(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515098
(P2025-515098A)
(43)公表日　令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	142	4C084
A61P 31/06 (2006.01)		C07D	487/04	CSP	4C086
A61K 31/519 (2006.01)		A61P	31/06		
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	31/519		
A61P 43/00 (2006.01)		A61K	45/00		

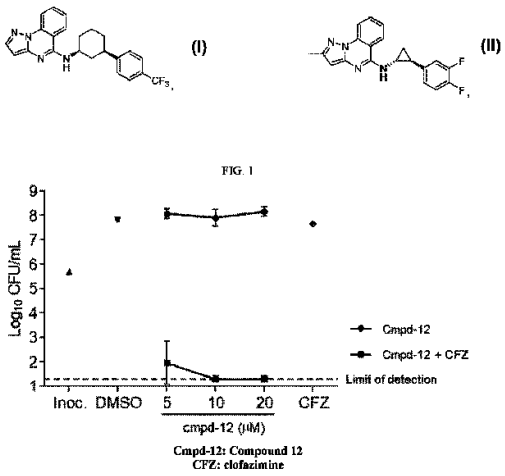
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全81頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-564935(P2024-564935)
(86)(22)出願日　令和5年5月3日(2023.5.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月26日(2024.12.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/066571
(87)国際公開番号　WO2023/215803
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/337,836
(32)優先日　令和4年5月3日(2022.5.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

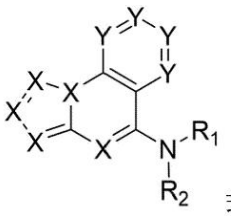
(71)出願人　518161352
ユニバーシティ・オブ・ノートル・ダム・デュ・ラック
ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ ＯＦ ＮＯＴＲＥ ＤＡＭＥ ＤＵ ＬＡＣ
アメリカ合衆国４６６１７インディアナ州サウス・ベンド、イースト・アンジェラ・ブールバード１４００
(71)出願人　518041995
モンタナ・ステイト・ユニバーシティ
ＭＯＮＴＡＮＡ ＳＴＡＴＥ ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ
アメリカ合衆国５９７１７モンタナ州ボーズマン、ユニバーシティ・ウェイ２３１０番、ピー・オー・ボックス１７０５
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　シトクロムＢＤオキシダーゼ阻害剤およびその使用

(57)【要約】
本開示は、一部分において、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の活性を調節するための化合物またはその薬学的に許容できる塩に関する。本開示はまた、本開示の化合物を含む薬学的に許容できる組成物、およびシトクロムBDオキシダーゼに関連する種々の疾患および障害の処置における前記組成物の使用方法を提供する。

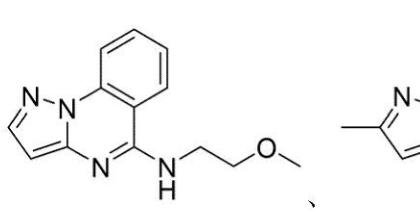


【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】

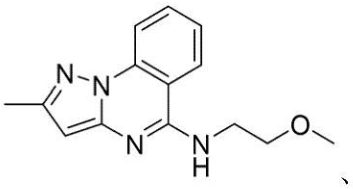


式I

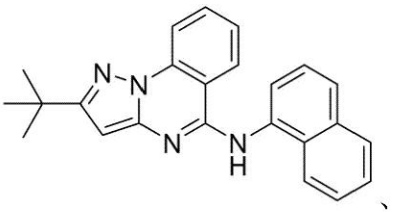
[式中、
各Xは、独立して、NまたはCR$_3$であり;
各Yは、独立して、NまたはCR$_4$であり;
R$_1$、R$_2$、R$_3$およびR$_4$は、それぞれ独立して、H、D、ハロゲン、R^a、-C(O)R^a、-CO$_2$R^a、-S(O)R^a、-SO$_2$R^a、-S(O)NHR^a、-SO$_2$NHR^a、-C(O)NHR^a、-N(R^a)CO$_2$R^{a}またはN(R^a)CONR$^a{}_2$であり;
各R^{a}は、独立して、H、D、ハロゲン、場合により置換されていてよいC$_1$-C$_6$アルキル、C$_1$-C$_6$アルコキシル、C$_1$-C$_6$ハロアルキル、C$_3$-C$_{22}$シクロアルキル、C$_4$-C$_{10}$ヘテロ環、C$_6$-C$_{10}$アリールまたはC$_5$-C$_9$ヘテロアリールである]
を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩；但し、
【化２】



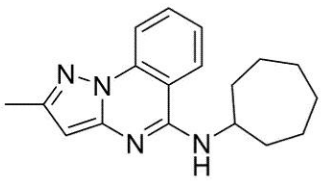
、



、

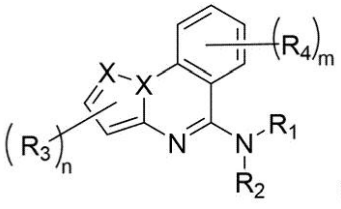


、



および

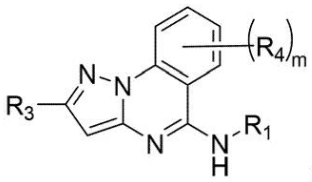
を除く。
【請求項２】
前記化合物が、式：
【化３】



式II

[式中、nは、0～2であり、そして、mは、0～4である]
を有する、請求項１記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。
【請求項３】
R$_2$が、Hである、請求項1または2に記載の化合物。
【請求項４】
前記化合物が、式：

【化４】



式III

を有する、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

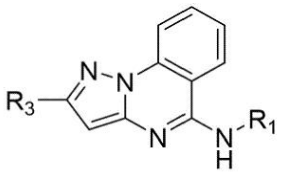
【請求項５】

mが、1である、請求項4に記載の化合物。

【請求項６】

前記化合物が、式：

【化５】



式IV

を有する、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

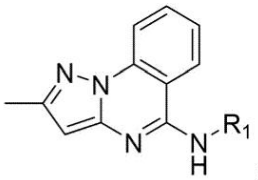
【請求項７】

R_3が、Hまたは場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルであり、ここで、C_1-C_6アルキルは、場合により1つまたはそれ以上のCF_3、ハロゲン、C_1-C_6アルコキシ、SF_3およびSF_5によって置換されていてよい、請求項6に記載の化合物。

【請求項８】

前記化合物が、式：

【化６】



式V

を有する、請求項7に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

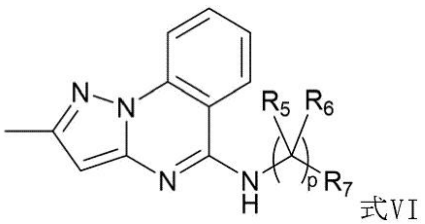
【請求項９】

R_1が、場合により置換されていてよいC_3-C_{22}シクロアルキルである、請求項8に記載の化合物。

【請求項１０】

前記化合物が、式：

【化７】

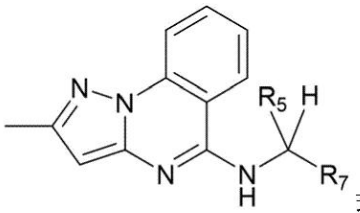


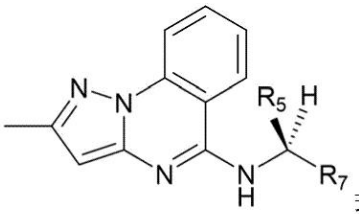
式VI

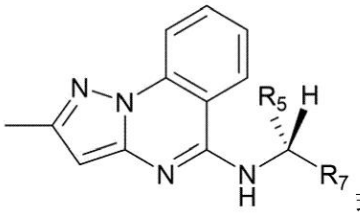
[式中、

R_5、R_6およびR_7は、それぞれ独立して、H、D、ハロゲン、R^b、-C(O)R^b、-CO_2R^b、-S(O)R^b、SO_2R^b、-S(O)NHR^b、-SO_2NHR^b、-C(O)NHR^b、-N(R^b)CO_2R^bまたは

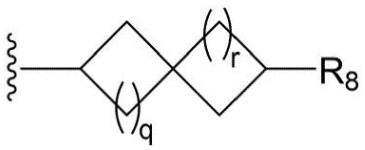
N(R^b)CONR^{b}であり;
各R^{b}は、独立して、H、D、ハロゲン、場合により置換されていてよいC$_1$-C$_6$アルキル、C$_1$-C$_6$アルコキシル、C$_1$-C$_6$ハロアルキル、C$_3$-C$_{22}$シクロアルキル、C$_4$-C$_{10}$ヘテロ環、C$_6$-C$_{10}$アリールまたはC$_5$-C$_9$ヘテロアリールであり;そして
pは、0～10である]
を有する、請求項9に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。
【請求項１１】
pが、0である、請求項10に記載の化合物。
【請求項１２】
pが、1である、請求項10に記載の化合物。
【請求項１３】
前記化合物が、
【化８】


式VII、


式VII-a、

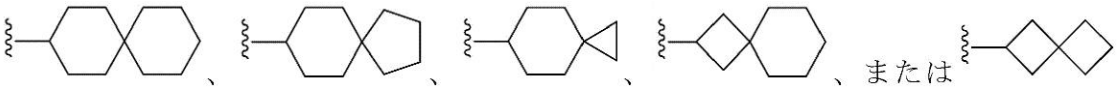

式VII-b

である、請求項12に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。
【請求項１４】
R$_5$が、H、CH$_3$、CO$_2$HまたはCO$_2$Meである、請求項13に記載の化合物。
【請求項１５】
R$_7$が、C$_3$-C$_{22}$シクロアルキルである、請求項10～14のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
R$_7$が、
【化９】

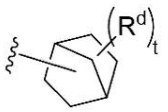


[式中、
qは、0～8であり;
rは、0～8であり;
R$_8$は、H、D、ハロゲン、R^c、-C(O)R^c、-CO$_2$R^c、-S(O)R^c、SO$_2$R^c、-S(O)NHR^c、-SO$_2$NHR^c、-C(O)NHR^c、-N(R^c)CO$_2$R^{c}またはN(R^c)CONR^{c}であり;そして
各R^{c}は、独立して、H、D、CF$_3$、OCF$_3$、CN、SF$_3$、SF$_5$、ハロゲン、場合により置換されていてよいC$_1$-C$_6$アルキル、C$_1$-C$_6$アルコキシル、C$_1$-C$_6$ハロアルキル、C$_3$-C$_{22}$シクロアルキル、C$_4$-C$_{10}$ヘテロ環、C$_6$-C$_{10}$アリールまたはC$_5$-C$_9$ヘテロアリールである]
である、請求項15に記載の化合物。
【請求項１７】

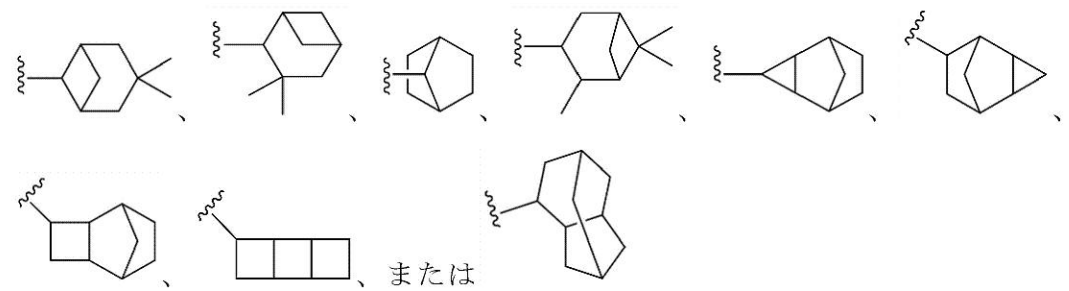
R_7が、
【化１０】



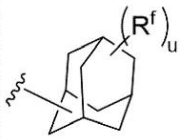
である、請求項16に記載の化合物。
【請求項１８】
R_7が、
【化１１】



[式中、
R^dは、H、D、ハロゲン、R^e、-C(O)R^e、-CO_2R^e、-S(O)R^e、SO_2R^e、-S(O)NHR^e、-SO_2NHR^e、-C(O)NHR^e、-N(R^e)CO_2R^eまたは N(R^e)CONR^{e}であり;
各R^eは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールであり;そして
tは、0～12である]
である、請求項15に記載の化合物。
【請求項１９】
R_7が、
【化１２】

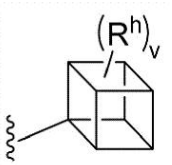


である、請求項18に記載の化合物。
【請求項２０】
R_7が、
【化１３】

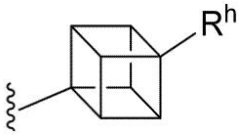


[式中、
R^fは、H、D、ハロゲン、R^g、-C(O)R^g、-CO_2R^g、-S(O)R^g、SO_2R^g、-S(O)NHR^g、-SO_2NHR^g、-C(O)NHR^g、-N(R^g)CO_2R^gまたは N(R^g)CONR^{g}であり;
各R^gは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールであり;そして

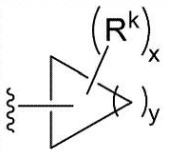
uは、0～12である]
である、請求項15に記載の化合物。
【請求項２１】
R_7が、
【化１４】



[式中、
R^hは、H、D、ハロゲン、R^j、-C(O)R^j、-CO_2R^j、-S(O)R^j、SO_2R^j、-S(O)NHR^j、-SO_2NHR^j、-C(O)NHR^j、-N(R^j)CO_2R^jまたは N(R^j)CONR^jであり;
各R^jは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールであり;そして
vは、0～7である]
である、請求項15に記載の化合物。
【請求項２２】
vが、1である、請求項18に記載の化合物。
【請求項２３】
R_7が、
【化１５】

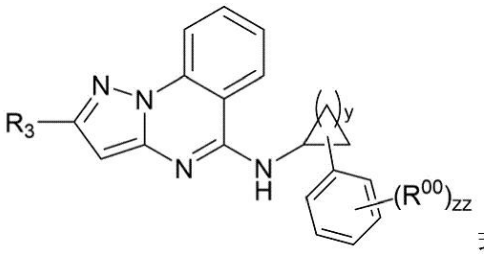


である、請求項19に記載の化合物。
【請求項２４】
R^hが、H、F、CN、NH_2、COOH、SO_2Cl、CH_2NH_2、CH_2OH、CH_2COOH、C≡CH、CH_2COOMeである、請求項20に記載の化合物。
【請求項２５】
R_7が、
【化１６】



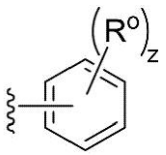
[式中、
R^kは、H、D、ハロゲン、R^m、-C(O)R^m、-CO_2R^m、-S(O)R^m、SO_2R^m、-S(O)NHR^m、-SO_2NHR^m、-C(O)NHR^m、-N(R^m)CO_2R^mまたは N(R^m)CONR^mであり;
各R^mは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールであり;
yは、1～12であり;そして

xは、0～12である]
である、請求項15に記載の化合物。
【請求項２６】
前記化合物が、
【化１７】



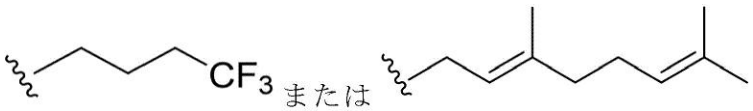
式VIII

[式中、
R_3は、Hまたは場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルであり、
yは、0～6であり、
R^{00}は、ハロまたはハロアルキルであり、そして
zzは、0～5である]
を有する、請求項25に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。
【請求項２７】
yが、4または5である、請求項25に記載の化合物。
【請求項２８】
R^kが、Hである、請求項25～27のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２９】
xが、2である、請求項25～28のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３０】
R^kが、Fである、請求項29に記載の化合物。
【請求項３１】
xが、4である、請求項25～28のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
R^kが、Meである、請求項31に記載の化合物。
【請求項３３】
pが、0～3である、請求項10に記載の化合物。
【請求項３４】
R_7が、
【化１８】

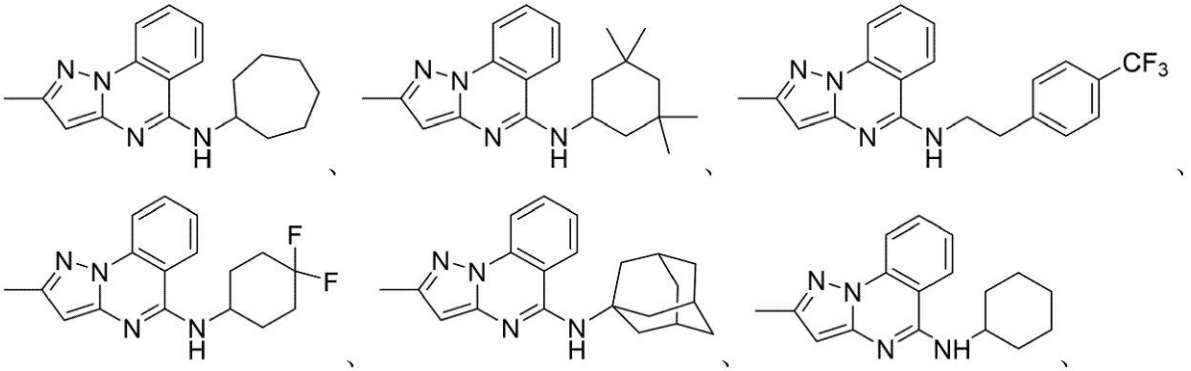


[式中、
R^oは、H、D、ハロゲン、R^p、-C(O)R^p、-CO_2R^p、-S(O)R^p、SO_2R^p、-S(O)NHR^p、-SO_2NHR^p、-C(O)NHR^p、-N(R^p)CO_2R^pまたはN(R^p)CONHR^pであり;
各R^pは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールであり;そして
zは、0～5である]
である、請求項33に記載の化合物。

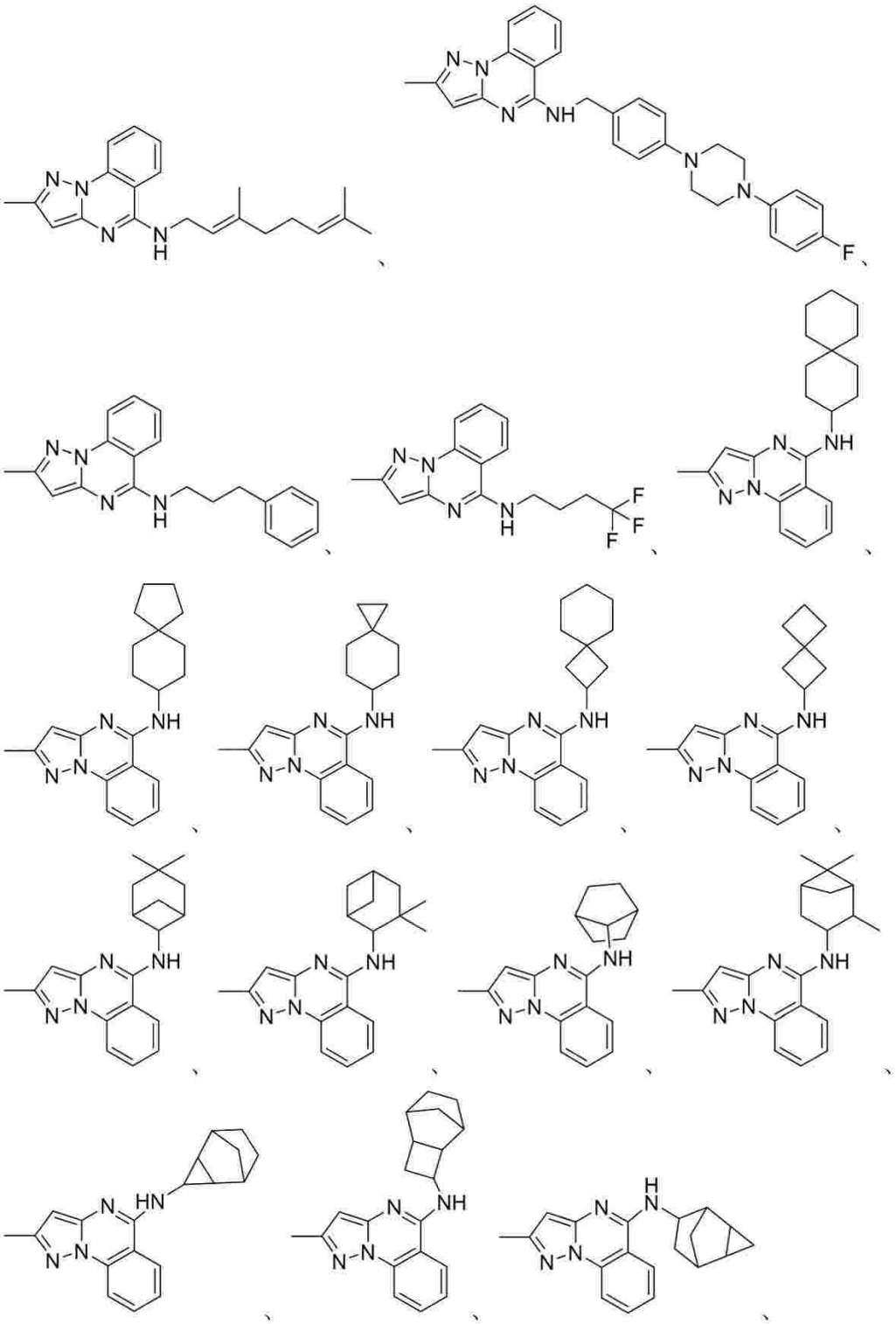
【請求項３５】
R^oが、H、D、CF_3、OCF_3、CNまたはNR^q_2であり、ここで、各R^qは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールであるか、または、2つのR^qが一緒になってC_4-C_{10}ヘテロ環を形成する、請求項34に記載の化合物。
【請求項３６】
R_7が、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである、請求項11に記載の化合物。
【請求項３７】
R_7が、
【化１９】



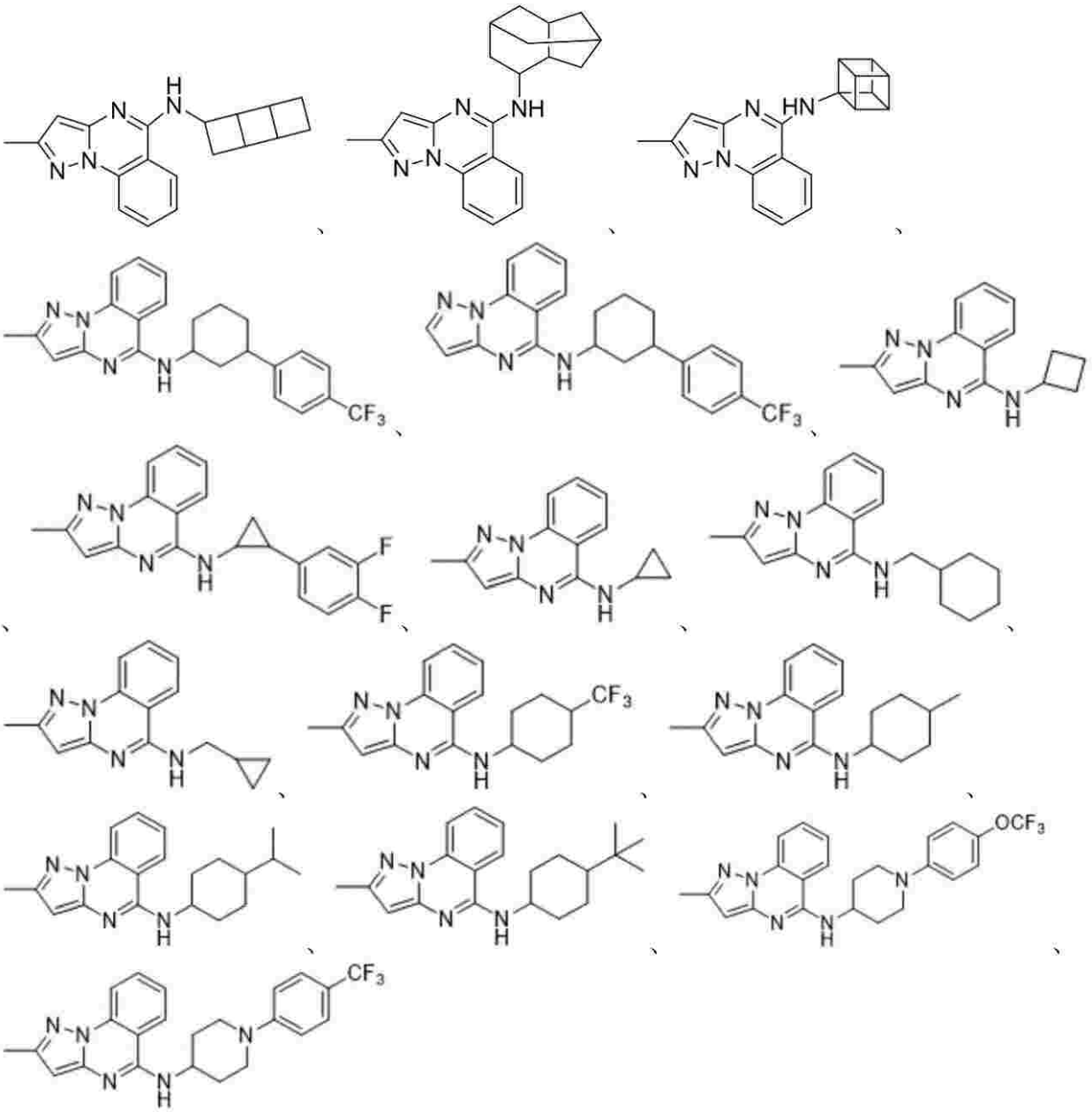
である、請求項36に記載の化合物。
【請求項３８】
前記化合物が、式：
【化２０】



