

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5934787号
(P5934787)

(45) 発行日 平成28年6月15日 (2016. 6. 15)

(24) 登録日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 265/22 (2006.01)	C O 7 D 265/22 C S P
C07D 413/06 (2006.01)	C O 7 D 413/06
A61K 31/536 (2006.01)	A 6 1 K 31/536
A61P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
A61P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04

請求項の数 13 (全 274 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-510414 (P2014-510414)
(86) (22) 出願日	平成24年5月8日 (2012. 5. 8)
(65) 公表番号	特表2014-517833 (P2014-517833A)
(43) 公表日	平成26年7月24日 (2014. 7. 24)
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/036976
(87) 国際公開番号	W02012/154760
(87) 国際公開日	平成24年11月15日 (2012. 11. 15)
審査請求日	平成27年5月7日 (2015. 5. 7)
(31) 優先権主張番号	61/484, 500
(32) 優先日	平成23年5月10日 (2011. 5. 10)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/503, 543
(32) 優先日	平成23年6月30日 (2011. 6. 30)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500029420 ギリアード サイエンス、 インコー ポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスター シティ, レイクサイ ド ドライブ 333
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	コーキー, ブリトン ケネス アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 62, レッドウッド シティ, ハリソ ン アベニュー 243

最終頁に続く

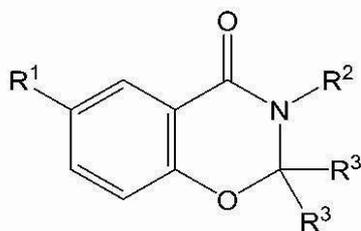
(54) 【発明の名称】 イオンチャネルモジュレーターとしての縮合複素環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式:

【化 3 6 5】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体であって、式中:

R¹は、C₃-₆シクロアルキル、C₃-₆シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり;

ここで該C₃-₆シクロアルキル、C₃-₆シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)

$-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここで該 C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_1-4 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_1-6$ アルキレン- R^6 、 $-C_2-6$ アルケニレン- R^6 、 $-C_2-6$ アルキニレン- R^6 、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_1-6$ アルキレン- R^6 、 $-C_1-6$ アルキレン- $L-R^6$ または $-C_1-6$ アルキレン- $L-C_1-6$ アルキレン- R^6 であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{20}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{20}-$ 、 $-C(O)NR^{20}-$ または $-NR^{20}C(O)-$ であり；

各 R^3 は独立して、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで該 C_1-6 アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここで該 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_1-6 アルキル、アラルキル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここで該 C_1-6 アルキル、アラルキル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されているか；

または2個の R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_3-6 シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し得；

R^6 は、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで該 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して C_1-6 アルキル、 C_2-4 アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここで該 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここで該 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立して C_1-6 アルキル、ハロ、アリール、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；そして

ここで該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、アラルキル、 $-N(R^{26})(R^{28})$ 、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、アリール、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

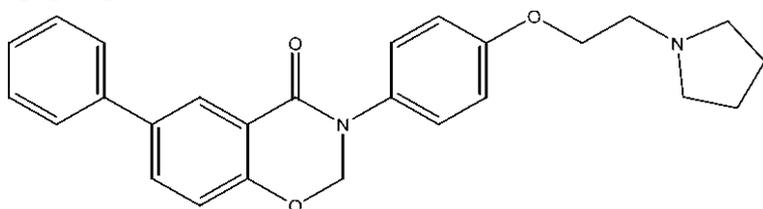
ここで該アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-CF_3$ 、アリールまたは $C_3 - 6$ シクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか；あるいは R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、該環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - 3$ アルコキシ、ヒドロキシメチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよび $C_3 - 6$ シクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

R^{26} および R^{28} は各々独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルケニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

ここで該 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $C_3 - 6$ シクロアルキルからなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る、

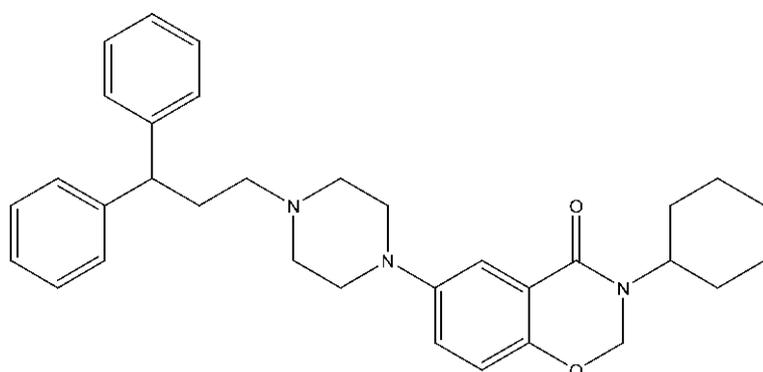
ただし、該化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体は、

【化1】



または

【化2】



またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体ではない、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項2】

R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_1 - 6$ アルキレン- R^6 、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_1 - 6$ アルキレン- R^6 または $-C_1 - 6$ アルキレン- $L-R^6$ であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{20}-$ または $-C(O)NR^{20}-$ であり；そして

R^6 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで該シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立し

10

20

30

40

50

て C_{1-6} アルキル、ハロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここで該 C_{1-6} アルキルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)-OR^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここで該ヘテロアリールは、1個、2個または3個の C_{1-6} アルキルで必要に応じてさらに置換されている、

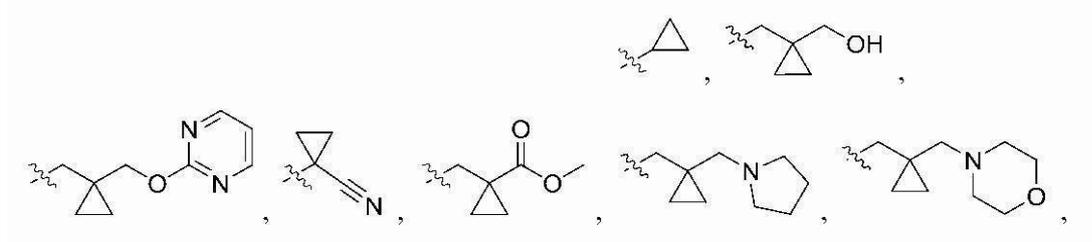
請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

10

【請求項3】

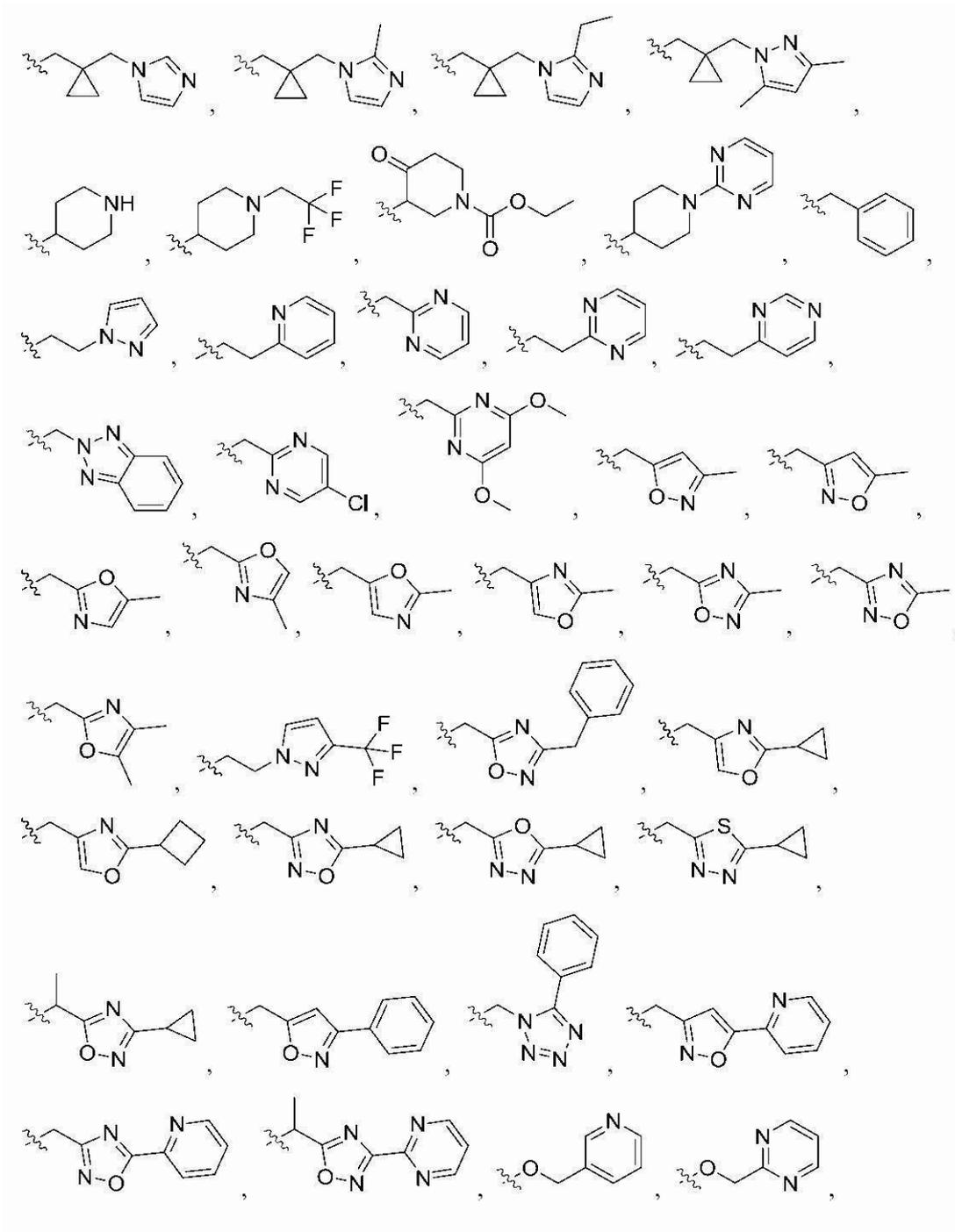
R^2 は

【化366】



20

【化 3 6 7】

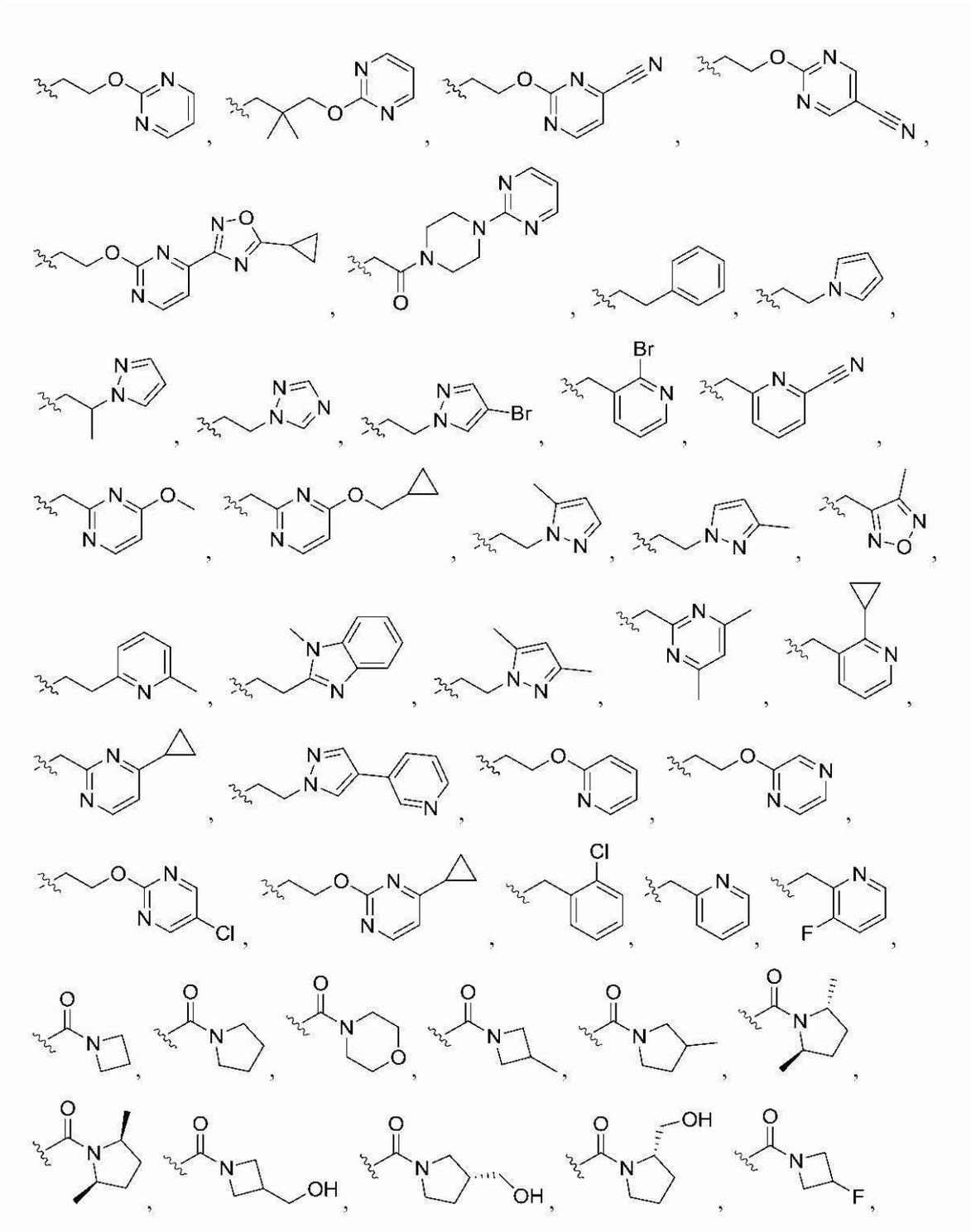


10

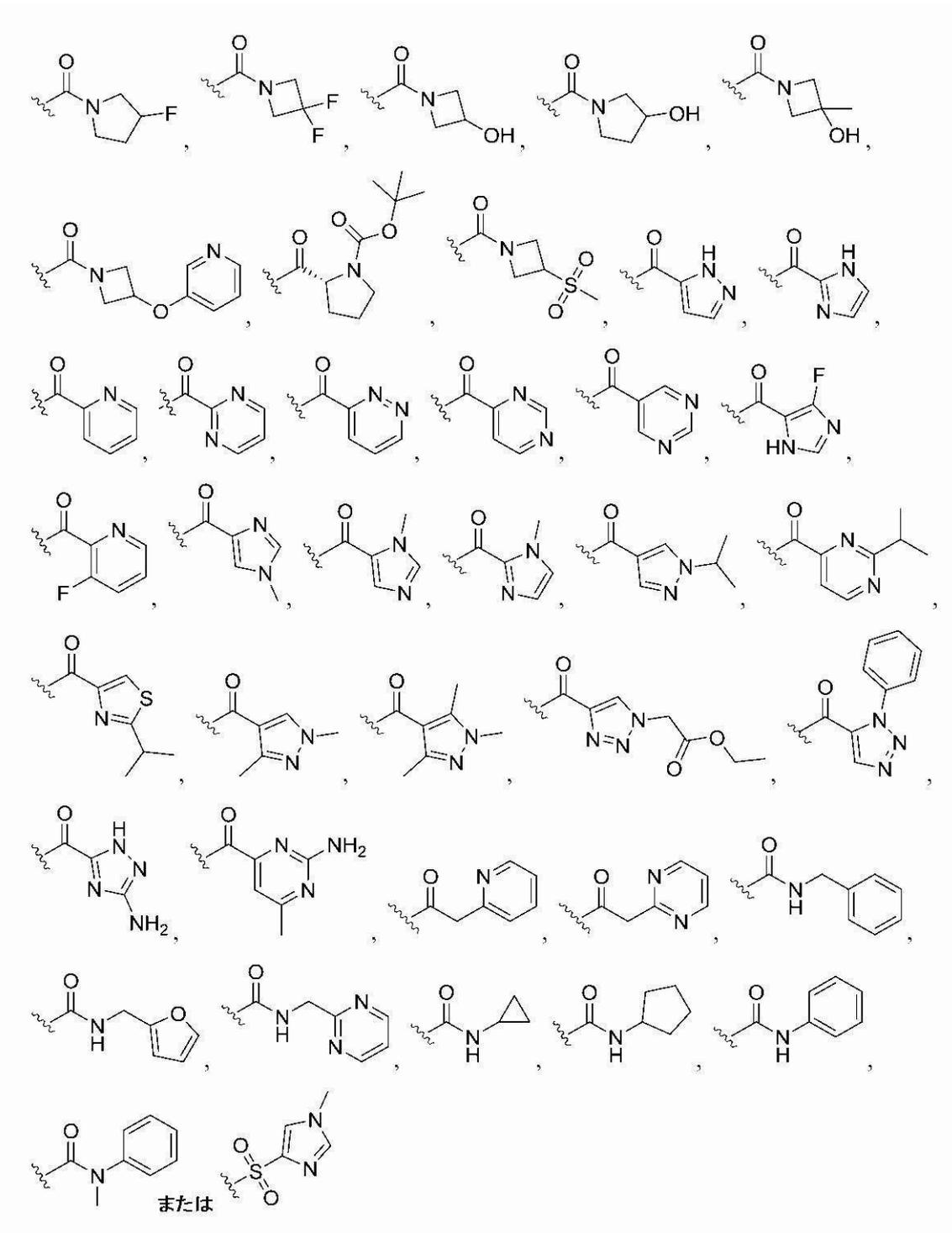
20

30

【化 3 6 8】



【化369】



10

20

30

40

である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項4】

R¹は、アリールまたはヘテロアリールであり；

ここで該アリールまたはヘテロアリールは、独立してハロ、-O-R²⁰、C₁-₄アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここで該C₁-₄アルキルまたはシクロアルキルは、独立してハロおよび-CNからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異

50

性体。

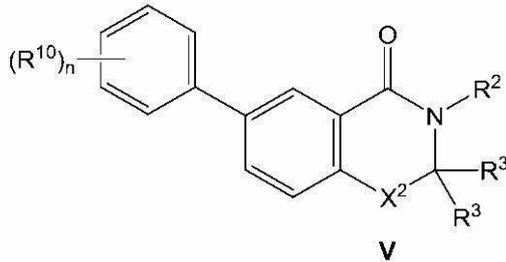
【請求項5】

R¹は、必要に応じてトリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されたアリールまたはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項6】

前記化合物は、式V:

【化371】



10

により表され、式Vにおいて、R²およびR³は、請求項1において定義されたとおりであり；

X²は、-O-であり；

20

nは、0、1、2または3であり；そして

R¹⁰は、ハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(O)₂-R²²、-S(O)₂-R²⁰、-S(O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁-₄アルキル、C₂-₄アルケニル、C₂-₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり；そして

ここで該C₁-₄アルキル、C₂-₄アルケニル、C₂-₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁-₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている、

30

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項7】

R²は、-C₁-₆アルキレン-R⁶であり；そして

R⁶は、アリールまたはヘテロアリールであり；

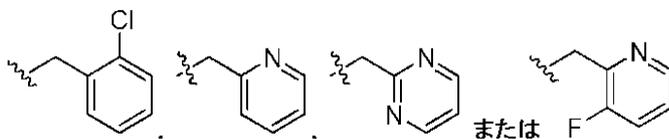
ここで該アリールまたはヘテロアリールは、1個、2個または3個のハロで必要に応じて置換されている、

請求項6に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項8】

R²は

【化375】



である、請求項6に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

50

【請求項 9】

R³は独立して、水素またはメチルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 10】

R¹⁰は、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 11】

前記化合物は、

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

2-メチル-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

2,2-ジメチル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-ベンジル-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

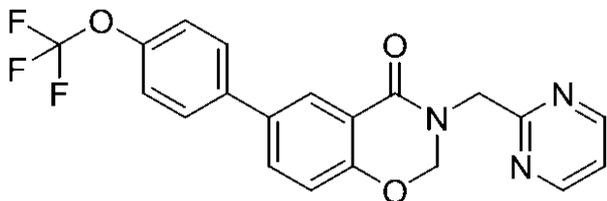
3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 12】

前記化合物は、

【化 3】



である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 13】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体、および1種以上の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、米国仮出願番号61/484,500(2011年5月10日出願)、および同61/503,543(20

10

20

30

40

50

11年6月30日出願)に対する優先権を主張する。これらの米国仮出願の全体は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(分野)

本開示は、新規化合物、ならびに種々の疾患(心臓血管疾患および糖尿病が挙げられる)の処置におけるそれらの使用に関する。本開示はまた、これらの化合物を調製する方法、およびこのような化合物を含有する薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

(背景)

遅延ナトリウム電流(INaL)は、心筋細胞およびニューロンの速いNa⁺電流の持続される成分である。多くの一般的な神経学的状態および心臓の状態は、異常なINaL増強に関連し、これは、哺乳動物における電氣的機能不全と収縮性(contactile)の機能不全との両方の病因に寄与する。例えば、非特許文献1を参照のこと。従って、哺乳動物においてINaLを選択的に阻害する化合物は、このような疾患状態を処置する際に有用である。

【0004】

INaLの選択的インヒビターの1つの例は、RANEXA(登録商標)であり、これは、慢性安定狭心症の胸の処置についてFDAにより認可された化合物である。RANEXA(登録商標)はまた、種々の心臓血管疾患(虚血、再灌流傷害、不整脈、不安定狭心症および糖尿病が挙げられる)の処置のために有用であることが示されている。哺乳動物においてINaLを選択的に阻害し、そしてピークINa阻害に対してRANEXA(登録商標)と同じ選択性を有する新規化合物を提供することが、望ましい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】「Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current"」, Pharmacology and Therapeutics 119(2008)326-339

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

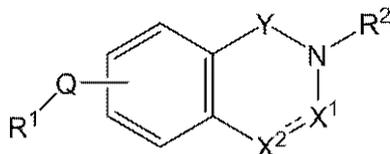
【0006】

(要旨)

従って、いくつかの実施形態において、本開示は、遅延ナトリウムチャネル遮断薬として機能する新規化合物を提供する。1つの実施形態において、式I:

【0007】

【化1】



I

【0008】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが提供され、式Iにおいて:

点線は、任意の二重結合を表し;

Yは、-C(R⁵)₂-または-C(O)-であり;

X¹はNであってX²はNであるか、X¹はNであってX²はCR³であるか、またはX¹はCR³であってX²はNであり、そしてこの点線は二重結合であるか;あるいは

X¹はC(R³)₂であってX²はNR⁴、-O-、-S-、-S(O)-または-S(O)₂-であるか、またはX¹とX²との両方がC(R³)₂であり、そしてこの点線は単結合であり;

10

20

30

40

50

ただし:

この点線が単結合であり、かつYが $-C(R^5)_2-$ である場合; X^1 と X^2 との両方が $C(R^3)_2$ であり;そして

この点線が二重結合である場合;Yは $-C(O)-$ であり;

Qは、共有結合または C_{2-4} アルキニレンであり;

R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり;

ここでこの C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立して八口、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

ここでこの C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して八口、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{2-6}$ アルケニレン- R^6 、 $-C_{2-6}$ アルキニレン- R^6 、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-R^6$ または $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり;

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{20}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{20}-$ 、 $-C(O)NR^{20}-$ または $-NR^{20}C(O)-$ であり;ただし、Yが $-C(R^5)_2-$ である場合Lは、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、そして R^2 は、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-R^6$ または $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり;

各 R^3 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり;

ここでこの C_{1-6} アルキルは、独立して八口、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立して八口、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立して八口、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されているか;

または X^1 が $C(R^3)_2$ である場合、2個の R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し得;

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり;

ここでこの C_{1-6} アルキルは、独立して八口、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

10

20

30

40

50

ここでこの $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

各 R^5 は独立して、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり;

R^6 は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり;

ここでこの $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立して $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、アリール、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり;そして

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、 $-N(R^{26})(R^{28})$ 、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、アリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CF_3$ 、アリールまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシメチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0009】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態は、哺乳動物において、遅延ナトリウムチャンネル遮断薬による処置が可能である疾患または状態の処置において、式Iの化合物を使用する方法を提供する。本開示の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/またはプロドラッグの形態は、特定の疾患（例えば、心房および心室の不整脈、心不全(うっ血性心不全、拡張期心不全、収縮期心不全、急性心不全が挙げられる)、プリンズメタル型(異型)狭心症、安定狭心症および不安定狭心症、運動誘発性狭心症、うっ血性心疾患、虚血、再発性虚血、再灌流傷害、心筋梗塞、急性冠状動脈症候群、末梢動脈疾患、ならびに間欠性跛行などの心臓血管疾患)の処置のための医薬として、潜在的に有用である。このような疾患としてはまた、糖尿病および糖尿病に関連する状態(例えば、糖尿病性末梢神経障害)が挙げられ得る。このような疾患としてはまた、筋神経系に影響を与え、神経因性疼痛、癲癇、または麻痺をもたらす状態が挙げられ得る。

10

【0010】

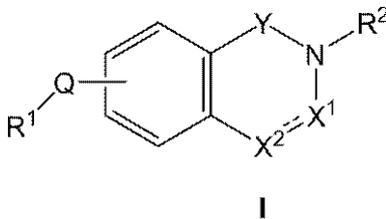
特定の実施形態において、本開示は、治療有効量の本開示の化合物(例えば、式Iの化合物)および少なくとも1種の薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物を提供する。

一実施形態において、たとえば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式I:

【化365】



20

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体であって、式Iにおいて:

30

点線は、任意の二重結合を表し;

Yは、 $-C(R^5)_2$ -または $-C(O)-$ であり;

X^1 はNであって X^2 はNであるか、 X^1 はNであって X^2 は CR^3 であるか、または X^1 は CR^3 であって X^2 はNであり、そして該点線は二重結合であるか;あるいは

X^1 は $C(R^3)_2$ であって X^2 は NR^4 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ であるか、または X^1 と X^2 との両方が $C(R^3)_2$ であり、そして該点線は単結合であり;

ただし:

該点線が単結合であり、かつYが $-C(R^5)_2-$ である場合; X^1 と X^2 との両方は $C(R^3)_2$ であり;そして

該点線が二重結合である場合;Yは、 $-C(O)-$ であり;

40

Qは、共有結合または C_{2-4} アルキニレンであり;

R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり;

ここで該 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

そして

50

ここで該 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{2-6}$ アルケニレン- R^6 、 $-C_{2-6}$ アルキニレン- R^6 、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-R^6$ または $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{20}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{20}-$ 、 $-C(O)NR^{20}-$ または $-NR^{20}C(O)-$ であり；ただし、 Y が $-C(R^5)_2-$ である場合、 L は、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、そして R^2 は、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-R^6$ または $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり；

各 R^3 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで該 C_{1-6} アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここで該 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここで該 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されているか；

または X^1 が $C(R^3)_2$ である場合、2個の R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し得；

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで該 C_{1-6} アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここで該 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここで該 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

各 R^5 は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで該 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})-C(O)$

10

20

30

40

50

)-R²²、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-S(O)₂-R²⁰、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここで該C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、-NO₂、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここで該C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、アリール、-NO₂、-CF₃、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、-S(O)₂-R²⁰および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R²⁰およびR²²は、各例において独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり;そして

ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、C₁₋₄アルキル、アラルキル、-N(R²⁶)(R²⁸)、アミノアシル、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃アルコキシ、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶、アリール、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここで該アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、C₁₋₄アルキル、-CF₃、アリールまたはC₃₋₆シクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいはR²⁰およびR²²が共通の窒素原子に結合している場合、R²⁰およびR²²は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、該環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換アミノ、アミノアシル、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃アルコキシ、ヒドロキシメチル、-CF₃、-OCF₃、アリール、ヘテロアリールおよびC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R²⁶およびR²⁸は各々独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここで該C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、-CF₃、-OCF₃およびC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

(項目2)

Qは結合である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R²は、-R⁶、-C₁₋₆アルキレン-R⁶、-L-R⁶、-L-C₁₋₆アルキレン-R⁶または-C₁₋₆アルキレン-L-R⁶であり;

Lは、-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR²⁰-または-C(O)NR²⁰-であり;ただし、Yが-C(R⁵)₂-である場合、Lは、-C(O)-または-S(O)₂-であり、そしてR²は、-L-R⁶、-L-C₁₋₆アルキレン-R⁶または-C₁₋₆アルキレン-L-R⁶であり;そして

R⁶は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり;

ここで該シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-OR²⁰、-S(O)₂-R²⁰、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここで該C₁₋₆アルキルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-C(O)-OR²⁰および-O-R²⁰からなる群より選択

10

20

30

40

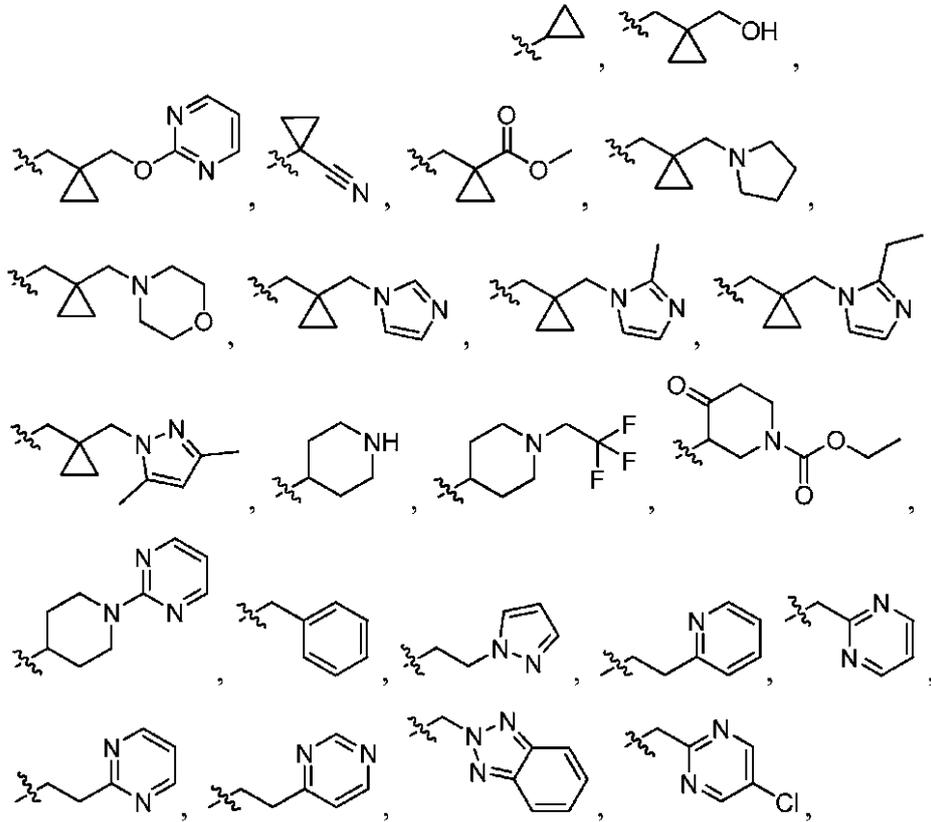
50

される 1 個、2 個または 3 個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして
 ここで該ヘテロアールは、1 個、2 個または 3 個の C_{1-6} アルキルで必要に応じてさら
 らに置換されている、
 項目1に記載の化合物。

(項目4)

R^2 は

【化366】

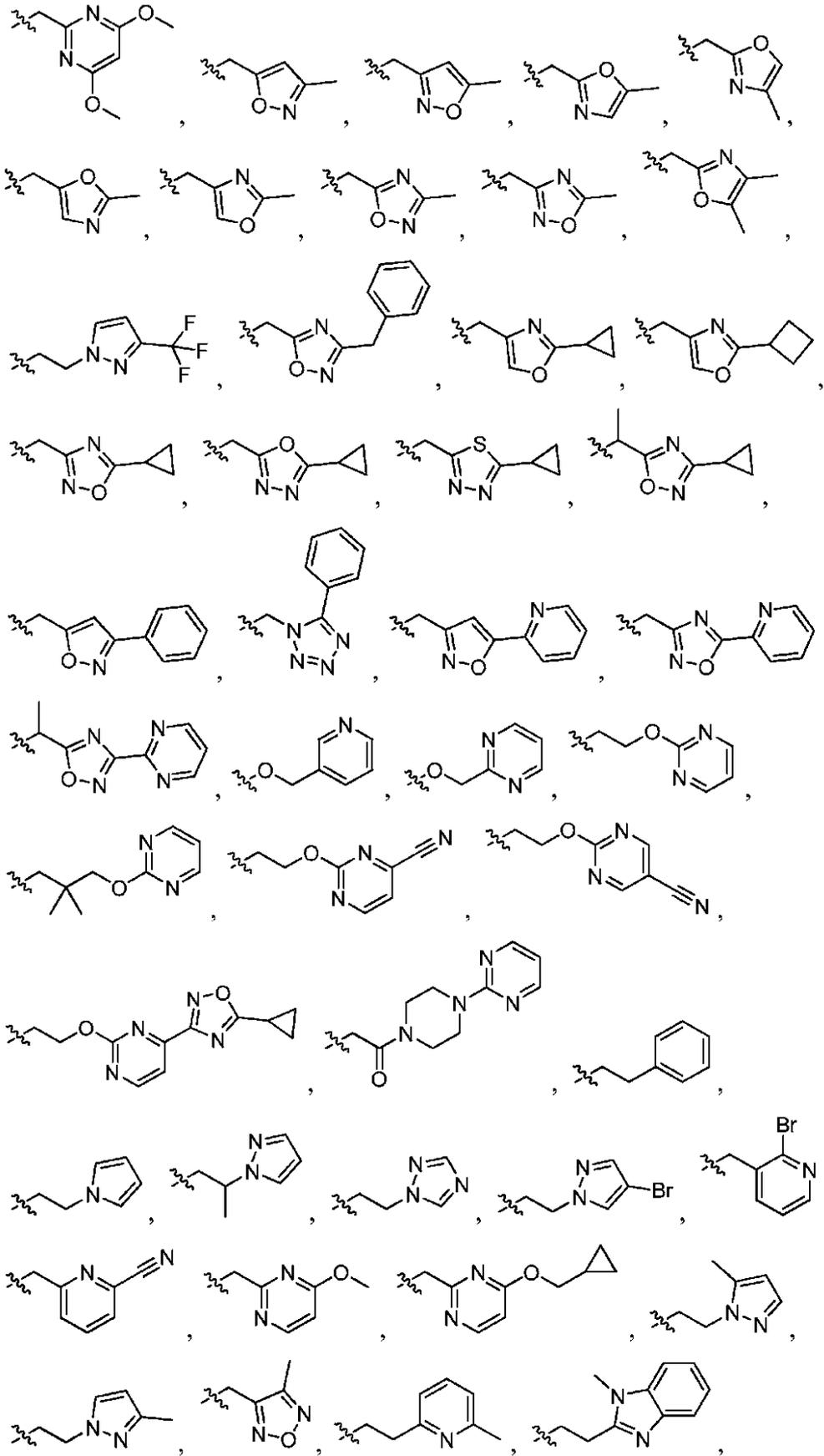


10

20

30

【化 3 6 7】



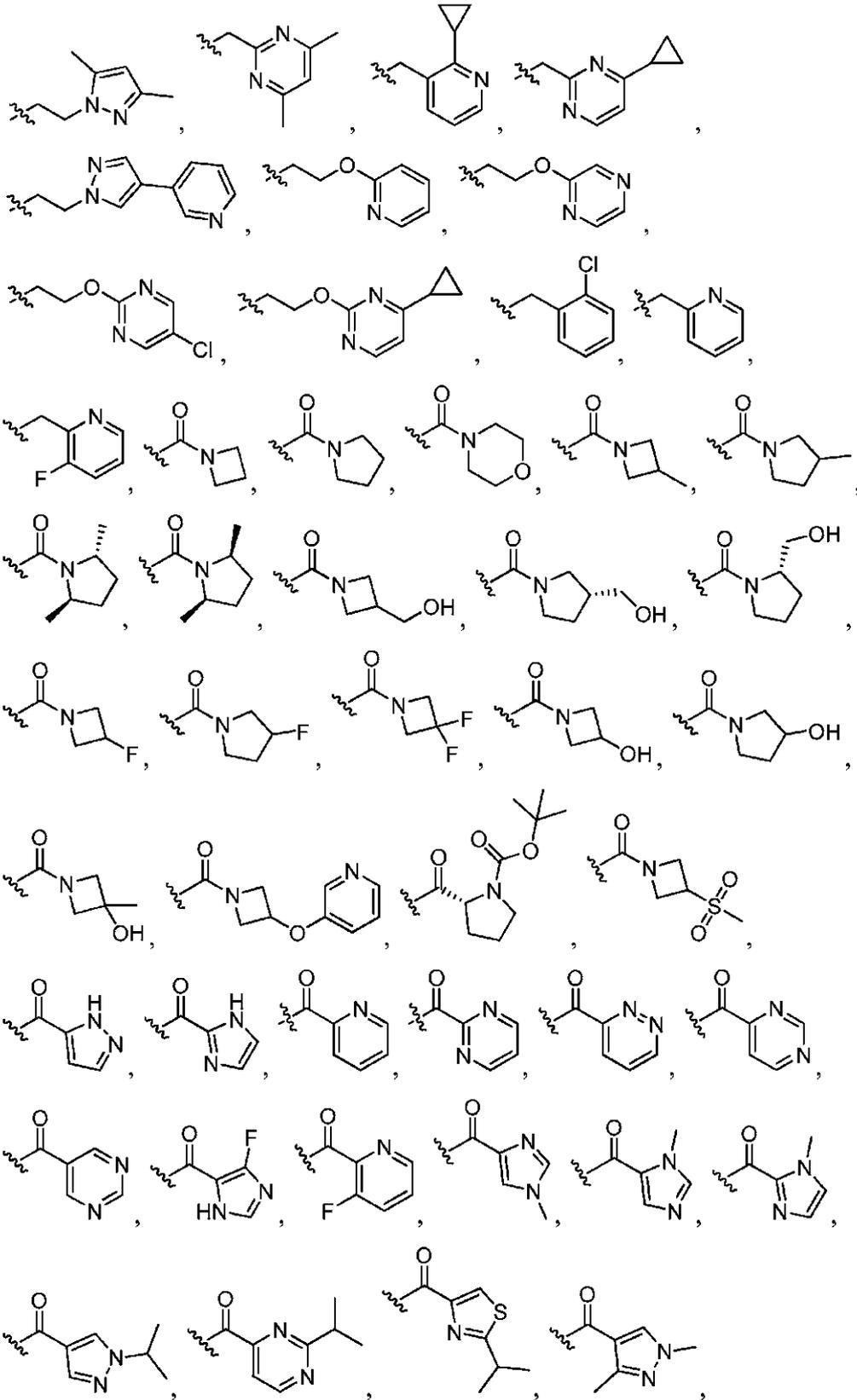
10

20

30

40

【化 3 6 8】



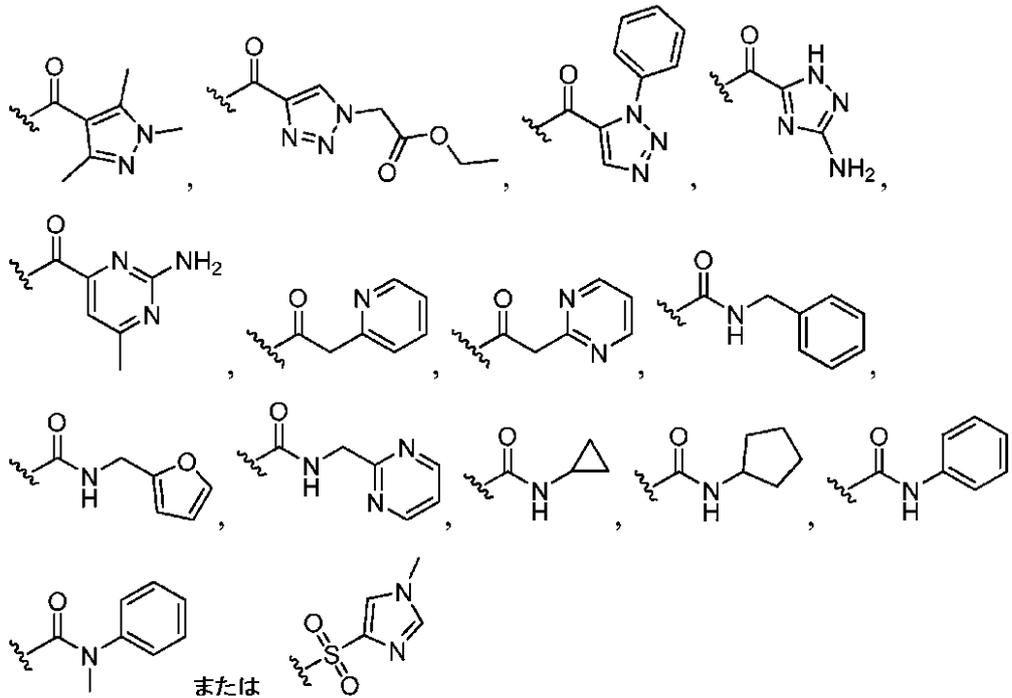
10

20

30

40

【化369】



10

20

である、項目3に記載の化合物。

(項目5)

