

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7682097号

(P7682097)

(45)発行日 令和7年5月23日(2025.5.23)

(24)登録日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/38 (2006.01)

C 0 7 D 213/38

C S P

C 0 7 D 213/84 (2006.01)

C 0 7 D 213/84

Z

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/44

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 6 (全166頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-557367(P2021-557367)

(86)(22)出願日 令和2年3月26日(2020.3.26)

(65)公表番号 特表2022-527769(P2022-527769
A)

(43)公表日 令和4年6月6日(2022.6.6)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/024948

(87)国際公開番号 WO2020/198466

(87)国際公開日 令和2年10月1日(2020.10.1)

審査請求日 令和5年1月26日(2023.1.26)

(31)優先権主張番号 62/934,482

(32)優先日 令和1年11月12日(2019.11.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/824,876

(32)優先日 平成31年3月27日(2019.3.27)

最終頁に続く

(73)特許権者 520489318

キュラセン セラピューティクス インコ
ーポレイテッドアメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォル
ニア州 サン カルロス インダストリアル
ロード 7 3 3

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

最終頁に続く

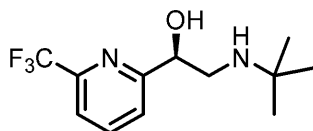
(54)【発明の名称】 ベータアドレナリンアゴニスト及びそれを使用する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

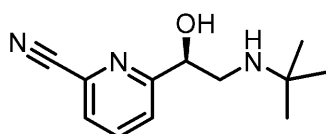
以下の構造：

(i)



、または

(ii)



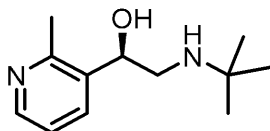
のいずれかを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

以下の構造：

10

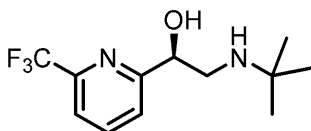
20



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

以下の構造：

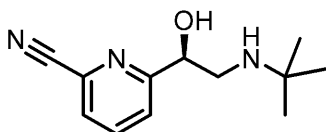


10

を有する請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

以下の構造：



20

を有する請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、疾患を有する対象を処置する方法に使用するための医薬組成物であって、任意で、

(i) 該疾患がアドレナリン受容体と関連している；

(ii) 該疾患が神経変性疾患であり、任意で、該疾患が、MCI（軽度認知障害）、aMCI（健忘MCI）、血管性認知症、混合型認知症、FTD（前頭側頭型認知症；ピック病）、HD（ハンチントン病）、レット症候群、PSP（進行性核上麻痺）、CBD（大脳皮質基底核変性症）、SCA（脊髄小脳失調症）、MSA（多系統萎縮症多発性萎縮症）、SDS（シャイドレーガー症候群）、オリーブ橋小脳萎縮症、TBI（外傷性脳損傷）、CTE（慢性外傷性脳症）、卒中、WKS（ウェルニッケーコルサコフ症候群；アルコール性認知症&チアミン欠乏症）、正常圧水頭症、過眠症／ナルコレプシー、ASD（自閉スペクトラム障害）、FXS（脆弱X症候群）、TSC（結節性硬化症）、プリオン関連疾患（CJD）、抑うつ性障害、DLB（レビー小体型認知症）、PD（パーキンソン病）、PDD（PD認知症）、ADHD（注意欠陥多動性障害）、アルツハイマー病（AD）、早期AD、及びダウン症候群（DS）からなる群から選択される1つまたは複数である；

30

(iii) 該対象がヒトである；および/または

(iv) 該化合物が前記対象に、経口、腸内、局所、吸入、経粘膜、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、鼻腔内、硬膜外、脳内、脳室内、皮膚上、羊膜外、動脈内、関節内、心臓内、海綿体内、皮内、病変内、眼内、骨内注入、腹腔内、髄腔内、子宮内、膈内、膀胱内、硝子体内、経皮、血管周囲、頬側、膺、舌下、または直腸経路を介して投与される、医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願の相互参照

本出願は、それぞれの内容が参照により本明細書に援用される2019年3月27日出願の米国特許仮出願第62/824,876号、及び2019年11月12日出願の米国特許仮出願第62/934,482号の利益を請求する。

【0002】

分野

本開示は概して、化合物に、かつ一部の実施形態では、ベータアドレナリンアゴニスト及びアドレナリン受容体と関連する疾患の処置における使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

PCT出願公報番号WO2017/197324（特許文献1）は、「アドレナリン受容体調節化合物及び治療有効量の本化合物を投与することを含む、アドレナリン受容体と関連する疾患または状態について対象を処置する方法」を開示している。

【0004】

米国特許出願公開第2013/0096126号（特許文献2）は、「 β 1-アドレナリン受容体アゴニスト、部分アゴニストまたは受容体リガンドである少なくとも1種の化合物またはその塩を、哺乳類の学習もしくは記憶またはその両方を改善するために有効な量で投与するステップを伴う、神経変性障害により学習もしくは記憶またはその両方に障害を有する哺乳類において学習もしくは記憶またはその両方を強化するための方法」を開示している。

【0005】

米国特許出願公開第2014/0235726号（特許文献3）は、「文脈学習検査により測定した場合に患者の認知を改善するために有効な量及び頻度で、患者に1種または複数の β 2アドレナリン受容体アゴニストを投与することを伴う、ダウン症候群を有する患者において認知を改善する方法」を開示している。

【0006】

米国特許出願公開第2016/0184241号（特許文献4）は、「文脈学習検査により測定した場合に患者の認知を改善するために有効な量及び頻度で、患者に1種または複数の β 2-ADRアゴニストまたはいずれかもしくは両方の薬学的に許容される塩を鼻腔内投与することを伴う、ダウン症候群を有する患者において認知を改善する方法」を開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【文献】PCT出願公報番号WO2017/197324

【文献】米国特許出願公開第2013/0096126号

【文献】米国特許出願公開第2014/0235726号

【文献】米国特許出願公開第2016/0184241号

【発明の概要】

【0008】

概要

本開示は少なくとも一部において、アドレナリン受容体を調節する化合物の同定及びアドレナリン受容体と関連する疾患を処置するためにそれを使用する方法に基づく。式（I）による化合物またはその光学的に純粋な立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを本明細書において開示する。

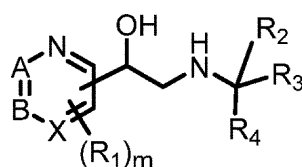
10

20

30

40

50



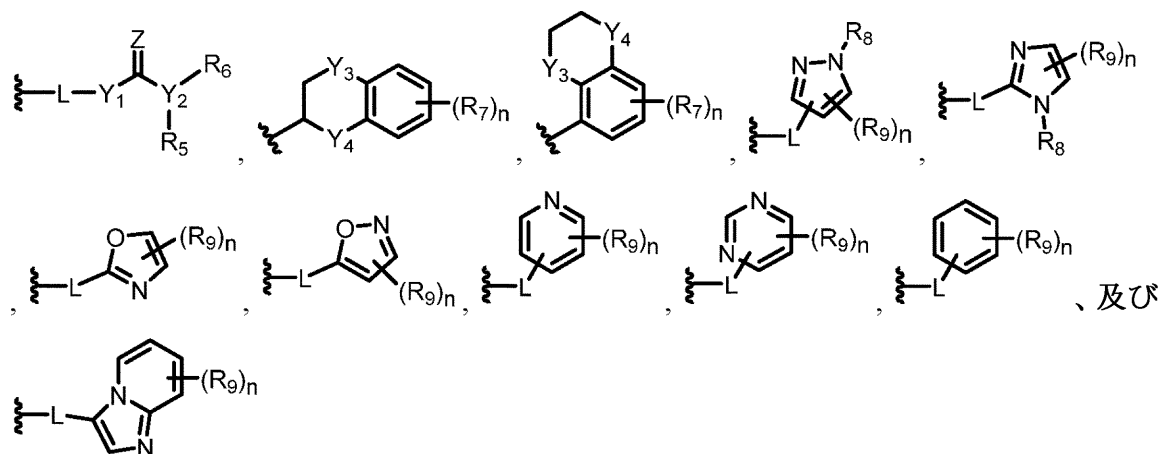
式 (I)

【0009】

一部の実施形態では、各 A、B、及び X は独立に、窒素または炭素である。一部の実施形態では、各 R₁ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ペンタフルオロスルファニル、非置換または置換スルホニル、置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換 - (C=O) - アルキル、非置換または置換 - (C=O) - シクロアルキル、非置換または置換 - (C=O) - アリール、非置換または置換 - (C=O) - ヘテロアリール、非置換または置換アリール、及び非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、m は、0 ~ 4 から選択される整数である。

【0010】

一部の実施形態では、R₂、R₃、及び R₄ は独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、



からなる群から選択されるか、または R₂ 及び R₃ は炭素と一緒に、非置換もしくは置換の 3 ~ 7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している。

【0011】

一部の実施形態では、L は、置換されていてもよい C₁ ~ C₅ アルキルリンカーであり、各 Y₁、Y₂、Y₃、及び Y₄ は独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換シクロアルキルで置換されていてもよい窒素であり、かつ Z は、O または S である。

【0012】

一部の実施形態では、R₅ 及び R₆ は独立に、水素、非置換または置換アルキルから選択されるか、または R₅ 及び R₆ は、Y₂ と一緒に環状に結合して、置換されていてもよいシクロアルキルまたは複素環を形成しており、各 R₇ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、非置換または置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換アリール、及び非置換または置換ヘテ

【 0 0 1 3 】

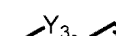
【 0 0 1 4 】

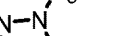
O=C1N=CN=C(C1)C(O)CNC(R2)(R3)R4

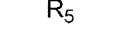
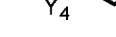
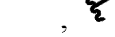
式 (II)

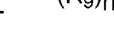
【 0 0 1 5 】

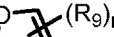
【 0 0 1 6 】





、及

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換シクロアルキルで置換されていてもよい窒素であり、かつZは、OまたはSである。

【0018】

一部の実施形態では、R₅及びR₆は独立に、水素、非置換または置換アルキルから選択されるか、またはR₅及びR₆は、Y₂と一緒に環状に結合して、置換されていてもよいシクロアルキルまたは複素環を形成しており、各R₇は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、非置換または置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換アリール、及び非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

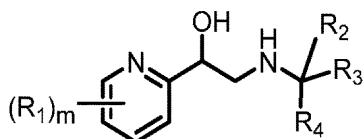
10

【0019】

一部の実施形態では、nは、0～4から選択される整数であり、R₈は、水素、シアノ、非置換または置換アルキル、及び非置換または置換アリールからなる群から選択され、R₉は、水素、ハロゲン、シアノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、及び非置換または置換アミノからなる群から選択される。

【0020】

さらに、式(III)による化合物またはその光学的に純粋な立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを本明細書において開示する。



20

式 (III)

【0021】

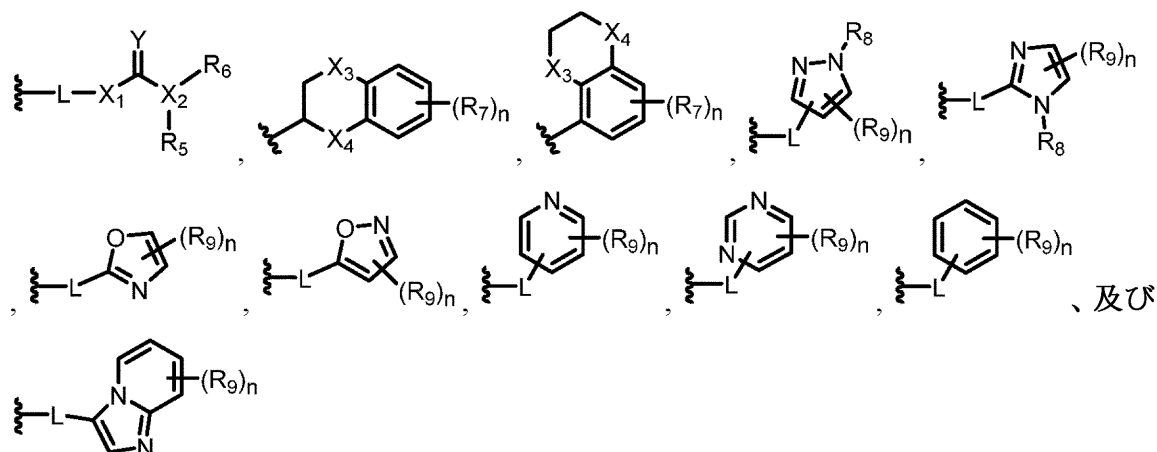
一部の実施形態では、各R₁は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ペンタフルオロスルファニル、非置換または置換スルホニル、置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換-(C=O)-アルキル、非置換または置換-(C=O)-シクロアルキル、非置換または置換-(C=O)-アリール、非置換または置換-(C=O)-ヘテロアリール、非置換または置換アリール、及び非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択される。mは、0～4から選択される整数である。

30

【0022】

一部の実施形態では、R₂、R₃、及びR₄は独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、

40



10

からなる群から選択されるか、または R_2 及び R_3 は炭素と一緒に、非置換もしくは置換の 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している。

【0023】

一部の実施形態では、 L は、置換されていてもよい C1～C5 アルキルリンカーであり、各 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換シクロアルキルで置換されていてもよい窒素であり、かつ Y は、O または S である。

20

【0024】

一部の実施形態では、 R_5 及び R_6 は独立に、水素、非置換または置換アルキルから選択されるか、または R_5 及び R_6 は、 Y_2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよいシクロアルキルまたは複素環を形成しており、各 R_7 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、非置換または置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換アリール、及び非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

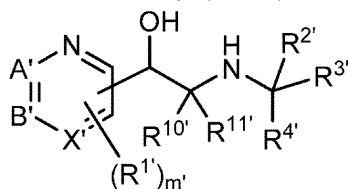
【0025】

一部の実施形態では、 n は、0～4 から選択される整数であり、 R_8 は、水素、シアノ、非置換または置換アルキル、及び非置換または置換アリールからなる群から選択され、かつ R_9 は、水素、ハロゲン、シアノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、及び非置換または置換アミノからなる群から選択される。

30

【0026】

さらに、式 (I') による化合物：



式 (I')

40

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

A' 、 B' 、及び X' はそれぞれ独立に窒素または炭素であり；

各 R^1 は独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR^x_2$ 、 $-NHR^x$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR^x$ であり；

各 R' は独立に、水素、あるいは $G_1 \sim G_6$ 脂肪族、3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素

50

n' は、0～4 から選択される整数であり；

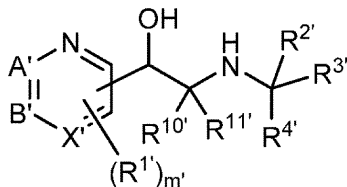
R^8 は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ

各 R^9 は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR^2$ 、または置換されていてもよいアルキルであり；かつ

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 2$ 脂肪族である】。

【0027】

さらに、式 (I') による化合物：



式 (I')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

【式中、

A' 、 B' 、及び X' はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

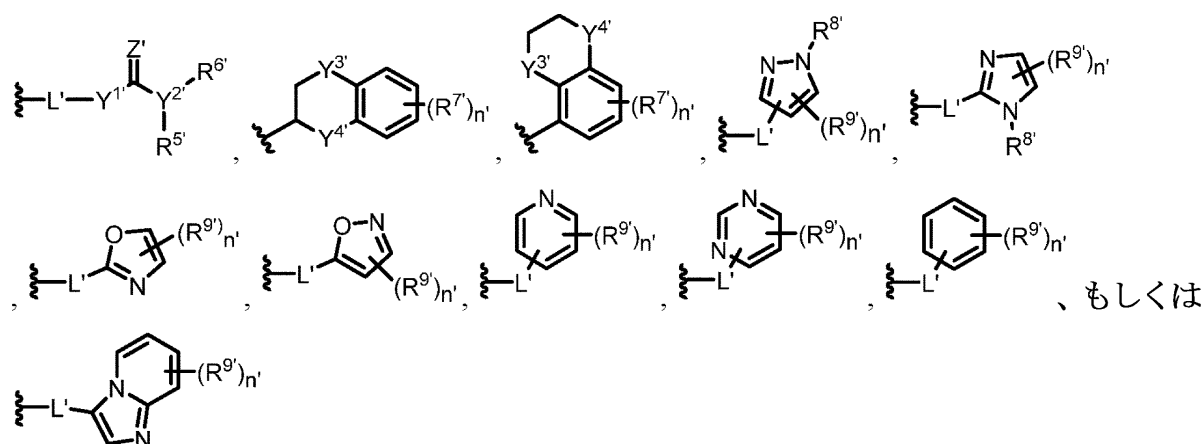
各 R^1 は独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR^x_2$ 、 $-NHR^x$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、または $-C(O)R'$ であり；

各 R' は独立に、水素、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

各 R^x は独立に、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m' は、0～4 から選択される整数であり；

R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-NR_2$ 、



であるか、または

R²、及びR³は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

L' は、置換されていてもよい $G \sim_5$ アルキレンであり；

Y¹、Y²、Y³、及びY⁴はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよいC₁~₆アルキル、もしくは置換されていてもよい3~7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z' は、 O または S であり；

R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

R⁵ 及び R⁶ は、Y² と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7～12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

各 R^7 は独立に、 $-R^1$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^2$ 、または $-OR^1$ であり；

n' は、 $0 \sim 4$ から選択される整数であり；

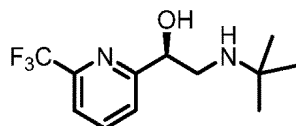
R⁸ は、水素、-CN、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ

各 R⁹ は独立に、水素、ハロゲン、-CN、-OR^x、-NR²、または置換されていてもよいアルキルであり；かつ

R¹⁰ 及び R¹¹ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよい C₁~₂ 脂肪族である]。

【 0 0 2 8 】

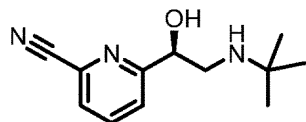
さらに、次の構造式を有する化合物：



またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する。

【0029】

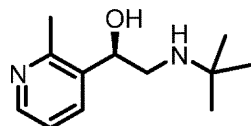
さらに、次の構造式を有する化合物：



またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する。

【0030】

さらに、次の構造式を有する化合物：



10

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する。

【0031】

また、本明細書に記載される化合物、すなわち、式(I)、式(II)、式(III)、式(I')、式(I'')、式(III')、式(III'')、式(IV')、式(V')、式(VI')、式(VII')、式(VIII')、式(IX')、式(X')、式(XI')、式(XII')、式(XIII')、式(XIV')、式(XV')、式(XVI')、式(XVII')、式(XVIII')、式(XIX')、式(XX')、式(XXI')、式(XXII')、式(XXIII')、式(XXIV')、及び式(XXV')の構造式を有する化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物を本明細書において開示する。

【0032】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アドレナリン受容体のアゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニストであり；一部の実施形態では、上記化合物は、β1-アドレナリン受容体アゴニスト、β2-アドレナリン受容体アゴニストまたは非選択的β1/β2-アドレナリン受容体アゴニストであり；一部の実施形態では、上記化合物は、β1-アドレナリン受容体アゴニストであり；一部の実施形態では、上記化合物は、β2-アドレナリン受容体アゴニストであり；一部の実施形態では、上記化合物は、非選択的β1/β2-アドレナリンアゴニストである化合物である。

30

【0033】

さらに、疾患を有する対象を処置する方法であって、上記対象に、治療有効量の本明細書に記載される化合物、すなわち、式(I)、式(I'')、式(II)、式(III)、式(I')、式(III')、式(III'')、式(IV')、式(V')、式(VI')、式(VII')、式(VIII')、式(IX')、式(X')、式(XI')、式(XII')、式(XIII')、式(XIV')、式(XV')、式(XVI')、式(XVII')、式(XVIII')、式(XIX')、式(XX')、式(XXI')、式(XXII')、式(XXIII')、式(XXIV')、または式(XXV')の構造式を有する化合物を投与する工程を含む、上記方法を開示する。一部の実施形態では、疾患は、アドレナリン受容体と関連する疾患である。一部の実施形態では、疾患は、神経変性疾患である。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。

40

【0034】

一部の実施形態では、疾患は、心筋梗塞、卒中、虚血、アルツハイマー病、パーキンソン病、ゲーリック病（筋萎縮性側索硬化症）、ハンチントン病、多発性硬化症、老人性認知症、皮質下認知症、動脈硬化性認知症、AIDS関連認知症、他の認知症、脳血管炎、てんかん、トゥーレット症候群、ウィルソン病、ピック病、脳炎、脳脊髄炎、髄膜炎、プリオン病、小脳運動失調、小脳変性、脊髄小脳変性症候群、フリードライヒ運動失調、毛細血管拡張性運動失調、脊髄性筋栄養障害、進行性核上麻痺、ジストニア、筋肉痙攣、振戦、網膜色素変性、線条体黒質変性、ミトコンドリア脳筋症、及びニューロンセロイド脂

50

褐素症から選択される。一部の実施形態では、上記化合物を経口、腸内、局所、吸入、経粘膜、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、鼻腔内、硬膜外、脳内、脳室内、皮膚上、羊膜外、動脈内、関節内、心臓内、海綿体内、皮内、病変内、眼内、骨内注入、腹腔内、髄腔内、子宮内、膈内、膀胱内、硝子体内、経皮、血管周囲、頬側、膈、舌下、または直腸経路を介して対象に投与する。

【0035】

一部の実施形態では、疾患は、MCI（軽度認知障害）、MCI（健忘MCI）、血管性認知症、混合型認知症、FTD（前頭側頭型認知症；ピック病）、HD（ハンチントン病）、レット症候群、PSP（進行性核上麻痺）、CBD（大脳皮質基底核変性症）、SCA（脊髄小脳失調症）、MSA（多系統萎縮症）、SDS（シャイドレーガー症候群）、オリーブ橋小脳萎縮症、TBI（外傷性脳損傷）、CTE（慢性外傷性脳症）、卒中、WKS（ウェルニッケーコルサコフ症候群；アルコール性認知症&チアミン欠乏症）、正常圧水頭症、過眠症／ナルコレプシー、ASD（自閉スペクトラム障害）、FXS（脆弱X症候群）、TSC（結節性硬化症）、プリオン関連疾患（CJDなど）、抑うつ性障害、DLB（レビー小体型認知症）、PD（パーキンソン病）、PDD（PD認知症）、ADHD（注意欠陥多動性障害）、アルツハイマー病（AD）、初期AD、及びダウン症候群（DS）からなる群から選択される1種または複数である神経変性疾患である。一部の実施形態では、疾患は、MCI、aMCI、血管性認知症、混合型認知症、FTD（前頭側頭型認知症；ピック病）、HD（ハンチントン病）、レット症候群、PSP（進行性核上麻痺）、CBD（大脳皮質基底核変性症）、SCA（脊髄小脳失調症）、MSA（多系統萎縮症）、SDS（シャイドレーガー症候群）、オリーブ橋小脳萎縮症、TBI（外傷性脳損傷）、CTE（慢性外傷性脳症）、卒中、WKS（ウェルニッケーコルサコフ症候群；アルコール性認知症&チアミン欠乏症）、正常圧水頭症、過眠症／ナルコレプシー、ASD（自閉スペクトラム障害）、FXS（脆弱X症候群）、TSC（結節性硬化症）、プリオン関連疾患（CJDなど）、抑うつ性障害、DLB（レビー小体型認知症）、PD（パーキンソン病）、PDD（PD認知症）、及びADHD（注意欠陥多動性障害）からなる群から選択される1種または複数である神経変性疾患である。一部の実施形態では、対象は、アルツハイマー病（AD）を有さない。一部の実施形態では、対象は、ダウン症候群を有さない。

【0036】

本明細書に開示の方法のある特定の実施形態では、上記方法は、対象に、本明細書に記載される化合物と末梢作用性β遮断薬（PABRA）とを投与する工程を含む。

【0037】

本明細書で使用される場合、「末梢作用性β遮断薬（PABRA）」という用語は、βアドレナリン受容体アンタゴニストまたは単に、β1-、β2-もしくは非選択的β遮断薬を意味する。ある特定の実施形態で、本明細書に開示の方法で 사용할ことができる選択的末梢作用性β遮断薬（PABRA）の例には、ナドロール、アテノロール、ソタロール及びラベタロールが含まれる。ある特定の実施形態では、本明細書の方法において使用することができるβ遮断薬は、アセブトロール、ベタキソロール、ビソプロロール、セリプロロール、エスモロール、メタプロロール及びネビボロールからなる群から選択される1種または複数であり；他の実施形態では、上記方法は、アセブトロール、ベタキソロール、ビソプロロール、セリプロロール、エスモロール、メタプロロールまたはネビボロールをβ遮断薬として使用しない。

【0038】

ある特定の実施形態では、末梢作用性β遮断薬（PABRA）を、本開示の化合物を投与する前に、対象に投与し；他の実施形態では、末梢作用性β遮断薬（PABRA）を、本開示の化合物の投与と同時に、対象に投与する。

【0039】

本明細書において提供される組成物及び方法のある特定の実施形態では、本開示の化合物による末梢β1及び／またはβ2アドレナリン受容体のアゴニズムを阻害する、または

10

20

30

40

50

排除するために、1種または複数の末梢作用性β遮断薬（PABRA）を本開示の化合物の前、またはそれと同時に投与する。様々な実施形態で、処置されるヒトでの何らかの不利な末梢心臓、代謝または筋肉作用を排除する、または少なくとも最小化するために、本開示の組成物及び方法に従って末梢β1及び／またはβ2アドレナリン受容体を遮断することが好ましい。

【0040】

本明細書において提供される方法の一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物に加えて、β1アゴニスト及びまたはβ2アゴニスト、または非選択的β1／β2アゴニストを患者に投与する。

【0041】

本明細書で使用される場合、「β1アゴニスト」という用語は、β1-アドレナリン受容体アゴニストまたはβ1-ADRアゴニストを意味するために使用される。ある特定の実施形態では、β1アゴニストという用語は、主にβ1アゴニストであるが、他のアドレナリン受容体、例えば、β2-アドレナリン受容体について多少の末梢アゴニズムも示し得る化合物も含むことが理解される。本出願では、「β1-アドレナリン受容体アゴニスト」、「β1-ADRアゴニスト」、「β1ARアゴニスト」及び「β1アゴニスト」という用語は互換的に使用され得る。ある特定の実施形態では、「β1-ADRアゴニスト」という用語は、選択的及び部分アゴニストの両方、さらにはバイアス及び非バイアスアゴニストを明らかに包含する。β1アドレナリンアゴニストの例には、例えば、キサモテロール、ノルアドレナリン、イソプレナリン、ドーパミン、ピンドロール及びドブタミンならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩が含まれる。β1-ADRの部分アゴニスト及びリガンドが公知である。さらに、Kolbe et alの方法論を、ただし代わりに、β1-ADRについて使用して、当業者は構造ベースの発見により新たなリガンドを決定することができるであろう。Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106, 6843-648を参照されたい。

【0042】

本明細書で使用される場合、β2アゴニストという用語は、β2-アドレナリン受容体アゴニストまたはβ2-ADRアゴニストを意味するために使用される。ある特定の実施形態では、β2アゴニストという用語は、主にβ2アゴニストであるが、他のアドレナリン受容体、例えば、β1-アドレナリン受容体について多少の末梢アゴニズムも示し得る化合物を包含すると理解される。本出願では、「β2-アドレナリン受容体アゴニスト」、「β2-ADRアゴニスト」、「β2ARアゴニスト」及び「β2アゴニスト」という用語は互換的に使用され得る。一部の実施形態では、β2-ADRアゴニストという用語は、選択的及び部分アゴニストの両方を明らかに包含する。本開示の様々な態様及び実施形態に従って使用することができるβ2アゴニストは、短時間作用性、長時間作用性または超長時間作用性であってよい。使用することができる短時間作用性β2アゴニストの例は、サルブタモール、レボサルブタモール、テルブタリン、ピルブテロール、プロカテロール、メタプロテレノール、ビトルテロールメシル酸塩、オリトドリン（oritodrine）、イソプレナリン、サルメファモール、フェノテロール、テルブタリン、アルブテロール、及びイソエタリンである。使用することができる長時間作用性β2アゴニストの例は、サルメテロール、バンブテロール、ホルモテロール及びクレンブテロールである。超長時間作用性β2アゴニストの例には、インダカテロール、ビランテロール及びオロダテロールが含まれる。

【0043】

本明細書の実施例セクションにおいて実証されるとおり、本開示の化合物は予想外に有利な特性を示すことが意外にも判明した。例えば、本開示の化合物は、β2アドレナリン受容体の低nM（<10nM）部分アゴニストとして作用することが意外にも判明した。さらに、本開示の化合物は、血液脳関門を通過し、かつ脳脊髄液に蓄積する予想外に高い能力を示す。加えて、本開示の化合物は、優れた経口生物学的利用能及び安定性を示す一方で、同時に、低い毒性及び薬物-薬物相互作用についての低い可能性を示す。

10

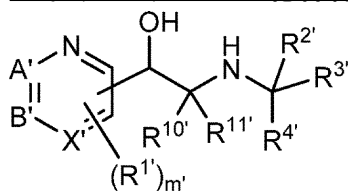
20

30

40

50

式（Ⅰ'）による化合物またはその薬学的に許容される塩：



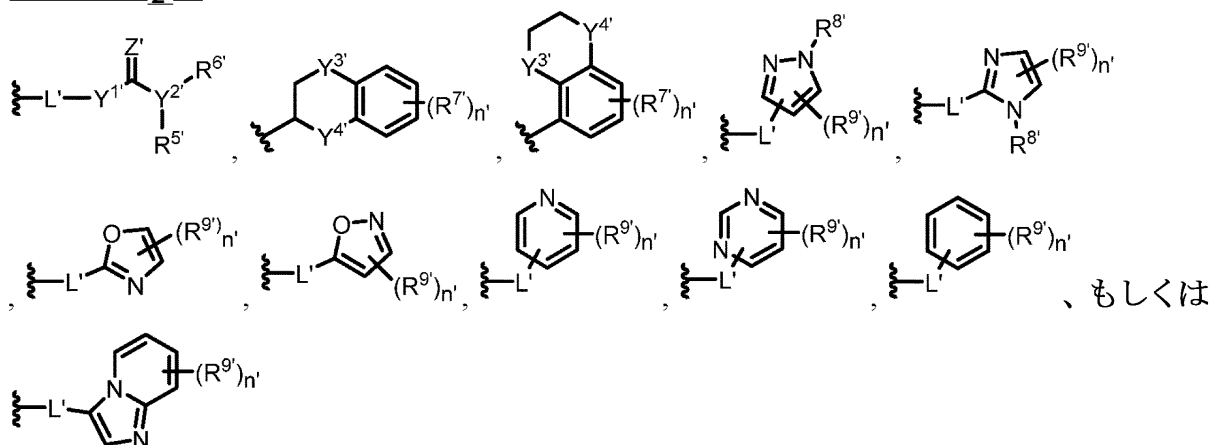
式 (I')

A'、B'、及びX'はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

各 R' は独立に、水素、あるいは G ～ 6 脂肪族、3 ～ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8 ～ 10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

各 R^xは独立に、C₁～6 脂肪族、3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～2 個のヘテロ原子を有する4～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～4 個のヘテロ原子を有する5～6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～5 個のヘテロ原子を有する8～10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

R²'、R³'、及びR⁴'はそれぞれ独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-OR
'、-NR₂'、

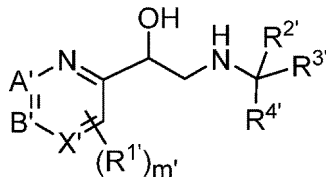


R²、及びR³は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

L' は、置換されていてもよい G₁～5 アルキレンであり；
Y¹、Y²、Y³、及び Y⁴ はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよい C₁～6 アルキル、もしくは置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；
Z' は、O または S であり；
R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または
R⁵ 及び R⁶ は、Y² と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に
選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7～12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；
各 R⁷ は独立に、-R'、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NR'₂、または -OR' であり；
n' は、0～4 から選択される整数であり；
R⁸ は、水素、-CN、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ
各 R⁹ は独立に、水素、ハロゲン、-CN、-OR^x、-NR'₂、または置換されていてもよいアルキルであり；かつ
R¹⁰ 及び R¹¹ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよい C₁～2 脂肪族である。

[本発明 1002]

式 (II') による化合物またはその薬学的に許容される塩：

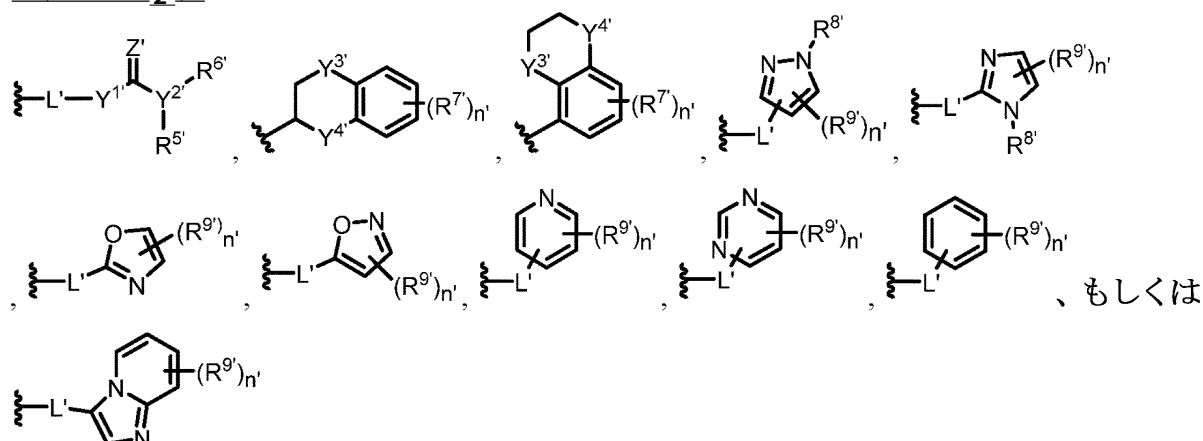


式 (II')

式中、
A'、B'、及び X' はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；
各 R¹ は独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-SF₅、-OR^x、-NR^x₂、-NHR^x、-SO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR^xであり；
各 R' は独立に、水素、あるいは G₁～6 脂肪族、3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；
各 R^x は独立に、C₁～6 脂肪族、3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m' は、0～4 から選択される整数であり；

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、及び $R^{4'}$ はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-NR_2'$ 、



10

であるか、または

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

20

L' は、置換されていてもよい $G \sim 5$ アルキレンであり；

$Y^{1'}$ 、 $Y^{2'}$ 、 $Y^{3'}$ 、及び $Y^{4'}$ はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z' は、O または S であり；

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は、 $Y^{2'}$ と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7～12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

30

各 $R^{7'}$ は独立に、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_2'$ 、または $-OR'$ であり；

n' は、0～4 から選択される整数であり；

$R^{8'}$ は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ

40

各 $R^{9'}$ は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR_2'$ 、または置換されていてもよいアルキルである。

[本発明 1003]

式 (I I I') による化合物またはその薬学的に許容される塩：

素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z' は、OまたはSであり；

R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい7～12員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

各 R^7 は独立に、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'_2$ 、または $-OR'$ であり；

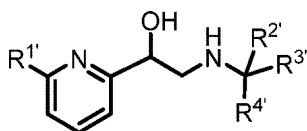
n' は、0～4から選択される整数であり；

R^8 は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ

各 R^9 は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR'_2$ 、または置換されていてもよいアルキルである。

[本発明1004]

式(XVII')による化合物またはその薬学的に許容される塩：



式 (XVIII')

式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

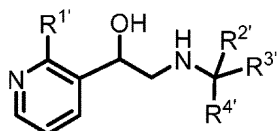
各 R' は、置換されていてもよい $G_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ

R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR'_2$ であるか、または

R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している。

[本発明1005]

式(XXI')による化合物またはその薬学的に許容される塩：



式 (XXII')

式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

各 R' は、置換されていてもよい $G_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ

R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR'_2$ であるか、または

R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している。

[本発明1006]

R^1 が、ハロゲン、 $-CN$ 、または置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族である、本発明

1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

R¹が、-CNである、本発明1006の化合物。

[本発明1008]

R¹が、置換されていてもよいC₁～₆脂肪族である、本発明1006の化合物。

[本発明1009]

R¹が、メチルである、本発明1008の化合物。

[本発明1010]

R¹が、-CF₃である、本発明1008の化合物。

[本発明1011]

R²、及びR²が炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員シクロアルキルまたは複素環式環を形成している、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

R²が、置換されていてもよいC₁～₆脂肪族である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1013]

R²が、メチルである、本発明1012の化合物。

[本発明1014]

R³が、置換されていてもよいC₁～₆脂肪族である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1015]

R³が、メチルである、本発明1014の化合物。

[本発明1016]

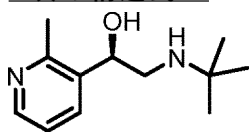
R⁴が、置換されていてもよいC₁～₆脂肪族である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R⁴が、メチルである、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

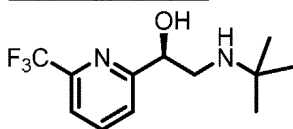
次の構造式：



を有する、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1019]

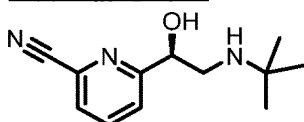
次の構造式：



を有する、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1020]

次の構造式：



を有する、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明 1021]

アドレナリン受容体のアゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニストである、本発明 1001～1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1022]

$\beta 1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta 2$ -アドレナリン受容体アゴニストまたは非選択的 $\beta 1/\beta 2$ -アドレナリン受容体アゴニストである、本発明 1001～1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1023]

$\beta 1$ -アドレナリン受容体アゴニストである、本発明 1001～1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1024]

$\beta 2$ -アドレナリン受容体アゴニストである、本発明 1001～1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1025]

非選択的 $\beta 1/\beta 2$ -アドレナリンアゴニストである、本発明 1001～1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1026]

本発明 1001～1020 のいずれかの化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

[本発明 1027]

疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の本発明 1001～1020 のいずれかの化合物を投与する工程を含む、前記方法。

[本発明 1028]

疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の本発明 1001～1020 のいずれかの化合物を投与し、それにより、前記対象を処置することを含む、前記方法。

[本発明 1029]

アドレナリン受容体と関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の本発明 1001～1020 のいずれかの化合物を投与する工程を含む、前記方法。

[本発明 1030]

前記疾患が神経変性疾患である、本発明 1027～1029 のいずれかの方法。

[本発明 1031]

前記疾患が、MCI（軽度認知障害）、aMCI（健忘MCI）、血管性認知症、混合型認知症、FTD（前頭側頭型認知症；ピック病）、HD（ハンチントン病）、レット症候群、PSP（進行性核上麻痺）、CBD（大脳皮質基底核変性症）、SCA（脊髄小脳失調症）、MSA（多系統萎縮症多発性萎縮症）、SDS（シャイドレーガー症候群）、オリブ橋小脳萎縮症、TBI（外傷性脳損傷）、CTE（慢性外傷性脳症）、卒中、WKS（ウェルニッケーコルサコフ症候群；アルコール性認知症&チアミン欠乏症）、正常圧水頭症、過眠症／ナルコレプシー、ASD（自閉スペクトラム障害）、FXS（脆弱X症候群）、TSC（結節性硬化症）、プリオン関連疾患（CJDなど）、抑うつ性障害、DLB（レビー小体型認知症）、PD（パーキンソン病）、PDD（PD認知症）、ADHD（注意欠陥多動性障害）、アルツハイマー病（AD）、早期AD、及びダウン症候群（DS）からなる群から選択される1つまたは複数である、本発明 1030 の方法。