【化２１】



【化２２】



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できる塩。

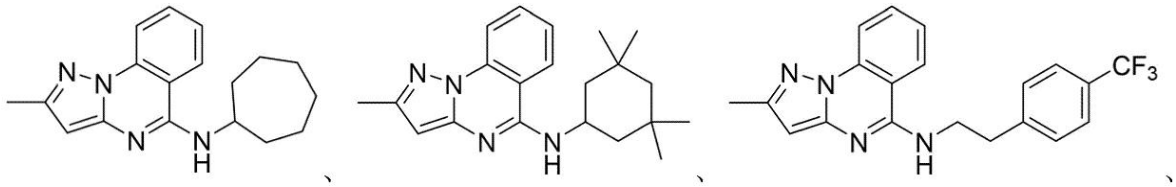
【請求項３９】

請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

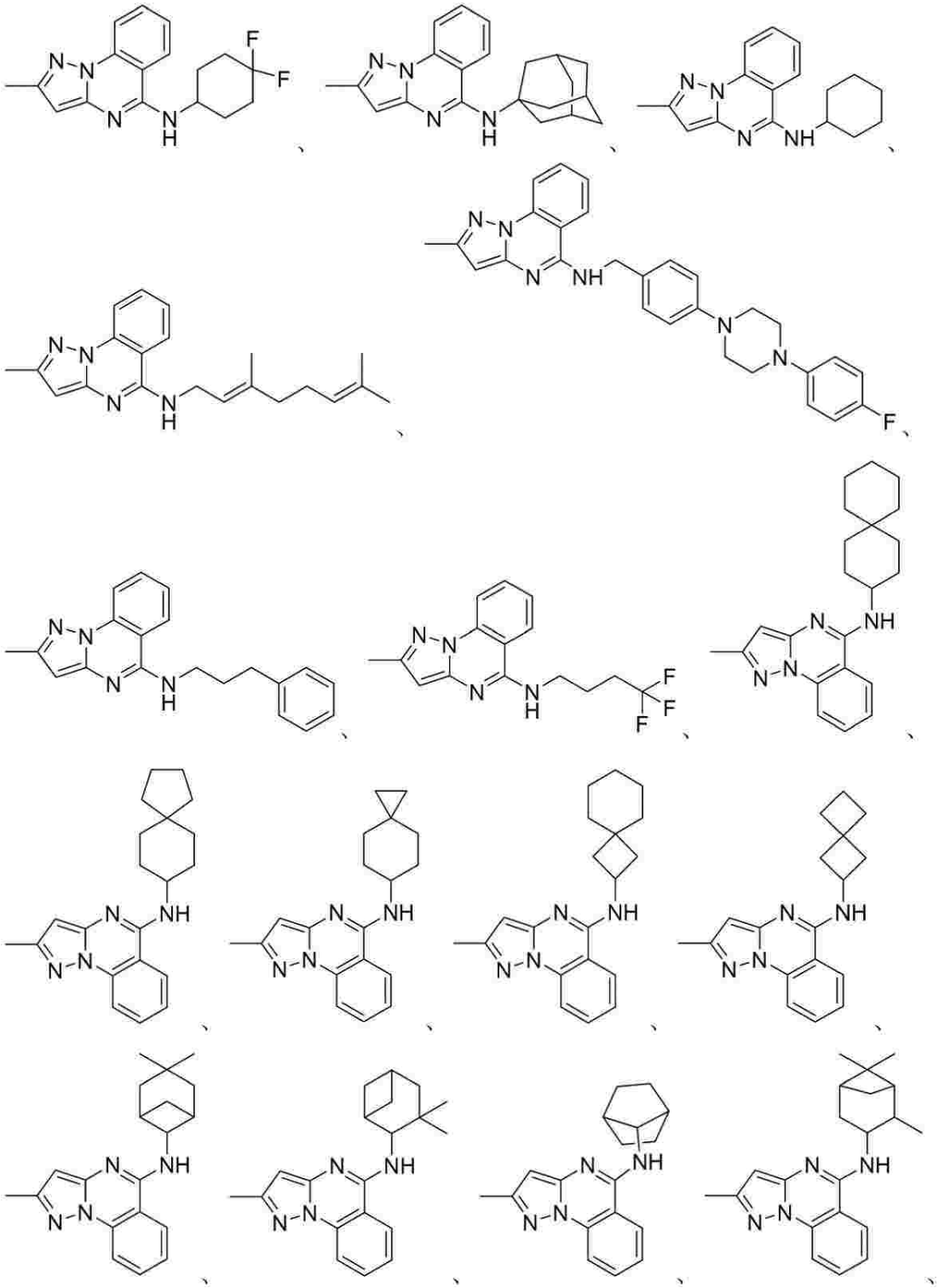
【請求項４０】

式：

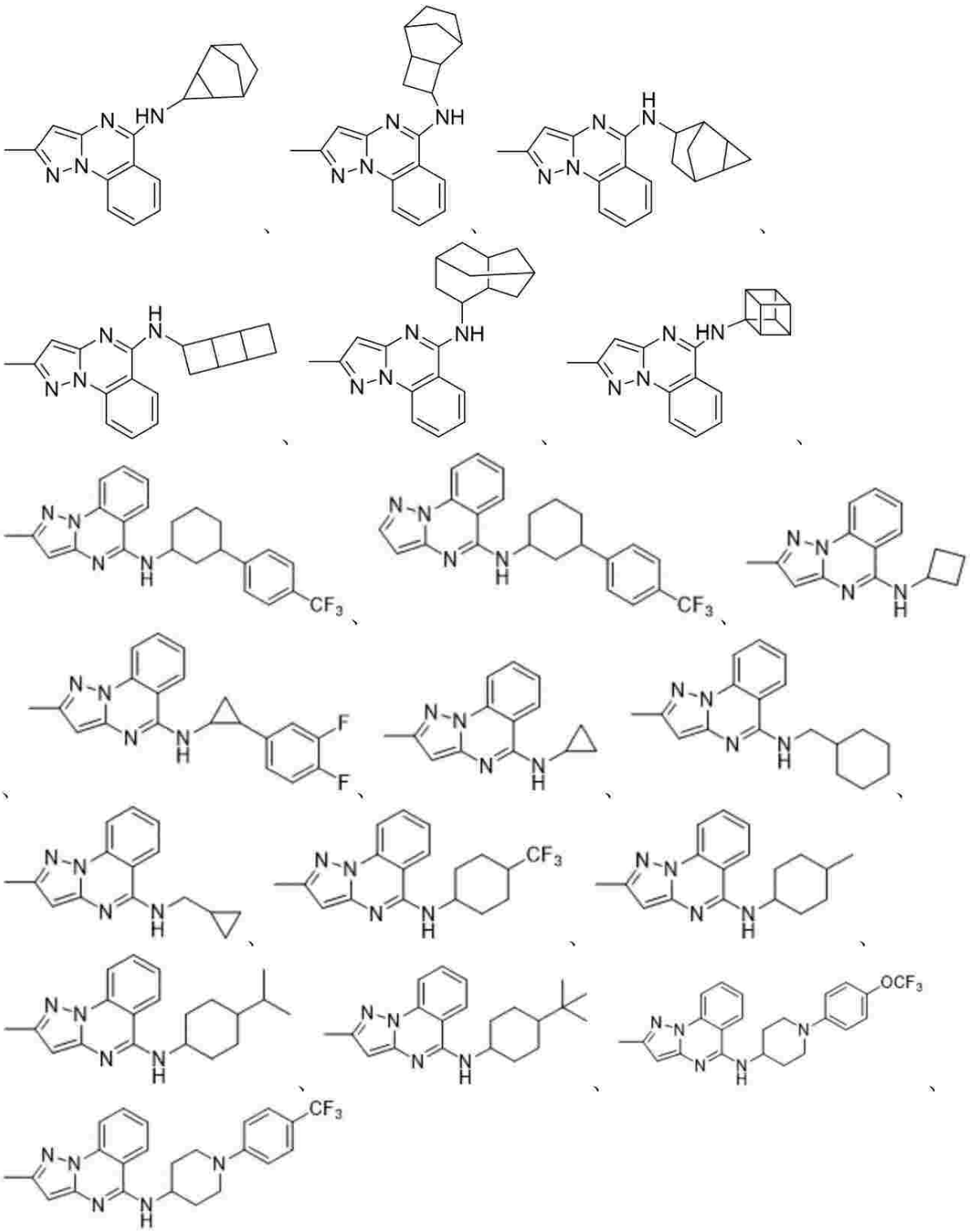
【化２３】



【化２４】



【化２５】



を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【請求項４１】

マイコバクテリアにおける酸化的リン酸化過程の阻害剤をさらに含む、請求項39または40に記載の医薬組成物。

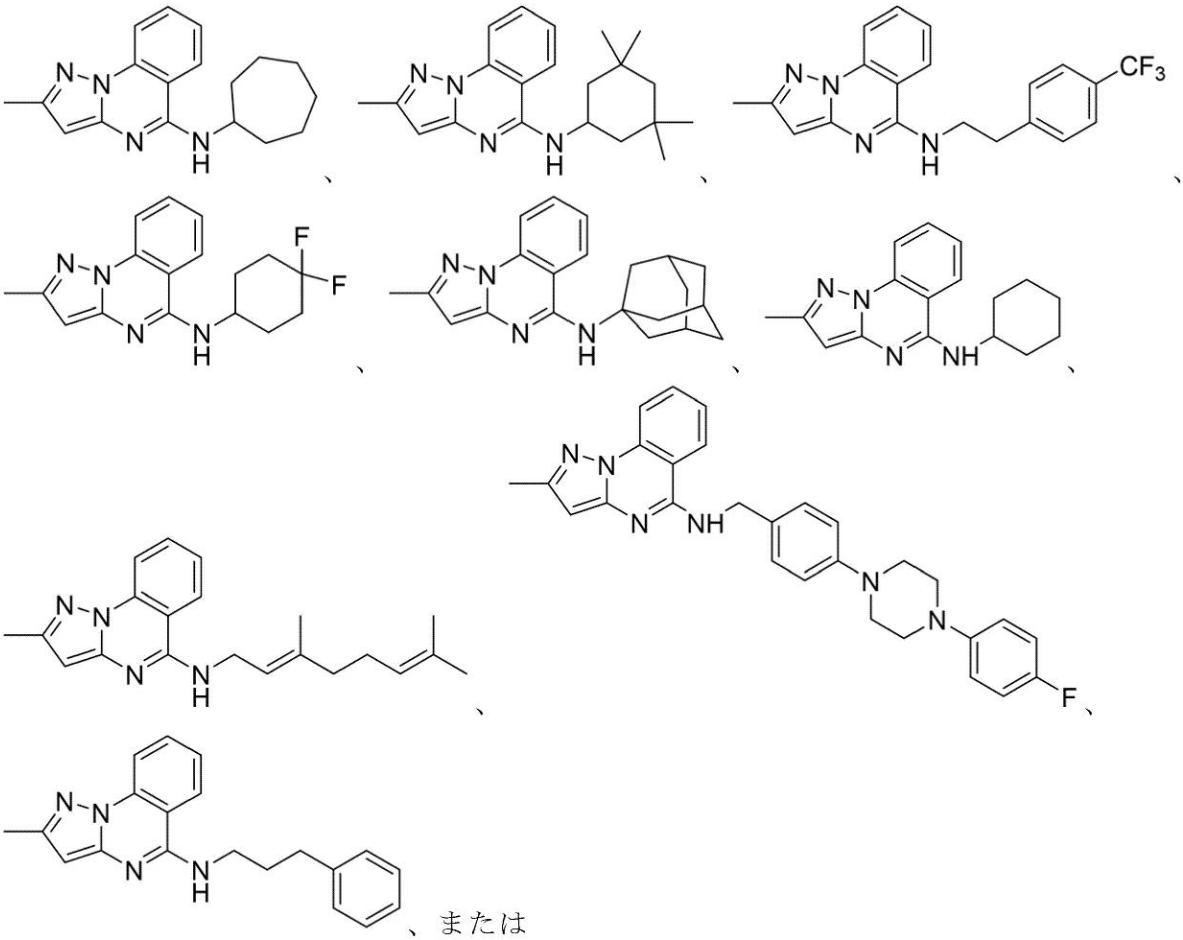
【請求項４２】

マイコバクテリアにおける酸化的リン酸化過程の阻害剤が、QcrB阻害剤である、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項４３】

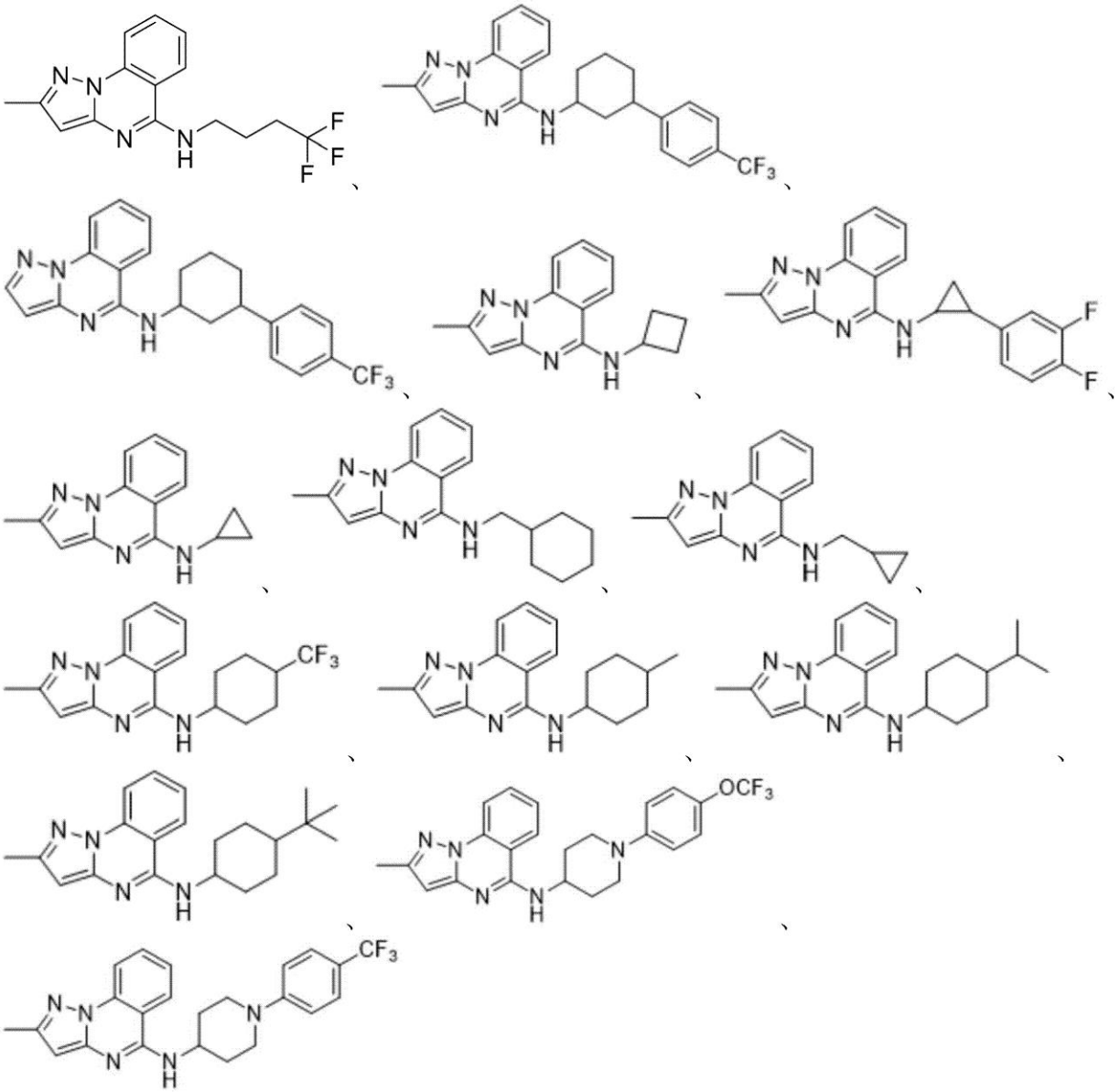
QcrB阻害剤が、イミダゾピリジン類である、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項４４】
QcrB阻害剤が、Q203またはクロファジミンなどである、請求項42に記載の医薬組成物。
【請求項４５】
薬学的に許容できる担体、アジュバントまたはビヒクルをさらに含む、請求項39～44のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４６】
対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、該対象に請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、方法。
【請求項４７】
対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、該対象に、式：
【化２６】



、または

【化２７】



を有する化合物または薬学的に許容できる塩を投与することを含む、方法。

【請求項４８】

前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、治療有効量で存在する、請求項46または47に記載の方法。

【請求項４９】

マイコバクテリアにおける酸化的リン酸化過程の阻害剤を投与することをさらに含む、請求項46～48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５０】

マイコバクテリアにおける酸化的リン酸化過程の阻害剤が、QcrB阻害剤である、請求項49に記載の方法。

【請求項５１】

QcrB阻害剤が、イミダゾピリジン類である、請求項50に記載の方法。

【請求項５２】

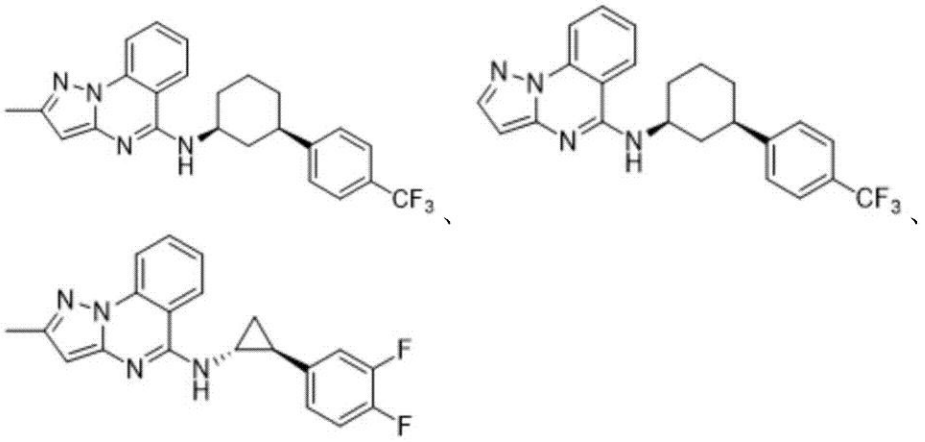
QcrB阻害剤が、Q203またはクロファジミンなどである、請求項51に記載の方法。

【請求項５３】

前記化合物と前記阻害剤とが相乗効果を示す、請求項49～52のいずれか一項記載の方法。

【請求項５４】
前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、相乗的な治療有効量で投与される、請求項53に記載の方法。
【請求項５５】
前記阻害剤またはその薬学的に許容できる塩が、相乗的な治療有効量で投与される、請求項53または54に記載の方法。
【請求項５６】
対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、該対象に請求項39～40のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項５７】
対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、該対象に請求項41～45のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項５８】
前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、治療有効量で存在する、請求項56または57に記載の方法。
【請求項５９】
前記化合物と前記阻害剤とが相乗効果を示す、請求項57または58に記載の方法。
【請求項６０】
前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、相乗的な治療有効量で存在する、請求項59に記載の方法。
【請求項６１】
前記阻害剤またはその薬学的に許容できる塩が、相乗的な治療有効量で存在する、請求項59または60に記載の方法。
【請求項６２】
前記マイコバクテリア感染症が、マイコバクテリウム・ツベルクローシス・コンプレックス(Mycobacterium tuberculosis complex)由来の細菌から引き起こされる、請求項46～61のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記マイコバクテリア感染症が、非結核性マイコバクテリア(non-tuberculosis mycobacteria、NTM)、例えば、マイコバクテリウム・アブセッシス・コンプレックス(Mycobacterium abscessus complex)またはマイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス(Mycobacterium avium complex)に属すNTMによって引き起こされる、請求項46～61のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記対象が、処置を必要とするものである、請求項46～63のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
前記化合物が、式：

【化２８】



を有する、請求項38に記載の化合物、請求項40に記載の医薬組成物、または請求項47に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年5月3日出願の米国仮特許出願63/337,836の優先権を主張し、この全内容を引用により本明細書に包含される。

【０００２】

政府使用許諾権

本発明は、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health)から授与された助成金番号R37 AI054193の政府支援を受けて行われたものである。政府は本発明について一定の権利を有する。

【０００３】

本開示は、一部分において、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の活性を調節するための化合物またはその薬学的に許容できる塩に関する。本開示はまた、本開示の化合物を含む薬学的に許容できる組成物、およびシトクロムBDオキシダーゼに関連する種々の疾患および障害の処置において前記組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【０００４】

マイコバクテリア性疾患は、古くから人類を苦しめてきた。最も注目すべきは、マイコバクテリウム・ツベルクローシス(結核菌、Mycobacterium tuberculosis：Mtb)によって引き起こされる結核であり、これは、単一の感染性因子による世界の主要な死因であり、ランキングにおいてHIV/エイズを上回っている。現在、約20億人が結核に感染している。ほとんどの人に潜伏しているが、に活動性疾患が発生するのは毎年約1000万人であり、毎年150万人以上がTBで死亡している。この状況は、多剤耐性(MDR)および広範囲薬剤耐性(XDR)の株に関連する症例数の増加により悪化している。40年近くの干ばつの後、いくつかの新しいタイプの抗TB薬の使用が承認されたが、これらの新薬に対する耐性はすでに臨床上の問題となっており、新しい、より効果的な治療法が必要とされている。

【０００５】

この悲惨な状況をさらに上回るのが、非結核性マイコバクテリア(non-tuberculosis mycobacterial、NTM)感染症が増加しているという現実である。最も処置が困難なNTM感染症は、マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス(結核菌群、Mycobacterium avium complex)(または、略してMAC(マイコバクテリウム・アビウム(Mycobacterium avium)およびマイコバクテリウム・イントラセルラーレ(Mycobacterium i

ntracellulare)を含む)、およびマイコバクテリウム・アブセッシス(Mycobacterium abscessus)(3つの亜種：M.アブセッシス亜種アブセッシス(M. abscessus subsp. abscessus)、M.アブセッシス亜種マッシリエンゼ(M. abscessus subsp. massiliense)およびM.アブセッシス亜種ボレッティ(M. abscessus subsp. bolletii)に区別される)によるものである。これらのNTM感染症は処置が極めて困難である。非典型病原性マイコバクテリアの他の例としては、マイコバクテリウム・フォーチュイタム(Mycobacterium fortuitum)およびマイコバクテリウム・カンサシ(Mycobacterium kansasii)がある。

【０００６】

最近承認された薬剤であるベダキリン(Sirturo(登録商標))は、MtbにおけるF1F0 ATPシンターゼを阻害し、エネルギー代謝が抗マイコバクテリア剤開発の有効な標的となり得ることを示している。最近、必須の酸化的リン酸化を阻害する一連の化合物が報告されており、その中に含まれるのが、末端シトクロムbcc:aa3オキシダーゼ(Qcrb阻害剤)を阻害するもの、例えば、現在第2相臨床試験中のイミダゾピリジンカルボキサミド(G. C. Moraski et al., Advent of Imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides with Potent Multi- and Extended Drug Resはtant Antituberculosは Activity. ACS Medicinal Chemはtry Letters 2, 466-470 (2011); G. C. Moraski et al., Advancement of Imidazo[1,2-a]pyridines with Improved Pharmacokinetics and nM Activity vs. マイコバクテリウム tuberculosは. ACS Medicinal Chemはtry Letters 4, 675-679 (2013);およびK. A. Abrahams et al., Identification of Novel Imidazo[1,2-a]pyridine Inhibitors Targeting M. tuberculosは QcrB. PLoS ONE 7, e52951 (2012)) like Q203 (Telecebec) (K. Pethe et al., Dはcovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosは. Nat Med 19, 1157-1160 (2013)。しかし、これらの化合物は殺菌性ではなく静菌性である。最も可能性の高い理由は、シトクロムbcc:aa$_3$と第2の末端オキシダーゼであるシトクロムbdオキシダーゼとの間の機能的冗長性が、Q203による菌死からM.ツベルクローシス(M. tuberculosis)を保護するからであり、これは、薬剤開発におけるbd型末端オキシダーゼの魅力を際立たせている(N. P. Kalia et al., Exploiting the synthetic lethality between terminal respiratory oxidases to kill Mycobacterium tuberculosis and clear host infection. Proc Natl Acad Sci U S A 114, 7426-7431 (2017))。したがって、相乗作用のあるQcrBとbdオキシダーゼ(BDO)阻害剤のうまく設計された組み合わせは、特に興味深い。