R^1 は、アリールまたはヘテロアリールであり；

ここで該アリールまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-O-R^{20}$ 、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここで該 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキルは、独立してハロおよび-CNからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている、

項目1に記載の化合物。

30

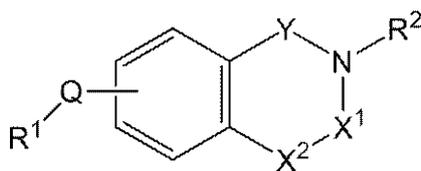
(項目6)

R^1 は、必要に応じてトリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されたアリールまたはヘテロアリールである、項目1に記載の化合物。

(項目7)

式Iの化合物は、式ID:

【化370】



ID

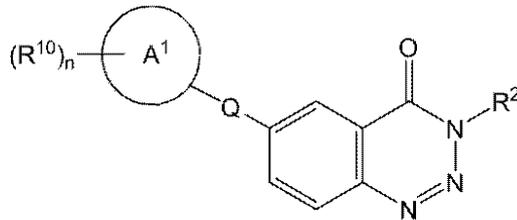
40

により表され、式IDにおいて、 R^1 、 Q 、 Y 、 X^1 、 X^2 および R^2 は、項目1において定義されたとおりである、項目1に記載の化合物。

(項目8)

式Iの化合物は、式II:

【化 3 7 1】



II

10

により表され、式IIにおいて、Qおよび R^2 は、項目1において定義されたとおりであり；

A^1 は、アリールまたはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2または3であり；そして

R^{10} は、ハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；そして

ここで該 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている、

20

項目1に記載の化合物。

(項目9)

Qは結合である、項目8に記載の化合物。

(項目10)

R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 または $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ または $-C(O)NR^{20}-$ であり；

R^6 は、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで該 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

30

ここで該 C_{1-6} アルキルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここで該ヘテロアリールは、1個、2個または3個の C_{1-6} アルキルで必要に応じてさらに置換されている、

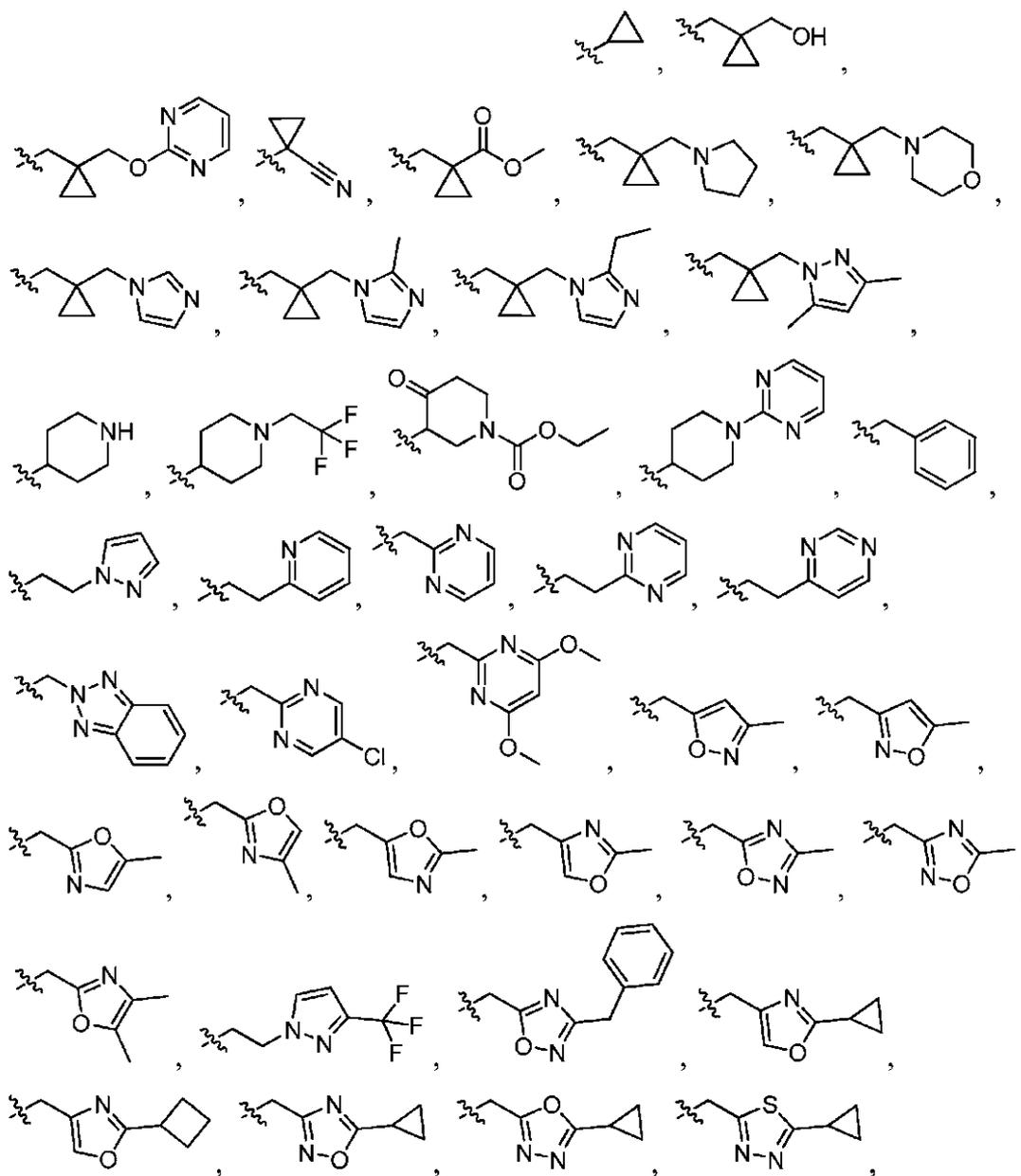
項目8に記載の化合物。

(項目11)

R^2 は

40

【化 3 7 2】

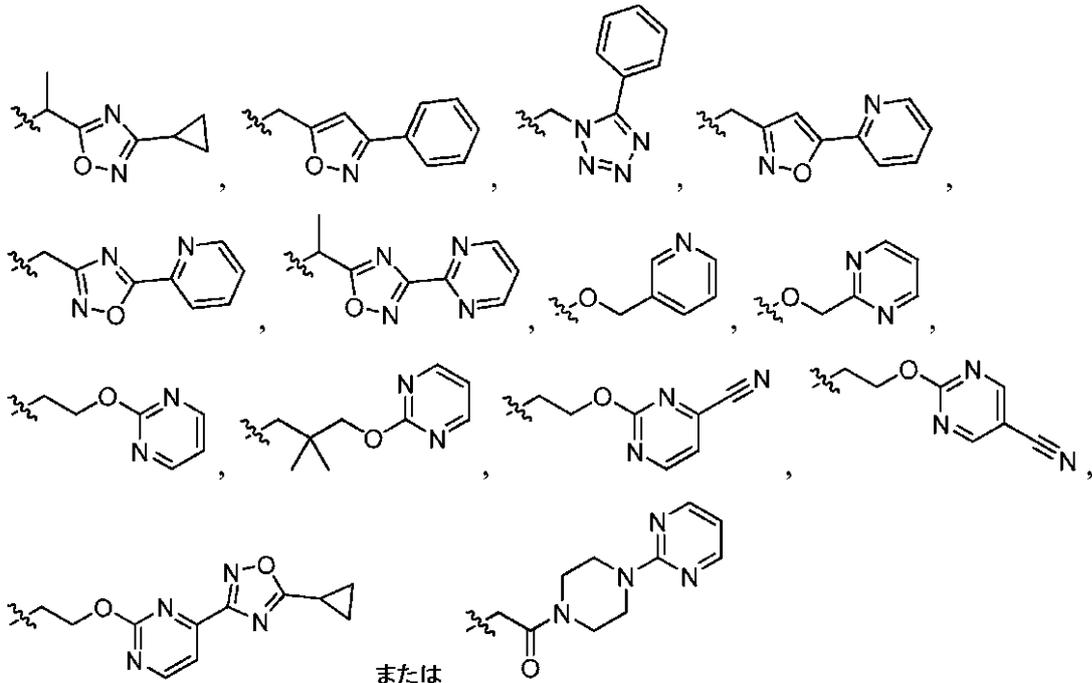


10

20

30

【化 3 7 3】



10

20

である、項目8に記載の化合物。

(項目 1 2)

R^{10} は、 $-O-R^{20}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；そしてここで該 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、独立して八口および-CNからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている、項目8に記載の化合物。

(項目 1 3)

R^{10} は、1-シアノシクロプロピル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、4-クロロフェノキシ、シクロプロピル、フェノキシ、ピペリジン-1-イル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである、項目8に記載の化合物。

30

(項目 1 4)

前記化合物は、

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-フェノキシフェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

40

3-((3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-((3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,

50

- 2,3]トリアジン-4(3H)-オン
6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-(2-(ピリミジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-((5-フェニル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-((4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-(ピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-((2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-(2-(ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
1-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)シクロプロパンカルボニトリル
3-((1-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル
3-(ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
3-((5-(ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
1-(4-(4-オキソ-3-(2-(ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)-3,4-ジヒドロベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-6-イル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル
2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル
6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

<u>ル-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-(1-(3-(ピリミジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフル</u>	
<u>ルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((5-(ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオ</u>	
<u>ロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>1-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(</u>	
<u>4H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボン酸メチル</u>	
<u>3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,</u>	
<u>2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((1-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(ト</u>	10
<u>リフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((1-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオ</u>	
<u>ロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-(ピリジン-3-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,</u>	
<u>3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-(2-(4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリミジン-2-イルオキ</u>	
<u>シ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-</u>	
<u>オン</u>	
<u>3-((1-(ピロリジン-1-イルメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキ</u>	20
<u>シ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((1-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(</u>	
<u>トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラ</u>	
<u>ジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメ</u>	
<u>トキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロ</u>	
<u>メトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)</u>	30
<u>フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>4-オキソ-3-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリ</u>	
<u>アジン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エチル</u>	
<u>6-(4-シクロプロピルフェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル</u>	
<u>)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェ</u>	
<u>ニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-(1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオ</u>	
<u>ロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオ</u>	40
<u>ロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-(2,2-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イルオキシ)プロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキ</u>	
<u>シ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベ</u>	
<u>ンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベ</u>	
<u>ンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベ</u>	
<u>ンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	
<u>3-((2-シクロブチルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェ</u>	50
<u>ニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン</u>	

3-((2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-((2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

6-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

である、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

(項目15)

前記化合物は、

2-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-フェネチル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

6-((1-オキソ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-2(1H)-イル)メチル)ピコリノトリル

2-((2-プロモピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((2-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((4-シクロプロピルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

10

20

30

40

50

2-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((4-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(4-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(5-クロロピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

2-((5-(ピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

である、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

(項目16)

前記化合物は、

3-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン

である、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

(項目17)

式Iの化合物は、式V:

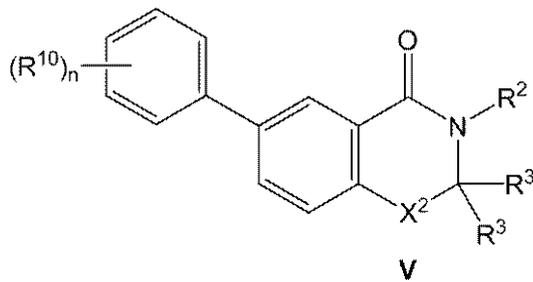
10

20

30

40

【化374】



10

により表され、式Vにおいて、 R^2 および R^3 は、項目1において定義されたとおりであり；

X^2 は、-O-または-S-であり；

n は、0、1、2または3であり；そして

R^{10} は、ハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり；そして

ここで該 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている、
項目1に記載の化合物。

20

(項目18)

X^2 は-O-である、項目17に記載の化合物。

(項目19)

X^2 は-S-である、項目17に記載の化合物。

(項目20)

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり；そして

R^6 は、アリールまたはヘテロアリールであり；

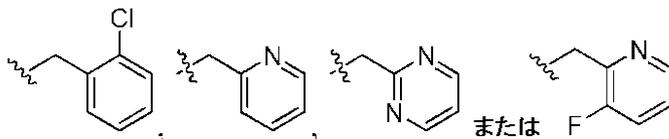
ここで該アリールまたはヘテロアリールは、1個、2個または3個のハロで必要に応じて置換されている、
項目17に記載の化合物。

30

(項目21)

R^2 は

【化375】



40

である、項目17に記載の化合物。

(項目22)

R^3 は独立して、水素またはメチルである、項目17に記載の化合物。

(項目23)

R^{10} は、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシである、項目17に記載の化合物。

(項目24)

前記化合物は、

50

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

2-メチル-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

2,2-ジメチル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-ベンジル-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン

3-(2-クロロベンジル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン

3-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン

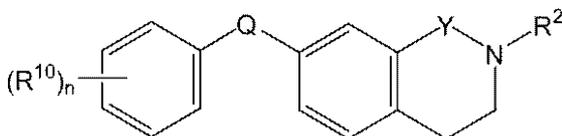
3-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン

である、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

(項目25)

式Iの化合物は、式VI:

【化376】



VI

により表され、式VIにおいて、Q、YおよびR²は、項目1において定義されたとおりであり；
nは、0、1、2または3であり；そして

R¹⁰は、ハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰

10

20

30

40

50

、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり；そして

ここで該 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている、
項目1に記載の化合物。

(項目26)

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-L-R^6$ または $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり；ただし、 Y が $-C(R^5)_2-$ である場合、 R^2 は、 $-L-R^6$ または $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり；

L は、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-C(O)NR^{20}-$ であり；

R^6 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで該ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して C_{1-6} アルキル、ハロ、 $-C(O)-OR^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

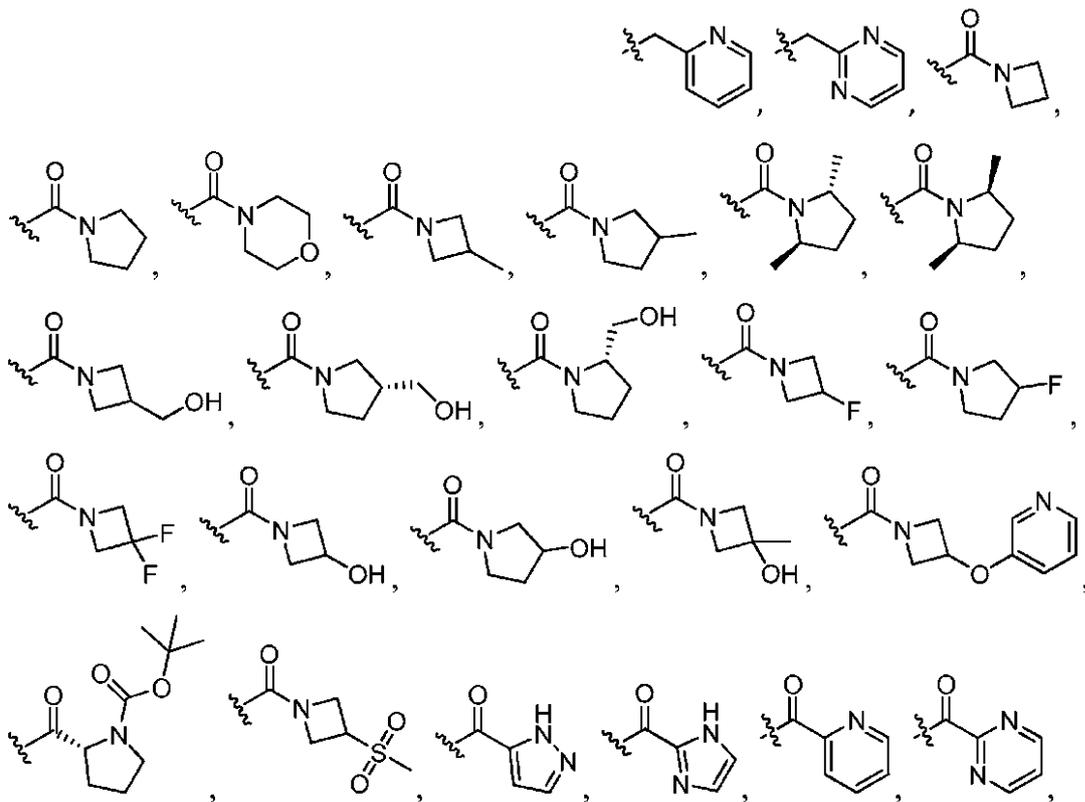
ここで該 C_{1-6} アルキルは、独立してアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されている、

項目25に記載の化合物。

(項目27)

R^2 は

【化377】



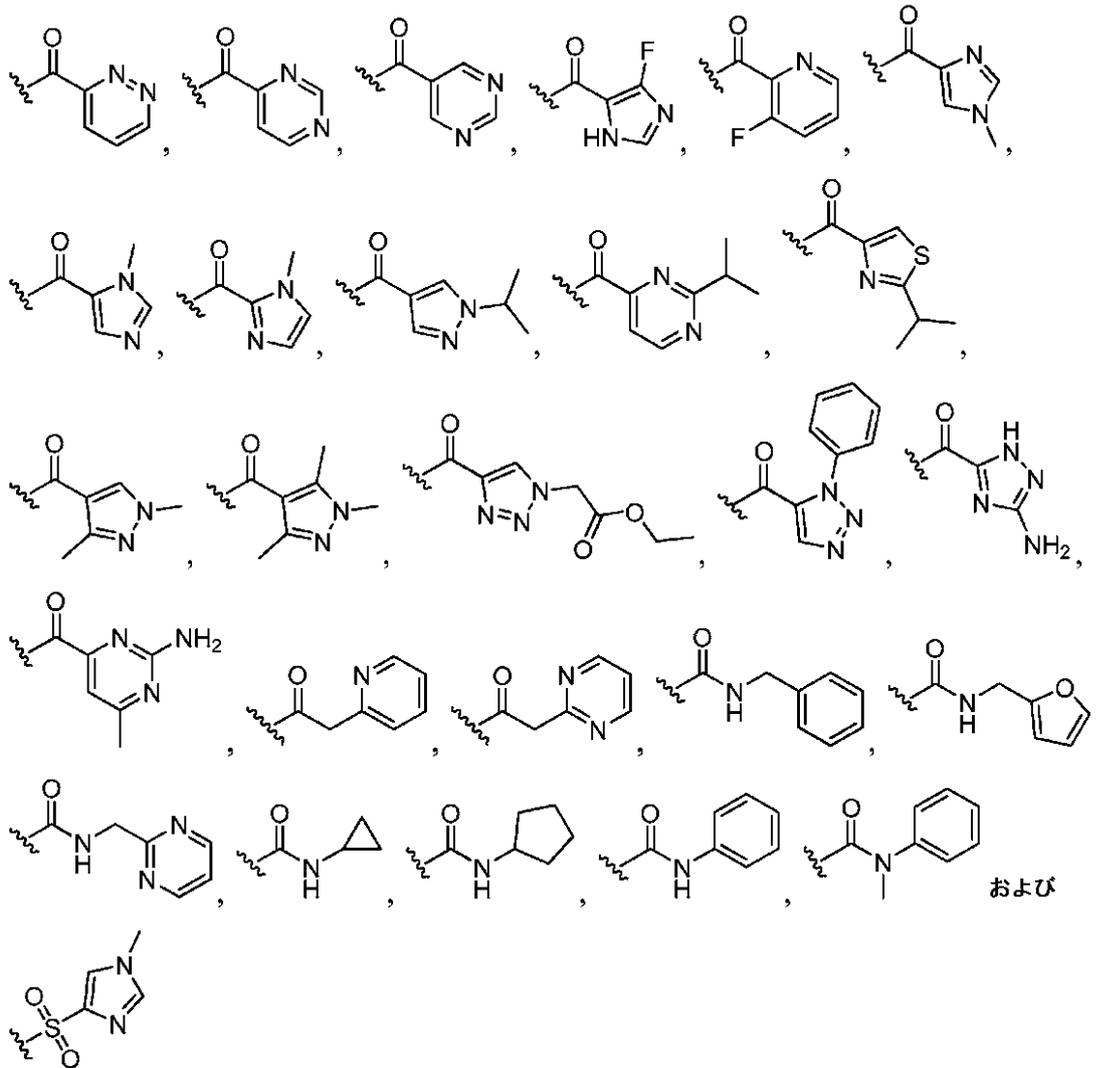
10

20

30

40

【化 3 7 8】



10

20

30

である、項目25に記載の化合物。

(項目 2 8)

各R¹⁰は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシである、項目25に記載の化合物。

(項目 2 9)

前記化合物は、

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

ピリジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

ピリミジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-

40

50

<u>2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>ピリミジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>ピリダジン-3-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>(7-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン</u>	
<u>(7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン</u>	
<u>(7-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン</u>	10
<u>(3-フルオロピリジン-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン</u>	
<u>(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>2-(ピリジン-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン</u>	20
<u>2-(ピリミジン-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン</u>	
<u>(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>ピリミジン-4-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>ピリミジン-5-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	30
<u>(1H-ピラゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>N-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド</u>	
<u>N-フェニル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド</u>	
<u>N-シクロプロピル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド</u>	40
<u>N-(フラン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド</u>	
<u>N-メチル-N-フェニル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド</u>	
<u>モルホリノ(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>ピロリジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン</u>	
<u>(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒ</u>	50

ドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(1H-イミダゾール-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

N-シクロペンチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

アゼチジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

N-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

(3-メチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-(ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-フルオロピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

(R)-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(S)-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

((2R,5R)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

((2R,5S)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-メチルアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

(R)-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3

10

20

30

40

50

,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

2-(4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)酢酸エチル

ピロリジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

N-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

である、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

(項目30)

前記化合物は、3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オンである、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

(項目31)

前記化合物は、ピリミジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノンである、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

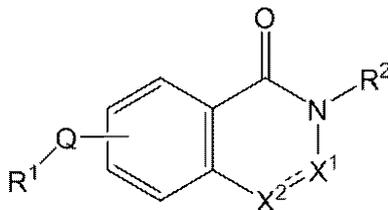
(項目32)

前記化合物は、3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オンである、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体。

(項目33)

式IB:

【化379】



IB

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグであって、式IBにおいて:

点線は、任意の二重結合を表し;

R¹は、アリールまたはヘテロアリールであり;

ここで該アリールまたはヘテロアリールは、独立して八口、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃-O-CF₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)OH、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立して八口、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R²は、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-C(O)-O-R²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-

10

20

30

40

50

$N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり;

ここで該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここで該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

Qは、共有結合または C_{2-4} アルキニレンであり;

X^1 はNであって X^2 はNであるか、 X^1 はNであって X^2 は CR^3 であるか、または X^1 は CH_2 であって X^2 は NR^4 であり;

R^3 は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり;

ここで該アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここで該シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここで該 C_{1-6} アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^4 は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり;

ここで該アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここで該シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここで該 C_{1-6} アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-$

10

20

30

40

50

$N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-NO_2$ 、 $-SO_2$ 、 R^{26} 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここで該ヘテロアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、該環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-NO_2$ 、 $-SO_2$ 、 R^{26} 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R^{25} は、各例において独立して、共有結合、または1個もしくは2個の $C_1 \sim C_3$ アルキル基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され;そして

ここで該アルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグ。

(項目34)

項目1~33のいずれか1項に記載の化合物、および1種以上の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項目35)

哺乳動物において、遅延ナトリウム電流を減少させることが可能な剤での処置により軽減可能な疾患状態を処置する方法であって、その必要がある哺乳動物に、治療有効用量の項目1~33のいずれか1項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

(項目36)

前記疾患状態が、心房および心室の不整脈、心不全(うっ血性心不全、拡張期心不全、収縮期心不全、急性心不全が挙げられる)、プリンズメタル型(異型)狭心症、安定狭心症および不安定狭心症、運動誘発性狭心症、うっ血性心疾患、虚血、再発性虚血、再灌流傷害、心筋梗塞、急性冠状動脈症候群、末梢動脈疾患、肺高血圧症、ならびに間欠性跛行のうちの1つ以上から選択される心臓血管疾患である、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記疾患状態が、糖尿病または糖尿病性末梢神経障害である、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記疾患状態が、神経因性疼痛、癲癇、発作、または麻痺のうちの1つ以上をもたらす、項目36に記載の方法。

(項目39)

治療において使用するための、項目1~33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目40)

10

20

30

40

50

心臓血管疾患を処置するための医薬の製造のための、項目1~33のいずれか1項に記載の化合物の使用。

(項目41)

項目1~33のいずれか1項に記載の化合物、さらなる活性薬剤、および1種以上のキャリアを含有する、組成物。

【0011】

特定の実施形態において、本開示は：

- 11-3 3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-4 3-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン 10
- 11-6 3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-7 3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-フェノキシフェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-10 3-((3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-12 3-((3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-13 3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン 20
- 11-14 3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-15 3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-16 6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-17 3-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-18 3-(2-(ピリミジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン 30
- 11-21 3-((5-フェニル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-22 3-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-23 3-((4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-24 3-(ピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-25 3-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン 40
- 11-26 3-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-28 3-((2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-29 3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-32 3-(2-(ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- 11-33 1-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリ 50

アジン-3(4H)-イル)シクロプロパンカルボニトリル

11-34 3-((1-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-36 2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル

11-38 3-(ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-39 3-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-40 3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-41 3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-42 3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-44 3-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-47 3-((5-(ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-50 1-(4-(4-オキソ-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-3,4-ジヒドロベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-6-イル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル

11-51 2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

11-52 6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-53 3-(1-(3-(ピリミジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-54 3-((5-(ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-55 1-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボン酸メチル

11-56 3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-57 3-((1-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-58 3-((1-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-59 3-(ピリジン-3-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-60 3-(2-(4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-63 3-((1-(ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-64 3-((1-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-65 6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

11-66 3-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン

10

20

30

40

50

- II-67 3-((5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-71 3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-72 4-オキソ-3-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エチル
- II-73 6-(4-シクロプロピルフェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-75 3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン 10
- II-79 3-(1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-80 3-((1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-84 3-(2,2-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イルオキシ)プロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-95 3-((2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-96 3-((5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン 20
- II-97 3-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-98 3-((2-シクロブチルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-99 3-((2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- II-100 3-((2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- V-2 3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン 30
- V-11 3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- V-12 6-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- VII-1 3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン
- III-2 2-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- III-3 2-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン 40
- III-5 2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- III-6 2-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- III-8 2-フェネチル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- III-9 2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- III-10 2-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- III-11 2-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオ 50

- ロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-12 6-((1-オキソ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-2(1H)-イル)メチル)ピコリノニトリル
- 111-14 2-((2-プロモピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-17 2-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-18 2-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-19 2-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン 10
- 111-20 2-((2-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-22 2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-23 2-((4-シクロプロピルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-24 2-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-25 2-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン 20
- 111-26 2-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-27 2-((4-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-28 2-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-29 2-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-30 2-((4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン 30
- 111-31 2-(2-(4-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-32 2-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-34 2-(2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-35 2-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-36 2-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン 40
- 111-37 2-(2-(5-クロロピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-38 2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-39 2-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-40 2-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
- 111-41 2-((5-(ピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフ 50

- ルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン
 IV-3 3-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン
 IV-6 3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン
 IV-9 3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン
 VIII-1 3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン
 VIII-3 3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン 10
 VIII-7 2-メチル-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン
 VIII-13 2,2-ジメチル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン
 VIII-18 6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン
 VIII-19 3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン
 VIII-20 3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン 20
 VIII-21 3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン
 VIII-22 3-ベンジル-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン
 VIII-23 3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン
 X-1 3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン
 X-2 3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン 30
 X-3 3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン
 X-4 3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン
 X-5 3-(2-クロロベンジル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン
 X-6 3-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン
 X-9 3-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン 40
 IX-1 2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
 IX-2 2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
 IX-3 2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
 IX-4 2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
 IX-5 2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル) 50

- ニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
- IX-6 ピリジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-7 ピリミジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-11 ピリミジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-17 ピリダジン-3-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-22 (7-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン 10
- IX-23 (7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン
- IX-24 (7-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン
- IX-25 (3-フルオロピリジン-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-26 (7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン
- IX-27 (1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン 20
- IX-28 (1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-29 2-(ピリジン-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン
- IX-30 2-(ピリミジン-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン
- IX-31 (2-イソプロピルピリミジン-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-32 ピリミジン-4-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン 30
- IX-33 ピリミジン-5-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-34 (2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-36 (1H-ピラゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-39 (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン
- IX-41 N-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド 40
- IX-42 N-フェニル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド
- IX-44 N-シクロプロピル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド
- IX-48 N-(フラン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド
- IX-50 N-メチル-N-フェニル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド
- IX-52 モルホリノ(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリ 50

ン-2(1H)-イル)メタノン

IX-53 ピロリジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-56 (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-57 (1H-イミダゾール-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-59 (4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-77 N-シクロペンチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド 10

IX-80 (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-88 アゼチジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-89 N-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

IX-90 (3-メチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-91 (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン 20

IX-92 (3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-93 (3-(ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-94 (3-フルオロピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-95 (3-フルオロアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-98 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 30

IX-101 (R)-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-102 (S)-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-104 (3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-105 ((2R,5R)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-106 ((2R,5S)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン 40

IX-107 (3-メチルアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-108 (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-111 (3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-112 (3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-113 (3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン 50

エニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-114 (R)-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

IX-116 (1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-119 2-(4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)酢酸エチル

IX-122 ピロリジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

IX-123 N-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

(詳細な説明)

(1.定義および一般パラメータ)

本明細書中で使用される場合、以下の用語および語句は、それらが使用される文脈がそうではないことを示す範囲を除いて、一般に以下に記載されるような意味を有することが意図される。

【0013】

用語「アルキル」とは、一価の、分枝鎖または非分枝鎖の、1個~20個の炭素原子、または1個~15個の炭素原子、または1個~10個の炭素原子、または1個~8個の炭素原子、または1個~6個の炭素原子、または1個~4個の炭素原子を有する、飽和炭化水素鎖をいう。この用語は、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-デシル、およびテトラデシルなどの基によって例示される。

【0014】

用語「置換アルキル」とは、以下のものをいう：

1)アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-シクロアルキル、-SO-ヘテロシクリル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクリル、-SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群より選択される、1個、2個、3個、4個または5個の置換基(いくつかの実施形態において、1個、2個または3個の置換基)を有する、上で定義されたようなアルキル基。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a(ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る；あるいは

2)独立して酸素、硫黄およびNR^a(ここでR^aは、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される)から選択される1個~10個の原子(例えば、1個、2個、3個、4個また

10

20

30

40

50

は5個の原子)によって分断された、上で定義されたようなアルキル基。全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a (ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)によって必要に応じてさらに置換され得る;あるいは

3)上で定義されたような1個、2個、3個、4個または5個の置換基を有し、かつまた、上で定義されたような1個~10個の原子(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の原子)により介在されている、上に定義されるようなアルキル基。

【0015】

用語「低級アルキル」とは、一価の、分枝鎖または非分枝鎖の、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する飽和炭化水素鎖をいう。この用語は、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、およびn-ヘキシルなどの基によって例示される。

【0016】

用語「置換低級アルキル」とは、置換アルキルについて定義されたような1個~5個の置換基(いくつかの実施形態においては、1個、2個または3個の置換基)を有する、上で定義されたような低級アルキル、あるいは置換アルキルについて定義されたような、1個、2個、3個、4個または5個の原子により介在された、上で定義されたような低級アルキル基、あるいは上で定義されたような1個、2個、3個、4個または5個の置換基を有し、かつまた、上で定義されたような1個、2個、3個、4個または5個の原子により介在された、上で定義されたような低級アルキル基をいう。

【0017】

用語「アルキレン」とは、いくつかの実施形態において1個~20個の炭素原子(例えば、1個~10個の炭素原子または1個、2個、3個、4個、5個もしくは6個の炭素原子)を有する、分枝鎖または非分枝鎖の飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。この用語は、例えば、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、ならびにプロピレン異性体(例えば、-CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-)などの基によって例示される。

【0018】

用語「低級アルキレン」とは、いくつかの場合において1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する、分枝鎖または非分枝鎖の飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。

【0019】

用語「置換アルキレン」とは、置換アルキルについて定義されたような1個~5個の置換基(いくつかの実施形態において、1個、2個または3個の置換基)を有する、上で定義されたようなアルキレン基をいう。

【0020】

用語「アラルキル」とは、アルキレン基に共有結合したアリール基をいい、ここでアリールおよびアルキレンは、本明細書中で定義されるとおりである。「必要に応じて置換されたアラルキル」とは、必要に応じて置換されたアルキレン基に共有結合した必要に応じて置換されたアリール基をいう。このようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、および3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどにより例示される。

【0021】

用語「アラルキルオキシ」とは、基-O-アラルキルをいう。「必要に応じて置換されたアラルキルオキシ」とは、必要に応じて置換されたアルキレン基に共有結合した必要に応じて置換されたアラルキル基をいう。このようなアラルキル基は、ベンジルオキシ、およびフェニルエチルオキシなどにより例示される。

【0022】

用語「アルケニル」とは、2個~20個の炭素原子(いくつかの実施形態においては、2個~10個の炭素原子、例えば、2個~6個の炭素原子)を有し、そして1個~6個の炭素-炭素二

10

20

30

40

50

重結合（例えば、1個、2個または3個の炭素-炭素二重結合）を有する、分枝鎖または非分枝鎖の不飽和炭化水素基のモノラジカルをいう。いくつかの実施形態において、アルケニル基としては、エテニル（またはビニル、すなわち-CH=CH₂）、1-プロピレン（またはアリル、すなわち-CH₂CH=CH₂）、イソプロピレン（-C(CH₃)=CH₂）などが挙げられる。

【0023】

用語「低級アルケニル」とは、2個～6個の炭素原子を有する、上で定義されたようなアルケニルをいう。

【0024】

用語「置換アルケニル」とは、置換アルキルについて定義されたような1個～5個の置換基（いくつかの実施形態において、1個、2個または3個の置換基）を有する、上で定義されたようなアルケニル基をいう。

10

【0025】

用語「アルケニレン」とは、2個～20個の炭素原子（いくつかの実施形態において、2個～10個の炭素原子、例えば、2個～6個の炭素原子）を有し、そして1個～6個の炭素-炭素二重結合（例えば、1個、2個または3個の炭素-炭素二重結合）を有する、分枝鎖または非分枝鎖の不飽和炭化水素基のジラジカルをいう。

【0026】

用語「アルキニル」とは、いくつかの実施形態においては2個～20個の炭素原子（いくつかの実施形態においては、2個～10個の炭素原子、例えば、2個～6個の炭素原子）を有し、そして1個～6個の炭素-炭素三重結合（例えば、1個、2個または3個の炭素-炭素三重結合）を有する、不飽和炭化水素のモノラジカルをいう。いくつかの実施形態において、アルキニル基としては、エチニル（-C≡CH）、およびプロパルギル（またはプロピニル、すなわち-C≡CCH₃）などが挙げられる。

20

【0027】

用語「置換アルキニル」とは、置換アルキルについて定義されたような1個～5個の置換基（いくつかの実施形態において、1個、2個または3個の置換基）を有する、上で定義されたようなアルキニル基をいう。

【0028】

用語「アルキニレン」とは、いくつかの実施形態において、2個～20個の炭素原子（いくつかの実施形態において、2個～10個の炭素原子、例えば、2個～6個の炭素原子）を有し、そして1個～6個の炭素-炭素三重結合（例えば、1個、2個または3個の炭素-炭素三重結合）を有する、不飽和炭化水素のジラジカルをいう。

30

【0029】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、基-OHをいう。

【0030】

用語「アルコキシ」とは、基R-O-をいい、ここでRは、アルキルまたは-Y-Zであり、ここでYはアルキレンであり、そしてZは、アルケニルまたはアルキニルであり、ここでアルキル、アルケニルおよびアルキニルは、本明細書中で定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、アルコキシ基は、アルキル-O-であり、そして例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、および1,2-ジメチルブトキシなどを包含する。

40

【0031】

用語「低級アルコキシ」とは、基R-O-をいい、ここでRは、必要に応じて置換された低級アルキルである。この用語は、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、t-ブトキシ、およびn-ヘキシルオキシなどの基によって例示される。

【0032】

用語「置換アルコキシ」とは、基R-O-をいい、ここでRは、置換アルキルまたは-Y-Zであり、ここでYは置換アルキレンであり、そしてZは、置換アルケニルまたは置換アルキニルであり、ここで置換アルキル、置換アルケニルおよび置換アルキニルは、本明細書中で

50

定義されるとおりである。

【0033】

用語「シクロアルキル」とは、単環式環または複数の縮合した環を有する、3個～20個の炭素原子、または3個～10個の炭素原子の環状アルキル基をいう。このようなシクロアルキル基としては、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロオクチルなどのような単環構造、またはアダマンタニルおよびビシクロ[2.2.1]ヘプタンのような多環構造、またはアリアル基が縮合している環状アルキル基（例えば、インダンなど）が挙げられ、ただし、結合の点は、環状アルキル基を通してである。

【0034】

用語「シクロアルケニル」とは、単環式環または複数の縮合した環を有し、そして少なくとも1つの二重結合、いくつかの実施形態においては1個～2個の二重結合を有する、3個～20個の炭素原子の環状アルキル基をいう。

【0035】

用語「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」とはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-シクロアルキル、-SO-ヘテロシクリル、-SO-アリアル、-SO-ヘテロアリアル、-SO₂-アルキル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクリル、SO₂-アリアルおよび-SO₂-ヘテロアリアルからなる群より選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基（いくつかの実施形態においては、1個、2個または3個の置換基）を有する、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基をいう。用語「置換シクロアルキル」はまた、そのシクロアルキル基の環炭素原子のうち1つ以上が、それに結合したオキシ基を有し、シクロアルキル基を包含する。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、および-S(O)_nR^a（ここでR^aは、アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

【0036】

用語「シクロアルコキシ」とは、基シクロアルキル-0-をいう。

【0037】

用語「置換シクロアルコキシ」とは、基置換シクロアルキル-0-をいう。

【0038】

用語「シクロアルケニルオキシ」とは、基シクロアルケニル-0-をいう。

【0039】

用語「置換シクロアルケニルオキシ」とは、基置換シクロアルケニル-0-をいう。

【0040】

用語「アリアル」とは、1個の環（例えば、フェニル）または複数の環（例えば、ビフェニル）、または複数の縮合した環（例えば、ナフチル、フルオレニルおよびアントリル）を有する、6個～20個の炭素原子の芳香族炭素環式基をいう。いくつかの実施形態において、アリアルとしては、フェニル、フルオレニル、ナフチル、およびアントリルなどが挙げられる。

【0041】

アリアル置換基についての定義により他に制限されない限り、このようなアリアル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル

10

20

30

40

50

、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-シクロアルキル、-SO-ヘテロシクリル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクリル、-SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基(いくつかの実施形態においては、1個、2個または3個の置換基)で必要に応じて置換され得る。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a(ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

10

【0042】

用語「アリールオキシ」とは、基アリール-0-をいい、ここでこのアリール基は、上で定義されたとおりであり、そして必要に応じて置換されたアリール基(これもまた上で定義された)を含む。用語「アリールチオ」とは、基R-S-をいい、ここでRは、アリールについて定義されたとおりである。

20

【0043】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」または「複素環式」とは、単環または複数の縮合した環を有し、1個~40個の炭素原子、ならびに窒素、硫黄、リン、および/または酸素から選択される1個~10個のヘテロ原子、および1個~4個のヘテロ原子をその環内に有する、モノラジカル飽和基をいう。

【0044】

複素環式置換基についての定義により他に制限されない限り、このような複素環式基は、1個~5個の置換基(いくつかの実施形態においては、1個、2個または3個の置換基)で必要に応じて置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-シクロアルキル、-SO-ヘテロシクリル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクリル、-SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群より選択される。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a(ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。複素環式の例としては、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、およびピペリジニルなどが挙げられる。