[本発明 1032]

前記対象がヒトである、本発明 1027～1031 のいずれかの方法。

[本発明 1033]

前記化合物を前記対象に、経口、腸内、局所、吸入、経粘膜、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、鼻腔内、硬膜外、脳内、脳室内、皮膚上、羊膜外、動脈内、関節内、心臓内、海綿体内、皮内、病変内、眼内、骨内注入、腹腔内、髄腔内、子宮内、膈内、膀胱内、硝子

10

20

30

40

50

体内、経皮、血管周囲、頬側、膣、舌下、または直腸経路を介して投与する、本発明 10
27～1032のいずれかの方法。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】対照としてのイソプロテレノールと共に、 β 1発現CHO細胞における化合物03-3及び03-5の濃度依存的阻害をまとめたグラフである。

【図2】対照としてのイソプロテレノールと共に、 β 2発現CHO細胞における化合物03-3及び03-5の濃度依存的阻害をまとめたグラフである。

【図3】対照としてのイソプロテレノールと共に、ヒト神経膠星状細胞腫細胞（1321N1）における化合物03-3及び03-5の濃度依存的阻害をまとめたグラフである。

10

【図4】経口（1、3、5、及び10mg/kg）及び静脈内（1mg/kg）投与後の雄のSDラットにおける化合物03-3の薬物動態特性をまとめたグラフである。

【図5】経口（1、3、5、及び10mg/kg）及び静脈内（1mg/kg）投与後の雄のSDラットにおける化合物03-5の薬物動態特性をまとめたグラフである。

【図6】経口（5mg/kg）及び静脈内（1mg/kg）投与後の雄のC57BL/6Jマウスにおける化合物03-3の薬物動態特性をまとめたグラフである。正方形を含む傾向線が、経口（PO）投与を示す。

【図7】経口（5mg/kg）及び静脈内（1mg/kg）投与後の雄のC57BL/6Jマウスにおける化合物03-5の薬物動態特性をまとめたグラフである。正方形を含む傾向線が、経口（PO）投与を示す。

20

【図8】経口（1及び2.5mg/kg）及び静脈内（0.1及び0.3mg/kg）投与後の雄のビーグル犬における化合物03-3の薬物動態特性をまとめたグラフである。

【図9】経口（0.3及び1mg/kg）及び静脈内（0.1及び0.3mg/kg）投与後の雄のビーグル犬における化合物03-5の薬物動態特性をまとめたグラフである。

【図10】経口（0.1及び0.3mg/kg；それぞれ「PO_A」及び「PO_B」）及び静脈内（0.1mg/kg）投与後の雄のカニクイザルにおける化合物03-3の薬物動態特性をまとめたグラフである。

【図11】経口（0.1及び0.3mg/kg；それぞれ「PO_B」及び「PO_C」）及び静脈内（0.1mg/kg）投与後の雄のカニクイザルにおける化合物03-5の薬物動態特性をまとめたグラフである。

30

【図12】経口（1、2、5、10、25及び100mg/kg）及び静脈内（1mg/kg）投与後の雄のSDラットにおける化合物03-115の薬物動態特性をまとめたグラフである。

【図13】経口（0.5及び1.5mg/kg）及び静脈内（0.1mg/kg）投与後の雄のビーグル犬における化合物03-115の薬物動態特性をまとめたグラフである。

【図14】経口（5mg/kg）及び静脈内（1mg/kg）投与後の雄のC57BL/6Jマウスにおける化合物03-115の薬物動態特性をまとめたグラフである。正方形を含む傾向線が、経口（PO）投与を示している。

【図15】経口（0.3mg/kg）及び静脈内（0.1mg/kg）投与後の雄のカニクイザルにおける化合物03-115の薬物動態特性をまとめたグラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0045】

詳細な説明

本開示の実施形態の次の詳細な説明では、本開示の実施形態の十分な理解を提供するために、多数の具体的な詳細を記載する。しかしながら、これらの具体的な詳細がなくても、本開示の実施形態を実行することができることは当業者には明白であろう。他の事例では、本開示の実施形態の態様を不必要に不明瞭にしないように、周知の方法、手順、構成成分、及び回路を詳細には記載していない。

【0046】

用語及び方法の次の説明は、本開示をより良好に記載し、かつ本開示の実施において当

50

業者をガイドするために提供されるものである。単数形の用語「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明らかに別段に示していない限り、複数形の指示物を含む。同様に、「または」という語は、文脈が明らかに別段に示していない限り、「及び」を包含することが意図されている。「含む (comprises)」という用語は、「包含する (include)」を意味する。したがって、「A または B を含むこと」は、追加の要素を排除することなく、「A、B、または A 及び B を包含する」を意味する。「約」という用語は、当業者には理解されるであろう。「約」という用語が明確に使用されている、または使用されていないかにかかわらず、本明細書に示されるすべての数量は、実際に示されている所与の値を指し、かつこれは、当技術分野で通常の技能に基づき合理的に推論されるであろう、そのような示されている値に対する近似値も指すことが意味されている。

10

【0047】

さらに、核酸またはポリペプチドについて示されるすべての塩基サイズまたはアミノ酸サイズ、及びすべての分子量または分子質量値が近似値であり、かつ説明のために提示されていることは理解されるべきである。本明細書に記載のものと同様に、または均等な方法及び材料を本開示の実行または試験において使用することができるが、適切な方法及び材料を下に記載する。

【0048】

別段に説明されていない限り、本明細書において使用されるすべての技術及び科学用語は、本開示が属する分野の当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。分子生物学における一般用語の定義は、Benjamin Lewin, Genes V, Oxford University Press 発行、1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew et al. (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology, Blackwell Science Ltd. 発行、1994 (ISBN 0-632-02182-9); 及び Robert A. Meyers (ed.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, VCH Publishers, Inc. 発行、1995 (ISBN 1-56081-569-8) において見出すことができる。

20

【0049】

別段に示されていない限り、本明細書において明確に定義されていない置換基の命名は、結合点に向かって官能基の末端部分、続いて、隣接する官能基を名付けることにより得られる。当業者は、上の定義は、許容されない置換パターン（例えば、5 個の異なる基で置換されているメチル、五価炭素など）を含むことは意図されていないことを理解するであろう。そのような許容されない置換パターンは、当業者により容易に認識される。本明細書において述べられるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参照文献はそれらの全体で参照により援用される。2011年8月11日には利用可能であったので、開示の Genbank 受入番号に示されているすべての配列が、参照により本明細書に援用される。矛盾する場合、用語の説明を含めて、本明細書が優先される。加えて、材料、方法、及び実施例は例示に過ぎず、限定的であることは意図されていない。

30

【0050】

アルキル基は、1～12 個の炭素原子、典型的には 1～約 10 個の炭素、または一部の実施形態では、1～約 6 個の炭素原子を含む、または他の実施形態では、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖を含む、任意の炭素原子から水素原子を除去することによりアルカンから誘導される一価基を指す。直鎖アルキル基の例には、これに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、及び n-ヘキシル基が含まれる。分枝鎖アルキル基の例には、これに限定されないが、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル基が含まれる。アルキル基は、置換または非置換であってよい。代表的な置換アルキル基は、一置換であってよい、または 1 回よりも多く置換されていてよく、例えば、これに限定されないが、一、二、または三置換されていてよい。本明細書で使用される場合、アルキルという用語は、別段に述

40

50

べられていない限り、環式及び非環式基の両方を指す。

【0051】

「環式アルキル」または「シクロアルキル」という用語は、環炭素原子から水素原子を除去することによりシクロアルカンから誘導される一価基を指す。シクロアルキル基は、3～14個の炭素原子、または一部の実施形態では、3～12個、または3～10個、または3～8個、または3、4、5、6もしくは7個の炭素原子を有する、単離、縮合、架橋、及びスピロ環系を含む単一の環または複数の環を含む飽和または部分飽和非芳香族構造である。シクロアルキル基は、置換または非置換であってよい。代表的な置換シクロアルキル基は、一置換であってよいが、または1回よりも多く置換されていてよく、例えば、これに限定されないが、――、――、――、または三置換されていてよい。単環式シクロアルキル基の例には、これに限定されないが、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基が含まれる。多環式環系の例には、これに限定されないが、ビスクル (b i c y c l e) [4.4.0] デカン、ビスクル [2.2.1] ヘプタン、スピロ [2.2] ペンタンなどが含まれる。(シクロアルキル) オキシは、 $-O-$ シクロアルキルを指す。(シクロアルキル) チオは、 $-S-$ シクロアルキルを指す。この用語はまた、硫黄の酸化形態、例えば、 $-S(O)-$ シクロアルキル、または $-(S(O))_2-$ シクロアルキルを包含する。

10

【0052】

アルケニル基は、2個の炭素原子の間に1つまたは複数の二重結合を有する、上記で定義されたとおりの直鎖及び分枝鎖及びシクロアルキル基を指す。アルケニル基は、2～約12個の炭素原子、または一部の実施形態では、1～約10個の炭素、または他の実施形態では、1～約6個の炭素原子、または他の実施形態では、1、2、3もしくは4個の炭素原子を有し得る。アルケニル基は、置換または非置換であってよい。代表的な置換アルケニル基は、一置換であってよいが、または1回よりも多く置換されていてよく、例えば、これに限定されないが、――、――、――、または三置換されていてよい。アルケニル基の例には、これに限定されないが、とりわけビニル、アリル、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、及びヘキサジエニルが含まれる。

20

【0053】

アルキニル基は、2個の炭素原子の間に1つまたは複数の三重結合を有する、上記で定義されたとおりの直鎖及び分枝鎖及びシクロアルキル基を指す。アルキニル基は、2～約12個の炭素原子、または一部の実施形態では、1～約10個の炭素または他の実施形態では、1～約6個の炭素原子、または他の実施形態では、1、2、3もしくは4個の炭素原子を有してよい。アルキニル基は、置換または非置換であってよい。代表的な置換アルキニル基は、一置換であってよいが、または1回よりも多く置換されていてよく、例えば、これに限定されないが、――、――、――、または三置換されていてよい。例示的なアルキニル基には、これに限定されないが、とりわけエチニル、プロパルギル、及び $-C\equiv C(CH_3)$ が含まれる。

30

【0054】

アリール基は、別々の、及び／または縮合したアリール基を含む複数の環化合物を含めて、単一及び複数の環化合物を含む環式芳香族炭化水素である。アリール基は、6～約18個の環炭素、または一部の実施形態では、6～14個の環炭素または他の実施形態では、さらに6～10個の環炭素を含んでよい。アリール基はまた、そのうちの1個または複数の環炭素原子が、これに限定されないが、N、O、及びSなどのヘテロ原子で置換されている5またはそれ以上の環員を含む芳香環化合物であるヘテロアリール基を含む。アリール基は、置換または非置換であってよい。代表的な置換アリール基は、一置換であってよいが、または1回よりも多く置換されていてよく、例えば、これに限定されないが、――、――、――、または三置換されていてよい。アリール基には、これに限定されないが、フェニル、ピフェニルエニル、トリフェニルエニル、ナフチル、アントリル、及びビレニル基が含まれる。アリールオキシは、 $-O-$ アリールを指す。アリールチオは、 $-S-$ アリー

40

50

ルを指し、ここで、アリールは本明細書で定義するとおりである。この用語はまた、硫黄の酸化形態、例えば、 $-\text{S}(\text{O})-\text{アリール}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{アリール}$ を包含する。ヘテロアリールオキシは、 $-\text{O}-\text{ヘテロアリール}$ を指す。ヘテロアリールチオは、 $-\text{S}-\text{ヘテロアリール}$ を指す。この用語はまた、硫黄の酸化形態、例えば、 $-\text{S}(\text{O})-\text{ヘテロアリール}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{ヘテロアリール}$ を包含する。

【0055】

適切なヘテロシクリル基には、その環員として少なくとも2個の異なる元素の原子を有し、そのうちの1個または複数がヘテロ原子、例えば、これに限定されないが、N、O、またはSである環式基を含む。ヘテロシクリル基は、3～約20個の環員、または一部の実施形態では3～18個、または約3～15、3～12、3～10、または3～6個の環員を含んでよい。ヘテロシクリル基中の環系は、不飽和、部分飽和、及び／または飽和であってよい。ヘテロシクリル基は、置換または非置換であってよい。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換であってよいが、または1回よりも多く置換されていてよく、例えば、これに限定されないが、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または三置換されていてよい。例示的なヘテロシクリル基には、これに限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、アジリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジル、オキセパニル、チエパニル、オキサアゼビニル、ジアゼビニル、チアゼビニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサラニル、ジオキサニル、プリニル、キノリジニル、シノリニル、フタラジニル、プテリジニル、及びベンゾチアゾリル基が含まれる。ヘテロシクリルオキシは、 $-\text{O}-\text{ヘテロシクリル}$ を指す。ヘテロシクリルチオは、 $-\text{S}-\text{ヘテロシクリル}$ を指す。この用語はまた、硫黄の酸化形態、例えば、 $-\text{S}(\text{O})-\text{ヘテロシクリル}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{ヘテロシクリル}$ を包含する。

【0056】

多環式またはポリシクリル基は、2個またはそれ以上の炭素が2つの隣接する環で共通している2つまたはそれ以上の環を指し、ここで、それらの環は「縮合環」であり；それらの環が1個の共通の炭素原子により結合しているならば、これらは「スピロ」環系である。非隣接の原子を介して結合している環は、「架橋」環である。多環式基は、置換または非置換であってよい。代表的な多環式基は、1回または複数回置換されていてよい。

【0057】

ハロゲン基には、F、Cl、Br、及びIが含まれ；ニトロ基は、 $-\text{NO}_2$ を指し；シアノ基は、 $-\text{CN}$ を指し；イソシアノ基は、 $-\text{N}\equiv\text{C}$ を指し；エポキシ基は、本質的に環式エーテル構造である、酸素原子が炭素鎖または環系の2個の隣接または非隣接炭素原子に直接結合している構造を含む。エポキシドは、3原子環を含む環式エーテルである。

【0058】

アルコキシ基は、酸素に単結合している、上記で定義されたとおりの置換または非置換アルキル基である。アルコキシ基は、置換または非置換であってよい。代表的な置換アルコキシ基は、1回または複数回置換されていてよい。例示的なアルコキシ基には、これに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、及びシクロヘキシルオキシ基が含まれる。

【0059】

本明細書に記載のとおり、本開示の化合物は、「置換されていてよい」部分を含んでよい。一般に、「置換（置換されている）」という用語は、「任意選択で」という用語が先行しても、または先行しなくても、指定された部分の1個または複数の水素が適切な置

10

20

30

40

50

置換基で置き換えられていることを意味する。別段に示されていない限り、「置換されていてもよい」基は、その基のそれぞれ置換可能な位置に適切な置換基を有してよく、かつ任意の所与の構造中の1つよりも多い位置が、指定の基から選択される1個よりも多い置換基で置換されていてよい場合、その置換基は、いずれの位置でも、同じか、または異なってもよい。本開示により企図される置換基の組み合わせは好ましくは、安定なまたは化学的に実行可能な化合物の形成をもたらすものである。「安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、それらの生成、検出、ならびにある特定の実施形態では、それらの回収、精製、及び本明細書に開示の目的のうちの1つまたは複数のための使用を可能にする条件に掛けた場合に、実質的に変化しない化合物を指す。

【0060】

「置換されていてもよい」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^O$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^O$ 、 $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^O)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^O$ ； R^O で置換されていてよい $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R^O で置換されていてよい $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； R^O で置換されていてよい $-CH=CHPh$ ； R^O で置換されていてよい $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^O)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^O)C(O)R^O$ ； $-N(R^O)C(S)R^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^O)C(O)NR^O_2$ ； $-N(R^O)C(S)NR^O_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^O)C(O)OR^O$ ； $-N(R^O)N(R^O)C(O)R^O$ ； $-N(R^O)N(R^O)C(O)NR^O_2$ ； $-N(R^O)N(R^O)C(O)OR^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^O$ ； $-C(S)R^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^O_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^O$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR^O$ ； $SC(S)SR^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^O_2$ ； $-C(S)NR^O_2$ ； $-C(S)SR^O$ ； $-SC(S)SR^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^O_2$ ； $-C(O)N(OR^O)R^O$ ； $-C(O)C(O)R^O$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^O$ ； $-C(NOR^O)R^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^O$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^O$ ； $-S(O)_2NR^O_2$ ； $-S(O)(NR^O)R^O$ ； $-S(O)_2N=C(NR^O_2)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^O$ ； $-N(R^O)S(O)_2NR^O_2$ ； $-N(R^O)S(O)_2R^O$ ； $-N(OR^O)R^O$ ； $-C(NH)NR^O_2$ ； $-P(O)_2R^O$ ； $-P(O)R^O_2$ ； $-OP(O)R^O_2$ ； $-OP(O)(OR^O)_2$ ； $-SiR^O$ ； $-(C_{1\sim4}$ 直鎖または分枝アルキレン) $O-N(R^O)_2$ ；または $-(C_{1\sim4}$ 直鎖または分枝アルキレン) $C(O)O-N(R^O)_2$ であり、ここで、各 R^O は、下に定義のとおり置換されていてよく、かつ独立に、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5～6員ヘテロアリール環)、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリール環であるか、または、上の定義にかかわらず、 R^O の2個の独立した出現は、それらの介在原子(複数可)と一緒にあって、下で定義されるとおり置換されていてよい、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員飽和、部分不飽和、またはアリール単環式または二環式環を形成している。

【0061】

R^O (または R^O の2つの独立した出現がそれらの介在原子と一緒にあって形成される環)上の適切な一価置換基は独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}OH$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)R^\bullet$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OH$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OR^\bullet$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}SR^\bullet$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}SH$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}NH_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}NHR^\bullet$ ； $-(CH_2)_{0\sim2}NR^\bullet_2$ ； $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ ； $-OSiR^\bullet_3$ ； $-C(O)SR^\bullet$ ； $-(C_{1\sim4}$ 直鎖または分枝アルキレン) $C(O)OR^\bullet$ ；または $-SSR^\bullet$ であり、ここで、各 $R^\bullet$

10

20

30

40

50

は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合には、1個または複数のハロゲンでのみ置換されており、かつ独立に、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0 \sim 1Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリール環から選択される。 R^O の飽和炭素原子上の適切な二価置換基には、 $=O$ 及び $=S$ が含まれる。

【0062】

「置換されていてもよい」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基には、 $=O$ ； $=S$ ； $=NNR^{*2}$ ； $=NNHC(O)R^*$ ； $=NNHC(O)OR^*$ ； $=NNHS(O)_2R^*$ ； $=NR^*$ ； $=NOR^*$ ； $-O(C(R^{*2}))_2 \sim 3O-$ ；または $-S(C(R^{*2}))_2 \sim 3S-$ が含まれ；ここで、 R^* のそれぞれ独立した出現は、水素、下に定義されたとおり置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリール環から選択される。「置換されていてもよい」基のビシナルな置換可能な炭素に結合している適切な二価置換基には： $-O(CR^{*2})_2 \sim 3O-$ が含まれ、ここで、 R^* のそれぞれ独立した出現は、水素、下に定義されたとおり置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリール環から選択される。

【0063】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基には、ハロゲン、 $-R^\bullet$ ； $-(ハロR^\bullet)$ ； $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ ； $-O(ハロR^\bullet)$ ； $-CN$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)OR^\bullet$ ； $-NH_2$ ； $-NHR^\bullet$ ； $-NR^\bullet_2$ ；または $-NO_2$ が含まれ、ここで、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個または複数のハロゲンでのみ置換されており、独立に、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ ； $-O(CH_2)_0 \sim 1Ph$ ；または5～6員飽和；部分不飽和；または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環である。

【0064】

「置換されていてもよい」基の置換可能な窒素上の適切な置換基には、 $-R^+$ ； $-NR^+_2$ ； $-C(O)R^+$ ； $-C(O)OR^+$ ； $-C(O)C(O)R^+$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ； $-S(O)_2R^+$ ； $-S(O)_2NR^+_2$ ； $-C(S)NR^+_2$ ； $-C(NH)NR^+_2$ ；または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が含まれ、ここで、各 R^+ は独立に、水素、下に定義されたとおり置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリール環であるか、または上の定義にもかかわらず、 R^+ の2つの独立した出現は、それらの介在原子（複数可）と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換3～12員飽和、部分不飽和、またはアリール単環式または二環式環を形成している。

【0065】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は独立に、ハロゲン、 $-R^\bullet$ ； $-(ハロR^\bullet)$ ； $-OH$ ； $-OR^\bullet$ ； $-O(ハロR^\bullet)$ ； $-CN$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)OR^\bullet$ ； $-NH_2$ ； $-NHR^\bullet$ ； $-NR^\bullet_2$ ；または $-NO_2$ であり、ここで、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個または複数のハロゲンでのみ置換されており、かつ独立に、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ ； $-O(CH_2)_0 \sim 1Ph$ ；または5～6員飽和；部分不飽和；または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環である。

【0066】

チオールは、 $-SH$ を指す。チオカルボニルは、 $(=S)$ を指す。スルホニルは、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル、及び $-SO_2$ -置換ヘテロシクリルを指す。スルホニルアミノは、 $-NR^aSO_2$ アルキル、 $-NR^aSO_2$ -置換ア

10

20

30

40

50

ルキル、 $-NR^aSO_2$ シクロアルキル、 $-NR^aSO_2$ 置換シクロアルキル、 $-NR^aSO_2$ アリール、 $-NR^aSO_2$ 置換アリール、 $-NR^aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR^aSO_2$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^aSO_2$ ヘテロシクリル、 $-NR^aSO_2$ 置換ヘテロシクリルを指し、ここで、各 R^a は独立に、本明細書で定義するとおりである。

【0067】

カルボキシルは、 $-COOH$ またはその塩を指す。カルボキシエステルは、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)O$ 置換アルキル、 $-C(O)O$ アリール、 $-C(O)O$ 置換アリール、 $-C(O)\beta$ シクロアルキル、 $-C(O)O$ 置換シクロアルキル、 $-C(O)O$ ヘテロアリール、 $-C(O)O$ 置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ ヘテロシクリル、及び $-C(O)O$ 置換ヘテロシクリルを指す。(カルボキシエステル)アミノは、 $-NR^a-C(O)O$ アルキル、 $-NR^a-C(O)O$ 置換アルキル、 $-NR^a-C(O)O$ アリール、 $-NR^a-C(O)O$ 置換アリール、 $-NR^a-C(O)\beta$ シクロアルキル、 $-NR^a-C(O)O$ 置換シクロアルキル、 $-NR^a-C(O)O$ ヘテロアリール、 $-NR^a-C(O)O$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^a-C(O)O$ ヘテロシクリル、及び $-NR^a-C(O)O$ 置換ヘテロシクリルを指し、ここで、 R^a は、本明細書において列挙したとおりである。(カルボキシエステル)オキシは、 $-O-C(O)O$ アルキル、 $-O-C(O)O$ 置換アルキル、 $-O-C(O)O$ アリール、 $-O-C(O)O$ 置換アリール、 $-O-C(O)\beta$ シクロアルキル、 $-O-C(O)O$ 置換シクロアルキル、 $-O-C(O)O$ ヘテロアリール、 $-O-C(O)O$ 置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)O$ ヘテロシクリル、及び $-O-C(O)O$ 置換ヘテロシクリルを指す。オキソは、 $(=O)$ を指す。

【0068】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、アンモニアの誘導体を指し、その際、1個または複数の水素原子が、これに限定されないが、アルキル、アルケニル、アリール、及びヘテロシクリル基を含む置換基により置き換えられている。一部の実施形態では、置換アミノには、 $-NH-CO-R$ が含まれ得る。カルバマート基は、 $-O(C=O)NR_1R_2$ を指し、ここで、 R_1 及び R_2 は独立に、水素、脂肪族基、アリール基、またはヘテロシクリル基である。

【0069】

アミノカルボニルは、 $-C(O)N(R^b)_2$ を指し、ここで、各 R^b は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルから選択される。また、各 R^b は任意選択で、それに結合している窒素と一緒に結合してヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル基を形成していてもよいが、ただし、両方の R^b が、両方とも水素ではないことを条件とする。アミノカルボニルアルキルは、 $-アルキルC(O)N(R^b)_2$ を指し、ここで、各 R^b は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルから選択される。また、各 R^b は任意選択で、それに結合している窒素と一緒に結合してヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル基を形成していてもよいが、ただし、両方の R^b が、両方とも水素ではないことを条件とする。アミノカルボニルアミノは、 $-NR^aC(O)N(R^b)_2$ を指し、ここで、 R^a 及び各 R^b は、本明細書で定義するとおりである。アミノジカルボニルアミノは、 $-NR^aC(O)C(O)N(R^b)_2$ を指し、ここで、 R^a 及び各 R^b は、本明細書で定義するとおりである。アミノカルボニルオキシは、 $-O-C(O)N(R^b)_2$ を指し、ここで、各 R^b は独立に、本明細書で定義するとおりである。アミノスルホニルは、 $-SO_2N(R^b)_2$ を指し、ここで、各 R^b は独立に、本明細書で定義するとおりである。

【0070】

イミノは、 $-N=R^c$ を指し、ここで、 R^c は、水素、アミノカルボニルアルキルオキシ、置換アミノカルボニルアルキルオキシ、アミノカルボニルアルキルアミノ、及び置換アミノカルボニルアルキルアミノから選択され得る。

【0071】

加えて、別段に述べられていない限り、本明細書において示される構造式は、1個または複数の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物も含むことが意図されている。例えば、ジウテリウム（例えば、Dまたは H^2 ）もしくはトリチウム（例えば、Tまたは H^3 ）による水素の置き換え、または ^{13}C —もしくは ^{14}C —濃縮炭素による炭素の置き換えを含む本構造式を有する化合物は、本発明の範囲に含まれ、その範囲内である。そのような化合物は例えば、分析ツールとして、バイオアッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療薬として有用である。

【0072】

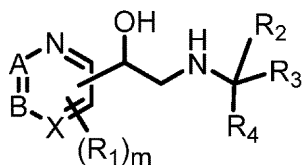
本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性有機または無機酸からの化合物の従来の非毒性塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような慣用の非毒性塩には、塩酸塩、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導されるもの；及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。他の場合では、上記化合物は、1個または複数の酸性官能基を含んでよく、したがって、薬学的に許容される塩基と共に薬学的に許容される塩を形成し得る。これらの塩も同様に、投与ビヒクルもしくは剤形製造プロセスにおいてその場で、またはその遊離酸性型の精製化合物を、適切な塩基、例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは炭酸水素塩と、アンモニアと、または薬学的に許容される有機第一級、第二級もしくは第三級アミンと別に反応させることにより調製することができる。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩を形成するために有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる。

【0073】

「プロドラッグ」は、活性薬剤を放出するためには体内での変換を必要とする、活性薬剤の誘導体を指す。ある特定の実施形態では、変換は酵素的変換である。プロドラッグは多くの場合に、ただし、必ずしもではないが、活性薬剤に変換されるまでは薬理学的に不活性である。「プロ部分」は、活性薬剤内の官能基をマスキングして、その活性薬剤をプロドラッグに変換するために使用される保護基の形態を指す。場合によっては、プロ部分は、インビボで酵素的または非酵素的手段により切断される結合（複数可）を介して薬物に結合することとなる。本化合物の任意の簡便なプロドラッグ形態は、例えば、Rautio et al. ("Prodrugs: design and clinical applications", Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (February 2008)) に記載の戦略及び方法により調製することができる。

【0074】

式(I)による化合物またはその光学的に純粋な立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを本明細書において開示する。



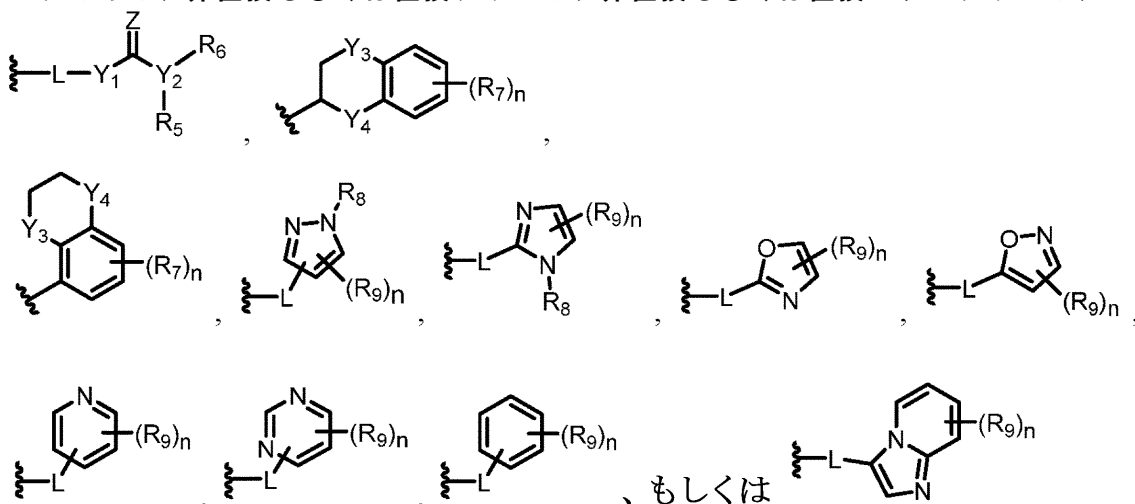
式(I)

【0075】

各 A、B、及び X は独立に、窒素または炭素であってよい。各 R₁ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ペンタフルオロスルファニル、非置換もしくは置換スルホニル、置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換 - (C=O) - アルキル、非置換もしくは置換 - (C=O) - シクロアルキル、非置換もしくは置換 - (C=O) - アリール、非置換もしくは置換 - (C=O) - ヘテロアリール、非置換もしくは置換アリール、または非置換もしくは置換ヘテロアリールであってよい。m は、0 ~ 4 から選択される整数であってよい。

【0076】

R₂、R₃、及び R₄ は独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、



であってよい、または R₂ 及び R₃ は、炭素と一緒に、非置換もしくは置換の 3 ~ 7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成してよい。

【0077】

L は、置換されていてもよい C1 ~ C5 アルキルリンカーであってよく、各 Y₁、Y₂、Y₃、及び Y₄ は独立に、共有結合、炭素、酸素、あるいは水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換シクロアルキルで置換されていてもよい窒素であってよく、かつ Z は、O または S であってよい。

【0078】

R₅ 及び R₆ は独立に、水素、非置換または置換アルキルであってよい、または R₅ 及び R₆ は、Y₂ と一緒に環状に結合して、置換されていてもよいシクロアルキルまたは複素環を形成しており、各 R₇ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、または非置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

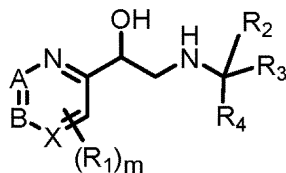
【0079】

n は、0 ~ 4 から選択される整数であってよく、R₈ は、水素、シアノ、非置換または置換アルキル、及び非置換または置換アリールであってよく、かつ R₉ は、水素、ハロゲン、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、または非置換もしくは置換アミノからなる群から選択される。

【0080】

また、式 (I I) による化合物またはその光学的に純粋な立体異性体、薬学的に許容さ

れる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを本明細書において開示する。



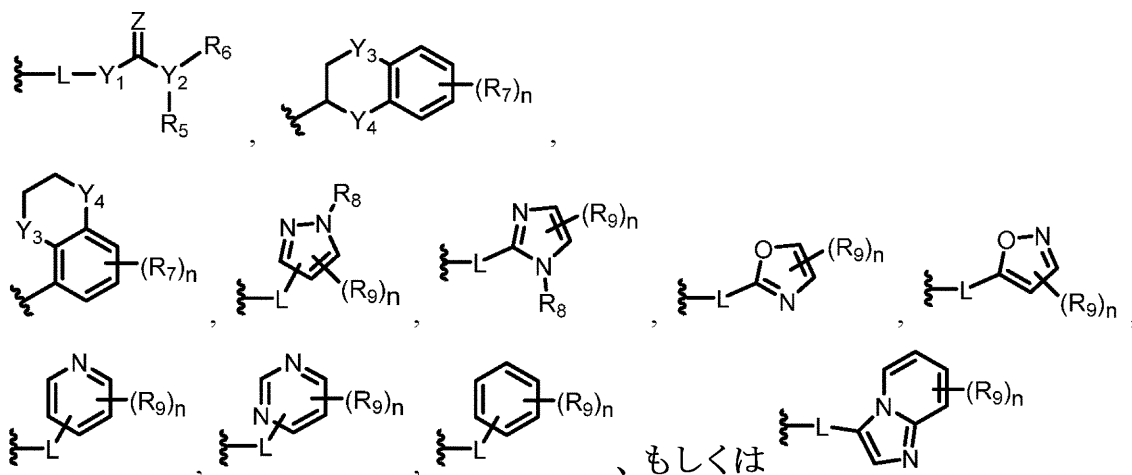
式 (II)

【0081】

各 A、B、及び X は独立に、窒素または炭素であってよい。各 R₁ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ペンタフルオロスルファニル、非置換もしくは置換スルホニル、置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換-(C=O)-アルキル、非置換もしくは置換-(C=O)-シクロアルキル、非置換もしくは置換-(C=O)-アリール、非置換もしくは置換-(C=O)-ヘテロアリール、非置換もしくは置換アリール、または非置換もしくは置換ヘテロアリールであってよい。m は、0～4 から選択される整数であってよい。

【0082】

R₂、R₃、及び R₄ は独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、



であってよい、または R₂ 及び R₃ は炭素と一緒に、非置換もしくは置換の 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成してよい。

【0083】

L は、置換されていてもよい C₁～C₅ アルキルリンカーであってよく、各 Y₁、Y₂、Y₃、及び Y₄ は独立に、共有結合、炭素、酸素、あるいは水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換シクロアルキルで置換されていてもよい窒素であってよく、かつ Z は、O または S であり得る。

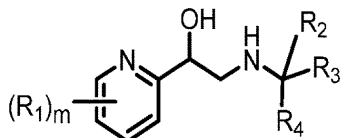
【0084】

R₅ 及び R₆ は独立に、水素、非置換または置換アルキルであってよい、または R₅ 及び R₆ は、Y₂ と一緒に環状に結合して、置換されていてもよいシクロアルキルまたは複素環を形成してよく、各 R₇ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、または非置換もしくは置換ヘテロアリ

【 0 0 8 5 】

【 0 0 8 6 】

10



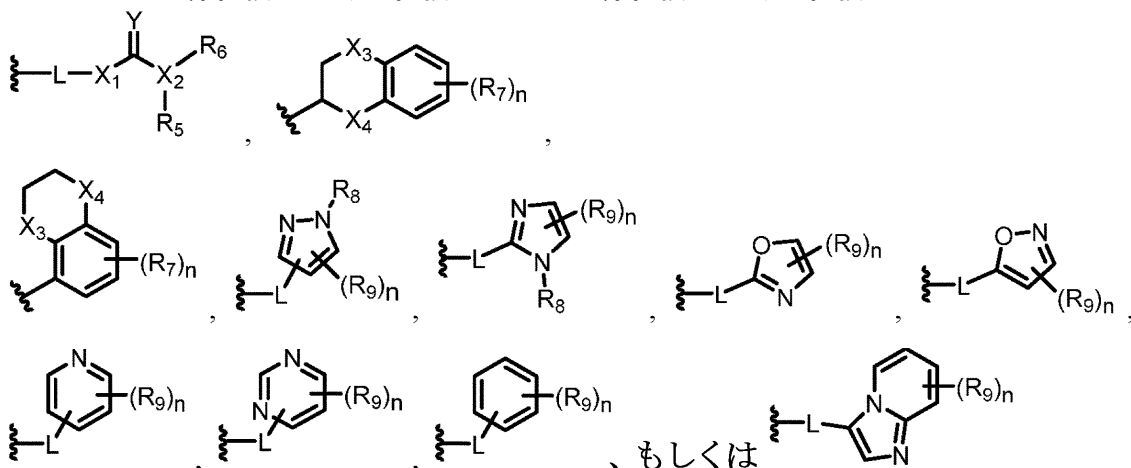
式 (III)

【 0 0 8 7 】

20

【 0 0 8 8 】

30



40

【 0 0 8 9 】

50

てよく、かつ Y は、O または S であってよい。

【0090】

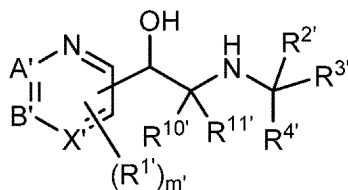
R₅ 及び R₆ は独立に、水素、非置換または置換アルキルであってよい、または R₅ 及び R₆ は、Y₂ と一緒に環状に結合して、置換されていてもよいシクロアルキルまたは複素環を形成してよく、各 R₇ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、または非置換もしくは置換ヘテロアリールであってよい。

【0091】

n は、0～4 から選択される整数であってよく、R₈ は、水素、シアノ、非置換または置換アルキル、及び非置換または置換アリールであってよく、かつ R₉ は、水素、ハロゲン、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、または非置換もしくは置換アミノからなる群から選択される。

【0092】

さらに、式 (I') による化合物：



式 (I')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

A'、B'、及び X' はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

各 R¹ は独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-SF₅、-OR^x、-NR^x₂、-NHR^x、-SO₂R'、-C(O)R'、-C(O)N^xであり；

各 R' は独立に、水素、あるいは C₁～6 脂肪族、3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

各 R^x は独立に、C₁～6 脂肪族、3～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m' は、0～4 から選択される整数であり；

R²、R³、及び R⁴ はそれぞれ独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-OR'、-NR₂'、

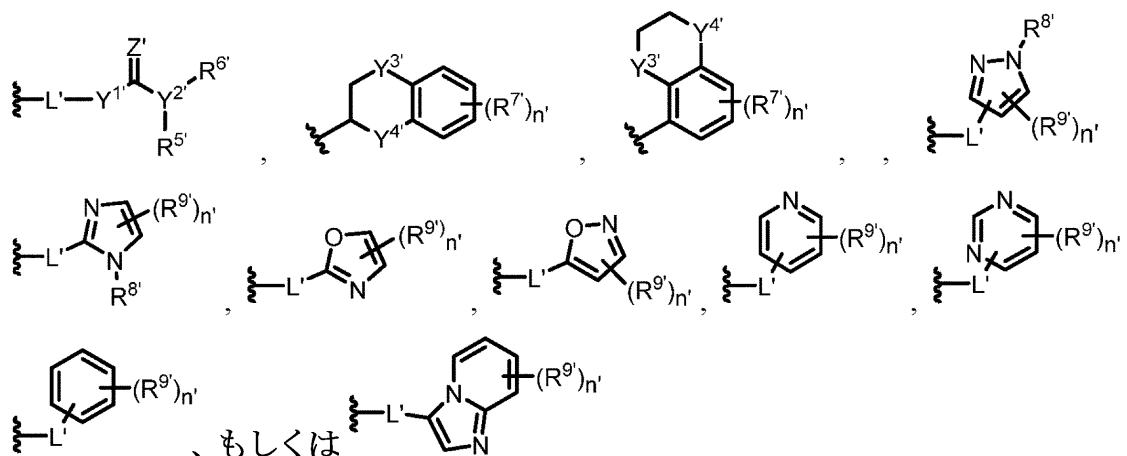
10

20

30

40

50



であるか、または

R²、及びR³は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

L' は、置換されていてもよい $G \sim_5$ アルキレンであり；

Y¹、Y²、Y³、及びY⁴はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよいC₁~₆アルキル、もしくは置換されていてもよい3~7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z' は、 O または S であり；