【０００７】

さらに、非病原性マイコバクテリアであるマイコバクテリウム・スメグマチス(Mycobacterium smegmatis)で行われた観察では、BDOをコードする遺伝子の遺伝子欠失が、薬剤耐性結核およびNTM肺疾患の処置に広く使用されている第二選択薬であるクロファジミンに細菌を感作させることが明らかなった(参考)。したがって、これらおよび他の状態の処置のためのシトクロムBDオキシダーゼモジュレーターを同定する必要がある。本明細書に記載の本実施態様は、これらのニーズおよび他のニーズを満たすものである。

【０００８】

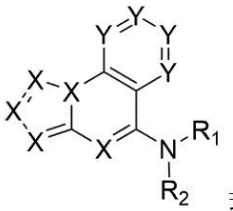
実施態様のサマリー

本開示は、一部分において、シトクロムBDオキシダーゼの活性を調節する化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供する。前記化合物は、例えば、本明細書に記載の式を有し得る。いくつかの実施態様において、前記化合物は、本明細書に記載の化合物から選択される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の疾患、障害および／または状態を処置する方法が提供される。

【０００９】

いくつかの実施態様において、本開示は、式：

【化１】



式I

［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］
を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【００１０】
本開示は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施態様において、本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容できる誘導体と、薬学的に許容できる担体、アジュバントまたはビヒクルと、を含む医薬組成物を提供する。

【００１１】
本開示はまた、シトクロムBDオキシダーゼの活性の調節に関連する様々な疾患、障害または状態を処置するための、本開示の化合物、その薬学的に許容できる塩、およびその薬学的に許容できる組成物を使用する方法を提供する。いくつかの実施態様において、前記障害、疾患および／または状態は、マイコバクテリア感染症である。いくつかの実施態様において、本方法は、マイコバクテリアにおける酸化的リン酸化過程の阻害剤を投与することをさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【００１２】
【図１】図1は、化合物12がクロファジミンとの相乗作用でM.アブセッシス(M. abscessus)を殺すことを示している。

【００１３】
特定の実施態様の詳細な説明
本開示は、以下の定義および実施例を含む以下の説明を参照することにより、より十分に理解され得る。別個の態様の文脈で本明細書に提供・記載される開示された組成物および方法の特定の特徴はまた、単一の態様において組み合わせて提供され得る。あるいは、簡潔にするために、単一の態様の文脈で記載される開示された組成物および方法の種々の特徴もまた、別個に、または任意の組合せの構成要素(subcombination)で提供され得る。

【００１４】
本明細書の様々な箇所にて、化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。それは、実施態様が、そのような群や範囲のメンバーの個々の部分的な組み合わせを含むことが特に意図される。例えば、用語「C_{1-6}アルキル」または「C_1-C_6アルキル」は、メチル、エチル、C_3アルキル、C_4アルキル、C_5アルキルおよびC_6アルキルを個々に開示することが特に意図される。

【００１５】
明確にするために、個別の実施態様の文脈で説明されている特定の実施態様も、単一の実施態様において組み合わせて提供され得ることがさらに理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施態様の文脈で記載されている実施態様の様々な特徴も、別個に、または任意の適当な組合せの構成要素(subcombination)で提供することができる。さらに、あらゆる目的のために、本開示は、主な群だけでなく、1つまたはそれ以上の群のメンバーを欠いた主な群も包含する。したがって、本開示は、記載された群のメンバーのいずれか1つまたはそれ以上を明示的に除外することを想定している。したがって、但し書きは、開示されたカテゴリーまたは実施態様のいずれにも適用することができ、それにより、例えば、明示的な否定的限定において使用するために、任意の1つまたはそれ以上の暗

黙の要素、種、または実施態様が、そのようなカテゴリーまたは実施態様から除外され得る。

【００１６】

本明細書で使用されているパーセンテージおよび比率は、特に断らない限り、すべて重量基準である。

【００１７】

本開示の化合物には、本明細書において一般的に記載されるものが含まれ、本明細書において開示されるクラス、サブクラスおよび種によってさらに例示される。本明細書で使用される場合、特に指示がない限り、以下の定義が適用されるものとする。本開示の目的のために、化学元素は、元素周期表(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)に従って同定されたものである。さらに、有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および「March’s Advanced Organic Chemistry」, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001(これらの全内容は参照により本明細書に包含される)に記載されている。

【００１８】

以下の定義は、明細書および特許請求の範囲の明確かつ一貫した理解を提供するために含ませる。本明細書使用される用語は、以下の意味を有する。本明細書で使用される他の全ての用語および語句は、当業者が理解するような通常の意味を有する。このような通常の意味は、R.J. Lewis, John Wiley & SonsによるHawley’s Condensed Chemical Dictionary 14th Edition, New York, N.Y., 2001のような技術辞書を参照することによって得ることができる。

【００１９】

用語「アルキル」とは、単独でまたは置換基の一部として使用される場合、直鎖または分枝鎖炭化水素基、スピロ環式基、または縮合もしくは架橋二環式基であって、各基は、基中に1～12個の炭素原子(「C_1-C_{12}」)、好ましくは1～6個の炭素原子(「C_1-C_6」)を有する、基を意味する。アルキル基の例としては、メチル(Me、C_1アルキル)、エチル(Et、C_2アルキル)、n-プロピル(C_3アルキル)、イソプロピル(C_3アルキル)、ブチル(C_4アルキル)、イソブチル(C_4アルキル)、sec-ブチル(C_4アルキル)、tert-ブチル(C_4アルキル)、ペンチル(C_5アルキル)、イソペンチル(C_5アルキル)、tert-ペンチル(C_5アルキル)、ヘキシル(C_6アルキル)、イソヘキシル(C_6アルキル)などが挙げられる。用語「スピロ環式基」とは、2つの環が1つの単一原子、通常は第四級炭素であるスピロ原子のみを共有するスピロ環式化合物を意味する。スピロ環式化合物の例としては、スピロ[2,3]ウンデカン、スピロ[3,3]ヘプタンおよびスピロ[5,5]ウンデカンが挙げられる。用語「縮合二環式基」とは、2つの環が隣接する2つの原子を共有する縮合二環式化合物を意味する。縮合二環式化合物の例としては、ビシクロ[4.4.0]デカン、α-ツジェンおよびデカリンなどが挙げられる。用語「架橋二環式基」とは、2つの環が3つまたはそれ以上の原子を共有し、少なくとも1つの原子を含む橋によって2つの橋頭原子を隔てている架橋二環式化合物を意味する。架橋二環式化合物の例としては、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[1,1,1]ペンタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.3.1]ノナン、ビシクロ[3.3.3]ウンデカンなどが挙げられる。用語「ハロアルキル」とは、単独でまたは置換基の一部として使用される場合、基中に1～12個の炭素原子(「C_1-C_{12}」)、好ましくは1～6個の炭素原子(「C_1-C_6」)を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基であって、基中の水素原子の一つまたはそれ以上がハロゲン原子に置き換えているものを意味する。ハロアルキル基の例としては、トリフルオロメチル(-CF_3、C1ハロアルキル)、トリフルオロエチル-CH_2CF_3、C_2ハロアルキル)などが挙げられる。

【００２０】

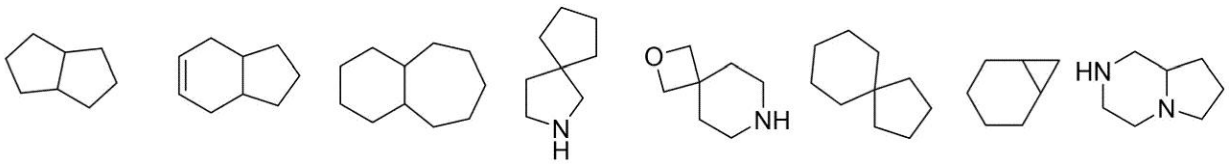
本明細書で使用される用語「脂肪族」または「脂肪族基」とは、分子の残りの部分への単結合点を有する、完全に飽和しているかまたは1つまたはそれ以上の不飽和単位を含む直鎖(すなわち、分枝していない)または分枝の置換または非置換炭化水素鎖、または完全

に飽和しているかまたは1つまたはそれ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない単環式炭化水素または二環式炭化水素(本明細書では「炭素環」、「シクロ脂肪族」または「シクロアルキル」とも称する)を意味する。特に断らない限り、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施態様において、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施態様において、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施態様において、脂肪族基は1～3個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施態様において、脂肪族基は1～2個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施態様において、「シクロ脂肪族」(または「炭素環」または「シクロアルキル」)とは、分子の残りの部分への単結合点を有する、完全に飽和しているか、または1つまたはそれ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない単環式C_3-C_6炭化水素を意味する。適当な脂肪族基としては、直鎖または分枝の置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基、およびそれらのハイブリッド、例えば(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、または(シクロアルキル)アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２１】

本明細書で使用される場合、用語「二環式環系」とは、任意の二環式環系、すなわち、、飽和または1つ以上の不飽和単位を有する炭素環式またはヘテロ環式であって、環系の2つの環の間に共通の1つまたはそれ以上の原子を有するものを意味する。したがって、この用語は、オルト-縮合またはスピロ環式などの任意の許容可能な環縮合を含む。本明細書で使用される場合、用語「ヘテロ二環式」は、1つまたはそれ以上のヘテロ原子が2つの環の1つまたは両方の環に存在することを必要とする「二環式」のサブセットである。そのようなヘテロ原子は、環接合に存在することができ、場合により置換されていてよく、窒素(N-オキシドを含む)、酸素、硫黄(スルホンおよびスルホン酸塩などの酸化形態を含む)、リン(リン酸塩などの酸化形態を含む)、ホウ素などから選択され得る。いくつかの実施態様おいて、二環式基は、7～12個の環メンバーと、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子と、を有する。本明細書で使用される場合、用語「架橋二環式」とは、少なくとも1つの架橋を有する任意の二環式環系、すなわち、炭素環式またはヘテロ環式飽和または部分不飽和の環系を意味する。IUPACの定義によれば、「架橋」とは、分枝していない原子の鎖、または2つの橋頭を接続する原子または価原子価結合であり、ここで「橋頭」とは、3つまたはそれ以上の骨格原子(水素を除く)に結合している環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施態様において、架橋二環式基は、7～12個の環メンバーと、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子と、を有する。このような架橋二環式基は当技術分野で周知であり、各基が任意の置換可能な炭素または窒素原子で分子の残りの部分に結合している下記の基を含む。特に断らない限り、架橋二環式基は、脂肪族基について記載されている1つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されていてよい。加えてまたは代替的に、架橋二環式基の任意の置換可能な窒素は場合により置換されていてよい。例示的な二環式環としては、

【化２】

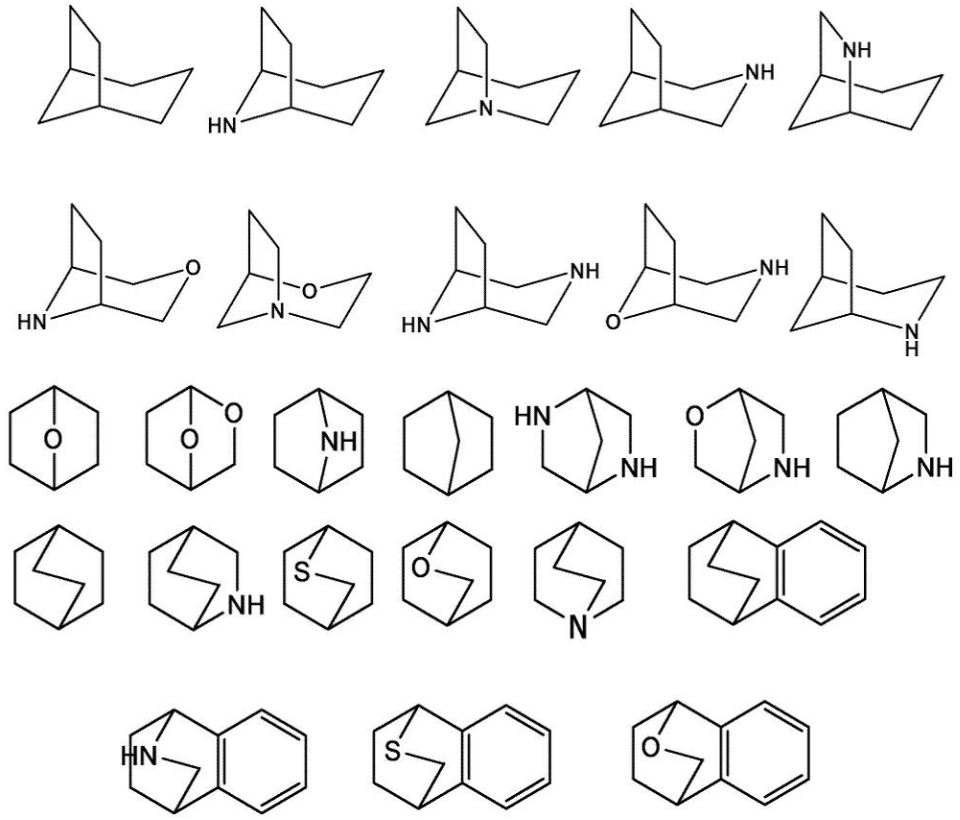


が挙げられる。

【００２２】

例示的な架橋二環式としては、

【化３】



が挙げられる。

【００２３】

用語「低級アルキル」とは、C_{1-4}直鎖または分岐アルキル基を意味する。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルである。

【００２４】

用語「低級ハロアルキル」とは、1つまたはそれ以上のハロゲン原子によって置換されているC_{1-4}直鎖または分岐アルキル基を意味する。

【００２５】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素(窒素、硫黄、リンまたはケイ素の酸化された形態、塩基性窒素の四級化形態またはヘテロ環式環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなど)、NH(ピロリジニルのように)またはNR^+(N-置換ピロリジニルのようなもの)を含む)の1つまたはそれ以上を意味する。

【００２６】

本明細書で使用される用語「不飽和」とは、一部分が1つまたはそれ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【００２７】

本明細書で使用される用語「二価C_{1-8}(またはC_{1-6})飽和または不飽和直鎖または分枝の炭化水素鎖」とは、本明細書で定義されているように、直鎖または分枝である二価アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン鎖を意味する。

【００２８】

用語「アルキレン」とは、二価アルキル基を意味する。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、$-(CH_2)_n-$(ここで、nは正の整数であり、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2または2～3である)である。置換アルキレン鎖は、1つまたはそれ以上のメチレン水素原子が置換基に置き換えられているポリメチレン基である。適当な置換基としては、以下に記載される置換脂肪族基が挙げられる。

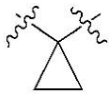
【００２９】

用語「アルケニレン」とは、二価アルケニル基を意味する。置換アルケニレン鎖は、1つまたはそれ以上の水素原子が置換基に置き換えられている少なくとも1つの二重結合を含むポリメチレン基である。適当な置換基としては、以下に記載される置換脂肪族基が挙げられる。

【００３０】

本明細書で使用される用語「シクロプロピレニル」とは、以下の構造を有する二価シクロプロピル基を意味する。

【化４】



【００３１】

本明細書で使用される用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環式ラジカル」および「ヘテロ環式環」は互換的に使用され、飽和または部分不飽和のいずれかであり、そして、炭素原子に加えて、上記でに定義されたような一つまたはそれ以上、好ましくは一つ～四つのヘテロ原子を有する、安定な5-7員単環または7-10員二環複素環部分を意味する。ヘテロ環の環原子に関して使用される場合、用語「窒素」は置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和環において、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合のように)、NH(ピロリジニルの場合のように)、または$^{+}$NR(N-置換ピロリジニルの場合のように)であり得る。

【００３２】

ヘテロ環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、環原子のいずれかは場合により置換されていてもよい。このような飽和または部分不飽和ヘテロ環式ラジカルの例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル(oxazepinyl)、チアゼピニル(thiazepinyl)、モルホリニルおよびキヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「ヘテロ環式基」、「ヘテロ環式部分」および「ヘテロ環式ラジカル」という用語は、本明細書では互換的に使用され、ヘテロシクリル環が1つまたはそれ以上のアリール、ヘテロアリール、またはシクロ脂肪族環、例えばインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルに縮合している基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式であっても二環式であってもよい。用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基であって、ここで、アルキルおよびヘテロシクリル部分は独立して場合により置換されていてよい、アルキル基を意味する。

【００３３】

本明細書で使用される場合、用語「部分不飽和」とは、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分を意味する。用語「部分不飽和」は、不飽和の複数の部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書で定義されるようなアリールまたはヘテロアリール部分を包含することは意図されない。

【００３４】

本明細書に記載されるように、本開示の化合物は、「場合により置換されていてよい」部分を含み得る。一般に、用語「置換されている」とは、用語「場合により」が先行するか否かにかかわらず、指定された部分の1つまたはそれ以上の水素が適切な置換基によって置換されていることを意味する。特に断らない限り、「場合により置換されていてよい」基は、その基の置換可能な各位置に適切な置換基を有していてもよく、任意の所与の構造中の1つを超える位置が、指定された基から選択される1つを超える置換基によって置

換されていてもよい場合、置換基は、すべての位置で同一であっても異なっていてもよい。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される用語「安定な」とは、その製造、検出、および特定の実施態様において、その回収、精製、および本明細書で開示される1つまたはそれ以上の目的のための使用を可能にする条件に供された場合に、実質的に変化しない化合物を意味する。本明細書で使用される「適当な置換基」、「置換基」、「場合による置換基」、または任意の場合により置換されていてよい基の置換基とは、本明細書に記載される化合物またはそれらを調製するのに有用な中間体の合成上または医薬上の有用性を無効にしない基を意味する。「適当な置換基」、「置換基」、「場合による置換基」、または場合により置換されていてよい基の置換基の例として、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_1-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、フェニル、C_3-C_5ヘテロアリール、C_3-C_{10}シクロアルキル、C_5-C_6アリールオキシ、-CN、-OH、oxo、ハロ、ハロアルキル、-NO_2、-CO_2H、-NH_2、-NH(C_1-C_8アルキル)、-N(C_1-C_8アルキル)$_2$、-NH(フェニル)、-N(フェニル)$_2$、-CHO、-CO(C_1-C_6アルキル)、-CO(フェニル)、-CO_2(C_1-C_6アルキル)および-CO_2(フェニル)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、1つの「適当な置換基」、「置換基」または「場合による置換基」は、1つまたはそれ以上のC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_1-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、フェニル、C_3-C_5ヘテロアリール、C_3-C_{10}シクロアルキル、C_5-C_6アリールオキシ、-CN、-OH、oxo、ハロ、ハロアルキル、-NO_2、-CO_2H、-NH_2、-NH(C_1-C_8アルキル)、-N(C_1-C_8アルキル)$_2$、-NH(フェニル)、-N(フェニル)$_2$、-CHO、-CO(C_1-C_6アルキル)、-CO(フェニル)、-CO_2(C_1-C_6アルキル)および-CO_2(フェニル)によりさらに置換されている。当業者であれば、本明細書に記載の化合物の安定性、薬理学的活性および合成活性に基づいて、適切な置換基を容易に選択することができる。

【００３５】

本明細書に記載の式および化合物は、保護基を用いて修飾することができる。適当なアミノ保護基およびカルボキシ保護基は、当業者に公知である(例えば、Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Greene, T. W., and Wutz, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, and references cited therein; Philip J. Kocienski; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)およびそこで引用されているもの);およびComprehensive Organic Transformations, Larock, R. C., Second Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)およびそこに引用されているもの、を参照のこと)。

【００３６】

特に断らない限り、本明細書に描かれる構造は、構造のすべての異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何学的(またはコンフォメーション))型、例えば、各不斉中心のRおよびS配置、ZおよびEの二重結合異性体、ならびにZおよびEのコンフォメーション異性体も含むことを意味する。したがって、本化合物の単一立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何学的(またはコンフォメーション)混合物は、本開示の範囲内である。特に断らない限り、本開示の化合物の全ての互変異性型は、本開示の範囲内である。さらに、特に断らない限り、本明細書に描かれる構造は、1つまたはそれ以上の同位体濃縮原子(isotopically enriched atom)の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置換、または^{13}C-もしくは^{14}C-濃縮炭素による炭素の置換を含む本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。このような化合物は、例えば、本開示に従って、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として有用である。特定の実施態様において、本開示の化合物は、1つまたはそれ以上の重水素原子を含む。

【００３７】

本明細書で使用する場合、用語「阻害剤」は、測定可能な親和性でシトクロムBDオキ

シダーゼまたはその変異体に結合および/または阻害する化合物として定義される。特定の実施態様において、阻害剤は、約100μM未満、約50μM未満、約20μM未満、約10μM未満または約5μM未満のIC50および/または結合定数を有する。

【００３８】

本明細書で使用される「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」という用語は、本開示の化合物またはその組成物とシトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体とを含む試料と、前記化合物またはその組成物の非存在下でシトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体を含む等価試料との間の、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の活性の測定可能な変化を意味する。

【００３９】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、クロロ、フルオロ、ブロモまたはヨードを意味する。

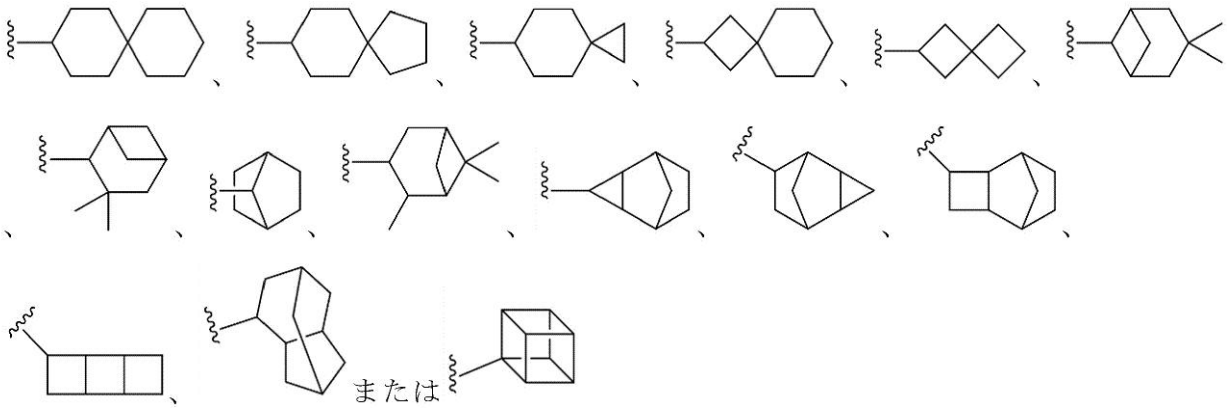
【００４０】

用語「オキソ」とは、二価の置換基としての酸素原子(すなわち、＝O)を意味し、炭素に結合した場合はカルボニル基(例えば、C＝O)を形成し、窒素または硫黄のヘテロ原子に結合した場合はニトロソ基、スルフィニル基、またはスルホニル基を形成する。

【００４１】

用語「シクロアルキル」は、単独でまたは置換基の一部として使用される場合、3～22個の炭素原子(「C_3-C_{22}」)、3～10個の炭素原子(「C_3-C_{10}」)、3～6個の炭素原子(「C_3-C_6」)、または3～7個の炭素原子(「C_3-C_7」)を有する単環式、二環式、三環式または多環式の非芳香族炭化水素基を意味する。シクロアルキル基の例としては、例えば、シクロプロピル(C_3)、シクロブチル(C_4)、シクロプロピルメチル(C_4)、シクロペンチル(C_5)、シクロヘキシル(C_6)、1-メチルシクロプロピル(C_4)、2-メチルシクロペンチル(C_4)、アダマンタニル(C_{10})などが挙げられる。適当なシクロアルキル基としては、

【化５】



が挙げられる。

【００４２】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、単独でまたは置換基の一部として使用される場合、O、NおよびSからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、3-14員単環式、二環式または三環式の飽和環構造を意味する。ヘテロシクロアルキル基は、その基の原子数に関して、またはその基の炭素原子数に関して記載することができる。

【００４３】

用語「アリール」とは、単独でまたは置換基の一部として使用される場合、環系に6個または10個の炭素原子を有する単環式または二環式の芳香族炭化水素環構造を意味する。アリール基の例は、フェニルおよびナフチルである。

【００４４】

用語「ヘテロアリール」とは、単独でまたは置換基の一部として使用される場合、炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される最大4個のヘテロ原子を含む、単環式

、二環式または三環式の芳香族環構造を意味する。ヘテロアリール環は、合計5個、6個、9個、10個または14個の環原子を含むことができる。ヘテロアリール基は、基中の原子の数に関して、または基中の炭素原子の数に関して記載され得る。したがって、用語「5-14員ヘテロアリール」とは、5～14個の環原子を含むヘテロアリール基を意味する。用語-C4-C6ヘテロアリールは、例えば、4～6個の炭素原子を含むヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、フリル、チオフェニル(チエニル)、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、フラザニル、インドリジニル、インドリル、などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