30

40

【0045】

用語「ヘテロシクロオキシ」とは、基-0-ヘテロシクリルをいう。

【0046】

50

用語「ヘテロアリアル」とは、1個～15個の炭素原子、ならびに酸素、窒素および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を少なくとも1つの環内に含む、単環または多環を含む基をいう。用語「ヘテロアリアル」は、用語「芳香族ヘテロアリアル」および「部分飽和ヘテロアリアル」に対して総称的である。用語「芳香族ヘテロアリアル」とは、結合点とは無関係に、少なくとも1つの環が芳香族である、ヘテロアリアルをいう。芳香族ヘテロアリアルの例としては、ピロール、チオフェン、ピリジン、キノリン、プテリジンが挙げられる。

【0047】

用語「部分飽和ヘテロアリアル」とは、基礎となる芳香族ヘテロアリアルの芳香族環中の1つ以上の二重結合が飽和している、基礎となる芳香族ヘテロアリアルと等価な構造を有するヘテロアリアルをいう。部分飽和ヘテロアリアルの例としては、ジヒドロピロール、ジヒドロピリジン、クロマン、および2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルなどが挙げられる。

10

【0048】

ヘテロアリアル置換基についての定義により他に制限されない限り、このようなヘテロアリアル基は、1個～5個の置換基(いくつかの実施形態においては、1個、2個または3個の置換基)で必要に応じて置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-シクロアルキル、-SO-ヘテロシクリル、-SO-アリアル、-SO-ヘテロアリアル、-SO₂-アルキル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクリル、-SO₂-アリアルおよび-SO₂-ヘテロアリアルからなる群より選択される。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、および-S(O)_nR^a(ここでR^aは、アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。このようなヘテロアリアル基は、単環(例えば、ピリジルもしくはフリル)または複数の縮合した環(例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾールもしくはベンゾチエニル)を有し得る。窒素複素環および窒素ヘテロアリアルの例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、およびイミダゾリンなど、ならびにN-アルコキシ窒素含有ヘテロアリアル化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0049】

用語「ヘテロアリアルオキシ」とは、基ヘテロアリアル-0-をいう。

【0050】

用語「アミノ」とは、基-NH₂をいう。

【0051】

用語「置換アミノ」とは、基-NRRをいい、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクリルからなる群より選択され、ただし、両方のR基が水素にはならず、またはRは基-Y-Zであり、ここでYは、必要に応

50

じて置換されたアルキレンであり、そしてZは、アルケニル、シクロアルケニルもしくはアルキニルである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a（ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

【0052】

用語「アルキルアミン」とは、R-NH₂をいい、ここでRは、必要に応じて置換されたアルキルである。

10

【0053】

用語「ジアルキルアミン」とは、R-NHRをいい、ここで各Rは独立して、必要に応じて置換されたアルキルである。

【0054】

用語「トリアルキルアミン」とは、NR₃をいい、ここで各Rは独立して、必要に応じて置換されたアルキルである。

【0055】

用語「シアノ」とは、基-CNをいう。

【0056】

用語「アジド」とは、基

20

【0057】

【化2】



【0058】

をいう。

【0059】

用語「ケト」または「オキソ」とは、基=Oをいう。

【0060】

用語「カルボキシ」とは、基-C(O)-OHをいう。

30

【0061】

用語「エステル」または「カルボキシエステル」とは、基-C(O)ORをいい、ここでRは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、これは必要に応じて、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノまたは-S(O)_nR^a（ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）によりさらに置換され得る。

【0062】

用語「アシル」とは、基-C(O)Rを表し、ここでRは、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a（ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

40

【0063】

用語「カルボキシアルキル」とは、基-C(O)O-アルキルまたは-C(O)O-シクロアルキルをいい、ここでアルキルおよびシクロアルキルは、本明細書中で定義されるとおりであり、そして必要に応じて、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミ

50

ノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a (ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)によりさらに置換され得る。

【0064】

用語「アミノカルボニル」とは、基-C(O)NRRをいい、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または両方のR基が結合して、複素環式基(例えば、モルホリノ)を形成する。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a (ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

10

【0065】

用語「アシルオキシ」とは、基-OC(O)-Rをいい、ここでRは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a (ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてn

20

【0066】

用語「アシルアミノ」とは、基-NRC(O)Rをいい、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであるその定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a (ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

30

【0067】

用語「アルコキシカルボニルアミノ」とは、基-N(R^d)C(O)ORをいい、ここでRはアルキルであり、そしてR^dは、水素またはアルキルである。その定義により他に制限されない限り、各アルキルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a (ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

40

【0068】

用語「アミノカルボニルアミノ」とは、基-NR^cC(O)NRRをいい、ここでR^cは、水素またはアルキルであり、そして各Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a (ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

50

【0069】

用語「チオール」とは、基-SHをいう。

【0070】

用語「チオカルボニル」とは、基=Sをいう。

【0071】

用語「アルキルチオ」とは、基-S-アルキルをいう。

【0072】

用語「置換アルキルチオ」とは、基-S-置換アルキルをいう。

【0073】

用語「ヘテロシクリルチオ」とは、基-S-ヘテロシクリルをいう。

10

【0074】

用語「アリールチオ」とは、基-S-アリールをいう。

【0075】

用語「ヘテロアリールチオール」とは、基-S-ヘテロアリールをいい、ここでこのヘテロアリール基は、上で定義されたとおりであり、必要に応じて置換されたヘテロアリール基（これもまた上で定義された）が挙げられる。

【0076】

用語「スルホキシド」とは、基-S(O)Rをいい、ここでRは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換スルホキシド」とは、基-S(O)Rをいい、ここでRは、本明細書中で定義されるような、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

20

【0077】

用語「スルホン」とは、基-S(O)₂Rをいい、ここでRは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換スルホン」とは、基-S(O)₂Rをいい、ここでRは、本明細書中で定義されるような、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0078】

用語「アミノスルホニル」とは、基-S(O)₂NRRをいい、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)_nR^a（ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

30

【0079】

用語「ヒドロキシアミノ」とは、基-NHOHをいう。

【0080】

用語「アルコキシアミノ」とは、基-NHORをいい、ここでRは、必要に応じて置換されたアルキルである。

40

【0081】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、ブロモ、クロロ、およびヨードをいう。

【0082】

語句「点線は二重結合である」とは、X¹とX²との間に二重結合を有する、式Iの化合物をいう。語句「点線は単結合である」とは、X¹とX²との間に単結合を有する、式Iの化合物をいう。

【0083】

「任意の」または「必要に応じて」とは、その後に記載される事象または状況が起っても起こらなくてもよいことを意味し、そしてこの記載は、その事象または状況が起こる状

50

況および起こらない状況を包含することを意味する。

【0084】

「置換された」基は、置換される基の1つの原子にモノラジカル置換基が結合している(例えば、分枝を形成している)実施形態を包含し、そしてまた、その置換基が、置換される基の2個の隣接原子に結合し、これによって、この置換される基に縮合環を形成する、ジラジカルの架橋基であり得る実施形態を包含する。

【0085】

所定の基(部分)が第二の基に結合しており、その結合部位が明白ではないように本明細書中で記載される場合、この所定の基は、この所定の基の任意の利用可能な部位において、この第二の基の任意の利用可能な部位に結合し得る。例えば、結合部位が明白ではない「低級アルキル置換フェニル」は、このフェニル基の任意の利用可能な部位に結合した、この低級アルキル基の任意の利用可能な部位を有し得る。この点に関して、「利用可能な部位」とは、ある基の水素が置換基で置き換えられ得るその基の部位である。

10

【0086】

上で定義される全ての置換される基において、さらなる置換基での置換基を定義することによりもたらされるポリマー(例えば、置換アリール基を置換基として有する置換アリール基であって、この置換基自体が置換アリール基で置換されているものなど)は、本明細書に包含されることを意図されないことが理解される。置換基が同一であっても異なっても、無限数の置換基もまた、包含されない。このような場合、このような置換基の最大数は、3である。従って、上記定義の各々は、例えば、置換アリール基が-置換アリール-(置換アリール)-置換アリールに限定されるという限定により、制限される。

20

【0087】

与えられる式の化合物(例えば、式Iの化合物であり、これはまた、式II、III、IV、V、VI、IA、IB、IC、ID、IIA、IIIA、IVA、IVB、VA、VIA、VIIA、VIIIAおよびIXAを包含する)は、本開示の化合物、ならびにこのような化合物の薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能なエステル、異性体、互変異性体、溶媒和物、同位体、水和物、多形、およびプロドラッグを包含することを意図される。さらに、本開示の化合物は、1つ以上の不斉中心を有し得、そしてラセミ混合物として、または個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、生成され得る。与えられる式の任意の与えられる化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不正中心の数に依存する(2^n 個の可能な立体異性体が存在し、ここでnは、不斉中心の数である)。個々の立体異性体は、中間体のラセミ混合物または非ラセミ混合物を、合成のいずれかの適切な段階で分割することによって、あるいは従来の手段による化合物の分割によって、得られ得る。個々の立体異性体(個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーが挙げられる)、ならびに立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本開示の範囲内に包含され、これらの全ては、そうでないことが具体的に示されない限り、本明細書の構造によって図示されることが意図される。

30

【0088】

「異性体」とは、同じ分子式を有する異なる化合物である。異性体としては、立体異性体、エナンチオマーおよびジアステレオマーが挙げられる。

【0089】

「立体異性体」とは、原子が空間中で配置される方法のみが異なる異性体である。

40

【0090】

「エナンチオマー」とは、互いに重なり合わない鏡像である1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1の混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」が、適切である場合、ラセミ混合物を示すために使用される。

【0091】

「ジアステレオ異性体」とは、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない、立体異性体である。

【0092】

絶対立体化学は、カーン-インゴールド-プレローグのRS系に従って特定される。ある

50

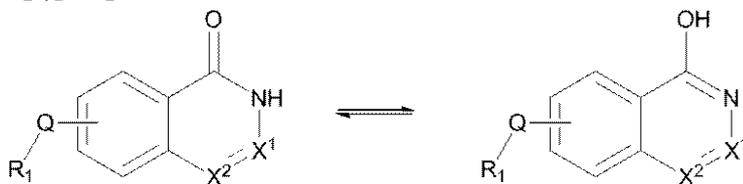
化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSのいずれかによって特定され得る。絶対配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長の偏光面を回転させる方向(右旋性または左旋性)に依存して、(+)または(-)で表わされる。

【0093】

これらの化合物のうちのいくつかは、互変異性体として存在する。互変異性体は、互いに平衡状態にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体の平衡状態で存在し得る。いずれの互変異性体が表示されるかにかかわらず、そして互変異性体間の平衡の性質とは無関係に、これらの化合物は、アミドとイミド酸との両方の互変異性体を包含することが、当業者により理解される。従って、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を包含すると理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を包含すると理解される。アミド含有互変異性体およびイミド酸含有互変異性体の非限定的な例を、以下に示す：

【0094】

【化3】



【0095】

用語「多形」とは、結晶性化合物の異なる結晶構造をいう。異なる多形は、結晶充填の違い(充填多形)または同じ分子の異なる配座異性体間の充填の違い(配座多形)から生じ得る。

【0096】

用語「溶媒和物」とは、式Iの化合物、または本明細書中に開示されるような他の任意の式の化合物と、溶媒との組み合わせにより形成される複合体をいう。

【0097】

用語「水和物」とは、式Iの化合物、または本明細書中に開示されるような任意の式の化合物と、水との組み合わせにより形成される複合体をいう。

【0098】

用語「プロドラッグ」とは、インビボで、活性薬物、その薬学的に受容可能な塩、またはその生物活性代謝産物に転換され得、そして/あるいは分子の残部から分裂して活性薬物、その薬学的に受容可能な塩、またはその生物活性代謝産物を提供し得る、化学基を含む、式Iの化合物、または本明細書中に開示されるような任意の式の化合物をいう。

【0099】

本明細書中に与えられる任意の式または構造(式Iの化合物、または本明細書中に開示されるような任意の式の化合物を含む)はまた、この化合物の非標識形態および同位体標識された形態を表わすことを意図される。同位体標識された化合物は、1つ以上の原子が選択された原子量または質量数を有する原子により置き換えられていることを除いて、本明細書中に与えられる式により表される構造を有する。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられ、例えば、²H(ジユウテリウム、D)、³H(トリチウム)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、および¹²⁵Iであるが、これらに限定されない。本開示の種々の同位体標識された化合物は、例えば、³H、¹³Cおよび¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれた化合物である。このような同位体標識された化合物は、代謝研究、反応動力学研究、検出または画像化の技術(例えば、薬物または物質の組織分布アッセイが挙げられる、陽電子断層撮影法(PET)またはシングルフォトンエミッションCT(SPECT))、あるいは患者の放射性処置において、有用であり得る。

【0100】

10

20

30

40

50

本開示はまた、炭素原子に結合している1個～「n」個の水素がジウテリウムにより置き換えられている、式Iの化合物、または本明細書中に開示されるような任意の式の化合物を包含し、ここでnは、その分子中の水素の数である。このような化合物は、増大した代謝抵抗性を示し、従って、哺乳動物に投与される場合、式Iの任意の化合物の半減期を増大させるために有用である。例えば、Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527(1984)を参照のこと。このような化合物は、当該分野において周知である手段によって、例えば、1個以上の水素がジウテリウムによって置き換えられている出発物質を使用することによって、合成される。

【0101】

ジウテリウムで標識または置換された、本開示の治療用化合物は、吸収、分布、代謝、および排出(ADME)に関連する、改善されたDMPK(薬物の代謝および薬物速度論)特性を有し得る。ジウテリウムなどのより重い異性体での置換は、より大きい代謝安定性からもたらされる特定の治療的利点(例えば、増大したインビボ半減期、または減少した投薬量要求)を与え得る。¹⁸Fで標識された化合物は、PETまたはSPECT研究のために有用であり得る。同位体標識された本開示の化合物およびそのプロドラッグは一般に、容易入手可能な同位体標識された試薬を、同位体で標識されていない試薬の代わりに用いることにより、以下に記載されるスキームまたは実施例および調製に開示される手順を行うことにより、調製され得る。さらに、より重い異性体(特に、ジウテリウム(すなわち、²HまたはD))での置換は、より大きい代謝安定性からもたらされる特定の治療的利点(例えば、増大したインビボ半減期、または減少した投薬量要求、または治療指数の改善)を与え得る。この文脈において、ジウテリウムは、式Iの化合物、または本明細書中に開示される任意の式の化合物における置換基とみなされることが理解される。

【0102】

このようなより重い同位体、特にジウテリウムの濃縮は、同位体富化因子(isotopic enrichment factor)により規定され得る。本開示の化合物において、特定の同位体であると具体的に指定されない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表わすことを意味する。他に記載されない限り、ある位置が「H」または「水素」と具体的に指定される場合、この位置は、水素をその自然界で豊富な同位体組成で有すると理解される。従って、本開示の化合物において、ジウテリウム(D)であると具体的に指定される任意の原子は、ジウテリウムを表わすことを意味する。

【0103】

用語「処置」または「処置する」とは、以下を目的としての、本明細書中に開示されるような化合物の投与をいう：

- (i) 疾患を予防すること、すなわち、その疾患の臨床症状が発症しないようにすること；
- (ii) 疾患を阻害すること、すなわち、臨床症状の発症を止めること；および/または
- (iii) 疾患を軽減すること、すなわち、臨床症状の後退を引き起こすこと。

【0104】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基、あるいはこれらに類似の基の存在によって、酸塩および/または塩基塩を形成し得る。

【0105】

用語所定の化合物の「薬学的に受容可能な塩」とは、所定の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、そして生物学的にもその他の点でも望ましくないことがない、塩をいう。薬学的に受容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製され得る。無機塩基から誘導される塩としては、例のみとして、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン(例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン、トリ(置換アルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換ア

10

20

30

40

50

ルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアアリールアミン、トリアアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、ジ複素環式アミン、トリ複素環式アミン、混合ジアミンおよびトリアミン(ここでこのアミンの置換基のうち少なくとも2つは異なり、そしてアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式などからなる群より選択される)の塩が挙げられるが、これらに限定されない。2個または3個の置換基が、アミノ窒素と一緒にあって、複素環式基またはヘテロアリール基を形成しているアミンもまた、含まれる。アミンは、一般構造 $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$ のものであり、ここでモノ置換アミンは、窒素上の3つの置換基(R^{30} 、 R^{31} および R^{32})のうち2個を水素として有し、ジ置換アミンは、窒素上の3つの置換基(R^{30} 、 R^{31} および R^{32})のうち1個を水素として有し、一方で、トリ置換アミンは、窒素上の3つの置換基(R^{30} 、 R^{31} および R^{32})のいずれも水素として有さない。 R^{30} 、 R^{31} および R^{32} は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルなどの種々の置換基から選択される。上記アミンは、窒素上の1個2個または3個の置換基のいずれかが名称で列挙されるとおりである化合物をいう。例えば、用語「シクロアルケニルアミン」とは、シクロアルケニル-NH₂をいい、ここで「シクロアルケニル」は、本明細書中で定義されるとおりである。用語「ジヘテロアリールアミン」とは、NH(ヘテロアリール)₂をいい、ここで「ヘテロアリール」は、本明細書中で定義されるとおりである、などである。

10

20

【0106】

適切なアミンの具体例としては、例のみとして、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソ-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、クロリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、およびN-エチルピペリジンなどが挙げられる。

30

【0107】

薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などが挙げられる。有機酸から誘導される塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、およびサリチル酸などが挙げられる。

【0108】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」または「薬学的に受容可能な賦形剤」は、任意の全ての希釈剤、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを包含する。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および剤の使用は、当該分野において周知である。いずれかの従来の媒体または剤が活性成分と非適合性である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が想定される。補助的な活性成分もまた、これらの組成物に組み込まれ得る。

40

【0109】

用語「治療有効量」とは、以下に定義されるような処置を必要とする哺乳動物に投与される場合に、そのような処置を行うために十分な量をいう。治療有効量は、処置される被験体および疾患状態、被験体の体重および年齢、疾患状態の重篤度、ならびに投与様式などに依存して変化し、これは、当業者により容易に決定され得る。

50

【0110】

「冠状血管疾患」または「心臓血管疾患」とは、例えば、心不全(うっ血性心不全、拡張期心不全および収縮期心不全が挙げられる)、急性心不全、虚血、再発性虚血、心筋梗塞、不整脈、狭心症(運動誘発性狭心症、異型狭心症、安定狭心症、不安定狭心症が挙げられる)、急性冠状動脈症候群、糖尿病、ならびに間欠性跛行のうちのいずれか1つ以上から生じる、心臓血管の疾患をいう。

【0111】

「間欠性跛行」とは、末梢動脈疾患に関連する疼痛を意味する。「末梢動脈疾患」またはPADは、閉塞性末梢脈管疾患(PVD)の1つの型である。PADは、心臓および脳の外側の動脈に影響を与える。PADの最も一般的な症状は、歩行、階段上り、または運動の際の、股関節部、大腿、または腓部における疼痛性痙攣である。この疼痛は、間欠性跛行と呼ばれる。間欠性跛行の症状を列挙する際に、PADとPVDとの両方を含めることが意図される。

10

【0112】

不整脈とは、任意の異常な心拍数をいう。徐脈とは、異常に遅い心拍数をいい、一方で、心頻拍とは、異常に速い心拍数をいう。本明細書中で使用される場合、不整脈の処置は、上室性頻拍症(例えば、心房性細動、心房粗動、房室結節リエントリー心頻拍、心房性結節ならびに心室性頻拍(VT)(特発性心室性頻拍、心室性細動、早期興奮症候群、およびトルサード・ド・ポワント(TdP)が挙げられる))の処置を包含することが意図される。

【0113】

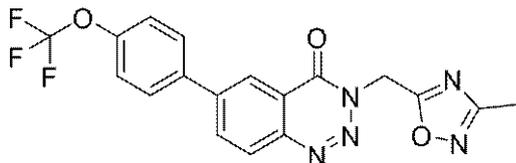
(2. 命名法)

本開示の化合物の名称は、化合物を命名するためのACD/Nameソフトウェア(Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto)を使用して提供される。他の化合物または基は、一般名、または体系名もしくは非体系名を用いて、命名され得る。本開示の化合物の命名および番号付けを、代表的な式Iの化合物を用いて説明する:

20

【0114】

【化4】



30

【0115】

これは、3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オンと命名される。

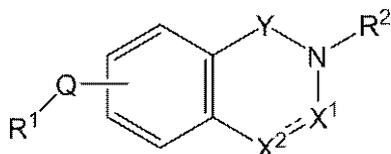
【0116】

(3. 式Iの化合物)

従って、代表的な実施形態において、本開示は、ナトリウムチャンネル遮断薬として機能する化合物を提供する。代表的な実施形態において、本開示は、式I:

【0117】

【化5】



40

I

【0118】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグに関し、式Iにおいて:

点線は、任意の二重結合を表し;

50

Yは、 $-C(R^5)_2$ -または $-C(O)-$ であり;

X^1 はNであって X^2 はNであるか、 X^1 はNであって X^2 は CR^3 であるか、または X^1 は CR^3 であって X^2 はNであり、そして点線は二重結合を表すか;あるいは

X^1 は $C(R^3)_2$ であって X^2 は NR^4 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であるか、または X^1 と X^2 との両方が $C(R^3)_2$ であり、そして点線は単結合であり;

ただし:

この点線が単結合であり、かつYが $-C(R^5)_2-$ である場合; X^1 と X^2 との両方は $C(R^3)_2$ であり;そして

この点線が二重結合である場合;Yは $-C(O)-$ であり;

Qは、共有結合または C_{2-4} アルキニレンであり;

R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり;

ここでこの C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

ここでこの C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{2-6}$ アルケニレン- R^6 、 $-C_{2-6}$ アルキニレン- R^6 、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-R^6$ または $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり;

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{20}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{20}-$ 、 $-C(O)NR^{20}-$ または $-NR^{20}C(O)-$ であり;ただし、Yが $-C(R^5)_2-$ である場合、Lは、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、そして R^2 は、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-R^6$ または $-C_{1-6}$ アルキレン- $L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり;

各 R^3 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり;

ここでこの C_{1-6} アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されているか;

または X^1 が $C(R^3)_2$ である場合、2個の R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し得;

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリ

10

20

30

40

50

ルであり;

ここでこの C_{1-6} アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

10

ここでこの C_{1-6} アルキル、アラルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

各 R^5 は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり;

R^6 は、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり;

ここでこの C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

20

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立して C_{1-6} アルキル、ハロ、アリール、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

30

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり;そして

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、アラルキル、 $-N(R^{26})(R^{28})$ 、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、 C_{1-4} アルキル、 $-CF_3$ 、アリールまたは C_{3-6} シクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

40

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシメチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロ

50

アルキル、アリアルおよびヘテロアリアルからなる群より選択され;そして

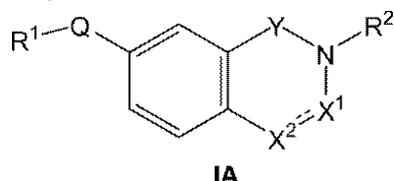
ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0119】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IA:

【0120】

【化6】



10

【0121】

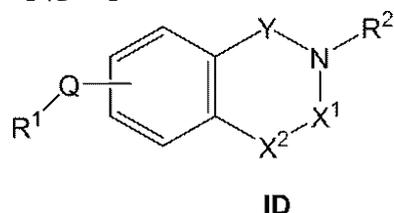
により表され、式IAにおいて、点線、Q、Y、 R^1 、 R^2 、 X^1 および X^2 は、式Iについて定義されたとおりである。

【0122】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式ID:

【0123】

【化7】



20

【0124】

により表され、式IDにおいて、Q、Y、 R^1 、 R^2 、 X^1 および X^2 は、式Iについて定義されたとおりである。

【0125】

式IまたはIAの特定の実施形態において、Qは結合である。

【0126】

式IまたはIAの特定の実施形態において、 R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-L- R^6 または $-C_{1-6}$ アルキレン-L- C_{1-6} アルキレン- R^6 である。

【0127】

式IまたはIAの特定の実施形態において、 R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 または $-C_{1-6}$ アルキレン-L- R^6 であり;

Lは、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{20}$ または $-C(O)NR^{20}$ であり;ただし、Yが $-C(R^5)_2-$ である場合、Lは、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、そして R^2 は、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 または $-C_{1-6}$ アルキレン-L- R^6 であり;そして

40

R^6 は、 C_{3-6} シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルであり;ここでこの C_{3-6} シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルは、独立して C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{3-6} シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの C_{1-6} アルキルまたはヘテロアリアルは、独立してハロ、 C_{3-6} シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 $-C(O)-OR^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

50

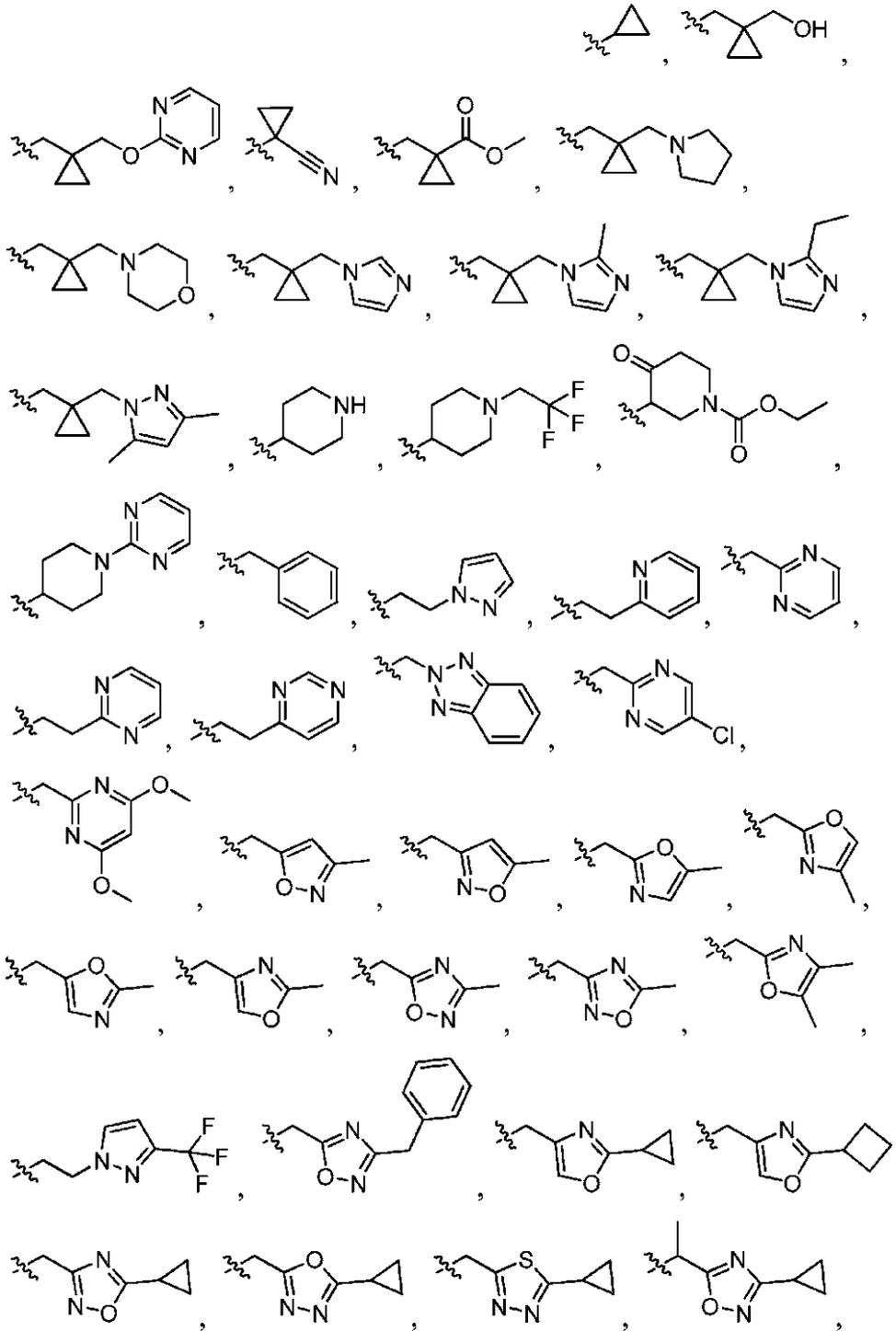
ここでこのヘテロアリールは、1個、2個または3個のC₁-₆アルキルで必要に応じてさらに置換されている。

【0128】

式IまたはIAの特定の実施形態において、R²は

【0129】

【化8】



10

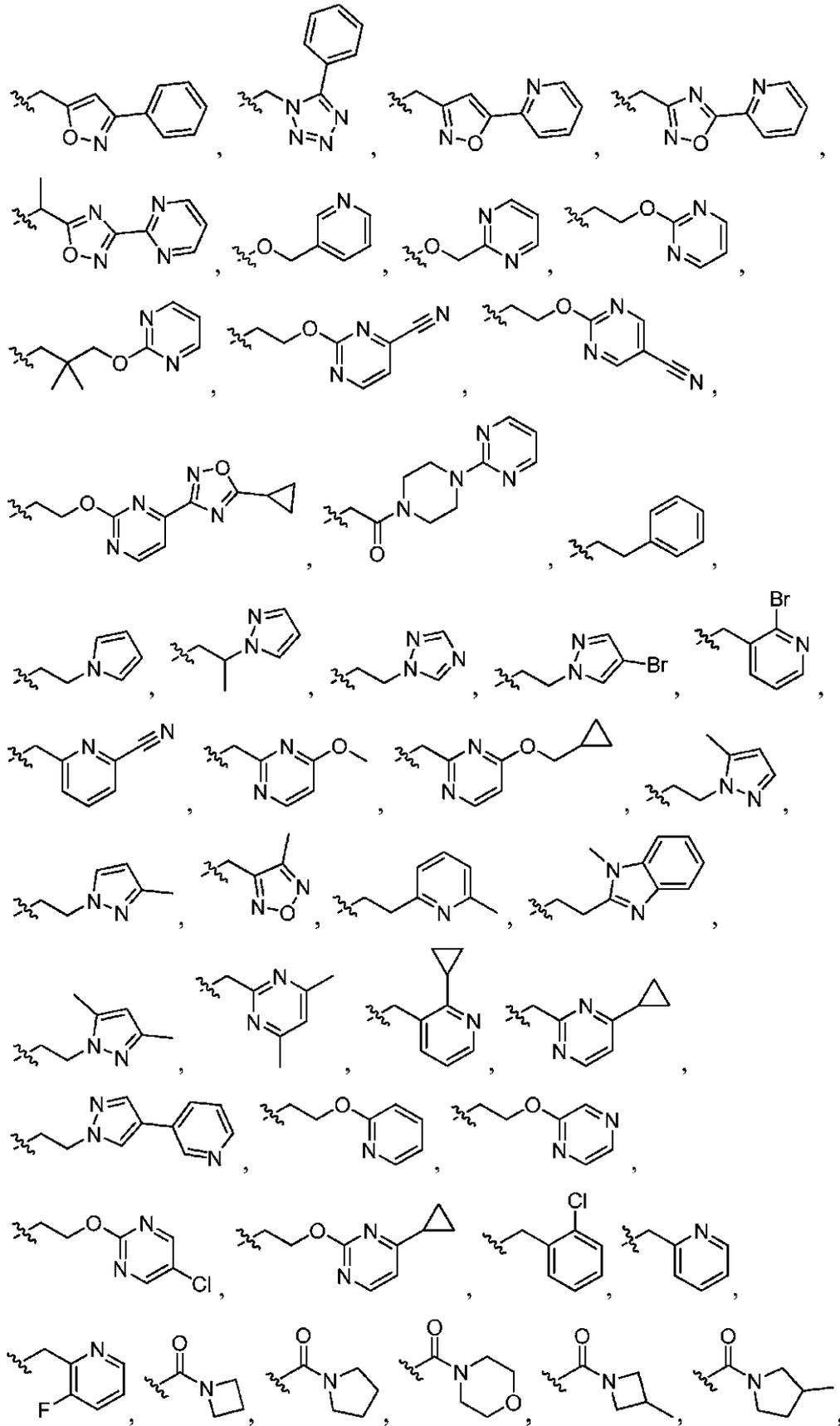
20

30

40

【0130】

【化 9】



10

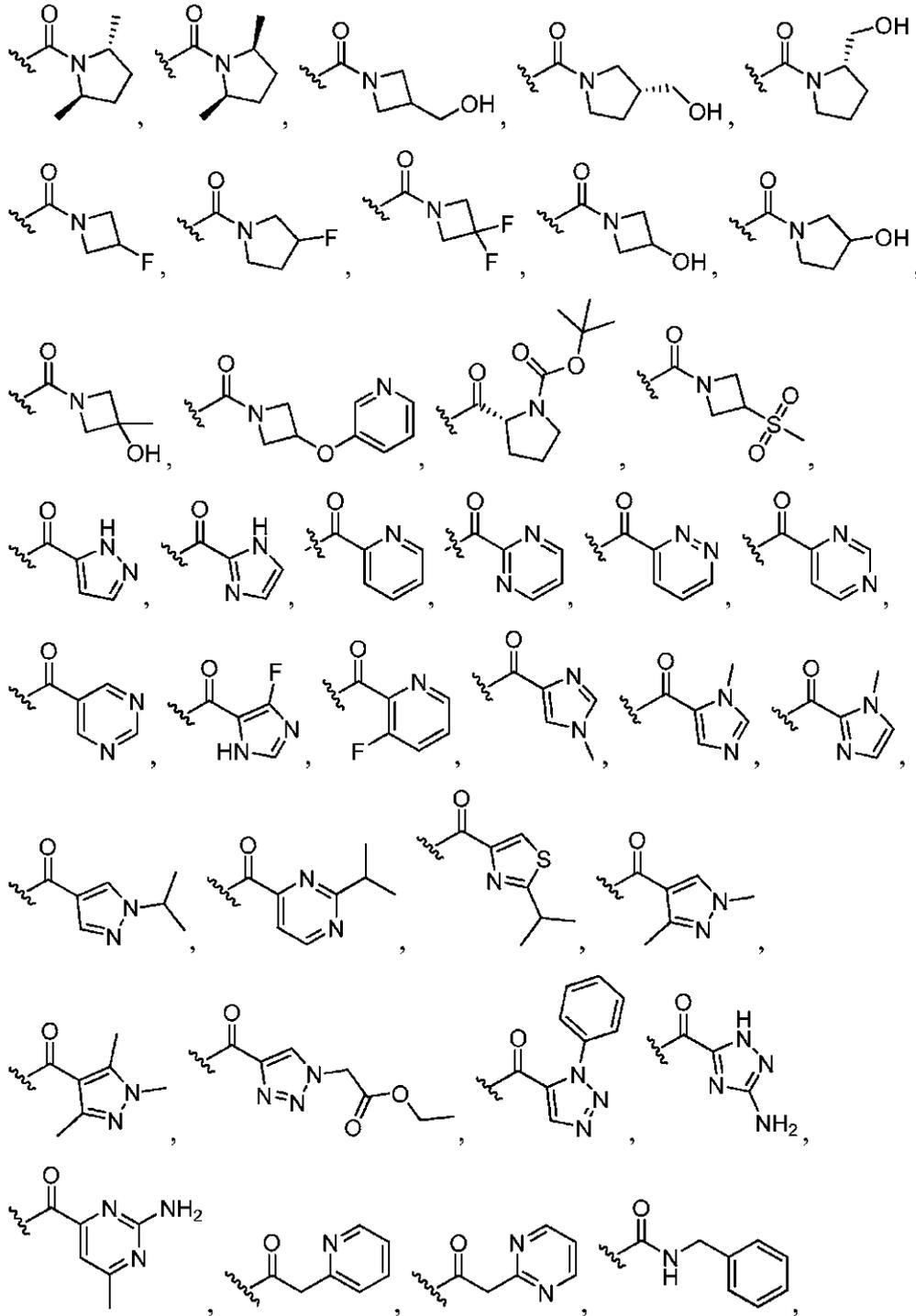
20

30

40

【 0 1 3 1 】

【化10】



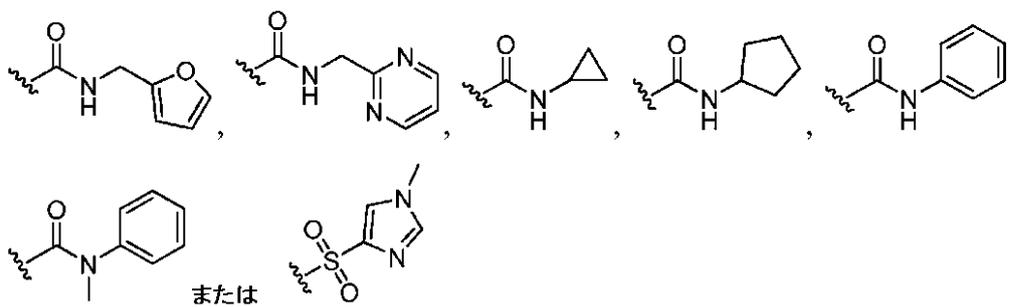
10

20

30

【0132】

【化11】



40

50

である。

【0133】

式IまたはIAの特定の実施形態において、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールである。

【0134】

式IまたはIAの特定の実施形態において、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールであり；ここでこのアリールまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-O-R^{20}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここでこの $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、独立してハロおよび-CNからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

10

【0135】

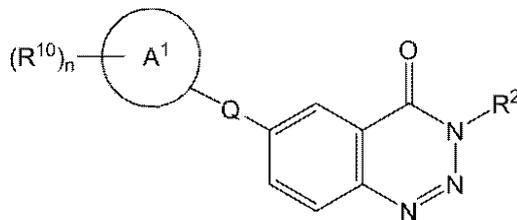
式IまたはIAの特定の実施形態において、 R^1 は、必要に応じてトリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されたアリールまたはヘテロアリールである。

【0136】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式II：

【0137】

【化12】



20

II

【0138】

により表され、式IIにおいて、Qおよび R^2 は、式Iについて定義されたとおりであり；

A^1 は、アリールまたはヘテロアリールであり；

nは、0、1、2または3であり；そして

R^{10} は、ハロ、 $-NO_2$ 、CN、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；そして

30

ここでこの $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0139】

式I、IAまたはIIのいくつかの実施形態において、Qは結合である。

40

【0140】

式I、IAまたはIIのいくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-R^6$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- R^6 または $-L-C_1 \sim 6$ アルキレン- R^6 であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ または $-C(O)NR^{20}-$ であり；

R^6 は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここでこのシクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキ

50

ル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

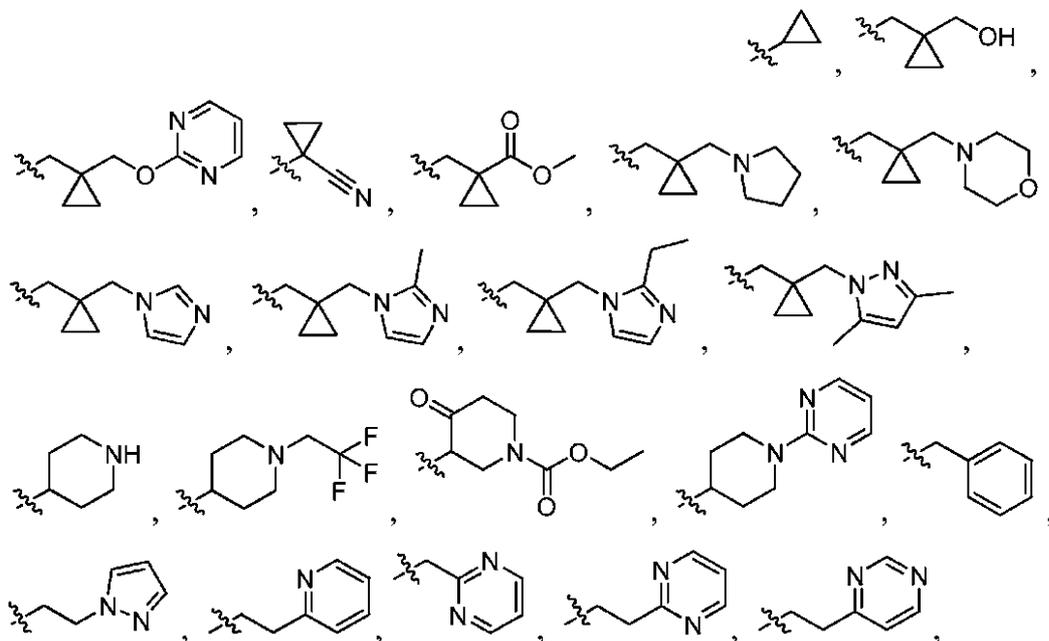
ここでこのヘテロアリールは、1個、2個または3個のC₁-₆アルキルで必要に応じてさらに置換されている。

