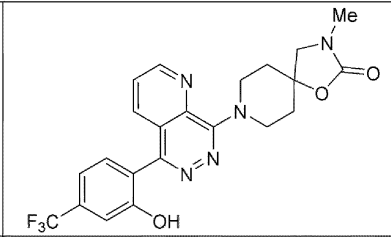
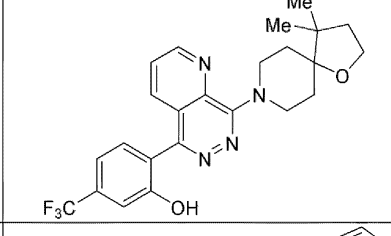
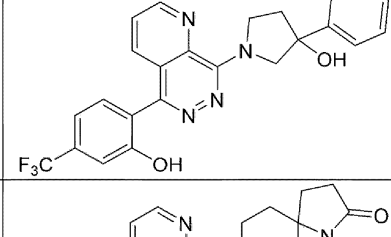
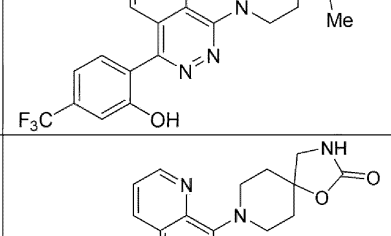
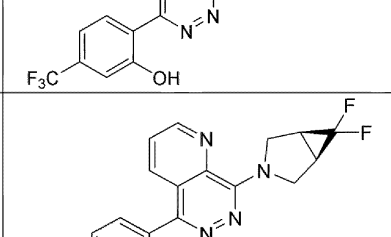
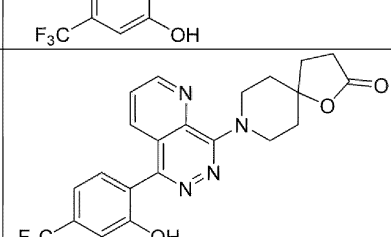
10

20

30

40

50

36		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフル オロ-メチル)フェニル)ピリド [2,3-d]-ピリダジン-8-イル)-3- メチル-1-オキサ-3,8-ジアザス ピロ[4.5]デカン-2-オン	計算 値:460.2、 実測値: 460.1
37		2-(8-(4,4-ジメチル-1-オキサ-8- アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フ ェノール	計算 値:459.2、 実測値: 459.1
38		(R 及び S)-1-(5-(2-ヒドロキシ -4-(トリフルオロメチル)フェ ニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン -8-イル)-3-フェニルピロリジン -3-オール	計算 値:453.2、 実測値: 453.1
39		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフル オロメチル)フェニル)ピリド [2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1-メ チル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デ カン-2-オン	計算 値:458.2、 実測値: 458.1
40		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフル オロメチル)フェニル)ピリド [2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1-オ キサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デ カン-2-オン	計算 値:446.1、 実測値: 446.0
41		2-(8-(6,6-ジフルオロ-3-アザビ シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル) ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フ ェノール	計算 値:409.1、 実測値: 409.1
42		8-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフル オロメチル)フェニル)ピリド [2,3-d]ピリダジン-8-イル)-1-オ キサ-8-アザスピロ[4.5]デカン -2-オン	計算 値:445.2、 実測値: 445.3

10

20

30

40

50

43		(R 及び S)-4,4-ジフルオロ -1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフル オロメチル)フェニル)ピリド [2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピロ リジン-3-オール	計算 値:413.1、 実測値: 413.3
44		(R 及び S)-5-(5-(2-ヒドロキシ -4-(トリフルオロメチル)フェ ニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン -8-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプ タン-7-オール	計算 値:403.1、 実測値: 403.2
45		(R 及び S)-3-シクロプロピル -1-(5-(2-ヒドロキシ-4-(トリフル オロメチル)フェニル)ピリド [2,3-d]ピリダジン-8-イル)ピロ リジン-3-オール	計算 値:417.2、 実測 値:417.2
46		(R 及び S)-3-((ジメチルアミノ) メチル)-1-(5-(2-ヒドロキシ -4-(トリフルオロメチル)フェ ニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン -8-イル)ピロリジン-3-オール	計算 値:434.2、 実測値: 434.3
47		(R 及び S)-3-エチル-1-(5-(2-ヒ ドロキシ-4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリ ダジン-8-イル)ピロリジン-3-オ ール	計算 値:405.2、 実測値: 405.0
48		(R 及び S)-2-(8-(3-(ヒドロキシ メチル)-3-メチルピロリジン-1- イル)ピリド[2,3-d]ピリダジン -5-イル)-5-(トリフルオロメチ ル)フェノール	計算 値:405.2、 実測値: 405.0
49		(R)-2-(8-(3-(2-ヒドロキシプロ パン-2-イル)ピロリジン-1-イ ル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5- イル)-5-(トリフルオロメチル) フェノール	計算 値:419.2、 実測値: 419.1

10

20

30

40

50		(S)-2-(8-(3-(2-ヒドロキシプロ パン-2-イル)ピロリジン-1-イ ル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-5- イル)-5-(トリフルオロメチル) フェノール	計算 値:419.2、 実測値: 419.1
----	--	---	---------------------------------

50

【外国語明細書】
202502386800053.pdf

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 K 31/5025(2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
C 0 7 D 413/04 (2006.01)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/541(2006.01)
A 6 1 K 31/5386(2006.01)
A 6 1 K 31/502(2006.01)
C 0 7 D 405/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 25/16
A 6 1 K 31/5025
A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 487/04 1 4 7
C 0 7 D 413/04 C S P
C 0 7 D 519/00 3 1 1
C 0 7 D 519/00 3 0 1
A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/5386
A 6 1 K 31/502
C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 413/04

(74)代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100196483
 弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160255
 弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100216839
 弁理士 大石 敏幸

(74)代理人 100228980
 弁理士 副島 由加里

(74)代理人 100151448
 弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
 弁理士 城山 康文

(72)発明者 ヘイズ, ドナ・エー・エー・ダブリュー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、イースト・グラント
 ・アベニュー・2 1 3

(72)発明者 カルナチ, ブラバー
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 3 3、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
 ド・2 0 0 0

(72)発明者 キーファー, マデリン・アイリーン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 1 0、バーリンゲーム、エル・カミノ・リアル・5 3 0
 、ナンバー 3 0 6

(72)発明者 マックリーモント, カイル・エス
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、イースト・グラント
 ・アベニュー・2 1 3

(72)発明者 マーチャント, ローハン・ラジーブ
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、イースト・グラント
 ・アベニュー・2 1 3

(72)発明者 メトワリー, エッサム

-
- アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４０８０、サウス・サンフランシスコ、イースト・グラント
・アベニュー・２１３
- (72)発明者 ナイア, アニルクマール・ジー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 チー, ニン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 サンゾーネ, ジリアン・ローズ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４１１０、サンフランシスコ、トゥエンティーセカンド・ス
トリート・３３３２０、アパートメント・ビー
- (72)発明者 シャメッタ, ヌンツィオ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- (72)発明者 サウスゲート, エマ・エイチ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４０８０、サウス・サンフランシスコ、イースト・グラント
・アベニュー・２１３
- (72)発明者 タン, ジェン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 タオカ, ブランドン・エム
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４０８０、サウス・サンフランシスコ、イースト・グラント
・アベニュー・２１３
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 CB09 CB22 GA02 GA07 NA14 ZA01
ZA15 ZA16 ZA36 ZA45 ZA75 ZA89 ZA96 ZB11 ZB21 ZC21 ZC41