本明細書で炭素原子の範囲を使用する場合、例えば、C_1-C_6には、炭素原子の個々の数だけでなく、すべての範囲が包含される。例えば、「C_1-C_3」は、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_3、C_1、C_2およびC_3を含む。炭素原子の範囲は、代替表現で表されてもよい。例えば、用語「C_1-C_6」とは、「C_1-C_6」の代替表現である。

【００４６】

本明細書において、環系が、例えば「5-14員」のように、ある範囲のメンバーを有するものとして記載される場合、個々の原子数と同様に、すべての範囲が包含される。例えば、「5-14員」は、5-6員、5-10員、6-9員、5員、6員、7員、8員などを含む。

【００４７】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」とは、-O-アルキル基を意味する。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ)、t-ブトキシなどが挙げられる。

【００４８】

用語「アルケニル」は、単独でまたは置換基の一部として使用される場合、基中に2～12個の炭素原子(「C_2-C_{12}」)、好ましくは2～6個の炭素原子(「C_{2-6}」)を有する直鎖または分枝鎖基を意味する。ここで、その基として、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合のアルケニル基があり、ビニル(-$CH=CH_2$;C_2アルケニル)、アリル(-CH_2-$CH=CH_2$;C_3アルケニル)、プロペニル(-$CH=CHCH_3$;C_3アルケニル);イソプロペニル(-$C(CH_3)=CH_2$;C_3アルケニル)、ブテニル(-$CH=CHCH_2CH_3$;C_4アルケニル)、sec-ブテニル(-$C(CH_3)=CHCH_3$;C4アルケニル)、イソ-ブテニル(-$CH=C(CH_3)_2$;C_4アルケニル)、2-ブテニル(-$CH_2CH=CHCH_3$;C_4アルキル)、ペンテニル($CH=CHCH_2CH_2CH_3$または$CH_2=CHCH_2CH_2CH_2$-;C_5アルケニル)などが挙げられる。

【００４９】

用語「アルキニル」は、単独でまたは置換基の一部として使用される場合、基中に2～12個の炭素原子(「C_2-C_{12}」)、好ましくは2～6個の炭素原子(「C_2-C_6」)を有する直鎖または分枝鎖基であって、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む基を意味する。アルキニル基の例としては、エチニル(-$C\equiv CH$;C_2アルキニル)、プロパルギル(-CH_2-$CH\equiv CH$;C_3 アルキニル)などが挙げられる。

【００５０】

本明細書に記載の化合物は、非対称(例えば、1つまたはそれ以上の立体中心を有する)であり得る。エナンチオマーやジアステレオマーなどのすべての立体異性体は、特に断らない限り意図される。非対称に置換されている炭素原子を含む本明細書で提供される化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離することができる。光学活性な出発物質から光学活性体を調製する方法については、ラセミ混合物の分離または立体選択的合成による方法などが当技術分野で知られている。オレフィン、C＝N二重結合などの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在し得、そのような安定な異性体はすべて、本実施態様において企図される。本実施態様の化合物の幾何異性体が記載されており、異性体の混合物として、または分離した異性体として単離することができる。

【００５１】

本明細書で提供される化合物は、互変異性型も含み得る。全ての互変異性型が包含される。

【００５２】

いくつかの実施態様において、化合物は回転異性体として存在し得る。いくつかの実施態様において、化合物は、任意の割合の回転異性体の混合物として存在する。他の実施態様において、化合物は、実質的に他の回転異性体を含まない特定の回転異性体として存在する。

【００５３】

化合物は、中間体または最終化合物に含まれる原子の同位体もすべて含むことができる。同位体には、原子番号が同じで質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素がある。

【００５４】

いくつかの実施態様において、化合物およびその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」とは、化合物が形成または検出される環境から少なくとも部分的または実質的に分離されていることを意味する。部分的分離には、例えば、化合物が濃縮された組成物が含まれ得る。実質的分離には、化合物またはその塩を少なくとも約50重量％、少なくとも約60重量％、少なくとも約70重量％、少なくとも約80重量％、少なくとも約90重量％、少なくとも約95重量％、少なくとも約97重量％、または少なくとも約99重量％含有する組成物を挙げることができる。化合物およびその塩を分離する方法は、当技術分野で日常的に行われている。

【００５５】

また、本明細書では、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容できる塩も提供される。本明細書で使用される「薬学的に許容できる塩」とは、親化合物が既存の酸または塩基部分をその塩の形態に変換させることによって修飾された、開示された化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容できる塩の例としては、塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩(これらに限定されない)、例えばアミン；酸性残基のアルカリ塩または有機酸塩(これらの限定されない)、例えばカルボン酸が挙げられる。薬学的に許容できる塩としては、例えば、無毒性の無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の無毒性塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容できる塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法により合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基の形態と、化学量論的量の適切な塩基または酸とを、水中、有機溶媒中、または両者の混合溶媒中で反応させることによって調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publhing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)(これらの各々は、引用によりその全体が本明細書に包含される)に見出される。

【００５６】

本明細書において、語句「薬学的に許容できる」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を伴わず、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適しており、妥当な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物および／または剤形を意味する。

【００５７】

「薬学的に許容できる賦形剤」とは、薬剤の投与を容易にするために、薬理学的組成物に添加されるか、または他の方法でビヒクル、担体、または希釈剤として使用される不活性物質のような、非毒性で、生物学的に忍容性があり、対象への投与に生物学的に適しており、かつそれと適合する物質を意味する。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖およびデンプン類、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【００５８】

「溶媒和物」とは、本明細書で提供される化合物と1つまたはそれ以上の溶媒分子との物理的結合を意味する。

【００５９】

「対象」にはヒトが含まれる。「ヒト」、「患者」および「対象」という用語は、本明細書にて互換的に使用される。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「それを必要とする」という語句は、動物または哺乳動物(対照)が特定の方法または処置の必要性を有すると同定されたことを意味する。いくつかの実施態様において、同定は、任意の診断手段により行うことができる。本明細書に記載の方法および処置のいずれかにおいて、動物または哺乳動物は、それを必要とするものであり得る。いくつかの実施態様において、動物または哺乳動物は、特定の疾患、障害、または状態が流行している環境にいるか、またはその環境に移動する予定であるものである。いくつかの実施態様において、それを必要とする対象は、処置される必要がある状態を有することが疑われるものである。

【００６１】

本明細書で使用される「相乗」または「相乗効果」という用語は、薬剤または化合物の組み合わせの有効性の説明に関連して使用される場合、個々の薬剤または化合物の効果の合計から予測される効果よりも大きい測定された組み合わせ効果を意味する。例えば、本明細書に記載されているように、(a)QcrB阻害剤と(b)bdオキシダーゼ(BDO)阻害剤とが、マイコバクテリア感染症を処置する相乗効果を示し、これは、(a)と(b)との組み合わせによる阻害効果の合計が、(a)と(b)との単独の阻害効果の合計よりも大きいことを意味する。

【００６２】

本明細書で使用される用語「マイコバクテリア感染症」とは、マイコバクテリアセアエ科のメンバーによって引き起こされる一群の多系統感染症を意味する。マイコバクテリウムはアクチノバクテリアの一属であり、マイコバクテリアセアエ科と称される。この属には、ヒトの結核(マイコバクテリウム・ツベルクローシス(Mycobacterium tuberculosis))やハンセン病(マイコバクテリウム・レプラエ(Mycobacterium leprae))など、哺乳動物に重篤な疾患を引き起こす病原体が含まれる。

【００６３】

本明細書で使用される「XからYまでの整数」という語句は、端点を含む任意の整数を意味する。例えば、「XからYまでの整数」または「1～5」または「1から5」という語句は、「整数」という用語で修飾されていない場合、1、2、3、4、5またはその中の任意の値を意味する。

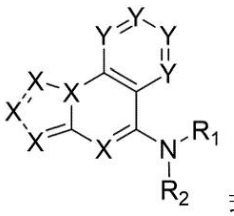
【００６４】

「本開示の化合物」、「本明細書に記載の化合物」および同等の表現は、本明細書に記載の任意の式または構造的表象の化合物、ならびにそれらの亜属を包含することを意味し、この表現は、文脈が許す限り、本明細書に提供される種々の化合物および式の立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー)および構造異性体(例えば、互変異性体)、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩または溶媒和物を含む。

【００６５】

本明細書で使用される用語「同位体バリアント」とは、そのような化合物を構成する原子の1つまたはそれ以上において、天然存在度よりも大きい同位体の割合を含む化合物を意味する。例えば、化合物の「同位体バリアント」は、放射性標識することができ、すなわち、1つまたはそれ以上の放射性同位体を含むことができ、または、例えば、重水素(^{2}HまたはD)、炭素-13(^{13}C)、窒素15-(^{15}N)などの非放射性同位体で標識することができる。このような同位体置換が行われる化合物において、以下の原子は、存在する場合には、例えば、任意の水素が^{2}H/Dであってもよく、任意の炭素が^{13}Cであってもよく、または任意の窒素が^{15}Nであってもよいように変化してもよく、また、このような原子の存在および配置は、当業者の範囲内で決定してもよいことが理解される。

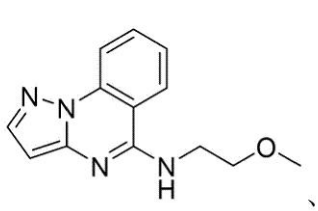
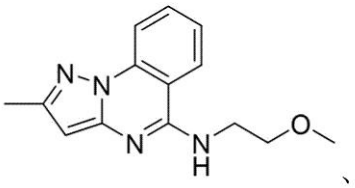
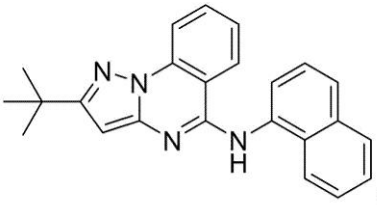
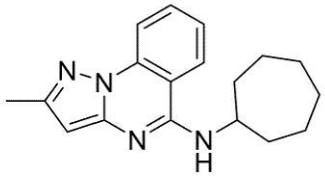
【００６６】
また、同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質または順序、または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と称されることも理解されるべきである。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称され、例えば、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびアトロピソマーである。本開示の化合物は、1つまたはそれ以上の不斉中心を有することができ、したがって、このような化合物は、それぞれの不斉炭素原子における個々の(R)-または(S)-立体異性体として、あるいはそれらの混合物として生成することができる。特に断らない限り、明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の説明または名称は、そのすべての立体異性体およびラセミ体またはその他の混合物を含むことが意図される。一つのキラル中心が構造中に存在するが、その中心に特異的な立体化学が示されていない場合には、両方のエナンチオマーが単独で、あるいはエナンチオマーの混合物として、その構造に包含されている。1つの構造中に1つを超えるキラル中心が存在するが、それらの中心について特異的な立体化学が示されていない場合、すべてのエナンチオマーとジアステレオマーは、単独でも混合物としても、その構造に包含される。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当該技術分野において周知である。
【００６７】
明細書全体を通して、組成物が特定の成分を有する、含む(including)、または含む(comprising)ものとして記載されている場合、またはプロセスが特定のプロセス工程を有する、含む(including)、または含む(comprising)ものとして記載されている場合、本明細書に記載されている組成物もまた、記載されている成分から本質的に構成されること、または記載されている成分から構成されること、および本明細書に記載されているプロセスもまた、記載されているプロセス工程から本質的に構成される、または記載されているプロセス工程から構成されることが企図される。さらに、工程の順序または特定の動作を実行する順序は、プロセスが動作可能である限り重要ではないことを理解すべきである。さらに、2つまたはそれ以上の工程または動作を同時に行うことができる。
【００６８】
本開示の化合物およびその医薬組成物は、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の阻害剤として有用である。特定の理論に拘束されることを望まないが、本開示の化合物およびその医薬組成物は、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の活性を阻害し、したがって、本明細書に記載されているような、シトクロムBDオキシダーゼの活性の調節に関連する特定の疾患、障害、または状態を処理し得ると考えられる。
【００６９】
いくつかの実施態様において、本明細書では、式：
【化６】



式I

を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。
【００７０】
いくつかの実施態様において、式Iは、

【化７】


、

、

および


の化合物を含まない。

【００７１】

いくつかの実施態様において、本開示は、式Iの化合物に関する。

【００７２】

いくつかの実施態様において、本開示は、式Iの化合物の薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。いくつかの実施態様において、開示は、式Iの化合物の薬学的に許容できる塩に関する。いくつかの実施態様において、本開示は、式Iの化合物の溶媒和物に関する。

【００７３】

いくつかの実施態様において、各Xは、独立して、NまたはCR$_3$である。いくつかの実施態様において、少なくとも1つのXはNである。いくつかの実施態様において、少なくとも2つのXはNである。いくつかの実施態様において、少なくとも3つのXはNである。いくつかの実施態様において、少なくとも4つのXはNである。いくつかの実施態様において、1つのXはNである。いくつかの実施態様において、2つのXはNである。いくつかの実施態様において、3つのXはNである。いくつかの実施態様において、4つのXはNである。いくつかの実施態様において、5つのXはNである。いくつかの実施態様において、XはCR$_3$である。

【００７４】

いくつかの実施態様において、各Yは、独立して、NまたはCR$_3$である。いくつかの実施態様において、少なくとも1つのYはNである。いくつかの実施態様において、少なくとも2つのYsはNである。いくつかの実施態様において、少なくとも3つのYはNである。いくつかの実施態様において、1つのYはNである。いくつかの実施態様において、2つのYはNである。いくつかの実施態様において、3つのYはNである。いくつかの実施態様において、4つのYはNである。いくつかの実施態様において、5つのYはNである。いくつかの実施態様において、YはCR$_4$である。

【００７５】

いくつかの実施態様において、R$_1$、R$_2$、R$_3$およびR$_4$は、それぞれ独立して、H、D、ハロゲン、R^a、-C(O)R^a、-CO$_2$R^a、-S(O)R^a、-SO$_2$R^a、-S(O)NHR^a、-SO$_2$NHR^a、-C(O)NHR^a、-N(R^a)CO$_2$R^{a}またはN(R^a)CONR$^a{}_2$である。

【００７６】

いくつかの実施態様において、R$_1$は、H、D、ハロゲン、R^a、-C(O)R^a、-CO$_2$R^a、-S(O)R^a、-SO$_2$R^a、-S(O)NHR^a、-SO$_2$NHR^a、-C(O)NHR^a、-N(R^a)CO$_2$R^{a}またはN(R^a)CONR$^a{}_2$である。いくつかの実施態様において、R$_1$はHである。いくつかの実施態様において、R$_1$はDである。いくつかの実施態様において、R$_1$はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R$_1$はR^{a}である。いくつかの実施態様において、R$_1$は-C(O)R^{a}である。いくつかの実施態様において、R$_1$は-CO$_2$R^{a}である。いくつかの実施態様において、R$_1$は-S(O)R^{a}である。いくつかの実施態様において、R$_1$は-SO$_2$R^{a}である。いくつかの実施態様において、R$_1$は-S(O)NHR^{a}である。いくつかの実施態様において、R$_1$は-

SO_2NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_1は-C(O)NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_1は-N(R^a)CO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_1はN(R^a)$CONR^a_2$である。

【００７７】

いくつかの実施態様において、R_2は、H、D、ハロゲン、R^a、-C(O)R^a、-CO_2R^a、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-S(O)NHR^a、-SO_2NHR^a、-C(O)NHR^a、-N(R^a)CO_2R^aまたはN(R^a)$CONR^a_2$である。いくつかの実施態様において、R_2はHである。いくつかの実施態様において、R_2はDである。いくつかの実施態様において、R_2はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R_2はR^aである。いくつかの実施態様において、R_2は-C(O)R^aである。いくつかの実施態様において、R_2は-CO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_2は-S(O)R^aである。いくつかの実施態様において、R_2は-SO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_2は-S(O)NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_2は-SO_2NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_2は-C(O)NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_2は-N(R^a)CO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_2はN(R^a)$CONR^a_2$である。

【００７８】

いくつかの実施態様において、R_3は、H、D、ハロゲン、R^a、-C(O)R^a、-CO_2R^a、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-S(O)NHR^a、-SO_2NHR^a、-C(O)NHR^a、-N(R^a)CO_2R^aまたはN(R^a)$CONR^a_2$である。いくつかの実施態様において、R_3はHである。いくつかの実施態様において、R_3はDである。いくつかの実施態様において、R_3はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R_3はR^aである。いくつかの実施態様において、R_3は-C(O)R^aである。いくつかの実施態様において、R_3は-CO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_3は-S(O)R^aである。いくつかの実施態様において、R_3は-SO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_3は-S(O)NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_3は-SO_2NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_3は-C(O)NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_3は-N(R^a)CO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_3はN(R^a)$CONR^a_2$である。

【００７９】

いくつかの実施態様において、R_4は、H、D、ハロゲン、R^a、-C(O)R^a、-CO_2R^a、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-S(O)NHR^a、-SO_2NHR^a、-C(O)NHR^a、-N(R^a)CO_2R^aまたはN(R^a)$CONR^a_2$である。いくつかの実施態様において、R_4はHである。いくつかの実施態様において、R_4はDである。いくつかの実施態様において、R_4はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R_4はR^aである。いくつかの実施態様において、R_4は-C(O)R^aである。いくつかの実施態様において、R_4は-CO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_4は-S(O)R^aである。いくつかの実施態様において、R_4は-SO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_4は-S(O)NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_4は-SO_2NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_4は-C(O)NHR^aである。いくつかの実施態様において、R_4は-N(R^a)CO_2R^aである。いくつかの実施態様において、R_4はN(R^a)$CONR^a_2$である。

【００８０】

いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、H、D、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、Hである。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、Dである。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、場合により置換されていてよいC_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各

R^aは、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^aは、独立してまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。

【００８１】

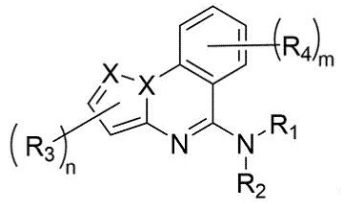
いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、場合によりR^{aa}によって１～３回置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。各R^{aa}は、独立して、C_1-C_6ハロアルキル、アリールから選択され、ここで、アリールは、場合によりヘテロシクリル、C_1-C_6ハロアルキルまたはC_2-C_{10}アルケニルによってさらに置換されていてよい。

【００８２】

いくつかの実施態様において、各R^aは、独立して、場合によりR^{aa}によって１～５回置換されていてよいC_3-C_{22}である。各R^{aa}は、独立して、ハロゲン、C_1-C_6 アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、アリールから選択され、ここで、アリールは、場合によりヘテロシクリル、C_1-C_6 ハロアルキルまたはC_2-C_{10}アルケニルによってさらに置換されていてよい。

いくつかの実施態様において、本明細書では、式：

【化８】



式II

［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］

を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物が提供される。いくつかの実施態様において、nは０～２であり、mは０～４である。いくつかの実施態様において、nは０である。いくつかの実施態様において、nは１である。いくつかの実施態様において、nは２である。いくつかの実施態様において、mは０である。いくつかの実施態様において、mは１である。いくつかの実施態様において、mは２である。いくつかの実施態様において、mは３である。いくつかの実施態様において、mは４である。いくつかの実施態様において、R_2はＨである。

【００８３】

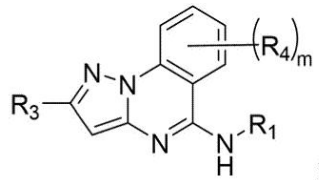
いくつかの実施態様において、本開示は、式IIの化合物に関する。

【００８４】

いくつかの実施態様において、本開示は、式IIの化合物の薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

いくつかの実施態様において、本明細書では、式：

【化９】



式III

［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］

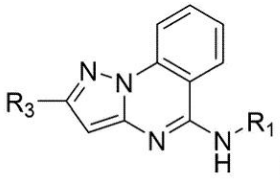
の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物が提供される。いくつかの実施態様において、mは０～４である。いくつかの実施態様において、mは０である。いくつかの実施態様において、mは１である。いくつかの実施態様において、mは２である。いくつかの実施態様において、mは３である。いくつかの実施態様において、mは４である。いくつかの実施態様において、R_2はＨである。

【００８５】

いくつかの実施態様において、本開示は、式IIIの化合物に関する。

いくつかの実施態様において、本明細書では、式：

【化１０】



式IV

［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］

を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物が提供される。いくつかの実施態様において、R_3はHである。いくつかの実施態様において、R_3は、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、C_1-C_6アルキルは、場合により1つまたはそれ以上のCF_3、ハロゲン、C_1-C_6アルコキシ、SF_3およびSF_5によって置換されていてよい。いくつかの実施態様において、C_1-C_6アルキルは、場合により1つまたはそれ以上のCF_3によって置換されていてよい。いくつかの実施態様において、C_1-C_6アルキルは、場合により1つまたはそれ以上のハロゲンによって置換されていてよい。いくつかの実施態様において、C_1-C_6アルキルは、場合により1つまたはそれ以上のC_1-C_6アルコキシによって置換されていてよい。いくつかの実施態様において、C_1-C_6アルキルは、場合により1つまたはそれ以上のSF_3によって置換されていてよい。いくつかの実施態様において、C_1-C_6アルキルは、場合により1つまたはそれ以上のSF_5によって置換されていてよい。

【００８６】

いくつかの実施態様において、本開示は、式IVの化合物に関する。

【００８７】

いくつかの実施態様において、本開示は、式IVの化合物の薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

いくつかの実施態様において、本明細書では、式：

【化１１】



式V

［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］

を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物が提供される。いくつかの実施態様において、R_1は、場合によりC_3-C_{22}シクロアルキルによって置換されていてよい。

【００８８】

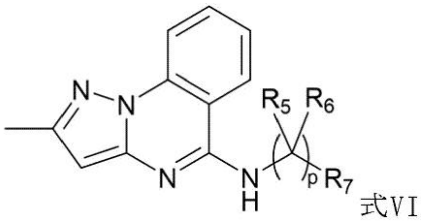
いくつかの実施態様において、本開示は、式Vの化合物に関する。

【００８９】

いくつかの実施態様において、本開示は、式Vの化合物の薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

いくつかの実施態様において、本明細書では、式：

【化１２】



式VI

［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］
を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物が提供される。

【００９０】

いくつかの実施態様において、R_5、R_6およびR_7は、それぞれ独立して、H、D、ハロゲン、R^b、-C(O)R^b、-CO_2R^b、-S(O)R^b、SO_2R^b、-S(O)NHR^b、-SO_2NHR^b、-C(O)NHR^b、-N(R^b)CO_2R^bまたは N(R^b)CONHR^bである。

【００９１】

いくつかの実施態様において、R_5は、H、D、ハロゲン、R^b、-C(O)R^b、-CO_2R^b、-S(O)R^b、SO_2R^b、-S(O)NHR^b、-SO_2NHR^b、-C(O)NHR^b、-N(R^b)CO_2R^bまたは N(R^b)CONHR^bである。いくつかの実施態様において、R_5はHである。いくつかの実施態様において、R_5はDである。いくつかの実施態様において、R_5はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R_5はR^bである。いくつかの実施態様において、R_5は-C(O)R^bである。いくつかの実施態様において、R_5は-CO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_5は-S(O)R^bである。いくつかの実施態様において、R_5はSO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_5は-S(O)NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_5は-SO_2NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_5は-C(O)NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_5は-N(R^b)CO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_5はまたはN(R^b)CONHR^bである。

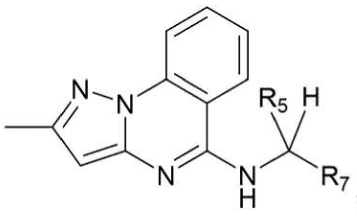
【００９２】

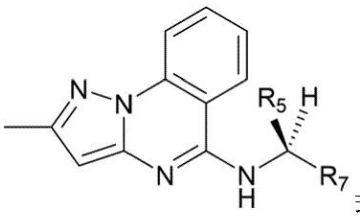
いくつかの実施態様において、R_6は、H、D、ハロゲン、R^b、-C(O)R^b、-CO_2R^b、-S(O)R^b、SO_2R^b、-S(O)NHR^b、-SO_2NHR^b、-C(O)NHR^b、-N(R^b)CO_2R^bまたは N(R^b)CONHR^bである。いくつかの実施態様において、R_6はHである。いくつかの実施態様において、R_6はDである。いくつかの実施態様において、R_6はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R_6はR^bである。いくつかの実施態様において、R_6は-C(O)R^bである。いくつかの実施態様において、R_6は-CO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_6は-S(O)R^bである。いくつかの実施態様において、R_6はSO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_6は-S(O)NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_6は-SO_2NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_6は-C(O)NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_6は-N(R^b)CO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_6はまたはN(R^b)CONHR^bである。