【0141】

式I、IAまたはIIのいくつかの実施形態において、R²は

【0142】

【化13】

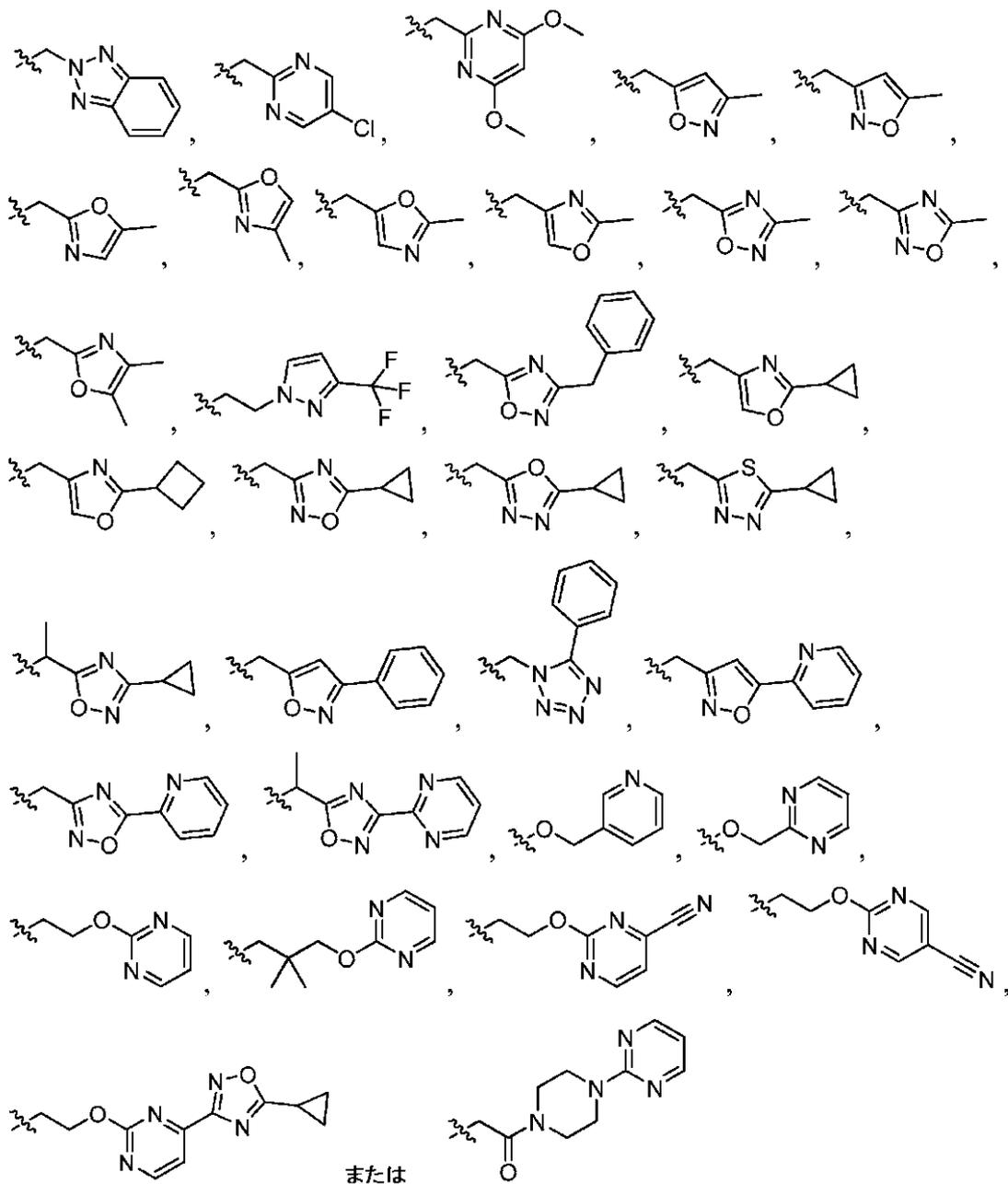


10

20

【0143】

【化14】



である。

【0144】

式IIのいくつかの実施形態において、 R^{10} は、 $-O-R^{20}$ 、 C_1-4 アルキル、 C_3-6 シクロアルキルもしくはヘテロシクリルであり；そして

ここでこの C_1-4 アルキルまたは C_3-6 シクロアルキルは、独立してハロおよび-CNからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0145】

式IIのいくつかの実施形態において、 R^{10} は、1-シアノシクロプロピル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、4-クロロフェノキシ、シクロプロピル、フェノキシ、ピペリジン-1-イル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである。

【0146】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式III：

【0147】

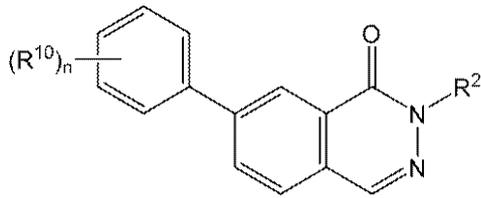
10

20

30

40

【化15】



III

【0148】

により表され、式IIIにおいて、 R^2 は、式Iについて定義されたとおりであり；

10

n は、0、1、2または3であり；そして

R^{10} は、ハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり；そして

ここでこの C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_1-4 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

20

【0149】

式I、IAまたはIIIのいくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-C_1-6$ アルキレン- R^6 または $-C_1-6$ アルキレン-L- R^6 であり；

Lは-O-であり；そして

R^6 は、アリールまたはヘテロアリールであり；

ここでこのヘテロアリールは、独立して C_1-6 アルキル、ハロ、 C_3-6 シクロアルキル、ヘテロアリール、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

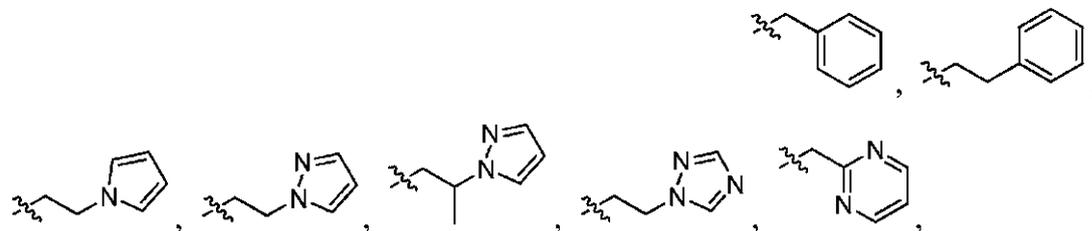
【0150】

式I、IAまたはIIIのいくつかの実施形態において、 R^2 は

30

【0151】

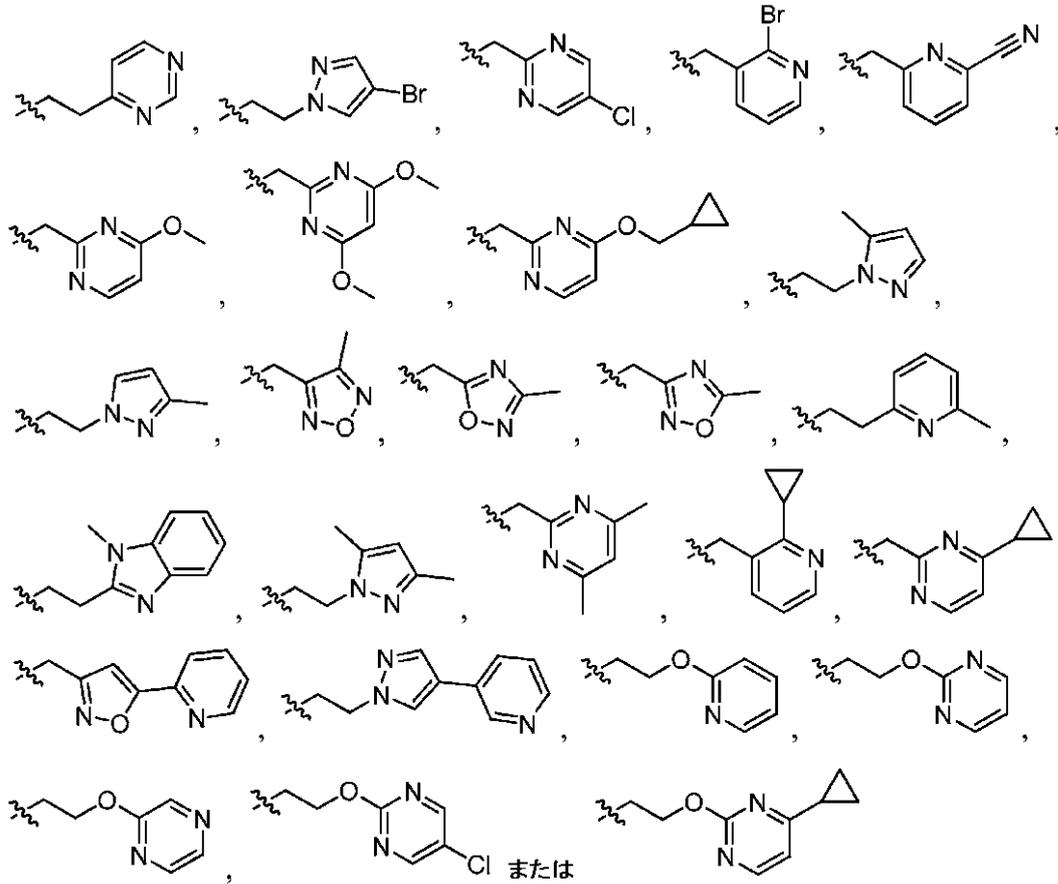
【化16】



【0152】

40

【化17】



10

20

である。

【0153】

式IIIのいくつかの実施形態において、 R^{10} はトリフルオロメトキシである。

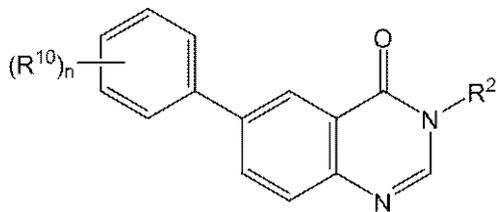
【0154】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IV:

30

【0155】

【化18】



IV

【0156】

により表され、式IVにおいて、 R^2 は、式Iについて定義されたとおりであり;

n は、0、1、2または3であり;そして

R^{10} は、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり;そして

ここでこの C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_1-4 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択さ

40

50

れる1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0157】

式I、IAまたはIVのいくつかの実施形態において、 R^2 は $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり；そして

R^6 はヘテロアリールであり；

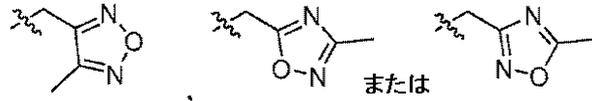
ここでこのヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されている。

【0158】

式I、IAまたはIVのいくつかの実施形態において、 R^2 は

【0159】

【化19】



10

である。

【0160】

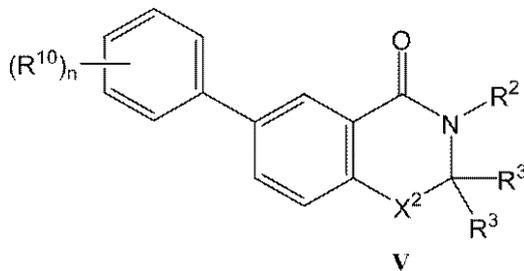
式IVのいくつかの実施形態において、 R^{10} はトリフルオロメトキシである。

【0161】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式V:

【0162】

【化20】



20

【0163】

により表され、式Vにおいて、 R^2 および R^3 は、式Iについて定義されたとおりであり；

30

X^2 は、-O-または-S-であり；

n は、0、1、2または3であり；そして

R^{10} は、ハロ、 $-NO_2$ 、CN、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；そして

ここでこの C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

40

【0164】

式I、IAまたはVのいくつかの実施形態において、 X^2 は、-O-である。

【0165】

式I、IAまたはVのいくつかの実施形態において、 X^2 は、-S-である。

【0166】

式I、IAまたはVのいくつかの実施形態において、 R^2 は $-C_{1-6}$ アルキレン- R^6 であり；そして

R^6 は、アリールまたはヘテロアリールであり；

ここでこのアリールまたはヘテロアリールは、1個、2個または3個のハロで必要に

50

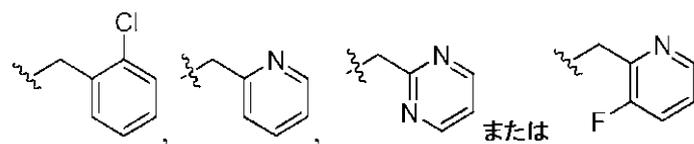
じて置換されている。

【0167】

式I、IAまたはVのいくつかの実施形態において、R²は

【0168】

【化21】



である。

【0169】

式I、IAまたはVのいくつかの実施形態において、R³は、水素またはC₁ - 6アルキルである。

【0170】

式I、IAまたはVのいくつかの実施形態において、R³は、水素またはメチルである。

【0171】

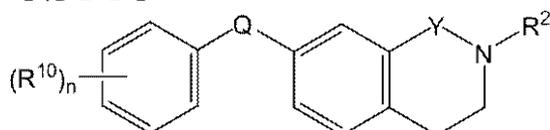
式Vのいくつかの実施形態において、R¹⁰は、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシである。

【0172】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式VI:

【0173】

【化22】



VI

【0174】

により表され、式VIにおいて、Q、YおよびR²は、式Iについて定義されたとおりであり；

nは、0、1、2または3であり；そして

R¹⁰は、ハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(O)₂-R²²、-S(O)₂-R²⁰、-S(O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁ - 4アルキル、C₂ - 4アルケニル、C₂ - 4アルキニル、C₃ - 6シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；そして

ここでこのC₁ - 4アルキル、C₂ - 4アルケニル、C₂ - 4アルキニル、C₃ - 6シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁ - 4アルキル、C₃ - 6シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0175】

式I、IAまたはIIIのいくつかの実施形態において、R²は、-C₁ - 6アルキレン-R⁶、-L-R⁶または-L-C₁ - 6アルキレン-R⁶であり；ただし、Yが-C(R⁵)₂-である場合、R²は、-L-R⁶または-L-C₁ - 6アルキレン-R⁶であり；

Lは、-C(O)-、-S(O)₂-または-C(O)NR²⁰-であり；

R⁶は、C₃ - 6シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここでこのヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してC₁ - 6アルキル、ハロ、-C(O)-OR²⁰および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのC₁ - 6アルキルは、独立してアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-OR²⁰および-O-

10

20

30

40

50

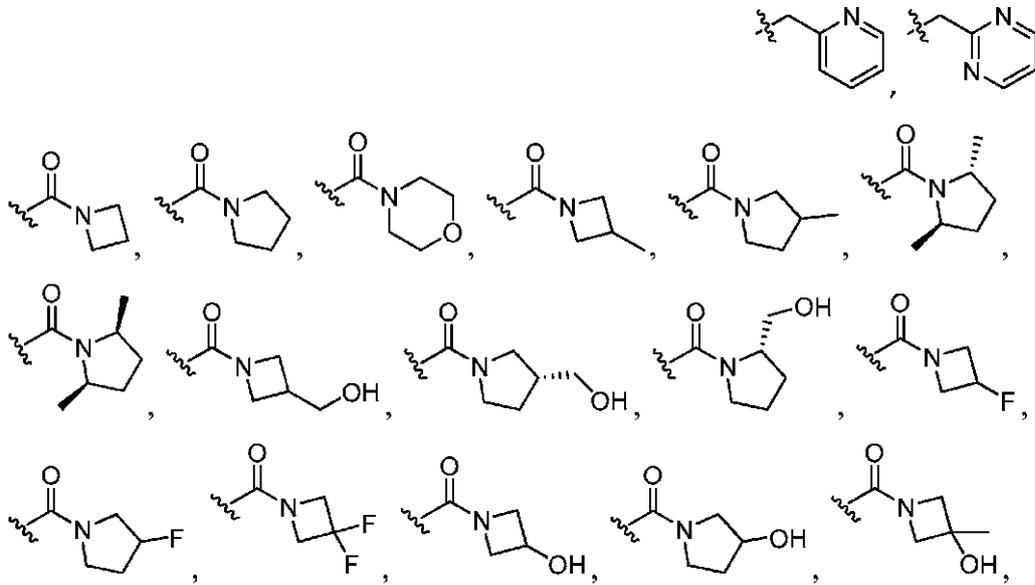
R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されている。

【0176】

式I、IAまたはVIのいくつかの実施形態において、R²は

【0177】

【化23】

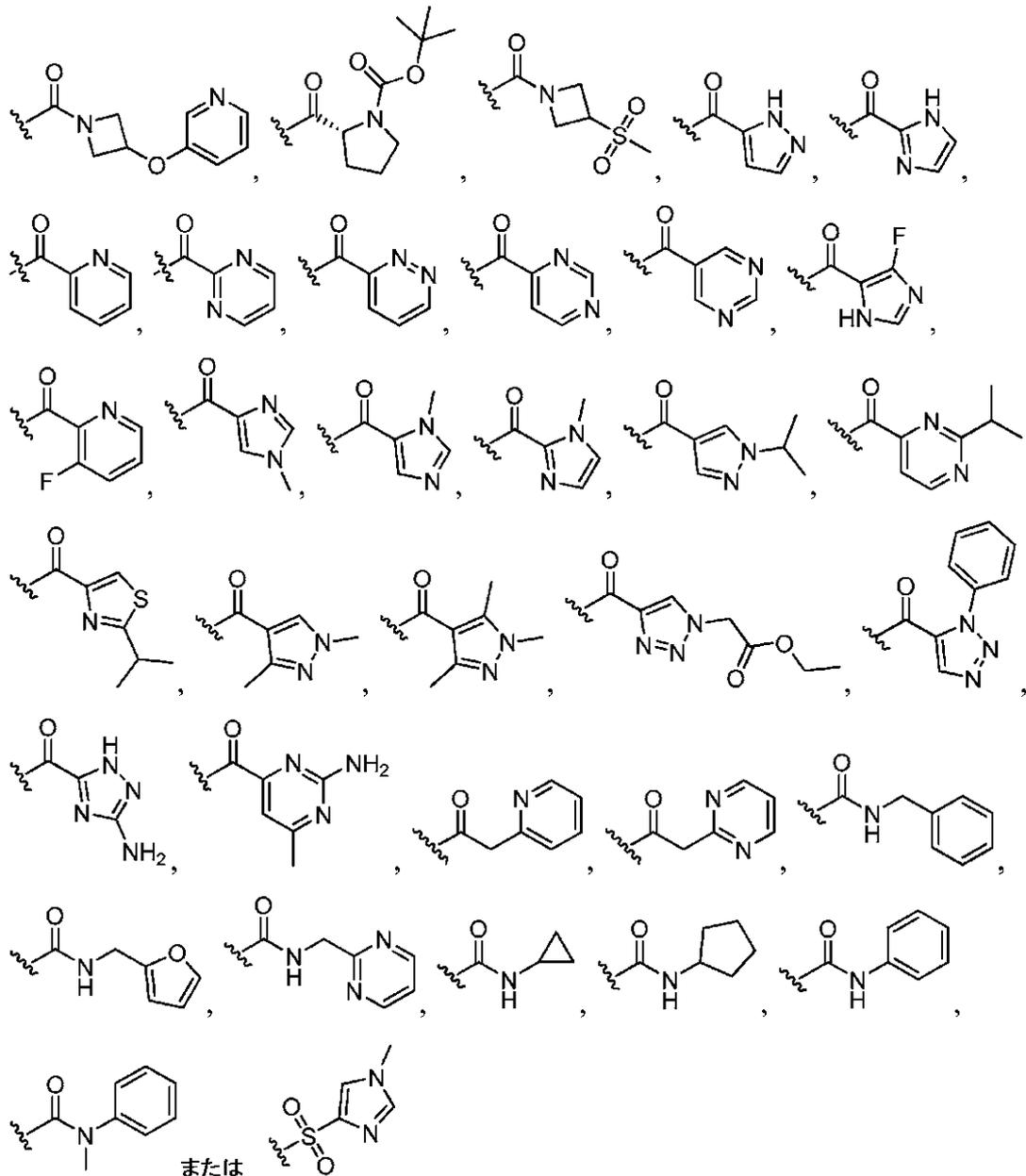


10

20

【0178】

【化24】



である。

【0179】

式VIのいくつかの実施形態において、各 R^{10} は独立して、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシである。

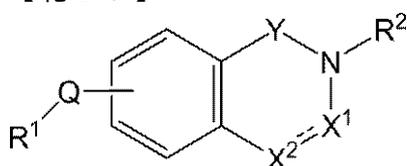
【0180】

(他の実施形態)

従って、他の実施形態において、本開示は、ナトリウムチャンネル遮断薬として機能する化合物を提供する。代表的な実施形態において、本開示は、式I:

【0181】

【化25】



I

10

20

30

40

50

【 0 1 8 2 】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグに関し、式Iにおいて:

点線は、任意の二重結合を表し;

R^1 は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され;

ここでこのシクロアルキル、シクロアルケニル、アリーールまたはヘテロアリーールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

10

ここでこの C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R^2 は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され;

20

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

30

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

Q は、共有結合および C_{2-4} アルキニレンからなる群より選択され;

Y は、 $-C(R^5)_2$ -および $-C(O)-$ からなる群より選択され;ただし、 Y が $-C(R^5)_2-$ である場合、 R^2 は、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、または $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ であり;

40

X^1 は N であって X^2 は N であるか、 X^1 は N であって X^2 は CR^3 であるか、または X^1 は CR^3 であって X^2 は N であり、そして点線は二重結合であるか;あるいは

X^1 は $C(R^3)_2$ であって X^2 は NR^4 であるか、 X^1 は $C(R^3)_2$ であって X^2 は $-O-$ であるか、または X^1 と X^2 との両方が $C(R^3)_2$ であり、そして点線は単結合であり;

各 R^3 は独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこの C_{1-15} アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

50

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立して八口、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立して八口、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されているか;

あるいは X^1 が $\text{C}(\text{R}^3)_2$ である場合、2個の R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し得;

R^4 は、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこの $\text{C}_1 \sim 15$ アルキルは、独立して八口、 $-\text{NO}_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立して八口、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、八口、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

各 R^5 は独立して、水素および $\text{C}_1 \sim 15$ アルキルからなる群より選択され;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 15$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 15$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 15$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 15$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、八口、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、八口、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、八口、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{OCF}_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【 0 1 8 3 】

10

20

30

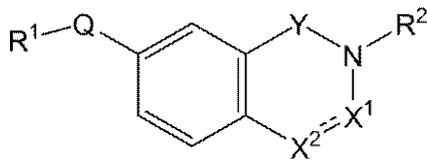
40

50

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IA:

【0184】

【化26】



IA

【0185】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式IAにおいて:

点線は、任意の二重結合を表し;

R¹は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;

ここでこのシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R²は、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこのC₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₂₋₄アルキニル、ハロ、-NO₂、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、オキソおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのC₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

ここでこのC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、-CF₃、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、-S(O)₂-R²⁰および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

Qは、共有結合およびC₂₋₄アルキニレンからなる群より選択され;

Yは、-C(R⁵)₂-および-C(O)-からなる群より選択され;ただし、Yが-C(R⁵)₂-である場合、R²は、-C(O)-R²⁶、-C(O)-O-R²⁶、または-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)であり;

X¹はNであってX²はNであるか、X¹はNであってX²はCR³であるか、またはX¹はCR³であっ

10

20

30

40

50

て X^2 はNであり、そして点線は二重結合であるか;あるいは

X^1 は $C(R^3)_2$ であって X^2 は NR^4 であるか、 X^1 は $C(R^3)_2$ であって X^2 は-O-であるか、または X^1 と X^2 との両方が $C(R^3)_2$ であり、そして点線は単結合であり;

各 R^3 は独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこの C_{1-15} アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されているか;

または X^1 が $C(R^3)_2$ である場合、2個の R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し得;

R^4 は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこの C_{1-15} アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

各 R^5 は独立して、水素および C_{1-15} アルキルからなる群より選択され;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置

10

20

30

40

50

換アミノ、アミノアシル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、アリーール、ヘテロアリーールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され;そして

ここでこの $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{OCF}_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0186】

式IまたはIAのいくつかの実施形態において、 R^1 は、アリーールまたはヘテロアリーールであり;

10

ここでこのアリーールまたはヘテロアリーールは、独立して $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

ここでこのアルキルおよびシクロアルキルは、独立してハロ、および $-\text{CN}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{20} は、各例において独立して、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキルまたはアリーールであり;

ここでこのアルキルまたはアリーールは、1個、2個または3個のハロで必要に応じて置換されている。

【0187】

20

式IまたはIAのいくつかの実施形態において、 R^1 は、6- CF_3 -ピリジン-3-イル、6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル、4-フェノキシ-フェニル、4- OCF_3 -フェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-(4-クロロフェノキシ)フェニル、4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルおよび2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イルからなる群より選択される。

【0188】

式IまたはIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{26}$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルであり;

ここでこの $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、アルコキシ、アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソおよび $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

30

ここでこのアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、ヘテロアリーール、シクロアルキル、ベンジル、アリーール、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキルおよびヘテロアリーールからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキルおよびヘテロアリーールは、独立してハロ、 $-\text{CN}$ 、シクロアルキルおよびヘテロアリーールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

40

ここでこのヘテロアリーールは、シクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

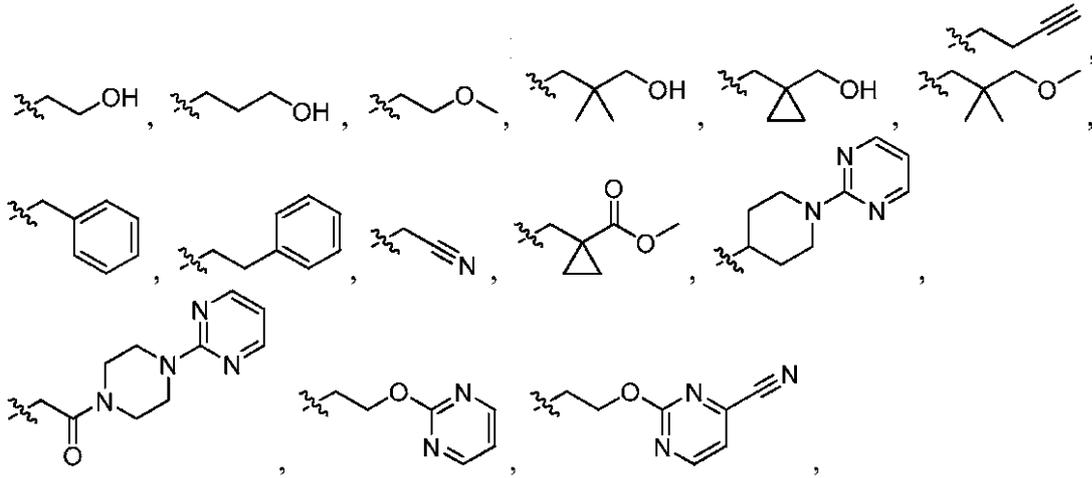
R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリーール環を形成し得、この環は次いで、独立してハロ、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、フェニル、 $-\text{CF}_3$ およびヘテロアリーールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} はヘテロアリーールである。

【0189】

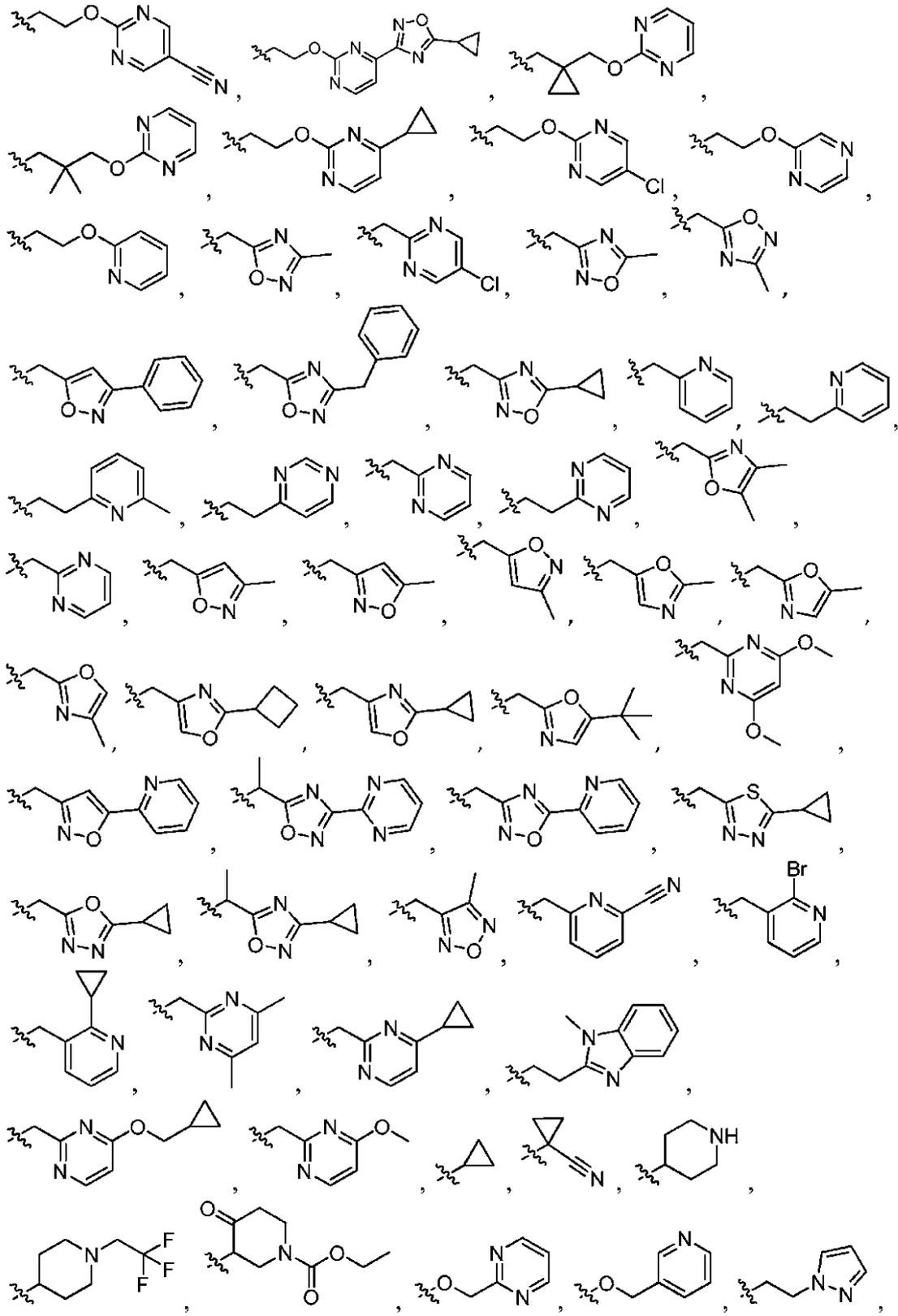
50

式IまたはIAのいくつかの実施形態において、R²は、水素、メチル、
【0190】
【化27】



【0191】

【化 2 8】



10

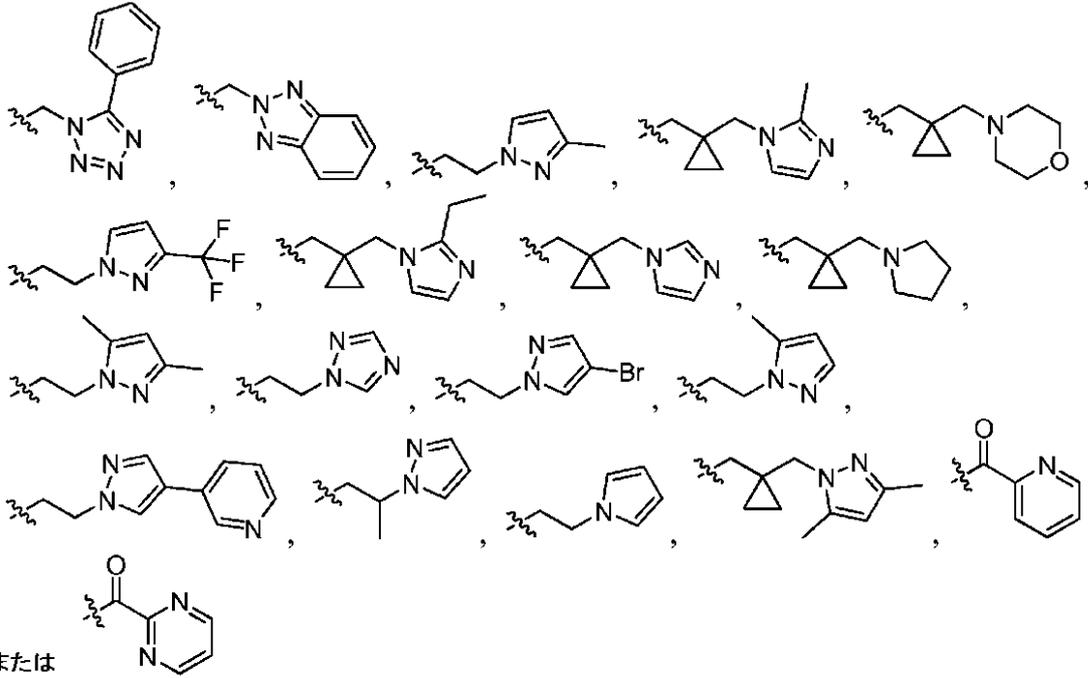
20

30

40

【 0 1 9 2 】

【化29】



10

である。

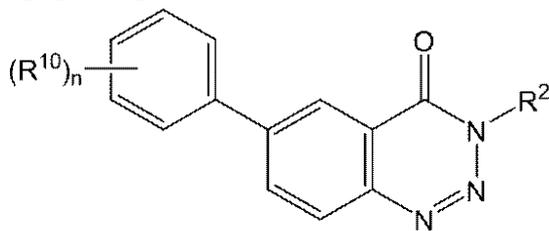
20

【0193】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IIA:

【0194】

【化30】



IIA

30

【0195】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式IIAにおいて:

nは、0、1、2、または3であり;

R¹⁰は独立して、ハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

40

ここでこのC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R²は、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこのC₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロア

50

リールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

10

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

20

ここでこのヘテロアリールは、 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか；あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

30

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

ここでこの C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0196】

式IIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群より選択される。多くの実施形態において、このアルキル部分、アルコキシ部分、シクロアルキル部分、およびヘテロシクリル部分は、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基でさらに置換されており；

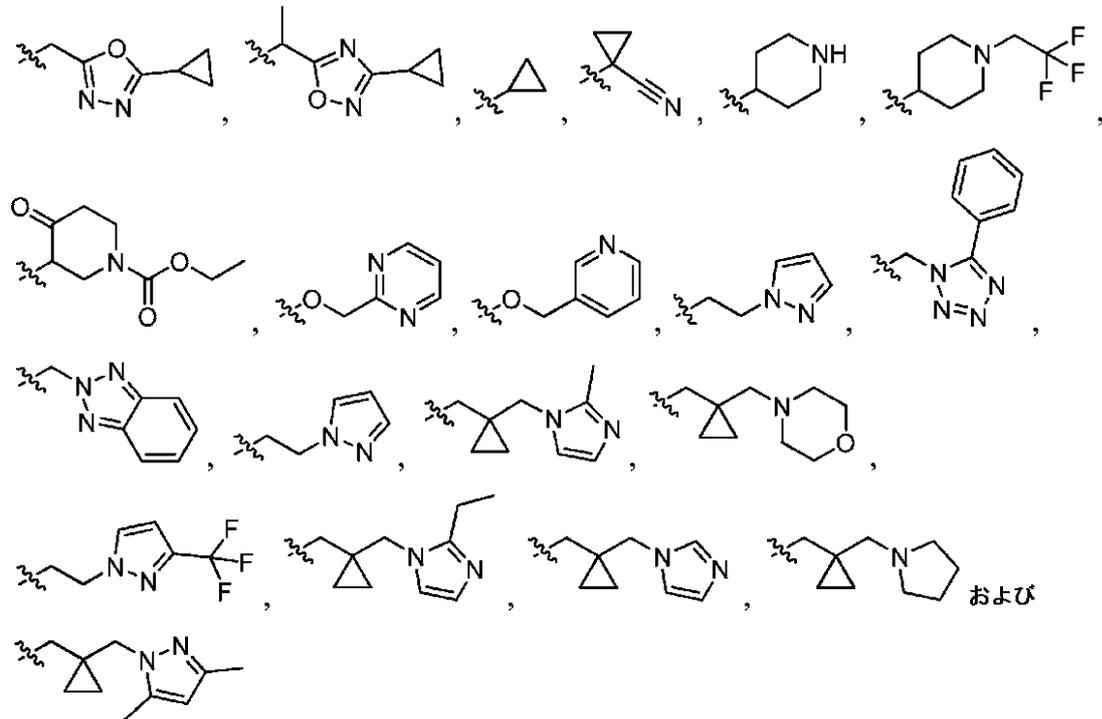
40

ここでこのアルキルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

50

【化32】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0200】

式IIAのいくつかの実施形態において、 R^{10} は、 $-OCF_3$ 、シクロアルキルおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択され;そして R^{20} はアリールである。多くの実施形態において、このシクロアルキルは、 $-CN$ で必要に応じてさらに置換されている。多くの実施形態において、 R^{20} は、ハロで必要に応じて置換されている。

【0201】

式IIAの例示的な R^{10} 部分としては、 $-OCF_3$ 、シクロプロピル、1-シアノシクロプロピル、フェノキシおよび4-クロロフェノキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0202】

式IIAの例示的な化合物としては、

6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-フェノキシフェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,

10

20

30

40

50

- 2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-(ピリミジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((5-フェニル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(ピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)アセトニトリル;
 3-(2-(ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 1-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)シクロプロパンカルボニトリル;
 3-((1-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル;
 3-(ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-メトキシエチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(ブタ-3-イニル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

- 3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((5-(ピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 1-(4-(4-オキソ-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-3,4-ジヒドロベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-6-イル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル;
- 2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル;
- 6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン; 10
- 3-(1-(3-(ピリミジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((5-(ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 1-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボン酸メチル;
- 3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((1-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン; 20
- 3-((1-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-(ピリジン-3-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-(2-(4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((1-(ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((1-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン; 30
- 6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン; 40
- 4-オキソ-3-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エチル;
- 6-(4-シクロプロピルフェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-(1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
- 3-((1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオ
- 50

ロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(2,2-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イルオキシ)プロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((2-シクロブチルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;および

3-((2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

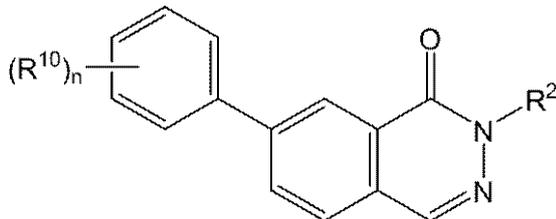
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0203】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IIIA:

【0204】

【化33】



IIIA

【0205】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式IIIAにおいて:

nは、0、1、2、または3であり;

R¹⁰は独立して、ハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこのC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R²は、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこのC₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコ

10

20

30

40

50

キシ、 C_{2-4} アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

10

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

20

ここでこのヘテロアリールは、 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

30

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0206】

式IIIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は、水素または C_{1-15} アルキルである。多くの実施形態において、このアルキル部分は、独立してヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基でさらに置換されており;そして

40

ここでこのアリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、 C_{1-15} アルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの C_{1-15} アルキルおよびヘテロアリールは、ハロまたはシクロアルキルで必要に応じて置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、ヘ

50

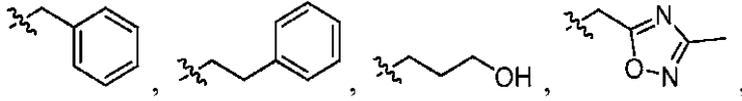
テロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してハロ、 C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0207】