R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

R⁵ 及び R⁶ は、Y² と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7～12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

各 R^7 は独立に、 $-R^1$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^2$ 、または $-OR^1$ であり；

n' は、 $0 \sim 4$ から選択される整数であり；

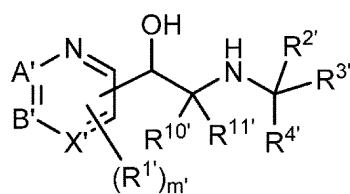
R⁸ は、水素、-CN、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；

各 R⁹ は独立に、水素、ハロゲン、-CN、-OR^x、-NR²、または置換されていてもよいアルキルであり；かつ

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim 2}$ 脂肪族である]。

【 0 0 9 3 】

さらに、式 (I'') による化合物：



式 (I'')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

A'、B'、及びX'はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

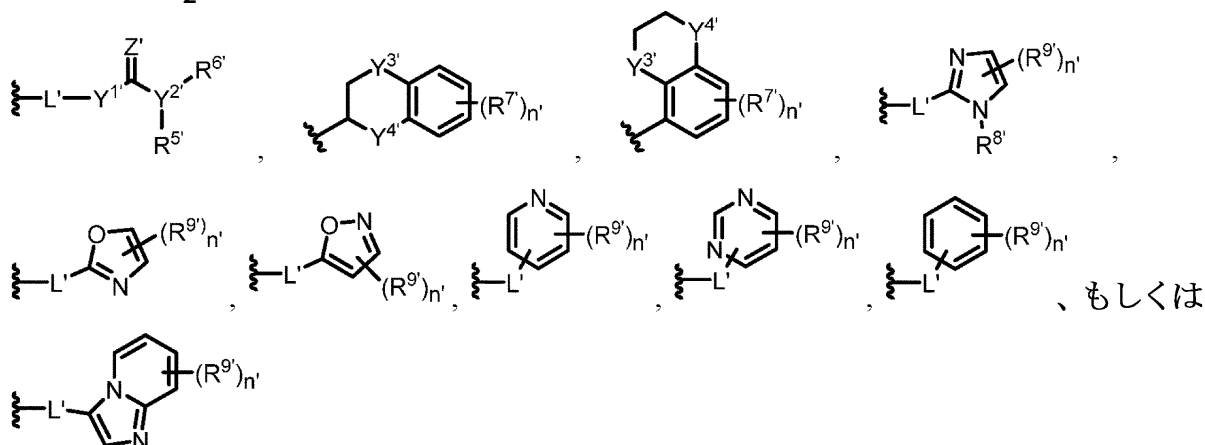
各R¹は独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-SF₅、-OR^x、-NR^x₂、-NHR^x、-SO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'C(O)R'、-NR'C₂R'、または-C₂R'であり；

各R'は独立に、水素、あるいはC₁~6脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

各R^xは独立に、C₁~6脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m'は、0~4から選択される整数であり；

R²、R³、及びR⁴はそれぞれ独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-OR'、-NR₂'、



であるか、または

R²、及びR³は炭素と一緒に、置換されていてもよい3~7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5~6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3~7員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

L' は、置換されていてもよい $G_{1\sim5}$ アルキレンであり；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、もしくは置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z' は、O または S であり；

R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい 3～7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～6 員単環式ヘテロアリアル環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7～12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

各 R^7 は独立に、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'_2$ 、または $-OR'$ であり；

n' は、0～4 から選択される整数であり；

R^8 は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリアル環であり；

各 R^9 は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR'_2$ 、または置換されていてもよいアルキルであり；かつ

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim2}$ 脂肪族である]。

【0094】

上記で定義され、かつ本明細書において記載されるとおり、 A' は、窒素または炭素である。一部の実施形態では、 A' は、窒素である。一部の実施形態では、 A' は、炭素である。

【0095】

一部の実施形態では、 A' は、下の表 1 に示されているものから選択される。

【0096】

上記で定義され、かつ本明細書において記載されるとおり、 B' は、窒素または炭素である。一部の実施形態では、 B' は、窒素である。一部の実施形態では、 B' は、炭素である。

【0097】

一部の実施形態では、 B' は、下の表 1 に示されているものから選択される。

【0098】

上記で定義され、かつ本明細書において記載されるとおり、 X' は、窒素または炭素である。一部の実施形態では、 X' は、窒素である。一部の実施形態では、 X' は、炭素である。

【0099】

一部の実施形態では、 X' は、下の表 1 に示されているものから選択される。

【0100】

上記で定義されたとおり、各 R^{12} は独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR^x_2$ 、 $-NHR^x$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'_2C(O)R'$ 、または $-C(O)R'$ である。

【0101】

一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-R'$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-SF_5$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OR^x$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-NR^x_2$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-NHR^x$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-SO_2R'$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-C(O)R'$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-C(O)NR'_2$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-NR'_2C(O)R'$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-NR'_2C(O)R'$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-C(O)R'$ である。

R^1 は、 $-NR'CO_2R'$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NR'CO_2R'$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CO_2R'$ である。

【0102】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-F$ である。

【0103】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CH(CH_3)_2$ である。

【0104】

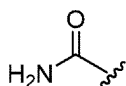
一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CF_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CF_2H$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CFH_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CF_2CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2CF_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C\equiv CCH$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、ビニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C\equiv CCF_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CO_2H$ である。

【0105】

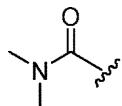
一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0106】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_2CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OCH(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OCF_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NHCH_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NHCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-N(CD_3)CO_2tBu$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NHCH_2CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NHCH_2(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NHCH_2CF_3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NHPh$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NHAc$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-N(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、



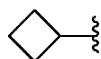
である。一部の実施形態では、 R^1 は、



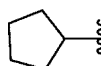
である。一部の実施形態では、 R^1 は、



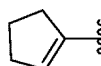
である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



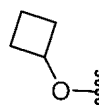
である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



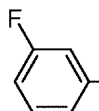
である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、



10

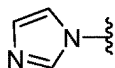
20

30

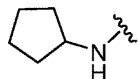
40

50

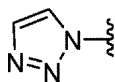
である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。一部の実施形態では、 R^1 は、

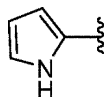


である。一部の実施形態では、 R^1 は、

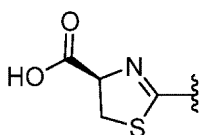


10

である。一部の実施形態では、 R^1 は、

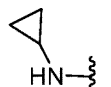


である。一部の実施形態では、 R^1 は、

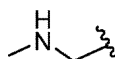


20

である。一部の実施形態では、 R^1 は、

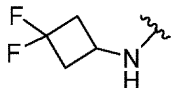


である。一部の実施形態では、 R^1 は、

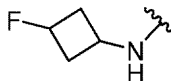


30

である。一部の実施形態では、 R^1 は、

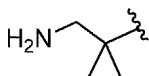


である。一部の実施形態では、 R^1 は、



40

である。一部の実施形態では、 R^1 は、



である。

【0107】

一部の実施形態では、 R^1 は、下の表1に示されているものから選択される。

【0108】

上記で定義されたとおり、各 R^1 は独立に、水素、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、3～8員飽

50

和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基である。

【0109】

一部の実施形態では、R'は、水素である。

【0110】

一部の実施形態では、R'は、置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族である。例えば、一部の実施形態では、R'は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、または $-CFH_2$ である。

【0111】

一部の実施形態では、R'は、置換されていてもよい3～8員飽和単環式炭素環式環である。

【0112】

一部の実施形態では、R'は、置換されていてもよい3～8員部分不飽和単環式炭素環式環である。

【0113】

一部の実施形態では、R'は、置換されていてもよいフェニルである。

【0114】

一部の実施形態では、R'は、置換されていてもよい8～10員二環式部分不飽和炭素環式環である。

【0115】

一部の実施形態では、R'は、置換されていてもよい8～10員二環式芳香族炭素環式環である。

【0116】

一部の実施形態では、R'は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい4～8員飽和単環式複素環式環である。

【0117】

一部の実施形態では、R'は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい4～8員部分不飽和単環式複素環式環である。

【0118】

一部の実施形態では、R'は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロ芳香環である。

【0119】

一部の実施形態では、R'は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員二環式部分不飽和環である。

【0120】

一部の実施形態では、R'は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員二環式ヘテロ芳香環である。

【0121】

一部の実施形態では、R'は、下の表1に示されているものから選択される。

【0122】

上記で定義されたとおり、各R^xは独立に、 C_{1-6} 脂肪族、3～8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8～10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式

10

20

30

40

50

【 0 1 2 3 】

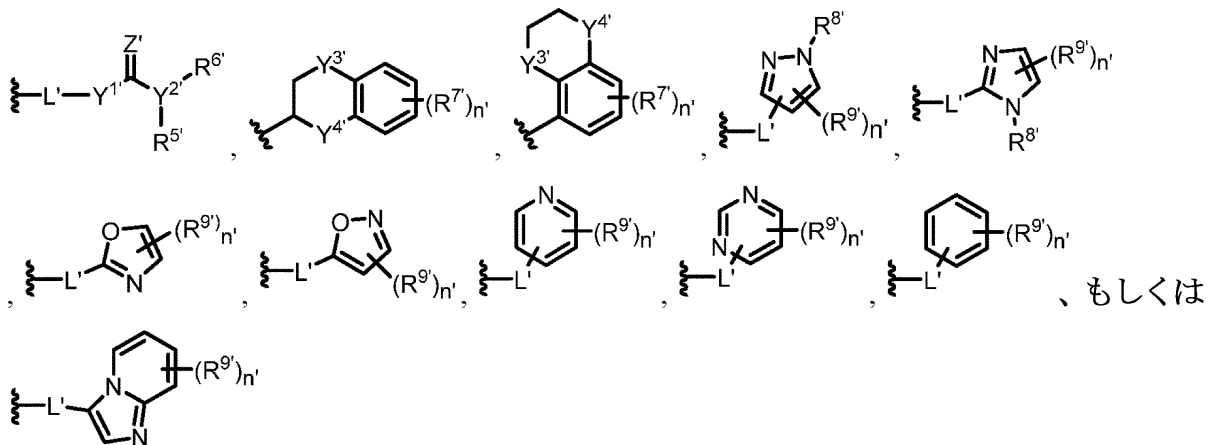
【 0 1 2 4 】

【 0 1 2 5 】

10

【 0 1 2 6 】

$\text{---L'---Y}^1\text{---C(=Z')---Y}^2\text{---R}^6\text{---}$
 $\text{R}^5\text{---}$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



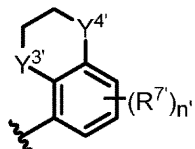
30

【 0 1 2 7 】

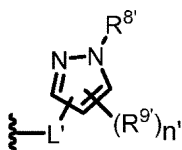
【 0 1 2 8 】

$$\text{---}L'-Y^{1'}-\overset{\overset{Z'}{\parallel}}{C}-Y^{2'}-R^{6'} \\ | \\ R^{5'}$$

である。一部の実施形態では、 R^2 は、

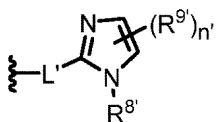


である。一部の実施形態では、 R^2 は、

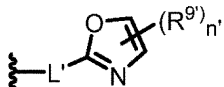


10

である。一部の実施形態では、 R^2 は、

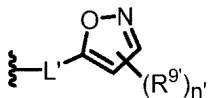


である。一部の実施形態では、 R^2 は、

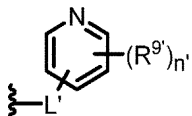


20

である。一部の実施形態では、 R^2 は、

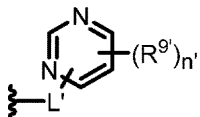


である。一部の実施形態では、 R^2 は、

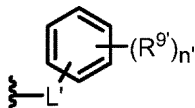


30

である。一部の実施形態では、 R^2 は、

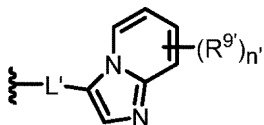


である。一部の実施形態では、 R^2 は、



40

である。一部の実施形態では、 R^2 は、

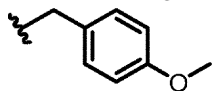


である。

【 0 1 2 9 】

50

一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、ジウテリウムである。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、



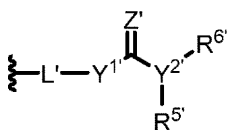
である。

【0130】

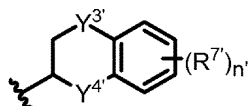
一部の実施形態では、 R^3 は、水素である。一部の実施形態では、 R^3 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-R'$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-NR'_2$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-NHR'$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ である。

【0131】

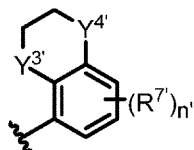
一部の実施形態では、 R^3 は、



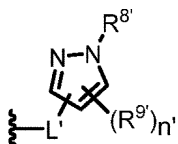
である。一部の実施形態では、 R^3 は、



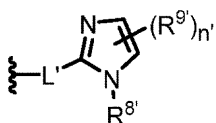
である。一部の実施形態では、 R^3 は、



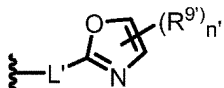
である。一部の実施形態では、 R^3 は、



である。一部の実施形態では、 R^3 は、



である。一部の実施形態では、 R^3 は、



である。一部の実施形態では、 R^3 は、

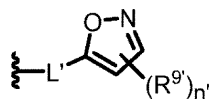
10

20

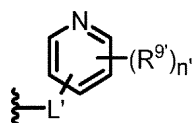
30

40

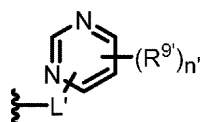
50



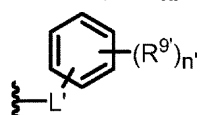
である。一部の実施形態では、 R^3 は、



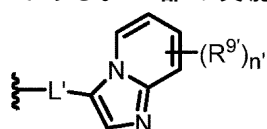
である。一部の実施形態では、 R^3 は、



である。一部の実施形態では、 R^3 は、



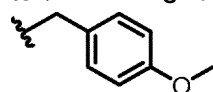
である。一部の実施形態では、 R^3 は、



である。

【0132】

一部の実施形態では、 R^3 は、水素である。一部の実施形態では、 R^3 は、ジウテリウムである。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、



である。

【0133】

一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和または部分不飽和単環式複素環式環を形成している。

【0134】

一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環を形成している。

【0135】

一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環を形成している。

【0136】

一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に

選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～7 員飽和または部分不飽和単環式複素環式環を形成している。

【0137】

一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、



を形成している。一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、



10

を形成している。一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、



を形成している。一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、



20

を形成している。

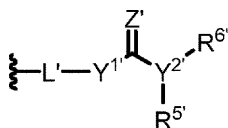
【0138】

一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-R'$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-NR'_2$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-NHR'$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-NH_2$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-CF_3$ である。

30

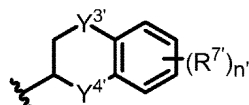
【0139】

一部の実施形態では、 R^4 は、

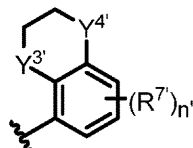


40

である。一部の実施形態では、 R^4 は、

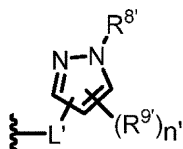


である。一部の実施形態では、 R^4 は、

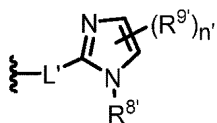


50

である。一部の実施形態では、 R^4 は、

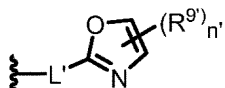


である。一部の実施形態では、 R^4 は、

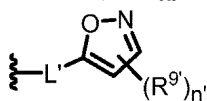


10

である。一部の実施形態では、 R^4 は、

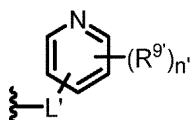


である。一部の実施形態では、 R^4 は、

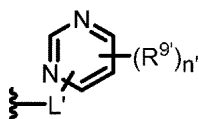


20

である。一部の実施形態では、 R^4 は、

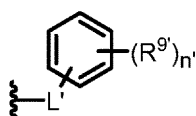


である。一部の実施形態では、 R^4 は、

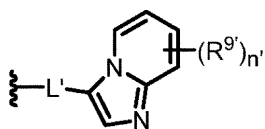


30

である。一部の実施形態では、 R^4 は、



である。一部の実施形態では、 R^4 は、

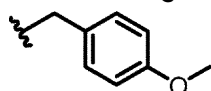


40

である。

【0140】

一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、ジウテリウムである。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態、 R^4 は、



50

である。

【0141】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ、下の表1に示されているものから選択される。

【0142】

上記で定義されたとおり、 L は、置換されていてもよい $G_{1\sim5}$ アルキレンである。

【0143】

一部の実施形態では、 L は、 $-CH_2-$ である。

【0144】

一部の実施形態では、 L は、下の表1に示されているものから選択される。

10

【0145】

上記で定義されたとおり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素；または水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、もしくは置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素である。

【0146】

一部の実施形態では、 Y^1 は、共有結合である。一部の実施形態では、 Y^1 は、炭素である。一部の実施形態では、 Y^1 は、酸素である。一部の実施形態では、 Y^1 は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素である。

【0147】

一部の実施形態では、 Y^2 は、共有結合である。一部の実施形態では、 Y^2 は、炭素である。一部の実施形態では、 Y^2 は、酸素である。一部の実施形態では、 Y^2 は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素である。

20

【0148】

一部の実施形態では、 Y^3 は、共有結合である。一部の実施形態では、 Y^3 は、炭素である。一部の実施形態では、 Y^3 は、酸素である。一部の実施形態では、 Y^3 は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素である。

【0149】

一部の実施形態では、 Y^3 は、共有結合である。一部の実施形態では、 Y^3 は、炭素である。

30

【0150】

一部の実施形態では、 Y^4 は、共有結合である。一部の実施形態では、 Y^4 は、炭素である。一部の実施形態では、 Y^4 は、酸素である。一部の実施形態では、 Y^4 は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素である。

【0151】

一部の実施形態では、 Y^4 は、共有結合である。一部の実施形態では、 Y^4 は、炭素である。

40

【0152】

一部の実施形態では、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ、下の表1に示されているものから選択される。

【0153】

上記で定義されたとおり、 Z は、OまたはSである。

【0154】

一部の実施形態では、 Z は、Oである。一部の実施形態では、 Z は、Sである。

【0155】

一部の実施形態では、 Z は、下の表1に示されているものから選択される。

【0156】

50

上記で定義されたとおり、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい7～12員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成している。

【0157】

一部の実施形態では、 R^5 は、水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。

10

【0158】

一部の実施形態では、 R^6 は、水素である。一部の実施形態では、 R^6 は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0159】

一部の実施形態では、 R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい3～7員飽和炭素環式環を形成している。

【0160】

一部の実施形態では、 R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環を形成している。

20

【0161】

一部の実施形態では、 R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和または部分不飽和単環式複素環式環を形成している。

【0162】

一部の実施形態では、 R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい7～12員飽和または部分不飽和二環式複素環式環を形成している。

【0163】

一部の実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ、下の表1に示されているものから選択される。

30

【0164】

上記で定義されたとおり、各 R^7 は独立に、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_2O$ 、 $-OH$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NH_2$ 、または $-OR'$ である。

【0165】

一部の実施形態では、 R^7 は、水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-NR'_2$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-NHR'$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-NH_2$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-OR'$ である。

40

【0166】

一部の実施形態では、各 R^7 は独立に、下の表1に示されているものから選択される。

【0167】

上記で定義されたとおり、 n' は、0～4から選択される整数である。

【0168】

一部の実施形態では、 n' は、0である。一部の実施形態では、 n' は、1である。一部の実施形態では、 n' は、2である。一部の実施形態では、 n' は、3である。一部の実施形態では、 n' は、4である。

【0169】

50

上記で定義されたとおり、 R^8 は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環である。

【0170】

一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^8 は、置換されていてもよいアリール環である。

【0171】

一部の実施形態では、 R^8 は、下の表 1 に示されているものから選択される。

【0172】

上記で定義されたとおり、各 R^9 は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR^2$ 、または置換されていてもよいアルキルである。

10

【0173】

一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OR^x$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-NR^2$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-NHR^1$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-NH_2$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0174】

一部の実施形態では、 R^9 は、下の表 1 に示されているものから選択される。

【0175】

20

上記で定義されたとおり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim2}$ 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立に、水素、メチル、またはエチルである。

【0176】

一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、置換されていてもよい C_1 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^{10} は、メチルである。一部の実施形態では、 R^{10} は、置換されていてもよい C_2 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^{10} は、エチルである。

【0177】

一部の実施形態では、 R^{10} は、下の表 1 に示されているものから選択される。

30

【0178】

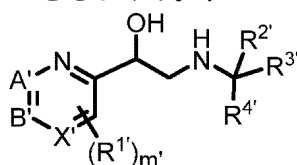
一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、置換されていてもよい C_1 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^{11} は、メチルである。一部の実施形態では、 R^{11} は、置換されていてもよい C_2 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^{11} は、エチルである。

【0179】

一部の実施形態では、 R^{11} は、下の表 1 に示されているものから選択される。

【0180】

さらに、式 (II') による化合物：



40

式 (II')

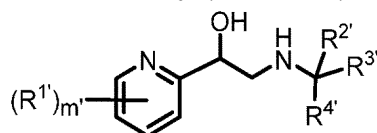
またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

【式中、 A' 、 B' 、 X' 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び m' のそれぞれは、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおりであり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである】。

50

【0181】

さらに、式（ⅢⅠⅠ'）による化合物：



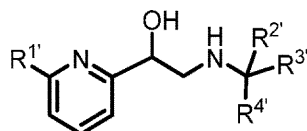
式 (III')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び m のそれぞれは、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである〕。

【0182】

さらに、式（ⅣⅠⅠ'）による化合物：



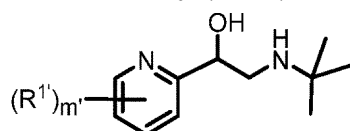
式 (IV')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のそれぞれは、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである〕。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-CF_3$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-CF_2H$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-OCF_3$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-CN$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR_2$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル基である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、テトラゾールである。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、フェニルである。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-Br$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ である。

【0183】

さらに、式（ⅤⅠⅠ'）による化合物：



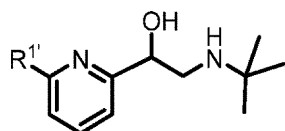
式 (V')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

〔式中、 R^1 及び m のそれぞれは、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである〕。

【0184】

さらに、式（ⅥⅠⅠ'）による化合物：



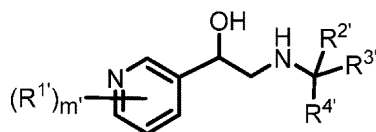
式 (VI')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、 R^1 は、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

【0185】

さらに、式(VII')による化合物：



式 (VII')

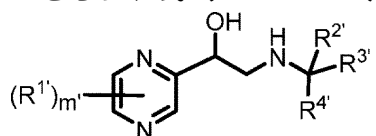
10

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び m のそれぞれは、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

【0186】

さらに、式(VIII')による化合物：



式 (VIII')

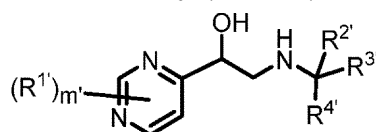
20

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び m のそれぞれは、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

【0187】

さらに、式(IX')による化合物：



式 (IX')

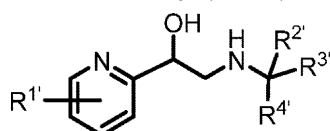
30

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び m のそれぞれは、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

【0188】

さらに、式(X')による化合物：



式 (X')

40

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R^x$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-OR^x$ 、 $-SO_2R'$ 、ま

50

たは $-C(O)R'$ であり；

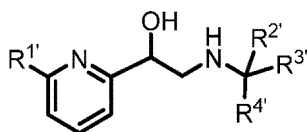
R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR_2$ であるか、または

R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成しており；かつ

R' 及び R は、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-CF_3$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-CF_2H$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-OCF_3$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-CN$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR_2$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル基である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、テトラゾールである。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、フェニルである。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-Br$ である。一部のそのような実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ である。

【0189】

さらに、式 (XI') による化合物：



式 (XI')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-OR^x$ 、 $-SO_2R'$ 、または $-C(O)R'$ であり；

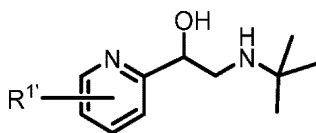
R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR_2$ であるか、または

R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成しており；かつ

R' 及び R は、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである。]

【0190】

さらに、式 (XII') による化合物：



式 (XII')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-OR^x$ 、 $-SO_2R'$ 、または $-C(O)R'$ であり；かつ

R' 及び R は、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである。]

【0191】

さらに、式 (XIII') による化合物：

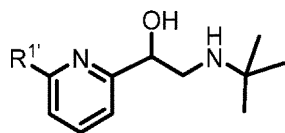
10

20

30

40

50



式 (XIII')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

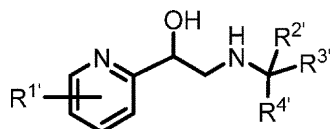
[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-OR^x$ 、 $-SO_2R'$ 、または $-C(O)R'$ であり；かつ

R' 及び R^x は、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

【0192】

さらに、式 (XIV') による化合物：



式 (XIV')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

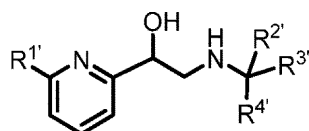
R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR_2$ であるか、または

R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成しており；かつ

R' は、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

【0193】

さらに、式 (XV') による化合物：



式 (XV')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR_2$ であるか、または

R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成しており；かつ

R' は、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

【0194】

さらに、式 (XVI') による化合物：

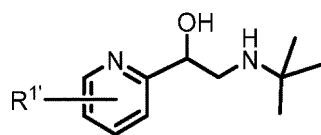
10

20

30

40

50



式 (XVI')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

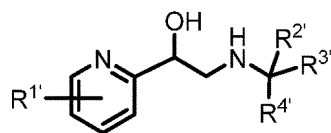
R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；かつ

R' は、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

10

【0195】

さらに、式 (XVII') による化合物：



式 (XVII')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

20

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

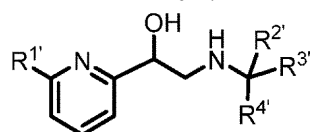
各 R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ

R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O$ R' 、もしくは $-NR_2$ であるか、または

R^2 、及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している]。

【0196】

さらに、式 (XVIII') による化合物：



式 (XVIII')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

30

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

各 R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ

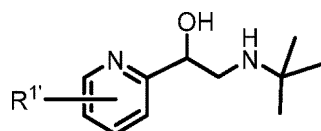
R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O$ R' 、もしくは $-NR_2$ であるか、または

40

R^2 、及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している]。

【0197】

さらに、式 (XIX') による化合物：



式 (XIX')

50

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

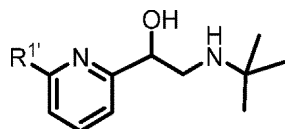
[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；かつ

R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である]。

【0198】

さらに、式 (XX') による化合物：



式 (XX')

10

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

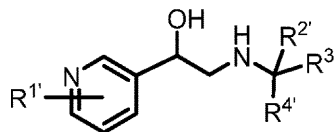
[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；かつ

R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である]。

【0199】

さらに、式 (XXI') による化合物：



式 (XXI')

20

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

各 R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ

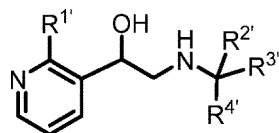
$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、及び $R^{4'}$ はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O$

R' 、もしくは $-NR_2'$ であるか、または

$R^{2'}$ 、及び $R^{3'}$ は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している]。

【0200】

さらに、式 (XXII') による化合物：



式 (XXII')

30

40

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

各 R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、及び $R^{4'}$ はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O$

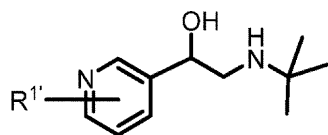
R' 、もしくは $-NR_2'$ であるか、または

$R^{2'}$ 、及び $R^{3'}$ は炭素と一緒に、置換されていてもよい3～7員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している]。

【0201】

さらに、式 (XXIII') による化合物：

50



式 (XXIII')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

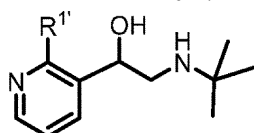
R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；かつ

R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である]。

10

【0202】

さらに、式 (XXIV') による化合物：



式 (XXIV')

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、

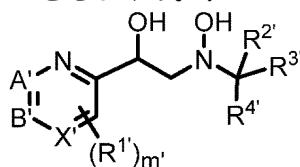
R^1 は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；かつ

R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である]。

20

【0203】

さらに、式 (XXV') による化合物：



式 (XXV')

30

またはその薬学的に許容される塩を本明細書において開示する

[式中、 A' 、 B' 、 X' 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び m' のそれぞれは、単独及び組合せの両方で、上記で定義されたとおり、かつ本明細書において提供される実施形態に記載されているとおりである]。

【0204】

「処置」という用語は、「治療方法」という用語と本明細書において互換的に使用され、かつ1) 診断された病的状態、疾患または障害を治療する、減速させる、その症状を軽減する、及び／またはその進行を停止させる治療的処置または方策、ならびに2) ならびに予防的／防止的方策の両方を指す。処置を必要とするものには、特定の医学的疾患または障害をすでに有する個体、さらには、障害を最終的に得であろう個体（すなわち、リスクがあるか、または予防的方策を必要とするもの）が含まれ得る。

40

【0205】

本明細書で使用される場合の「対象」という用語は、本方法が実行される任意の個体または患者を指す。一般に、対象はヒトであるが、当業者には分かるであろうとおり、対象は動物であってもよい。

【0206】

「治療有効量」、「有効用量」、「治療上有効な用量」、「有効量」などの用語は、上記化合物を投与することにより、求められている組織、系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発するであろう本化合物の量を指す。一般に、応答は、患者に

50

おける症状の寛解か、または所望の生物学的転帰のいずれかである。一部の実施形態では、そのような量は、アドレナリン受容体を調節するために十分であるべきである。

【0207】

一部の実施形態では、アドレナリン受容体調節化合物の有効量は、約50 ng/ml～50 pg/ml（例えば、約50 ng/ml～40 pg/ml、約30 ng/ml～20 pg/ml、約50 ng/ml～10 μg/ml、約50 ng/ml～1 μg/ml、約50 ng/ml～800 ng/ml、約50 ng/ml～700 ng/ml、約50 ng/ml～600 ng/ml、約50 ng/ml～500 ng/ml、約50 ng/ml～400 ng/ml、約60 ng/ml～400 ng/ml、約70 ng/ml～300 ng/ml、約60 ng/ml～100 ng/ml、約65 ng/ml～85 ng/ml、約70 ng/ml～90 ng/ml、約200 ng/ml～900 ng/ml、約200 ng/ml～800 ng/ml、約200 ng/ml～700 ng/ml、約200 ng/ml～600 ng/ml、約200 ng/ml～500 ng/ml、約200 ng/ml～400 ng/ml、または約200 ng/ml～約ng/ml）の範囲の量である。

【0208】

一部の実施形態では、アドレナリン受容体調節化合物の有効量は、約10 pg～100 mg、例えば、約10 pg～50 pg、約50 pg～150 pg、約150 pg～250 pg、約250 pg～500 pg、約500 pg～750 pg、約750 pg～1 ng、約1 ng～10 ng、約10 ng～50 ng、約50 ng～150 ng、約150 ng～250 ng、約250 ng～500 ng、約500 ng～750 ng、約750 ng～1 mg、約1 pg～10 pg、約10 pg～50 pg、約50 pg～150 pg、約150 pg～250 pg、約250 pg～500 pg、約500 pg～750 pg、約750 pg～1 mg、約1 mg～50 mg、約1 mg～100 mg、または約50 mg～100 mgの範囲の量である。上記量は、単回用量であってよい、または総一日量であってよい。総一日量は、約10 pg～100 mgの範囲であってよい、または約100 mg～500 mgの範囲であってよい、または約500 mg～1000 mgの範囲であってよい。

【0209】

また、例えば、式(I)、式(II)、式(III)、式(I')、式(I'')、式(III')、式(IIII')、式(IV')、式(V')、式(VI')、式(VII')、式(VIII')、式(IX')、式(X')、式(XI')、式(XII')、式(XIII')、式(XIV')、式(XV')、式(XVI')、式(XVII')、式(XVIII')、式(XIX')、式(XX')、式(XXI')、式(XXII')、式(XXIII')、式(XXIV')、及び式(XXV')の構造式を有する、本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物を本明細書において開示する。「薬学的に許容される担体」という用語は、本開示の化合物と一緒に、かつその薬理活性を破壊せずに患者に投与することができる非毒性担体を指す。これらの組成物において使用することができる薬学的に許容される担体には、これに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ろう、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が含まれる。

【0210】

活性成分として本明細書に記載の化合物のみを含む医薬組成物では、これらの組成物を投与するための方法は加えて、対象に、追加の薬剤または治療を投与するステップを含んでよい。そのような治療には、これに限定されないが、貧血治療、糖尿病治療、高血圧治療、コレステロール治療、神経薬理学的薬物、心臓血管機能を調節する薬物、炎症、免疫機能、血液細胞の産生を調節する薬物；ホルモン及びアンタゴニスト、胃腸機能に影響を

及ぼす薬物、微生物疾患の化学療法薬、及び／または新生物疾患の化学療法薬が含まれる。他の薬理学的治療は、任意の薬物クラスで見い出される任意の他の薬物または生物学的物質を含み得る。例えば、他の薬物クラスは、アレルギー／感冒／E N T治療、鎮痛薬、麻酔薬、抗炎症薬、抗微生物薬、抗ウイルス薬、喘息／肺治療、心臓血管治療、皮膚科治療、内分泌／代謝療法、胃腸治療、がん治療、免疫治療、神経治療、眼治療、精神医学的治療またはリウマチ治療を含み得る。本明細書に記載の化合物と共に投与することができる薬剤または治療の他の例には、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制薬、サイトカイン、成長因子、免疫調節薬、プロスタグランジンまたは抗血管過増殖化合物が含まれる。

【0211】

本明細書で使用される場合の「治療有効量」という用語は、(1) 疾患、状態または障害に対して素因を有し得るが、その疾患の病態または総体的症状をまだ経験していない、または表示していない個体において、疾患を予防すること；例えば、疾患、状態または障害を予防すること、(2) 疾患、状態または障害の病態または総体的症状を経験している、または表示している個体において疾患を阻害すること；例えば、疾患、状態、または障害を阻害すること（すなわち、病態及び／または総体的症状のさらなる発生を停止させること）、及び(3) 疾患を寛解させること；例えば、疾患、状態または障害の病態または総体的症状を経験している、または表示している個体において疾患、状態または障害を寛解させること（すなわち、病態及び／または総体的症状を逆転させること）のうちの1つまたは複数を含む、研究者、獣医師、医師または他の臨床医により求められている組織、系、動物、個体またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬品の量を指す。

【0212】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アドレナリン受容体調節化合物（例えば、アドレナリン受容体のアゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニスト）であり得る。本開示のアドレナリン受容体調節化合物は、一部の実施形態では、インビトロまたはインビボで標的アドレナリン受容体の活性を調節する際に使用することができる。本方法の態様は、所望の活性が存在するかどうかを決定するために、試料を有効量のアドレナリン受容体調節化合物（例えば、本明細書に記載のとおり）と接触させることを含む。

【0213】

アドレナリン受容体（A D R）は、身体全体で広く発現するGタンパク質共役受容体（G P C R）であり、かつ認知、ストレス関連挙動、炎症、及び平滑筋収縮／拡張、心筋収縮、気道反応性及び認知を含む複数の生理的プロセスの制御において重要な役割を果たす。アドレナリン受容体は、ノルアドレナリン（N A）及びアドレナリンの中枢及び末梢作用を媒介する。A D Rには、 α -アドレナリン受容体及び β -アドレナリン受容体を含めて複数のサブタイプが存在する。各サブタイプは、別個のパターンで発現され、かつ種々の生理的プロセスに関係する。したがって、1つのサブタイプを選択的に標的とするリガンドは、異なるA D Rサブタイプの役割を同定するためのリサーチツールとしても、N A及びアドレナリン系の機能障害に関連する複数の疾患のための治療薬としても貴重である。

【0214】

β -アドレナリン受容体はさらに、3種のサブタイプ、すなわち、 $\beta 1$ -アドレナリン受容体（ $\beta 1$ -A D R）、 $\beta 2$ -アドレナリン受容体（ $\beta 2$ -A D R）、及び $\beta 3$ -アドレナリン受容体（ $\beta 3$ -A D R）を含む。これらのサブタイプは別個のパターンで発現され、かつ異なる生理的プロセスに関係するので、1種のサブタイプを選択的に標的とし得るリガンドは、複数の疾患について治療上の可能性を有する。しかしながら、サブタイプ選択的リガンドの発見は、これらのサブタイプが共有する配列相同性が高レベルであるので困難である。 β -アドレナリン受容体のための多くの既存のアゴニストはまた、劣った血液脳関門（B B B）透過を示し、これは、中枢神経系（C N S）適用のための創薬に努力を要する。

【0215】

一群のGタンパク質共役受容体として、アドレナリン受容体は、Gタンパク質 α 及び β -アレスチン依存性経路を介してシグナル伝達する。Gタンパク質 α または β -アレスチンシグナル伝達は、種々の生理学的応答を媒介し得る。最近では、アゴニストはシグナル伝達経路のバイアス活性化を示し得ることが明らかになっている。受容体を活性化させ、かつ経路依存的に応答を生成するリガンドの能力は、「シグナル伝達バイアス」または「機能的選択性」と呼ばれている。Gタンパク質及び β -アレスチンは別個の生理的プロセスを媒介するので、バイアスアゴニストは、治療上の選択性の改善を有害作用の減少と共にもたらし得る。したがって、本開示は、改善された血液脳関門(BBB)透過を有する β -アドレナリン受容体サブタイプ選択的アゴニストを対象とする。

【0216】

アドレナリン受容体調節化合物は、標的アドレナリン受容体のアゴニストであり得る。場合によっては、アドレナリン受容体調節化合物の有効量は、細胞におけるアドレナリン受容体に関連する活性を、対照、例えば、受容体の既知の活性レベルを示す対照細胞と比べて、10%またはそれ以上、例えば、20%またはそれ以上、30%またはそれ以上、40%またはそれ以上、50%またはそれ以上、60%またはそれ以上、70%またはそれ以上、80%またはそれ以上、90%またはそれ以上、100%またはそれ以上、200%またはさらにそれ以上活性化させるために十分な量である。