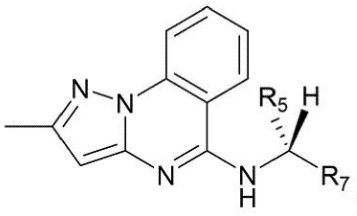
【００９３】

いくつかの実施態様において、R_7は、H、D、ハロゲン、R^b、-C(O)R^b、-CO_2R^b、-S(O)R^b、SO_2R^b、-S(O)NHR^b、-SO_2NHR^b、-C(O)NHR^b、-N(R^b)CO_2R^bまたは N(R^b)CONHR^bである。いくつかの実施態様において、R_7はHである。いくつかの実施態様において、R_7はDである。いくつかの実施態様において、R_7はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R_7はR^bである。いくつかの実施態様において、R_7は-C(O)R^bである。いくつかの実施態様において、R_7は-CO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_7は-S(O)R^bである。いくつかの実施態様において、R_7はSO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_7は-S(O)NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_7は-SO_2NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_7は-C(O)NHR^bである。いくつかの実施態様において、R_7は-N(R^b)CO_2R^bである。いくつかの実施態様において、R_7はまたはN(R^b)CONHR^bである。

【００９４】
いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、Ｈである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、Ｄである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、C_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^bは、独立してまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。
【００９５】
いくつかの実施態様において、ｐは０～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは１～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは２～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは３～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは４～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは５～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは６～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは７～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは８～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは９～１０である。いくつかの実施態様において、ｐは１０である。いくつかの実施態様において、ｐは９である。いくつかの実施態様において、ｐは８である。いくつかの実施態様において、ｐは７である。いくつかの実施態様において、ｐは６である。いくつかの実施態様において、ｐは５である。いくつかの実施態様において、ｐは４である。いくつかの実施態様において、ｐは３である。いくつかの実施態様において、ｐは２である。いくつかの実施態様において、ｐは１である。
【００９６】
いくつかの実施態様において、本開示は、式ＶＩの化合物に関する。
【００９７】
いくつかの実施態様において、本開示は、式ＶＩの化合物の薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。
【００９８】
いくつかの実施態様において、本明細書では、式：
【化１３】

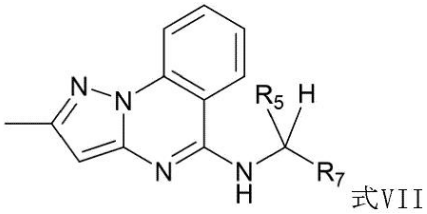

式VII、


式VII-a、または


式VII-b

［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］
を有する化合物化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物が提供される。
【００９９】
いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化１４】



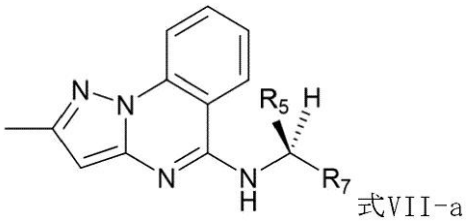
式VII

を有する。

【０１００】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化１５】

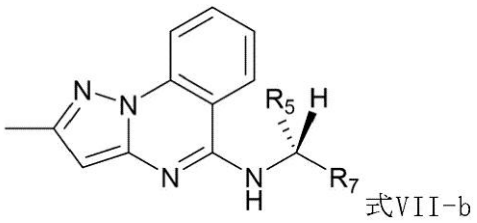


式VII-a

を有する。

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化１６】



式VII-b

を有する。

【０１０１】

いくつかの実施態様において。いくつかの実施態様において、R_5はHである。

いくつかの実施態様において、R_5はCH_3である。いくつかの実施態様において、R_5はCO_2Hである。いくつかの実施態様において、R_5はまたはCO_2Meである。R_5はHである。いくつかの実施態様において、R_5はCH_3である。いくつかの実施態様において、R_5はCO_2Hである。いくつかの実施態様において、R_5はCO_2Meである。

【０１０２】

いくつかの実施態様において、本開示は、式VIIの化合物に関する。

【０１０３】

いくつかの実施態様において、本開示は式VII-aの化合物に関する。

【０１０４】

いくつかの実施態様において、本開示は、式VII-bの化合物に関する。

【０１０５】

いくつかの実施態様において、本開示は、式VIIの化合物の薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【０１０６】

いくつかの実施態様において、本開示は、式VII-aの化合物の薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【０１０７】

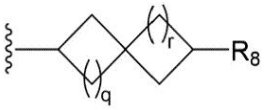
いくつかの実施態様において、本開示は、式VII-bの化合物の薬学的に許容できる塩ま

たは溶媒和物に関する。

【０１０８】

いくつかの実施態様において、R_7はC_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、R_7は

【化１７】



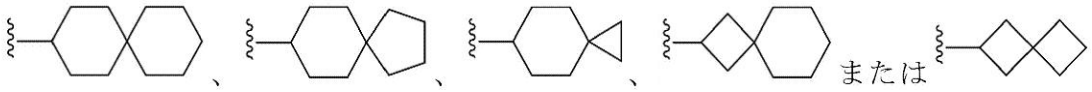
［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］である。いくつかの実施態様において、qは0～8である。いくつかの実施態様において、qは1～8である。いくつかの実施態様において、qは2～8である。いくつかの実施態様において、qは3～8である。いくつかの実施態様において、qは4～8である。いくつかの実施態様において、qは5～8である。いくつかの実施態様において、qは6～8である。いくつかの実施態様において、qは7～8である。いくつかの実施態様において、qは8である。いくつかの実施態様において、qは7である。いくつかの実施態様において、qは6である。いくつかの実施態様において、qは5である。いくつかの実施態様において、qは4である。いくつかの実施態様において、qは3である。いくつかの実施態様において、qは2である。いくつかの実施態様において、qは1である。いくつかの実施態様において、rは0～8である。いくつかの実施態様において、rは1～8である。いくつかの実施態様において、rは2～8である。いくつかの実施態様において、rは3～8である。いくつかの実施態様において、rは4～8である。いくつかの実施態様において、rは5～8である。いくつかの実施態様において、rは6～8である。いくつかの実施態様において、rは7～8である。いくつかの実施態様において、rは8である。いくつかの実施態様において、rは7である。いくつかの実施態様において、rは6である。いくつかの実施態様において、rは5である。いくつかの実施態様において、rは4である。いくつかの実施態様において、rは3である。いくつかの実施態様において、rは2である。いくつかの実施態様において、rは1である。いくつかの実施態様において、R_8は、H、D、ハロゲン、R^c、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-S(O)R^c、SO_2R^c、-S(O)NHR^c、-SO_2NHR^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-C(O)NHR^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-N(R^c)CO_2R^cである。いくつかの実施態様において、R_8はまたはN(R^c)CONHR^cである。いくつかの実施態様において。いくつかの実施態様において、R_8はHである。いくつかの実施態様において、R_8はDである。いくつかの実施態様において、R_8はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R_8はR^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-C(O)R^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-CO_2R^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-S(O)R^cである。いくつかの実施態様において、R_8はSO_2R^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-S(O)NHR^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-SO_2NHR^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-C(O)NHR^cである。いくつかの実施態様において、R_8は-N(R^c)CO_2R^cである。いくつかの実施態様において、R_8はN(R^c)CONHR^cである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、Hである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、Dである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、CF_3である。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、OCF_3である。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、CNである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、SF_3である。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、SF_5である。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して

、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、C_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^cは、独立して、C_5-C_9ヘテロアリールである。

【０１０９】

くつかの実施態様において、R_7は、

【化１８】



である。

【０１１０】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化１９】



である。

【０１１１】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化２０】



である。

【０１１２】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化２１】

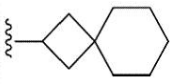


である。

【０１１３】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化２２】

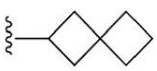


である。

【０１１４】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化２３】

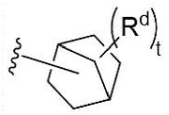


である。

【０１１５】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化２４】



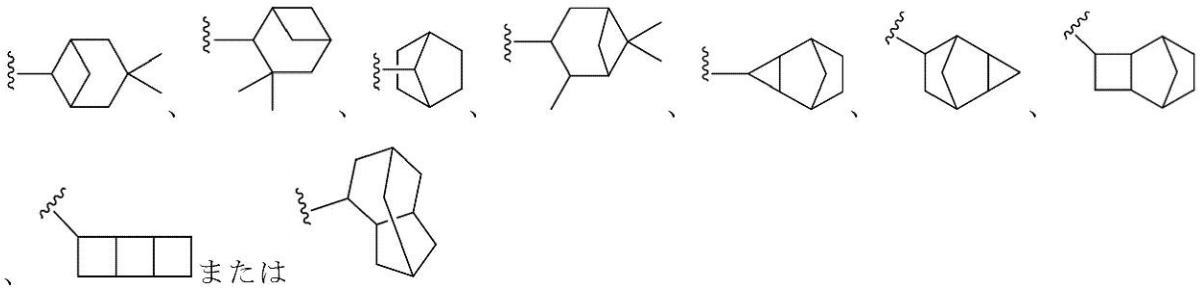
［式中、変数は、本明細書で定義されている通りである］
である。

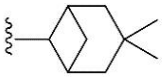
【０１１６】

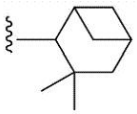
いくつかの実施態様において、R^dは、H、D、ハロゲン、R^e、-C(O)R^e、-CO_2R^e、-S(O)R^e、SO_2R^e、-S(O)NHR^e、-SO_2NHR^e、-C(O)NHR^e、-N(R^e)CO_2R^eまたは N(R^e)CONHR^eである。いくつかの実施態様において、R^dはHである。いくつかの実施態様において、R^dはDである。いくつかの実施態様において、R^dはハロゲンである。いくつかの実施態様において、R^dはR^eである。いくつかの実施態様において、R^dは-C(O)R^eである。いくつかの実施態様において、R^dは-CO_2R^eである。いくつかの実施態様において、R^dは-S(O)R^eである。いくつかの実施態様において、R^dはSO_2R^eである。いくつかの実施態様において、R^dは-S(O)NHR^eである。いくつかの実施態様において、R^dは-SO_2NHR^eである。いくつかの実施態様において、R^dは-C(O)NHR^eである。いくつかの実施態様において、R^dは-N(R^e)CO_2R^eである。いくつかの実施態様において、R^dは N(R^e)CONHR^eである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、Hである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、Dである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、CF_3である。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、OCF_3である。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、CNである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、SF_3である。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、SF_5である。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、C_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^eは、独立してまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。

【０１１７】

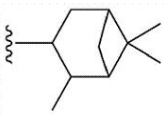
いくつかの実施態様において、tは0～12である。いくつかの実施態様において、tは1～12である。いくつかの実施態様において、tは2～12である。いくつかの実施態様において、tは3～12である。いくつかの実施態様において、tは4～12である。いくつかの実施態様において、tは5～12である。いくつかの実施態様において、tは6～12である。いくつかの実施態様において、tは7～12である。いくつかの実施態様において、tは8～12である。いくつかの実施態様において、tは9～12である。いくつかの実施態様において、tは10～12である。いくつかの実施態様において、tは11～12である。いくつかの実施態様において、tは10である。いくつかの実施態様において、tは11である。いくつかの実施態様において、tは12である。いくつかの実施態様において、tは9である。いくつかの実施態様において、tは8である。いくつかの実施態様において、tは7である。いくつかの実施態様において、tは6である。いくつかの実施態様において、tは5である。いくつかの実施態様において、tは4である。いくつかの実施態様において、tは3である。いくつかの実施態様において、tは2である。いくつかの実施態様において、tは1である。

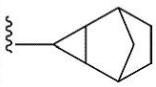
【０１１８】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化２５】

、または

である。
【０１１９】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化２６】


である。
【０１２０】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化２７】


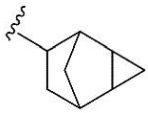
である。
【０１２１】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化２８】


である。
【０１２２】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化２９】


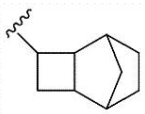
である。
【０１２３】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化３０】


である。

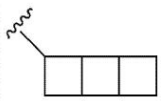
【０１２４】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化３１】



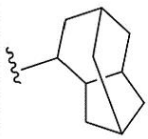
である。
【０１２５】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化３２】



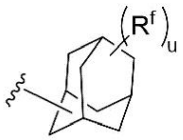
である。
【０１２６】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化３３】



である。
【０１２７】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化３４】



である。
【０１２８】
いくつかの実施態様において、R_7は、
【化３５】



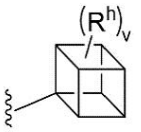
であり、ここで、変数は、本明細書で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、R^fは、H、D、ハロゲン、R^g、$-C(O)R^g$、$-CO_2R^g$、$-S(O)R^g$、SO_2R^g、$-S(O)NHR^g$、$-SO_2NHR^g$、$-C(O)NHR^g$、$-N(R^g)CO_2R^g$または$N(R^g)CONR^g$である。いくつかの実施態様において、R^fはHである。いくつかの実施態様において、R^fはDである。いくつかの実施態様において、R^fはハロゲンである。いくつかの実施態様において、R^fはR^gである。いくつかの実施態様において、R^fは$-C(O)R^g$である。いくつかの実施態様において、R^fは$-CO_2R^g$である。いくつかの実施態様において、R^fは$-S(O)R^g$である。いくつかの実施態様において、R^fはSO_2R^gである。いくつかの実施態様において、R^fは$-S(O)NHR^g$である。いくつかの実施態様において、R^fは$-SO_2NHR^g$である。いくつかの

実施態様において、R^fは-C(O)NHR^{g}である。いくつかの実施態様において、R^fは-N(R^g)CO$_2$R^{g}である。いくつかの実施態様において、R^fはまたはN(R^g)CONR^{g}である。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、Hである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、Dである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、CF_3である。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、OCF_3である。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、CNである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、SF_3である。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、SF_5である。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、C_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^{g}は、独立してまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、uは0～12である。いくつかの実施態様において、uは1～12である。いくつかの実施態様において、uは2～12である。いくつかの実施態様において、uは3～12である。いくつかの実施態様において、uは4～12である。いくつかの実施態様において、uは5～12である。いくつかの実施態様において、uは6～12である。いくつかの実施態様において、uは7～12である。いくつかの実施態様において、uは8～12である。いくつかの実施態様において、uは9～12である。いくつかの実施態様において、uは10～12である。いくつかの実施態様において、uは11～12である。いくつかの実施態様において、uは10である。いくつかの実施態様において、uは11である。いくつかの実施態様において、uは12である。いくつかの実施態様において、uは9である。いくつかの実施態様において、uは8である。いくつかの実施態様において、uは7である。いくつかの実施態様において、uは6である。いくつかの実施態様において、uは5である。いくつかの実施態様において、uは4である。いくつかの実施態様において、uは3である。いくつかの実施態様において、uは2である。いくつかの実施態様において、uは1である。

【０１２９】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化３６】



であり、ここで、変数は、本明細書で定義されている通りである。

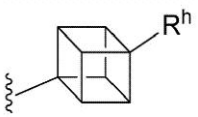
いくつかの実施態様において、R^{h}は、H、D、ハロゲン、R^j、-C(O)R^j、-CO$_2$R^j、-S(O)R^j、SO$_2$R^j、-S(O)NHR^j、-SO$_2$NHR^j、-C(O)NHR^j、-N(R^j)CO$_2$R^{j}またはN(R^j)CONR^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}はHである。いくつかの実施態様において、R^{h}はDである。いくつかの実施態様において、R^{h}はハロゲンである。いくつかの実施態様において、R^{h}はR^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}は-C(O)R^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}は-CO$_2$R^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}は-S(O)R^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}はSO$_2$R^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}は-S(O)NHR^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}は-SO$_2$NHR^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}は-C(O)NHR^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}は、-N(R^j)CO$_2$R^{j}である。いくつかの実施態様において、R^{h}はN(R^j)CONR^j

である。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、Hである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、Dである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、CF_3である。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、OCF_3である。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、CNである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、SF_3である。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、SF_5である。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、C_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^jは、独立して、C_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、vは0～7である。いくつかの実施態様において、vは1～7である。いくつかの実施態様において、vは2～7である。いくつかの実施態様において、vは3～7である。いくつかの実施態様において、vは4～7である。いくつかの実施態様において、vは5～7である。いくつかの実施態様において、vは6～7である。いくつかの実施態様において、vは7である。いくつかの実施態様において、vは6である。いくつかの実施態様において、vは5である。いくつかの実施態様において、vは4である。いくつかの実施態様において、vは3である。いくつかの実施態様において、vは2である。いくつかの実施態様において、vは1である。

【０１３０】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化３７】

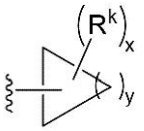


である。いくつかの実施態様において、R^hは、H、F、CN、NH_2、COOH、SO_2Cl、CH_2NH_2、CH_2OH、CH_2COOH、C≡CH、CH_2COOMeである。いくつかの実施態様において、R^hはHである。いくつかの実施態様において、R^hはFである。いくつかの実施態様において、R^hはCNである。いくつかの実施態様において、R^hはNH_2である。いくつかの実施態様において、R^hはCOOHである。いくつかの実施態様において、R^hはSO_2Clである。いくつかの実施態様において、R^hはCH_2NH_2である。いくつかの実施態様において、R^hはCH_2OHである。いくつかの実施態様において、R^hはCH_2COOHである。いくつかの実施態様において、R^hはC≡CHである。いくつかの実施態様において、R^hはCH_2COOMeである。

【０１３１】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化３８】



であり、ここで、変数は、本明細書で定義されている通りである。

いくつかの実施態様において、R^kは、H、D、ハロゲン、R^m、-C(O)R^m、-CO_2R^m、-S(O)R^m、SO_2R^m、-S(O)NHR^m、-SO_2NHR^m、-C(O)NHR^m、-N(R^m)CO_2R^mまたは-N(R^m)CONR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは、H、D、ハロゲン、R^m、-C(O)R^m、-CO_2R^m、-S(O)R^m、SO_2R^m、-S(O)NHR^m、-SO_2NHR^m、-C(O)NHR^m、-N(R^m)CO_2R^mまたは-N(R^m)CONR^mである。いくつかの実施態様において、R^kはH

である。いくつかの実施態様において、R^kはDである。いくつかの実施態様において、R^kはハロゲンである。いくつかの実施態様において、R^kはR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-C(O)R^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-CO_2R^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-S(O)R^mである。いくつかの実施態様において、R^kはSO_2R^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-S(O)NHR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-SO_2NHR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-C(O)NHR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-N(R^m)CO_2R^mである。いくつかの実施態様において、R^kはまたはN(R^m)CONHR^mである。いくつかの実施態様において。いくつかの実施態様において、R^kはR^kはHである。いくつかの実施態様において、R^kはDである。いくつかの実施態様において、R^kはハロゲンである。いくつかの実施態様において、R^kはR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-C(O)R^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-CO_2R^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-S(O)R^mである。いくつかの実施態様において、R^kはSO_2R^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-S(O)NHR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-SO_2NHR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-C(O)NHR^mである。いくつかの実施態様において、R^kは-N(R^m)CO_2R^mである。いくつかの実施態様において、R^kはまたはN(R^m)CONHR^mである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、Hである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、Dである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、CF_3である。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、OCF_3である。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、CNである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、SF_3である。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、SF_5である。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、C_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^mは、独立してまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。

いくつかの実施態様において、yは1～12である。いくつかの実施態様において、yは2～12である。いくつかの実施態様において、yは3～12である。いくつかの実施態様において、yは4～12である。いくつかの実施態様において、yは5～12である。いくつかの実施態様において、yは6～12である。いくつかの実施態様において、yは7～12である。いくつかの実施態様において、yは8～12である。いくつかの実施態様において、yは9～12である。いくつかの実施態様において、yは10～12である。いくつかの実施態様において、yは11～12である。いくつかの実施態様において、yは10である。いくつかの実施態様において、yは11である。いくつかの実施態様において、yは12である。いくつかの実施態様において、yは9である。いくつかの実施態様において、yは8である。いくつかの実施態様において、yは7である。いくつかの実施態様において、yは6である。いくつかの実施態様において、yは5である。いくつかの実施態様において、yは4である。いくつかの実施態様において、yは3である。いくつかの実施態様において、yは2である。いくつかの実施態様において、yは1である。

いくつかの実施態様において、xは0～12である。いくつかの実施態様において、xは1～12である。いくつかの実施態様において、xは2～12である。いくつかの実施態様において、xは3～12である。いくつかの実施態様において、xは4～12である。いくつかの実施態様において、xは5～12である。いくつかの実施態様において、xは6～12であ

る。いくつかの実施態様において、xは7～12である。いくつかの実施態様において、xは8～12である。いくつかの実施態様において、xは9～12である。いくつかの実施態様において、xは10～12である。いくつかの実施態様において、xは11～12である。いくつかの実施態様において、xは10である。いくつかの実施態様において、xは11である。いくつかの実施態様において、xは12である。いくつかの実施態様において、xは9である。いくつかの実施態様において、xは8である。いくつかの実施態様において、xは7である。いくつかの実施態様において、xは6である。いくつかの実施態様において、xは5である。いくつかの実施態様において、xは4である。いくつかの実施態様において、xは3である。いくつかの実施態様において、xは2である。いくつかの実施態様において、xは1である。

【0132】

いくつかの実施態様において、R^kはFである。

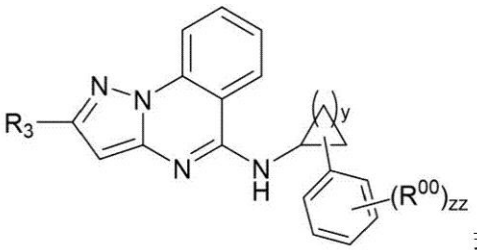
【0133】

いくつかの実施態様において、R^kはMeである。

【0134】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化39】



式VIII

[式中、

R_3およびyは、上記で定義されている通りであり、

R^{00}は、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_1-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、フェニル、C_3-C_5ヘテロアリール、C_3-C_{10}シクロアルキル、C_5-C_6アリールオキシ、-CN、-OH、oxo、ハロ、ハロアルキル、$-NO_2$、$-CO_2H$、$-NH_2$、-NH(C_1-C_8アルキル)、-N(C_1-C_8アルキル)$_2$、-NH(フェニル)、-N(フェニル)$_2$、-CHO、-CO(C_1-C_6 アルキル)、-CO(フェニル)、$-CO_2$(C_1-C_6アルキル)または$-CO_2$(フェニル)であり、そして

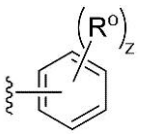
zzは、0～5である]

を有する。いくつかの実施態様において、R_3は、Hまたは場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、yは0～6である。いくつかの実施態様において、R^{00}は、ハロまたはハロアルキルである。いくつかの実施態様において、zzは0～2である。

【0135】

いくつかの実施態様において、R^7は、

【化40】



であり、ここで、変数は、本明細書で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、R^oは、H、D、ハロゲン、R^p、-C(O)R^p、$-CO_2R^p$、-S(O)R^p、SO_2R^p、-S(O)NHR^p、$-SO_2NHR^p$、-C(O)NHR^p、-N(R^p)CO_2R^pまたはN(R^p)CONHR^pである。いくつかの実施態様において、R^oはHである。いくつかの実施態様において、R^oはDである。いくつかの実施態様において、R^oはハロゲンである。いくつかの実施態様において、R^oはR^pである。いくつかの実施態様において、R^oは-C(O)R^pである。いくつかの実施態

様において、R^oは-CO_2R^pである。いくつかの実施態様において、R^oは-S(O)R^pである。いくつかの実施態様において、R^oはSO_2R^pである。いくつかの実施態様において、R^oは-S(O)NHR^pである。いくつかの実施態様において、R^oは-SO_2NHR^pである。いくつかの実施態様において、R^oは-C(O)NHR^pである。いくつかの実施態様において、R^oは-N(R^p)CO_2R^pである。いくつかの実施態様において、R^oはN(R^p)CONHR^pである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、H、D、CF_3、OCF_3、CN、SF_3、SF_5、ハロゲン、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{22}シクロアルキル、C_4-C_{10}ヘテロ環、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_9 ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、Hである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、Dである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、CF_3である。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、OCF_3である。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、CNである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、SF_3である。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、SF_5である。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各 R^pは、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、C_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^pは、独立してまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。

【０１３６】

いくつかの実施態様において、zは0～5である。いくつかの実施態様において、zは0～4である。いくつかの実施態様において、zは1～4である。いくつかの実施態様において、zは2～4である。いくつかの実施態様において、zは0～4である。いくつかの実施態様において、zは3～4である。いくつかの実施態様において、zは0である。いくつかの実施態様において、zは1である。いくつかの実施態様において、zは2である。いくつかの実施態様において、zは3である。いくつかの実施態様において、zは4である。いくつかの実施態様において、zは5である。

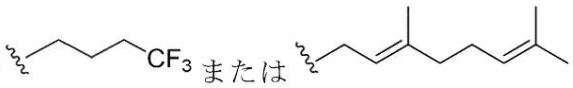
【０１３７】

いくつかの実施態様において、R^oは、H、D、CF_3、OCF_3、CNまたはNR^q_2である。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、Hである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、Dである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、CF_3である。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、OCF_3である。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、CNである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、SF_3である。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、SF_5である。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、C_1-C_6アルコキシルである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、C_1-C_6ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、C_3-C_{22}シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、C_4-C_{10}ヘテロ環である。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立して、C_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施態様において、各R^qは、独立してまたはC_5-C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、2つのR^qが一緒になってC_4-C_{10}ヘテロ環を形成する。