式IIIAのとしては、水素、メチル、

【0208】

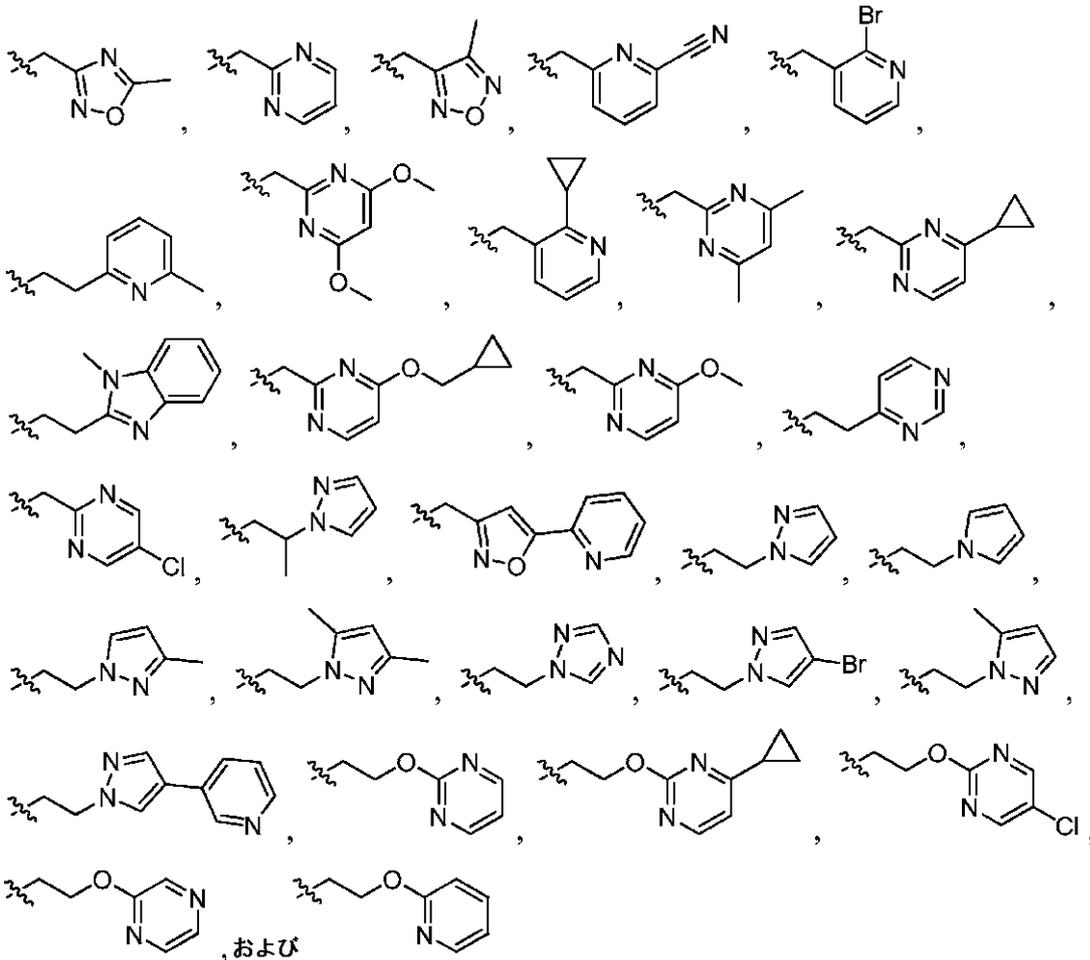
【化34】



10

【0209】

【化35】



20

30

が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0210】

式IIIAの例示的な R^{10} 部分としては、 $-OCF_3$ が挙げられる。

【0211】

式IIIAの例示的な化合物としては、

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン；

2-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン；

2-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン；

2-メチル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン；

50

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((1-オキソ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-2(1H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;

2-フェネチル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4-メチル-1;2;5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

6-((1-オキソ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-2(1H)-イル)メチル)ピコリノニトリル;

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1;2;4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((2-プロモピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(3-ヒドロキシプロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4;6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((2-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4;6-ジメチルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4-シクロプロピルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(3;5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1H-1;2;4-トリアゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

10

20

30

40

50

2-(2-(4-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(5-クロロピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;および

2-((5-(ピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

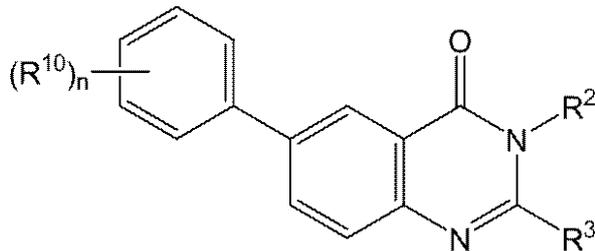
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0212】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IVA:

【0213】

【化36】



IVA

【0214】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式IVAにおいて:

n は、0、1、2、または3であり;

R^{10} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこの C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_1-4 アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R^2 は、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこの $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

各 R^3 は独立して、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこの $C_1 \sim 15$ アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_2 \sim 15$ アルケニル、 $C_2 \sim 15$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_2 \sim 15$ アルケニル、 $C_2 \sim 15$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置

10

20

30

40

50

換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0215】

式IVAのいくつかの実施形態において、 R^2 は C_{1-15} アルキルである。多くの実施形態において、このアルキル部分は、ヘテロアリールでさらに置換されており;ここでこのヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキルで必要に応じてさらに置換されている。

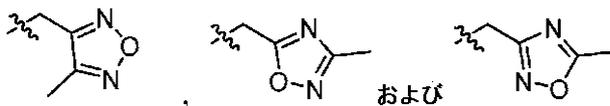
10

【0216】

式IVAの例示的な R^2 部分としては、

【0217】

【化37】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0218】

式IVAの例示的な R^{10} 部分としては、 $-OCF_3$ が挙げられる。

20

【0219】

式IVAの例示的な化合物としては、

3-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン;

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン;および

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン;

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

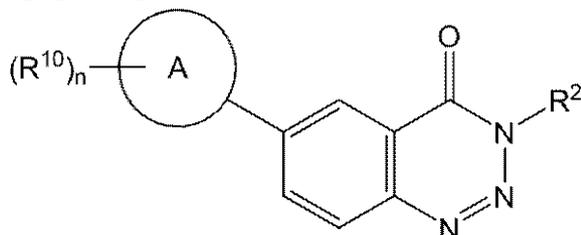
30

【0220】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式VA:

【0221】

【化38】



VA

40

【0222】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式VAにおいて:

Aはヘテロアリールであり;

nは、0、1、2、または3であり;

R^{10} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、-

50

$S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこの C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R^2 は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^6)(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され;

10

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

20

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

30

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

40

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【 0 2 2 3 】

50

式VAのいくつかの実施形態において、Aは、ピリジン-3-イルおよびピリミジン-5-イルからなる群より選択される。

【0224】

式VAのいくつかの実施形態において、nは1である。

【0225】

式VAのいくつかの実施形態において、R²は、水素またはC₁₋₁₅アルキルである。多くの実施形態において、このアルキル部分は、ヘテロアリールでさらに置換されており；ここでこのヘテロアリールは、独立してヘテロアリールおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；ここでこのヘテロアリールは、C₁₋₆アルキルで必要に応じてさらに置換されており；そしてR²⁰はヘテロアリールである。

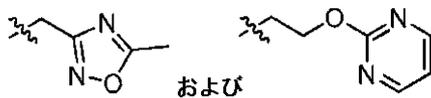
10

【0226】

式VAの例示的なR²部分としては、

【0227】

【化39】



が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0228】

式VAのいくつかの実施形態において、R²は、-N(R²⁰)(R²²)、-O-R²⁰、C₁₋₄アルキルまたはヘテロアリールであり；ここでR²⁰およびR²²は、各例において独立して、C₁₋₁₅アルキルであり、そしてこのC₁₋₁₅アルキルは、1個、2個または3個のハロゲンで必要に応じて置換されているか；あるいはR²⁰およびR²²が共通の窒素原子に結合している場合、R²⁰およびR²²は一緒になって、複素環式環を形成し得る。多くの実施形態において、R²のC₁₋₁₅アルキル部分またはヘテロアリール部分は、独立してハロゲンおよびC₁₋₆アルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基でさらに置換されている。

【0229】

式VAの例示的なR¹⁰部分としては、2,2,2-トリフルオロエトキシ、-CF₃およびピペリジン-1-イルが挙げられる。

30

【0230】

式VAの例示的な化合物としては、

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；および

6-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

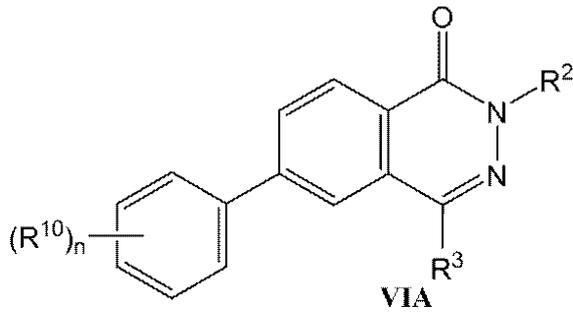
40

【0231】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式VIA:

【0232】

【化40】



【0233】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式VIAにおいて：

n は、0、1、2、または3であり；

R^{10} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され；そして

ここでこの C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^2 は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され；

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこの C_{1-15} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

各 R^3 は独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され；

ここでこの C_{1-15} アルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立

10

20

30

40

50

してハロ、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_2 \sim 15$ アルケニル、 $C_2 \sim 15$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_2 \sim 15$ アルケニル、 $C_2 \sim 15$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの $C_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0234】

式VIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は水素である。

【0235】

式VIAの例示的な R^{10} 部分としては、 $-OCF_3$ が挙げられる。

【0236】

式VIAのいくつかの実施形態において、 R^3 は $C_1 \sim 15$ アルキルである。式VIの例示的な R^3 部分としては、メチルが挙げられる。

【0237】

式VIAの例示的な化合物としては、4-メチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0238】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式VIIA:

【0239】

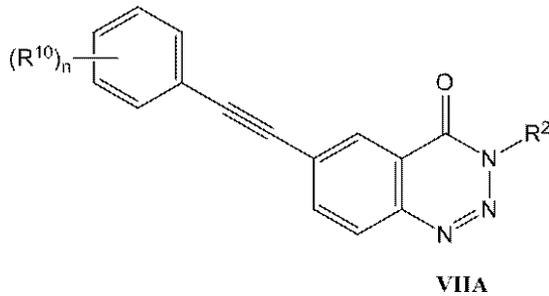
10

20

30

40

【化41】



【0240】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式VIIAにおいて：

n は、0、1、2、または3であり；

R^{10} は独立して、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{-}_4$ アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され；そして

ここでこの $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{-}_4$ アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキル、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^2 は、水素、 $\text{C}_1\text{-}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され；

ここでこの $\text{C}_1\text{-}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、 $\text{C}_1\text{-}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_2\text{-}_4$ アルキニル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソおよび $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこの $\text{C}_1\text{-}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{-}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここでこの $\text{C}_1\text{-}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1\text{-}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-}_{15}$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{-}_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

ここでこの $\text{C}_1\text{-}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-}_{15}$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{-}_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-}_3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる

10

20

30

40

50

群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、ア

10

リールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして
ここでこの $C_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0241】

式VIIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は $C_1 \sim 15$ アルキルである。多くの実施形態において、このアルキル部分は、 $-O-R^{20}$ でさらに置換されており;ここで R^{20} はヘテロアリールである。

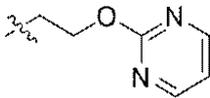
【0242】

式VIIAの例示的な R^2 部分としては、

20

【0243】

【化42】



【0244】

が挙げられる。

【0245】

式VIIAの例示的な R^{10} 部分としては、 $-OCF_3$ が挙げられる。

【0246】

式VIIAの例示的な化合物としては、3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン; またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

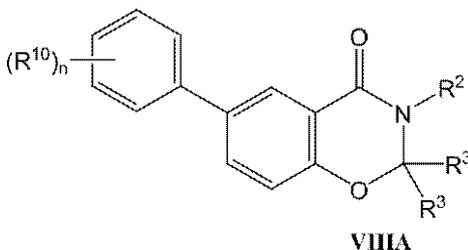
30

【0247】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式VIII A:

【0248】

【化43】



40

【0249】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式VIII Aにおいて:

n は、1、2または3であり:

R^{10} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)$

50

)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこのC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R²は、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこのC₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₂₋₄アルキニル、ハロ、-NO₂、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、オキソおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのC₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこのC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、-CF₃、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、-S(O)₂-R²⁰および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

各R³は独立して、水素、C₁₋₁₅アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され;

ここでこのC₁₋₁₅アルキルは、独立してハロ、-NO₂、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、-NO₂、C₁₋₆アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこのC₁₋₆アルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立してハロ、-NO₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されているか;

あるいは2個のR³は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し得;

R²⁰およびR²²は、各例において独立して、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこのC₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 $C_1 - 4$ アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、アラルキル、アリール、アリーロキシ、アラルキロキシ、置換アミノ、アミノアシル、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、 $C_1 - 15$ アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこの $C_1 - 15$ アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0250】

式VIIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は $C_1 - 15$ アルキルであり;

ここでこのアルキルは、ヘテロアリールで必要に応じて置換されており;

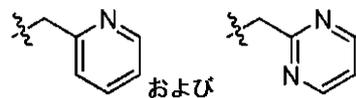
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグである。

【0251】

式VIIAの例示的な R^2 部分としては、

【0252】

【化44】



が挙げられる。

【0253】

式VIIAの例示的な R^{10} 部分としては、水素、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ が挙げられる。

【0254】

式VIIIAの例示的な化合物としては、

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン;

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン;

2-メチル-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン;および

2,2-ジメチル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン;

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0255】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IXA:

【0256】

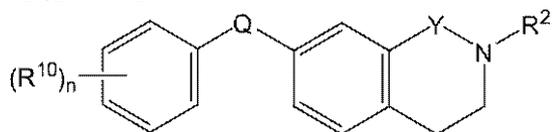
10

20

30

40

【化45】



IXA

【0257】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグであり、式IXAにおいて：

nは、1、2または3であり；

R¹⁰は独立して、ハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁-₄アルキル、C₂-₄アルケニル、C₂-₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され；そして

ここでこのC₁-₄アルキル、C₂-₄アルケニル、C₂-₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁-₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CNおよび-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

R²は、-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶および-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)からなる群より選択され；

Qは、共有結合およびC₂-₄アルキニレンからなる群より選択され；

Yは、-C(R⁵)₂-および-C(O)からなる群より選択され；

各R⁵は独立して、水素およびC₁-₁₅アルキルからなる群より選択され；

R²⁰およびR²²は、各例において独立して、水素、C₁-₁₅アルキル、C₂-₁₅アルケニル、C₂-₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

ここでこのC₁-₁₅アルキル、C₂-₁₅アルケニル、C₂-₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、C₁-₄アルキル、置換アミノ、アミノアシル、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁-₃アルコキシ、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのヘテロアリールは、C₁-₄アルキルまたはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか；あるいは

R²⁰およびR²²が共通の窒素原子に結合している場合、R²⁰およびR²²は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、C₁-₄アルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換アミノ、アミノアシル、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁-₃アルコキシ、-CF₃、-OCF₃、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

R²⁶およびR²⁸は、各例において独立して、水素、C₁-₁₅アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

ここでこのC₁-₁₅アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、C₁-₄アルコキシ、-CF₃および-OCF₃からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0258】

式IXAのいくつかの実施形態において、R²はC₁-₁₅アルキルであり；

ここでこのアルキルは、ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグである。

10

20

30

40

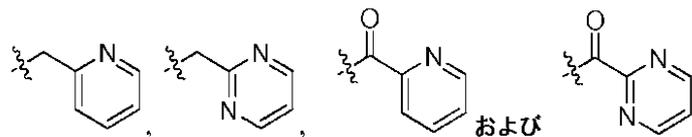
50

【0259】

式IXAの例示的なR²部分としては、

【0260】

【化46】



が挙げられる。

10

【0261】

式IXAの例示的なR¹⁰部分としては、水素、-CF₃および-OCF₃が挙げられる。

【0262】

式IXAの例示的な化合物としては、

2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン;

2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン;

2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン;

2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン;

2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン;

ピリジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン;または

ピリジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン;

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、多形および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

20

30

【0263】

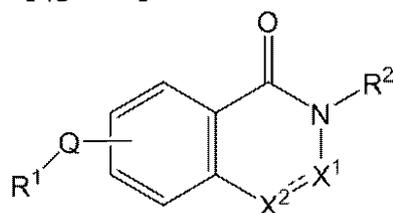
1つの実施形態において、置換基のうちの少なくとも1つ(すなわち、R¹、R²、R³のうちの少なくとも1つ)は、水素ではない。

【0264】

他の実施形態において、本開示は、式IB:

【0265】

【化47】



IB

40

【0266】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグを提供し、式IBにおいて:

点線は、任意の二重結合を表し;

R¹は、アリールまたはヘテロアリールであり;ここでこのアリールまたはヘテロアリールは、独立してハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH

50

$3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

R^2 は、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソ、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

20

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

Qは、共有結合または $C_2 \sim 4$ アルキニレンであり；

30

X^1 はNであって X^2 はNであるか、 X^1 はNであって X^2 は CR^3 であるか、または X^1 は CH_2 であって X^2 は NR^4 であり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

ここでこのアルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

40

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

50

ここでこのアルキルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここでこの $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか；あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^{25} は、各例において独立して、共有結合、または1個もしくは2個の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基で必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレンであり；そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され；そして

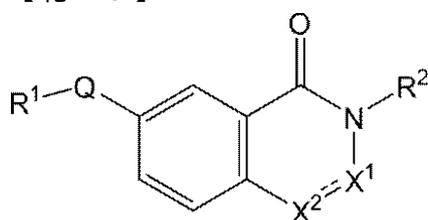
ここでこのアルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ からなる群より選択される1個～3個の置換基でさらに置換され得る。

【0267】

特定の実施形態において、式IBの化合物は、式IC:

【0268】

【化48】



IC

10

20

30

40

50

【0269】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグであり、式ICにおいて:

点線は、任意の二重結合を表し;

R¹は、アリーールまたはヘテロアリーールであり;

ここでこのアリーールまたはヘテロアリーールは、独立してハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-CF₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)OH、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、およびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

10

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R²は、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-C(O)-O-R²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、またはヘテロシクリルであり;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、オキソ、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

20

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリーールは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、-CF₃、-O-CF₃、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ベンジル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

30

ここでこのC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ベンジル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、-S(O)₂-R²⁰および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

Qは、共有結合またはC₂₋₄アルキニレンであり;

X¹はNであってX²はNであるか、X¹はNであってX²はCR³であるか、またはX¹はCH₂であってX²はNR⁴であり;

R³は、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、またはヘテロシクリルであり;

40

ここでこのアルキルは、独立してハロ、-NO₂、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのシクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリーールは、独立してハロ、-NO₂、C₁₋₆アルキル、ベンジル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこのC₁₋₆アルキル、ベンジル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、

50

シクロアルキルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^4 は、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

ここでこのアルキルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

ここでこのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここでこの $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

20

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか；あるいは

30

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^{25} は、各例において独立して、共有結合、または1個もしくは2個の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基で必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレンであり；そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され；そして

40

ここでこのアルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ からなる群より選択される1個～3個の置換基でさらに置換され得る。

【0270】

式IBまたはICのいくつかの実施形態において、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールであり；

ここでこのアリールまたはヘテロアリールは、独立して $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

50

ここでこのアルキルおよびシクロアルキルは、独立してハロおよび-CNからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{20} は、各例において独立して、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたはアリーールであり;

ここでこのアルキルまたはアリーールは、1個、2個、または3個のハロで必要に応じて置換されている。

【0271】

式IBまたはICのいくつかの実施形態において、 R^1 は、6- CF_3 -ピリジン-3-イル、6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル、4-フェノキシ-フェニル、4- OCF_3 -フェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-(4-クロロフェノキシ)フェニル、4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル、および2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イルからなる群より選択される。

10

【0272】

式IBまたはICのいくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、-CN、オキソ、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヘテロアリーール、シクロアルキル、ベンジル、アリーール、-CN、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

20

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、およびヘテロアリーールからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキルおよびヘテロアリーールは、独立してハロ、-CN、シクロアルキルおよびヘテロアリーールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリーールは、シクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

30

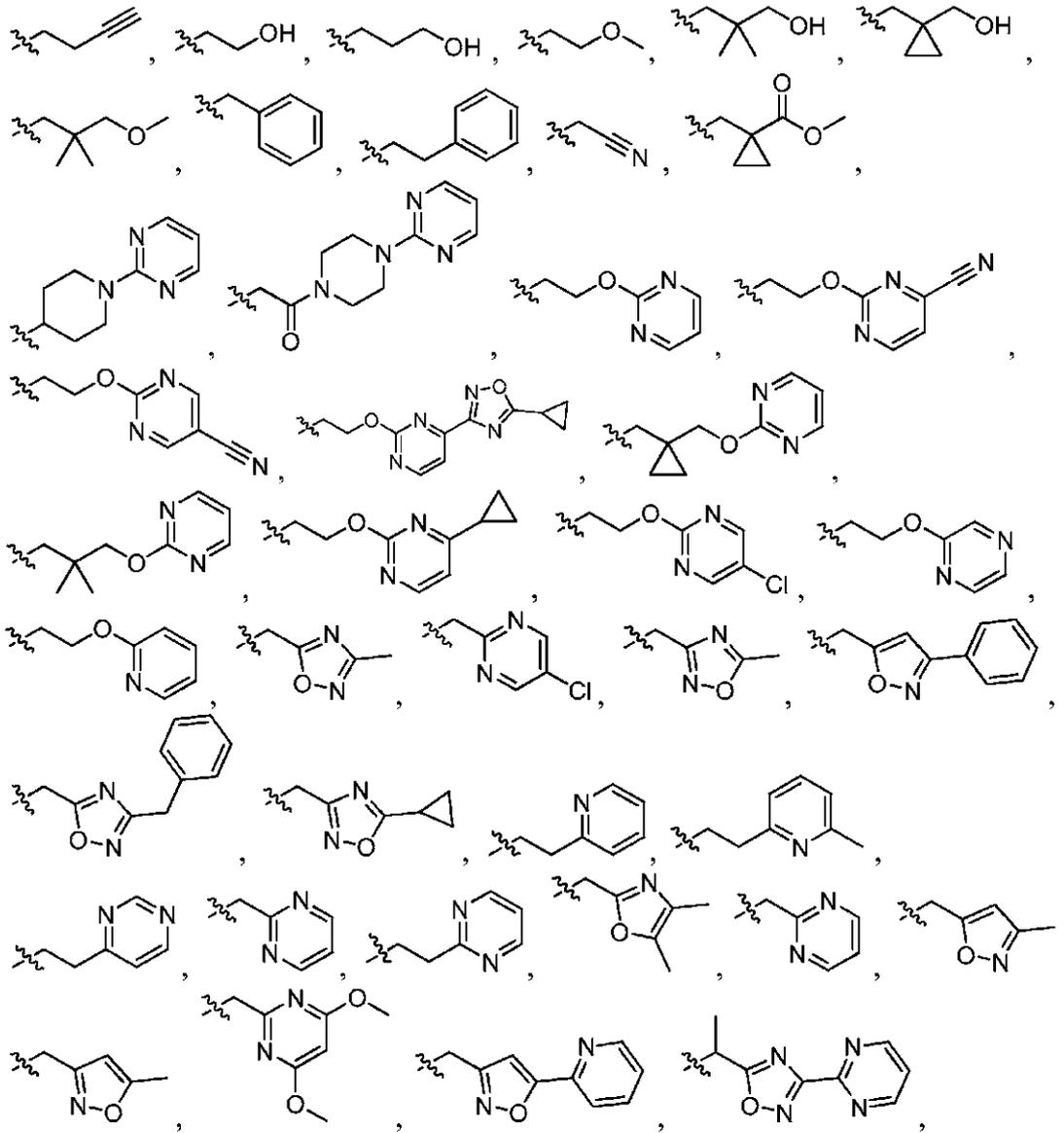
R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリーール環を形成し得、この環は次いで、独立してハロ、アルキル、フェニル、 $-CF_3$ 、およびヘテロアリーールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0273】

式IBまたはICのいくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、メチル、

【0274】

【化 4 9】



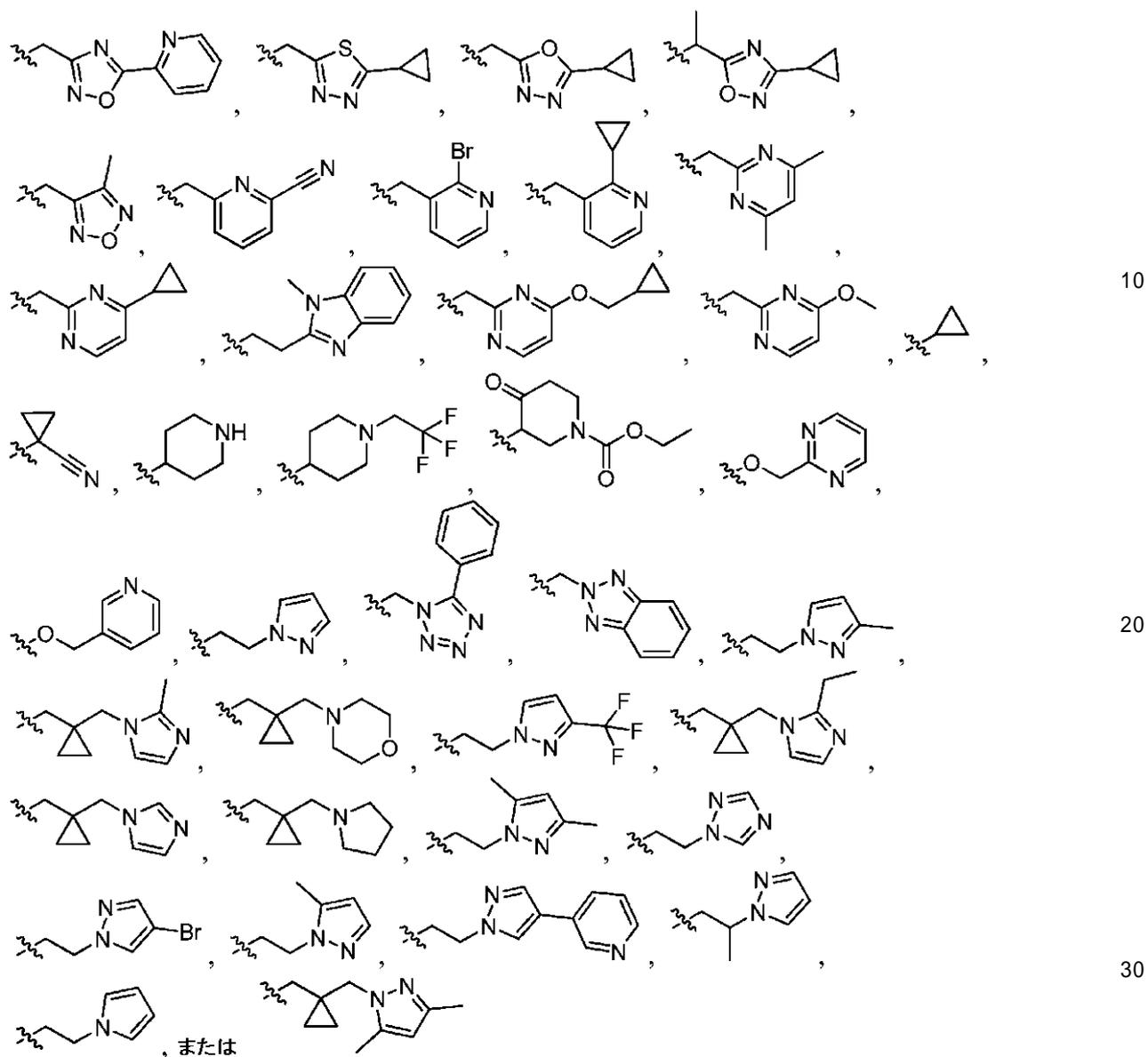
10

20

30

【 0 2 7 5】

【化50】



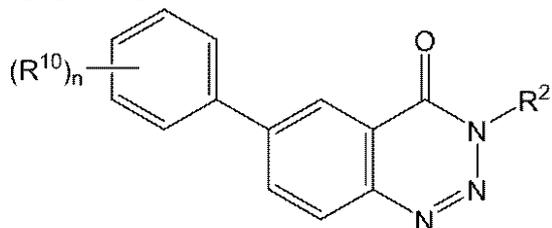
である。

【0276】

特定の実施形態において、式IBの化合物は、式IIA:

【0277】

【化51】



IIA

【0278】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグであり、式IIAにおいて:

nは、0、1、2、または3であり;

10

20

30

40

50

R^{10} は独立して、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

10

R^2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソ、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

20

ここでこの $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

30

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

40

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ

50

、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個～3個の置換基でさらに置換され得る。

【0279】

式IIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群より選択される。多くの実施形態において、このアルキル部分、アルコキシ部分、シクロアルキル部分、およびヘテロシクリル部分は、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソ、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基でさらに置換されており；

10

ここでこのアルキルまたはヘテロアリールは、独立してハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

ここでこのヘテロアリールは、独立して $-CN$ およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのヘテロアリールは、シクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか；あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してアルキル、フェニル、 $-CF_3$ およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

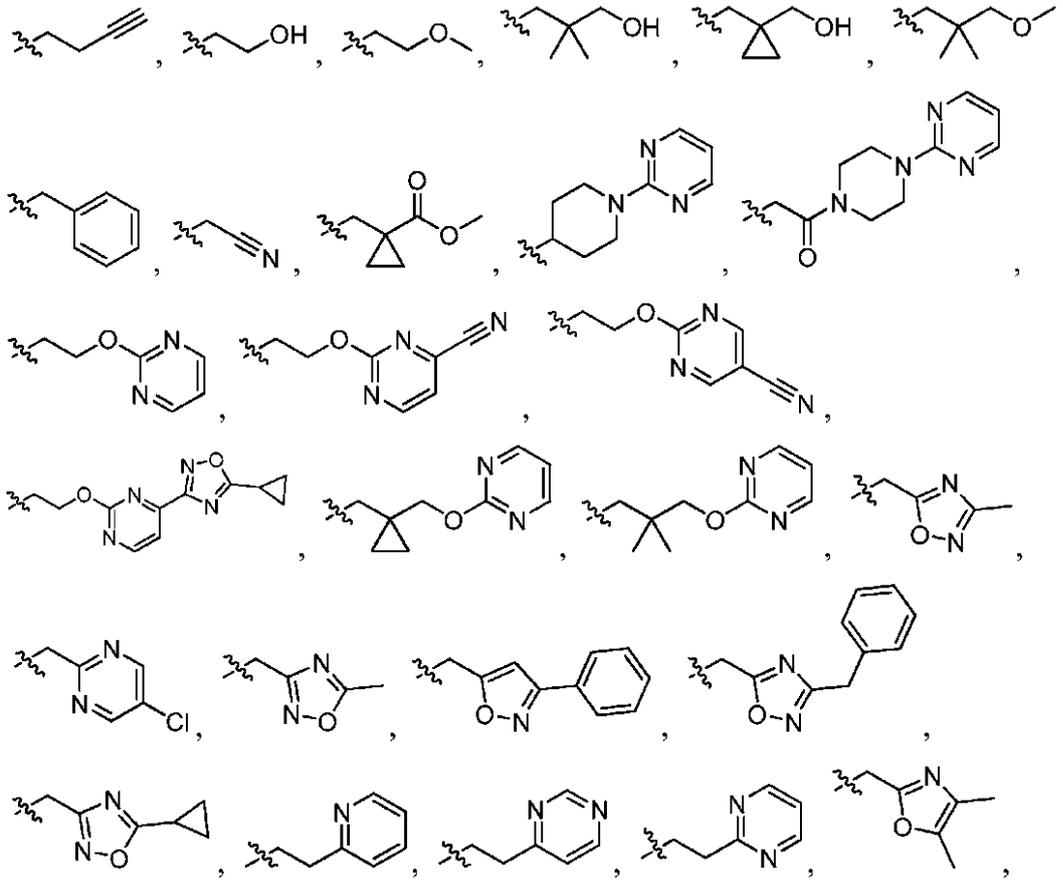
20

【0280】

式IIAの例示的な R^2 部分としては、水素、

【0281】

【化 5 2】

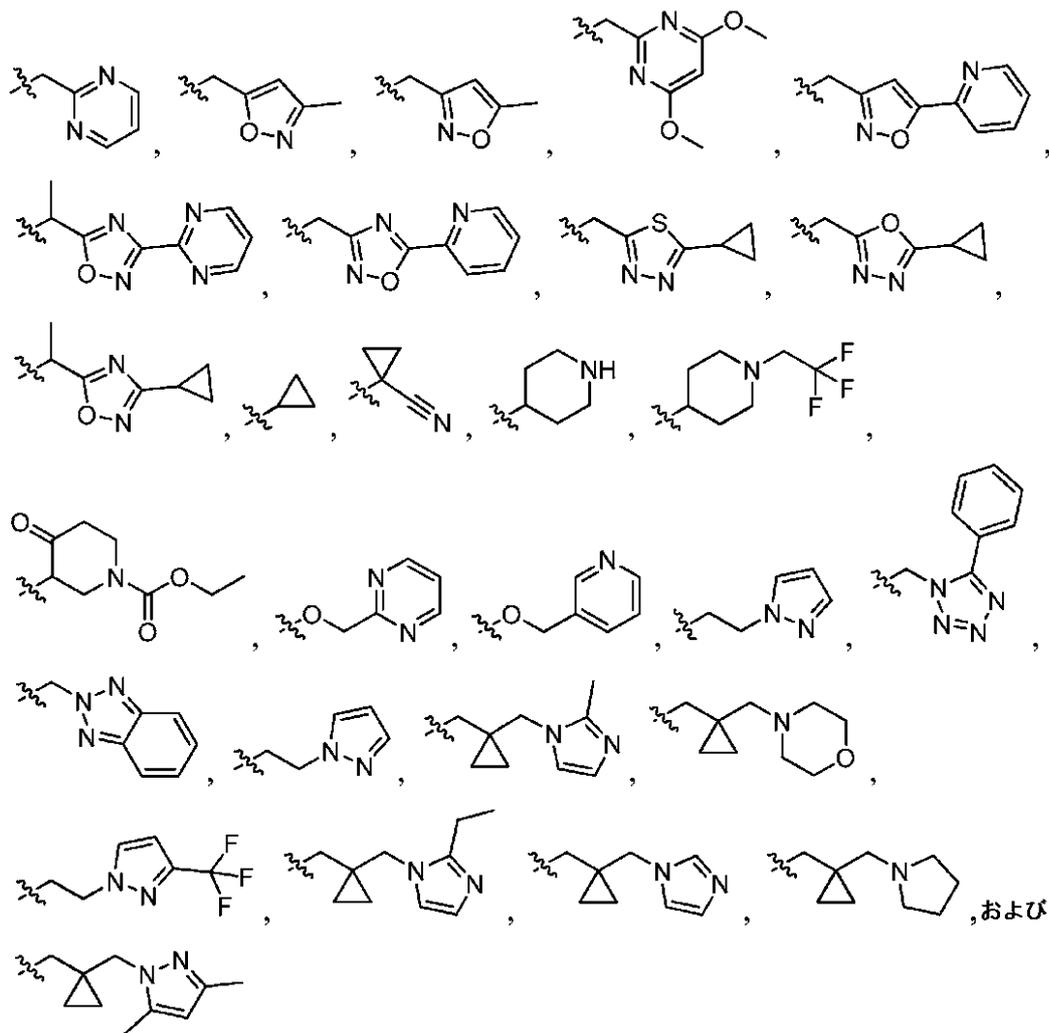


10

20

【 0 2 8 2 】

【化53】



10

20

が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0283】

式IIAのいくつかの実施形態において、 R^{10} は、 $-OCF_3$ 、シクロアルキル、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択され；そして R^{20} はアリールである。多くの実施形態において、このシクロアルキルは、 $-CN$ で必要に応じてさらに置換されている。多くの実施形態において、 R^{20} は、ハロで必要に応じて置換されている。

【0284】

式IIAの例示的な R^{10} 部分としては、 $-OCF_3$ 、シクロプロピル、1-シアノシクロプロピル、フェノキシおよび4-クロロフェノキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0285】

式IIAの例示的な化合物としては、

- 6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；
- 3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；
- 3-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；
- 3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；
- 3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-フェノキシフェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；
- 3-((3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェ

40

50

- ニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-(ピリミジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((5-フェニル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(ピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)アセトニトリル;
 3-(2-(ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 1-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)シクロプロパンカルボニトリル;
 3-((1-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル;
 3-(ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;
 3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

10

20

30

40

50

3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(2-メトキシエチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(ブタ-3-イニル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((5-(ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

1-(4-(4-オキソ-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-3,4-ジヒドロベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-6-イル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル;

2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(1-(3-(ピリミジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((5-(ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

1-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボン酸メチル;

3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((1-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((1-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(ピリジン-3-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(2-(4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((1-(ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((1-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

4-オキソ-3-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリ

10

20

30

40

50

アジン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エチル;

6-(4-シクロプロピルフェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-((1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;および

3-(2,2-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イルオキシ)プロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン;

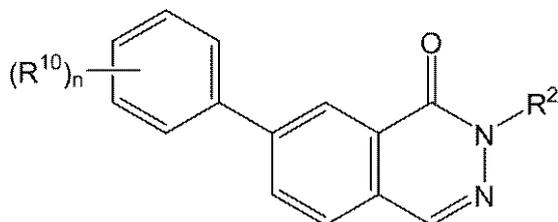
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0286】

特定の実施形態において、式IBの化合物は、式IIIA:

【0287】

【化54】



IIIA

【0288】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグであり、式IIIAにおいて:

nは、0、1、2、または3であり;

R^{10} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、CN、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R^2 は、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソ、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、また

10

20

30

40

50

はヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

10

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

20

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され;そして

30

ここでこのアルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0289】

式IIIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は、水素または $\text{C}_1 \sim 15$ アルキルである。多くの実施形態において、このアルキル部分は、独立してヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基でさらに置換されており;そして

ここでこのアリールまたはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

40

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキルおよびヘテロアリールは、ハロまたはシクロアルキルで必要に応じて置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、ヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してハロ、アルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されている。

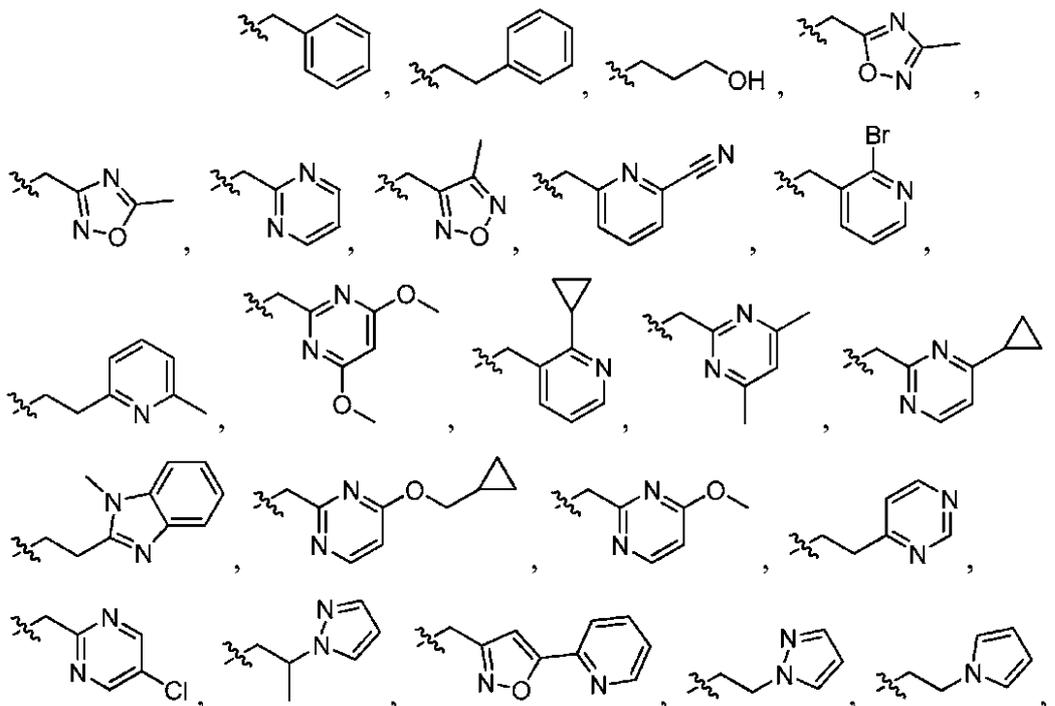
50

【0290】

式III Aの例示的なR²部分としては、水素、メチル、

【0291】

【化55】

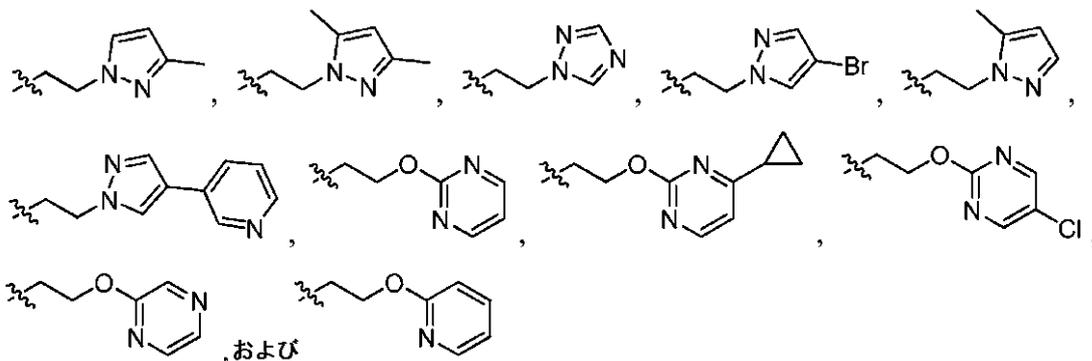


10

20

【0292】

【化56】



30

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0293】

式III Aの例示的なR¹⁰部分としては、-OCF₃が挙げられる。

【0294】

式III Aの例示的な化合物としては、

- 7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;
- 2-((3-メチル-1;2;4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;
- 2-((5-メチル-1;2;4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;
- 2-メチル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;
- 2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;
- 2-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;
- 2-((1-オキソ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-2(1H)-イル)メチル)