【0217】

上記アドレナリン受容体調節化合物は、標的アドレナリン受容体の部分アゴニストであり得る。場合によっては、アドレナリン受容体調節化合物の有効量は、細胞においてアドレナリン受容体の部分的アゴニズムを達成するために十分な量であり、例えば、その際、本化合物は、対照、例えば、完全に活性化された受容体と比べて、受容体の10%活性化またはそれ以上、例えば、20%またはそれ以上、30%またはそれ以上、40%またはそれ以上、50%またはそれ以上、60%またはそれ以上、70%またはそれ以上、80%またはそれ以上、または90%またはそれ以上を達成する。部分アゴニズムは、任意の簡便な方法、例えば、100%活性化対照として既知の完全アゴニストを使用する細胞ベースのアッセイを使用して評価することができ、その際、受容体の相対最大活性化を、完全アゴニストと比べて測定することができる。

【0218】

上記アドレナリン受容体調節化合物は、標的アドレナリン受容体のアンタゴニストであり得る。場合によっては、アドレナリン受容体調節化合物の有効量は、試料において標的アドレナリン受容体の活性を、対照、例えば、目的の化合物と接触していない試料と比べて、10%またはそれ以上、例えば、20%またはそれ以上、30%またはそれ以上、40%またはそれ以上、50%またはそれ以上、60%またはそれ以上、70%またはそれ以上、80%またはそれ以上、90%またはそれ以上、またはさらにそれ以上阻害する、または低下させるために十分な量である。

【0219】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、 β 2アドレナリン受容体の低nM部分アゴニストとして作用する。例えば、一部の実施形態では、本開示の化合物は、約1nM未満、約5nM未満、約10nM未満、約15nM未満、約20nM未満、25nM未満、30nM未満、35nM未満、40nM未満、45nM未満、50nM未満、55nM未満、60nM未満、65nM未満、70nM未満、75nM未満、80nM未満、85nM未満、90nM未満、95nM未満、または100nM未満のEC₅₀を有する。一部の実施形態では、本開示の化合物は、 β 2アドレナリン受容体の低nM部分アゴニストとして作用し、かつ約0.001nM~約200nM、0.001nM~約150nM、0.001nM~約100nM、0.01nM~約100nM、0.1nM~約100nM、または約0.1nM~約80nM、または約0.1nM~約60nM、または約0.1nM~約40nM、または約0.1nM~約30nM、または約0.1nM~約20nM、または約0.1nM~約10nMのEC₅₀を有する。

【0220】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、 $\beta 2$ アドレナリン受容体の低 μM 部分アゴニストとして作用する。例えば、一部の実施形態では、本開示の化合物は、約 $0.1 \mu\text{M}$ 未満、約 $0.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $1.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $1.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $2.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $2.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $3.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $3.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $4.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $4.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $5.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $5.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $6.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $6.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $7.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $7.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $8.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $8.5 \mu\text{M}$ 未満、約 $9.0 \mu\text{M}$ 未満、約 $9.5 \mu\text{M}$ 未満、または約 $10.0 \mu\text{M}$ 未満の EC_{50} を有する。

【0221】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、 $\beta 2$ アドレナリン受容体の低 μM 部分アゴニストとして作用し、かつ約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $10 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $9.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $8.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $7.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $6.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $5.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $4.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $3.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $2.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $1.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $9.0 \mu\text{M}$ 、約 $0.1 \mu\text{M}$ ~ 約 $1.0 \mu\text{M}$ の EC_{50} を有する。

【0222】

上記方法の一部の実施形態では、標的アドレナリン受容体は、 $\beta 1$ -アドレナリン受容体である。上記方法の一部の実施形態では、標的アドレナリン受容体は、 $\beta 2$ -アドレナリン受容体である。上記方法の一部の実施形態では、標的アドレナリン受容体は、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体である。一部の実施形態では、上記化合物は、 $\beta 1$ -アドレナリン受容体及び $\beta 2$ -アドレナリン受容体の両方についてのアゴニストである。ある特定の場合では、上記化合物は、 $\beta 1$ -アドレナリン受容体よりも $\beta 2$ -アドレナリン受容体について選択的である。

【0223】

標的アドレナリン受容体は、細胞において細胞内シグナルまたは経路の媒介を担うものであり得る。一部の実施形態では、試料は細胞を含み、アドレナリン受容体の調節は、細胞において生理的プロセスを調節する。本方法を使用して、任意の簡便な生理的プロセスを、細胞において調節するための標的とすることができる。一部の実施形態では、生理的プロセスは心臓機能に関与するものであり、ある特定の事例では、生理的プロセスは、認知機能に関与するものである。ある特定の事例では、生理的プロセスは、炎症経路または状態に関与するものである。本方法は、細胞内のシグナル伝達分子、例えば、 cAMP の細胞内濃度の媒介を提供し得る。本方法は、標的アドレナリン受容体の部分的または完全な遮断を提供して、試料において cAMP の調節（例えば、活性化）をもたらし得る。一部の実施形態では、上記方法は、細胞の β -アレスチン経路を調節しない。場合によっては、細胞は炎症性細胞であり、かつその細胞の機能が制御される。本方法は、細胞において炎症経路の阻害をもたらし得る。場合によっては、 $\text{TNF-}\alpha$ が細胞において阻害され、例えば、本方法を実行することにより、 $\text{TNF-}\alpha$ の濃度または産生が減少する。上記方法のある特定の実施形態では、細胞はニューロンである。一部の実施形態では、アドレナリン受容体を調節することで、神経発生が増強する。

【0224】

本開示の化合物は、これに限定されないが、心筋梗塞、卒中、虚血、アルツハイマー病、パーキンソン病、ゲリック病（筋萎縮性側索硬化症）、ハンチントン病、多発性硬化症、老人性認知症、皮質下認知症、動脈硬化性認知症、 AIDS 関連認知症、他の認知症、脳血管炎、てんかん、トゥレット症候群、ウィルソン病、ピック病、脳炎、脳脊髄炎、髄膜炎、プリオン病、小脳運動失調、小脳変性、脊髄小脳変性症候群、フリードライヒ運動失調、毛細血管拡張性運動失調、脊髄性筋栄養障害、進行性核上麻痺、ジストニア、筋肉痙縮、振戦、網膜色素変性、線条体黒質変性、ミトコンドリア脳筋症、ニューロンセロイド脂褐素症、皮質下梗塞を伴う常染色体優性脳動脈症（ CADASIL ）及び糖尿病性網膜症を含む、本明細書に記載の疾患を制御する、予防する、処置するために、慣用の手法で 사용할 ことができる。そのような処置の方法、それらの投薬量レベル及び要件は、当業者であれば、利用可能な方法及び技術から選択することができる。

【0225】

本明細書で使用される場合、「組合せ」「組み合わせた」という用語、及び関連する用語は、本開示による治療薬の同時または連続投与を指す。例えば、上記化合物を、別の治療薬と同時にまたは連続的に、別々の単位剤形で、または単一の単位剤形で一緒に投与することができる。したがって、本開示は、上記化合物、追加の治療薬、及び薬学的に許容される担体、補助剤、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。患者または個体が両方の薬剤に同時に曝露された場合に、その2種以上の薬剤は典型的には「組み合わせて」投与されたと判断される。多くの実施形態では、患者または個体が特定の標的組織または試料において（例えば、脳において、血清においてなど）、治療関連のレベルの薬剤を同時に示す場合に、その2種以上の薬剤は「組み合わせて」投与されたと判断される。

10

【0226】

本開示の化合物が他の薬剤との併用療法で投与される場合、それらは患者に連続的に、または同時に投与されてよい。別法では、本開示による医薬または予防組成物は、イベルメクチン、または本明細書に記載の任意の他の化合物、及び別の治療または予防薬の組み合わせを含む。特定の疾患または状態を処置するために通常投与される追加の治療薬は、「処置される疾患、または状態に適した薬剤」と称されることもある。

【0227】

一部の実施形態では、本方法は、治療有効量の1種または複数の追加の活性薬剤を投与する工程を含む。併用療法とは、アドレナリン受容体調節化合物が、単一の疾患または状態を処置するために別の治療薬と併用され得ることを意味する。特定の実施形態では、本開示の化合物を、本開示の化合物を含む組成物の成分として、または別の組成物の成分として投与され得る別の治療薬の投与と同時に投与する。

20

【0228】

本化合物を、様々な治療適用において他の治療薬と組み合わせで投与することができる。併用療法のための目的の治療適用には、標的アドレナリン受容体の活性が疾患進行において原因または悪化因子である適用が含まれる。したがって、本化合物は、対象における標的アドレナリン受容体の阻害が望ましい併用療法において使用することができる。本化合物を含む併用療法により処置することができる疾患状態の例には、これに限定されないが、心臓状態または疾患、神経変性または神経発生疾患、呼吸障害、喘息、記憶障害、うつ病、炎症性疾患、卒中、虚血性脳または組織損傷及びがんが含まれる。本アドレナリン受容体調節化合物と合わせて使用することができる目的の薬剤には、これに限定されないが、抗うつ薬、抗精神病薬、ベータ遮断薬、血管収縮薬、抗低血圧薬、充血除去薬、化学療法薬、アルツハイマー病において使用される薬剤、及び抗炎症薬が含まれる。

30

【0229】

本アドレナリン受容体調節化合物は、心臓性ショック、高血圧、鬱血性心不全、虚血性心疾患、不整脈、心筋梗塞または虚血性心疾患などの心臓状態の処置において有用な任意の薬剤と合わせて使用することができる。本アドレナリン受容体調節化合物と合わせて使用することができる目的の薬剤には、これに限定されないが、デノパミン、ドブタミン、キサモテロール、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、ピンドロール、エスモロール、メトプロロール、ネビボロール、ボルチオキセチン、カルベジロール、ラベタロール、フェントラミン、プラゾシン、シラゾリン、メトキシサミン、シネフリン、エチレフリン、メタラミノール、ミドドリン、及びクマリンが含まれる。

40

【0230】

本アドレナリン受容体調節化合物は、神経変性または神経発生疾患、例えば、アルツハイマー病、記憶障害、認知障害、うつ病、卒中及び虚血性脳もしくは組織損傷、ダウン症または自閉症の処置において有用な任意の薬剤と合わせて使用することができる。本アドレナリン受容体調節化合物と合わせて使用することができる目的の薬剤には、これに限定されないが、アセプロマジンが含まれる。一部の実施形態では、本アドレナリン受容体調節化合物は、疾患、例えば、神経変性または神経発生疾患の処置において、コリンエステラーゼ阻害薬またはNMDA受容体調節物質と組み合わせで使用することができる。目的

50

の薬剤には、これに限定されないが、ドネペジル、アリセプト、ガランタミン、ラザジン、メマンチン、ナメンダ、リバスチグミン、エクセロン、タクリン及びコグネックスが含まれる。本アドレナリン受容体調節化合物と合わせて使用することができる目的の他の薬剤には、これに限定されないが、4-NEMD、7-Me-マルサニジン (marsanidine)、アグマチン、アブラクロニジン、ブリモニジン、カンナビゲロール、クロニジン、デトミジン、デクスメデトミジン、ファドルミジン、グアナベンズ、グアンファシン、ロフェキシジン、マルサニジン、メデトミジン、メタンフェタミン、ミバゼロール、リルメニジン、ロミフィジン、タリペキソール、チアメニジン、チザニジン、トロニジン、キシラジン、キシロメタゾリン、アリピプラゾール、アセナピン、アチパメゾール、シラゾリン、クロザピン、エファロキサソール、イダゾキサソール、ルラシドン、メルペロン、ミアンセリン、ミルタザピン、ナピタン、オランザピン、パリペリドン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、ピリベジル、ラウオルシン、リスベリドン、ロチゴチン、クエチアピン、ノルクエチアピン、セチプラチン、トラゾリン、ヨヒンビン、ジプラシドン及びゾテピンが含まれる。本アドレナリン受容体調節化合物と合わせて使用することができる目的の他の薬剤には、これに限定されないが、ビトルテロール、フェノテロール、ヘキソプレナリン、イソプレナリンまたはイソプロテレノール、レボサルブタモールまたはレバルブテロール、オルシプレナリンまたはメタプロテレノール、ビルブテロール、プロカテロール、サルブタモールまたはアルブテロール、テルブタリン、バンブテロール、クレンブテロール、ホルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、インダカテロール、ミルベテロール、オロダテロール、ビランテロール、フェノテロール、ヘキソプレナリン、イソクスプリン、リトドリン、サルブタモールまたはアルブテロール、テルブタリン、ジルパテロール、ICI-118,551及びブトキサミンが含まれる。

【0231】

本開示の組成物及び方法において利用される化合物を、選択的生物学的特性を増強するために適切な官能基を付加することにより修飾することもできる。そのような修飾は当技術分野で公知であり、それには、所与の生物系（例えば、血液、リンパ系、または中枢神経系）への生物学的透過を増大させるもの、経口利用能を増大させるもの、注射による投与を可能にするために溶解性を上昇させるもの、代謝を変更するもの、及び／または排泄速度を変更するものが含まれる。

【0232】

好ましい実施形態によれば、本開示の組成物を、対象または患者、例えば、哺乳類、好ましくは、ヒトに医薬投与するために製剤化する。そのような医薬組成物を、対象において本明細書に記載の疾患のいずれかを寛解する、処置する、または予防するために使用する。

【0233】

本開示の薬剤を多くの場合に、活性治療薬、すなわち、及び様々な他の薬学的に許容される成分を含む医薬組成物として投与する。Remington's Pharmaceutical Science (15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1980) を参照されたい。好ましい形態は、意図されている投与様式及び治療適用に依存する。上記組成物は、所望の製剤に応じて、動物またはヒト投与のための医薬組成物を製剤化するために一般に使用されるビヒクルと定義される薬学的に許容される非毒性担体または希釈剤を含んでもよい。希釈剤を、組合せの生物学的活性に影響を及ぼさないように選択する。そのような希釈剤の例は、蒸留水、生理学的リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、デキストロース液、及びハanks液である。加えて、上記医薬組成物または製剤は、他の担体、補助剤、または非毒性、非治療用、非免疫原性安定剤などを含んでもよい。

【0234】

一部の実施形態では、本開示は、これに限定されないが、卒中、虚血、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、関節炎、変形性関節症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、喘息、アテローム硬化症、クローン病、大腸炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛症、肝炎、過敏性腸症候群

10

20

30

40

50

、全身性エリテマトーデス、腎炎、潰瘍性大腸炎及びパーキンソン病を含む本明細書に記載の疾患の処置において使用するための、1種または複数の薬学的に許容される担体（添加剤）及び／または希釈剤と一緒に製剤化されている治療有効量の1種または複数の上記化合物を含む薬学的に許容される組成物を提供する。上記化合物を単独で投与することも可能であるが、上記化合物を本明細書に記載のとおり医薬製剤として投与することが好ましい。上記化合物を他の医薬品から類推して、ヒト医学または獣医学において使用するために、任意の簡便な方法で投与するために製剤化することができる。

【0235】

詳細に記載されているとおり、経口投与、例えば、飲薬（水性もしくは非水性液剤または懸濁剤）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身吸収を標的としたもの、ボラス剤、散剤、顆粒剤、舌に適用するためのペースト剤；例えば、滅菌液剤または懸濁剤、または持続放出製剤として、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射による非経口投与；例えば、皮膚、肺、または口腔に適用されるクリーム剤、軟膏剤、または制御放出貼付剤もしくは噴霧剤としての局所施与；例えば、腔坐剤、クリーム剤またはフォーム剤として腔内または直腸内；舌下；眼；経皮；または経鼻、肺及び他の粘膜表面に適応されたものを含めて、本開示の医薬組成物を固体または液体形態で投与するために特別に製剤化してもよい。

10

【0236】

湿潤剤、乳化剤及び滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、さらには着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤も上記組成物中に存在してよい。

20

【0237】

薬学的に許容される抗酸化剤の例には、水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど；及び金属キレート化剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが含まれる。

【0238】

本開示に従って使用するための製剤には、経口、経鼻、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、腔及び／または非経口投与に適したものが含まれる。上記製剤を単位剤形で好都合に提供することができ、かつ薬学の分野で周知の任意の方法により調製することができる。単一の剤形を生産するために担体物質と合わせることができる活性成分の量は、処置されるホスト、及び特定の投与様式に応じて変動する。単一の剤形を生産するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は一般に、治療効果をもたらす化合物の量である。一般に、この量は活性成分約1%～約99%の範囲である。一部の実施形態では、この量は、約5%～約70%、約10%～約50%、または約20%～約40%の範囲である。

30

【0239】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のとおり製剤は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、及びポリマー担体、例えば、ポリエステル及びポリ無水物からなる群から選択される添加剤と；本開示の化合物とを含む。ある特定の実施形態では、上述の製剤は、本開示の上記化合物を経口で生物学的に利用可能にする。

40

【0240】

上記化合物を含む製剤または組成物を調製する方法は、本開示の化合物を担体及び、任意選択で、1種または複数の副成分と会合させるステップを含む。一般に、本開示の化合物を液体担体、または微粉固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要な場合には、製品を成形することにより、製剤を調製することができる。

【0241】

医薬組成物は、滅菌注射用製剤の形態で、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁剤と

50

してであってよい。この懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、T w e e n 8 0 など）及び懸濁化剤を使用する当技術分野で公知の技術により製剤化することができる。滅菌注射用製剤はまた、非毒性非経口許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤または懸濁剤、例えば、1, 3-ブタンジオール中の液剤としてであってよい。使用することができる許容されるビヒクル及び溶媒には、マンニトール、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来使用されている。この目的では、合成モノ-またはジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発性油を使用することができる。天然の薬学的に許容される油状物、例えば、特にポリオキシエチル化バージョンでのオリブ油またはヒマシ油であるような、脂肪酸、例えば、オレイン酸及びそのグリセリド誘導体が注射剤の調製において有用である。これらの油性液剤または懸濁剤はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、スイス薬局方に記載のもの、または同様のアルコールを含んでよい。他の一般に使用される界面活性剤、例えば、薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造において一般に使用される T w e e n、S p a n 及び他の乳化剤または生物学的利用能促進剤も、製剤の目的のために使用することができる。

【0242】

場合によっては、薬物の作用を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが望ましいことがある。これは、不十分な水溶性を有する結晶質または非晶質物質の液体懸濁液を使用することにより達成することができる。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは次いで、結晶のサイズ及び結晶形に依存し得る。別法では、非経口投与された薬物形態の吸収の遅延を、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることにより達成する。

【0243】

注射用デポー剤形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で上記化合物のマイクロカプセルマトリックス (microencapsule matrix) を形成することにより作製される。ポリマーに対する薬物の比率、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が含まれる。デポー注射用製剤は、体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に上記薬物を捕捉することにより調製することもできる。

【0244】

本開示の医薬組成物は、これに限定されないが、カプセル剤、錠剤、ならびに水性懸濁剤及び液剤を含む任意の経口許容される剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合では、一般に使用される担体には、ラクトース及びトウモロコシデンプンが含まれる。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムも典型的には添加される。カプセル剤形態での経口投与では、有用な希釈剤には、ラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁剤及び液剤及びプロピレングリコールを経口投与する場合には、上記活性成分を乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせる。所望の場合には、ある特定の甘味剤及び／または香味剤及び／または着色剤を添加することができる。

【0245】

経口投与に適した本明細書に記載の製剤は、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤（香味剤添加された基剤、通常はスクロース及びアラビアゴムまたはトラガカントを使用）、散剤、顆粒剤の形態で、または水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、または香錠（不活性な基剤、例えば、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアラビアゴムを使用）として、及び／または口内洗剤として、などの形態であってよく、その際、それぞれ、所定の量の本開示の化合物を活性成分として含有する。本明細書に記載の化合物を、ポーラス剤、舐剤またはペースト剤として投与することもできる。

【0246】

経口投与用の固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖剤、散剤、顆粒剤など）では、活性成分を1種または複数の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウム、及び／または次のいずれか：充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／またはケイ酸；結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／またはアラビアゴムなど；保湿剤、例えば、グリセロール；崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、バレイショまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム；溶解遅延剤、例えば、パラフィン；吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物；湿潤剤、例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、及び非イオン性界面活性剤など；吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土；滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物；ならびに着色剤と混合する。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合では、上記医薬組成物は、緩衝剤を含んでもよい。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖、さらには高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を使用して、ソフト及びハードシェルゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

【0247】

錠剤を、任意選択で1種または複数の副成分と共に圧縮または成形することにより作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性な希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成形錠剤は、粉末化化合物の混合物を不活性な液体希釈剤で加湿する適切な機械で作製することができる。固体担体を使用する場合、製剤は、錠剤形態であってよい、粉末またはペレット形態でハードゼラチンカプセルに入れられていてよい、またはトローチ剤もしくはロゼンジ剤の形態であってよい。固体担体の量は、例えば、約25～800mg、好ましくは約25mg～400mgで変動する。液体担体を使用する場合、製剤は、例えば、シロップ剤、乳剤、ソフトゼラチンカプセル剤、滅菌注射液、例えば、アンプルまたは非水性液体懸濁剤の形態であってよい。組成物がカプセル剤の形態である場合、例えば、上述の担体をハードゼラチンカプセルシェルで使用する任意のルーチン的なカプセル封入が適している。

【0248】

錠剤及び他の固体剤形、例えば、糖剤、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤に、任意選択で割線を入れることができるか、またはそれらをコーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング及び医薬製剤化分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらを別法では、または加えて、例えば、所望の放出プロファイルを得るための様々な比率のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リボソーム及び／またはマイクロスフェアを使用して製剤化して、その中の活性成分の遅延または制御放出を得ることができる。それらを、急速放出のために製剤化する、例えば、フリーズドライすることができる。それらを、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水、もしくはいくつかの他の滅菌注射用媒体に溶解させることができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことにより滅菌することができる。これらの組成物は任意選択で、不透明化剤を含有してもよく、かつ任意選択で遅延手法で、消化管のある特定の部分でのみ、またはそこで優先的に活性成分（複数可）を放出する組成物のものである。使用することができる包埋組成物の例には、ポリマー物質及びろうが含まれる。上記活性成分は、適切な場合には、上記添加剤のうちの1種または複数を含むマイクロカプセル化形態であってもよい。

【0249】

本開示の化合物を経口投与するための液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性な希釈剤、例えば、水または

10

20

30

40

50

他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などを含有してよい。

【0250】

不活性な希釈剤の他に、経口組成物は、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、香料及び防腐剤も含んでよい。

【0251】

懸濁剤は、活性化化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカントなど、ならびにそれらの混合物を含んでよい。

【0252】

本開示の医薬組成物は直腸投与のための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、本開示の化合物を、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸で溶融して活性成分を放出するはずである適切な非刺激性添加剤と混合することにより調製することができる。そのような物質には、これに限定されないが、カカオバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0253】

所望の処置が、局所適用により容易にアクセス可能な領域または器官に関係する場合、本開示の医薬組成物の局所投与は特に有用である。皮膚に局所適用するためには、上記医薬組成物を、担体に懸濁または溶解した活性成分を含有する適切な軟膏剤で製剤化すべきである。本開示の化合物を局所投与するための担体には、これに限定されないが、鉱油、流動石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化剤及び水が含まれる。別法では、上記医薬組成物を、担体に懸濁または溶解した活性化化合物を含有する適切なローションまたはクリームで製剤化することができる。適切な担体には、これに限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が含まれる。本開示の医薬組成物を、直腸坐剤製剤により、または適切な浣腸製剤で下部腸管に局所適用することもできる。局所投与される経皮貼付剤も本開示に含まれる。

【0254】

本開示の医薬組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入により投与することができる。そのような組成物を、医薬製剤の分野で周知の技術により調製し、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロ炭素、及び／または当技術分野で公知の他の可溶化剤または分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

【0255】

眼科用では、上記医薬組成物を、等張性pH調節滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁剤として、または好ましくは、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤を含むか、もしくは含まない等張性pH調節滅菌生理食塩水中の溶液として製剤化することができる。別法では、眼科用では、上記医薬組成物を、ワセリンなどの軟膏剤中で製剤化することができる。

【0256】

経皮貼付剤は、身体への本開示の化合物の制御送達をもたらすという追加の利点を有する。適正な媒体への上記化合物の溶解または分散により、そのような剤形を作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を通過する上記化合物の流出を増大させることもできる。速度制御膜を用意するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲルに上記化合物を分散させることで、そのような流出の速度を制御することができる。

【0257】

本開示の医薬組成物で使用することができる適切な水性及び非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、植物油、例えば、オリーブ油、ならびに注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが含まれる。例えば、コーティング物質、例えばレシチンを使用することにより、分散剤の場合には必要な粒径を維持することにより、及び界面活性剤を使用することにより、適正な流動性を維持することができる。

【0258】

そのような組成物は、補助剤、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤を含有してもよい。ある特定の実施形態では、1種または複数の抗菌剤及び／または抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含むことが望ましいことがある。別法では、または加えて、等張化剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを組成物に含むことが望ましいことがある。加えて、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含ませることにより、注射用医薬形態の長時間吸収を達成することができる。

【0259】

ある特定の実施形態では、上記化合物または医薬製剤を経口投与する。他の実施形態では、上記化合物または医薬製剤を静脈内投与する。代替の投与経路には、舌下、筋肉内、及び経皮投与が含まれる。

【0260】

本明細書に記載の化合物をヒト及び動物に医薬品として投与する場合、それらを、そのまま、または例えば、活性成分0.1%～99.5%（より好ましくは、0.5%～90%）を薬学的に許容される担体との組み合わせで含有する医薬組成物として与えることができる。

【0261】

本明細書に記載の製剤を経口、非経口、局所、または直腸で与えることができる。それらはもちろん、関連投与経路に適した形態で与えられる。例えば、それらを、錠剤またはカプセル剤の形態で、注射、吸入、点眼液、軟膏剤、坐剤などにより、注射、注入または吸入による投与；ローション剤または軟膏剤により局所で；及び坐剤により直腸で投与する。経口投与が好ましい。

【0262】

そのような化合物を、経口、例えば噴霧剤によるような経鼻、直腸、膣内、非経口、槽内ならびに頬側及び舌下を含めて、散剤、軟膏剤または滴剤によるような局所を含む任意の適切な投与経路により、治療のためにヒト及び他の動物に投与することができる。

【0263】

選択された投与経路にかかわらず、適切な水和形態で使用され得る本明細書に記載の化合物、及び／または本開示の医薬組成物を、当業者に公知の慣用の方法により、薬学的に許容される剤形に製剤化する。

【0264】

患者に対して毒性であることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式で所望の治療反応を達成するために有効である上記活性成分の量を得るために、本開示の医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは変動し得る。

【0265】

開示のアドレナリン受容体調節化合物を含むキットも提供する。本開示のシステムは、患者などの対象に投与するために、例えば健康管理実務者よりまとめられた活性薬剤の集合を含む。そのようなシステムは、アドレナリン受容体調節化合物及び本明細書に開示の1種または複数の追加の活性薬剤を含んでよい。提供されるアドレナリン受容体調節化合物を含むキットは、1つまたは複数の投薬量のアドレナリン受容体調節化合物、及び任意選択で1つまたは複数の投薬量の1種または複数の追加の活性薬剤を含んでよい。好都合には、上記製剤を単位剤形で提供してよい。そのようなキットには、製剤（複数可）、例

10

20

30

40

50

えば、単位用量を収容する容器に加えて、本明細書に記載される方法における本製剤の使用を記載する情報添付文書、例えば、細胞増殖性疾患状態を処置するために本単位用量を使用するための指示書が存在する。これらの指示書は、本システム及びキットにおいて様々な形態で存在してよく、そのうちの1つまたは複数は、上記キット内に存在してよい。これらの指示書が存在し得る1つの形態は、上記キットの包装内の適切な媒体または基材上に印刷された情報、例えば、情報がその上に印刷されている紙片として、添付文書で、などである。また別の手段は、情報が記録されているコンピューター読み取り可能な媒体、例えば、フロッピーディスク、CDなどであろう。存在し得るまた別の手段は、離れた場所で情報にアクセスするためにインターネットを介して使用することができるウェブサイトアドレスである。任意の簡便な手段が、上記キット内に存在してよい。

10

【0266】

下の表1に、本開示において合成され、特徴づけられた化合物を図示する。表1にはまた、本開示により企図される代表的な化合物も図示する。

(表1) 本開示の化合物

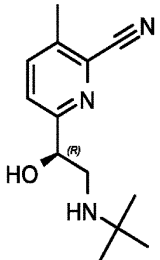
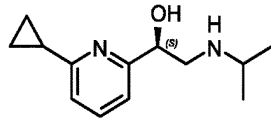
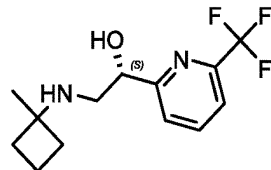
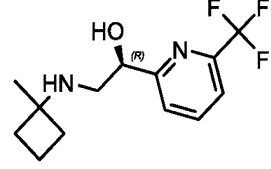
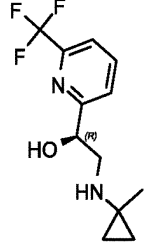
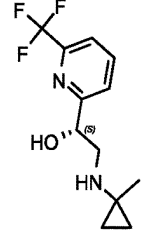
20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-1		263.2
03-2		263.2
03-3		263.2
03-4		209.2
03-5		220.24
03-6		209.32
03-7		266.1
03-8		234.23

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-9		234.23
03-10		221.1
03-11		275.17
03-12		275.17
03-13		261.14
03-14		261.14

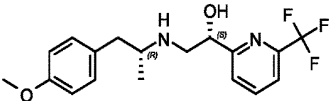
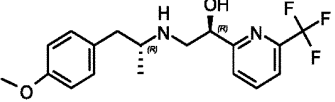
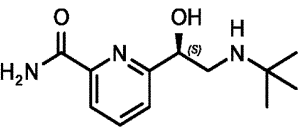
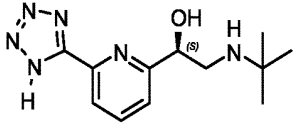
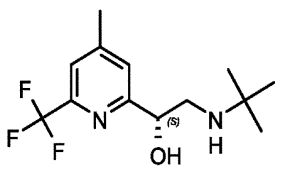
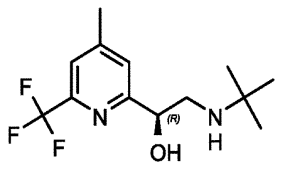
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-15		355.32
03-16		355.32
03-17		238.1
03-18		263.2
03-19		277.1
03-20		277.1

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-21		323.27
03-22		323.27
03-23		305.25
03-24		305.25
03-25		291.18
03-26		291.18

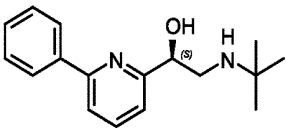
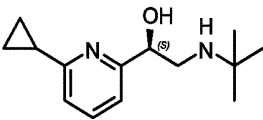
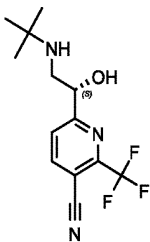
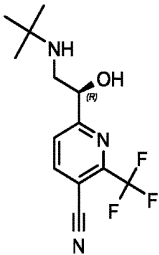
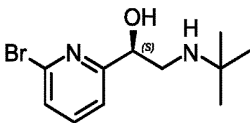
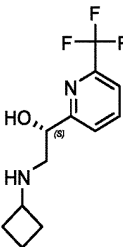
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-28		271.1
03-29		253.2
03-30		288.25
03-31		288.25
03-32		273.1
03-33		261.24

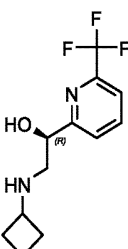
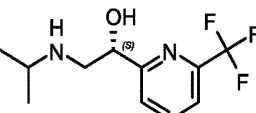
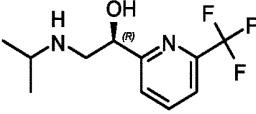
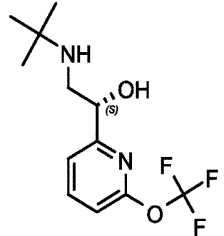
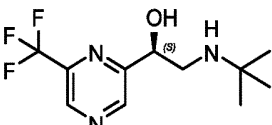
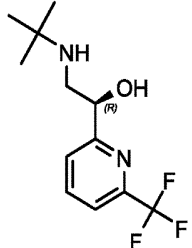
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-34		261.24
03-35		249.17
03-36		249.17
03-37		279.17
03-38		264.1
03-43		263.2

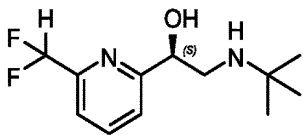
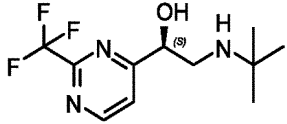
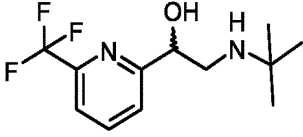
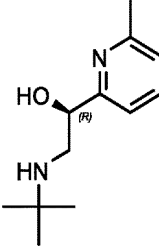
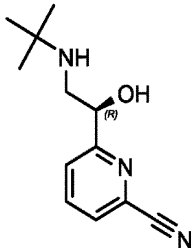
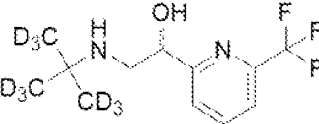
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-44		245.1
03-45		264.1
03-46		263.1
03-47		209.32
03-48		220.25
03-49		272.1

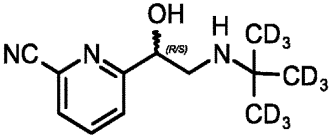
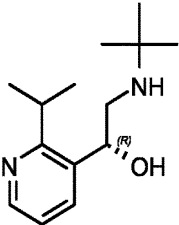
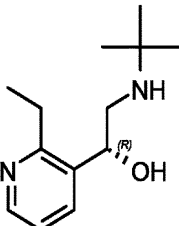
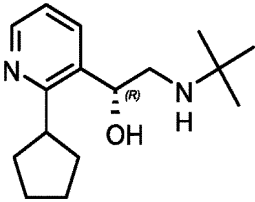
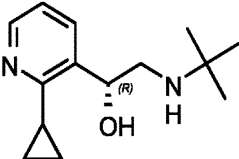
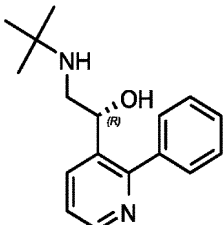
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-50		229.2
03-51		237.2
03-52		223.2
03-53		263.2
03-54		235.3
03-55		271.4

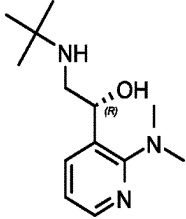
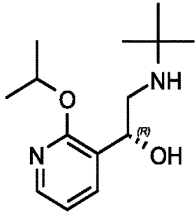
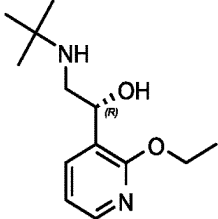
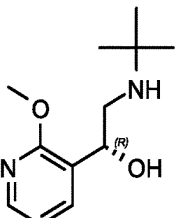
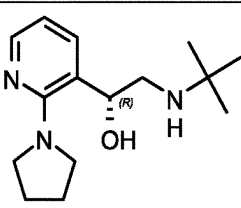
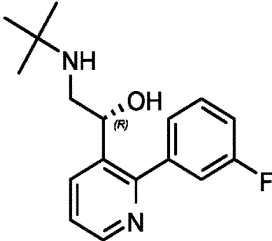
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-56		238.2
03-57		253.2
03-58		239.2
03-59		225.2
03-60		264.2
03-61		289.3

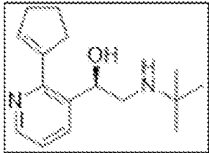
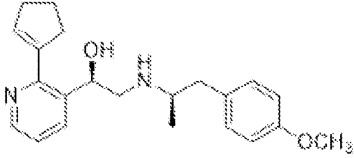
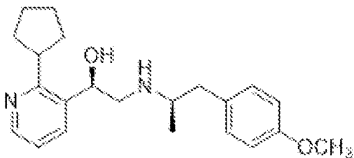
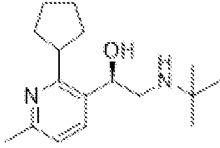
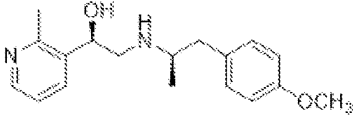
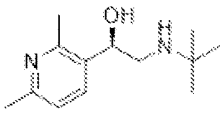
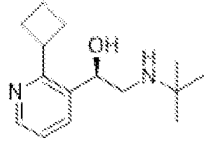
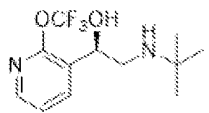
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-62		261.4
03-63		353.5
03-64		355.5
03-65		277.4
03-66		301.3
03-67		223.3
03-68		249.3
03-70		279.3

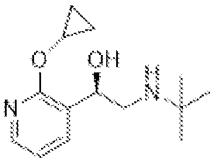
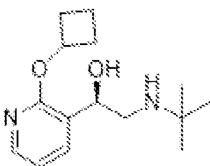
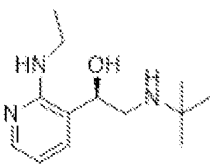
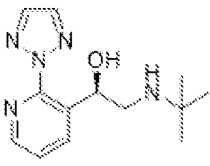
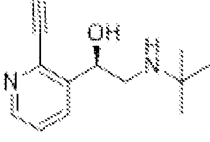
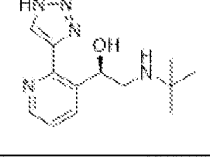
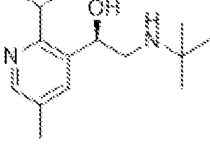
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-71		251.3
03-72		265.3
03-73		238.4
03-74		262.2
03-75		219.3
03-76		262.3
03-77		277.4

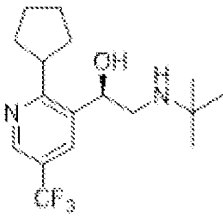
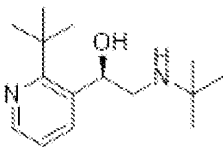
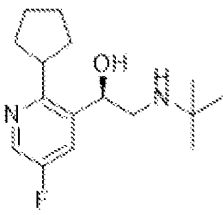
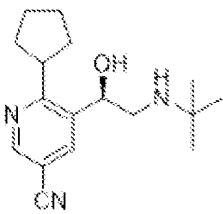
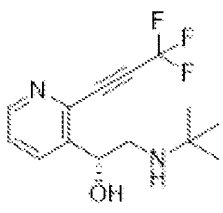
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-78		331.3
03-79		251.4
03-80		281.4
03-81		
03-82		

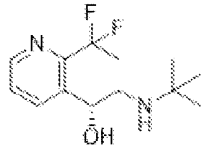
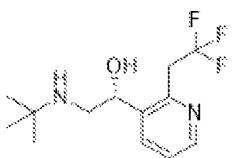
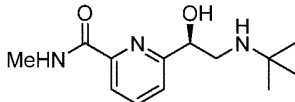
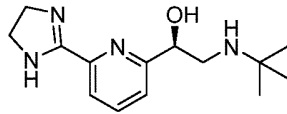
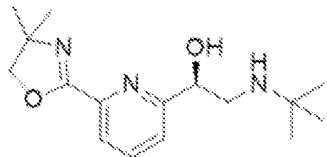
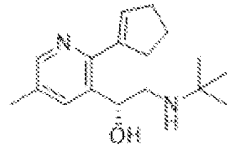
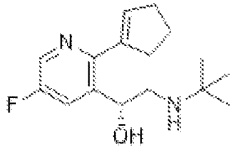
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-83		259.3
03-84		277.3
03-85		252.2
03-86		263.1
03-87		
03-88		275.3
03-89		279.4