【０１３８】

いくつかの実施態様において、R_7は、場合により置換されていてよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施態様において、R_7は、

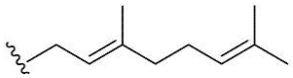
【化４１】



である。

いくつかの実施態様において、R_7は、

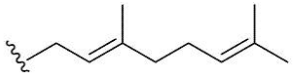
【化４２】



である。

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化４３】

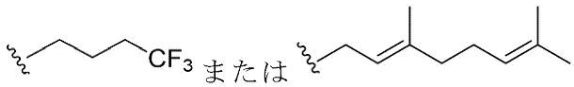


である。

【０１３９】

いくつかの実施態様において、R_7は、

【化４４】

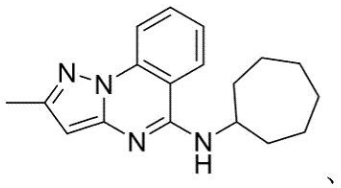
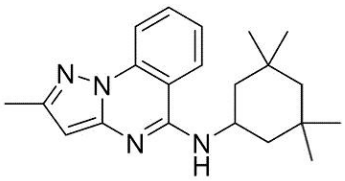
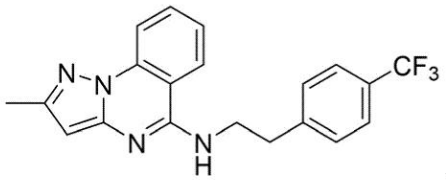
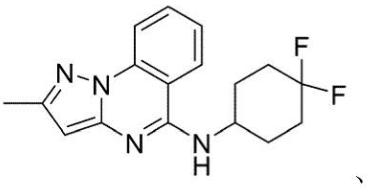
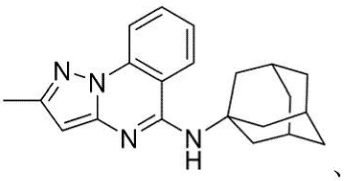


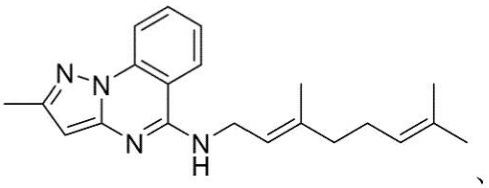
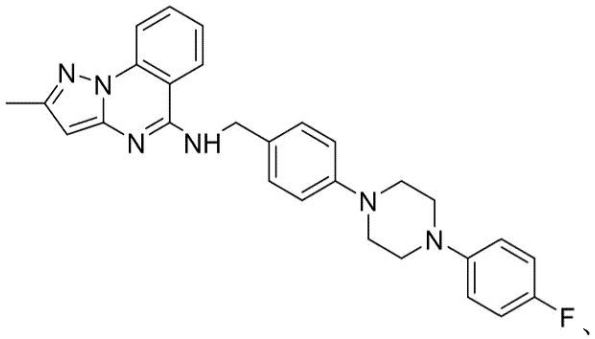
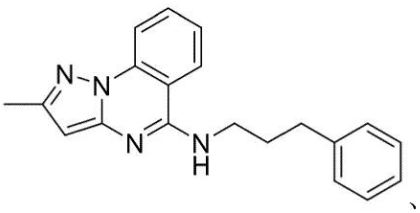
である。

【０１４０】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載されて提供される化合物は、式：

【化４５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

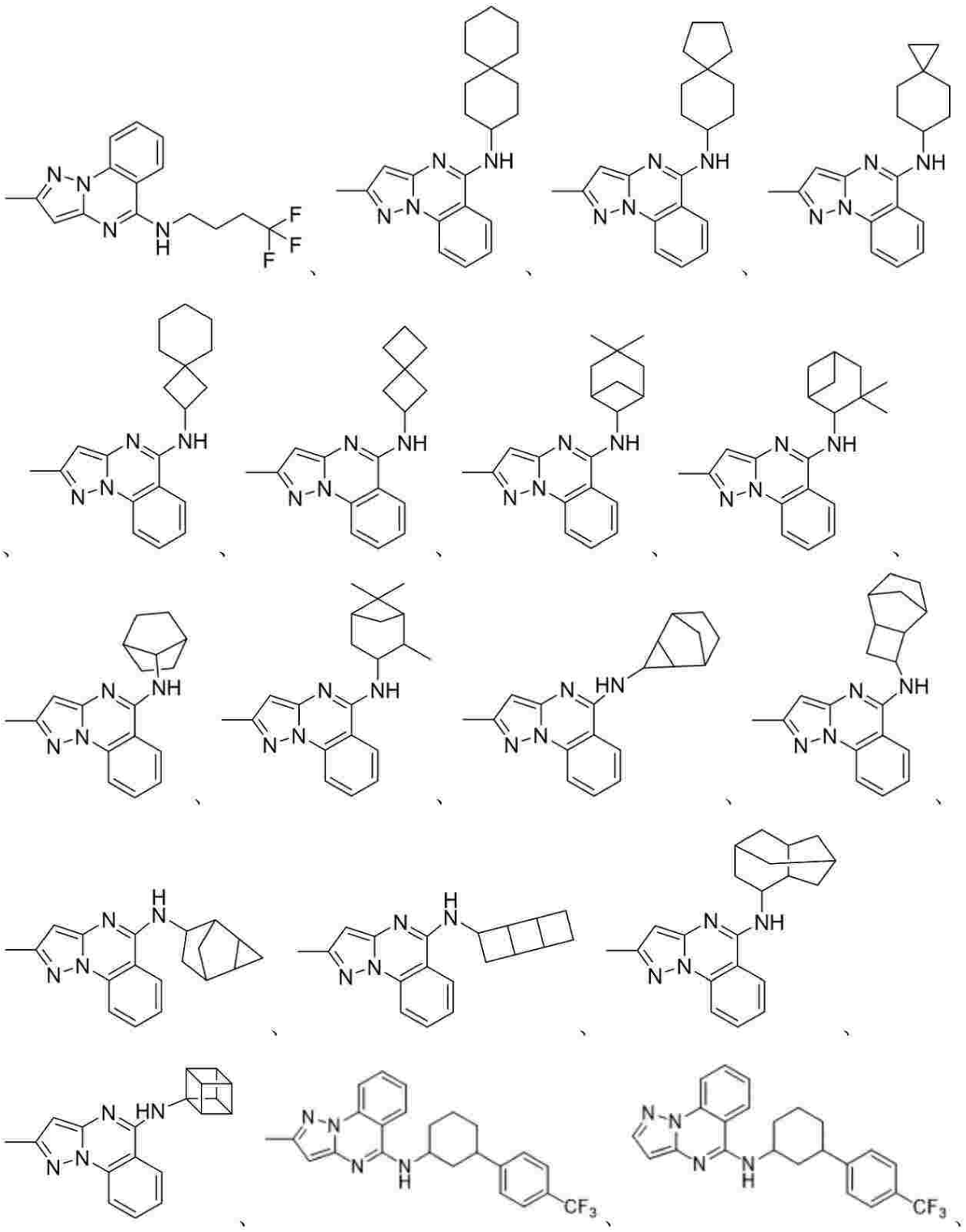
20

30

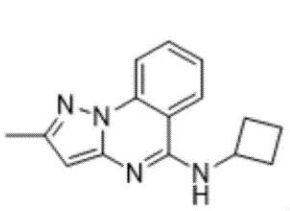
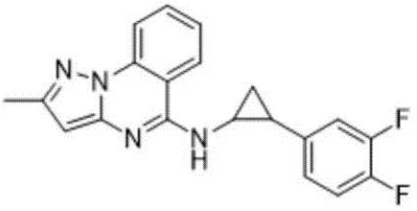
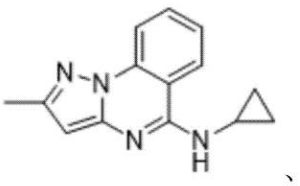
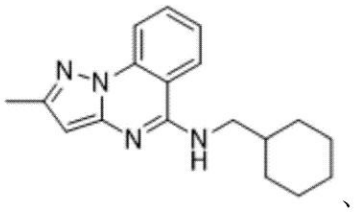
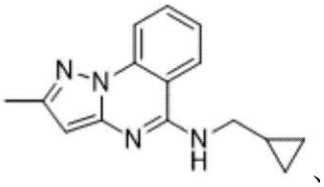
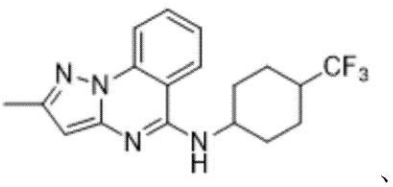
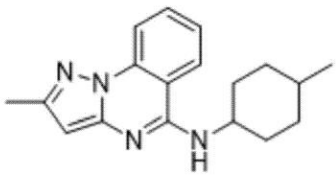
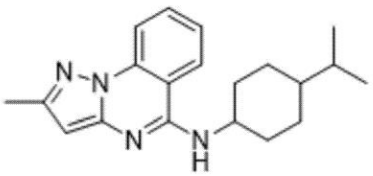
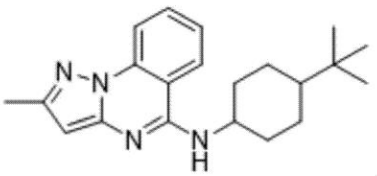
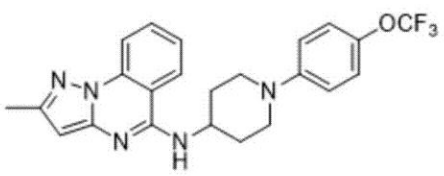
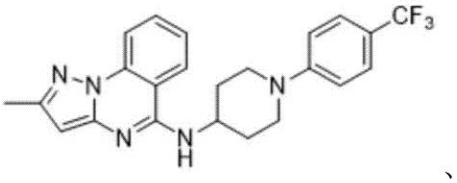
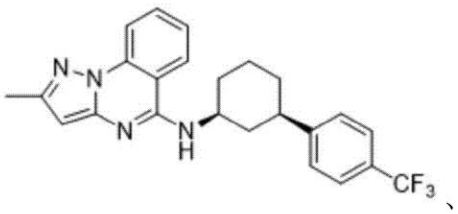
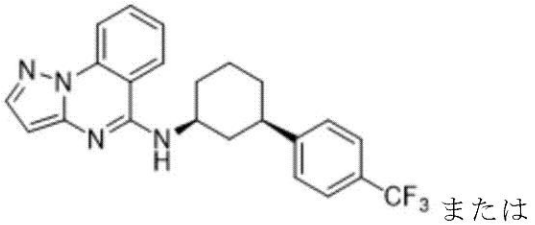
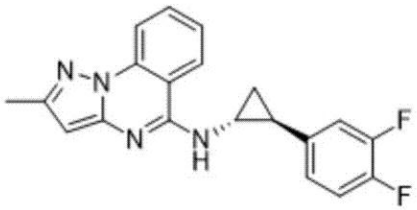
40

50

【化４６】



【化４７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

または


を有する。

【０１４１】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化４８】

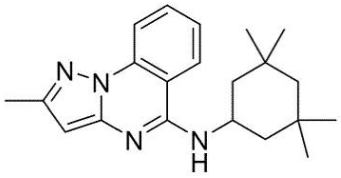


を有する。

【０１４２】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化４９】

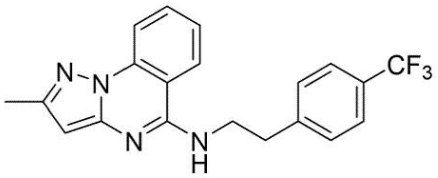


を有する。

【０１４３】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５０】

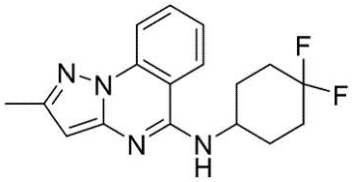


を有する。

【０１４４】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５１】

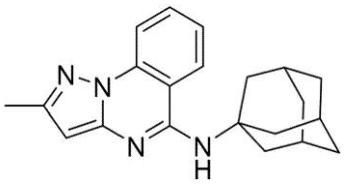


を有する。

【０１４５】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５２】

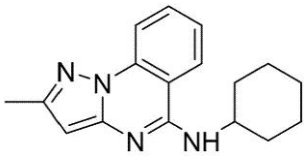


を有する。

【０１４６】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５３】

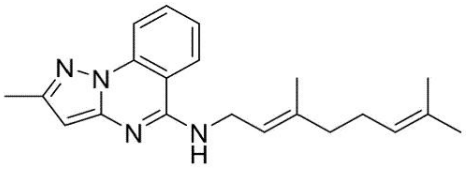


を有する。

【０１４７】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５４】

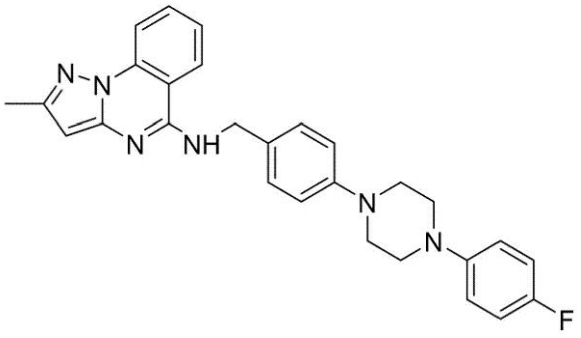


を有する。

【０１４８】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５５】



を有する。

【０１４９】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５６】

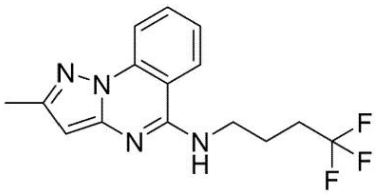


を有する。

【０１５０】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５７】

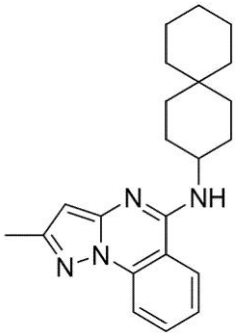


を有する。

【０１５１】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５８】

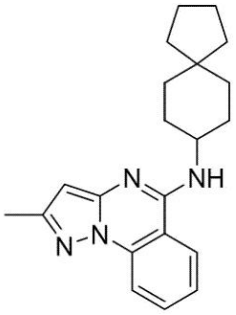


を有する。

【０１５２】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化５９】

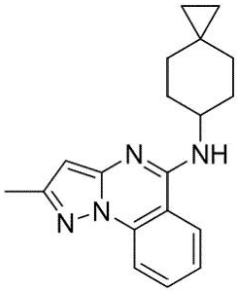


を有する。

【０１５３】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化６０】

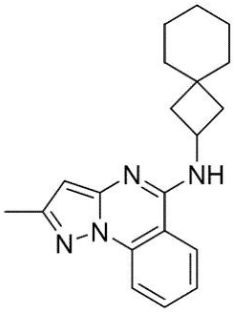


を有する。

【０１５４】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化６１】

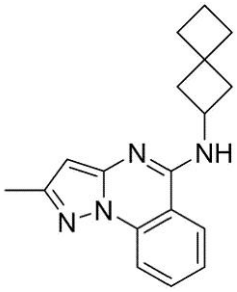


を有する。

【０１５５】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化６２】

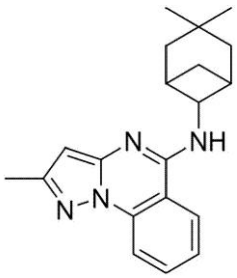


を有する。

【０１５６】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化６３】

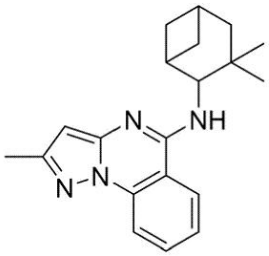


を有する。

【０１５７】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化６４】

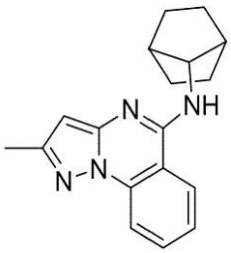


である。

【０１５８】

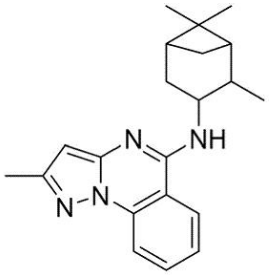
いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化６５】

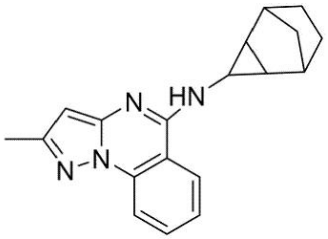


を有する。

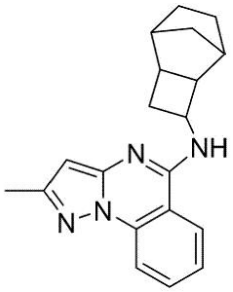
【０１５９】
いくつかの実施態様において、化合物は、式：
【化６６】



を有する。
【０１６０】
いくつかの実施態様において、化合物は、式：
【化６７】



を有する。
【０１６１】
いくつかの実施態様において、化合物は、式：
【化６８】

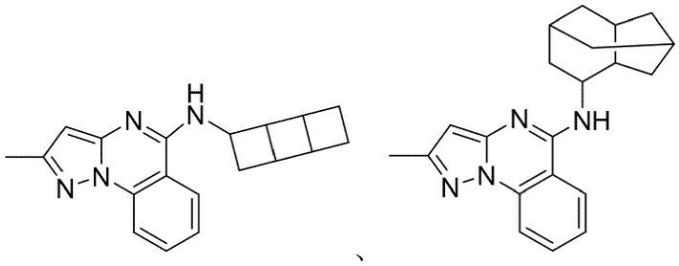


を有する。
【０１６２】
いくつかの実施態様において、化合物は、式：
【化６９】



を有する。
【０１６３】
いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７０】

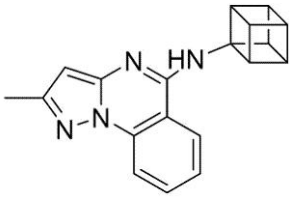


である。

【０１６４】

くつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７１】

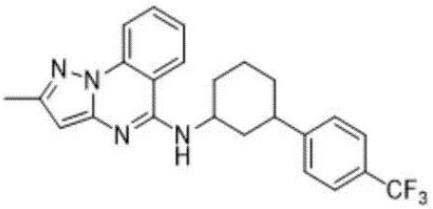


を有する。

【０１６５】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７２】

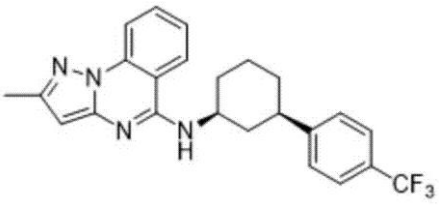


を有する。

【０１６６】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７３】

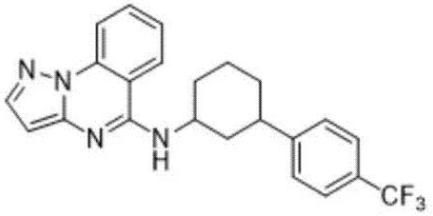


を有する。

【０１６７】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７４】

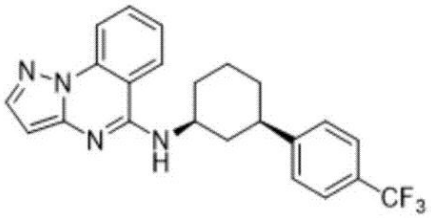


を有する。

【０１６８】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７５】

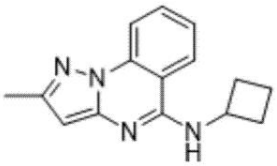


を有する。

【０１６９】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７６】

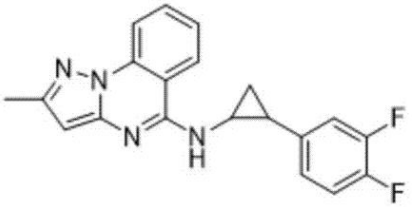


を有する。

【０１７０】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７７】

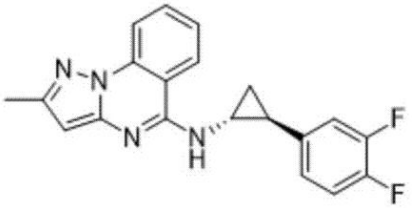


を有する。

【０１７１】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７８】

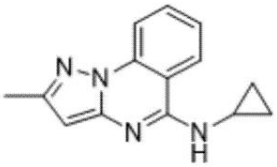


を有する。

【０１７２】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化７９】

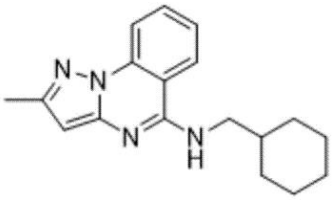


を有する。

【０１７３】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化８０】

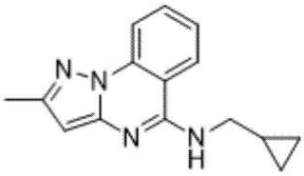


を有する。

【０１７４】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化８１】

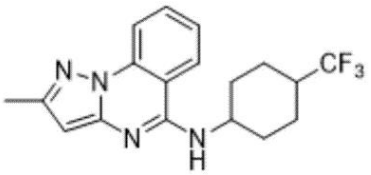


を有する。

【０１７５】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化８２】

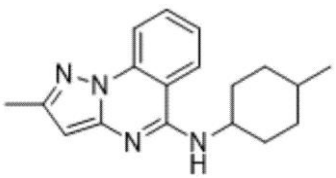


を有する。

【０１７６】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化８３】

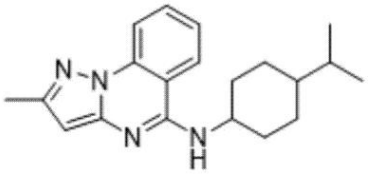


を有する。

【０１７７】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化８４】

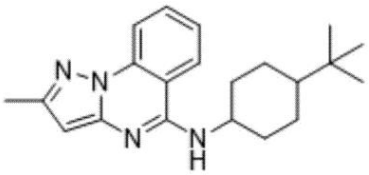


である。

【０１７８】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化８５】

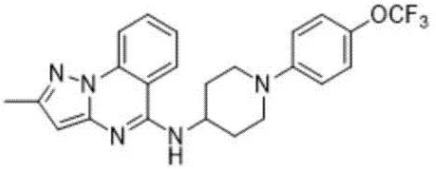


を有する。

【０１７９】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化８６】

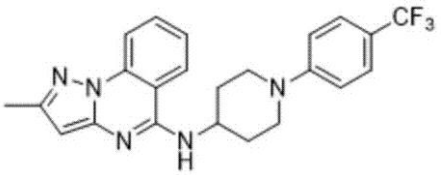


を有する。

【０１８０】

いくつかの実施態様において、化合物は、式：

【化８７】



を有する。

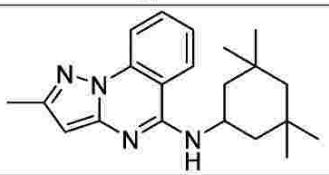
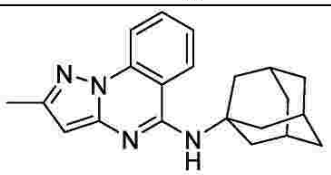
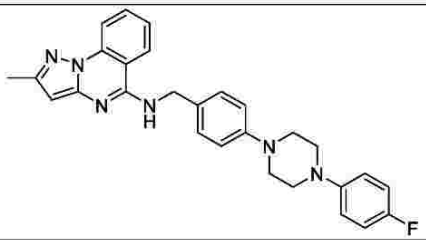
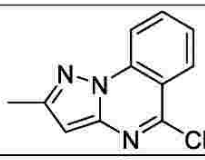
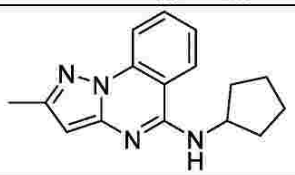
【０１８１】

本開示の例示的化合物を以下の表1に示す。

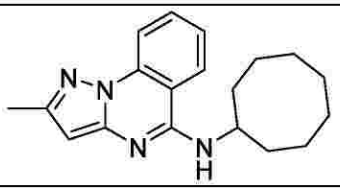
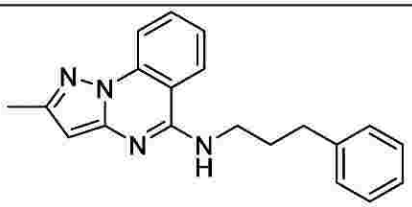
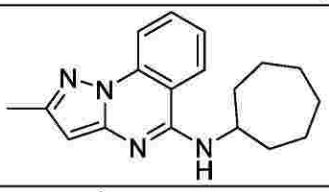
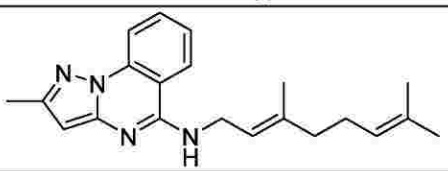
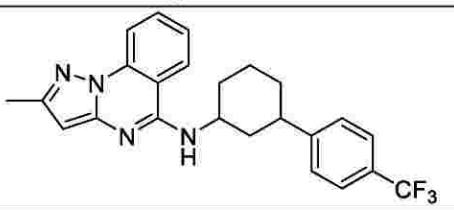
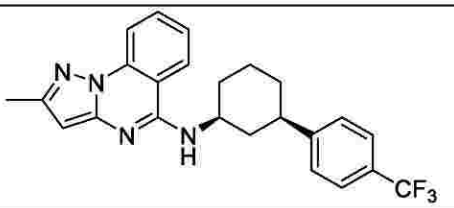
【０１８２】