40

50

ベンゾニトリル;

2-フェネチル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4-メチル-1;2;5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

6-((1-オキソ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-2(1H)-イル)メチル)ピコリノニトリル;

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1;2;4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((2-プロモピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(3-ヒドロキシプロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4;6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((2-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4;6-ジメチルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4-シクロプロピルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(3;5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1H-1;2;4-トリアゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(4-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

10

20

30

40

50

2-(2-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(5-クロロピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

2-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;および

2-((5-(ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン;

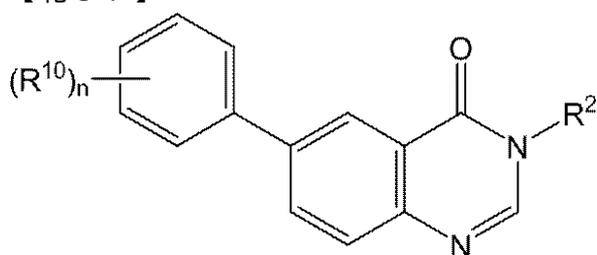
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0295】

特定の実施形態において、式IBの化合物は、式IVB:

【0296】

【化57】



IVB

【0297】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグであり、式IVBにおいて:

n は、0、1、2、または3であり;

R^{10} は独立して、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R^2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim 15$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立し

10

20

30

40

50

てヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソ、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{ - }6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{ - }4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

10

ここでこの $\text{C}_1\text{ - }6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{ - }4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ および $-\text{O}-\text{R}^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $\text{C}_1\text{ - }15$ アルキル、 $\text{C}_2\text{ - }15$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{ - }15$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1\text{ - }4$ アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{ - }3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

20

ここでこのヘテロアリールは、 $\text{C}_1\text{ - }4$ アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{ - }3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

30

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_1\text{ - }4$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0298】

式IVBのいくつかの実施形態において、 R^2 は $\text{C}_1\text{ - }15$ アルキルである。多くの実施形態において、このアルキル部分は、ヘテロアリールでさらに置換されており;ここでこのヘテロアリールは、 $\text{C}_1\text{ - }6$ アルキルで必要に応じてさらに置換されている。

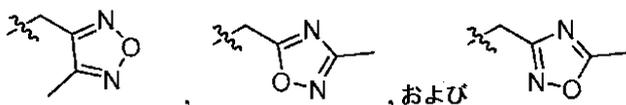
40

【0299】

式IVBの例示的な R^2 部分としては、

【0300】

【化58】



50

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0301】

式IVBの例示的なR¹⁰部分としては、-OCF₃が挙げられる。

【0302】

式IVBの例示的な化合物としては、

3-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン;

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン;および

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン;

10

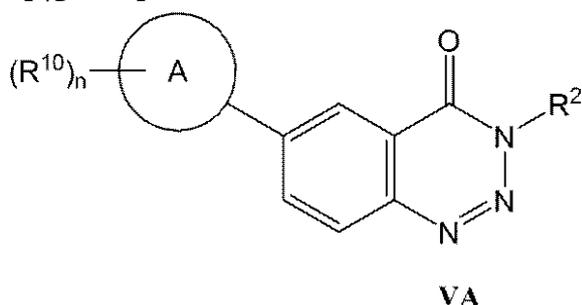
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0303】

特定の実施形態において、式IBの化合物は、式VA:

【0304】

【化59】



20

【0305】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグであり、式VAにおいて:

Aはヘテロアリールであり;

nは、0、1、2、または3であり;

30

R¹⁰は独立して、ハロ、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-CF₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)OH、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁~₄アルキル、C₂~₄アルケニル、C₂~₄アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立してハロ、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁~₄アルキル、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

40

R²は、水素、C₁~₁₅アルキル、C₁~₄アルコキシ、-C(O)-O-R²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、-O₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、-(R²⁰)(R²²)、-CF₃、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N、オキソ、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、-O-CF₃、C₁~₆アルキル、C₁

50

C_{1-4} アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリーールからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリーールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリーールアミド、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリーールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

ここでこのヘテロアリーールは、 C_{1-4} アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリーール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリーールアミド、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリーールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ 、および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0306】

式VAのいくつかの実施形態において、Aは、ピリジン-3-イルおよびピリミジン-5-イルからなる群より選択される。

【0307】

式VAのいくつかの実施形態において、nは1である。

【0308】

式VAのいくつかの実施形態において、 R^2 は、水素または C_{1-15} アルキルである。多くの実施形態において、このアルキル部分は、ヘテロアリーールでさらに置換されており;ここでこのヘテロアリーールは、独立してヘテロアリーールおよび $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;ここでこのヘテロアリーールは、 C_{1-6} アルキルで必要に応じてさらに置換されており;そして R^{20} はヘテロアリーールである。

【0309】

式VAの例示的な R^2 部分としては、

【0310】

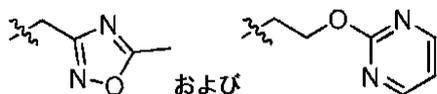
10

20

30

40

【化60】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0311】

式VAのいくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたはヘテロアリールであり；ここで R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルであり、そしてこのアルキルは、1個、2個、または3個の八口で必要に応じて置換されているか；あるいは R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環を形成し得る。多くの実施形態において、 R^2 のアルキル部分またはヘテロアリール部分は、独立して八口およびアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基でさらに置換されている。

10

【0312】

式VAの例示的な R^{10} 部分としては、2,2,2-トリフルオロエトキシ、 $-CF_3$ 、およびピペリジン-1-イルが挙げられる。

【0313】

式VAの例示的な化合物としては、

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；

20

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；および

6-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；

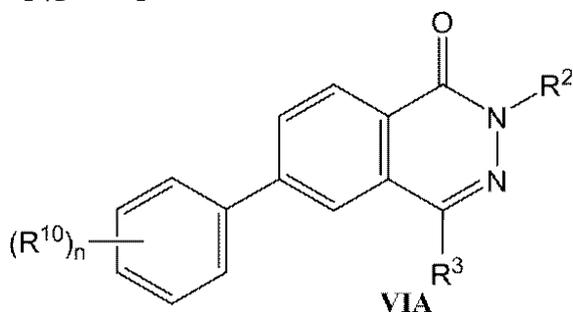
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0314】

特定の実施形態において、式IAの化合物は、式VIA:

【0315】

【化61】



【0316】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグであり、式VIAにおいて:

40

n は、0、1、2、または3であり；

R^{10} は独立して、八口、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択され；そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立して八口、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、フェニル、

50

ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、 $-O_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、オキソ、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

20

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 15$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

ここでこのアルキルは、独立してヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

30

ここでこの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、および $-O-R^{20}$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{20} および R^{22} は、各例において独立して、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

40

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

ここでこのヘテロアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか；あるいは

50

R^{20} および R^{22} が共通の窒素原子に結合している場合、 R^{20} および R^{22} は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリアル環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジロキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリアルアミド、ヘテロアリアルアミド、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリアル、ヘテロアリアルおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R^{26} および R^{28} は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0317】

式VIAのいくつかの実施形態において、 R^2 は水素である。

【0318】

式VIAの例示的な R^{10} 部分としては、 $-OCF_3$ が挙げられる。

【0319】

式VIAのいくつかの実施形態において、 R^3 は $C_1 - 15$ アルキルである。式VIの例示的な R^3 部分としては、メチルが挙げられる。

【0320】

式VIAの例示的な化合物としては、4-メチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタジン-1(2H)-オン;

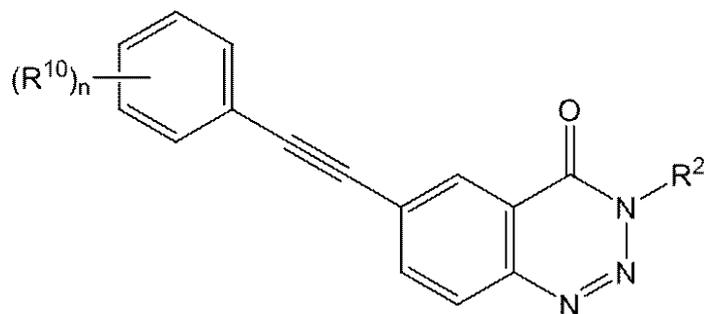
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0321】

特定の実施形態において、式IBの化合物は、式VIIA:

【0322】

【化62】



VIIA

【0323】

により表されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグであり、式VIIAにおいて:

n は、0、1、2、または3であり;

R^{10} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $C_2 - 4$ アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、独立してハロ、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 $C_1 - 4$ アルキル、シクロアルキル、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C($

10

20

30

40

50

O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

R²は、水素、C₁~₁₅アルキル、C₁~₄アルコキシ、-C(O)-O-R²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり;

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立してヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、-O₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、オキソ、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

10

ここでこのアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、-CF₃、-O-CF₃、C₁~₆アルキル、C₁~₄アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じてさらに置換されており;そして

ここでこのC₁~₆アルキル、C₁~₄アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、-S(O)₂-R²⁰および-O-R²⁰からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に

20

応じてさらに置換されており;

R²⁰およびR²²は、各例において独立して、水素、C₁~₁₅アルキル、C₂~₁₅アルケニル、C₂~₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され;そして

ここでこのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立してヒドロキシル、ハロ、C₁~₄アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁~₃アルコキシ、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH₂、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

30

ここでこのヘテロアリールは、C₁~₄アルキル、またはシクロアルキルで必要に応じてさらに置換されているか;あるいは

R²⁰およびR²²が共通の窒素原子に結合している場合、R²⁰およびR²²は一緒になって、複素環式環またはヘテロアリール環を形成し得、この環は次いで、独立してヒドロキシル、ハロ、アルキル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁~₃アルコキシ、-CF₃、-OCF₃、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;そして

R²⁶およびR²⁸は、各例において独立して、水素、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され;そして

40

ここでこのアルキル、フェニルおよびシクロアルキルは、独立してヒドロキシル、ハロ、C₁~₄アルコキシ、-CF₃、および-OCF₃からなる群より選択される1個~3個の置換基でさらに置換され得る。

【0324】

式VIIAのいくつかの実施形態において、R²はC₁~₁₅アルキルである。多くの実施形態において、このアルキル部分は、-O-R²⁰でさらに置換されており;ここでR²⁰はヘテロアリールである。

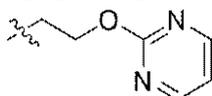
【0325】

式VIIAの例示的なR²部分としては、

50

【0326】

【化63】



【0327】

が挙げられる。

【0328】

式VIIAの例示的なR¹⁰部分としては、-OCF₃が挙げられる。

【0329】

式VIIAの例示的な化合物としては、3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン；またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、および/もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0330】

(4.さらなる実施形態)

いくつかの実施形態において、本開示により提供される化合物は、遅延ナトリウムチャンネル遮断薬の投与にตอบสนองすることが既知である状態または疾患（心臓血管疾患が挙げられるが、これらに限定されず、例えば、心房および心室の不整脈であり、心房性細動、プリズムメタル型（異型）狭心症、安定狭心症、不安定狭心症、心臓、腎臓、肝臓および脳における虚血および再灌流障害、運動誘発性狭心症、肺高血圧症、うっ血性心疾患（拡張期心不全および収縮期心不全が挙げられる）、ならびに心筋梗塞が挙げられる）の処置において有効である。いくつかの実施形態において、遅延ナトリウムチャンネル遮断薬として機能する、本開示により提供される化合物は、疼痛、そう痒、発作、または麻痺をもたらす筋神経系に影響を与える疾患の処置、あるいは糖尿病または低下したインスリン感受性、および糖尿病に関連する疾患状態（例えば、糖尿病性末梢神経障害）の処置において、使用され得る。

【0331】

本開示の特定の化合物はまた、ニューロンのナトリウムチャンネル（すなわち、Na_v 1.1、1.2、1.5、1.7、および/または1.8）を調節する際に十分な活性を有し得、そして中枢神経系および/または末梢神経系に関して活性であり得るような適切な薬物速度論的特性を有し得る。その結果、本開示のいくつかの化合物はまた、神経障害を起源とする癲癇または疼痛またはそう痒の処置において、有用であり得る。

【0332】

1つの実施形態において、本開示は、哺乳動物において、遅延ナトリウム電流を減少させることが可能な剤での処置により軽減可能な疾患状態を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある哺乳動物に、治療有効用量の上記のような式Iの化合物を投与する工程を包含する。別の実施形態において、この疾患状態は、心房および心室の不整脈、心不全（うっ血性心不全、拡張期心不全、収縮期心不全、急性心不全が挙げられる）、プリズムメタル型（異型）狭心症、安定狭心症および不安定狭心症、運動誘発性狭心症、うっ血性心疾患、虚血、再発性虚血、再灌流傷害、心筋梗塞、急性冠状動脈症候群、末梢動脈疾患、肺高血圧症、ならびに間欠性跛行のうちの1つ以上から選択される、心臓血管疾患である。別の実施形態において、この疾患状態は、糖尿病または糖尿病性末梢神経障害である。さらなる実施形態において、この疾患状態は、神経因性疼痛、癲癇、発作、または麻痺のうちの1つ以上をもたらす。

【0333】

1つの実施形態において、本開示は、哺乳動物において糖尿病を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある哺乳動物に、治療有効用量の上記のような式Iの化合物を投与する工程を包含する。真性糖尿病は、高血糖症；脂質、炭水化物およびタンパク質の変化した代謝；ならびに脈管疾患からの合併症の増大した危険性により特徴付けられる疾

10

20

30

40

50

患である。糖尿病は、加齢と肥満症との両方に関連するので、増大している公衆衛生の問題である。

【0334】

真性糖尿病には、2つの主要な型、すなわち、1)インスリン依存性糖尿病(IDDM)としても公知であるI型、および2)インスリン非依存性糖尿病または非インスリン依存性糖尿病(NIDDM)としても公知であるII型が存在する。両方の型の真性糖尿病は、循環インスリンの不十分な量、およびインスリンに対する末梢組織の応答の低下に起因する。

【0335】

I型糖尿病は、インスリン(身体の細胞を「ロック解除」し、グルコースが侵入してこれらの細胞に燃料を供給することを可能にするホルモン)を身体が産生しないことから生じる。I型糖尿病の合併症としては、心臓病および発作;網膜症(眼の疾患);腎臓の疾患(腎症);神経障害(神経損傷);ならびに良好な皮膚、足および口腔の健康の維持が挙げられる。

10

【0336】

II型糖尿病は、身体が十分なインスリンを産生することができないこと、または身体により自然に産生されるインスリンを細胞が使用することができないことの、いずれかから生じる。身体がインスリンを最適に使用することができない状態は、インスリン抵抗性と呼ばれる。II型糖尿病にはしばしば、高い血圧が付随するので、これは心臓病に寄与し得る。II型真性糖尿病を有する患者において、ストレス、感染症、および薬物適用(例えば、コルチコステロイド)もまた、重篤に上昇した血糖レベルをもたらし得る。脱水症を伴う、II型糖尿病を有する患者における重篤な血糖上昇は、血液浸透圧重量モル濃度の上昇(高浸透圧状態)をもたらし得る。この状態は、昏睡をもたらし得る。

20

【0337】

ラノラジン(RANEXA(登録商標)、INaLの選択的インヒビター)は、糖尿病マウスにおいて、グルコース依存の様式で、 β -細胞保存を引き起こし、そしてインスリン分泌を増強させる、抗糖尿病剤であり得ることが示唆されている(Y.Ningら.J Pharmacol Exp Ther.2011,337(1),50-8を参照のこと)。従って、本明細書中に開示される式Iの化合物は、糖尿病の処置のための抗糖尿病剤として使用され得ることが想定される。

【0338】

(薬学的組成物および投与)

30

本開示に従って提供される化合物は、通常、薬学的組成物の形態で投与される。従って、本開示は、活性成分として、記載される化合物のうちの1つ以上、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはエステル、ならびに1種以上の薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア(不活性固体希釈剤および充填剤が挙げられる)、希釈剤(滅菌水溶液および種々の有機溶媒が挙げられる)、浸透増強剤、可溶化剤およびアジュバントを含有する、薬学的組成物を提供する。これらの薬学的組成物は、単独でか、または他の治療剤と組み合わせて投与され得る。このような組み合わせは、製薬分野において周知である様式で調製される(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 第17版(1985);ならびにModern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S.BankerおよびC.T.Rhodes編)を参照のこと)。

40

【0339】

これらの薬学的組成物は、単一用量または複数用量のいずれかで、類似の有用性を有する剤の認容された投与様式(例えば、参考として援用される特許および特許出願に記載されるような様式であり、直腸、頬、鼻内および経皮経路、動脈内注射によるもの、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、吸入剤として、あるいは浸透またはコーティングされたデバイス(例えば、ステント、または動脈に挿入される円柱形ポリマー)を介してが挙げられる)のいずれかによって、投与され得る。

【0340】

1つの投与様式は、特に注射による、非経口の様式である。本開示の新規組成物が注射による投与のために組み込まれ得る形態としては、水性または油性の懸濁物、あるいは工

50

マルジョンが挙げられ、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、または落花生油、およびエリキシル、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および類似の薬学的ビヒクルを用いる。生理食塩水中の水溶液もまた、注射のために従来使用されるが、本発明の状況においてはさほど好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど(ならびにこれらの適切な混合物)、シクロデキストリン誘導体、および植物油もまた、使用され得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散物の場合には必要な粒径を維持することによって、そして界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤(例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサルなど)によって、もたらされ得る。

10

【0341】

滅菌注射可能溶液は、本開示による化合物を、必要量で、適切な溶媒中に、必要であれば上に列挙されたような種々の他の成分と一緒に組み込み、続いて滅菌濾過することによって、調製される。一般に、分散物は、種々の滅菌した活性成分を、基本的な分散媒および上に列挙されたものからの必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルに組み込むことによって、調製される。滅菌注射可能溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥または凍結乾燥の技術であり、これらの技術は、予め滅菌濾過された溶液から、活性成分および任意のさらなる所望の成分の粉末を与える。好ましくは、非経口投与のために、滅菌注射可能溶液は、治療有効量、例えば、0.1mg~700mgの本明細書中に記載される化合物を含有して調製される。しかし、実際に投与される化合物の量は通常、医師によ

20

【0342】

経口投与は、本発明に従う化合物の別の投与経路である。投与は、カプセル剤または腸溶コーティングされた錠剤などを介し得る。本明細書中に記載される少なくとも1種の化合物を含有する薬学的組成物を作製する際に、この活性成分は通常、賦形剤により希釈され、そして/またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るようなキャリアに封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、この賦形剤は、固体、半固体、または液体物質(上記のような)の形態であり得、これは、活性成分のためのビヒクル、キャ

30

【0343】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。これらの

40

処方物は、以下のものをさらに含有し得る:滑沢剤(例えば、滑石、炭酸マグネシウム、および鉱油);湿潤剤;乳化剤および懸濁化剤;防腐剤(例えば、メチルヒドロキシ-ベンゾエートおよびプロピルヒドロキシ-ベンゾエート);甘味剤;ならびに矯味矯臭剤。

【0344】

本開示の組成物は、当該分野において公知である手順を使用することによって、患者への投与後に、活性成分の即時放出、徐放または遅延放出を提供するように、処方され得る。経口投与のための制御放出薬物送達系としては、ポリマーでコーティングされたレザバまたは薬物-ポリマーマトリックス処方物を含む、浸透圧ポンプ系および溶解系が挙げられる。制御放出系の例は、米国特許第3,845,770号;同第4,326,525号;同第4,902,514号;および同第5,616,345号に与えられている。本開示の方法において使用するための別の処方

50

物は、経皮送達デバイス(「パッチ」)を使用する。このような経皮パッチは、本開示の化合物の連続的または不連続な注入を、制御された量で提供するために使用され得る。薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号を参照のこと。このようなパッチは、薬剤の連続的送達、拍出送達または要求に応じた送達のために、構築され得る。

【0345】

これらの組成物は、好ましくは、単位剤形に処方される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物のためのユニタリ投薬量として適切な、物理的に不連続な単位であって、各単位が、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を、適切な薬学的賦形剤と一緒に含有するもの(例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル)をいう。これらの化合物は一般に、薬学的に有効な量で投与される。好ましくは、経口投与のために、各投薬単位は、本明細書中に記載される化合物を1mg~2g、あるいは100mg~500mg含有し、そして非経口投与のために、好ましくは、本明細書中に記載される化合物を0.1mg~700mg、あるいは0.1mg~100mg含有する。しかし、実際に投与される化合物の量は通常、医師によって、関連する状況(処置されるべき状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的な活性、個々の患者の年齢、体重および応答、ならびに患者の症状の重篤度などが挙げられる)を考慮して決定されることが理解される。

【0346】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、薬学的賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均質な混合物を含む固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物が均質であるという場合、この活性成分がこの組成物全体にわたって等しく分布し、その結果、この組成物が等しく効果的な単位剤形(例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤)に容易に部分分割され得ることを意味する。

【0347】

本開示の錠剤または丸剤は、延長した作用という利点を与える剤形を与えるように、または胃の酸条件から保護するように、コーティングされ得るかまたは他の方法で配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部投薬成分および外部投薬成分を含み得、この外部投薬成分は、この内部投薬成分を覆うエンベロープの形態である。これらの2つの成分は、腸溶層によって分離され得、この腸溶層は、胃内での崩壊に抵抗し、そして内部成分が十二指腸内に無傷で入るように、または放出が遅くされるように働く。種々の物質が、このような腸溶層または腸溶コーティングのために使用され得、このような物質としては、多数のポリマー酸、ならびにポリマー酸と、シラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの物質との混合物が挙げられる。

【0348】

吸入または注入のための組成物としては、薬学的に受容可能な水性または有機性の溶媒、あるいはこれらの混合物中の、溶液および懸濁物、ならびに粉末が挙げられる。液体または固体の組成物は、上記のような適切な薬学的に受容可能な賦形剤を含有し得る。好ましくは、これらの組成物は、局所効果または全身効果のために、口腔または鼻腔の呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に受容可能な溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入され得るか、またはこの噴霧デバイスは、顔面マスク Tent もしくは間欠的陽圧呼吸機に取り付けられ得る。溶液、懸濁物、または粉末の組成物は、好ましくは、適切な様式で処方物を送達するデバイスから経口投与または経鼻投与され得る。

【0349】

(併用療法)

本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬の投与により処置される患者は、他の治療剤での処置から利益を受ける疾患または状態を頻繁に示す。これらの疾患または状態は、心臓血管の性質のものであり得るか、または肺障害、代謝障害、および胃腸障害などに関連し得る。さらに、本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬の投与により処置されるいづらか

10

20

30

40

50

の冠状血管の患者は、抗生物質、鎮痛薬、ならびにノまたは抗うつ薬および抗不安薬である治療剤での処置から利益を受け得る状態を示す。

【0350】

(心臓血管剤併用療法)

本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬と他の治療剤との併用処置から利益を受け得る、心臓血管に関連する疾患または状態としては、限定されないが、狭心症(安定狭心症、不安定狭心症(UA)、運動誘発性狭心症、異型狭心症が挙げられる)、不整脈、間欠性跛行、心筋梗塞(非STE心筋梗塞(NSTEMI)が挙げられる)、肺高血圧症(肺動脈高血圧症が挙げられる)、心不全(うっ血性(または慢性)心不全および拡張期心不全、ならびに保存された駆出率を伴う心不全(拡張期機能不全)、急性心不全が挙げられる)、あるいは再発性虚血が挙げられる。

10

【0351】

心臓血管に関連する疾患または状態を処置するために適切な治療剤としては、抗狭心症剤、心不全剤、抗血栓剤、抗不整脈剤、抗高血圧症剤、および脂質低下剤が挙げられる。

【0352】

本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬と、心臓血管に関連する状態を処置するために適切な治療剤との同時投与は、患者が現在受けている医療治療の標準の増強を可能にする。

【0353】

(抗狭心症剤)

抗狭心症剤としては、遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、およびニトレートが挙げられる。遮断薬は、心臓の仕事量を減少させることにより心臓の酸素要求を低下させて、心拍数の低下およびさほど活発でない心収縮をもたらす。遮断薬の例としては、アセプトロール(Sectral(登録商標))、アテノロール(Tenormin(登録商標))、ベタキソロール(Kerlone(登録商標))、ピソプロロール/ヒドロクロロチアジド(Ziac(登録商標))、ピソプロロール(Zebeta(登録商標))、カルテオロール(Cartrol(登録商標))、エスモロール(Brevibloc(登録商標))、ラベタロール(Normodyne(登録商標))、Trandate(登録商標))、メトプロロール(Lopressor(登録商標))、Toprol(登録商標)XL)、ナドロール(Corgard(登録商標))、プロプラノロール(Inderal(登録商標))、ソタロール(Betapace(登録商標))、およびチモロール(Blocadren(登録商標))が挙げられる。

20

30

【0354】

ニトレートは、動脈および静脈を拡張させ、これによって、冠状血管の血流を増大させ、そして血圧を低下させる。ニトレートの例としては、ニトログリセリン、ニトレートパッチ、イソソルビドジニトレート、およびイソソルビド-5-モノニトレートが挙げられる。

【0355】

カルシウムチャンネル遮断薬は、心臓および血管の細胞内へのカルシウムの通常の流入を防止し、血管を弛緩させ、これによって、心臓への血液および酸素の供給を増大させる。カルシウムチャンネル遮断薬の例としては、アムロジピン(Norvasc(登録商標))、Lotrel(登録商標))、ペプリジル(Vasacor(登録商標))、ジルチアゼム(Cardizem(登録商標))、Tiazac(登録商標))、フェロジピン(Plendil(登録商標))、ニフェジピン(Adalat(登録商標))、Procardia(登録商標))、ニモジピン(Nimotop(登録商標))、ニソルジピン(Sular(登録商標))、ペラパミル(Calan(登録商標))、Isoptin(登録商標))、Verelan(登録商標))、およびニカルジピンが挙げられる。

40

【0356】

(心不全剤)

心不全を処置するために使用される剤としては、利尿薬、ACEインヒビター、血管拡張薬、および強心配糖体が挙げられる。利尿薬は、組織および循環中の過剰な流体を排除し、これによって、心不全の症状の多くを軽減する。利尿薬の例としては、ヒドロクロロチアジド、メトラゾン(Zaroxolyn(登録商標))、フロセミド(Lasix(登録商標))、ブメタ

50

ニド(Bumex (登録商標))、スピロラクトン(Aldactone (登録商標))、およびエプレレノン(eplerenone) (Inspra (登録商標))が挙げられる。

【0357】

アンジオテンシン変換酵素(ACE)インヒビターは、血管を拡張させて血流に対する抵抗を低下させることによって、心臓の仕事量を低下させる。ACEインヒビターの例としては、ベナゼプリル(Lotensin (登録商標))、カプトプリル(Capoten (登録商標))、エナラプリル(Vasotec (登録商標))、ホシノプリル(Monopril (登録商標))、リシノプリル(Pirinivil (登録商標))、Zestril (登録商標))、モエキシプリル(Univasc (登録商標))、ペリンドプリル(Aceon (登録商標))、キナプリル(Accupril (登録商標))、ラミプリル(Altace (登録商標))、およびトランドラプリル(Mavik (登録商標))が挙げられる。

10

【0358】

血管拡張薬は、血管を弛緩させて拡張させることによって、血管に対する圧力を低下させる。血管拡張薬の例としては、ヒドララジン、ジアゾキシド、プラゾシン、クロニジン、およびメチルドパが挙げられる。ACEインヒビター、ニトレート、カリウムチャンネルアクチベーター、およびカルシウムチャンネル遮断薬もまた、血管拡張薬として働く。

【0359】

強心配糖体とは、心臓の収縮力を増強する化合物である。これらの化合物は、心臓のポンプ能力を強化し、そして不規則な心拍活性を改善する。強心配糖体の例としては、ジギタリス、ジゴキシン、およびジギトキシンが挙げられる。

【0360】

20

(抗血栓剤)

抗血栓剤は、血液が凝固する能力を阻害する。3つの主要な型の抗血栓剤(血小板インヒビター、抗凝固剤、および血栓崩壊剤)が存在する。

【0361】

血小板インヒビターは、血小板が凝固する能力を阻害し、これによって、動脈内の血餅を減少させる。血小板インヒビターの例としては、アセチルサリチル酸(アスピリン)、チクロピジン、クロピドグレル(Plavix (登録商標))、プラスグレル(prasugrel) (Effient (登録商標))、ジピリダモール、シロスタゾール、ペルサンチン スルフィンピラゾン、ジピリダモール、インドメタシン、ならびに糖タンパク質IIb/IIIaインヒビター(例えば、アブシキシマブ、チロフィバン(tirofiban)、およびエピチフィバチド(eptifibatid) (Integrelin (登録商標)))が挙げられる。遮断薬およびカルシウムチャンネル遮断薬もまた、血小板阻害効果を有する。

30

【0362】

抗凝固剤は、血餅がより大きく成長することを防止し、そして新たな血餅の形成を防止する。抗凝固剤の例としては、ビバリルジン(bivalirudin) (Angiomax (登録商標))、ワルファリン(Coumadin (登録商標))、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、ダナパロイド、レピルジン(lepirudin)、およびアルガトロバンが挙げられる。

【0363】

血栓崩壊剤は、存在する血餅を破壊するように働く。血栓崩壊剤の例としては、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、およびテネクテプラセ(tenecteplase) (TNK)、ならびに組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)が挙げられる。

40

【0364】

(抗不整脈剤)

抗不整脈剤は、心拍数および律動の障害を処置するために使用される。抗不整脈剤の例としては、アミオダロン、ドロネダロン(dronedarone)、キニジン、プロカインアミド、リドカイン、およびプロパフェノンが挙げられる。強心配糖体および遮断薬もまた、抗不整脈剤として使用される。

【0365】

アミオダロンおよびドロネダロンとの組み合わせは、特に興味のあるものである(米国特許出願公開第2010/0056536号および米国特許出願公開第2011/0183990号を参照のこと。

50

これらの全体は、本明細書中に参考として援用される)。

【0366】

(抗高血圧症剤)

抗高血圧症剤は、高血圧症(血圧が正常よりもかなり高い状態)を処置するために使用される。高血圧症は、心臓血管疾患の多くの局面(うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、および血餅形成が挙げられる)に関連する。抗高血圧症剤の例としては、 α -1-アドレナリン作用性アンタゴニスト(例えば、プラゾシン(Minipress(登録商標))、メシル酸ドキサゾシン(Cardura(登録商標))、塩酸プラゾシン(Minipress(登録商標))、プラゾシン、ポリチアジド(Minizide(登録商標))、および塩酸テラゾシン(Hytrin(登録商標)))； α -アドレナリン作用性アンタゴニスト(例えば、プロプラノロール(Lnderal(登録商標))、ナドロール(Corgard(登録商標))、チモロール(Blocadren(登録商標))、メトプロロール(Lopressor(登録商標))、およびピンドロール(Visken(登録商標)))；中枢 α -アドレナリンレセプターアゴニスト(例えば、塩酸クロニジン(Catapres(登録商標))、塩酸クロニジンとクロルタリドン(Clorpres(登録商標))、Combipres(登録商標))、酢酸グアナベンズ(Wytensin(登録商標))、塩酸グアンファシン(Tenex(登録商標))、メチルドパ(Aldomet(登録商標))、メチルドパとクロロチアジド(Aldoclor(登録商標))、メチルドパとヒドロクロロチアジド(Aldoril(登録商標)))；合わせた α -アドレナリン作用性アンタゴニスト(例えば、ラベタロール(Normodyne(登録商標))、Trandate(登録商標))、カルベディロール(Coreg(登録商標)))；アドレナリン作用性ニューロン遮断剤(例えば、グアナネチジン(Ismelin(登録商標))、レセルピン(Serpasil(登録商標)))；中枢神経系作用抗高血圧症薬(例えば、クロニジン(Catapres(登録商標))、メチルドパ(Aldomet(登録商標))、グアナベンズ(Wytensin(登録商標)))；抗アンジオテンシンII剤；ACEインヒビター(例えば、ペリンドプリル(Aceon(登録商標))、カプトプリル(Capoten(登録商標))、エナラプリル(Vasotec(登録商標))、リシノプリル(Prinivil(登録商標))、Zestril(登録商標))；アンジオテンシン-IIレセプターアンタゴニスト(例えば、カンデサルタン(Atacand(登録商標))、エプロサルタン(Eprosartan)(Teveten(登録商標))、イルベサルタン(Irbesartan)(Avapro(登録商標))、ロサルタン(Cozaar(登録商標))、テルミサルタン(Micardis(登録商標))、バルサルタン(Diovan(登録商標)))；カルシウムチャネル遮断薬(例えば、ベラパミル(Calan(登録商標))、Isoptin(登録商標))、ジルチアゼム(Cardizem(登録商標))、ニフェジピン(Adalat(登録商標))、Procardia(登録商標))；利尿薬；直接血管拡張薬(例えば、ニトロプルシド(Nipride(登録商標))、ジアゾキシド(Hyperstat(登録商標)IV)、ヒドララジン(Apresoline(登録商標))、ミノキシジル(Loniten(登録商標))、ベラパミル)；ならびにカリウムチャネルアクチベーター(例えば、アプリカリム(aprikalim)、ピマカリム(bimakalim)、クロマカリム、エマカリム(emakalim)、ニコランジル、およびピナシジル)が挙げられる。

【0367】

(脂質低下剤)

脂質低下剤は、血液中に存在するコレステロールまたは脂肪糖の量を低下させるために使用される。脂質低下剤の例としては、ベザフィブラート(Bezalip(登録商標))、シプロフィブラート(Modalim(登録商標))、ならびにスタチン(例えば、アトルバスタチン(Lipitor(登録商標))、フルバスタチン(Lescol(登録商標))、ロバスタチン(Mevacor(登録商標))、Altocor(登録商標))、メバスタチン、ピタバスタチン(Livalo(登録商標))、Pitava(登録商標))、プラバスタチン(Lipostat(登録商標))、ロスバスタチン(Crestor(登録商標))、およびシンバスタチン(Zocor(登録商標))が挙げられる。

【0368】

本発明において、急性冠状血管疾患を提示する患者は頻繁に、二次的な医学的状态(例えば、代謝障害、肺障害、末梢脈管傷害、または胃腸障害のうちの1つ以上)に悩まされる。このような患者は、この患者に、本明細書中に開示されるような化合物(例えば、式I)を少なくとも1種の治療剤と組み合わせて投与することを包含する併用療法の処置から

10

20

30

40

50

利益を得ることができる。

【0369】

(肺障害併用療法)

肺障害とは、肺に関連する任意の疾患または状態をいう。肺障害の例としては、限定されないが、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支炎、および気腫が挙げられる。

【0370】

肺障害を処置するために使用される治療剤の例としては、気管支拡張薬(2アゴニストおよび抗コリン作用性剤が挙げられる)、コルチコステロイド、ならびに電解質補充剤が挙げられる。肺障害を処置するために使用される治療剤の具体例としては、エピネフリン、テルブタリン(Brethaire(登録商標)、Bricanyl(登録商標))、アルブテロール(Pr
oventil(登録商標))、サルメテロール(Serevent(登録商標)、Serevent Diskus(登
録商標))、テオフィリン、イプラトロピウムプロミド(Atrovent(登録商標))、チオト
ロピウム(Spiriva(登録商標))、メチルプレドニゾロン(Solu-Medrol(登録商標)、Med
rol(登録商標))、マグネシウム、およびカリウムが挙げられる。

10

【0371】

(代謝障害併用療法)

代謝障害の例としては、限定されないが、糖尿病(1型糖尿病およびII型糖尿病が挙げられる)、代謝症候群、脂質異常症、肥満症、グルコース不耐症、高血圧症、上昇した血清中コレステロール、および上昇したトリグリセリドが挙げられる。

【0372】

代謝障害治療剤を処置するために使用される治療剤の例としては、上記「心臓血管剤併用療法」の節に記載されるような、抗高血圧症剤および脂質低下剤が挙げられる。代謝障害を処置するために使用されるさらなる治療剤としては、インスリン、スルホニル尿素、ビッグアニド、 α -グルコシダーゼインヒビター、およびインクレチン模倣物が挙げられる。

20

【0373】

(末梢脈管障害併用療法)

末梢脈管障害とは、心臓および血管の外側に位置する血管(動脈および静脈)に関連する障害であり、例えば、末梢動脈疾患(PAD)(血液を内臓、腕および脚に供給する動脈がアテローム性動脈硬化症の結果として完全にかまたは部分的に遮断される場合に発症する状態)が挙げられる。

30

【0374】

(胃腸障害併用療法)

胃腸障害とは、胃腸路に関連する疾患および状態をいう。胃腸障害の例としては、胃食道逆流性疾患(GERD)、炎症性腸疾患(IBD)、胃腸炎、胃炎および消化性潰瘍疾患、ならびに膵臓炎が挙げられる。

【0375】

胃腸障害治療剤を処置するために使用される治療剤の例としては、プロトンポンプインヒビター(例えば、パントプラゾール(Protonix(登録商標))、ランソプラゾール(Prevacid(登録商標))、エソメプラゾール(esomeprazole)(Nexium(登録商標))、オメプラゾール(Prilosec(登録商標))、ラベプラゾール);H₂遮断薬(例えば、シメチジン(Tagamet(登録商標))、ラニチジン(Zantac(登録商標))、ファモチジン(Pepcid(登録商標))、ニザチジン(Axid(登録商標)));プロスタグランジン(例えば、ミソプロストール(Cytotec(登録商標)));スクラルファート;ならびに制酸薬が挙げられる。

40

【0376】

(抗生物質、鎮痛薬、抗うつ薬および抗不安薬併用療法)

急性冠状血管疾患事象を提示する患者は、抗生物質、鎮痛薬、抗うつ薬および抗不安薬である1種以上の治療剤を本明細書中に開示されるような化合物(例えば、式I)と組み合わせ投与することから利益を得る状態を示し得る。

【0377】

50

(抗生物質)

抗生物質とは、微生物(細菌と真菌との両方を含む)を殺傷するか、またはその増殖を停止させる治療剤である。抗生物質剤の例としては、 β -ラクタム抗生物質(ペニシリン(アモキシシリン)が挙げられる)、セファロスポリン(例えば、セファゾリン、セフロキシム、セファドロキシル(Duricef(登録商標))、セファレキシン(Keflex(登録商標))、セファラジン(Velosef(登録商標))、セファクロール(Ceclor(登録商標))、セフロキシム・アキセチル(Cefuroxime axtel)(Ceftin(登録商標))、セフプロジル(Cefzil(登録商標))、ロラカルベフ(loracarbef)(Lorabid(登録商標))、セフィキシム(Suprax(登録商標))、セフポドキシム・プロキセチル(Vantin(登録商標))、セフチブテン(Cedax(登録商標))、セフジニル(Omnicef(登録商標))、セフトリアキソン(Rocephin(登録商標))、カルバペネム類、およびモノバクタム);テトラサイクリン類(例えば、テトラサイクリン);マクロライド抗生物質(例えば、エリスロマイシン);アミノグリコシド(例えば、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン);キノロン類(例えば、シプロフロキサシン);環状ペプチド(例えば、バンコマイシン、ストレプトグラミン(streptogramins)、ポリミキシン);リンコサミド(lincosamides)(例えば、クリンダマイシン);オキサゾリジノン類(例えば、リネゾリド);ならびにサルファ抗生物質(例えば、スルフイソキサゾール)が挙げられる。