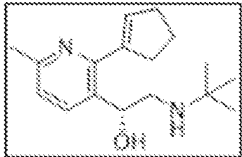
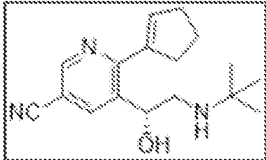
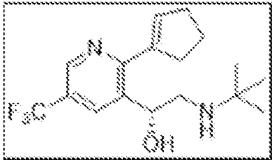
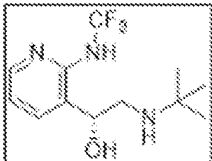
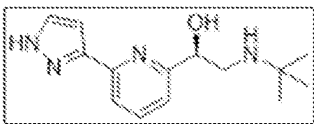
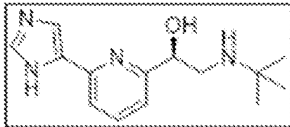
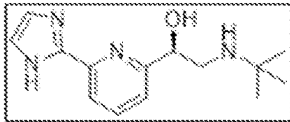
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-90		275.4
03-91		
03-92		329.4
03-93		
03-94		
03-95		260.2
03-96		
03-97		

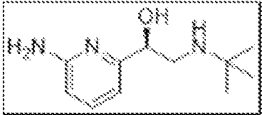
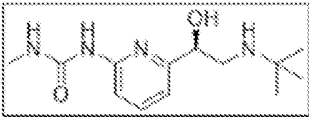
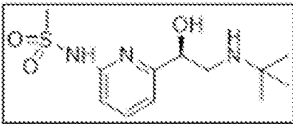
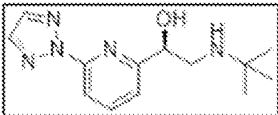
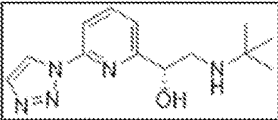
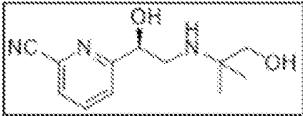
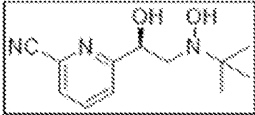
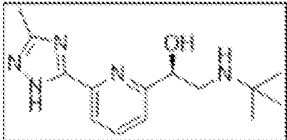
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-98		210.1
03-99		
03-100		
03-101		262.2
03-102		262.2
03-103		
03-104		236.2
03-105		
03-106		

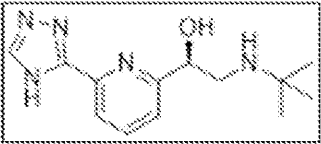
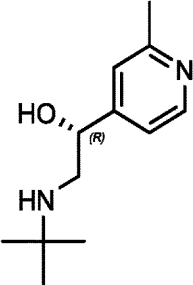
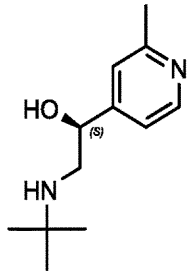
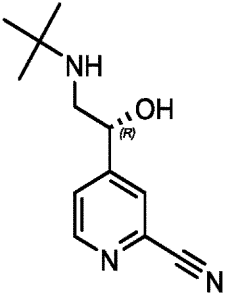
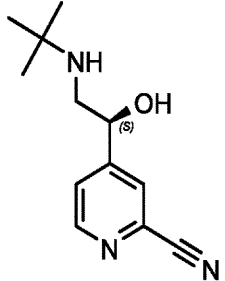
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-107		
03-108		209.2
03-109		209.2
03-110		220.2
03-111		220.2

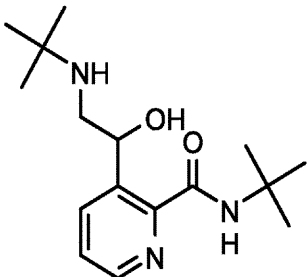
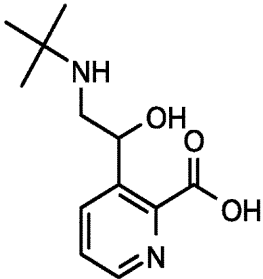
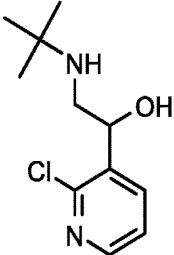
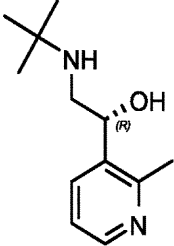
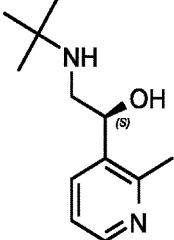
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-112		294.2
03-113		239.23
03-114		229.1
03-115		209.2
03-116		209.2

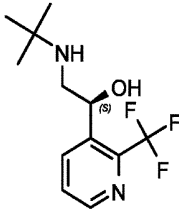
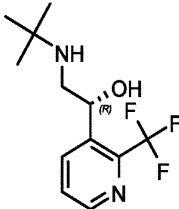
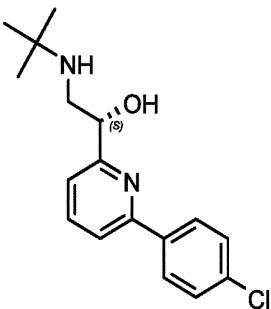
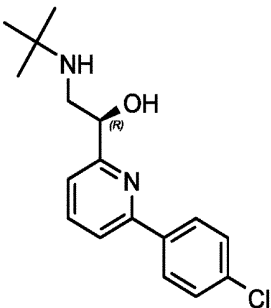
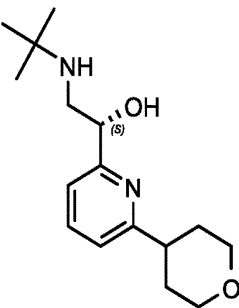
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-117		263.2
03-118		263.2
03-119		305.37
03-120		305.37
03-121		279.3

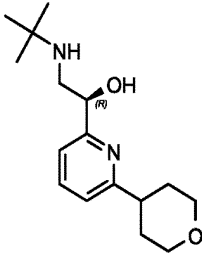
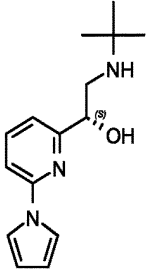
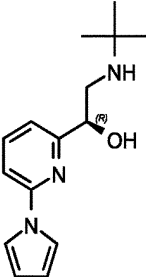
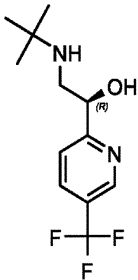
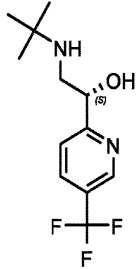
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-122		279.3
03-123		260.27
03-124		260.23
03-125		263.1
03-126		263.1

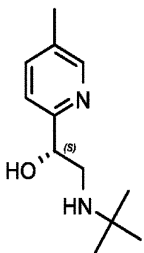
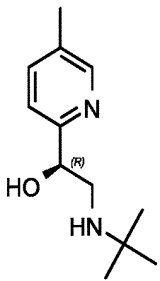
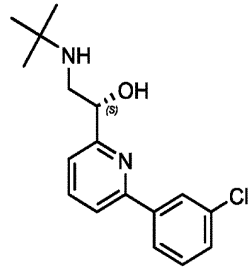
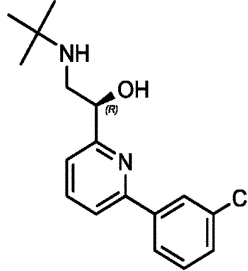
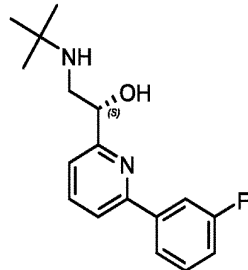
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-127		209.1
03-128		209.1
03-129		305.32
03-130		305.35
03-131		289.35

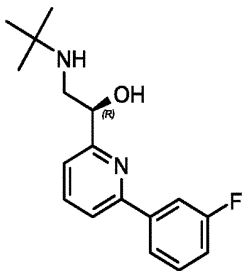
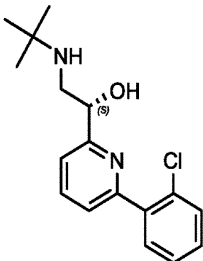
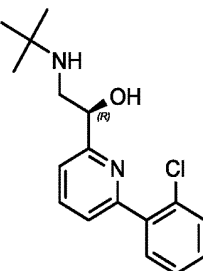
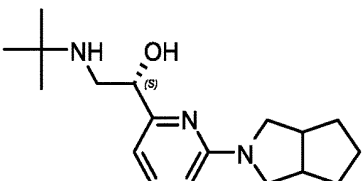
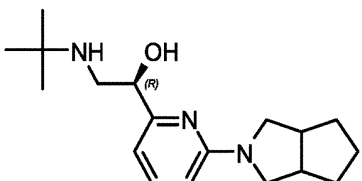
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-132		289.32
03-133		305.28
03-134		305.28
03-135		304.4
03-136		304.4

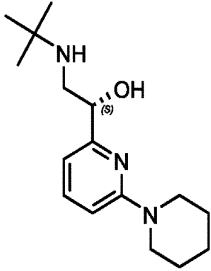
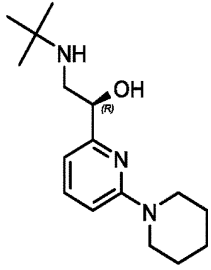
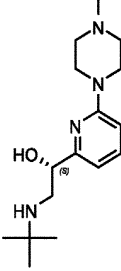
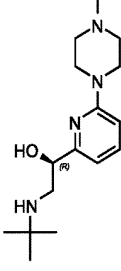
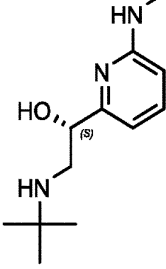
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-137		278.41
03-138		278.41
03-139		293.42
03-140		293.42
03-141		224.25

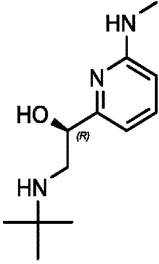
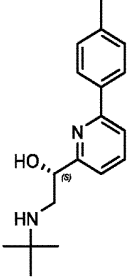
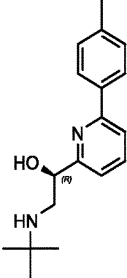
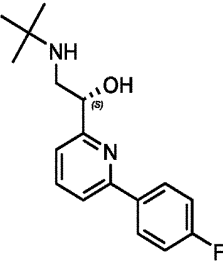
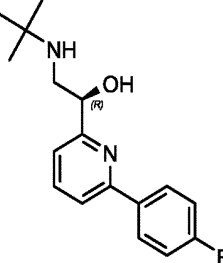
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-142		224.25
03-143		285.22
03-144		285.22
03-145		289.38
03-146		289.38

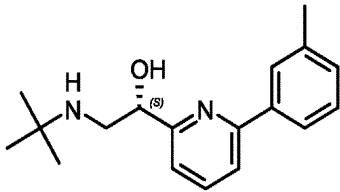
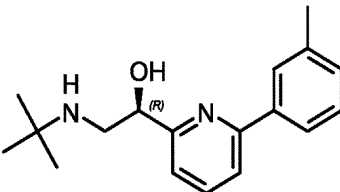
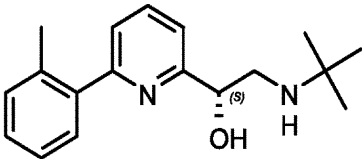
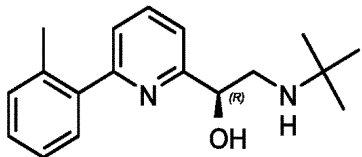
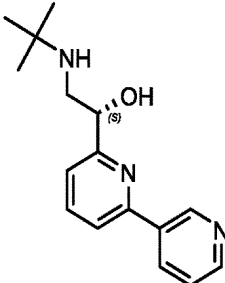
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-147		285.35
03-148		285.35
03-149		285.33
03-150		285.33
03-151		272.33

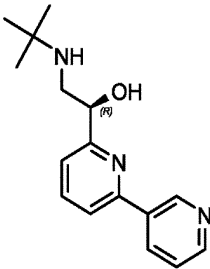
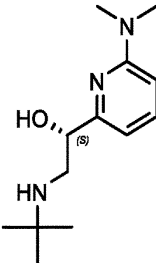
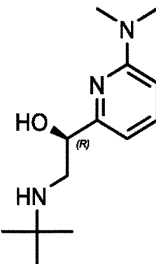
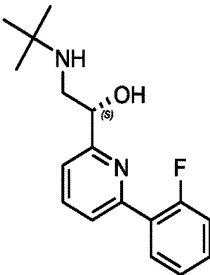
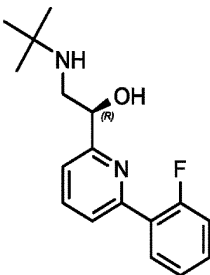
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-152		272.33
03-153		238.1
03-154		238.1
03-155		289.29
03-156		289.29

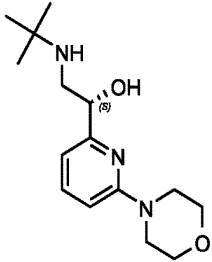
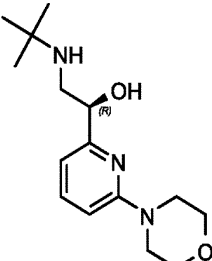
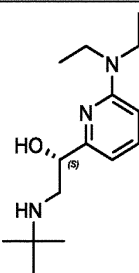
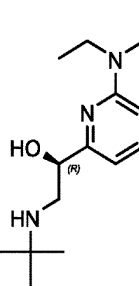
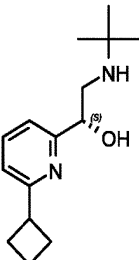
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-157		280.32
03-158		280.32
03-159		266.32
03-160		266.32
03-161		249.18

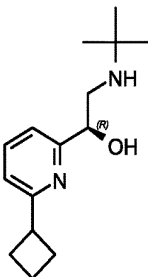
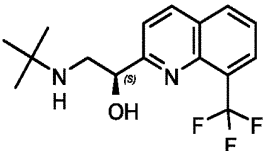
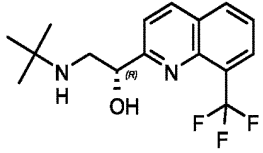
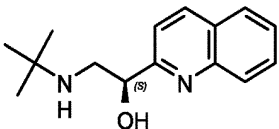
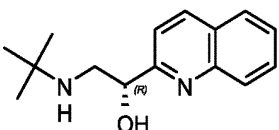
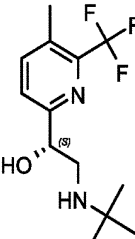
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-162		249.18
03-163		313.26
03-164		313.26
03-165		245.1
03-166		245.1
03-167		277.1

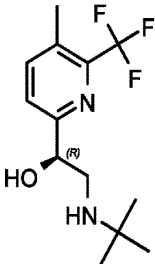
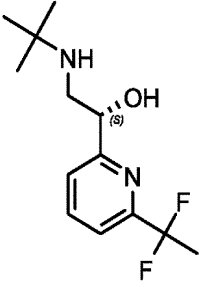
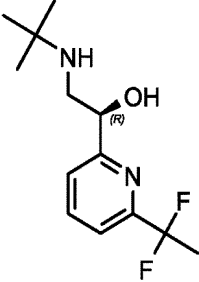
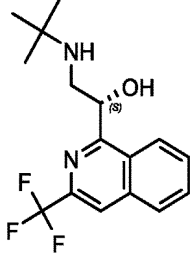
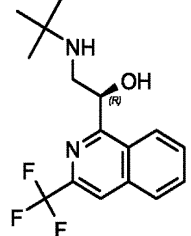
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-168		277.1
03-169		259.13
03-170		259.13
03-171		313.28
03-172		313.28

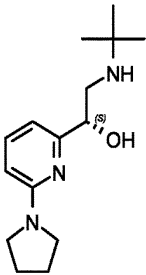
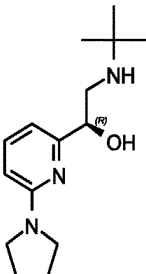
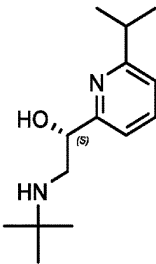
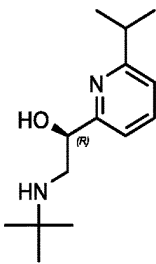
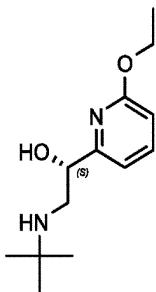
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-173		264.3
03-174		264.3
03-175		237.28
03-176		237.28
03-177		239.26

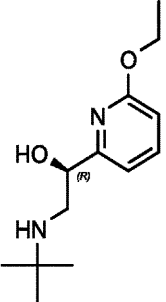
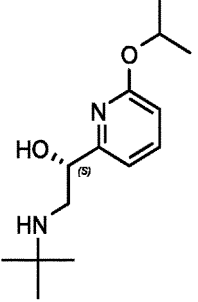
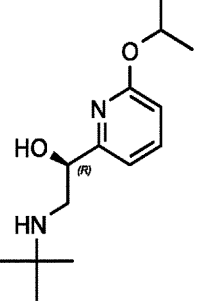
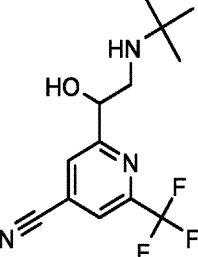
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-178		239.26
03-179		253.2
03-180		253.2
03-181		288.23

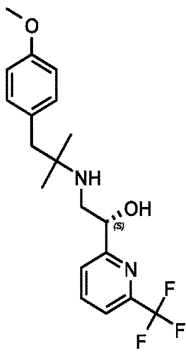
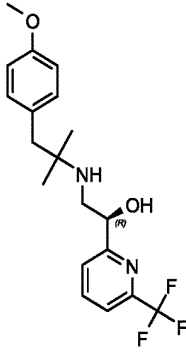
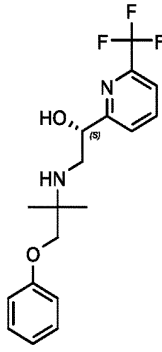
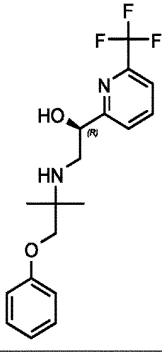
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-182		369.26
03-183		369.26
03-184		355.32
03-185		355.32

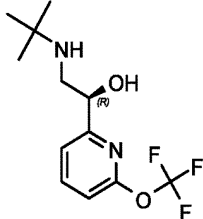
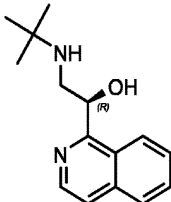
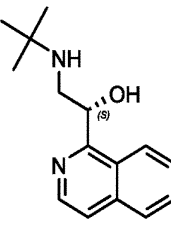
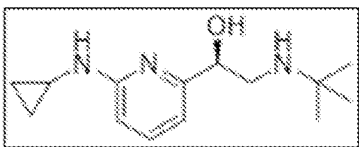
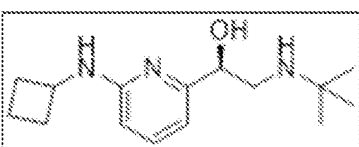
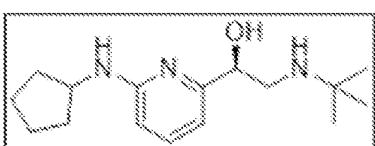
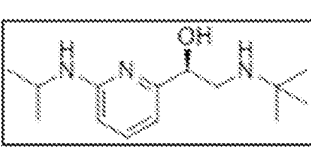
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-186		279.17
03-187		245.1
03-188		245.1
03-189		250.2
03-190		264.3
03-191		278.4
03-192		252.3

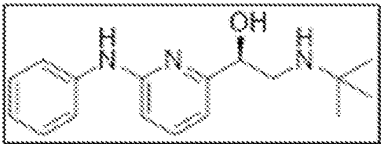
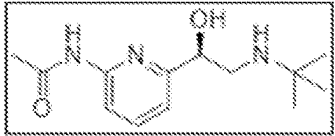
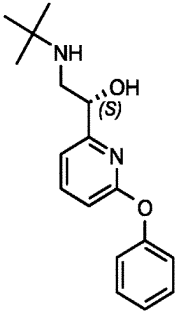
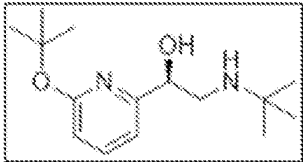
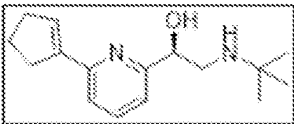
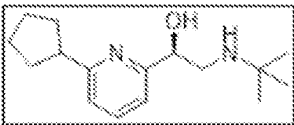
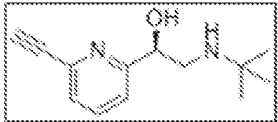
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-193		286.3
03-194		252.3
03-195		287.2
03-196		267.2
03-197		261.3
03-198		263.3
03-199		219.2

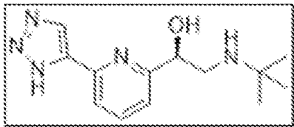
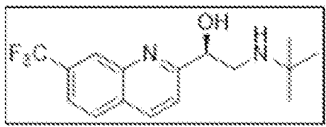
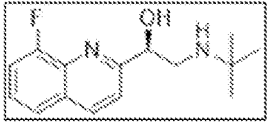
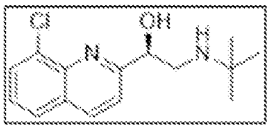
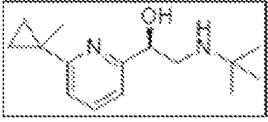
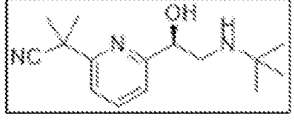
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-200		262.2
03-201		
03-202		
03-203		
03-204		
03-205		
03-206		260.4
03-207		262.3

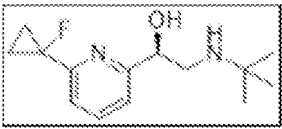
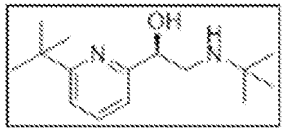
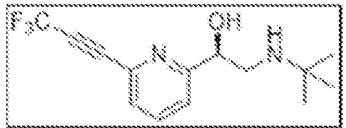
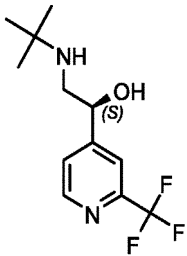
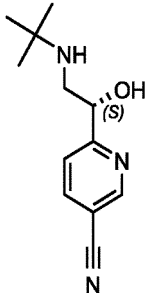
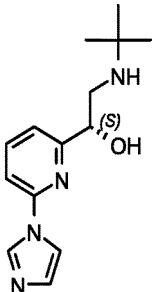
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-208		
03-209		251.2
03-210		
03-211		263.2
03-212		220.2
03-213		261.3

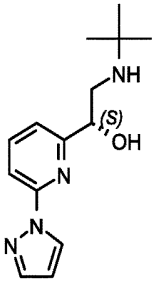
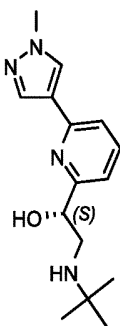
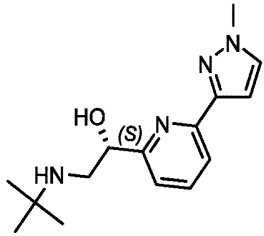
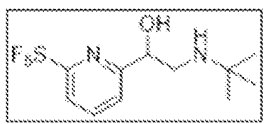
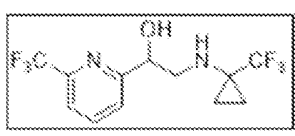
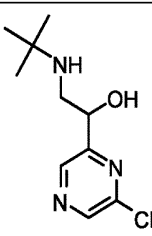
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-214		261.2
03-215		275.3
03-216		275.3
03-217		
03-218		315.2
03-219		230.4

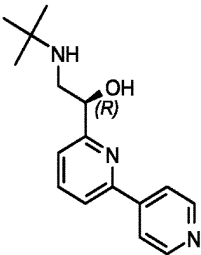
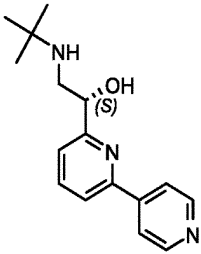
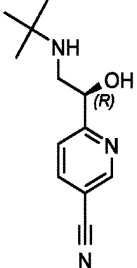
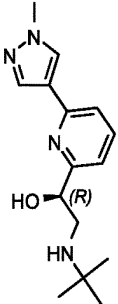
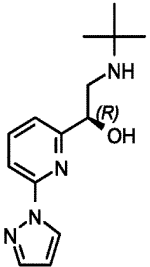
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-220		272.5
03-221		272.5
03-222		220.2
03-224		275.3
03-225		261.2

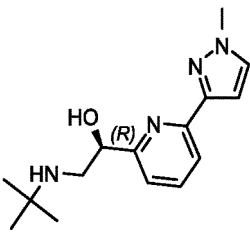
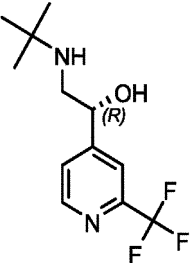
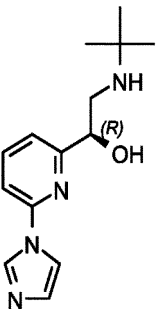
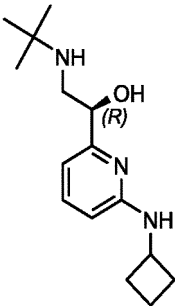
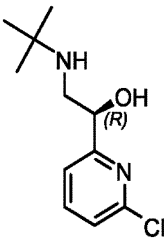
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-226		275.3
03-227		263.2
03-228		261.3
03-229		264.3
03-230		229.5

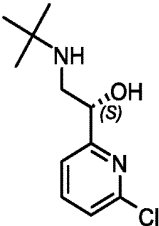
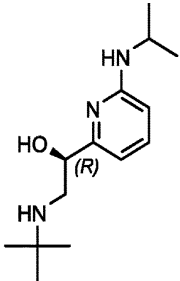
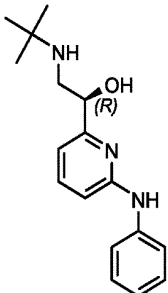
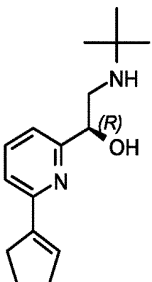
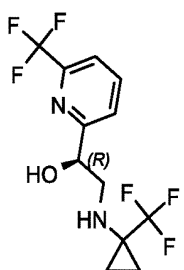
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-231		229.5
03-232		252.3
03-233		286.3
03-234		261.3
03-235		315.2

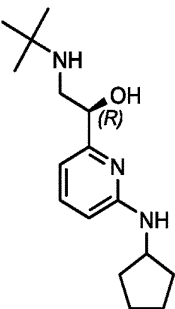
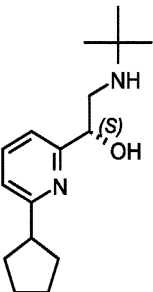
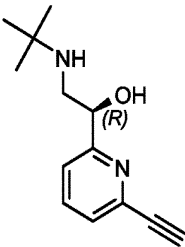
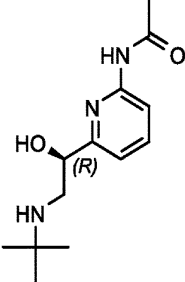
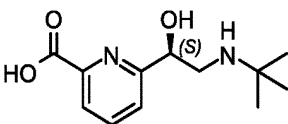
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-236		278.4
03-237		263.2
03-238		219.2
03-239		252.3
03-240		239.1

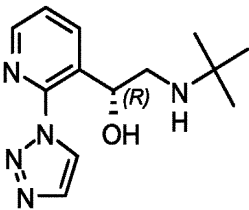
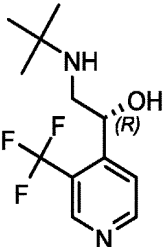
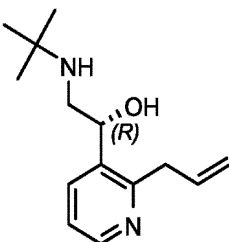
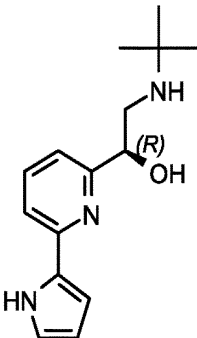
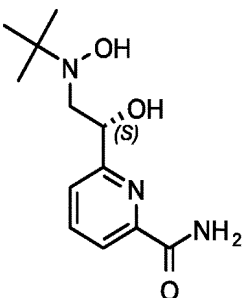
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-241		262.3
03-242		263.2
03-243		235.3
03-244		260.2
03-245		254.1

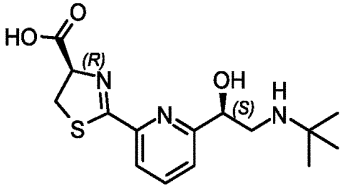
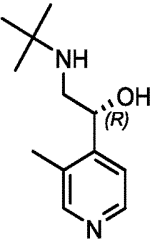
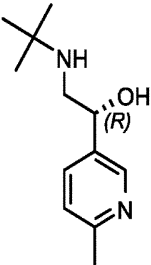
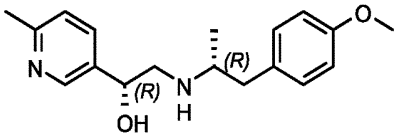
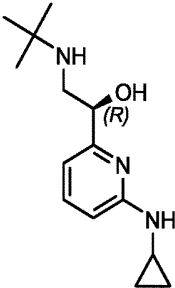
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-246		324.1
03-247		209.1
03-248		209.1
03-249		301.4
03-250		250.2

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-252		238.3
03-253		331.3
03-254		330.4
03-257		371.3

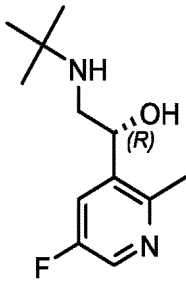
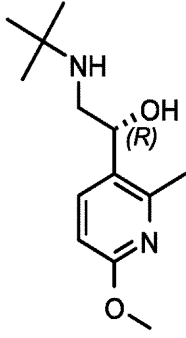
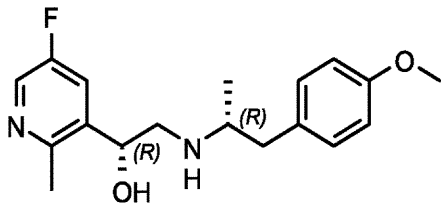
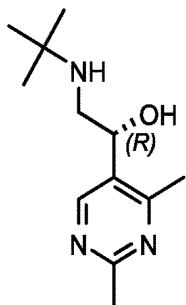
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-258		227.3
03-259		239.2
03-260		319.4
03-261		224.3

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-262		238.3
03-263		300.3
03-264		264.3
03-265		355.5

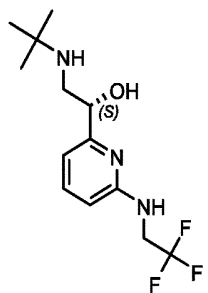
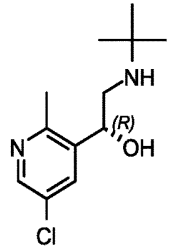
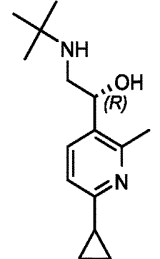
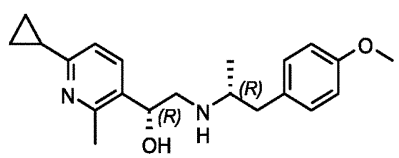
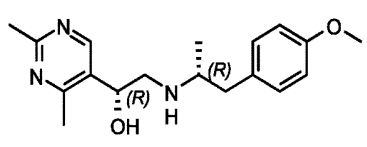
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-266		292.3
03-267		243.6
03-268		249.3
03-269		341.5
03-270		316.4

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-271		335.8
03-272		282.2
03-273		267.2
03-274		264.3
03-275		356.4

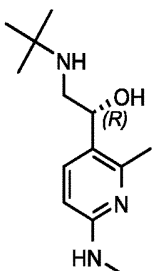
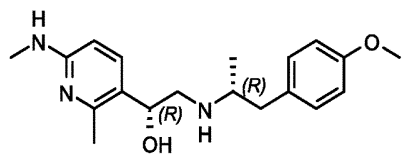
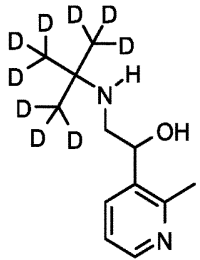
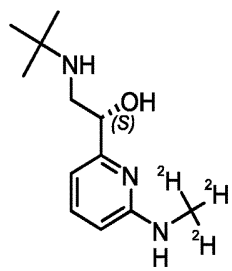
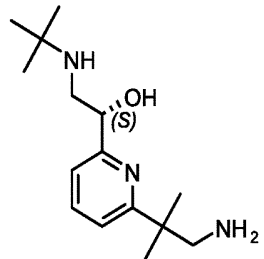
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-276		238.3
03-277		330.4
03-278		218.3
03-279		227.2
03-280		266.3

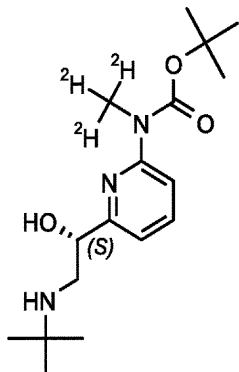
10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	MS (m/z) (M + 1)
03-281		327.3

10

【0267】

一部の実施形態では、本開示は、表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0268】

また、式(I)、式(II)、式(III)、式(I')、式(I'')、式(III')、式(III'')、式(IV')、式(V')、式(VI')、式(VII')、式(VIII')、式(IX')、式(X')、式(XI')、式(XII')、式(XIII')、式(XIV')²⁰、式(XV')、式(XVI')、式(XVII')、式(XVIII')、式(XIX')、式(XX')、式(XXI')、式(XXII')、式(XXIII')、式(XXIV')、または式(XXV')の構造式を有する化合物と、薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を本明細書において開示する。さらに、アドレナリン受容体と関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、上記対象に、治療有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(I')、式(I'')、式(III')、式(III'')、式(IV')、式(V')、式(VI')、式(VII')、式(VIII')、式(IX')、式(X')、式(XI')、式(XII')、式(XIII')、式(XIV')、式(XV')、式(XVI')、式(XVII')、式(XVIII')、式(XIX')、式(XX')、式(XXI')、式(XXII')、式(XXIII')、式(XXIV')、または式(XXV')の構造式を有する³⁰化合物を投与し、それにより、上記対象を処置することを含む、上記方法を開示する。一部の実施形態では、疾患は、神経変性疾患であり、対象はヒトである。

【0269】

一部の実施形態では、疾患は、心筋梗塞、卒中、虚血、アルツハイマー病、パーキンソン病、ゲーリック病(筋萎縮性側索硬化症)、ハンチントン病、多発性硬化症、老人性認知症、皮質下認知症、動脈硬化性認知症、AIDS関連認知症、他の認知症、脳血管炎、てんかん、トゥーレット症候群、ウィルソン病、ピック病、脳炎、脳脊髄炎、髄膜炎、プリオン病、小脳運動失調、小脳変性、脊髄小脳変性症候群、フリードライヒ運動失調、毛細血管拡張性運動失調、脊髄性筋栄養障害、進行性核上麻痺、ジストニア、筋肉痙攣、振戦、網膜色素変性、線条体黒質変性、ミトコンドリア脳筋症、及びニューロンセロイド脂褐素症からなる群から選択される。一部の実施形態では、上記化合物を対象に、経口、腸内、局所、吸入、経粘膜、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、鼻腔内、硬膜外、脳内、脳室内、皮膚上、羊膜外、動脈内、関節内、心臓内、海綿体内、皮内、病変内、眼内、骨内注入、腹腔内、髄腔内、子宮内、腔内、膀胱内、硝子体内、経皮、血管周囲、頬側、膺、舌下、または直腸経路を介して投与する。一実施形態では、上記化合物は、表1に示されている化合物から選択される。

40

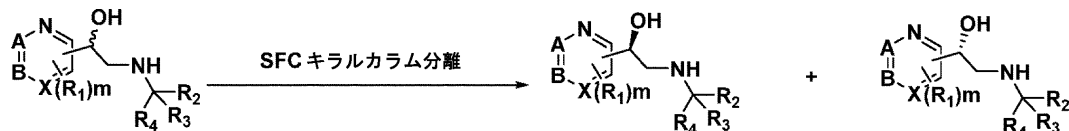
【0270】

本発明の化合物は一般に、類似の化合物のために当業者に公知の合成及び／または半合成方法により、かつ本明細書の実施例に詳細に記載の方法により調製または単離することができる。一実施形態では、表1に示されている化合物から選択される化合物をスキーム

50

Aに示されている方法により調製した。

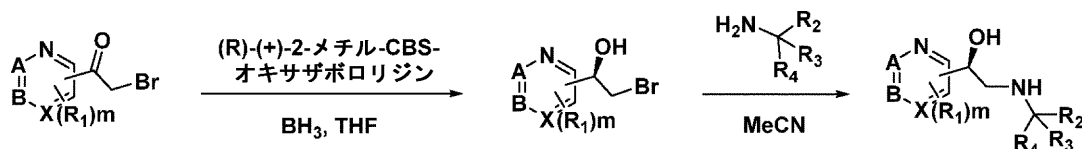
スキーム A.



【0271】

一実施形態では、表1に示されている化合物から選択される化合物を、スキームBに示されている方法により調製した。

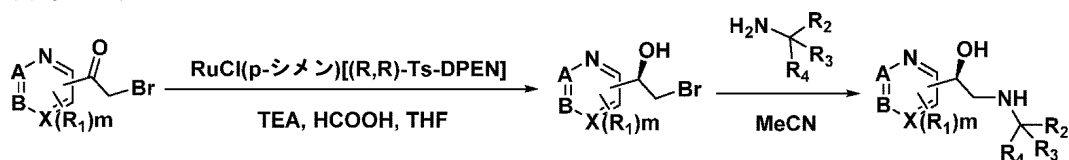
スキーム B.



【0272】

一実施形態では、表1に示されている化合物から選択される化合物を、スキームCに示されている方法により調製した。

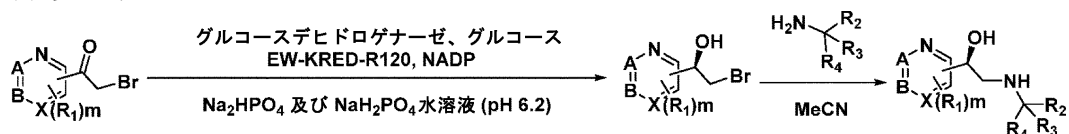
スキーム C.