【表１－１】

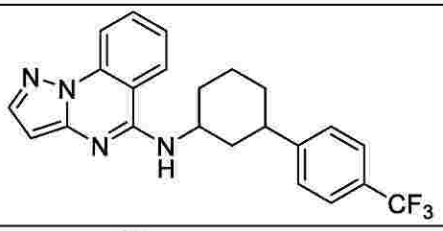
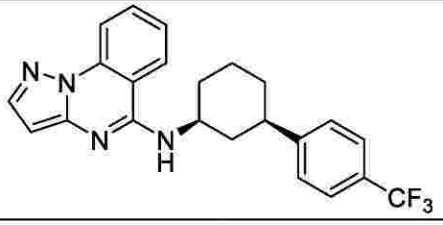
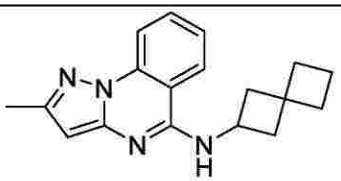
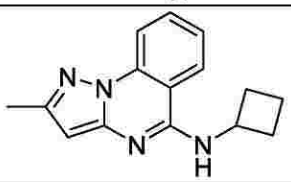
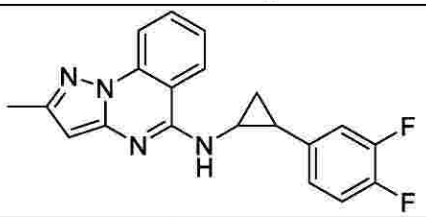
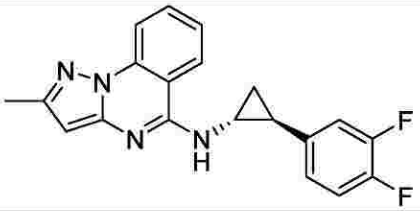
表1:例示的な化合物

化合物	IUPAC	構造
1	2-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
2	2-メチル-N-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
3	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
4	N-((3s,5s,7s)-アダマンタン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
5	N-シクロヘキシル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
6	N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ベンジル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
7	5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン	
8	N-シクロペンチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	

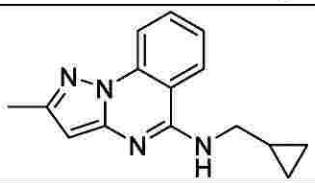
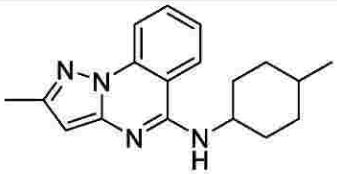
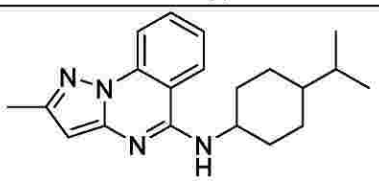
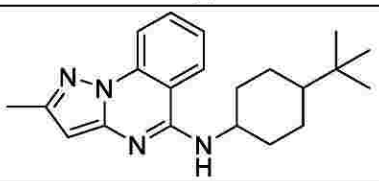
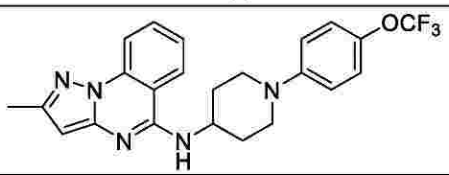
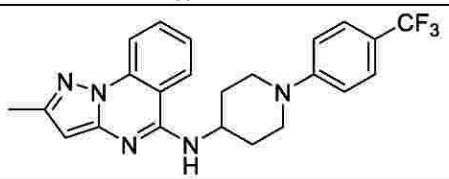
【表１－２】

9	N-シクロオクチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
10	2-メチル-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
11	2-メチル-N-(3-フェニルプロピル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
12	N-シクロヘプチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
13	(E)-N-(3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
14	2-メチル-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
15	2-メチル-N-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
15A	2-メチル-N-((1S,3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	

【表１－３】

16	N-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
16A	N-((1S,3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
17	2-メチル-N-(スピロ[3.3]ヘプタn-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
18	N-シクロブチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
19	N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
19A	N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
20	N-シクロプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	

【表１－４】

21	N-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
22	N-(シクロプロピルメチル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
23	2-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
24	2-メチル-N-(4-メチルシクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
25	N-(4-イソプロピルシクロヘキシル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
26	N-(4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
27	2-メチル-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	
28	2-メチル-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン	

【０１８３】

用途、製剤化および投与：

薬学的に許容できる組成物

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物が提供される。

別の実施態様によれば、本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容で来る誘導体と、薬学的に許容できる担体、アジュバントまたはビヒクルと、を含む組成物を提供する。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体、アジュバントまたはビヒクルと、を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。いくつ

かの実施形態において、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できるアジュバントと、を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容できるビヒクルと、を含む医薬組成物が提供される。

【０１８４】

本開示の組成物中の化合物の量は、生物学的試料中または患者において、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体を測定可能に阻害するのに有効である量である。特定の実施態様において、本開示の組成物中の化合物の量は、生物学的試料中または患者において、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体を測定可能に阻害するのに有効である量である。特定の実施態様において、本開示の組成物は、そのような組成物を必要とする患者への投与用に製剤化される。いくつかの実施態様において、本開示の組成物は、患者への経口投与用に製剤化される。

【０１８５】

本明細書で使用される用語「患者」とは、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【０１８６】

用語「薬学的に許容できる担体、アジュバントまたはビヒクル」とは、それが製剤化される化合物の薬理学的活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを意味する。本開示の組成物に使用され得る薬学的に許容できる担体、アジュバントまたはビヒクルとしては、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、例えばリン酸塩、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、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、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、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８７】

「薬学的に許容できる誘導体」とは、本開示の化合物の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体であって、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物またはその阻害活性代謝産物もしくはその残基を直接的または間接的に提供することができるものを意味する。

【０１８８】

本明細書で使用される用語「阻害活性代謝産物またはその残基」とは、代謝産物またはその残基がシトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の阻害剤でもあることを意味する。

【０１８９】

本開示の組成物は、経口投与、非経腸的投与、吸入スプレーによる投与、局所的投与、直腸投与、経鼻投与、頬側投与、膣側投与、または移植リザーバを介する投与により投与され得る。本明細書で使用される用語「非経腸」とは、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は経口、腹腔内または静脈内投与される。本開示の組成物の無菌注射可能な形態は、水性懸濁液または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、当該分野で公知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射調剤はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のように、非毒性の非経腸的に許容できる希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液または懸濁液であってもよい。採用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油が溶媒または懸濁媒体として慣例的に採用されている。

【０１９０】

この目的のためには、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の当たり障りのない固定油を採用することができる。オレイン酸やそのグリセリド誘導体のような脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油のような薬学的に許容できる天然油、特にポリオキシエチル化されたものと同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えばカルボキシメチルセルロース、またはエマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容できる剤形の製剤化に一般的に使用される同様の分散剤を含み得る。製剤化の目的には、他の一般的に使用される界面活性剤、例えば、ツイーン、スパン(Span)および他の乳化剤または、薬学的に許容できる固体、液体または他の剤形の製造に一般的に使用される生物学的利用能増強剤も使用され得る。

【０１９１】

本開示の薬学的に許容できる組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含むがこれらに限定されない、任意の経口的に許容できる剤形で経口投与され得る。経口用の錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も一般的に添加される。カプセルの形態で経口投与する場合、有用な希釈剤としてはラクトースや乾燥トウモロコシデンプンがある。経口投与のために水性懸濁液が必要な場合、活性成分は乳化剤や懸濁剤と併用される。所望により、特定の甘味剤、香味剤または着色剤を加えることもできる。

【０１９２】

あるいは、本開示の薬学的に許容できる組成物は、直腸投与用の坐薬の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して薬剤を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製され得る。このような材料としては、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールがある。

【０１９３】

本開示の薬学的に許容できる組成物はまた、特に、処置対象が、眼、皮膚または下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合、局所投与され得る。適当な局所製剤は、これらの領域または器官の各々に対して容易に調製される。

【０１９４】

下部腸管への局所適用は、直腸坐薬製剤(上記参照)または適当な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチも使用できる。

【０１９５】

局所適用の場合、提供される薬学的に許容できる組成物は、1つまたはそれ以上の担体に懸濁または溶解された活性成分を含む適当な軟膏に製剤化され得る。本開示の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、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、乳化ワックスおよび水があるが、これらに限定されない。あるいは、提供される薬学的に許容できる組成物は、1つまたはそれ以上の薬学的に許容できる担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する適当なローションまたはクリームに製剤化され得る。適当な担体としては、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および水が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、化合物は、例えば液体である場合に、局所投与のために純粋な形態で適用され得る。しかしながら、一般的には、活性剤を組成物または製剤として、例えば、固体、液体、ゲルなどであってもよい皮膚科学的に許容できる担体と組み合わせて皮膚に投与することが望ましいであろう。例えば、適当な固体担体としては、タルク、クレー(clay)、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの微細に分割された固体がある。適当な液体担体としては、水、ジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)、アルコール、グリコールまたは水-アルコール/グリコールブレンドがあり、これらにより、場合により、非毒性の界面活性剤の助けを借りて、化合物を有効なレベルで溶解または分散させることができる。香料や追加の抗菌剤のようなアジュバントは、所定の用途に特性を最適化するために添加することができる。得られた液体組成物は、吸収パッドから適

用したり、バンデージやその他のドレッシング材に含浸させたり、ポンプ式またはエアゾール式噴霧器を用いて患部に噴霧したりすることができる。合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、改質セルロースまたは改質鉱物質などの増粘剤を液体担体とともに使用して、使用者の皮膚に直接適用するための展着可能なペースト、ゲル、軟膏、石鹸などを形成することもできる。

【０１９６】

眼科用途の場合、提供される薬学的に許容できる組成物は、等張でpH調整された無菌食塩水中の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張でpH調整された無菌生理食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムのような防腐剤を含むかまたは含まないかのいずれかで製剤化され得る。あるいは、眼科用途の場合、薬学的に許容できる組成物は、ワセリンなどの軟膏に製剤化され得る。

【０１９７】

本開示の薬学的に許容できる組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、医薬製剤の技術分野において周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の適当な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フッ化炭素および／または他の従来の可溶化剤または分散剤を用いて、食塩水中の溶液として調製され得る。

【０１９８】

最も好ましくは、本開示の薬学的に許容できる組成物は、経口投与用に製剤化される。そのような製剤は、食物とともに投与されてもよく、食物なしで投与されてもよい。いくつかの実施態様において、本開示の薬学的に許容できる組成物は、食物なしで投与される。他の実施態様において、本開示の薬学的に許容できる組成物は、食物とともに投与される。

【０１９９】

単一の剤形の組成物を製造するために担体材料と組み合わされ得る本開示の化合物の量は、処置される宿主や特定の投与様式に応じて変化する。好ましくは、提供される組成物は、0.01～100mg/kg体重/日の阻害剤の用量が、これらの組成物を受ける患者に投与され得るように製剤化されるべきである。いくつかの実施態様において、適当な用量は、約0.5～約100mg/kg、例えば約10～約75mg/kg体重/日、例えば1日当たりレシピエントの体重1kg当たり3～約50mg、好ましくは6～90mg/kg/日の範囲、最も好ましくは15～60mg/kg/日の範囲である。化合物は、好都合には単位剤形に製剤化され、例えば、単位剤形当たり5～1000mg、好都合には10～750mg、最も好都合には50～500mgの活性成分を含有するように製剤化される。一実施態様において、本発明は、このような単位剤形に製剤化される、本発明の化合物を含む組成物を提供する。

【０２００】

本明細書に記載の化合物は、好都合に、例えば、単位剤形あたり5～1000mg／m^2、好都合には10～750mg／m^2、最も好都合には50～500mg／m^2の活性成分を含む単位剤形で投与することができる。所望の用量は、好都合には、単回用量で提示され得るか、または適切な間隔で投与される分割用量として、例えば、1日当たり2回、3回、4回またはそれ以上の副用量として提示され得る。副用量自体は、例えば、多数の離散的な緩い間隔の投与にさらに分割することができる。

【０２０１】

望ましい投与は、単回用量で、または適切な間隔で投与される分割用量として、例えば、1日当たり2回、3回、4回またはそれ以上のサブ用量として、好都合に行うことができる。サブ用量自体は、例えば、吹き入れ器(insufflator)からの複数回の吸入や、眼への複数回の滴下などのように、多数の別々の緩やかな間隔での投与にさらに分割され得る。

【０２０２】

任意の特定の患者に対する特定の投与量および治療レジメンは、採用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、および治療医の判断、および処置される特定の疾患の重症度を含む、様々な要

因に依存することも理解されるべきである。組成物中の本開示の化合物の量も、組成物中の特定の化合物に依存する。

【０２０３】

化合物および薬学的に許容できる組成物の用途

本明細書に記載の化合物および組成物は、一般に、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の阻害に有用である。

【０２０４】

シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の阻害剤として本開示で利用される化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞株でアッセイされ得る。インビトロアッセイには、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の阻害を決定するアッセイが含まれる。代替のインビトロアッセイでは、阻害剤がシトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体に結合する能力を定量する。シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の阻害剤として本開示で利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に記載されている。

【０２０５】

本明細書で使用される任意の疾患または障害の「処置(treatment)」、「処置する(treat)」または「処置する(treating)」という用語は、いくつかの実施態様において、疾患または障害を改善すること(すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1つの発生を阻止または軽減すること)を意味する。別の実施態様において、「処置する(treating)」、「処置する(treat)」または「処置(treatment)」は、対象が識別できない可能性のある少なくとも1つの身体的パラメータを改善することを意味する。さらに別の実施態様において、「処置(treatment)」、「処置する(treat)」または「処置する(treating)」は、物理的(例えば、識別できる症状の安定化)、生理学的(例えば、物理的パラメータの安定化)、またはその両方のいずれかで、疾患または障害を調節することを意味する。さらに別の実施態様において、「処置(treatment)」、「処置する(treat)」または「処置する(treating)」とは、疾患または障害の発症を遅らせることを意味する。

【０２０６】

提供される化合物は、シトクロムBDオキシダーゼまたはその変異体の阻害剤であり、したがって、シトクロムBDオキシダーゼの活性の調節に関連する様々な疾患、障害、または状態の処置に有用である。したがって、特定の実施態様において、本開示は、低ヘプシジン障害、疾患および／または状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本開示の化合物またはその薬学的に許容できる組成物を投与する工程を含む、方法を提供する。

【０２０７】

いくつかの実施態様において、本開示は、哺乳動物において感染症を処置する方法であって、感染症を有する哺乳動物に、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。哺乳動物としては、霊長類、ヒト、齧歯類、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ヤギ、ウシなどがある。

【０２０８】

特定の理論に拘束されることを望むものではないが、シトクロムBDオキシダーゼの阻害は、マイコバクテリアの死滅につながることが見出されている。従って、いくつかの実施態様において、本開示は、対象におけるマイコバクテリア感染症のための方法であって、本明細書に記載され提供される1つまたはそれ以上の化合物またはその薬学的に許容できる塩を該対象に投与することを含む方法を提供する。

【０２０９】

いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供さる1つまたはそれ以上の化合物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される化合物の薬学的に許容できる塩を該対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの

実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される2つまたはそれ以上の化合物の薬学的に許容できる塩を該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０２１０】

いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される1つまたはそれ以上の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される1つまたはそれ以上の化合物を含む医薬組成物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される化合物を含む医薬組成物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される2つまたはそれ以上の化合物を含む医薬組成物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０２１１】

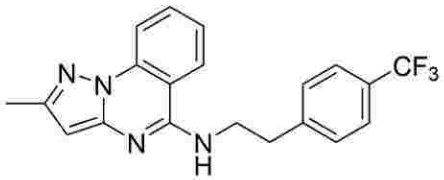
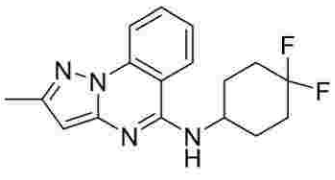
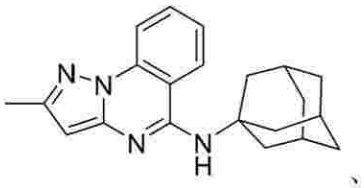
いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される化合物の薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される2つまたはそれ以上の化合物の薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０２１２】

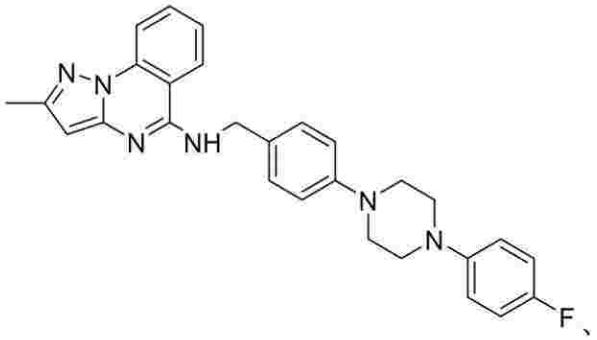
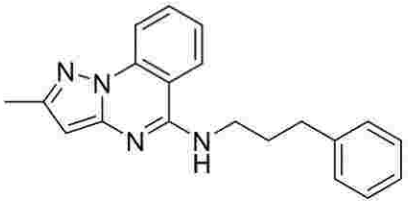
いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、式：

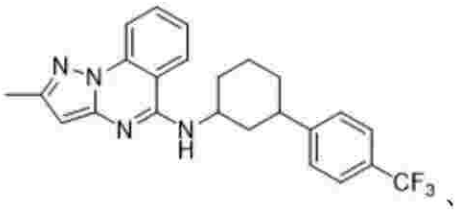
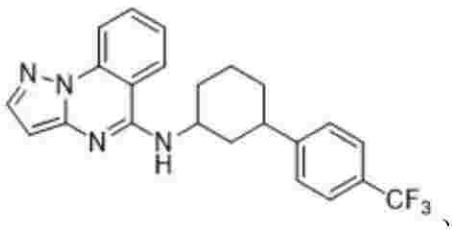
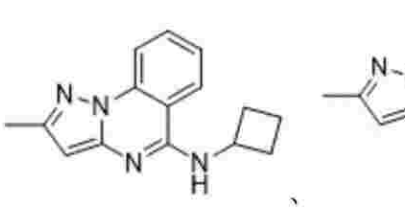
【化８８】


、

、

、

、

、

、

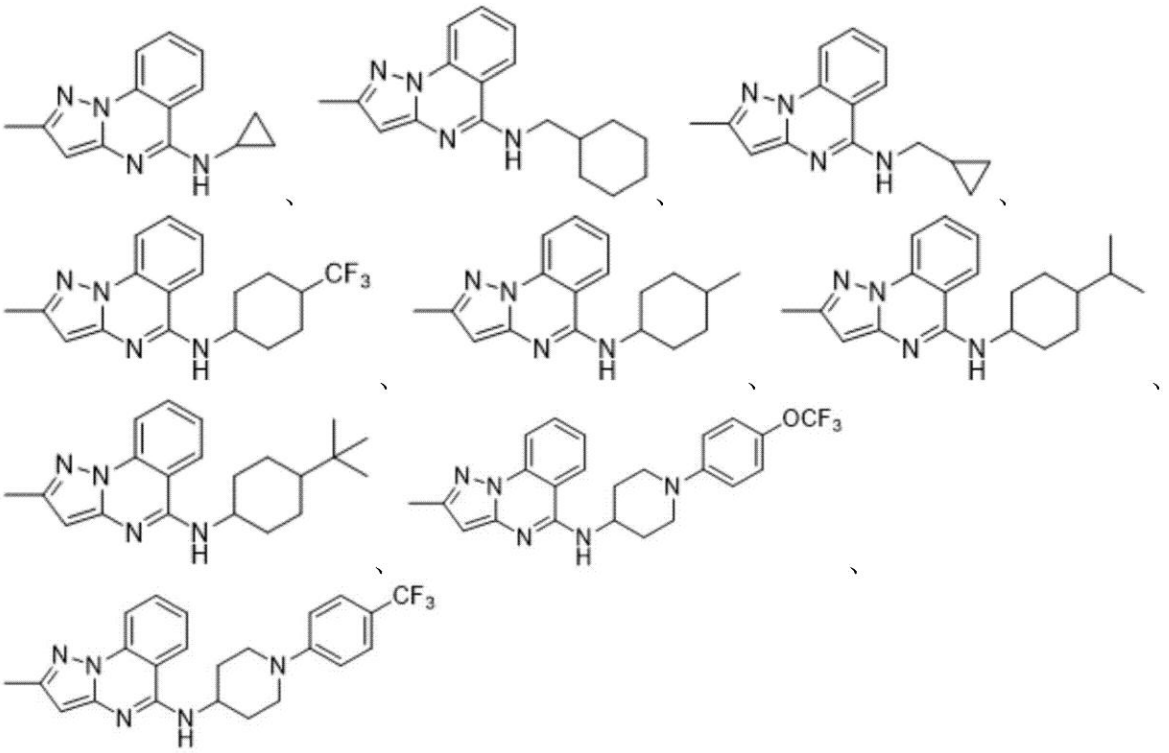

、

または

、

、

、

、

40

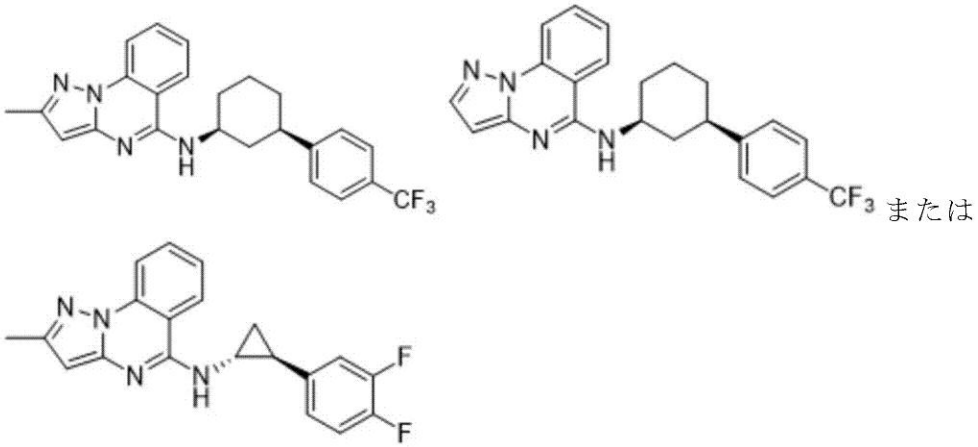
50

【化８９】



を有する化合物または薬学的に許容できる塩、またはそれらの医薬組成物を、該対象に投与するとこを含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、式：

【化９０】



または

を有する化合物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０２１３】

いくつかの実施態様において、本開示は、本明細書に記載のマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載・提供される化合物またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を対象に投与することを含み、ここで、該化合物は、治療有効量で存在する、方法を提供する。

【０２１４】

いくつかの実施態様において、本開示は、本明細書に記載のマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、マイコバクテリアにおける酸化的リン酸化過程の阻害剤を投与することをさらに含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、前記マイコバクテリアにおける酸化的リン酸化過程の阻害剤は、QcrB阻害剤である。いくつかの実施態様

において、前記QcrB阻害剤は、イミダゾピリジン類である。いくつかの実施態様において、前記QcrB阻害剤は、Q203またはクロファジミンなどである。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物と本明細2記載の阻害剤とが相乗効果を示す。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、相乗的治療有効量で投与される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の阻害剤またはその薬学的に許容できる塩は、相乗的治療有効量で投与され得る。

【０２１５】

いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、本明細書に記載の医薬組成物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、前記化合物またはその薬学的に許容できる塩は、治療有効量で存在する。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物と本明細書に記載の阻害剤とが相乗効果を示す。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、相乗的な治療有効量で投与される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の阻害剤またはその薬学的に許容できる塩は、相乗的な治療有効量で投与される。

【０２１６】

いくつかの実施態様において、本開示は、本明細書に記載され提供される対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、前記マイコバクテリア感染症は、マイコバクテリウム・ツベルクローシス・コンプレックス(Mycobacterium tuberculosis complex)由来の細菌によって引き起こされるものである、方法を提供する。