10

【0378】

(鎮痛薬)

鎮痛薬とは、疼痛を軽減するために使用される治療剤である。鎮痛薬の例としては、アヘン製剤およびモルフィノ模倣物(morphinomimetics)(例えば、フェンタニールおよびモルヒネ);パラセタモール;NSAID、およびCOX-2インヒビターが挙げられる。本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬が Na_v 1.7および1.8ナトリウムチャンネルの阻害を介して神経因性疼痛を処置する能力を考慮して、鎮痛薬の組み合わせが特に想定される。米国特許出願公開第20090203707号を参照のこと。

20

【0379】

(抗うつ薬および抗不安薬)

抗うつ薬および抗不安薬としては、不安障害およびうつ病を処置するために使用される剤、ならびに鎮静剤およびトランキライザー(tranquillizer)として使用される剤が挙げられる。抗うつ薬および抗不安薬の例としては、ベンゾジアゼピン(例えば、ジアゼパム、ロラゼパム、およびミダゾラム);ベンゾジアゼピン(enzodiazepines);バルビツレート;グルテチミド;抱水クロラール;メプロバメート;セルトラリン(Zoloft(登録商標)、Luustral(登録商標)、Apo-Sertral(登録商標)、Asentra(登録商標)、Gladem(登録商標)、Serlift(登録商標)、Stimuloton(登録商標));エスシタロプラム(escitalopram)(Lexapro(登録商標)、Ciprallex(登録商標));フルオキセチン(Prozac(登録商標)、Sarafem(登録商標)、Fluctin(登録商標)、Fontex(登録商標)、Prodep(登録商標)、Fludep(登録商標)、Lovan(登録商標));ペンラファキシン(Effexor(登録商標)XR、Efexor(登録商標));シタロプラム(Celexa(登録商標)、Cipramil(登録商標)、Talohexane(登録商標));パロキセチン(Paxil(登録商標)、Seroxat(登録商標)、Aropax(登録商標));トラゾドン(Desyrel(登録商標));アミトリプチリン(Elavil(登録商標));ならびにブプロピオン(Wellbutrin(登録商標)、Zyban(登録商標))が挙げられる。

30

40

【0380】

従って、本開示の1つの局面は、本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬および少なくとも1種の治療剤を含有する組成物を提供する。代替の実施形態において、この組成物は、本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬および少なくとも2種の治療剤を含有する。さらなる代替の実施形態において、この組成物は、本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬および少なくとも3種の治療剤、本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬および少なくとも4種の治療剤、または本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬および少なくとも5種の治療剤を含有する。

50

【0381】

併用療法の方法としては、本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬および1種以上の治療剤を含有する1つの処方物の同時投与、本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬および1種以上の治療剤を含有する1種より多い処方物の本質的に同時の投与、ならびに本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬と1種以上の治療剤との任意の順序での連続的な投与（この場合好ましくは、本開示の遅延ナトリウムチャンネル遮断薬と1種以上の治療剤とがそれらの治療効果を同時に与える期間が存在する）が挙げられる。

【0382】

（5.実施例の化合物の合成）

本開示の化合物は、本明細書中に開示される方法、ならびに本明細書中の開示および当該分野において周知である方法を考慮して明らかになる慣用的な改変を使用して、調製され得る。従来周知の合成方法を、本明細書中の教示に加えて使用し得る。本明細書中に記載される代表的な化合物（例えば、式Iのうちの1つ以上により記載される構造を有する化合物）の合成は、以下の実施例に記載されるように達成され得る。利用可能であれば、試薬は、市販で購入され得る（例えば、Sigma Aldrichまたは他の化学物質供給者から）。

【0383】

（一般合成）

本開示に従う化合物の代表的な実施形態は、以下に記載される一般反応スキームを使用して合成され得る。本明細書中の記載を考慮すると、これらの一般スキームは、出発物質を類似の構造を有する他の物質で置き換えることにより変更されて、対応して異なる生成物を得ることができることが明らかである。合成の説明の結果として、対応する生成物を与えるために出発物質がどのように変更され得るかの多数の例が与えられる。置換基が定義されている所望の生成物を考慮して、必要な出発物質は一般に、検査によって決定され得る。出発物質は代表的に、市販の源から得られるか、または公開された方法を使用して合成される。本発明の実施形態である化合物を合成するために、合成されるべき化合物の構造の検査は、本明細書中に与えられる一般スキームを考慮して、各置換基の同定を提供する。最終生成物の正体は一般に、本明細書中の実施例を考慮して、簡単な調査プロセスによって、必要な出発物質の正体を明らかにする。

【0384】

（合成反応パラメータ）

本開示の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、例えば、以下の一般方法および手順を使用して、調製され得る。代表的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他に記載されない限り、他のプロセス条件もまた使用され得ることが理解される。最適な反応条件は、使用される特定の反応物質または溶媒と共に変わり得るが、このような条件は、当業者によって、慣用的な最適化手順によって決定され得る。

【0385】

さらに、当業者に明らかであるように、特定の官能基が望ましくない反応を起こすことを防ぐために、従来の保護基が必要であり得る。種々の官能基のために適切な保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護するために適切な条件は、当該分野において周知である。例えば、多数の保護基が、T.W.GreeneおよびG.M.Wuts(1999)Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley,New York、およびそこに引用される参考文献に記載されている。

【0386】

さらに、本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心を含み得る。従って、所望であれば、このような化合物は、純粋な立体異性体として（すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして）、または立体異性体が富化された混合物として、調製または単離され得る。全てのこのような立体異性体（および富化された混合物）は、他に示されない限り、本発明の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または富化された混合物）は、

10

20

30

40

50

例えば、当該分野において周知である光学活性な出発物質または立体選択的な試薬を使用して、調製され得る。あるいは、このような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、およびキラル分割剤などを使用して調製され得る。

【0387】

以下の反応のための出発物質は、一般に公知の化合物であるか、または公知の手順もしくはその種々の改変によって調製され得る。例えば、出発物質の多くは、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce またはSigma (St. Louis, Missouri, USA) などの市販の供給者から入手可能である。他の物は、Fieser および Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1巻～第15巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1巻～第5巻、および補遺 (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, 第1巻～第40巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 第5版, 2001)、ならびに Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) などの標準的な参考書に記載される手順またはその明らかな改変によって、調製され得る。

10

【0388】

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」とはそれに関連して記載される反応の条件下で不活性である溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、クロロホルム、塩化メチレン(またはジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール、およびピリジンなどが挙げられる)をいう。逆のことが特定されない限り、本開示の反応において使用される溶媒は、不活性有機溶媒であり、そしてこれらの反応は、不活性気体(好ましくは、窒素)下で行われる。

20

【0389】

用語「q.s.」とは、記載される機能を達成するため(例えば、溶液を所望の体積(すなわち、100%)にするため)に十分な量を加えることを意味する。

【0390】

(式Iの化合物の合成)

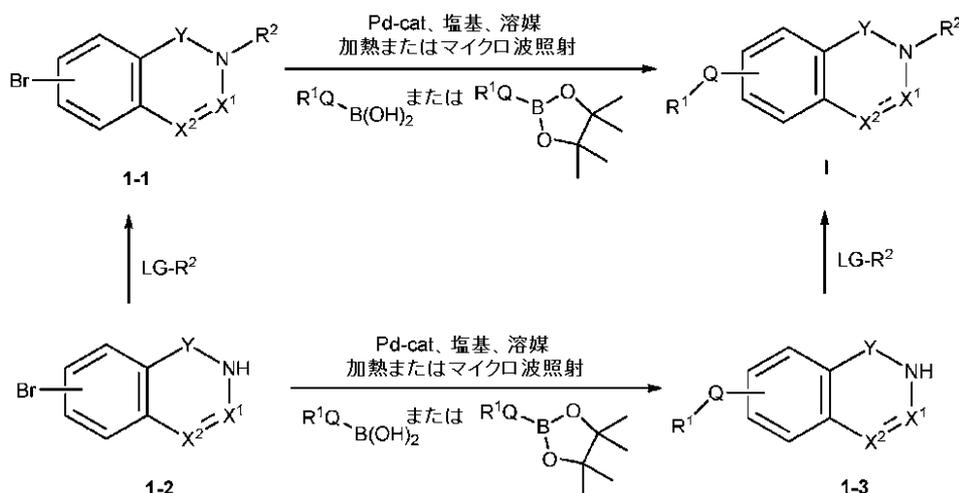
式Iの化合物は代表的に、最初に分子コア1-2を提供すること(この分子コアは、市販で得られ得るか(例えば、7-プロモフタラジン-1(2H)-オン、および6-プロモフタラジン-1(2H)-オンなど)、または新規に合成され得る)、次いで、所望の-Q-R¹置換基を、適切なカップリング条件(例えば、Suzukiカップリング)を使用して結合させ、そして所望の-R²置換基を、適切な置換条件を使用して結合させることによって、調製される。これらのプロセスは、式Iの化合物(または式IA、IB、IC、ID、II、IIA、III、IIIA、IV、IVA、IVB、V、VA、VI、VIA、VIIA、IIIA、もしくはIXAの化合物)の合成のためのスキーム1において下に示される。

30

【0391】

【化64】

スキーム1



10

一般に、式1-1のハロゲン化化合物（この場合、臭素化化合物）は、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルと、不活性溶媒（例えば、水性N,N-ジメチルホルムアミド）中で、マイルドな塩基（例えば、炭酸カリウムまたは重炭酸ナトリウム）の存在下で反応させられる。この反応は代表的に、適切な配位子を有する金属触媒（例えば、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)）の存在下で、約120 ~ 170 の温度で約10分間 ~ 約1時間にわたって、またはより低い温度（すなわち、90 ~ 110 ）で2日間 ~ 5日間行われる。この反応が実質的に完了すると、式Iの生成物が、従来的手段により単離される。

20

【0392】

R^2 置換基は、(スキーム1に示されるように) R^1 部分の付加前、または付加後のいずれかに修飾され得ることが、理解される。 R^2 部分は、スキーム1に示されるように、コア1-2に、置換反応条件下で、式 $LG-R^2$ (ここでLGは、ハロ、ヒドロキシル、およびアルコキシなどの脱離基である)の適切な試薬を用いてカップリングされ得る。代表的な置換反応条件は、塩基（例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、およびトリエチルアミンなど）の存在、極性非プロトン性溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド）中、ならびに必要なに応じて、約100 ~ 150 、またはマイクロ波中の高温を含む。また、 R^2 置換基がヘテロアリアル環を含む場合、このヘテロアリアル環は、 $-Q-R^1$ 部分の付加前または付加後に合成および環化され得る。

30

【0393】

(任意のコア合成)

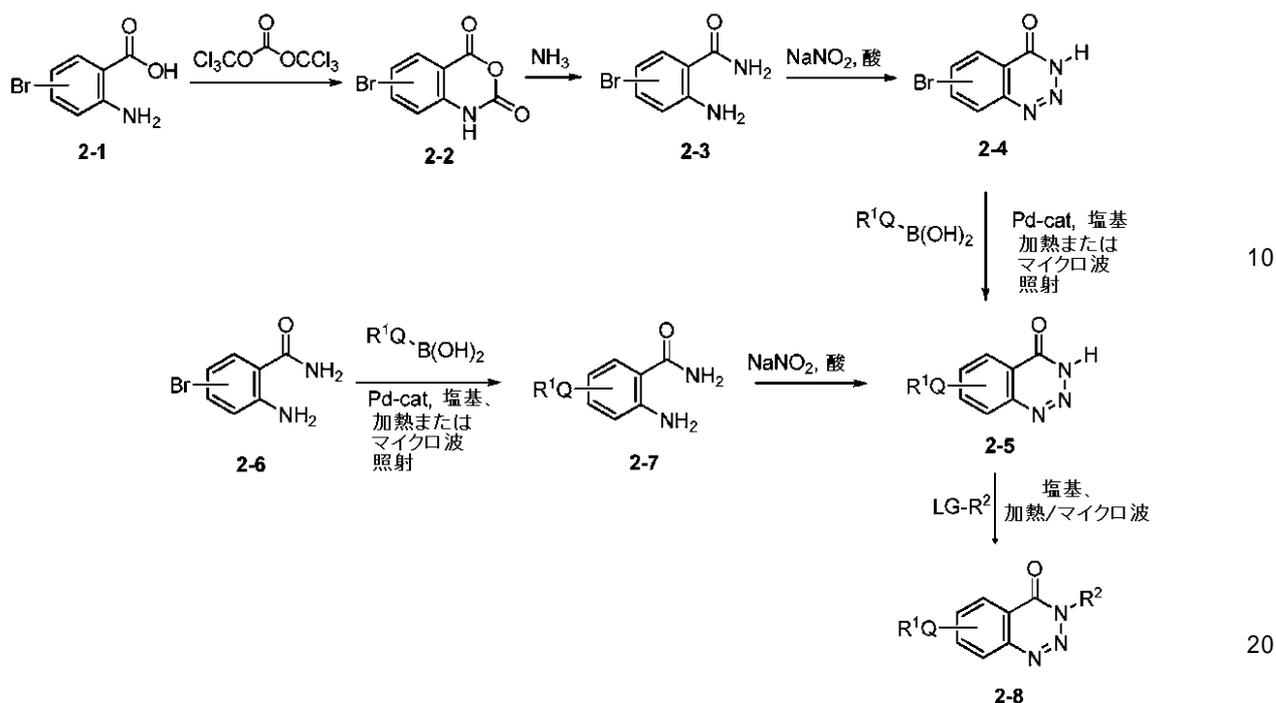
特定の実施形態において、このコアは、 $-Q-R^1$ 置換基の付加前または付加後に、合成および環化され得る(スキーム2)。例えば、式2-8(すなわち、式II、IIA、VA、およびVIIA)のベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン化合物の合成のためのこのような代替の経路は、以下のスキーム2に示される。

40

【0394】

【化65】

スキーム2



1つの実施形態において、式2-2の化合物は、式2-1の市販の化合物から、炭酸ビス(トリクロロメチル)を使用して調製される。式2-2の化合物とアンモニアとの、適切な溶媒(例えば、THF)中での反応は、式2-3の化合物を与え、この化合物は、亜硝酸ナトリウムを用いて、酸(例えば、塩酸)の存在下、適切な溶媒系(例えば、水性ジオキサン)中で、式2-4の化合物に転換される。式2-5の化合物は、式2-4の化合物から、式 $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとの、代表的なカップリング反応条件下での反応を介して得られ得る。

【0395】

代表的なカップリング反応条件は、不活性溶媒(例えば、水性N,N-ジメチルホルムアミド)、マイルドな塩基(例えば、炭酸カリウムまたは重炭酸ナトリウム)の存在下である。この反応は代表的に、適切な配位子を有する金属触媒(例えば、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II))の存在下で、約120 ~ 170 の温度で約10分間~約1時間、またはより低い温度(すなわち、90 ~ 110)で2日間~5日間行われる。この反応が実質的に完了すると、式2-5の化合物は、従来の手段により単離され得る。

【0396】

別の実施形態において、式2-5の化合物は、式2-6の化合物から得られ得る。例えば、式2-6の化合物は、式 $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルと、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下でカップリングされて、式2-7の化合物を与える。式2-7の化合物は、亜硝酸ナトリウムを使用して、酸(例えば、塩酸)の存在下、適切な溶媒系(例えば、水性ジオキサン)中で環化されて、式2-5の化合物を与える。

【0397】

R^2 部分は、スキーム1に示されるように、置換反応条件下で、式 LG-R^2 (ここでLGは、ハロ、ヒドロキシル、またはアルコキシなどの脱離基である)の適切な試薬を用いて式2-5の化合物にカップリングされて、式2-8のベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン化合物を与え得る。代表的な置換反応条件は、塩基(例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、およびトリエチルアミンなど)の存在、極性非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド)中、および必要に応じて、約100 ~ 150 、またはマイクロ波中の高温を含む。

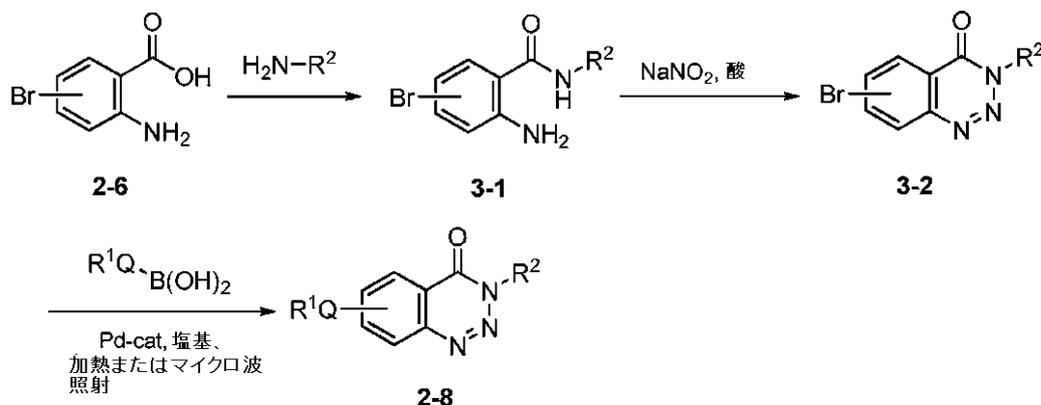
【0398】

他の実施形態において、このコアは、 R^2 置換基の付加前または付加後に合成および環化され得る(スキーム3)。例えば、式2-8(すなわち、式II、IIA、VA、およびVIIA)のベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン化合物の合成のためのこのような代替の経路は、以下のスキーム3に示される。

【0399】

【化66】

スキーム 3



スキーム3において、式3-1のアミドは、式2-6の対応する酸から、式 H_2N-R^2 の適切に置換された第一級アミンを使用して、標準的な反応条件下(適切な塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)の使用が挙げられるが、これに限定されない)で調製され得る。さらに、式2-6の酸は最初に、例えばチオニルクロリドを使用して、対応する酸ハロゲン化物に転換され得、その後、式 H_2N-R^2 のアミンと反応させられ得る。次いで、式3-1の化合物は、亜硝酸ナトリウムを使用して、酸(例えば、塩酸)の存在下、適切な溶媒系(例えば、水性ジオキサン)中で環化されて、式3-2の化合物を与える。次いで、式3-2の化合物は、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下で、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとカップリングされて、式2-8の化合物を与える。

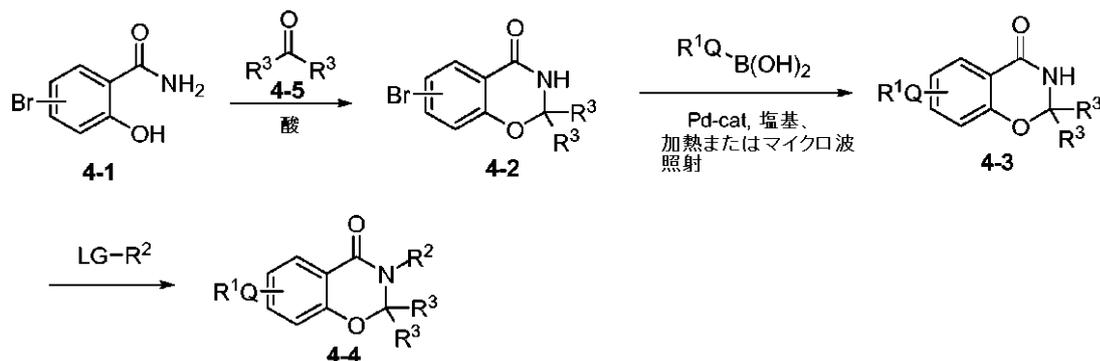
【0400】

特定の実施形態において、このコアは、 R^2 置換基の付加前または付加後に合成および環化され得る(スキーム4および5)。例えば、式4-4(例えば、式VおよびVIIIA)の2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン化合物の合成は、以下のスキーム4に示される。

【0401】

【化67】

スキーム 4



スキーム4において、式4-2の化合物は、式4-1の対応するアミドから、式4-5の試薬、酸(例えば、パラ-トルエンスルホン酸または塩酸)の存在下、適切な溶媒系(例えば、ト

10

20

30

40

50

ルエン)中でのまたはその保護されたバージョンを使用する環化を介して調製されて、式4-2の化合物を与え得る。次いで、式4-2の化合物は、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下で、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとカップリングされて、式4-3の化合物を与え得る。 R^2 部分は、スキーム1に示されるように、置換反応条件下で、式 $LG-R^2$ (ここで LG は、ハロ、ヒドロキシル、またはアルコキシなどの脱離基である)の適切な試薬を用いて、式4-3の化合物にカップリングされて、式4-4の化合物を与え得る。代表的な置換反応条件は、塩基(例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、およびトリエチルアミンなど)の存在、極性非プロトン性溶媒(N,N -ジメチルホルムアミド)中、および必要に応じて、約100 ~ 150、またはマイクロ波中の高温を含む。

10

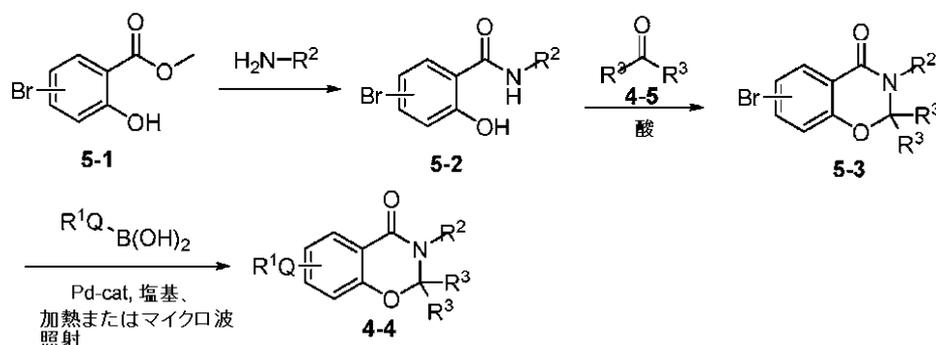
【0402】

他の実施形態において、式4-4(例えば、式VおよびVIIIA)の2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン化合物の代替の合成は、は、以下のスキーム5に示される。

【0403】

【化68】

スキーム5



20

スキーム5において、式5-2のアミドは、式5-1の対応するエステルから、標準的な反応条件下(適切な塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)の使用が挙げられるが、これに限定されない)で式 H_2N-R^2 の適切に置換された第一級アミンを使用して、調製され得る。次いで、式5-2の化合物は、酸(例えば、パラ-トルエンスルホン酸または塩酸)の存在下、適切な溶媒系(例えば、トルエン)中で式4-5の試薬、またはその保護されたバージョンを使用して環化されて、式5-3の化合物を与える。次いで、式5-3の化合物は、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下で、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとカップリングされて、式4-4の化合物を与える。

30

【0404】

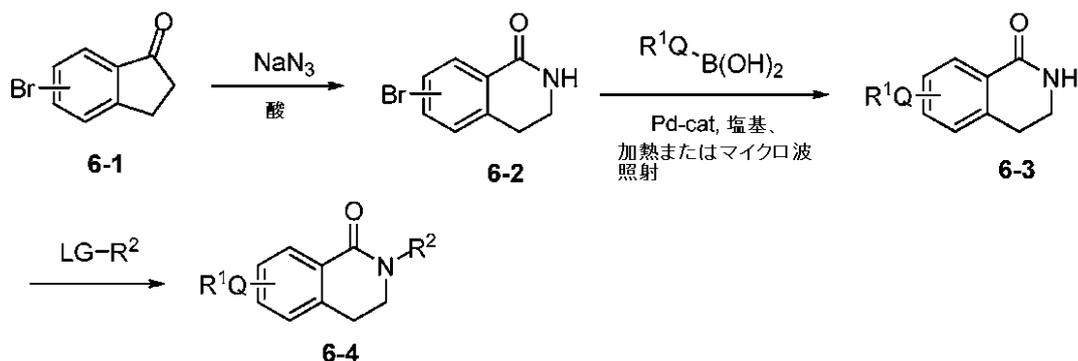
別の実施形態において、式6-4(例えば、式VIおよびIXA)の化合物は、以下のスキーム6に示されるように合成され得る。

【0405】

40

【化69】

スキーム6



10

スキーム6において、式6-2の化合物は、式6-1の対応する2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから、酸（例えば、メタンスルホン酸）の存在下、氷浴中で、およそ1.5モル過剰のアジ化ナトリウムを使用して、調製され得る。次いで、式6-2の化合物は、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下で、式 $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとカップリングされて、式6-3の化合物を与える。 R^2 部分は、置換反応条件下で、式 LG-R^2 （ここでLGは、ハロ、ヒドロキシル、またはアルコキシなどの脱離基である）の適切な試薬を用いて式6-3の化合物にカップリングされて、式6-4の化合物を与え得る。代表的な置換反応条件は、塩基（例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、およびトリエチルアミンなど）の存在、極性非プロトン性溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド）中、および必要に応じて、約100 ~ 150 °C、またはマイクロ波中の高温を含む。

20

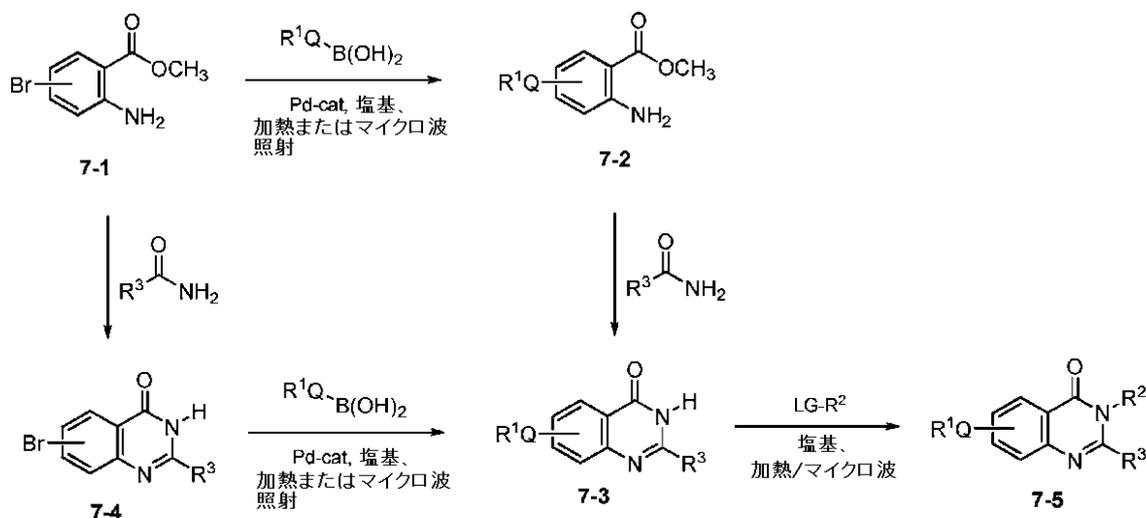
【0406】

特定の実施形態において、このコアは、 $-\text{Q-R}^1$ 置換基の付加前または付加後に合成および環化され得る（スキーム7）。例えば、式7-5（すなわち、式IV、IVAおよびIVB）のキナゾリン-4(3H)-オン化合物の合成のためのこのような経路は、以下のスキーム7に示される。

【0407】

【化70】

スキーム7



40

1つの実施形態において、式7-2の化合物は、式7-1の化合物から得られ得る。例えば、式7-2の化合物は、式 $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン

50

酸エステルと、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下でカップリングされて、式7-2の化合物を与える。次いで、式7-2の化合物は、過剰な適切なイミドを使用して環化されて、式7-3の化合物を与える。

【0408】

別の実施形態において、式7-3の化合物は、式7-1の化合物から、式7-4の化合物の方法で調製される。式7-1の化合物と過剰な適切なアミドとの反応は、式7-4の化合物を与え、次いでこの化合物は、代表的なカップリング反応条件下での、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとの反応を介して式7-3の化合物に転換される。代表的なカップリング反応条件は、不活性溶媒（例えば、水性N,N-ジメチルホルムアミド）、マイルドな塩基（例えば、炭酸カリウムまたは重炭酸ナトリウム）の存在下である。この反応は代表的に、適切な配位子を有する金属触媒（例えば、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)）の存在下で、約120 ~ 170 の温度で約10分間~約1時間、またはより低い温度（すなわち、90 ~ 110 ）で2日間~5日間行われる。この反応が実質的に完了すると、式7-3の化合物は、従来手段により単離され得る。

10

【0409】

R^2 部分は、スキーム1に示されるように、置換反応条件下で、式 $LG-R^2$ （ここでLGは、ハロ、ヒドロキシル、またはアルコキシなどの脱離基である）の適切な試薬を用いて式7-3の化合物にカップリングされて、式7-5のキナゾリン-4(3H)-オン化合物を与え得る。代表的な置換反応条件は、塩基（例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、およびトリエチルアミンなど）の存在、極性非プロトン性溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド）中、および必要に応じて、約100 ~ 150 、またはマイクロ波中の高温を含む。

20

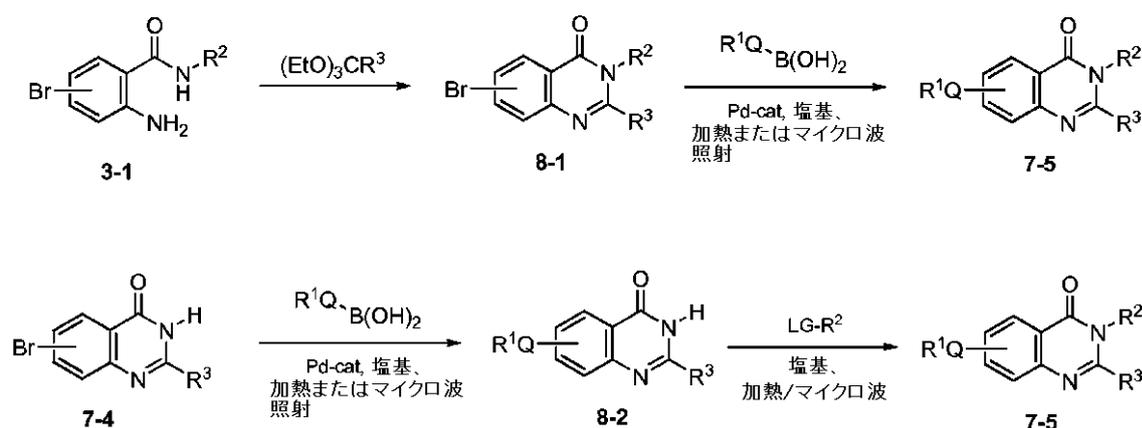
【0410】

他の実施形態において、このコアは、 R^2 置換基の付加前または付加後に合成および環化され得る（スキーム8）。例えば、式7-5（すなわち、式IVおよびIVA）のキナゾリン-4(3H)-オン化合物の合成のためのこのような代替の経路は、以下のスキーム8に示されている。

【0411】

【化71】

スキーム 8



30

40

スキーム8において、式3-1のアミドは、本明細書中上記のスキーム3に従って、式2-6の対応する酸から、式 H_2N-R^2 の適切に置換された第一級アミンを使用して調製され得る。次いで、式3-1の化合物は、オルトギ酸トリエチル（すなわち、 $(EtO)_3CR^3$ ）、またはその適切に置換された誘導体を使用して環化されて、式8-1の化合物を与える。次いで、式8-1の化合物は、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下で、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとカップリングされて、式7-5のキナゾリン-4(3H)-オン化合物を与える。

【0412】

あるいは、式7-4の化合物は、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、また

50

はそのボロン酸エステルと、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下でカップリングされて、式8-2の化合物を与え、次いで、この化合物は、スキーム1に示されるように、式LG-R²(ここでLGは、ハロ、ヒドロキシル、またはアルコキシなどの脱離基である)の適切な試薬を使用して、R²でさらに置換されて、式7-5のキナゾリン-4(3H)-オン化合物を与え得る。

【0413】

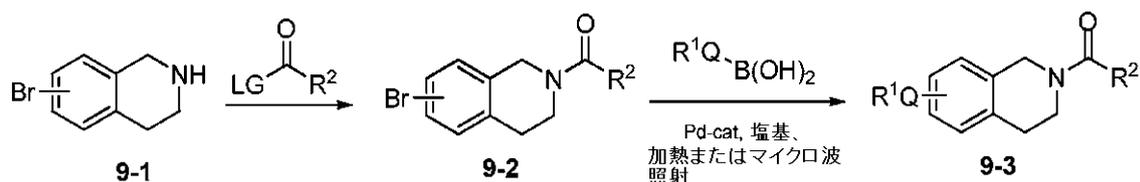
別の実施形態において、式9-3(例えば、式VIおよびIXA)の化合物は、以下のスキーム9に示されるように合成され得る。

【0414】

【化72】

10

スキーム 9



式9-1の化合物は、代表的なペプチドカップリング反応条件下で、式LG-C(0)-R²(ここでLGは、ハロ、ヒドロキシル、またはアルコキシなどの脱離基である)の適切な試薬を用いて-C(0)-R²部分にカップリングされて、式9-2の化合物を与え得る。代表的なカップリング反応条件は、活性化剤(例えば、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム(HATU)とN-メチルモルホリン(NMM)など)の存在、極性非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド)中、および必要に応じて、約100 ~ 150 °C、またはマイクロ波中の高温を含む。式9-1の化合物は、購入され得るか、または公知の手順に従って合成され得る。次いで、式9-2の化合物は、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下で、式R¹Q-B(OH)₂の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルにカップリングされて、式9-3の化合物を与える。

20

【0415】

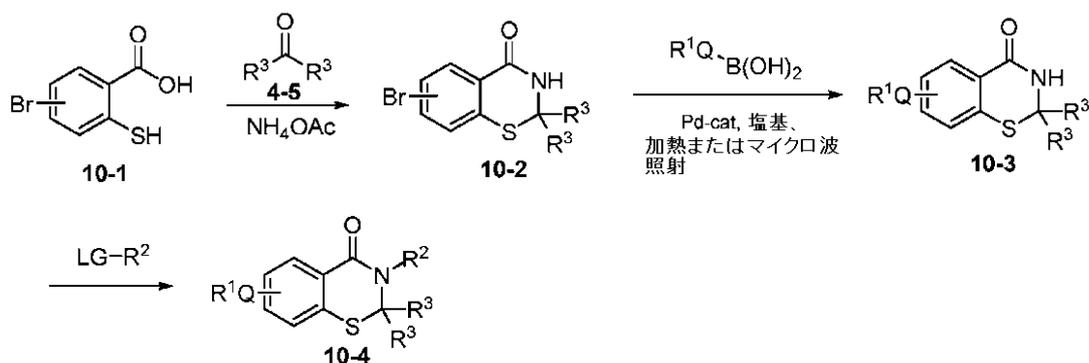
別の実施形態において、式10-4(例えば、式V)の2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン化合物の合成は、以下のスキーム10に示される。

【0416】

【化73】

30

スキーム 10



40

スキーム4において、式10-2の化合物は、酢酸アンモニウムの存在下、適切な溶媒系(例えば、トルエン)中で、式10-1の対応するアミドから、式4-5の試薬、またはその保護されたバージョンを使用する環化により調製されて、式10-2の化合物を与え得る。次いで、式10-2の化合物は、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件

50

下で、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとカップリングされて、式10-3の化合物を与え得る。 R^2 部分は、置換反応条件下で、式 $LG-R^2$ (ここで LG は、ハロ、ヒドロキシル、またはアルコキシなどの脱離基である)の適切な試薬を用いて式10-3の化合物にカップリングされて、式10-4の化合物を与え得る。代表的な置換反応条件は、塩基(例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、およびトリエチルアミンなど)の存在、極性非プロトン性溶媒(N,N -ジメチルホルムアミド)中、室温、あるいは約100 ~ 150、またはマイクロ波中の必要に応じて上昇した温度を含む。

【0417】

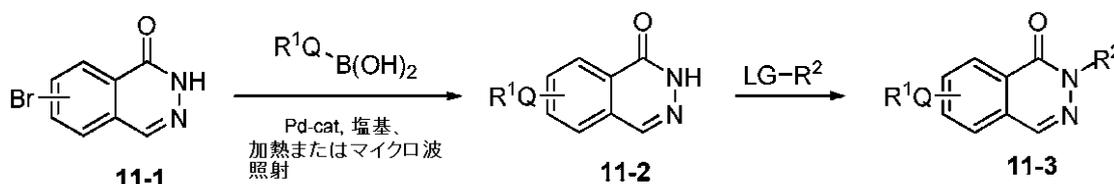
特定の実施形態において、このコアは、市販で入手可能であり得るか、または $-Q-R^1$ 置換基および/もしくは R^2 置換基の付加前に合成または環化され得る。例えば、式11-3(例えば、式III、IIIAおよびVIA)のプロモフラジノン化合物の合成は、以下のスキーム11に示される。

10

【0418】

【化74】

スキーム 11



20

スキーム11において、式11-1の化合物は次いで、本明細書中で上に記載されたような代表的なカップリング反応条件下で、式 $R^1Q-B(OH)_2$ の適切に置換されたボロン酸誘導体、またはそのボロン酸エステルとカップリングされて、式11-2の化合物を与え得る。 R^2 部分は、スキーム11に示されるように、置換反応条件下で、式 $LG-R^2$ (ここで LG は、ハロ、ヒドロキシル、またはアルコキシなどの脱離基である)の適切な試薬を用いて式11-2の化合物にカップリングされて、式11-3の化合物を与え得る。代表的な置換反応条件は、塩基(例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、およびトリエチルアミンなど)の存在、極性非プロトン性溶媒(N,N -ジメチルホルムアミド)中、および必要に応じて、約100 ~ 150、またはマイクロ波中の高温を含む。

30

【0419】

任意の置換基の付加は、多数の異性体生成物の生成をもたらす得、これらの生成物のいずれかまたは全てが、従来の技術を使用して単離および精製され得ることもまた、理解される。

【0420】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために含まれる。以下の実施例に記載される技術は、本発明の実施において良好に働き、従って本発明の実施のための好ましい形態を構成するとみなされ得ることが本発明者により発見された技術を代表することが、当業者により理解されるべきである。しかし、本発明を考慮して、開示される特定の実施形態において多くの変更がなされ得、そして依然として、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、同様または類似の結果を得ることができることを、当業者は理解するべきである。

40

【0421】

【表 1 A - 1】

略語および頭文字のリスト

略語	意味	
°C	セ氏の度	
anal	分析用	
ATP	アデノシン-5'-三リン酸	
ATX II	Anemonia sulcata 毒素	
ACN	アセトニトリル	
BOC	tert-ブトキシカルボニル	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	10
CHO	チャイニーズハムスター 卵巣	
Cy	シクロヘキサン	
d	二重線	
dd	二重線の二重線	
DABAL-Me ₃	ビス(トリメチルアルミニウム)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン付加体	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	20
dt	三重線の二重線	
ECF	細胞外液	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EGTA	エチレングリコール四酢酸	
equiv/eq	当量	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
g	グラム	
G418	Geneticin	
GTP	グアノシン-5'-三リン酸	30
HEPES	(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸)	
hERG	ヒト Ether-à-go-go 関連遺伝子	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
hrs/h	時間	
Hz	ヘルツ	
IC ₅₀	最大阻害の半分になる濃度	
IMR-32	ヒト神経芽細胞腫細胞株	
IRES	内部リボソーム進入部位	
IU	国際単位	
J	結合定数	
Kg	キログラム	40
kHz	キロヘルツ	
L	リットル	
LCMS/LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
M	モル濃度	
m	メートル	
m/z	質量対電荷比	

【表 1 A - 2】

M+	質量ピーク	
M+H	質量ピークプラス水素	
M+Na	質量ピークプラスナトリウム	
Me	メチル	
mg	ミリグラム	
MHz	メガヘルツ	
min	分	
ml/mL	ミリリットル	
mM	ミリモル濃度	10
mm	ミリメートル	
mmol	ミリモル	
mOsmol	ミリ浸透圧モル	
MRM	核磁気共鳴顕微鏡検査法	
MS	代謝安定性	
MS	質量分析	
ms	ミリ秒	
mV	ミリボルト	
MW/mw	マイクロ波	
N	規定	
nmol	ナノモル	20
NMR	核磁気共鳴	
pA	ピコアンペア	
Ph	フェニル	
prep	分取用	
q.s.	記載される機能を達成するために十分な量	
Rf	保持因子	
RT/rt/R.T	室温	
s	秒	
s	一重線	
SEM	標準誤差	30
t	三重線	
TB	持続性ブロック	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TTX	テトロドトキシシン	
UDB	使用依存性ブロック	
WT	野生型	
δ	化学シフト	
μ g	マイクログラム	40
μ L/ μ l	マイクロリットル	
μ M	マイクロモル濃度	
μ m	マイクロメートル	
μ mol	マイクロモル	