【0273】

一実施形態では、表1に示されている化合物から選択される化合物を、スキームDに示されている方法により調製した。

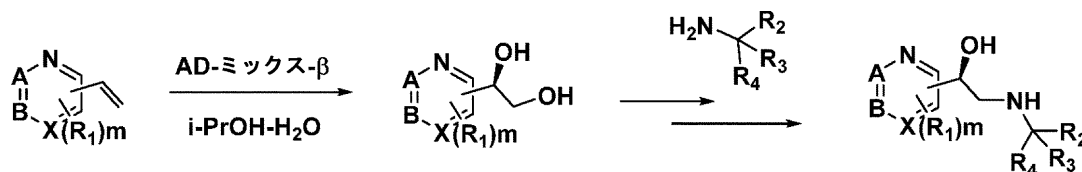
スキーム D.



【0274】

一実施形態では、表1に示されている化合物から選択される化合物を、スキームEに示されている方法により調製した。

スキーム E.



【0275】

一実施形態では、表1に示されている化合物から選択される化合物を、スキームFに示されている方法により調製した。

スキーム F.

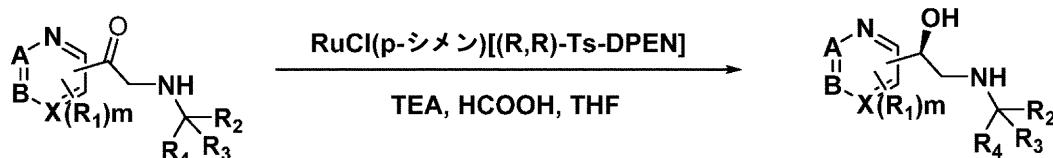
10

20

30

40

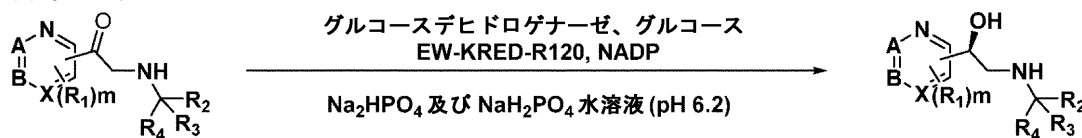
50



【0276】

一実施形態では、表1に示されている化合物から選択される化合物を、スキームGに示されている方法により調製した。

スキームG.



【0277】

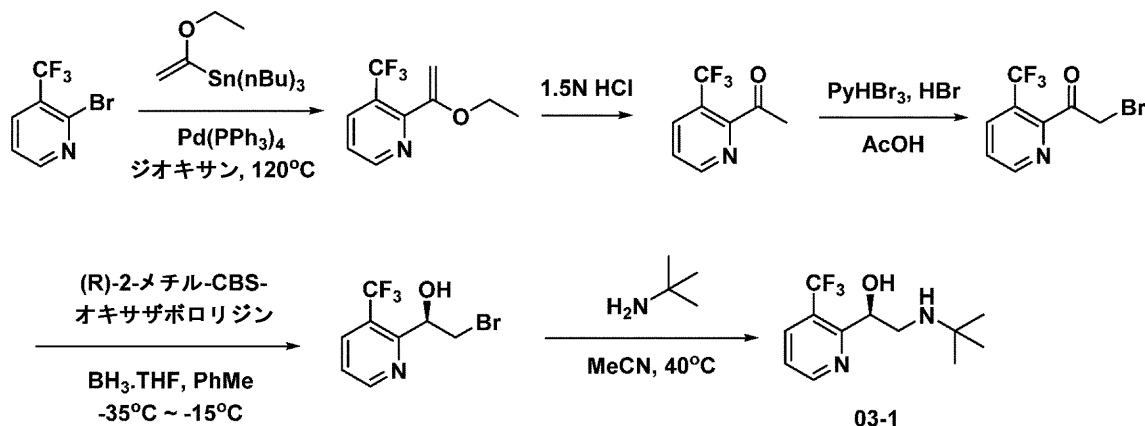
本開示の利点及び特徴をさらに示すために、次の実施例を提供するが、これらは、本開示の範囲を限定することを意図したものではない。実施例は、使用されるであろうものの典型であるが、当業者に公知の他の手順、方法、または技術も代替として使用することができる。

【実施例】

【0278】

実施例1：化合物合成

スキーム1. 化合物03-1の合成。



【0279】

スキーム1では、化合物03-1の合成を例示する。

【0280】

ステップ1：1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

ジオキサン(50 mL)中の2-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(4.0 g、17.7 mmol)及びトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(8.4 g、23.0 mmol)の攪拌溶液に、Pd(PPh₃)₄(1.01 g、0.88 mmol、0.05当量)を添加した。得られた混合物をN₂(3×)でパージし、その後、6時間にわたって120℃に加熱した。冷却後に、1.5 N HCl水溶液をフラスコに導入し、攪拌を室温で終夜継続した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)でクエンチし、次いで、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc(シリカ、30/1~5/1)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精

製して、1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オンを黄色の油状物(2.4 g、71%)として得た。MS (m/z): 190.1 (M+H)⁺.

【0281】

ステップ2: 2-ブロモ-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

AcOH (8 mL) 中の1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オン(0.5 g、2.65 mmol)及びHBr (40%、0.5 mL)の攪拌溶液に、三臭化ピリジニウム(0.85 g、2.65 mmol)を添加した。得られた混合物を40℃で終夜攪拌し、その後、冷却し、飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)でクエンチした。続いて、反応混合物をEtOAc (3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc (シリカ、30/1~3/1)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オンを黄色の油状物(0.37 g、52%)として得た。MS (m/z): 267.9 (M+H)⁺.

【0282】

ステップ3: (R)-2-ブロモ-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オール合成

トルエン(4 mL)中の2-ブロモ-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オン(0.37 g、1.38 mmol)の攪拌溶液に、(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン(0.3 mL、THF中1 N)を-35℃で添加した。得られた混合物を-35℃で30分間にわたって攪拌した。次いで、ボラン-THF (2 mL、THF中1 N)を滴下添加した。得られた溶液を-15℃で2時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)でクエンチし、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をDCM/CH₃OH (シリカ、50/1~15/1)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(R)-2-ブロモ-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オールを黄色の油状物(0.12 g、32%)として得た。MS (m/z): 269.9 (M+H)⁺.

【0283】

ステップ4: (S)-2-(tert-ブチルアミノ)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オール合成

アセトニトリル(3 mL)中の(R)-2-ブロモ-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(0.12 g、0.44 mmol)の攪拌溶液に、tert-ブチルアミン(3 mL、2.09 g、28.6 mmol)を添加した。得られた混合物を40℃で48時間にわたって攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をHPLC [C18、MeCN/H₂O (0.1%ギ酸)、(1%~100%)]により精製して、化合物03-1、(S)-2-(tert-ブチルアミノ)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オールを白色の固体(0.045 g、39%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H),

8.29 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.13–5.07 (m,

1H), 3.23–3.17 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H). MS (m/z): 263.2

(M+H)⁺.

【0284】

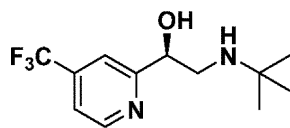
10

20

30

40

50



03-2

【 0 2 8 5 】

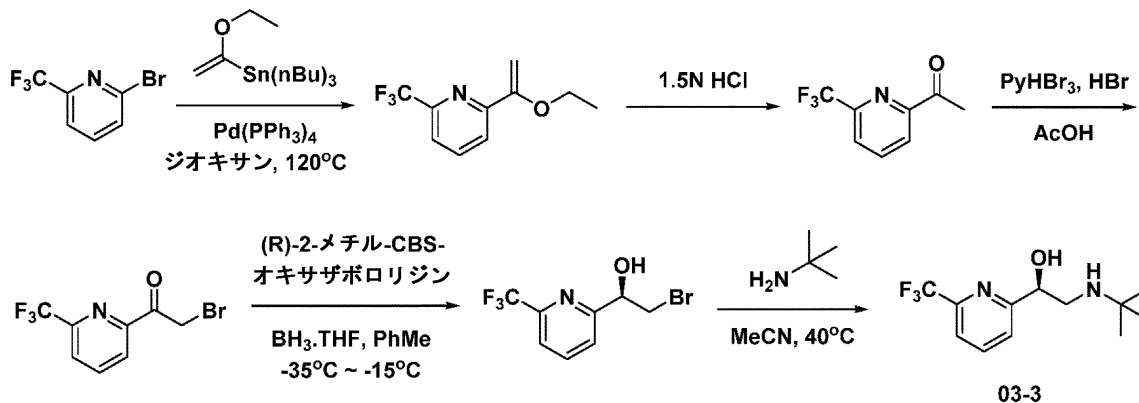
化合物 0 3 - 2。

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz, 1H), 1.14 (s, 9H).

10

【 0 2 8 6 】

スキーム 2。化合物 0 3 - 3 の合成。



20

【 0 2 8 7 】

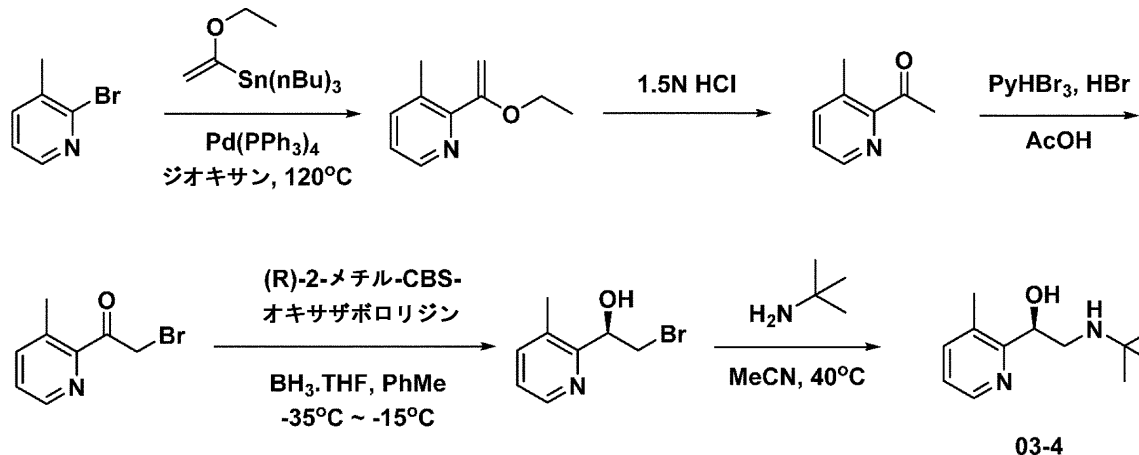
スキーム 2 は、化合物 0 3 - 3 の合成を例示している。

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 8.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 11.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).

30

【 0 2 8 8 】

スキーム 3。化合物 0 3 - 4 の合成。



40

50

【0289】

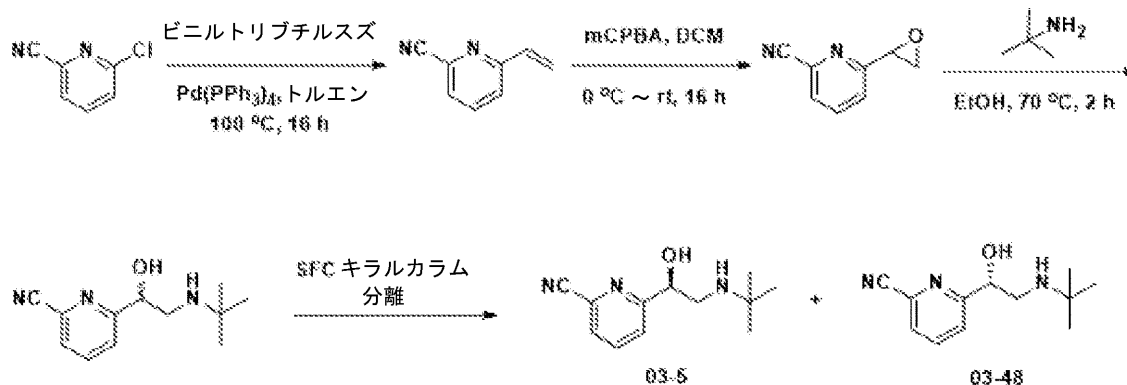
スキーム3は、化合物03-4の合成を例示している。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 8.42 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 7.6, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.06 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.26–3.18 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

【0290】

スキーム4。化合物03-5及び03-48の合成。



【0291】

スキーム4は、化合物03-5及び03-48の合成を例示している。

【0292】

ステップ1：2-シアノ-6-ビニルピリジンの合成

無水トルエン（150 mL）中の2-クロロ-6-シアノピリジン（8.0 g、69.3 mmol）、1-ビニル-3-tert-ブチルカルバゾール（21.97 g、69.29 mmol、20.34 mL）、及びPd(PPh₃)₄（3.34 g、3.61 mmol）の攪拌混合物に、N₂を5分間にわたって吹き込み、その後、終夜80 °Cに加熱した。冷却後に、反応混合物をKFの水溶液（200 mL中40 g）に注ぎ入れ、30分間にわたって攪拌した。次いで、混合物を、セライトを通して濾過し、固体をEtOAc（2×50 mL）で洗浄した。濾液の水相を分離し、EtOAc（2×250 mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc（シリカ、95/5～90/10）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-シアノ-6-ビニルピリジンを淡黄色の液体（6.5 g、86%）として得た。MS (m/z) : 131.1 (M+H)⁺.

【0293】

ステップ2：6-(オキシラン-2-イル)ピコリノニトリルの合成

DCM（300 mL）中の2-シアノ-6-ビニルピリジン（6.5 g、49.94 mmol）の攪拌溶液に、mCPBA（61.56 g、249.72 mmol）を0 °Cでゆっくり少量ずつ30分かけて添加し、室温で24時間にわたって攪拌した。反応の完了後に、反応混合物を5 °Cに冷却し、飽和NaHCO₃水溶液を添加し、DCM（200 mL×2）で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/EtOAc（シリカ、90/10～80/20）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、6-(オキシラン-2-イル)ピコリノニトリルを無色の液体（3.85 g、52%）として得た。MS (m/z) : 147.1 (M+H)⁺.

【0294】

ステップ3：(S)-6-(2-(tert-ブチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル)ピコリノニトリル及び(R)-6-(2-(tert-ブチルアミノ)-1-ヒドロキシ

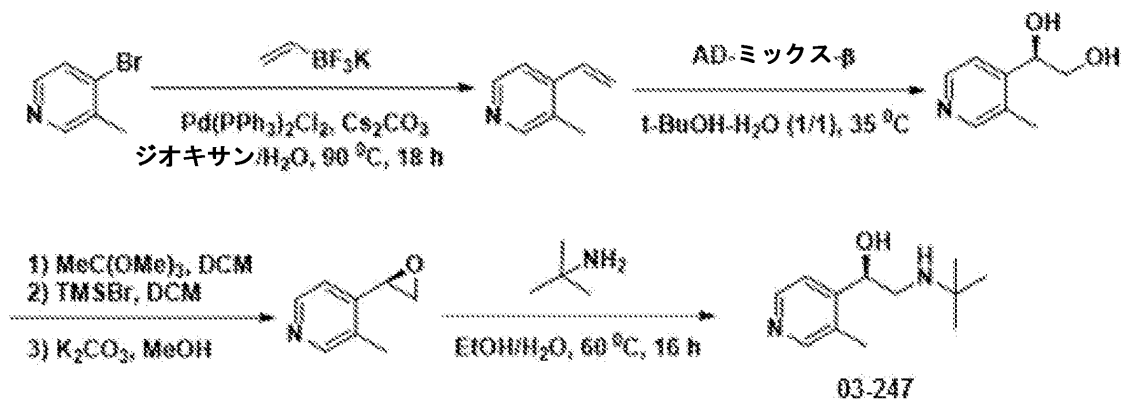
エチル) ピコリノニトリルの合成

エタノール (25 mL) 中の 6- (オキシラン-2-イル) ピコリノニトリル (3.5 g、18.2 mmol) の攪拌溶液に、tert-ブチルアミン (6.66 g、91.0 mmol) を添加した。反応混合物を密閉管内で、80℃で3時間にわたって攪拌し、その間、TLC及びLCMSにより反応をモニターした。反応の完了後に、溶媒を蒸発させて残渣を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た。ラセミ混合物をSFC (Chiralpak AS-H (30×250) mm、5 µカラム、CO₂:80%補助溶媒:20% (IPA中0.2%イソプロピルアミン) を溶離液として使用) により分離して、化合物03-5、(S)-6- (2- (tert-ブチルアミノ) -1-ヒドロキシエチル) ピコリノニトリル (1.05 g、26.3%) 及び化合物03-48、(R)-6- (2- (tert-ブチルアミノ) -1-ヒドロキシエチル) ピコリノニトリル (0.98 g、24.5%) を白色の固体として得た。

化合物03-5: ¹HNMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.03 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 0.80 Hz, 7.60 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.60 (q, J = 4.40 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 0.98 (s, 9H). 化合物 03-48: ¹HNMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.03 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.81-2.82 (m, 1H), 2.62-2.64 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 0.98 (s, 9H)

【0295】

スキーム5. 化合物03-247の合成



【0296】

スキーム5は、化合物03-247の合成を例示している。

【0297】

ステップ1: 3-メチル-4-ビニルピリジンの合成

ジオキサン/H₂O (15 mL/1.5 mL) 中の4-ブロモ-3-メチルピリジン (1.0 g、4.80 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (4.69 g、14.39 mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (0.96 g、7.19 mmol) 及びPd(PPh₃)₂Cl₂ (0.20 g、0.27 mmol) を添加した。混合物をN₂雰囲気下で、85℃で15時間にわたって攪拌した。次いで、得られた混合物を濾過し、EtOAc (2×20 mL) で洗浄した。濾液をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/EtOAc (シリカ、90/10~75/25) で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-メチル-4-ビニルピリジンを黄色の油状物 (0.45 g、79%) として得た。MS (m/z): 120 (M+H)⁺.

【0298】

ステップ2: (R)-1- (3-メチルピリジン-4-イル) エタン-1, 2-ジオール

の合成

CH_2Cl_2 (4 mL) 中の (R) - 1 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール (0.125 g, 0.82 mmol) の溶液に、 $\text{MeC}(\text{OCH}_3)_3$ (0.30 g, 2.46 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸 (0.008 g, 0.048 mmol) を添加し、室温で 6 時間にわたって攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮した。残渣を無水 CH_2Cl_2 (4 mL) に再溶解し、続いて、 TMSBr (0.26 g, 1.71 mmol) を 0 °C で滴下添加した。得られた混合物を室温で 15 時間にわたって攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。無水 CH_3OH (4 mL) 中の残渣に、 K_2CO_3 (0.33 g, 2.40 mmol) を添加し、反応混合物を 30 °C で 4 時間にわたって攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製の (R) - 3 - メチル - 4 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン油状物 (0.08 g, 72%) として得た。MS (m/z): 136 ($M+H$)⁺.

【0299】

ステップ 4: (R) - 2 - (tert - ブチルアミノ) - 1 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オールの合成

$\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2 mL / 1 mL) 中の (R) - 3 - メチル - 4 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (0.08 g, 0.60 mmol) の溶液に、tert - BuNH_2 (0.24 g, 3.30 mmol) を添加した。得られた混合物を 60 °C で 15 時間にわたって攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を HPLC [C18、 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1% トリフルオロ酢酸)、(1% ~ 100%)] により精製して、化合物 03 - 247、(R) - 2 - (tert - ブチルアミノ) - 1 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オールを得、次いでこれを 2HCl 塩に、白色の固体 (0.044 g, 26%) として変換した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (d, $J = 6.0$

Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.27 - 3.26 (m, 1H),

3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

【0300】

当業者は、上の合成スキームが本開示の化合物を作製する方法の代表であること、及び同様のそのような方法を使用して、多数の他の化合物を合成することができることが分かるであろう。

【0301】

実施例 2: 合成されたアドレナリン受容体アゴニストの評価

cAMP 均一時間分解蛍光 (HTRF)。下にも詳述する製造者指示に主に従って cAMP Gs dynamic HTRF アッセイ (Cisbio、カタログ番号 62AM4PEC) を使用して、化合物有効性を決定した。

【0302】

化合物の調製。DMSO 中 10 mM に溶解させたベータ - アドレナリン化合物候補を、1 mM 3 - イソブチル - 1 - メチルキサンテン (IBMX; Cayman Chemical Company、カタログ番号 13347) を含有する 1 × 刺激バッファー 1 (Cisbio Part 番号 64SB1FDD) 中で希釈した。系列希釈を、96 ウェル V 底ポリプロピレンコンパウンドマイクロプレート (Corning、カタログ番号 3363) 内で、1 mM IBMX を含有する刺激バッファー中で、最終の所望濃度の 2 倍まで行った。標準系列希釈曲線は、10 μM の最高濃度から開始する 10 ポイント、5 倍希釈であった。すべてのアッセイプレート上に存在する対照は 0.1% DMSO (ビヒクル対照)、1 μM イソプロテレノール (完全ベータ - アドレナリンアゴニスト対照) 及び 15 μM キサモテロール (部分ベータ - アドレナリンアゴニスト対照) であった。2 × 化合物プレートからの 5 μL を白色 384 丸形ウェル小容積 HiBase アッセイプレート (Greiner Bio-One; カタログ番号 784075) にスタンプして、濃度あた

り、化合物あたり4つの技術的反復を得た。アッセイプレートを500×gで10秒間にわたって遠心した。細胞の添加を補償するために、化合物及びIBMXを2×最終用量で調製した。

【0303】

細胞調製。1×刺激バッファー、洗浄用PBS（ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水、-Mg-Ca；Caisson Labs、カタログ番号PBL01）、アッセイ用PBS（ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水、+Mg、+Ca；Caisson Labs、カタログ番号PBL02）及びVersene（カルシウムまたはマグネシウムを含まないPBS中の0.02% EDTA二ナトリウム塩溶液；Caisson Labs、カタログ番号EDL01）を37℃に予め加温した。ベーターアドレナリン受容体を発現する細胞を洗浄用PBS中で洗浄して成長培地を除去し、次いで、Verseneと共に5～10分間にわたって37℃でインキュベートすることにより表面から離した。アッセイPBSを使用して細胞を採取し、血球計算板により、または自動細胞カウンターにより手動で計数し、遠心分離（200×g、5分）によりペレット化し、37℃の1×刺激バッファーに 1.5×10^6 細胞/mLの最終密度まで再懸濁させた。懸濁した細胞溶液5μL（合計7500細胞）を384ウェルアッセイプレートのすべてのウェルに添加し、アッセイプレートをAxygen（登録商標）プレートシール（Corning PCR-SP）でカバーし、CO₂ 5%を補充された加湿37℃の環境で30分間にわたってインキュベートした。

【0304】

HTRF試薬添加、読取り及びデータ解析。試験化合物での細胞刺激の30分後に、アッセイプレートを500×gで10秒間にわたって遠心し、インキュベーションを、検出及び溶解バッファー2（Cisbio 62CL2FDF）中で1：21希釈したcAMP-D2アクセプター5μLの添加で停止し、すべての細胞に添加した。続いて、検出及び溶解バッファー2中で1：21希釈した抗cAMP-Euドナー5μLを細胞に添加した。プレートを密閉し、反応物をHeidolph Titramax 1000上で900rpmで、少なくとも30分間にわたって室温で穏やかに「ボルテックス」処理した。プレートを再び、500×gで10秒間にわたって遠心し、HTRFを、Tecan Sparkプレートリーダーを使用して1ウェルあたり50フラッシュで測定した。HTRF比（665nm/620nm×10,000）を決定し、GraphPad Prismでプロットして濃度-作用曲線を生成した。効力推定値（EC₅₀）を濃度-作用曲線の4パラメーター非線形回帰から得、かつ相対有効性の推定値を、試験化合物HTRFシグナルウィンドウ（最小-最大用量）の規模を完全アゴニスト対照のイソプロテレノールのシグナルウィンドウと比較することにより決定した。

【0305】

選択化合物での効力データを下の表2にまとめる。

【0306】

（表2）本明細書に開示の化合物の薬理学的データ

化合物	β1	β2
	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
03-1	D	D
03-2	D	C
03-3	B	A
03-4	D	D

EC₅₀ (nM) : A < 10 nM ; B = 10 ~ 100 nM ; C = 100 nM ~ 1 μM ; D > 1 μM

【0307】

本開示のある特定の化合物は、特にヒト神経膠星状細胞腫細胞（例えば、1321N1）においてβ2アドレナリン受容体の部分アゴニストであることが意外にも判明した。選択化合物での阻害曲線をさらに図1、図2、及び図3にまとめている。本発明のさらなる化合物での効力データは実施例8において見いだされる。

【0308】

実施例3：インビトロ吸収、分布、代謝、排出及び毒性（ADMET）研究

上記及び本明細書に記載のとおり、本開示の化合物は、予想外に良好な特性を示す。例えば、上記のとおり、本開示の化合物はβ2アドレナリン受容体の低nM（<10nM）部分アゴニストとして作用することが意外にも判明した。さらに、次の実施例が実証する
10
とおり、本開示の化合物は、血液脳関門を透過し、かつ脳脊髄液に蓄積する予想外に高い能力を示す。加えて、本開示の化合物は、優れた経口生物学的利用能及び安定性を示す一方で、同時に、低い毒性及び薬物-薬物相互作用についての低い可能性を示す。次の実施例は、本開示の化合物で達成される予測されていなかった結果のうちのいくつかを例示するものである。

【0309】

血漿タンパク質及び脳組織結合

脳組織結合測定

凍結脳組織ホモジネート（-80℃で貯蔵）の解凍。凍結脳組織ホモジネートを室温浴
20
内でただちに解凍した。注：解凍が1回以内である脳組織ホモジネートのみを使用。

【0310】

使用液の調製。試験化合物及び対照化合物プロプラノロールの使用液をDMSO中で、
200μMの濃度で調製した。次いで、使用液4μLを取り出して、ラット脳組織ホモジ
ネート796μLと混合し、1μM（0.5%DMSO）の最終濃度を達成した。脳組織
ホモジネート試料を十分にボルテックス処理した。

【0311】

透析膜の調製。透析膜を、ストリップを分離するために超純水中に60分間にわたって、
次いで、20%エタノール中に20分間にわたって、最後に透析バッファー中に20分
間にわたって浸漬した。

【0312】

平衡透析法のための手順。製造者指示に従って透析装置を組み立てた。各セルに脳組織
ホモジネート試料150μLを充填し、等体積の透析バッファー（PBS）に対して透析
した。アッセイを2連で行った。透析プレートを密閉し、インキュベーター内で37℃、
5%CO₂で、およそ100rpmで6時間にわたってインキュベートした。透析の終了
時に、シールを除去し、試料50μLをバッファー及び脳組織ホモジネートチャンバーの
両方からプレート内の別々の管に移した。

【0313】

試料分析のための手順。脳組織ホモジネート50μLを各バッファー試料に添加し、等
体積のPBSを、収集された脳組織ホモジネート試料に補充した。室温のクエンチ溶液4
00μL（内標準（IS、100nMアルプラゾラム、500nMラベタロール及び2μ
Mケトプロフェン）を含有するアセトニトリル）を添加して、タンパク質を沈澱させた。
プレート内の試料を5分間にわたってボルテックス処理し、かつ3,220gで30分間
にわたって室温で遠心した。次いで、LC-MS/MS分析のために、上清100μLを
、水100μLを含む新たな96ウェルプレートに移した。

【0314】

データ分析。Microsoft Excelを用いて、すべての計算を実施した。ピーク面積比から、
バッファー及び脳組織ホモジネートチャンバー内の試験化合物及び対照
化合物の濃度を決定した。結合した試験化合物及び対照化合物のパーセンテージを次のと
おり計算した。

$$F_u \text{ 平均} = (\text{ピーク面積比} \text{ バッファーチャンバー} / \text{ピーク面積比} \text{ 脳組織ホモジネートチャンバー}) + 1 / D$$

10

20

30

40

50

非希釈 $f_u = ((1 / F_u \text{ 平均}) - 1) + 1 / D$

結合% = $(1 - \text{非希釈 } f_u) \times 100$

回収% = $(\text{ピーク面積比 バッファーチャンバー} + \text{ピーク面積比 脳組織ホモジネートチャンバー}) / \text{ピーク面積比 試料合計} \times 100$

$F_u \text{ 平均}$ = 脳組織ホモジネートで測定された未結合画分

D = 脳組織の希釈計数

結合% = 脳組織結合%

【0315】

血漿タンパク質結合の測定

100mMリン酸ナトリウム及び150mM NaClバッファ（PBS）の調製。
 Na_2HPO_4 14.2g/L及びNaCl 8.77g/Lを脱イオン水に溶解することにより塩基性溶液を調製すると、その溶液は4℃で7日間まで貯蔵することができた。
 NaH_2PO_4 12.0g/L及びNaCl 8.77g/Lを脱イオン水に溶解することにより酸性溶液を調製すると、その溶液は4℃で7日間まで貯蔵することができた。塩基性溶液を酸性溶液でpH7.4に滴定し、その溶液を4℃で7日間まで貯蔵した。pHを実験当日にチェックし、7.4±0.1の規格から逸脱していたら調節した。

【0316】

凍結血漿（-80℃で貯蔵）の解凍。凍結血漿を室温でただちに解凍した。血漿を3,220gで10分間にわたって遠心して凝塊を除去し、上清を新鮮な管に収集した。血漿のpHをチェックし、記録した。注：a). 到着以来、解凍が2回以内である血漿のみを使用。b). pH7～pH8の範囲内の血漿のみを使用。

【0317】

使用液の調製。試験化合物及び対照化合物ケトコナゾールの使用液をDMSO中で、200μMの濃度で調製した。次いで、使用液3μLを取り出して、ラット血漿597μLと混合し、1μMの最終濃度（0.5%DMSO）を達成した。血漿試料を十分にボルテックス処理した。

【0318】

透析膜の調製。透析膜を、ストリップを分離するために超純水中に60分間にわたって、次いで、20%エタノール中に20分間にわたって、最後に透析バッファ中に20分間にわたって浸漬した。

【0319】

平衡透析法のための手順。製造者指示に従って透析装置を組み立てた。各セルに、スパイクされた血漿試料120μLを充填し、等体積の透析バッファ（PBS）に対して透析した。アッセイを2連で行った。透析プレートを密閉し、インキュベーター内で37℃、5%CO₂で、100rpmで6時間にわたってインキュベートした。インキュベーションの終了時に、シールを除去し、試料50μLをバッファ及び血漿チャンバーの両方から96ウェルプレートのウェルに移した。

【0320】

試料調製のための手順。ブランク血漿50μLを各バッファ試料に添加し、等体積のPBSを、収集された血漿試料に補充した。室温のクエンチ溶液300μL（内標準（IS、100nMアルプラゾラム、500nMラベタロール及び2μMケトプロフェン）を含有するアセトニトリル）を添加して、タンパク質を沈澱させた。プレート内の試料を5分間にわたってボルテックス処理し、かつ3,220gで30分間にわたって4℃で遠心した。次いで、LC-MS/MS分析のために、上清100μLを、水100μLを含む新たな96ウェルプレートに移した。

【0321】

データ分析。Microsoft Excelを用いて、すべての計算を実施した。ピーク面積比から、バッファ及び血漿チャンバー内の試験化合物及び対照化合物の濃度を決定した。結合した試験化合物及び対照化合物のパーセンテージを次のとおり計算した。

$F_u\% = (\text{ピーク面積比 バッファーチャンバー} / \text{ピーク面積比 血漿チャンバー}) \times 100$

結合% = 100 - Fu%

回収% = (ピーク面積比バッファーチャンバー + ピーク面積比血漿チャンバー) / ピーク面積比試料合計 × 100

【0322】

ピーク面積比バッファーチャンバーは遊離画分の濃度を意味し；ピーク面積比血漿チャンバーは遊離及び結合画分の両方の濃度を意味し；ピーク面積比試料合計はインキュベーション前の出発試料の濃度を意味する。

【0323】

選択化合物での血漿タンパク質結合（PPB）及び脳組織結合（BTB）パーセントを下の表3にまとめる。

【0324】

本開示のある特定の化合物は中枢神経系に結合して蓄積する高い性質を示すことが判明している。

【0325】

（表3）PPB及び脳組織結合の非結合画分のパーセント

化合物	PPB (ラット)	PPB (ヒト)	BTB (ラット)
03-3	90%	89	48%
03-5	100%	100%	95%
03-115	97%	100%	100%

【0326】

MDCK-MDR1透過性アッセイ

MDCK-MDR1細胞の調製。細胞培養培地をトランスウェルインサートの各ウェル（50 µL）及びレザバー（25 mL）に添加した。次いで、HTSトランスウェルプレートを37℃、5% CO₂で1時間にわたってインキュベートし、その後、細胞を播種した。MDCK-MDR1細胞を培養培地で1.56 × 10⁶細胞/mLに希釈し、細胞懸濁液50 µLを96ウェルHTSトランスウェルプレートのフィルターウェルに分注した。細胞を4～8日間にわたって、細胞培養インキュベーター内で37℃、CO₂ 5%、相対湿度95%で培養した。細胞培養培地を、最初のプレーティング後24時間以内に開始して1日おきに交換した。

【0327】

ストック溶液の調製。試験化合物の10 mMストック溶液をDMSO中で調製した。陽性対照のストック溶液をDMSO中で、10 mMの濃度で調製した。このアッセイでは対照化合物として、メトプロロール、プラゾシン及びイマチニブを使用した。

【0328】

細胞単層完全性の評価。培地をレザバー及び各トランスウェルインサートから取り出し、予め加温しておいた新鮮な培養培地と交換した。単層をまたいでの経上皮電気抵抗（TEER）を、Millicell Epithelial Volt-Ohm測定システム（Millipore、USA）を用いて測定した。測定を行ったら、プレートをインキュベーターに戻した。TEER値は、42 ohm・cm²よりも高くあるべきであり、これは質の高いMDCK-MDR1単層を示す。TEER値は次の式に従って計算した。

TEER測定値 (ohm) × 膜面積 (cm²) = TEER値 (ohm・cm²)

【0329】

アッセイ手順。MDCK-MDR1プレートをインキュベーターから取り出し、予め加温しておいたHBSS（10 mM HEPES、pH 7.4）で2回洗浄し、次いで、37℃で30分間にわたってインキュベートした。試験化合物及び対照のストック溶液をDMSO中で希釈して、1 mM溶液を得、次いで、HBSS（10 mM HEPES、pH 7.4）で希釈して、5 µM使用液を得た。インキュベーションシステムでのDMSOの

10

20

30

40

50

最終濃度は0.5%であった。

【0330】

頂端から基底外側方向への薬物輸送速度を決定するために、試験化合物及び対照化合物の5 μ M使用液125 μ Lをトランスウェルインサート（頂端区画）に添加し、試料50 μ L（D0試料）をただちに、頂端区画から新たな96ウェルプレートへと輸送した。レシーバープレート（基底外側区画）内のウェルにHBSS（10mM HEPES、pH 7.4）235 μ Lを充填した。アッセイを2連で行った。

【0331】

基底外側から頂端方向への薬物輸送速度を決定するために、試験化合物及び対照化合物の5 μ M使用液285 μ Lをレザーバープレートウェル（基底外側区画）に添加し、試料50 μ L（D0試料）をただちに、基底外側区画から新たな96ウェルプレートへと輸送した。トランスウェルインサート（頂端区画）内のウェルに、HBSS（10mM HEPES、pH 7.4）75 μ Lを充填した。プレートを37℃で2時間にわたってインキュベートした。インキュベーションの終了時に、ドナー側（Ap→Bl流出では頂端区画、及びBl→Apでは基底外側区画）及びレザーバー側（Ap→Bl流出では基底外側区画、及びBl→Apでは頂端区画）からの試料50 μ Lを新たな96ウェルプレートのウェルに移し、続いて、適切な内標準（IS）を含有する4体積の冷メタノールを添加した。試料を5分間にわたってボルテックス処理し、次いで、3,220gで40分間にわたって遠心した。LC-MS/MS分析の前に、上清100 μ Lのアリコットを適切な体積の超純水と混合した。

【0332】

2時間の輸送期間後のLucifer Yellow漏出を決定するために、Lucifer Yellowのストック溶液をDMSO中で調製し、HBSS（10mM HEPES、pH 7.4）で希釈して、100 μ Mの最終濃度にした。Lucifer Yellow溶液（100 μ L）を各トランスウェルインサート（頂端区画）に添加し、続いて、レシーバープレート（基底外側区画）内のウェルにHBSS 300 μ L（10mM HEPES、pH 7.4）を充填した。プレートを37℃で30分間にわたってインキュベートし、次いで、試料80 μ Lを頂端及び基底外側ウェル（基底外側アクセスホールを使用）から直接取り出し、新たな96ウェルプレートのウェルに移した。Lucifer Yellow蛍光（単層完全性をモニターするための）シグナルを蛍光プレートリーダーで、480nm励起及び530nm発光で測定した。

【0333】

データ分析。1秒あたりのセンチメートル単位でのみかけの透過係数（ P_{app} ）をMDCK-MDR1薬物輸送アッセイで、次の式を使用して計算した：

$$P_{app} = (V_A \times [\text{薬物}]_{\text{アクセプター}}) / (\text{面積} \times \text{時間} \times [\text{薬物}]_{\text{当初, ドナー}})$$

【0334】

V_A はアクセプターウェルの容積（mL）であり、 A_{area} は膜の表面積（トランスウェル96ウェル透過性支持体では0.143 cm²）であり、かつ時間は、秒での合計輸送時間である。

【0335】

排出比を、次の式を使用して決定した：

$$\text{排出比} = P_{app}(B-A) / P_{app}(A-B)$$

【0336】

$WP_{app}(B-A)$ は基底外側から頂端方向でのみかけの透過係数を示し、かつ $P_{app}(A-B)$ は頂端から基底外側方向でのみかけの透過係数を示す。

【0337】

回収率は、次の式を使用して決定することができる：

$$\text{回収\%} = (V_A \times [\text{薬物}]_{\text{アクセプター}} + V_D \times [\text{薬物}]_{\text{ドナー}}) / (V_D \times [\text{薬物}]_{\text{当初, ドナー}})$$

【0338】

V_A は、アクセプターウェルでの容積 (mL) で ($A_p \rightarrow B_l$ 流出では 0.235 mL、及び $B_l \rightarrow A_p$ では 0.075 mL) であり、 V_D は、ドナーウェルでの容積 (mL) で ($A_p \rightarrow B_l$ 流出では 0.075 mL、及び $B_l \rightarrow A_p$ では 0.235 mL) である。

【0339】

パーセンテージ (%) の単位での *Lucifer Yellow* の漏出を、次の式を使用して計算した：

$$LY \text{ 漏出 } \% = 100 \times [LY]_{\text{アクセプター}} / ([LY]_{\text{ドナー}} + [LY]_{\text{アクセプター}})$$

【0340】

質の高い MDCK-MDR1 単層を示すためには、<1% の LY 漏出が許容される。

【0341】

選択化合物での排出速度及び比を下の表 4 にまとめる。

【0342】

(表 4) MDCK-MDR1 排出速度及び比

化合物	A-B (10^{-6} , cm)	B-A (10^{-6} , cm)	排出比
03-3	25.34	19.76	0.78
03-5	15.24	16.21	1.06
03-115	6.96	10.98	1.58

【0343】

ミクロソーム及び肝細胞安定性

ミクロソーム安定性プロトコル：

マスター溶液を次のとおり調製した。

試薬	ストック濃度	体積	最終濃度
リン酸バッファー	200 mM	200 μ L	100 mM
超純水	-	106 μ L	-
MgCl ₂ 溶液	50 mM	40 μ L	5 mM

【0344】

2つの別々の実験を次のとおり実行した：

NADPH を用いた場合：20 mg/mL 肝臓ミクロソーム 10 μ L 及び 10 mM NADPH 40 μ L をインキュベーションに添加した。ミクロソーム及び NADPH の最終濃度はそれぞれ、0.5 mg/mL 及び 1 mM であった。

NADPH を用いない場合：20 mg/mL 肝臓ミクロソーム 10 μ L 及び超純水 40 μ L をインキュベーションに添加した。ミクロソームの最終濃度は 0.5 mg/mL であった。

【0345】

3、10、30 及び 100 μ M 試験化合物溶液または対照化合物溶液 4 μ L を 0.03、0.1、0.3 及び 1 μ M の最終濃度で添加して反応を開始し、37°C で実施した。

【0346】

50 μ L のアリコットを 0、15、30、45 及び 60 分目に反応溶液から採取した。反応を、4 体積の、IS (100 nM アルプラゾラム、200 nM ラベタロール、200 nM カフェイン及び 2 μ M ケトプロフェン) を含む冷アセトニトリルを添加することにより停止した。試料を 3,220 g で 40 分間にわたって遠心した。上清の 100 μ L のアリコットを超純水 100 μ L と混合し、次いで、LC-MS/MS 分析のために使用した。

【0347】

10

20

30

40

50

データ分析：

Microsoft Excelを用いて、すべての計算を実施した。

【0348】

抽出イオンクロマトグラムから、ピーク面積を決定した。インキュベーション時間曲線に対する親薬物の残留率の自然対数の線形回帰により、勾配値、 k を決定した。

【0349】

インビトロ半減期（インビトロ $t_{1/2}$ ）を勾配値から決定した：

$$\text{インビトロ } t_{1/2} = - (0.693 / k)$$

【0350】

インビトロ $t_{1/2}$ （分）からインビトロ固有クリアランス（インビトロ CL_{int} 、 $\mu\text{L} / \text{分} / \text{タンパク質mg}$ ）への変換を、次の式を使用して行った（2連の決定の平均値）：

$$\text{インビトロ } CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times \frac{\text{インキュベーション体積 } (\mu\text{L})}{\text{タンパク質の量 } (\text{mg})}$$

10

【0351】

インビトロ $t_{1/2}$ （分）からスケールアップ非結合固有クリアランス（スケールアップ CL_{int} 、 $\text{mL} / \text{分} / \text{kg}$ ）への変換を、次の式を使用して行った（2連の決定の平均値）：

$$\text{スケールアップ } CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times \frac{\text{インキュベーション体積 } (\mu\text{L})}{\text{タンパク質の量 } (\text{mg})} \times \text{スケーリング因子}$$

20

【0352】

肝臓ミクロソームにおいて固有クリアランスを予測するためのスケーリング因子

種	肝臓重量 (肝臓 g / 体重 kg) ^a	ミクロソーム濃度 (mg / 肝臓 g) ^b	肝臓血流 (Q、mL / 分 / kg) ^a	スケーリング 因子
ヒト	25.7	48.8	20.7	1254.2
サル	30.0	50.0	43.6	1500.0
イヌ	32.0	77.9	30.9	2492.8
ラット	40.0	44.8	55.2	1792.0
マウス	88.0	50.0	90.0	4400.0

30

a. Iwatsubo et al, Davies and Morris, 1993, 10 (7) pp 1093-1095.

b. Barter et al, 2007, Curr Drug Metab, 8 (1), pp 33-45; Iwatsubo et al, 1997, JPET, 283 pp 462-469.