【０２１７】

いくつかの実施態様において、本開示は、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、前記マイコバクテリア感染症は、非結核マイコバクテリア(NTM)、例えば、マイコバクテリウム・アブセッシス・コンプレックス(Mycobacterium abscessus complex)またはマイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス(Mycobacterium avium complex)に属すものによって引き起こされるものである、方法を提供する。

【０２１８】

いくつかの実施態様において、本開示は、本明細書に記載・提供される、対象においてマイコバクテリア感染症を処置する方法であって、該対象は、それを必要とするものである、方法を提供する。

【０２１９】

本実施態様は、説明のために特定の具的的な実施態様に関連して説明されてきたが、本実施態様はこれに限定されない。従って、記載されている実施態様の様々な特徴の様々な変更、適合、および組み合わせは、特許請求の範囲に規定されるように、現在請求される主題の範囲から逸脱することなく実施され得る。さらに、以下の実施例は、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法を例示するものであるが、限定するものではない。当業者に公知の他の適切な改変および適応は、以下の実施態様の範囲内である。あらゆる雑誌記事、特許出願、発行済み特許、または他の引用文献は、引用によりその全体が包含される。

【実施例】

【０２２０】

合成

本開示の化合物(その塩を含む)は、公知の有機合成技術を用いて調製することができ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【０２２１】

本開示の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る適当な溶媒中で実施され得る。適当な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凝固温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度において、出発物質(反応物)、中間体、または生成物と実質的に非反応性であるものであり得る。ある反応は、1つの溶媒

または1つを超える溶媒の混合溶媒中で実施することができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適した溶媒を当業者が選択することができる。

【０２２２】

本開示の化合物の調製は、種々の化学基の保護および脱保護を含み得る。保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定できる。保護基の化学は、例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)(その全体が引用により本明細書に包含される)に記載されている。

【０２２３】

反応は、当該技術分野で知られている任意の適当な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物形成は、スペクトル手段、例えば、核磁気共鳴スペクトロスコピー(例えば、^{1}H NMRまたは^{13}C NMR)、赤外スペクトロスコピー、分光光度法(例えば、UV可視)またはマススペクトロメトリー、またはクロマトグラフィー、例えば高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)もしくは薄層クロマトグラフィー、または液体クロマトグラフィー-マススペクトロメトリー(「LC-MS」)によってモニターすることができる。

【０２２４】

特に断らない限り、ワークアップには、反応混合物を括弧内に示した有機相と水相の間で分配し、層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸留することが含まれる。精製は、特に言及しない限り、シリカゲルクロマトグラフィー技術による精製を含み、一般に、移動相として適当な極性の酢酸エチル／石油エーテル混合物を使用する。

【０２２５】

本開示の化合物は、文献で公知の多数の調製反応を用いて調製することができる。以下のスキームは、本明細書で提供される化合物の調製に関連して一般的な指針を提供する。当業者であれば、種々の化合物を調製するために、有機化学の一般的な知識を用いて、スキームに示される調製法を変更または最適化できることを理解するであろう。化合物を調製するための例示的な合成法は、以下のスキームに記載されている。

【０２２６】

一般的なスキーム

一般的なスキームそれぞれで使用される一般的な合成方法は以下の通りであり、指定された一般的なスキームを使用して合成された化合物の図解を含む。本明細書に記載の特定の条件および試薬はいずれも、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきものではなく、例示のみを目的として提供されるものである。

【０２２７】

以下の略語はそれぞれ以下の定義を指す：

【０２２８】

本明細書で使用される「環境温度」、「室温」および「r.t.」という表現は、当技術分野で理解されるものであり、一般に、例えば、反応が実施される部屋の温度程度の温度、例えば、約20℃～約30℃の温度を意味する。

【０２２９】

ACN-アセトニトリル;br-ブロード;℃-摂氏度;$CHCl_3$-クロロホルム;CD_3OD-重水素化メタノール;DMSO-d^6-重水素化ジメチルスルホキシド;DCM-ジクロロメタン;DIPEA-ジイソプロピルエチルアミン;DMF-N,N-ジメチルホルムアミド;d-二重線;dd-二重線の二重線;EDC.HCl-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド;mg-ミリグラム;g-グラム;h:時間;^{1}H-プロトン;HCl-塩酸;HPLC-高速液体クロマトグラフィー;H_2-水素;HOBt-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール;K_2CO_3-炭酸カリウム;LCMS-液体クロマトグラフィー-質量分析;$LiOH.H_2O$-水酸化リチウム一水和物;M-モル濃度;MHz-メガヘルツ(周波数);MeOH-メタノール;mL-ミリリットル;min-分;mol-モル;M^+-分子イオン;M-多重線;N_2-窒素;NH_3-アンモニア;NBS-N-ブロモスクシンイミド;NCS-N-クロロスクシンイミド;NMR-核磁気共鳴;NaOH-水酸化ナトリウム;RT-室温;s:一重線;t

-三重線;TLC-薄層クロマトグラフィー;TFA-トリフルオロ酢酸;TEA-トリエチルアミン;THF-テトラヒドロフラン;%-パーセンテージ;μ-ミクロン;およびδ-デルタ;Zn-亜鉛;mmol-ミリモル。

【０２３０】

本開示の化合物についての分析は、言及しない限り、当業者に周知の一般的な方法で実施した。特定の好ましい実施態様を参照して本開示を説明してきたが、他の実施態様は、本明細書の考察から当業者に明らかになるであろう。本開示は、本開示の化合物の分析を詳細に記載する以下の実施例を参照することによってさらに定義される。

【０２３１】

当業者であれば、本開示の範囲から逸脱することなく、材料および方法の両方に多くの変更を実施できることは明らかであろう。

【０２３２】

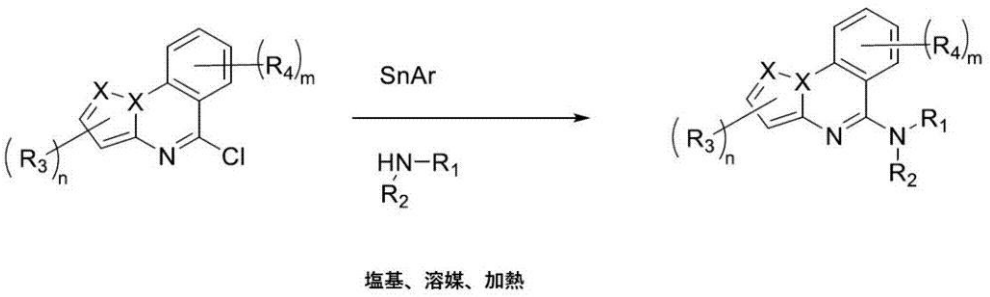
材料と方法

特に断らない限り、試薬はすべて市販のものを使用し、精製せずにそのまま使用した。利用したNMRスペクトロメーターは、400MHzの周波数で作動するBruker装置であった。

【０２３３】

一般スキーム1:方法A

【化９１】



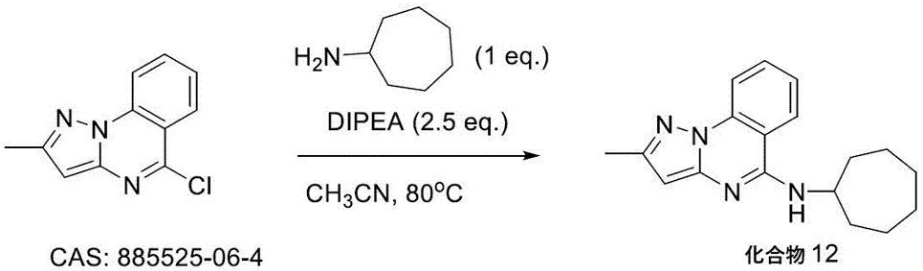
【０２３４】

一般スキーム1に示されているように、本明細書に記載の化合物は、対応するハロゲン化コア(例えば、5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン、CAS:885525-06-4)および所望のアミンと、適切な非求核塩基(トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム)および非求核溶媒(アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど)と、の古典的な求核性芳香族置換(SNAr)反応から調製することができる。変数は、本明細書で定義され提供されている通りである。

【０２３５】

実施例1:方法AによるN-シクロヘプチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン(化合物12)の合成

【化９２】



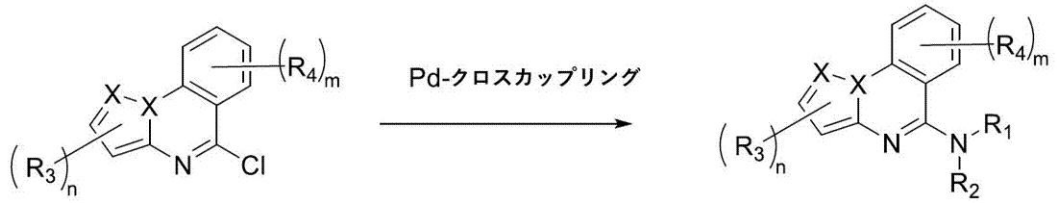
【０２３６】

5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン(CAS:885525-06-4、80mg、0.37mmol)、シクロヘプタンアミン(CAS:5452-35-7、42mg、0.37mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16mL、0.92mmol)を5mLアセトニトリル中で合わせた。反応物を80℃で24h加熱した。次に、反応物を冷却して、減圧下で濃縮した。得られた残渣をCH_2Cl_2に取り込み、2%酢酸水溶液(2x)、水および塩水で洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、有機溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、CH_2Cl_2:酢酸エチルで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-シクロヘプチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン(化合物12)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ8.30 (1H, dd, J = 8.4, 0.7 Hz), 7.72 (1H, ddd, J = 8.4, 7.3, 1.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.1, 0.6 Hz), 7.34 (1H, ddd, J = 8.4, 7.3, 1.2 Hz), 6.03 (1H, s), 5.29 (1H, bd, J = 7.5 Hz), 4.41 (1H, dquin, J = 7.7, 3.8 Hz), 2.45 (3H, s), 2.21 - 2.06 (2H, m), 1.75 - 1.58 (10H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl3) δ 152.5, 150.9, 146.9, 136.7, 132.7, 123.4, 122.1, 115.3, 111.2, 94.5, 51.3, 34.9, 28.3, 24.1, 14.6 Hz. HRMS (ESI-TOF,正モード) m/z ([M+1]); $C_{18}H_{22}N_4$として、計算値：295.192;実測値：295.196.

【0237】

一般スキーム2:方法B

【化93】



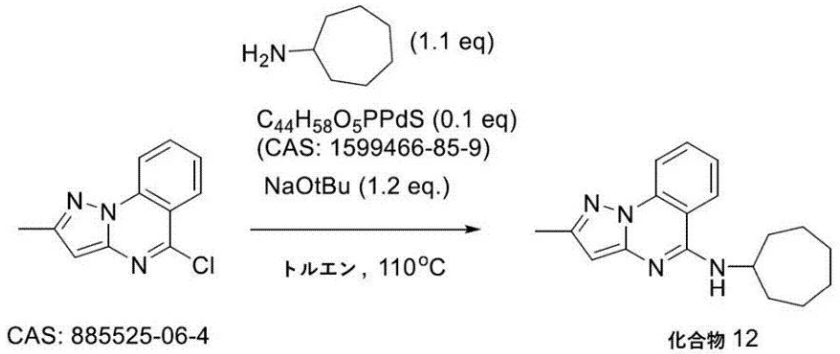
【0238】

本明細書に記載の化合物は、一般スキーム2に示されているように、パラジウムクロスカップリング反応、すなわちBuchwald-Hartwigアミノ化反応によって調製することができる。

【0239】

実施例2:方法BによるN-シクロヘプチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン(化合物12)の合成

【化94】



【0240】

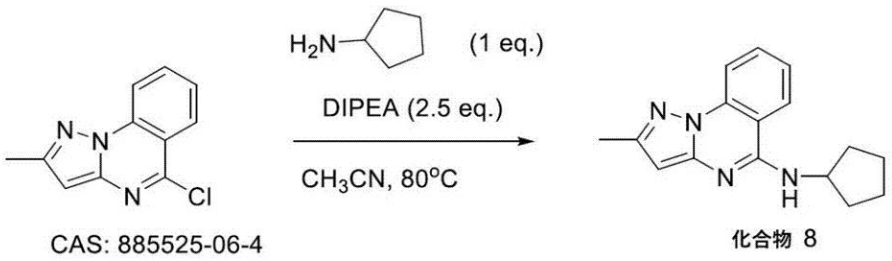
バイアル中で、メタンスルホナート-2'-メチルアミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル-パラダサイクル第4世代(CAS:1599466-85-9、15mg、0.017mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(34mg、0.36mmol)、5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン(CAS:885525-06-4、42mg、0.19mmol)およびシクロヘプタンアミン(CAS:5452-35-7、22mg、0197mmol)を無水トルエン(2mL)中で合わせて懸濁液を形成した。この懸

濁液をアルゴン脱気で5分間撹拌した。反応バイアルを密封し、110℃に48時間加熱した。その後、反応物を冷却し、セライトを通して濾過してパッドを形成させ、パッドをCH_2Cl_2(20mL)で洗浄した。濾液を2%酢酸水溶液(2x)、水および塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過された有機物を乾燥まで濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-シクロヘプチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン(化合物12)を得た。

【0241】

実施例3:N-シクロペンチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン(化合物8)の合成

【化95】



CAS: 885525-06-4　　化合物 8

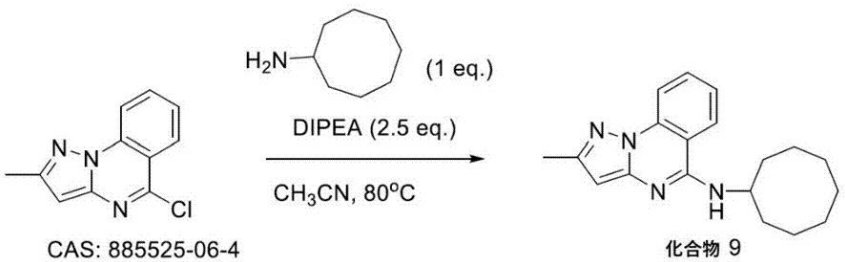
【0242】

5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン(CAS:885525-06-4、55mg、0.25mmol)、シクロペンチルアミン(22mg、0.25mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11mL、0.63mmol)を5mLアセトニトリル中で合わせた。反応物を80℃で24h加熱した。次に、反応物を冷却させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をCH_2Cl_2に取り込み、2%酢酸水溶液(2x)、水および塩水で洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、有機溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、CH_2Cl_2:酢酸エチルで溶出させるシリカゲル フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-シクロペンチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン(ND-14445)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.30 (1H, dd, J = 8.4, 0.6 Hz), 7.72 (1H, ddd, J = 8.4, 7.3, 1.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 7.34 (1H, ddd, J =8.3, 7.3, 1.1 Hz), 6.05 (1H, s), 5.31 (1H, bd, J = 6.1 Hz), 4.59 (1H, dquin, J = 6.9, 6.9 Hz), 2.46 (3 H, s), 2.28 - 2.17 (2H, m), 1.85 - 1.66 (4H, m), 1.61 - 1.50 (2H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl3) δ 152.5, 151.7, 146.9, 136.6, 132.7, 123.4, 122.2, 115.3, 111.1, 94.6, 52.7, 33.4, 23.9, 14.6 Hz. HRMS (ESI-TOF,正モード) m/z ([M+1]); $C_{16}H_{19}N_4$として、計算値：267.161;実測値267.160.

【0243】

実施例4:N-シクロオクチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン(化合物9)の合成

【化96】



CAS: 885525-06-4　　化合物 9

【0244】

5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン(CAS:885525-06-4、55mg、0.25

mmol)、シクロオクチルアミン(32mg、0.25mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11mL、0.63mmol)を5mLアセトニトリル中で合わせた。反応物を80℃で24h加熱した。次に、反応物を冷却させ、減圧下で濃縮さた。得られた残渣をCH_2Cl_2に取り込み、2%酢酸水溶液(2x)、水および塩水で洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、有機溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、CH_2Cl_2:酢酸エチルで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-シクロオクチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-アミン(ND-14446)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.29 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 7.72 (1H, ddd, J = 8.4, 7.3, 1.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.34 (1H, ddd, J = 8.3, 7.3, 1.1 Hz), 6.03 (1H, s), 5.29 (1H, bd, J = 7.5 Hz), 4.49 - 4.38 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.09 - 1.98 (2H, m), 1.84 - 1.54 (12H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl3) δ 152.5, 150.9, 147.0, 136.7, 132.7, 123.4, 122.1, 115.3, 111.2, 94.5, 50.4, 31.9, 27.4, 25.5, 23.7, 14.6 Hz. HRMS (ESI-TOF,正モード) m/z ([M+1]); $C_{19}H_{24}N_4$として、計算値：309.208;実測値：309.213.

【０２４５】

生物学的アッセイ

本明細書に記載・提供される化合物を、マイコバクテリウム・アブセッシス(Mycobacterium abscessus)におけるシトクロムBDオキシダーゼを阻害する可能性について評価し、M.アブセッシス(M. abscessus)ATCC 19977T野生型(WT)およびcyt-bcc:aa3発現欠損型(ΔqcrCAB)を、薬剤の2倍用量反応(40μMから開始)で処理した。ATPレベルは市販のキットを用いて6～15時間インキュベーション後に測定した。酸化的リン酸化(したがってATPレベル)を阻害するためにbdオキシダーゼ(BDO)を特異的に標的とする化合物は、ΔqcrCAB変異株でのみ活性を示すと予想される。

【０２４６】

マイコバクテリウム・アブセッシス(Mycobacterium abscessus)における本明細書に記載・提供される試験化合物の効力を表2に示す。M.アブセッシス(M. abscessus)ATCC 19977T野生型(WT)およびcyt-bcc:aa_3(ΔqcrCAB)発現欠損型を、薬剤の二倍用量反応(40μMから開始)で処理した。ATPレベルは市販キットを用いて6時間～15時間のインキュベーション後に測定した。酸化的リン酸化(ATPレベル)を阻害するためにBDOを特異的に標的とする化合物は、ΔqcrCAB変異株においてのみ活性であると予想される。

【０２４７】

【表２】

表2

化合物	ATP IC50 (μm)	
	ΔqcrCAB	WT
14	>40	>40
1	12.1	>40
2	>40	>40
3	20	>40
4	9.73	>40
5	6.89	>40
6	>40	>40
7	>40	>40
8	15.3	>40
9	25.9	>40
12	17.4	>40
15A	6.6	>40
16A	32.8	>40
17	3.2	>40
18	9.7	>40
19A	18.7	>40
21	12.1	>40
22	19.6	>40
23	9	>40
24	9.2	>40
25	2.6	>40
26	4.4	>40

【０２４８】

図1に示すように、化合物12はクロファジミンと相乗作用してM.アブセッシス(M. abscessus)を殺すことが実証された。この結果は、クロファジミンが化合物12の存在下で殺菌的であるが、クロファジミンは単独で試験した場合に静菌的であるという点で予想外であり、驚くべきものである。したがって、BDO阻害剤とクロファジミンの組み合わせはマイコバクテリア感染症の処置に有効であると期待される。

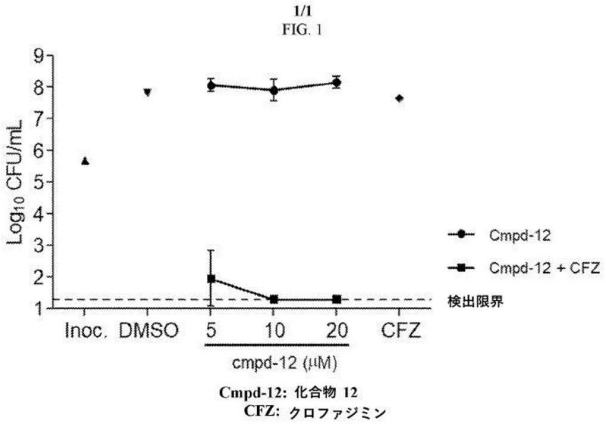
【０２４９】

NRF-NRFI 06-2020-0004:National Research Foundation (NRF) SingaporeのInvestigatorship Programにより承認された。

【０２５０】

本開示の多くの実施態様が記載されているが、本開示の化合物および方法を利用する他の実施態様を提供するために、基本的な実施例が変更され得ることは明らかである。したがって、本開示の範囲は、例として示された特定の実施態様によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されるであろう。

【図面】
【図１】



Cmpd-12: 化合物 12
CFZ: クロファジミン

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/66571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/519; C07D 487/04; C07D 519/00 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. A61K 31/519; C07D 487/04; C07D 519/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y --- A	(National Center for Biotechnology Information) "N-cyclohexyl-2-methylpyrazolo[1,5-a] quinazolin-5-amine: PUBCHEM CID 8853004" Pubchem entry (online), pages 1-10, 30 July 2006; Retrieved on 10 August 2023 from the Internet: [URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8853004]; page 2, see 2D structure	1-11, 38 --- 40, 47 --- 65
X	(National Center for Biotechnology Information) "N-(cyclobutylmethyl)-2-methylpyrazolo [1,5-a]quinazolin-5-amine: PUBCHEM CID 47184811" Pubchem entry (online), pages 1-10, 26 November 2010; Retrieved on 11 August 2023 from the Internet: [URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/47184811]; page 2, see 2D structure	1-8, 10, 12-14
X — A	(National Center for Biotechnology Information) "N-ethyl-2-methylpyrazolo[1,5-a] quinazolin-5-amine: PUBCHEM CID 8831990" Pubchem entry (online), pages 1-11, 30 July 2006; Retrieved on 10 August 2023 from the Internet: [URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8831990]; page 2, see 2D structure	10-11, 36 --- 37
X	(National Center for Biotechnology Information) "2-methyl-N-phenylpyrazolo[1,5-a] quinazolin-5-amine: PUBCHEM CID 8893822" Pubchem entry (online), pages 1-11, 30 July 2006; Retrieved on 10 August 2023 from the Internet: [URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8893822]; page 2, see 2D structure	10, 33-35
Y	CN 113354651 A 07 September 2021; abstract; claims 7-9; paragraph [0276]	40, 47
Y	US 2009/0069301 A1 (MILBURN, M et al.) 12 March 2009; paragraphs [0199], [0204], [0264]-[0266]	47

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 August 2023 (14.08.2023)	OCT 10 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/66571

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	(National Center for Biotechnology Information) "2-methyl-N-(3-phenylpropyl)pyrazolo [1,5-a]quinazolin-5-amine: PUBCHEM CID 8850820" Pubchem entry (online), pages 1-11, 30 July 2006; Retrieved on 10 August 2023 from the Internet: [URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8850820]; page 2, see 2D structure	37
A	(National Center for Biotechnology Information) "N'-methyl-N-(2-methylpyrazolo[1,5-a] quinazolin-5-yl)-N'-(2,2,2-trifluoroethyl)propane-1,3-diamine: PUBCHEM CID 55828415" Pubchem entry (online), pages 1-12, 25 January 2012; Retrieved on 11 August 2023 from the Internet: [URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/55828415]; page 2, see 2D structure	37
A	(National Center for Biotechnology Information) "2-methyl-N-[(1S,3R)-3-(trifluoromethyl) cyclohexyl]pyrazolo[1,5-a]quinazolin-5-amine: PUBCHEM CID 97069695" Pubchem entry (online), pages 1-11, 11 December 2015; Retrieved on 11 August 2023 from the Internet: [URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/97069695]; page 2, see 2D structure	65
A	(National Center for Biotechnology Information) "2-methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)pyrazolo[1,5-a]quinazolin-5-amine: PUBCHEM CID 16274885" Pubchem entry (online), pages 1-11, 30 July 2007; Retrieved on 11 August 2023 from the Internet: [URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16274885]; page 2, see 2D structure	65
A	WO 2018/084809 A1 (NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY et al.) 11 May 2018; entire document	47

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/66571

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 15-32, 39, 41-46, 48-64
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/498(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/4545(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/498		
		Ａ６１Ｋ	31/4545		

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

３１

(71)出願人　504161939
ナンヤン・テクノロジカル・ユニバーシティー
シンガポール国、シンガポール　６３９７９８、ナンヤン・アベニュー　５０
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(74)代理人　100103230
弁理士　高山 裕貢
(72)発明者　ミラー，マービン ジェイ
アメリカ合衆国４６６３５インディアナ州サウス・ベンド、タリー・ホウ・ドライブ・イースト１７８５５
(72)発明者　モラスキ，ギャレット シー
アメリカ合衆国５９７１５モンタナ州ボーズマン、フランクリン・ヒルズ・ドライブ１２２
(72)発明者　ペス，ケビン
シンガポール６３９７９８シンガポール、ナンヤン・アベニュー５０、ナンヤン・テクノロジカル・ユニバーシティ内
(72)発明者　ケイ，サシテラパニー
シンガポール６３９７９８シンガポール、ナンヤン・アベニュー５０、ナンヤン・テクノロジカル・ユニバーシティ内

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 MA02 NA05 ZB351 ZB352 ZC751
4C086　AA01 AA02 AA03 BC51 CB05 CB06 MA01 MA02 MA04 NA05
NA14 ZB35 ZC75