【0353】

選択化合物でのミクロソーム安定性の結果（ $\mu\text{L} / \text{分} / \text{タンパク質mg}$ ）を下の表5にまとめる。

【0354】

（表5）ミクロソーム安定性の結果

化合物	ラット	ヒト	イヌ
03-3	3.48	3.49	7.99
03-5	2.53	2.96	4.32

40

【0355】

50

肝細胞安定性プロトコル：

使用液の調製

試験化合物（複数可）及び陽性対照の10mM及び100μMストック溶液を適切な溶媒（DMSO）中で調製した。別々の円錐管内で、198μLのアセトニトリル50%／水50%及び2μLの10mMストックを合わせるにより、10mM試験化合物及び陽性対照を100μMに希釈した。140μLのアセトニトリル50%／水50%及び60μLの100μMストック溶液を合わせるにより、100μM試験化合物及び陽性対照を30μMに希釈した。180μLのアセトニトリル50%／水50%及び20μLの100μMストック溶液を合わせるにより、100μM試験化合物及び陽性対照を10μMに希釈した。194μLのアセトニトリル50%／水50%及び6μLの100μMストック溶液を合わせるにより、100μM試験化合物及び陽性対照を3μMに希釈した。

【0356】

肝細胞の調製

インキュベーション培地（GlutaMAXを補充されたウィリアムE培地）及び肝細胞解凍培地を37℃水浴に入れ、使用前に少なくとも15分間にわたって加温した。次いで、凍結保存された肝細胞のバイアルを貯蔵から取り出すが、その際、解凍プロセスが生じるまで、バイアルを極低温温度で維持することを確実にした。バイアルを37℃水浴に入れ、かつバイアルを2分間にわたって穏やかに振盪することにより、細胞を解凍した。解凍が完了した後に、バイアルに70%エタノールを噴霧し、生物安全キャビネットに移した。

【0357】

広口径ピペットチップを使用して、肝細胞を、解凍培地を含有する50mL円錐管に移した。50mL円錐管を遠心分離器に入れ、100gで10分間にわたって回転させた。回転が完了したら、解凍培地を吸引し、肝細胞を十分なインキュベーション培地に再懸濁して、約 1.5×10^6 細胞/mLを得た。

【0358】

AOPF染色液を使用して、細胞を計数し、生細胞密度を決定した。不十分な生存率（生存率<75%）を有する細胞は使用が許容されない。次いで、細胞をインキュベーション培地で、生細胞 0.5×10^6 /mLの使用細胞密度に希釈した。陰性対照の代表としてプレートに添加する前に、基質ターンオーバーはほとんど、またはまったく観察されるべきではないので、酵素活性を排除するために、生細胞 0.5×10^6 /mLの肝細胞の一部を5分間にわたって沸騰させた。

【0359】

安定性を決定するための手順

肝細胞198μLを96ウェル非コーティングプレートの各ウェルにピペティングした。プレートをインキュベーター内のオービタルシェーカー上に置いて、肝細胞を10分間にわたって加温した。3、10、30及び100μM試験化合物または陽性対照2μLを96ウェル非コーティングプレートの各ウェルにピペティングして、反応を開始した。試験化合物または対照化合物の最終濃度は0.03、0.1、0.3及び1μMであった。プレートをインキュベーターに戻し、オービタルシェーカー上に置いた。ウェル内容物を0、15、30、60、90及び120分の時点で25μLアリコットで取り出した。次いで、アリコットを6体積（150μL）の、内標準（IS：100nMアルプラゾラム、200nMラベタロール、200nMカフェイン及び2μMケトプロフェン）を含有するアセトニトリルと混合して、反応を終了した。プレートを20分間にわたって3,220gで遠心した。上清の100μLのアリコットを100μLの超純水と混合し、次いで、LC-MS/MS分析のために使用した。すべてのインキュベーションを2連で実行した。選択化合物での肝細胞安定性の結果（μL/分/細胞 10^6 ）を下の表6にまとめる。

【0360】

データ分析

Microsoft Excelを用いて、すべての計算を実施した。抽出されたイオンクロマトグラムから、ピーク面積を決定した。時間曲線に対する親化合物消失パーセントの回帰分析により、親化合物のインビトロ半減期 ($t_{1/2}$) を決定した。

【0361】

インビトロ半減期 (インビトロ $t_{1/2}$) を勾配値：

$$\text{インビトロ } t_{1/2} = 0.693 / k$$

から決定した。

【0362】

インビトロ $t_{1/2}$ (分で) からスケールアップ固有クリアランス (スケールアップ CL_{int} , mL/分/kg) への変換を、次の式を使用して行った (2連の決定の平均値)：

スケールアップ $CL_{int} = kV / N \times \text{スケールアップ因子}$ ；

V = インキュベーション体積 (0.2 mL)；

N = 1 ウェルあたりの肝細胞の数 (0.1×10^6 細胞)。

【0363】

異なる種の肝細胞を用いてインビボ固有クリアランスを予測するためのスケールアップ因子を下に列挙する。

種	肝臓重量 (肝臓 g / 体重 kg)	肝細胞濃度 (10^6 細胞 / 肝臓 g)	スケールアップ 因子
ヒト	25.7	99	2544.3
サル	30	120	3600.0
イヌ	32	215	6880.0
ラット	40	117	4680.0
マウス	87.5	135	11812.5

【0364】

(表6) 肝細胞安定性の結果

化合物	ラット	ヒト	イヌ	サル	マウス
03-3	4.59	0.9	5.3	-	-
03-5	3.54-4.62	0.36-0.59	5.94-7.63	1.88	1.46
03-115	20.61	0.32	8.13	1.26	1.08

【0365】

hERG心毒性

(表7) 物質及び計装

10

20

30

40

50

材料	供給業者 (Cat #)
6 c m細胞培養皿	Nunc (Cat. 150288)
3. 5 c m細胞培養皿	Nunc (Cat# 153066)
透析ウシ胎仔血清	Invitrogen (Cat# 30067334)
DMSO	Merck (Cat. 102952)
DMEM 培地	Gibco (Cat. 10569)
Ca ²⁺ /Mg ²⁺ 非含有1XPBS	Gibco (Cat. 14190)
TrypLE(商標)Express	Invitrogen (Cat. 12604)
HEPES 1M バッファー (100mL)	Invitrogen (Cat. 15630-080)
ペニシリンーストレプトマイシン (10000U/mL)	Invitrogen (Cat. 15140122)
MEM+NEAA	Invitrogen (Cat.11140)
G418	Invitrogen (Cat. 11811031)
ブラストサイジン	Invitrogen (Cat. R21001)
ドキシサイクリン	Sigma (Cat. D9891)
計装	供給業者
Steri-Cycle CO ₂ インキュベーター	Thermo(Cat. 371)
マイクロピペットプラー	Sutter P-97 Model
マイクロマニピュレーター	Siskiyou MC1000e Controller
マルチクランプ 7 0 0 B 増幅器	AXON
EPC10 増幅器	HEKA
顕微鏡	Olympus IX51/71/73
灌流システム	ALA VM8 gravity-flow delivery system

【 0 3 6 6 】

細胞系及び細胞培養。hERGチャネルを安定発現するHEK293細胞系（カタログ番号K1236）をInvitrogenから購入した。細胞を85%DMEM、10%透析FBS、0.1mM NEAA、25mM HEPES、100U/mLペニシリンーストレプトマイシン及び5µg/mLブラストサイジン及び400µg/mLジェネテシン中で培養する。細胞を、TrypLE（商標）Expressを用いて週に約3回分割し、集密度を約40%～約80%の間に維持した。アッセイの前に、細胞をカバースリップに5×10⁵細胞/6cm細胞培養皿で移し、48時間にわたって1µg/mLのドキシサイクリンで誘導した。

【 0 3 6 7 】

溶液の調製。細胞外溶液（mM）：132 NaCl、4 KCl、3 CaCl₂、0.5 MgCl₂、11.1 グルコース、及び10 HEPES（pHをNaOHで7.35に調節）、細胞内溶液（mMで）：140 KCl、2 MgCl₂、10 EGTA、10 HEPES及び5 MgATP（pHをKOHで7.35に調節）。

【 0 3 6 8 】

試験化合物のための使用液調製。試験化合物を初めに、DMSO中で10または30mMの最終ストック溶液濃度で調製した。次いで、試験化合物のストック溶液をDMSO（1：3）で系列希釈して、10、3.33、1.11及び0.37mMを含む追加の中間溶液を調製した。hERGアッセイの前に、使用液を、細胞外溶液を使用して30、10

、3.33、1.11及び0.37 mM中間溶液を1000倍に希釈することにより調製し、したがって、使用液の最終濃度は30、10、3.33、1.11及び0.37 μ Mであった。使用液の最終DMSO濃度は0.1～0.3% (v/v)であった。IC₅₀決定のために、5用量の存在下でのhERG電流を試験した。

【0369】

実験手順。カバースリップを細胞培養皿から取り外し、バッチチャンバーの顕微鏡用ステージに置いた。10倍対物レンズを用いて、所望の細胞を位置決めした。電極の先端を、顕微鏡下で10倍対物レンズを用いて、細胞面に焦点を合わせることで位置決めした。先端に焦点が合ったら、マニピュレーターの進路制御を使用して、下方の電極を細胞に向かって進め、その間、対物レンズを同時に動かして焦点を先端に合わせ続けた。次いで、マニピュレーターの微調整を用いて、少しずつ細胞に近づけた。電極ホルダーの側面部分を介して穏やかに吸引して、ギガオームシールを形成する。C_{fast}を使用して、電圧ステップと一致する電流容量を除去した。膜パッチが破断するまで、反復する短時間の強い吸引を適用することにより、ホールセル構成を得た。次いで、膜電位を-60 mVに設定して、hERGチャネルが開いていないことを保証した。次いで、増幅器でC_{slow}を用いて、電流容量のスパイクをキャンセルした。保持電位を-90 mVに500 msにわたって設定し、電流を50 kHzで記録し、10 kHzでフィルタリングした。漏電を-80 mVで500 ms間にわたって検査した。

【0370】

+30 mVで4.8秒間にわたって分極することにより、hERG電流を誘導し、次いで、電圧を5.2秒間にわたって-50 mVに戻して失活を除去し、非活性化テール電流を観察した。テール電流サイズの最大量を使用して、hERG電流振幅を決定した。電流を120秒間にわたって記録して、電流安定性を評価した。閾値を超えるパラメーターを記録した安定な細胞のみを薬物投与に適用した。

【0371】

ビヒクル対照を細胞に施与して、基線を確立した。hERG電流が3分間にわたって安定化したことが見い出されたら、試験化合物を適用した。試験化合物の存在下でのhERG電流を、定常状態に達するまでおよそ5分間にわたって記録し、次いで、5つの掃引を捕捉した。用量応答試験のために、5つの用量の化合物を低濃度から高濃度まで漸増的に、細胞に適用した。培養細胞及び操作の良好な処理能力を保証するために、5つの用量濃度の陽性対照、ドフェチリドも使用して、同じバッチの細胞を検査した。

【0372】

データ分析。データ容認性を決定するために、次の基準を使用した。

- 1) 当初シール抵抗性 > 1 G Ω ;
- 2) 試験電位での安定な漏洩電流 < 100 pA ;
- 3) ピークテール振幅 > 250 pA ;
- 4) 膜抵抗 R_m > 500 M Ω ;
- 5) アクセス抵抗 (R_a) < 10 M Ω ;
- 6) 1分当たりのピーク電流のみかけランダーダウン < 2.5 %。

【0373】

hERG電流特性について上の基準を満たすデータをさらに分析した。hERG電流阻害率を、次の式を使用して計算した。

$$\text{ピーク電流阻害} = (1 -) \times 100$$

ピークテール電流媒体

【0374】

Graphpad Prism 6.0を使用して、試験化合物の用量反応曲線を試験化合物の濃度に対するhERG電流阻害パーセンテージと共にプロットし、可変勾配を用いるシグモイド用量反応曲線にフィットさせた。PatchMasterソフトウェアを使用して、元のデータからピーク電流を抽出した。Roche et al. A Virtual Screening Method for Prediction of the

hERG Potassium Channel Liability of Compound Libraries. (2002) ChemBioChem. 3, 455–459; Glenn E. Kirsch et al. Variability in the measurement of hERG potassium channel inhibition: effects of temperature and stimulus patter. (2004) Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 50, 93–101; Roger Marrannes et al. Computer programs to facilitate the estimation of time-dependent drug effects on ion channels. (2004) Computer Methods and Programs in Biomedicine 74, 167–181; SOP-ADMET-MAN-007: The Standard Operating Procedure for Compound Management. 【0375】

選択化合物についてのhERGマニュアルパッチクランプIC₅₀結果(μM)を下の表8にまとめる。

【0376】

本開示のある特定の化合物は予想外に低い心毒性を示すことが意外にも判明している。

【0377】

(表8) hERG IC₅₀の結果

化合物	IC ₅₀
03-3	>30
03-5	>30

【0378】

シトクロムP450阻害の評価

(表9) マスター溶液の調製

試薬	ストック濃度	体積	最終濃度
MgCl ₂ 溶液	50 mM	20 μL	5 mM
リン酸バッファー	200 mM	100 μL	100 mM
超純水	-	56 μL	-
ヒト肝臓 ミクロソーム	20 mg/mL	2 μL	0.2 mg/mL

【0379】

ストック化合物溶液(1 μL、2 mM)またはDMSO(1 μL)をマスター溶液に添加した。試験化合物または対照化合物の最終濃度は10 μMであった。

【0380】

CYP1A2阻害では、特異的薬物基質1 μL(フェナセチン: 8 mM)を40 μMの最終濃度でマスター溶液に添加した。

【0381】

CYP2B6阻害では、特異的薬物基質1 μL(ブプロピオン: 10 mM)を50 μMの最終濃度でマスター溶液に添加した。

【0382】

CYP2C9阻害では、特異的薬物基質1 μL(トルブタミド: 40 mM)を200 μ

Mの最終濃度でマスター溶液に添加した。

【0383】

CYP2C19阻害では、特異的薬物基質1 μ L ((s)-Meフェニトイン：10 mM)を50 μ Mの最終濃度でマスター溶液に添加した。

【0384】

CYP3A4阻害では、特異的薬物基質1 μ L (ミダゾラム：1 mM)を5 μ Mの最終濃度でマスター溶液に添加した。

【0385】

CYP3A4阻害では、特異的薬物基質1 μ L (テストステロン：10 mM)を50 μ Mの最終濃度でマスター溶液に添加した。

【0386】

混合物を5分間にわたって37℃で予め加温した。反応を、10 mM NADPH溶液20 μ Lを1 mMの最終濃度で添加することにより開始し、37℃で実施した。反応を、冷クエンチ溶液400 μ L (内標準 (IS：100 nMアルプラゾラム、500 nMラベタロール及び2 μ Mケトプロフェン)を含有するメタノール)を指定の時点(フェナセチン：20分；ブプロピオン：20分；トルブタミド：20分；(s)-Meフェニトイン：20分；ミダゾラム：5分；テストステロン：10分)で添加することにより停止した。試料を5分間にわたってボルテックス処理し、3220 gで40分間にわたって4℃で遠心した。次いで、上清100 μ Lを、水100 μ Lを含む新たな96ウェルプレートにLC-MS/MS分析のために移した。すべての実験を2連で行った。

【0387】

選択化合物でのCYP450アイソフォーム阻害率の結果(10 μ M)を下の表10にまとめる。

【0388】

本開示のある特定の化合物がCYP450酵素の予想外に低い阻害を示し、したがって、薬物-薬物相互作用について低い可能性を有することが意外にも判明している。

【0389】

(表10) CYP450アイソフォーム阻害率

化合物	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4M	3A4T
C3-3	6%	11%	1%	1%	19%	0%	-10%
C3-5	16%	N/A	-8%	1%	23%	-2%	-3%

【0390】

実施例4：ラット薬物動態研究

例示的化合物03-3、03-5、及び03-115のラット薬物動態研究を、雄のSDラットを用いて行った。これらのラットは典型的には約6～8週齢であり、体重は200 g～300 gであった。動物を終夜絶食させ、投与から4時間後に食物を自由に摂取させた。投与を準備するために、必要な体積のビヒクルを添加して、試験物及びビヒクル成分の標的濃度を達成した。投与ビヒクルは、IVではPEG400もしくは生理食塩水中30%PEG400、またはPOでは水中0.5%メチルセルロースであった。IV投与では、動物に、尾静脈を介して静脈内投与した。PO投与では、動物に、強制経口投与を介して投与した。投与後に、血液試料を頸静脈または心臓穿刺を介して収集した(1時点あたり約0.2 mL)。各試料の血液を、EDTA-K2を含有するプラスチック製マイクロ遠心管に移した。血液試料及び抗凝固薬を含む捕集管を複数回逆転させて、管の内容物を適正に混合し、次いで、湿った氷の上に置いた。血液試料を2000 gで5分間にわたって4℃で遠心して血漿を得、これを分析前にフリーザー内で-75±15℃で貯蔵した。試料を、LC-MS/MSを使用して分析した。WinNonlinを薬物動態の計算のために使用した。

【0391】

C S F 試料採取では、麻酔後に、大後頭孔を露出させ、シリンジを静脈注射針と共に用いて、C S F を採取した。C S F 試料をポリプロピレン管内で貯蔵し、次いで、分析前にフリーザー内で $-75 \pm 15^{\circ}\text{C}$ で貯蔵した。

【0392】

脳試料採取では、脳収集の前に二酸化炭素の上昇を用いて、ラットを完全に瀉血させた。次いで、採用された時点で脳試料を収集し、クイック凍結させ、 $-75 \pm 15^{\circ}\text{C}$ で維持した。すべての脳試料を秤量し、分析前に、脳重量 (g) と P B S 体積 (m L) との比が 1 : 3 になるまで P B S を用いてホモジネートした。実際の濃度は、希釈係数を掛けた検出値である。

10

【0393】

I V 投与での例示的 P K 値を下の表 1 1 ~ 1 3 にまとめる。P O 投与での例示的な P K 結果を下の表 1 4 ~ 1 6 にまとめる。

【0394】

I V 及び S C 投与での例示的 C N S 曝露の結果を下の表 1 7 ~ 1 9 にまとめる。P O 投与での例示的 C N S 曝露の結果を下の表 2 0 にまとめる。

【0395】

雄の S D ラットにおける P K 結果をさらに、図 4 ~ 5、及び 1 2 にまとめている。

【0396】

本開示の化合物は優れた吸収及び全体曝露特性を有することが意外にも判明している。さらに、本開示の化合物が優れた C N S 曝露及び蓄積を示すことが意外にも判明している。

20

【0397】

(表 1 1) 化合物 0 3 - 3 でのラット I V 薬物動態の結果

IV 投与	1	mg/kg
PK パラメーター	単位	
Cl_obs	mL/min/kg	30.2
T _{1/2}	h	1.28
C ₀	ng/mL	388
AUC _{last}	h*ng/mL	546
AUC _{Inf}	h*ng/mL	552
AUC_%Extrap_obs	%	1.14
MRT _{Inf_obs}	h	1.61
AUC _{last/D}	h*mg/mL	546
V _{ss_obs}	L/kg	2.92

30

【0398】

(表 1 2) 化合物 0 3 - 5 でのラット I V 薬物動態の結果

40

50

IV 投与	1	mg/kg
PK パラメーター	単位	
Cl_obs	mL/min/kg	37.3
T _{1/2}	h	0.644
C ₀	ng/mL	468
AUC _{last}	h*ng/mL	461
AUC _{Inf}	h*ng/mL	463
AUC_%Extrap_obs	%	0.457
MRT _{Inf_obs}	h	0.873
AUC _{last/D}	h*mg/mL	461
V _{ss_obs}	L/kg	1.89

10

【 0 3 9 9 】

(表 1 3) 化合物 0 3 - 1 1 5 でのラット I V 薬物動態の結果

IV 投与	1	mg/kg
PK パラメーター	単位	
Cl_obs	mL/min/kg	103
T _{1/2}	h	0.36
C ₀	ng/mL	512
AUC _{Inf}	h*ng/mL	164
V _{ss_obs}	L/kg	2.4

20

【 0 4 0 0 】

(表 1 4) 化合物 0 3 - 3 でのラット P O 薬物動態の結果

PO 投与	5	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{1/2}	h	2.44
T _{max}	h	1.17
C _{max}	ng/mL	818
AUC _{last}	h*ng/mL	4224
AUC _{Inf}	h*ng/mL	4228
AUC_%Extrap_obs	%	0.0970
MRT _{Inf_obs}	h	3.93
AUC _{last/D}	h*mg/mL	845
F	%	153

30

40

【 0 4 0 1 】

(表 1 5) 化合物 0 3 - 5 でのラット P O 薬物動態の結果

50

PO 投与	5	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{1/2}	h	1.61
T _{max}	h	0.750
C _{max}	ng/mL	717
AUC _{last}	h*ng/mL	2248
AUC _{Inf}	h*ng/mL	2339
AUC_%Extrap_obs	%	4.10
MRT _{Inf_obs}	h	2.62
AUC _{last/D}	h*mg/mL	450
F	%	101

10

【 0 4 0 2 】

(表 1 6) 化合物 0 3 - 1 1 5 でのラット P O 薬物動態の結果

PO 投与	5	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{1/2}	h	1.61
T _{max}	h	0.25
C _{max}	ng/mL	174
AUC _{Inf}	h*ng/mL	192
MRT _{Inf_obs}	h	1.06
F	%	23

20

【 0 4 0 3 】

(表 1 7) 化合物 0 3 - 3 でのラット I V C N S 曝露測定

IV 投与	1	mg/kg	
時間	濃度		
	血漿	CSF	脳
(h)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/g)
1.00	199	142	680

30

【 0 4 0 4 】

(表 1 8) 化合物 0 3 - 5 でのラット I V C N S 曝露測定

IV 投与	1	mg/kg	
時間	濃度		
	血漿	CSF	脳
(h)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/g)
1.00	184	113	267

40

【 0 4 0 5 】

(表 1 9) 化合物 0 3 - 1 1 5 でのラット S C C N S 曝露測定

50

SC 投与	1	mg/kg	
時間	濃度		
	血漿	CSF	脳
(h)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/g)
1.00	149	56.2	142

【 0 4 0 6 】

(表 2 0) 化合物 0 3 - 5 でのラット P O C N S 曝露測定

PO 投与	5	mg/kg	
時間	濃度		
	血漿	CSF	脳
(h)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/g)
1.00	642	242	497

10

【 0 4 0 7 】

実施例 5 : マウス薬物動態研究

例示的化合物 0 3 - 3 及び 0 3 - 5 のマウス薬物動態研究をラット薬物動態研究と実質的に同様に、雄の C 5 7 B L / 6 J マウスを代わりに使用して行った。これらのマウスは典型的には約 6 ~ 8 週齢であり、体重は 2 0 g ~ 3 0 g であった。動物に、投与前に食物を自由に摂取させた。試料の量は 1 時点あたり約 0 . 0 3 m L であり、試料採取部位は、背側中足または心臓穿刺であった。

20

【 0 4 0 8 】

P O 投与での例示的な P K 結果を下の表 2 1 ~ 2 3 にまとめる。

【 0 4 0 9 】

P O 及び S C 投与での例示的 C N S 曝露の結果を下の表 2 4 ~ 2 6 にまとめる。

【 0 4 1 0 】

雄の C 5 7 B L / 6 J マウスにおける P K 結果をさらに、図 6 ~ 7 、及び 1 4 にまとめている。

30

【 0 4 1 1 】

本開示の化合物が優れた吸収及び全体曝露特性を有することが意外にも判明している。さらに、本開示の化合物が優れた C N S 曝露及び蓄積を示すことが意外にも判明している。

【 0 4 1 2 】

(表 2 1) 化合物 0 3 - 3 でのマウス P O P K の結果

PO 投与	5	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{1/2}	h	3.78
T _{max}	h	0.250
C _{max}	ng/mL	1015
AUC _{last}	h*ng/mL	3870
AUC _{Inf}	h*ng/mL	3909
AUC_%Extrap_obs	%	0.958
MRT _{Inf_obs}	h	4.08
AUC _{last/D}	h*mg/mL	774
F	%	85.1

40

【 0 4 1 3 】

50

(表 2 2) 化合物 0 3 - 5 でのマウス P O P K の結果

PO 投与	5	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{1/2}	h	2.51
T _{max}	h	0.917
C _{max}	ng/mL	1937
AUC _{last}	h*ng/mL	6071
AUC _{Inf}	h*ng/mL	6076
AUC_%Extrap_obs	%	0.0845
MRT _{Inf_obs}	h	2.43
AUC _{last/D}	h*mg/mL	1214
F	%	163

10

【 0 4 1 4 】

(表 2 3) 化合物 0 3 - 1 1 5 でのマウス P O P K の結果

PO 投与	5	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{max}	h	0.5
C _{max}	ng/mL	1751
AUC _{Inf}	h*ng/mL	3018
MRT _{Inf_obs}	h	1.8
F	%	112

20

【 0 4 1 5 】

(表 2 4) 化合物 0 3 - 3 でのマウス P O C N S 曝露測定

PO 投与	5	mg/kg	
時間	濃度		
	血漿	CSF	脳
(min)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/g)
100	557	302	988

30

【 0 4 1 6 】

(表 2 5) 化合物 0 3 - 5 でのマウス P O C N S 曝露測定

PO 投与	5	mg/kg	
時間	濃度		
	血漿	CSF	脳
(min)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/g)
100	1340	621	989

40

【 0 4 1 7 】

(表 2 6) 化合物 0 3 - 1 1 5 でのマウス S C C N S 曝露測定

50

SC投与	1	mg/kg	
時間	濃度		
	血漿	CSF	脳
(min)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/g)
60	270	157	280

【0418】

実施例6：イヌ薬物動態研究

例示的化合物03-3、03-5、及び03-115のイヌ薬物動態研究をラット薬物動態研究と実質的に同様に、雄のビーグル犬を代わりに使用して行った。PO研究用の動物を投与前に終夜絶食させ、投与から約2時間後に給餌した。IV研究用の動物には食物及び水を自由に摂取させた。血液試料を、投与静脈を除く末梢静脈の静脈穿刺を介して収集した。

【0419】

PO投与での例示的なPK結果を下の表27～32にまとめる。

【0420】

雄のビーグル犬におけるPK結果をさらに、図8～9、及び13にまとめている。

【0421】

(表27) 化合物03-3でのイヌPO PKの結果

PO投与	1	mg/kg
PKパラメーター	単位	
T _{max}	h	0.5
C _{max}	ng/mL	227
AUC _{Inf}	h*ng/mL	584
MRT	h	1.93
F	%	111

【0422】

(表28) 化合物03-3でのイヌPO PKの結果

PO投与	2.5	mg/kg
PKパラメーター	単位	
T _{max}	h	0.5
C _{max}	ng/mL	413
AUC _{Inf}	h*ng/mL	1591
MRT	h	3.19
F	%	194

【0423】

(表29) 化合物03-5でのイヌPO PKの結果

PO投与	0.3	mg/kg
PKパラメーター	単位	
T _{max}	h	0.42
C _{max}	ng/mL	43.2
AUC _{Inf}	h*ng/mL	55.4
MRT	h	1.22
F	%	72

【 0 4 2 4 】

(表 3 0) 化合物 0 3 - 5 でのイヌ P O P K の結果

PO 投与	1.0	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{max}	h	0.33
C _{max}	ng/mL	164
AUC _{Inf}	h*ng/mL	273
MRT	h	1.37
F	%	70

10

【 0 4 2 5 】

(表 3 1) 化合物 0 3 - 1 1 5 でのイヌ P O P K の結果

PO 投与	0.5	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{max}	h	0.5
C _{max}	ng/mL	72.3
AUC _{Inf}	h*ng/mL	132
MRT	h	1.82
F	%	53

20

【 0 4 2 6 】

(表 3 2) 化合物 0 3 - 1 1 5 でのイヌ P O P K の結果

PO 投与	1.5	mg/kg
PK パラメーター	単位	
T _{max}	h	0.33
C _{max}	ng/mL	387
AUC _{Inf}	h*ng/mL	537
MRT	h	1.69
F	%	71

30

【 0 4 2 7 】

実施例 7 : サル薬物動態研究

例示的化合物 0 3 - 3、0 3 - 5、及び 0 3 - 1 1 5 のサル薬物動態研究をラット薬物動態研究と実質的に同様に、雄の非ナイーブカニクイザルを代わりに使用して行った。P O 研究用の動物を投与前に終夜絶食させ、投与から約 2 時間後に給餌した。I V 研究用の動物には食物及び水を自由に摂取させた。血液試料を、投与静脈を除く末梢静脈の静脈穿刺を介して収集した。

40

【 0 4 2 8 】

P O 投与での例示的な P K 結果を下の表 3 3 ~ 3 5 にまとめる。

【 0 4 2 9 】

雄のカニクイザルにおける P K 結果をさらに、図 1 0 ~ 1 1、及び 1 5 にまとめている。

【 0 4 3 0 】

本開示の化合物は優れた吸収及び全体曝露特性を有することが意外にも判明している。さらに、本化合物の経口生物学的利用能がそれらそれぞれの静脈内生物学的利用能に近いことが意外にも判明している。

【 0 4 3 1 】

(表 3 3) 化合物 0 3 - 3 でのサル P O P K の結果

50

PO 投与	0.3	mg/kg
PKパラメーター	単位	
T _{1/2}	h	4.32
T _{max}	h	1.00
C _{max}	ng/mL	46.6
AUC _{last}	h*ng/mL	228
AUC _{Inf}	h*ng/mL	232
AUC_%Extrap_obs	%	1.87
MRT _{Inf_obs}	h	4.99
AUC _{last/D}	h*mg/mL	761
F	%	44.6

10

【 0 4 3 2 】

(表 3 4) 化合物 0 3 - 5 でのサル P O P K の結果

PO 投与	0.3	mg/kg
PKパラメーター	単位	
T _{1/2}	h	4.53
T _{max}	h	1.00
C _{max}	ng/mL	66.2
AUC _{last}	h*ng/mL	343
AUC _{Inf}	h*ng/mL	351
AUC_%Extrap_obs	%	2.13
MRT _{Inf_obs}	h	5.11
AUC _{last/D}	h*mg/mL	1144
F	%	88.3

20

【 0 4 3 3 】

(表 3 5) 化合物 0 3 - 1 1 5 でのサル P O P K の結果

PO 投与	0.3	mg/kg
PKパラメーター	単位	
T _{max}	h	1.17
C _{max}	ng/mL	67
AUC _{Inf}	h*ng/mL	261
MRT _{Inf_obs}	h	3.46
F	%	71

30

40

【 0 4 3 4 】

実施例 8：追加の合成されたアドレナリン受容体アゴニストの評価

次の追加の化合物の効力を、実施例 2 に記載の方法を使用して測定した。選択化合物での効力データを下の表 3 6 A (E C₅₀) 及び表 3 6 B (p E C₅₀) にまとめる。

【 0 4 3 5 】

(表 3 6 A) 本明細書に開示のある特定の追加の化合物の薬理学的データ

50

化合物	平均 EC ₅₀ [受容体 サブタイプ: B1-AR; 細胞型: CHO-K]	平均 EC ₅₀ [受容体 サブタイプ: B2-AR; 細胞型: CHO-K]	平均 EC ₅₀ [受容体 サブタイプ: 内因性; 細胞型: 1321N1]	平均 EC ₅₀ [受容体 サブタイプ: B3-AR; 細胞型: CHO-K1]
03-5	C	A	B	C
03-6	B	B	-	-
03-7	D	C	-	-

10

20

30

40

50

03-8	D	C	-	-
03-9	B	A	-	-
03-10	B	A	B	D
03-11	B	A	-	-
03-12	D	C	-	-
03-13	D	D	-	-
03-14	B	B	-	-
03-15	A	A	-	-
03-16	C	B	-	-
03-17	D	D	-	-
03-18	D	-	-	-
03-19	C	B	-	-
03-20	D	C	-	-
03-21	C	B	-	-
03-22	D	D	-	-
03-23	C	C	-	-
03-25	D	D	-	-
03-28	B	A	-	-
03-29	A	A	A	D
03-30	C	B	-	-
03-31	-	D	-	-
03-32	A	B	-	-
03-33	A	A	-	-
03-34	D	D	-	-
03-35	A	B	-	-
03-36	D	D	-	-
03-37	B	A	-	-
03-38	C	B	C	D
03-43	D	D	-	-
03-44	B	B	C	D
03-45	B	C	A	A
03-47	D	D	-	-
03-48	D	D	-	-
03-49	D	C	D	D
03-51	D	D	-	-
03-53	D	B	C	D

10

20

30

40

50

03-54	C	B	C	-
03-56	-	D	-	-
03-57	C	B	C	D
03-58	B	B	B	D
03-59	A	A	A	C
03-60	D	D	-	-
03-61	-	D	-	-
03-112	-	D	-	-
03-113	-	D	-	-
03-114	C	B	-	-
03-115	D	B	-	-
03-116	-	D	-	-
03-118	-	C	-	-
03-119	C	-	-	-
03-121	B	A	-	-
03-122	D	C	-	-
03-123	A	A	-	-
03-124	C	B	-	-
03-125	C	C	-	-
03-126	B	B	-	-
03-127	B	B	-	-
03-128	D	D	-	-
03-129	B	A	-	-
03-130	C	B	-	-
03-131	B	A	-	-
03-132	D	-	-	-
03-133	C	A	-	-
03-135	C	A		
03-136	-	B	-	-
03-137	C	A	-	-
03-138	D	-	-	-
03-139	D	-	-	-
03-141	C	A	-	-
03-142	D	C	-	-
03-143	D	-	-	-
03-145	B	A	-	-

10

20

30

40

50

03-146	C	-	-	-
03-147	B	A	-	-
03-148	C	C	-	-
03-149	C	A	-	-
03-150	D	-	-	-
03-151	B	A	-	-
03-152	D	C	-	-
03-153	B	A	-	-
03-154	D	D	-	-
03-155	B	A	-	-
03-156	D	B	-	-
03-157	A	A	-	-
03-158	D	B	-	-
03-159	B	-	-	-
03-160	C	-	-	-
03-161	A	A	-	-
03-162	D	B	-	-
03-163	A	A	-	-
03-164	C	A	-	-
03-165	A	A	-	-
03-166	C	C	-	-
03-167	A	A	-	-
03-168	B	B	-	-
03-169	B	A	-	-
03-170	D	C	-	-
03-171	-	D	-	-
03-172	D	D	-	-
03-173	C	A	-	-
03-175	B	A	-	-
03-176	D	C	-	-
03-177	B	A	-	-
03-178	-	C	-	-
03-179	C	A	-	-
03-180	-	C	-	-
03-181	D	C	-	-
03-182	B	A	-	-

10

20

30

40

03-183	D	C	-	-
03-184	B	B	-	-
03-185	D	D	-	-
03-186	D	C	-	-
03-187	-	D	-	-

E C₅₀ (nM) : A < 10 nM ; B = 10 ~ 100 nM ; C = 100 nM ~ 1 μM

50

; $D > 1 \mu M$

【 0 4 3 6 】

(表 3 6 B) 本明細書に開示のある特定の追加の化合物の薬理学的データ

化合物	平均 pEC ₅₀ [受容体 サブタイプ: B1-AR;細胞型: CHO-K1 (HitHunter)]	平均 pEC ₅₀ [受容体 サブタイプ: B2-AR;細胞型: CHO-K1 (HitHunter)]	平均 pEC ₅₀ [受容体 サブタイプ: 内因性; 細胞型: 1321N1]	平均 pEC ₅₀ [受容体 サブタイプ: B3-AR;細胞型: CHO-K1]
03-5	C	B-A	C-B	D
03-6	B	B	C	-
03-7	D	C	-	-
03-8	D	C	D	D
03-9	B	A	B	C
03-10	B	A	B	D
03-11	B	A	C	D
03-12	D	C	-	-
03-13	D	D	-	-
03-14	B	B	C	D
03-15	A	A	A	C
03-16	C	B	-	-
03-17	D	D	-	-
03-18	D	-	-	-
03-19	C	B	C	D
03-20	D	C	-	-
03-21	C	B	B	D
03-22	D	D	-	-
03-23	C	C	-	-
03-25	D	D	-	-

10

20

30

40

50

03-28	B	A	-	-
03-29	A	A	A	D
03-30	C	B	-	-
03-31	-	D	-	-
03-32	A	B	-	-
03-33	A	A	B	D
03-34	D	D	-	-
03-35	A	B	B	D
03-36	D	D	-	-
03-37	B	A	A	C
03-38	C	B	C	D
03-43	D	C	-	-
03-44	B	B	C	D
03-45	B	C	-	-
03-47	D	D	-	-
03-48	D	C-D	-	-
03-49	D	-	-	-
03-51	D	D	-	-
03-52	D	C	D	D
03-53	D	B	C	D
03-54	C	B	C	-
03-56	-	D	-	-
03-57	C	B	C	D
03-58	B	B	B	D
03-59	A	A	A	C
03-60	D	D	-	-
03-61	-	D	-	-
03-62	-	D	-	-
03-63	D	C	D	-
03-64	D	C	C	-
03-65	D	B	-	-
03-66	B	A	C	-
03-67	C	A	B	-
03-68	C	B	-	-

10

20

30

40

50

03-70	C	B	B	-
03-71	C	B	B	-
03-72	B	A	B	-
03-73	-	D	-	-
03-74	D	D	-	-
03-75	D	D	-	-
03-76	C	C	-	-
03-77	-	D	-	-
03-78	A	-	-	-
03-79	-	D	-	-
03-80	D	B	C	-
03-83	D	C	-	-
03-84	-	D	-	-
03-85	D	C	-	-
03-86	D	C	-	-
03-89	D	C	D	-
03-90	D	D	-	-
03-92	D	D	-	-
03-95	A	A	A	-
03-98	D	D	-	-
03-101	D	B	C	-
03-102	C	B	B	-
03-104	C	C	C	-
03-108	-	D	-	-
03-109	C	C	-	-
03-110	D	D	-	-
03-111	D	B	C	-
03-112	-	D	-	-
03-113	-	D	-	-
03-114	C	B	-	-
03-115	C-D	B	C	D
03-116	-	D	-	-
03-118	-	C	-	-
03-119	C	-	-	-

10

20

30

40

50

03-121	C	A	A	-
03-122	D	C	-	-
03-123	A	A	A	-
03-124	C	B	-	-
03-125	C	C	-	-
03-126	B	B	B	C
03-127	B	B	B	D
03-128	D	D	-	-
03-129	B	A	-	-
03-130	C	B	-	-
03-131	B	A	-	-
03-132	D	-	-	-
03-133	C	A	-	-
03-135	C	A	-	-
03-136	-	B	-	-
03-137	C	A	-	-
03-138	D	-	-	-
03-139	D	-	-	-
03-141	B	A	B	D
03-142	D	C	D	-
03-143	D	C	-	-
03-145	B	A	-	-
03-146	C	-	-	-
03-147	B	A	-	-
03-148	C	C	-	-
03-149	C	A	-	-
03-150	D	-	-	-
03-151	B	A	-	-
03-152	D	B	-	-
03-153	B	A	B	-
03-154	D	D	-	-
03-155	B	A	-	-
03-156	D	B	-	-
03-157	A	A	-	-

10

20

30

40

50

03-158	D	B	-	-
03-159	B	-	-	-
03-160	-	C	-	-
03-161	A	A	A	C
03-162	D	B	C	-
03-167	A	A	A	D
03-168	B	B	C	C
03-169	B	A	C	D
03-170	D	C	-	-
03-173	C	A	A	D
03-175	B	A	A	D
03-176	D	C	-	-
03-177	B	A	A	C
03-178	-	C	-	-
03-179	C	A	A	C
03-180	-	C	-	-
03-181	D	C	C	-
03-182	B	A	A	C
03-183	D	C	-	-
03-184	B	B	B	C
03-185	D	D	-	-
03-186	D	C	-	-
03-189	B	A	B	-
03-190	B	A	A	-
03-191	B	A	A	-
03-192	B	A	B	-
03-193	A	A	A	-
03-194	-	D	-	-
03-195	C	B	B	-
03-196	B	A	-	-
03-197	B	A	A	-
03-198	D	B	-	-
03-200	B	A	-	-
03-206	A	A	-	-

10

20

30

40

50

03-207	A	A	-	-
03-209	A	A	A	-
03-211	C	C	-	-
03-212	D	C	-	-
03-213	D	B	-	-
03-214	C	A	-	-
03-215	C	A	B	-
03-216	D	B	-	-
03-218	-	D	-	-
03-219	C	C	D	C
03-220	D	B	-	-
03-221	B	A	-	-
03-222	-	D	-	-
03-224	-	C	-	-
03-225	C	C	-	-
03-226	D	C	-	-
03-227	-	D	--	-
03-228	B	A	A	-
03-229	D	D	-	-
03-230	B	B	C	-
03-231	D	B	-	-
03-232	B	B	-	-
03-234	B	B	-	-
03-235	D	D	-	-
03-236	-	C	-	-
03-237	B	A	A	-
03-238	C	B	C	-
03-239	C	B	-	-
03-240	-	D	-	-
03-241	D	D	-	-
03-242	-	D	-	-
03-243	D	B	C	-
03-244	C	B	-	-
03-245	-	D	-	-

10

20

30

40

50

03-246	D	D	-	-
03-247	D	D	-	-
03-248	B	B	B	-
03-249	A	A	A	-
03-250	D	C	-	-
03-252	D	D	-	-
03-253	D	B	C	-
03-254	D	C	-	-
03-257	B	A	A	-
03-258	C	B	-	-
03-259	B	A	-	-
03-260	D	A	-	-
03-261	D	C	-	-
03-262	B	A	-	-
03-263	B	A	-	-
03-264	B	A	-	-
03-265	B	A	-	-
03-266	A	A	-	-
03-267	C	B	C	-
03-268	B	A	-	-
03-269	B	A	-	-
03-270	D	B	-	-
03-271	C	B	-	-
03-272	A	A	A	-
03-273	D	C	-	-
03-274	D	B	-	-
03-275	D	B	-	-
03-276	C	B	-	-
03-277	D	A	-	-
03-278	C	A	-	-
03-279	D	C	-	-
03-280	D	D	-	-

10

20

30

40

p E C 5 0 : A > 8 ; B = 8 ~ 7 ; C = < 7 ~ 6 ; D < 6

【 0 4 3 7 】

当業者は、ルーチン以内の実験を用いて、本明細書に記載の具体的な組成物及び手順の多数の均等物が分かるか、またはそれらを確認することができるであろう。そのような均等物は、本開示の範囲内と判断され、かつ次の特許請求の範囲に含まれる。

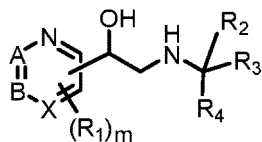
【 0 4 3 8 】

上の明細書に記載の様々な実施形態に加えて、次の追加の実施形態が本明細書では企図されている。

1 .

50

式 (I) による化合物



式 (I)

またはその光学的に純粋な立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ

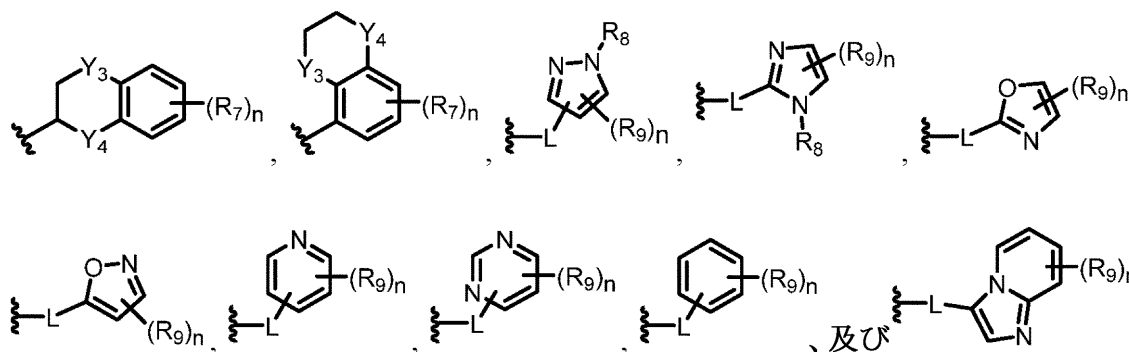
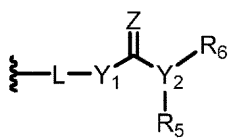
[式中、

各 A、B、及び X は独立に、窒素または炭素であり；

各 R₁ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ペンタフルオロスルファニル、非置換または置換スルホニル、置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換 - (C=O) - アルキル、非置換または置換 - (C=O) - シクロアルキル、非置換または置換 - (C=O) - アリール、非置換または置換 - (C=O) - ヘテロアリール、非置換または置換アリール、及び非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

m は、0 ~ 4 から選択される整数であり；

R₂、R₃、及び R₄ は独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、



からなる群から選択されるか、または R₂ 及び R₃ は炭素と一緒に、非置換もしくは置換の 3 ~ 7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成しているか；

L は、置換されていてもよい C1 ~ C5 アルキルリンカーであり；

各 Y₁、Y₂、Y₃、及び Y₄ は独立に、共有結合、炭素、酸素、あるいは水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換シクロアルキルで置換されていてもよい窒素であり；

Z は、O または S であり；

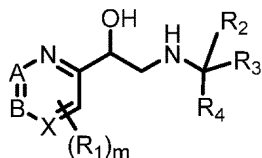
R₅ 及び R₆ は独立に、水素、非置換または置換アルキルから選択されるか、または R₅ 及び R₆ は、Y₂ と一緒に環状に結合して、置換されていてもよいシクロアルキルまたは複素環を形成しており；

各 R₇ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、非置換または置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換ア

n は、 $0 \sim 4$ から選択される整数であり；

R₉は、水素、ハロゲン、シアノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、及び非置換または置換アミノからなる群から選択される]。

式 (I I) による化合物

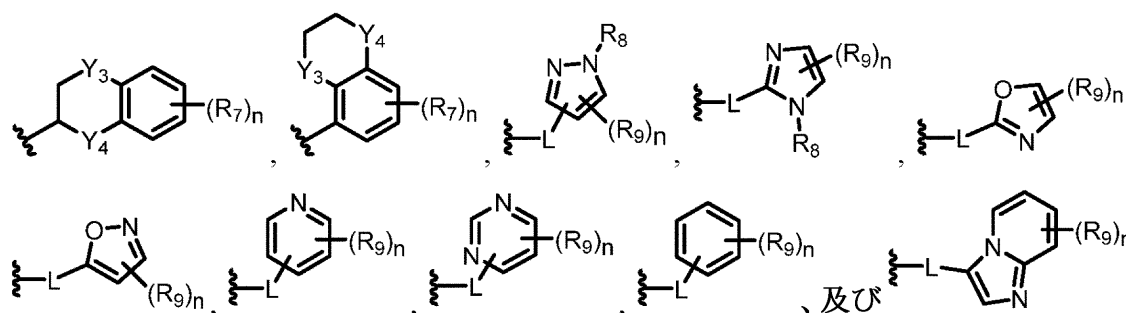
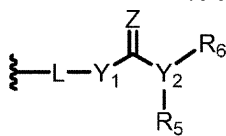


式 (II)

[式中、

各 R₁ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ペンタフルオロスルファニル、非置換または置換スルホニル、置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換 - (C=O) - アルキル、非置換または置換 - (C=O) - シクロアルキル、非置換または置換 - (C=O) - アリール、非置換または置換 - (C=O) - ヘテロアリール、非置換または置換アリール、及び非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R₂、R₃、及びR₄は独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、



L は、置換されていてもよい C 1 ~ C 5 アルキルリンカーであり；

各 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 は独立に、共有結合、炭素、酸素、あるいは水素、非置換

10

20

30

40

50

からなる群から選択されるか、または R_2 及び R_3 は炭素と一緒に、非置換もしくは置換の 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成しており；

L は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキルリンカーであり；

各 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は独立に、共有結合、炭素、酸素、あるいは水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換シクロアルキルで置換されていてもよい窒素であり；

Y は、 O または S であり；

R_5 及び R_6 は独立に、水素、非置換または置換アルキルから選択されるか、または R_5 及び R_6 は、 Y_2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよいシクロアルキルまたは複素環を形成しており；

各 R_7 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、非置換または置換アミノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換アリール、及び非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

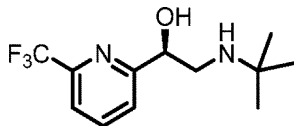
n は、0～4 から選択される整数であり；

R_8 は、水素、シアノ、非置換または置換アルキル、及び非置換または置換アリールからなる群から選択され；かつ

R_9 は、水素、ハロゲン、シアノ、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、及び非置換または置換アミノからなる群から選択される]。

4.

次の構造式を有する、実施形態 1 に記載の化合物



またはその薬学的に許容される塩。

5.

アドレナリン受容体のアゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニストである、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

6.

β_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストまたは非選択的 β_1/β_2 -アドレナリン受容体アゴニストである、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

7.

β_1 -アドレナリン受容体アゴニストである、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

8.

β_2 -アドレナリン受容体アゴニストである、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

9.

非選択的 β_1/β_2 -アドレナリンアゴニストである、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10.

実施形態 1～9 のいずれか 1 つに記載の化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

11.

疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の実施形態 1～9 のいずれか 1 つに記載の化合物を投与する工程を含む、前記方法。

12.

疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の実施形態 1～9 のいずれか 1 つに記載の化合物を投与し、それにより、前記対象を処置することを含む、前記方法。

13.

アドレナリン受容体と関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の実施形態 1～9 のいずれか 1 つに記載の化合物を投与する工程を含む、前記方法。

14.

前記疾患が神経変性疾患である、実施形態 11～13 のいずれか 1 つに記載の方法。

15.

前記疾患が、MCI（軽度認知障害）、aMCI（健忘MCI）、血管性認知症、混合型認知症、FTD（前頭側頭型認知症；ピック病）、HD（ハンチントン病）、レット症候群、PSP（進行性核上麻痺）、CBD（大脳皮質基底核変性症）、SCA（脊髄小脳失調症）、MSA（多系統萎縮症）、SDS（シャイドレーガー症候群）、オリーブ橋小脳萎縮症、TBI（外傷性脳損傷）、CTE（慢性外傷性脳症）、卒中、WKS（ウェルニッケーコルサコフ症候群；アルコール認知症&チアミン欠乏症）、正常圧水頭症、過眠症／ナルコレプシー、ASD（自閉スペクトラム障害）、FXS（脆弱X症候群）、TSC（結節性硬化症）、プリオン関連疾患（CJDなど）、抑うつ性障害、DLB（レビー小体型認知症）、PD（パーキンソン病）、PDD（PD認知症）、ADHD（注意欠陥多動性障害）、アルツハイマー病（AD）、初期AD、及びダウン症候群（DS）からなる群から選択される 1 つまたは複数である、実施形態 14 に記載の方法。

16.

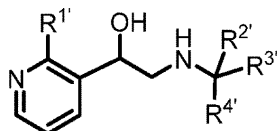
前記対象がヒトである、実施形態 11～15 のいずれか 1 つに記載の方法。

17.

前記化合物を前記対象に、経口、腸内、局所、吸入、経粘膜、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、鼻腔内、硬膜外、脳内、脳室内、皮膚上、羊膜外、動脈内、関節内、心臓内、海綿体内、皮内、病変内、眼内、骨内注入、腹腔内、髄腔内、子宮内、膈内、膀胱内、硝子体内、経皮、血管周囲、頬側、膈、舌下、または直腸経路を介して投与する、実施形態 11～16 のいずれか 1 つに記載の方法。

18.

式（XXII'）による化合物：



式 (XXII')

またはその薬学的に許容される塩

[式中、

$R^{1'}$ は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

各 R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、及び $R^{4'}$ はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR_2'$ であるか、または

$R^{2'}$ 、及び $R^{3'}$ は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している]。

19.

OH基に結合している炭素が（R）配置を有する、実施形態 18 に記載の化合物。

20.

$R^{1'}$ がメチルである、実施形態 18～19 のいずれかに記載の化合物。

21.

R² が、C₁～6 脂肪族である、実施形態 18～20 のいずれか 1 つに記載の化合物。

22.

R² が、メチルである、実施形態 18～21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

23.

R³ が、C₁～6 脂肪族である、実施形態 18～22 のいずれか 1 つに記載の化合物。

24.

R³ が、メチルである、実施形態 18～23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

25.

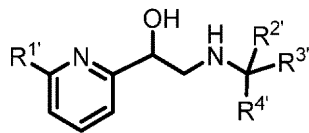
R⁴ が、C₁～6 脂肪族である、実施形態 18～22 のいずれか 1 つに記載の化合物。

26.

R⁴ が、メチルである、実施形態 18～23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

27.

式 (XVIIII') による化合物：



式 (XVIII')

またはその薬学的に許容される塩

[式中、

R¹ は、ハロゲン、-R'、-CN、または-NQ₂であり；

各 R' は、置換されていてもよい C₁～6 脂肪族であり；かつ

R²、R³、及び R⁴ はそれぞれ独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NQ₂、-O

R'、もしくは-NR₂'であるか、または

R²、及び R³ は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3～7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している]。

28.

OH 基に結合している炭素が (S) 配置を有する、実施形態 26 に記載の化合物。

29.

R¹ がシアノである、実施形態 26～27 のいずれかに記載の化合物。

30.

R² が、C₁～6 脂肪族である、実施形態 26～28 のいずれか 1 つに記載の化合物。

31.

R² が、メチルである、実施形態 26～29 のいずれか 1 つに記載の化合物。

32.

R³ が、C₁～6 脂肪族である、実施形態 26～30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

33.

R³ が、メチルである、実施形態 26～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

34.

R⁴ が、C₁～6 脂肪族である、実施形態 26～32 のいずれか 1 つに記載の化合物。

35.

R⁴ が、メチルである、実施形態 26～33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

20

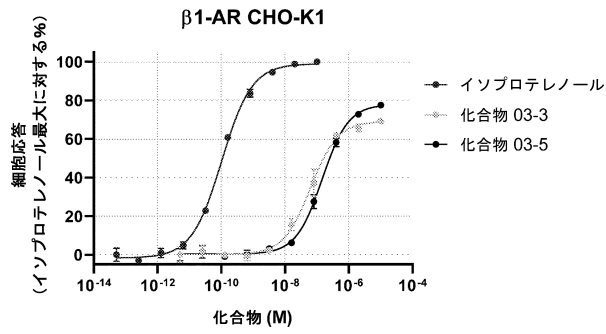
30

40

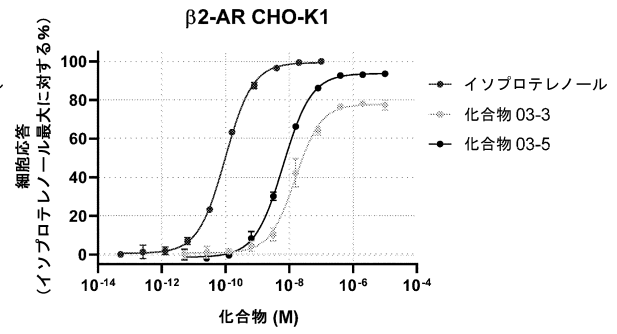
50

【図面】

【図 1】

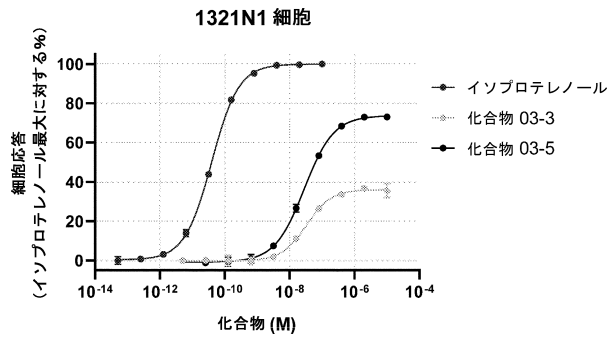


【図 2】



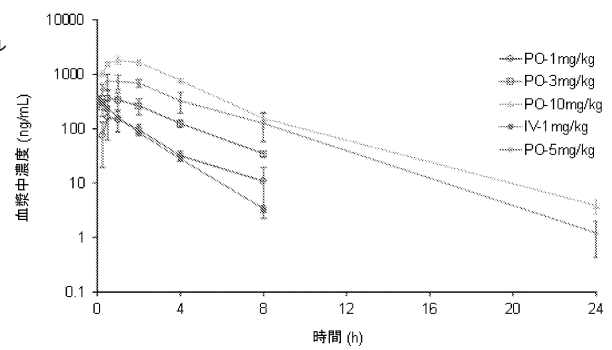
10

【図 3】



【図 4】

雄のSDラットにおける03-3での血漿中濃度 対 時間プロファイル



20

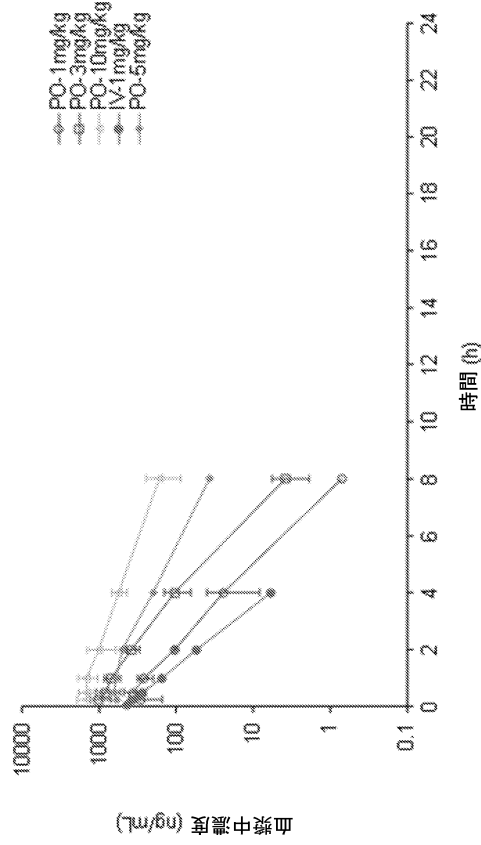
30

40

50

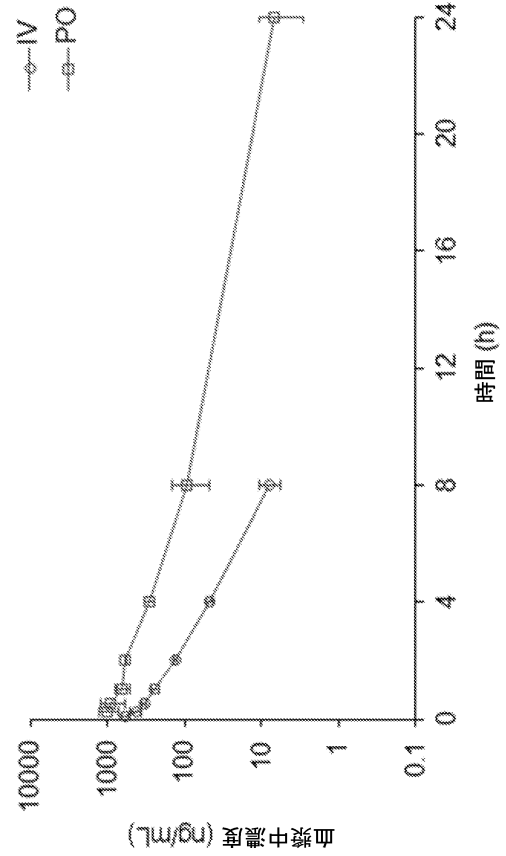
【図 5】

雄のSDラットにおける0.3-5での血漿中濃度 対 時間プロファイル



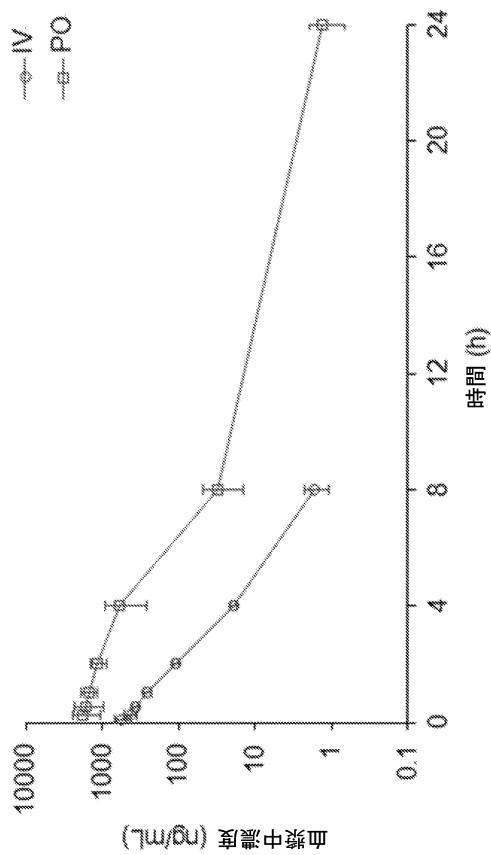
【図 6】

雄のC57BL/6Jマウスにおける0.3-3での1 mg/kg IV及び5 mg/kg PO後の血漿中濃度 対 時間プロファイル



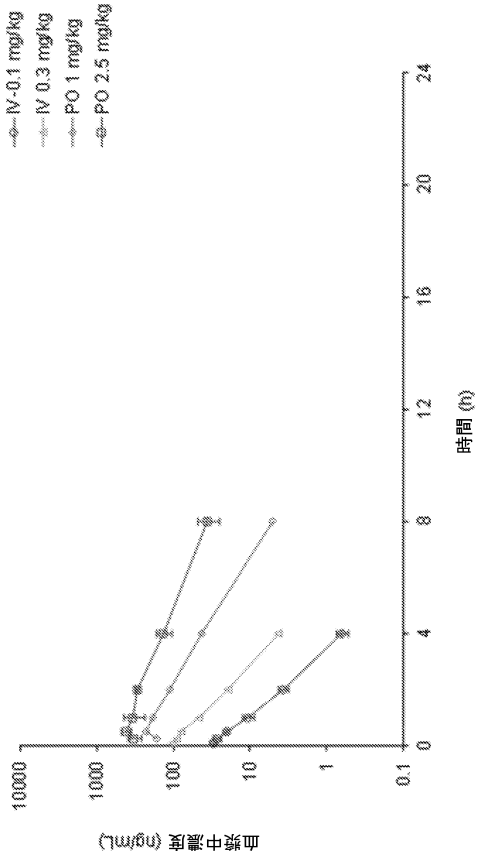
【図 7】

雄のC57BL/6Jマウスにおける0.3-5での1 mg/kg IV及び5 mg/kg PO後の血漿中濃度 対 時間プロファイル



【図 8】

雄のビーグル犬における0.3-3での1 mg/kg IV及び5 mg/kg PO後の血漿中濃度 対 時間プロファイル



10

20

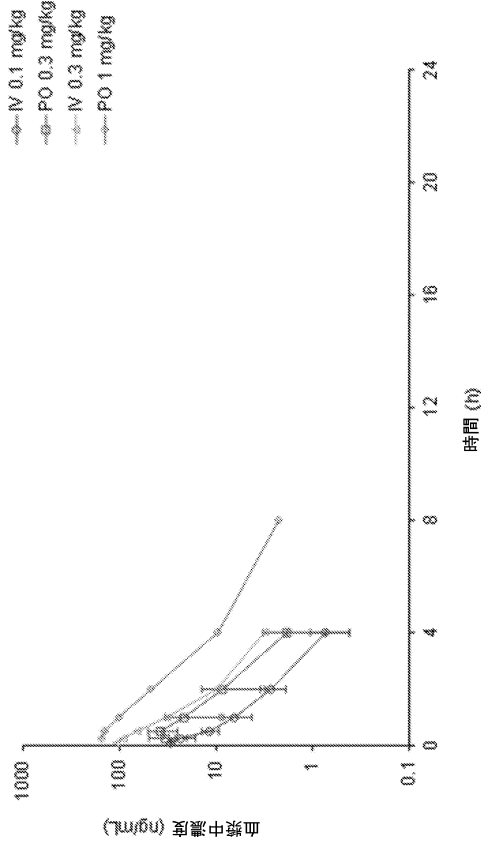
30

40

50

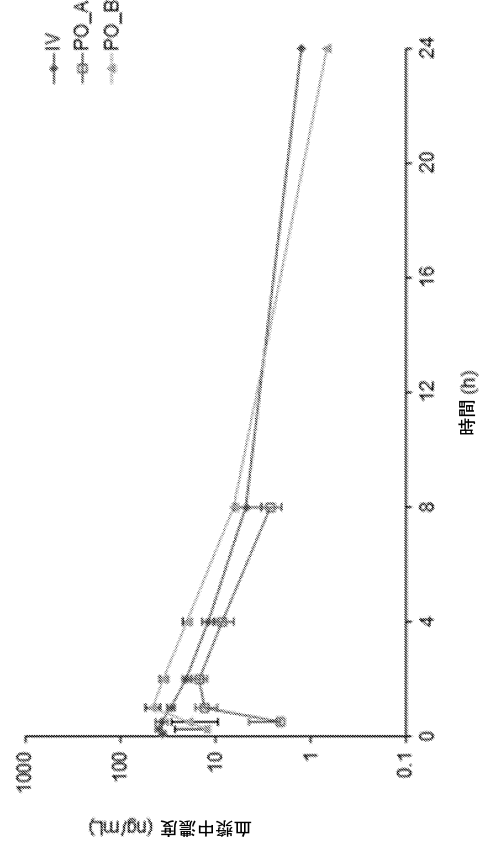
【図 9】

雄のビーグル犬における0.3-5での血漿中濃度 対 時間プロファイル



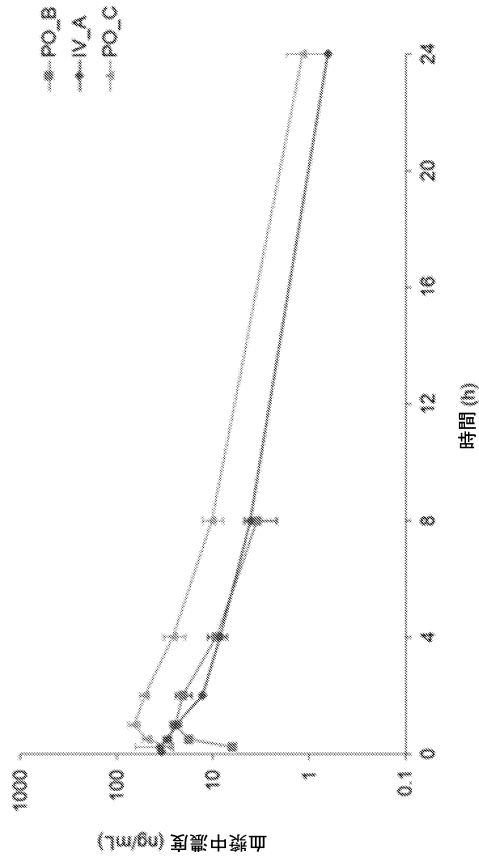
【図 10】

雄のカニクイザルにおける0.3-3での0.1 mg/kg IV, 0.1 mg/kg PO_A, 及び0.3 mg/kg PO_B後の血漿中濃度 対 時間プロファイル



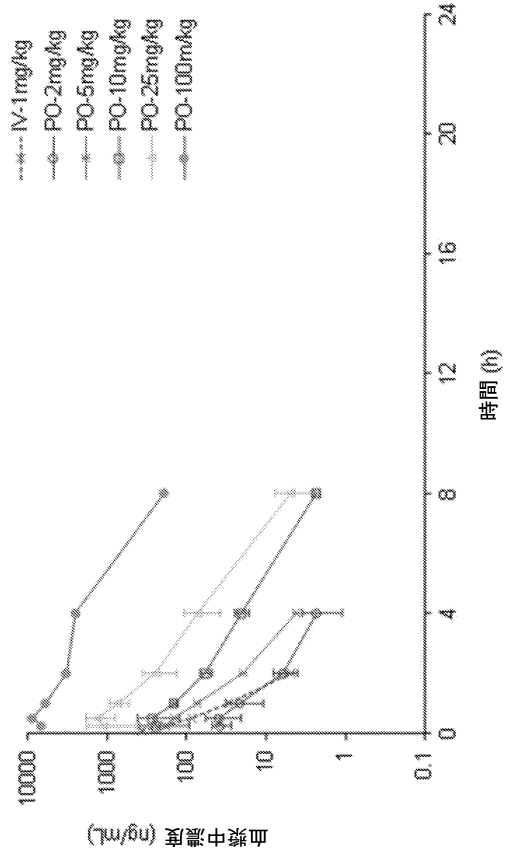
【図 11】

雄のカニクイザルにおける0.3-5での0.1 mg/kg IV_A, 0.1 mg/kg PO_B, 0.3 mg/kg PO_C後の血漿中濃度 対 時間プロファイル



【図 12】

雄のSDラットにおける0.3-115での血漿中濃度 対 時間プロファイル



10

20

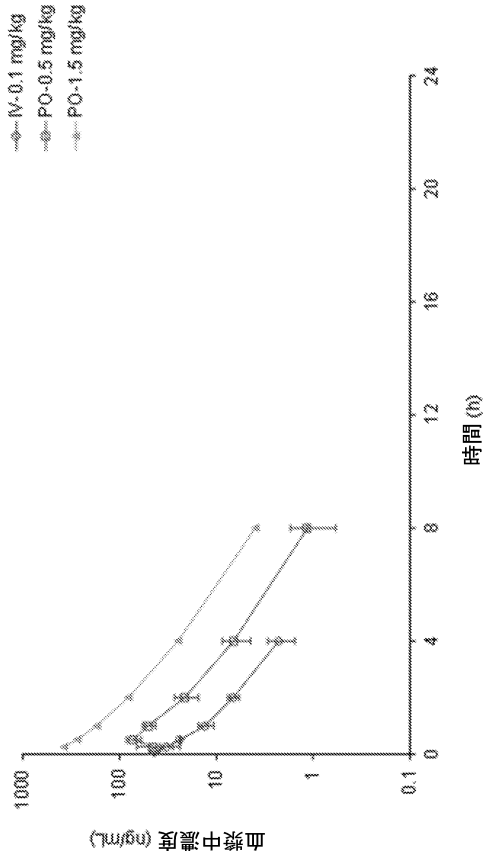
30

40

50

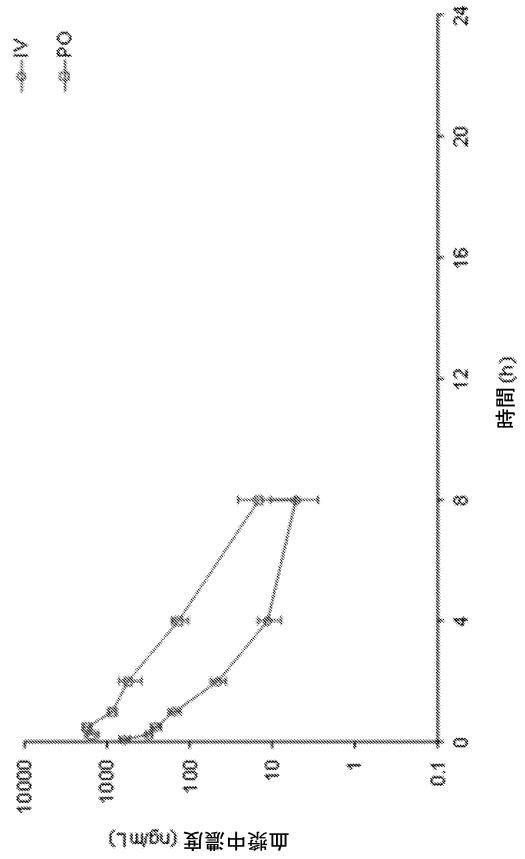
【図 1 3】

雄のビーグル犬における 0.3 - 1.5 での血漿中濃度 対 時間プロファイル



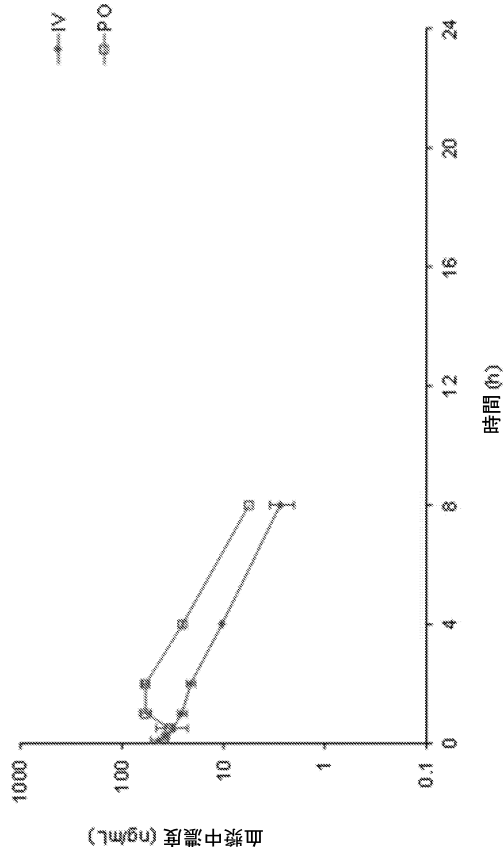
【図 1 4】

雄の C57BL/6J マウスにおける 0.3 - 1.5 での 1 mg/kg IV 及び 5 mg/kg PO 後の血漿中濃度 対 時間プロファイル



【図 1 5】

雄のカニクイザルにおける 0.3 - 1.5 での 0.1 mg/kg IV 及び 0.3 mg/kg PO 後の血漿中濃度 対 時間プロファイル



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/4433(2006.01)	A 6 1 K	31/4433
A 6 1 K	31/4965(2006.01)	A 6 1 K	31/4965
A 6 1 K	31/505(2006.01)	A 6 1 K	31/505
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496
C 0 7 D	213/26 (2006.01)	C 0 7 D	213/26
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 K	31/47
A 6 1 K	31/472(2006.01)	A 6 1 K	31/472

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 フォード アンソニー ピー.

アメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォルニア州 サンカルロス ブリタン アベニュー 9 3 0 # 3
0 6 キュラセン セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 チェン ウエイ

アメリカ合衆国 9 5 0 7 0 カリフォルニア州 サラトガ アトス プレイス 1 9 3 3 7

(72)発明者 カーター デヴィッド スコット

アメリカ合衆国 9 4 0 8 7 カリフォルニア州 サニーバール ラ クロス ドライブ 1 4 5 2

(72)発明者 ユ チアシン

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州 フォスター シティ ナンタケット ストリート 4 7 5

審査官 岩田 行剛

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 9 / 0 5 3 4 2 7 (WO, A 1)

米国特許第 0 6 2 9 1 4 9 1 (US, B 1)

特表 2 0 0 1 - 5 1 1 5 5 5 (JP, A)

特開昭 5 1 - 1 2 2 0 7 3 (JP, A)

特開平 0 1 - 1 8 6 8 6 7 (JP, A)

特開平 0 2 - 2 3 5 8 6 6 (JP, A)

CAS登録番号 2164555-00-2, REGISTRY (STN) [online], 2017年12月25日, [検索日 20
23.12.15]

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (STN)