【実施例】

【0423】

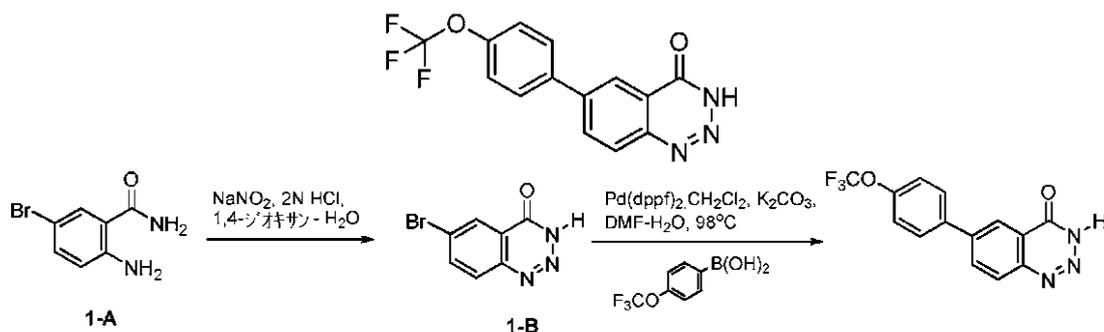
(実施例1)

6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-1)

【0424】

50

【化75】



10

市販で入手可能な化合物1-A(9.250g, 43.03mmol)および亜硝酸ナトリウム(8.909g, 129.11mmol)の1,4-ジオキサン(40mL)中の混合物に、2Nの水溶性HCl(80mL, 160.00mmol)を激しく攪拌しながら30分間かけて滴下により添加し、この間に、H₂Oを2回添加した(10分後および20分後に40mLずつ)。添加の完了後、この反応混合物を一晩攪拌し、次いでH₂O(200mL)で希釈し、超音波処理し、濾過し、H₂O(500mL)で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を1-Bとして得た。LCMS m/z 226.0 (M+H), 228.0 (M+H+2), anal HPLC > 98%. ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 8.22 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H); 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H)。

【0425】

20

1-B(1.130g, 5.0mmol)および4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(1.544g, 7.5mmol)のDMF(30mL)中の溶液に、K₂CO₃(2.073g, 15.0mmol)およびH₂O(3mL)を添加した。この反応混合物を乾燥N₂の雰囲気下で5分間攪拌した。PdCl₂(dppf)(146mg, 0.20mmol)を添加し、そして得られた混合物を98°Cで、1-Bが消失するまで(LCMS)加熱した。この反応混合物を冷却し、EtOAc(70mL)で希釈し、セライトの層で濾過し、EtOAc中20%のDMF(100mL)で洗浄し、分液漏斗に移し、有機層を0.5MのK₂CO₃(50mL, 25.0mmol)、30%の水溶性NH₄Cl(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ、そして濃縮した。この粗製生成物に、n-ヘキサン中10%のEtOAc(10mL)を添加し、超音波処理し、濾過し、n-ヘキサン中10%のEtOAc(20mL)で洗浄して、所望の生成物を化合物1として得た。MS m/z 308.0 (M+H), HPLC純度> 97%. ¹H NMRは、所望の生成物に一致した。合わせた濾液を濃縮し、0.1%のTFAを含有するACN/H₂Oの勾配(10%から90%)を用いるGilson逆相分取HPLCに供して、さらなる所望の生成物を化合物II-1として得た。LCMS m/z 308.0 (M+H), anal HPLC > 99%。全体の合わせた収率は、71%である。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) 8.42 (m, 1H); 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.00 (m, 2H); 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz; DMSO-d₆) -57.2 (s, 3F)。

30

【0426】

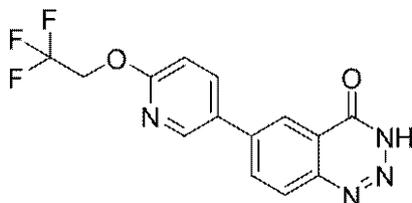
(実施例2)

6-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-1)

40

【0427】

【化76】



【0428】

化合物V-1を、化合物II-1について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出

50

発物質を用いて調製した。

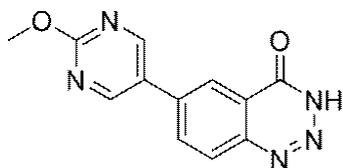
【0429】

(実施例3)

6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-4)

【0430】

【化77】



10

【0431】

化合物V-4を、化合物II-1について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な発物質を用いて調製した。

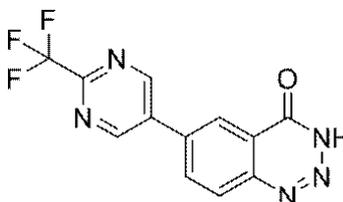
【0432】

(実施例4)

6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-7)

【0433】

【化78】



20

【0434】

化合物V-7を、化合物II-1について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な発物質を用いて調製した。

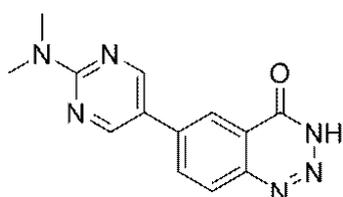
【0435】

(実施例5)

6-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-9)

【0436】

【化79】



40

【0437】

化合物V-9を、化合物II-1について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な発物質を用いて調製した。

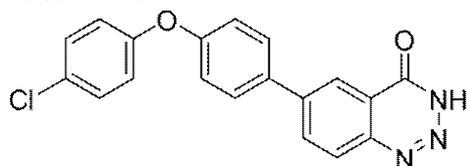
【0438】

(実施例6)

6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-20)

【0439】

【化80】



【0440】

化合物II-20を、化合物II-1について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

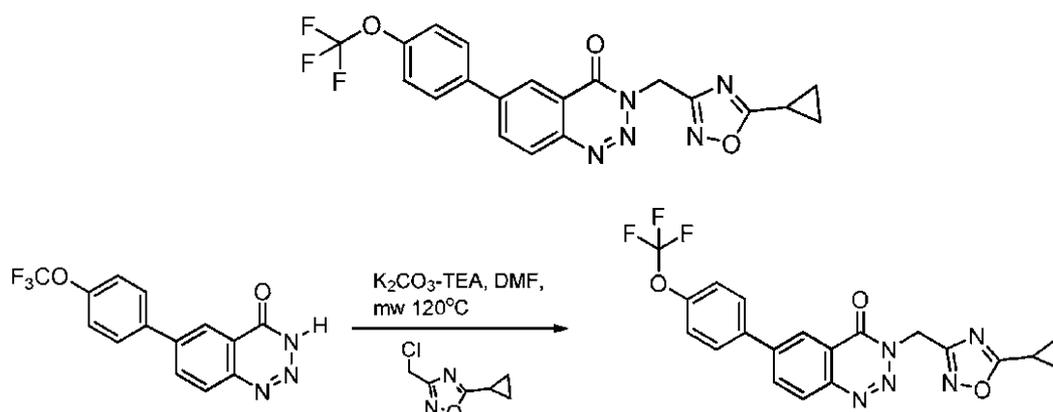
【0441】

(実施例7)

3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-14)

【0442】

【化81】



Biotageマイクロ波チューブ(20mL容量)中の、化合物1(2.446g, 7.96mmol)、3-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール(1.660g, 10.47mmol)のDMF(15mL)中の溶液に、炭酸カリウム(1.881g, 13.61mmol)およびトリエチルアミン(2mL)を攪拌しながら添加した。この反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いで120 で、LCMSにおいて化合物1が消失するまでマイクロ波加熱に供した。この混合物を冷却し、EtOAc中20%のDMF(50mL)で希釈し、濾過し、EtOAc中20%のDMF(100mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン(20mL)にほとんどを溶解させ、濾過し、そしてその濾過したものを、n-ヘキサン中のEtOAcの勾配で溶出するUniversalカラムでのYamazenクロマトグラフィーに供して、乾燥後に、化合物14を得た。anal HPLC 97%。化合物II-14をEtOAc/n-ヘキサンから再結晶し、そして乾燥させて、化合物II-14を得た： MS m/z 430.1 (M+H), 452.1 (M+Na), Analytical HPLC純度>99%。

【0443】

^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 8.46 (m, 2H); 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 5.71 (s, 2H); 2.31 (m, 1H); 1.21 (m, 2H); 1.06 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz; DMSO- d_6) -57.2 (s, 3F).

【0444】

(実施例8)

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-2)

【0445】

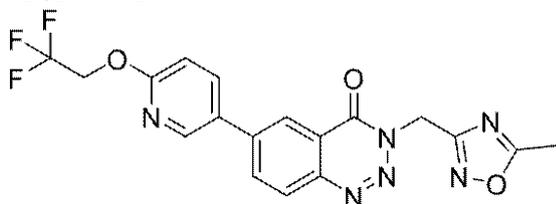
10

20

30

40

【化82】



【0446】

化合物V-2を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

10

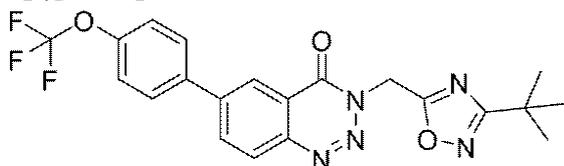
【0447】

(実施例9)

3-((3-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-2)

【0448】

【化83】



20

【0449】

化合物II-2を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

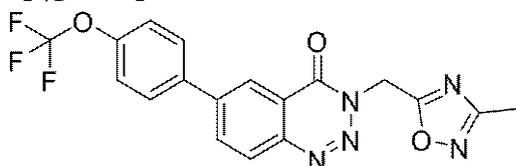
【0450】

(実施例10)

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-3)

【0451】

【化84】



30

【0452】

化合物II-3を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0453】

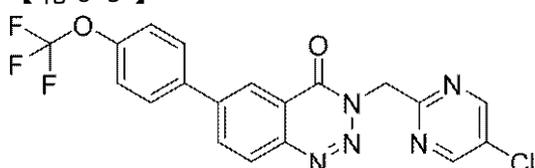
(実施例11)

3-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-4)

40

【0454】

【化85】



【0455】

50

化合物II-4を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

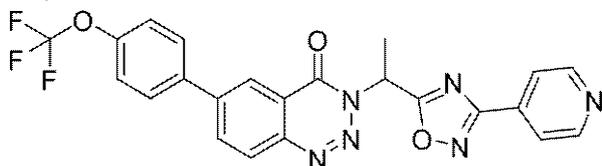
【0456】

(実施例12)

3-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-5)

【0457】

【化86】



10

【0458】

化合物II-5を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

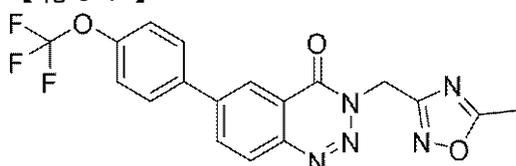
【0459】

(実施例13)

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-6)

【0460】

【化87】



20

【0461】

化合物II-6を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

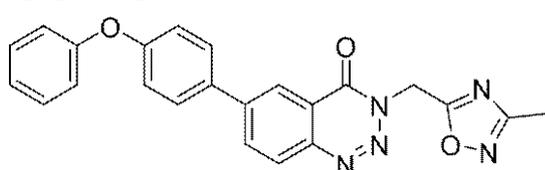
【0462】

(実施例14)

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-フェノキシフェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-7)

【0463】

【化88】



40

【0464】

化合物II-7を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

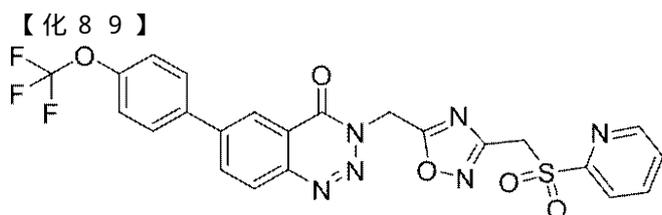
【0465】

(実施例15)

3-((3-((ピリジン-2-イル)スルホニル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-8)

【0466】

50



【0467】

化合物II-8を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

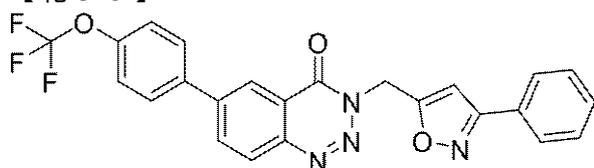
【0468】

(実施例16)

3-((3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-10)

【0469】

【化90】



【0470】

化合物II-10を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

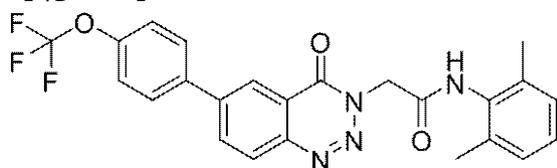
【0471】

(実施例17)

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)アセトアミド(化合物II-11)

【0472】

【化91】



【0473】

化合物II-11を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

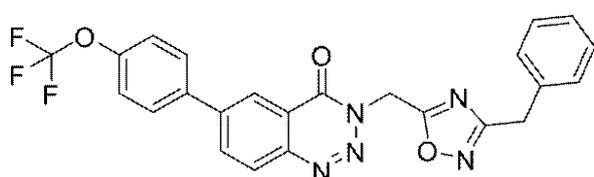
【0474】

(実施例18)

3-((3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-12)

【0475】

【化92】



【0476】

化合物II-12を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な

10

20

30

40

50

出発物質を用いて調製した。

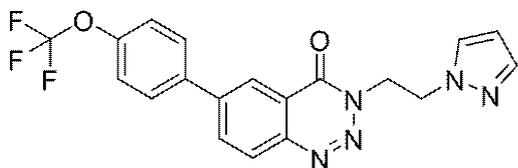
【0477】

(実施例19)

3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-13)

【0478】

【化93】



10

【0479】

化合物II-13を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

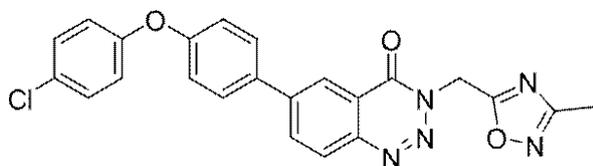
【0480】

(実施例20)

6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-16)

【0481】

【化94】



20

【0482】

化合物II-16を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

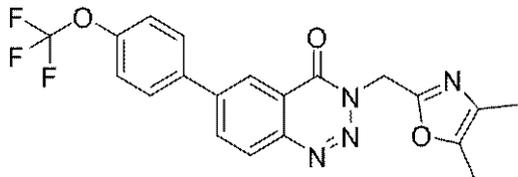
【0483】

(実施例21)

3-((4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-23)

【0484】

【化95】



40

【0485】

化合物II-23を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

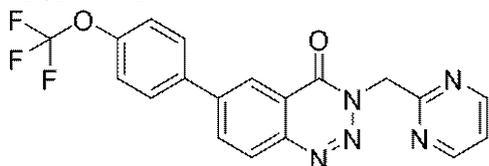
【0486】

(実施例22)

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-24)

【0487】

【化96】



【0488】

化合物11-24を、化合物11-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

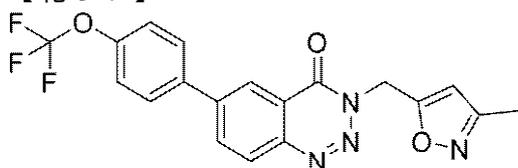
【0489】

(実施例23)

3-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-25)

【0490】

【化97】



【0491】

化合物11-25を、化合物11-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

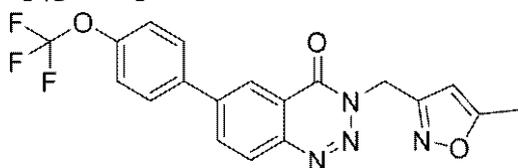
【0492】

(実施例24)

3-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-26)

【0493】

【化98】



【0494】

化合物11-26を、化合物11-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

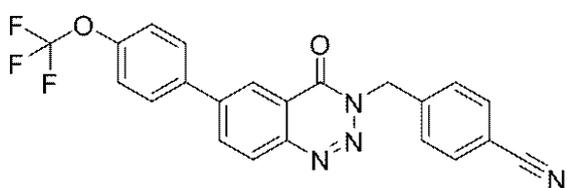
【0495】

(実施例25)

4-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)ベンズニトリル(化合物11-27)

【0496】

【化99】



【0497】

化合物11-27を、化合物11-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な

10

20

30

40

50

出発物質を用いて調製した。

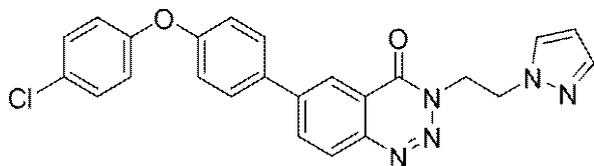
【0498】

(実施例26)

3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-29)

【0499】

【化100】



10

【0500】

化合物II-29を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

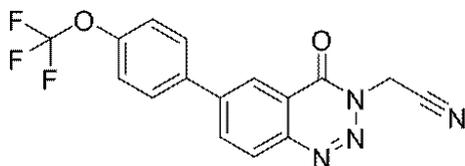
【0501】

(実施例27)

2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)アセトニトリル(化合物II-30)

【0502】

【化101】



20

【0503】

化合物II-30を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

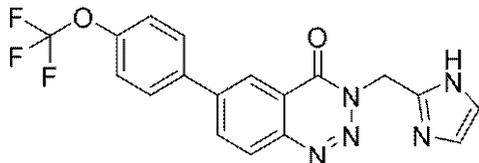
【0504】

(実施例28)

3-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-35)

【0505】

【化102】



40

【0506】

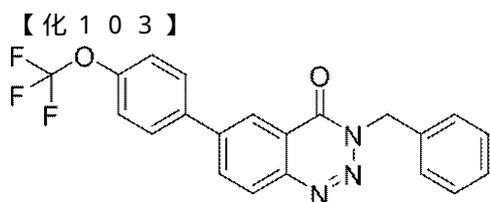
化合物II-35を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0507】

(実施例29)

3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-42)

【0508】



【0509】

化合物II-42を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

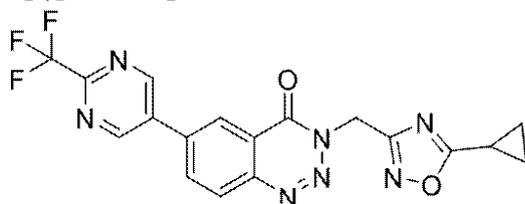
【0510】

(実施例30)

3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-8)

【0511】

【化104】



【0512】

化合物V-8を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

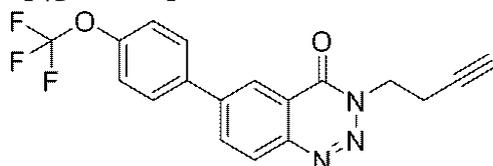
【0513】

(実施例31)

3-(ブタ-3-イニル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-45)

【0514】

【化105】



【0515】

化合物II-45を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

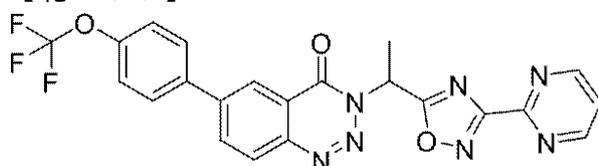
【0516】

(実施例32)

3-(1-(3-(ピリミジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-53)

【0517】

【化106】



【0518】

10

20

30

40

50

化合物II-53を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

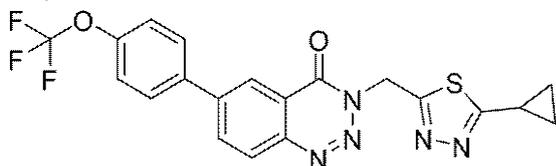
【0519】

(実施例33)

3-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-66)

【0520】

【化107】



10

【0521】

化合物II-66を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0522】

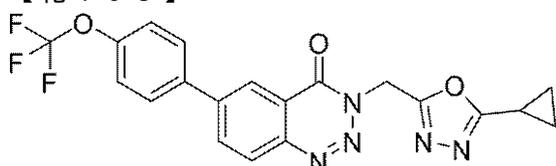
(実施例34)

3-((5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-67)

20

【0523】

【化108】



【0524】

化合物II-67を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

30

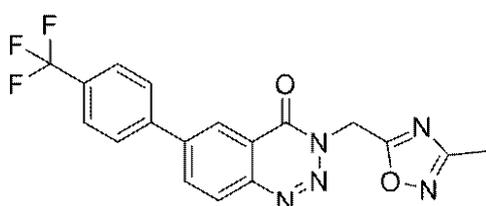
【0525】

(実施例35)

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-78)

【0526】

【化109】



40

【0527】

化合物II-78を、化合物II-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

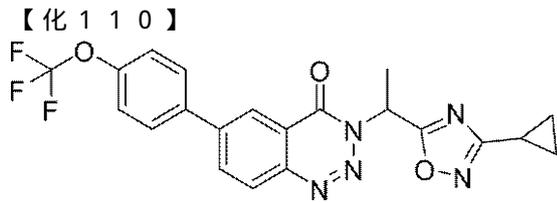
【0528】

(実施例36)

3-(1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-79)

【0529】

50



【0530】

化合物11-79を、化合物11-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

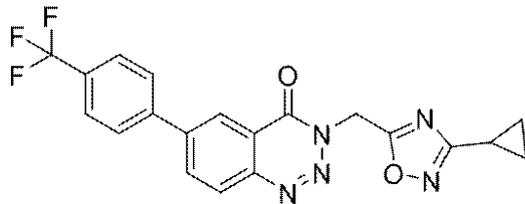
【0531】

(実施例37)

3-((3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-91)

【0532】

【化111】



【0533】

化合物11-91を、化合物11-14について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0534】

(実施例38)

3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-56)

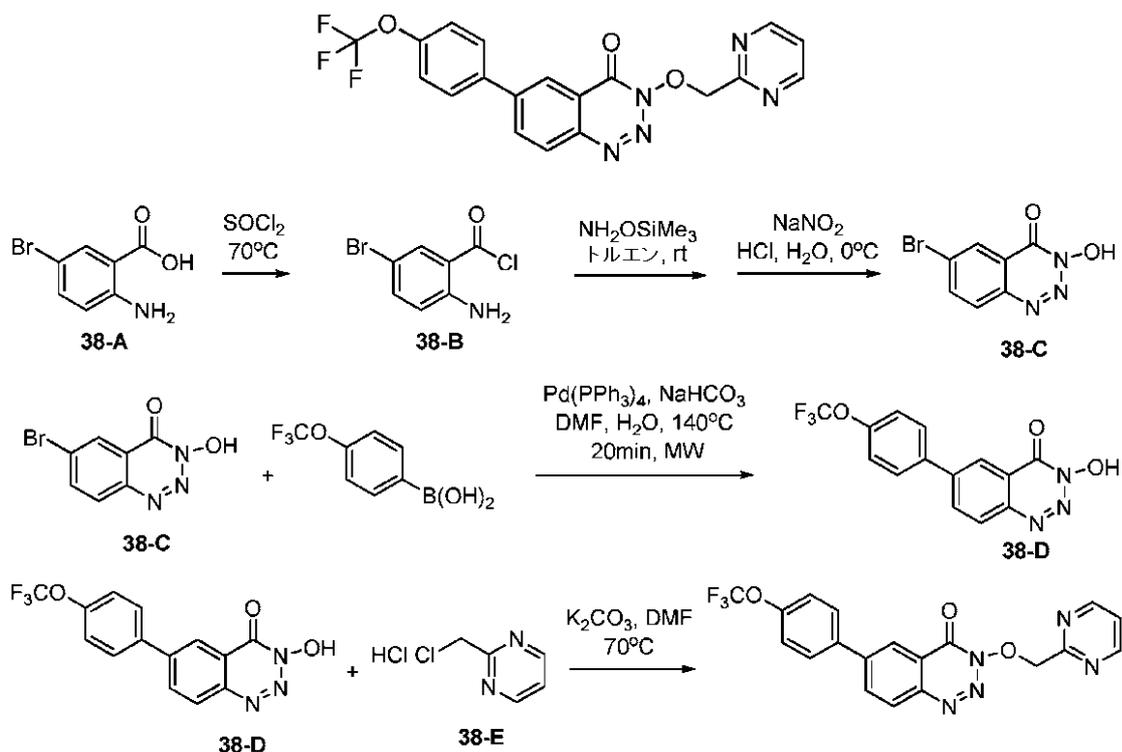
【0535】

10

20

30

【化 1 1 2】



塩化チオニル(8mL)中の2-アミノ-5-プロモ安息香酸38-A(1.4g, 6.48mmol)を70 で2時間攪拌した。過剰な溶媒を除去した後に、その残渣をトルエン中に懸濁させた。次いで、0-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン(1.98mL, 16.2mmol)を添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を濃HCl(2mL)およびH₂O(15mL)中に懸濁させた。次いで、NaNO₂(0.89g, 12.96mmol)のH₂O(5mL)中の溶液を、氷浴中でゆっくりと添加した。得られた混合物を0 で1時間攪拌した。その沈殿物を濾過により集め、そしてH₂Oで洗浄して、38-Cを得た。

【 0 5 3 6】

38-C(145mg, 0.6mmol)および4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(247mg, 1.2mmol)のDMF(3.5mL)中の攪拌懸濁物に、NaHCO₃(302mg, 3.6mmol)およびH₂O(0.4mL)を添加した。N₂雰囲気下で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(35mg, 5%)を添加した。得られた混合物を140 で20分間、マイクロ波に供した。この混合物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過し、そしてさらにEtOAcで洗浄した。その濾液を濃縮し、その後、HPLCで精製して、38-Dを得た。

【 0 5 3 7】

38-D(75mg, 0.232mmol)のDMF(6mL)中の攪拌溶液に、K₂CO₃(128mg, 0.928mmol)を添加し、その後、38-E(57mg, 0.348mmol)を添加した。得られた混合物を70 で一晩攪拌した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、そしてH₂Oで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中でエバポレートした。次いで、その残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン=2:3)により精製して、化合物II-56を得た。

【 0 5 3 8】

(実施例39)

3-(ピリジン-3-イルメトキシ)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-59)

【 0 5 3 9】

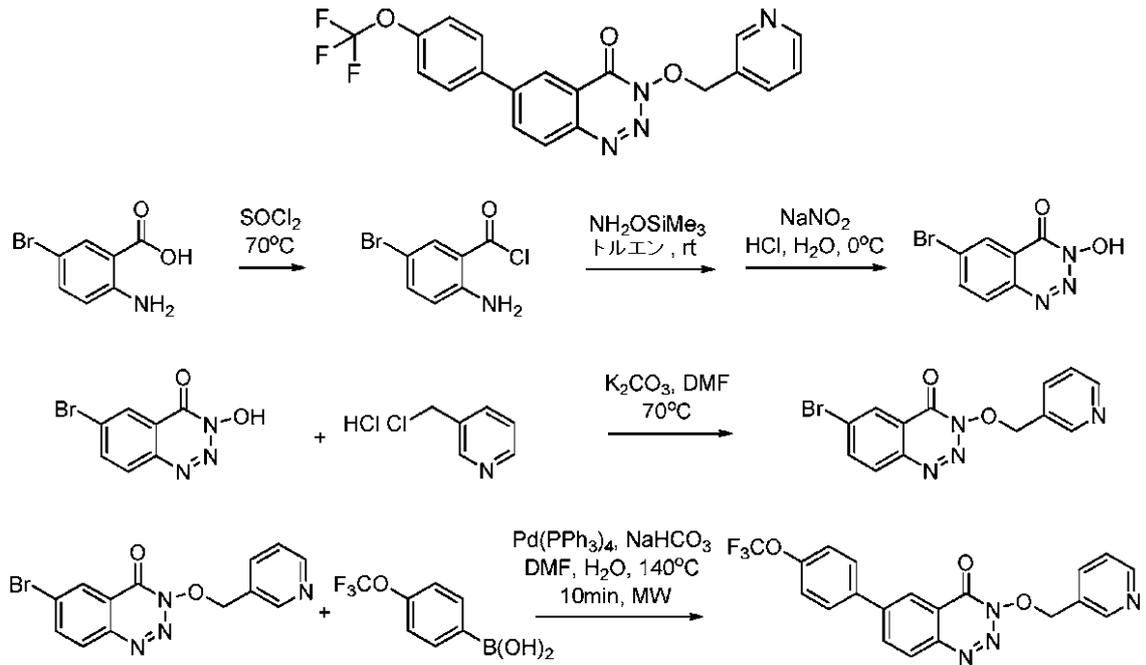
10

20

30

40

【化 1 1 3】



化合物11-59を、化合物11-56について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

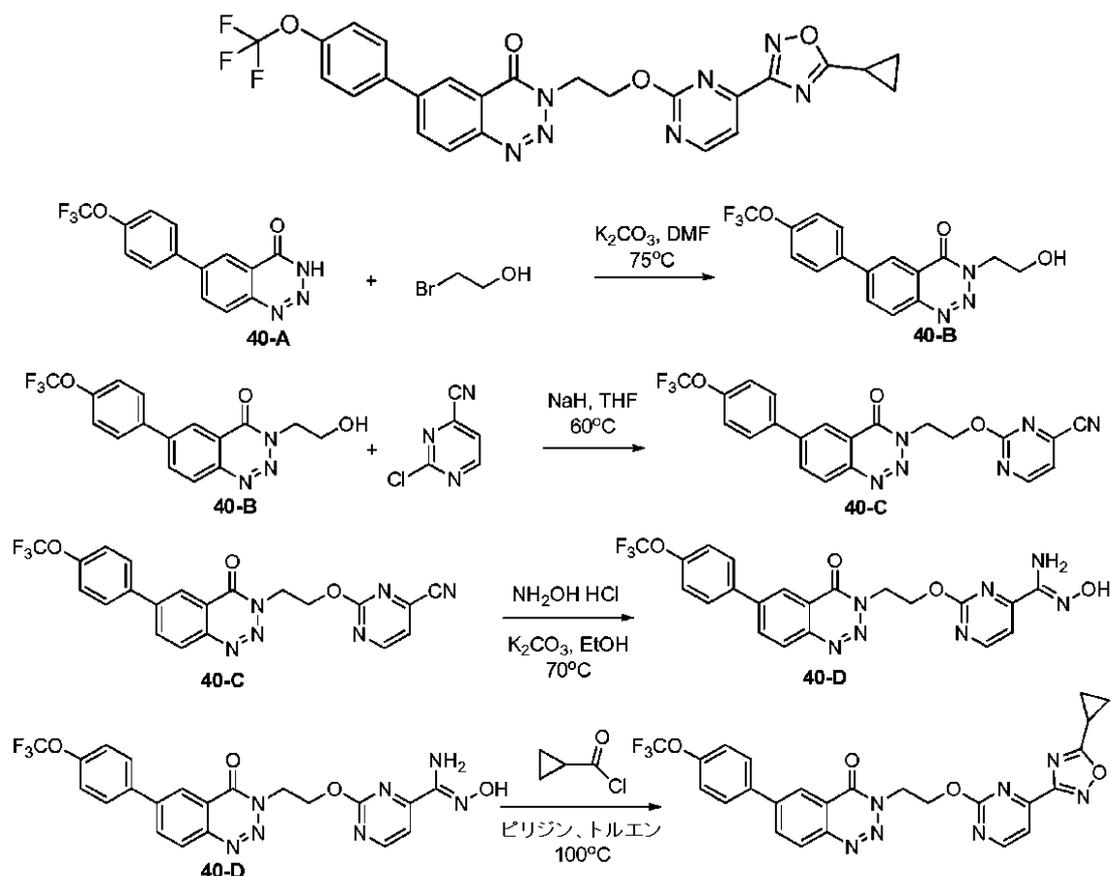
【 0 5 4 0】

(実施例40)

3-(2-(4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-60)

【 0 5 4 1】

【化 1 1 4】



10

20

40-Bのための手順は、化合物II-56についての最後の工程に記載されるとおりである。

【 0 5 4 2】

40-B(155mg, 0.44mmol)のTHF(10mL)中の攪拌溶液に、鉱油中60%のNaH(26mg, 0.66mmol)を添加し、その後、2-クロロピリミジン-4-カルボニトリル(74mg, 0.53mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で週末にわたって攪拌した。この反応混合物をH₂Oでクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中でエバポレートした。その残渣をHPLCにより精製して、40-Cを得た。

30

【 0 5 4 3】

ヒドロキシルアミン塩酸塩(147mg, 2.11mmol)およびK₂CO₃(292mg, 2.11mmol)を、EtOH(6mL)中室温で30分間攪拌した。この混合物に、EtOH(4mL)中の40-C(160mg, 0.352mmol)を添加し、そして得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。無機塩の濾過後、その濾液を減圧中で濃縮し、そして次の工程に直接使用した。

【 0 5 4 4】

シクロプロパンカルボニルクロリド(55mg, 0.528mmol)のトルエン(3mL)中の溶液を、40-D(0.352mmol)のピリジン(1mL)およびトルエン(2mL)中の溶液に滴下により添加した。この混合物を100℃で2日間攪拌し、そして濃縮した。その残渣をHPLCにより精製して、化合物II-60を得た。

40

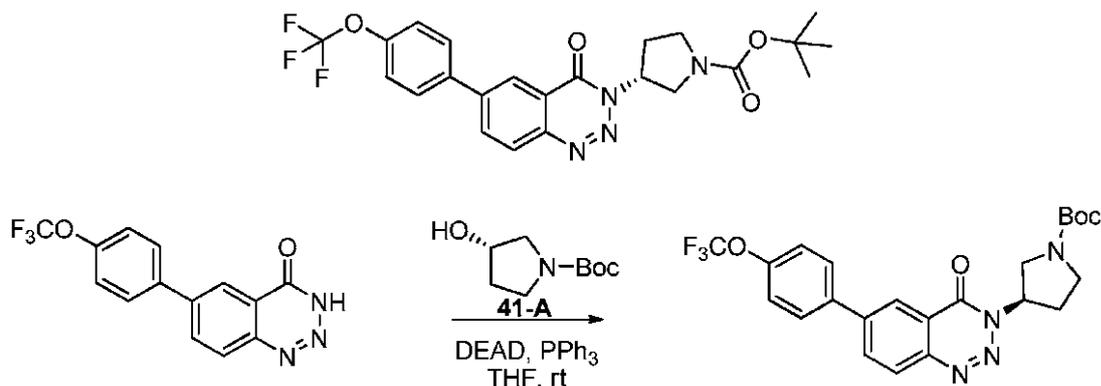
【 0 5 4 5】

(実施例41)

(R)-3-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物II-68)

【 0 5 4 6】

【化115】



10

化合物11-1(100mg, 0.325mmol)および41-A(91mg, 0.488mmol)のTHF(8mL)中の攪拌混合物に、PPh₃(170mg, 0.65mmol)を添加した。次いで、THF(2mL)中のDEAD(113mg, 0.65mmol)を滴下により添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、そしてEtOAcで希釈し、そしてH₂Oで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中でエボレートした。その残渣をHPLCにより精製して、化合物11-68を得た。

【0547】

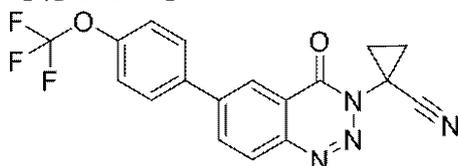
(実施例42)

1-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)シクロプロパンカルボニトリル(化合物11-33)

20

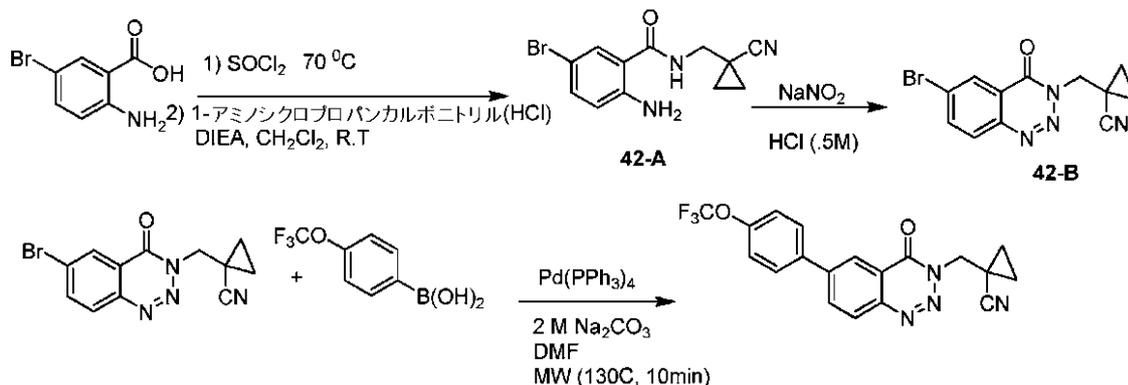
【0548】

【化116】



【0549】

【化117】



30

40

丸底フラスコに、2-アミノ-5-ブロモ安息香酸(2.31mmol)、および塩化チオニル(2mL)を添加した。この混合物を70 で2時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮して体積を減少させ、そしてその残渣を15mLのCH₂Cl₂に溶解させた。この溶液に、CH₂Cl₂および2mLのDIEA中の1-アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩(2.78mmol)を滴下により添加した。この混合物を室温で18時間攪拌し、そして濃縮して体積を減少させ、その後、5%のメタノール塩化メチレン混合物で溶出する分取TLCにより精製して、42-Aを得た。

【0550】

42-Aを2mLのDMFに溶解させ、その後、0.5MのHCl(4mL)中のNaNO₂(0.714mmol)を滴下により添加した。2時間後、この反応混合物を濃縮して体積を減少させ、そして5%のメタノー

50

ルと塩化メチレンとの混合物を用いる分取TLCにより精製して、42-Bを得た。

【0551】

42-Bを、上記Suzuki条件下で4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸とカップリングさせて、化合物II-33を得た。

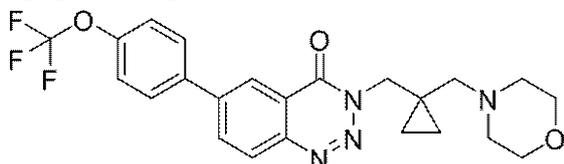
【0552】

(実施例43)

3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-40)

【0553】

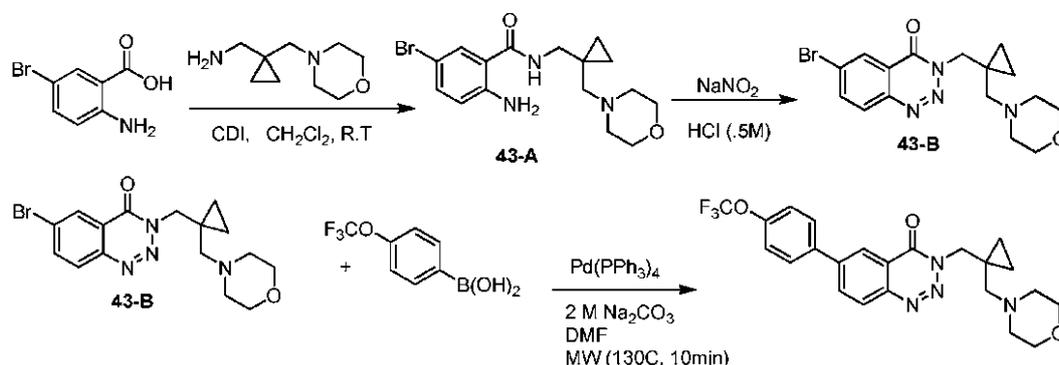
【化118】



10

【0554】

【化119】



20

丸底フラスコに、2-アミノ-5-ブロモ安息香酸(1.39mmol)、および CH_2Cl_2 (20mL)中のCDIまたはEDCI-HCl(1.5当量)を添加し、そしてこの混合物を室温で15分間攪拌し、その後、アミン(1.3当量)を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を H_2O で洗浄し、そしてその有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して体積を減少させ、その後、5%のメタノール塩化メチレン混合物で溶出する分取TLCにより精製して、43-Aを得た。

30

【0555】

43-Aを2mLのDMFに溶解させ、その後、0.5MのHCl(4mL)中の NaNO_2 (0.679mmol)を滴下により添加した。2時間後、この反応混合物を濃縮して体積を減少させ、そして5%のメタノールと塩化メチレンとの混合物を用いる分取TLCにより精製して、43-Bを得た。

【0556】

43-Bを、上記Suzuki条件下で4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸とカップリングさせて、化合物II-40を得た。

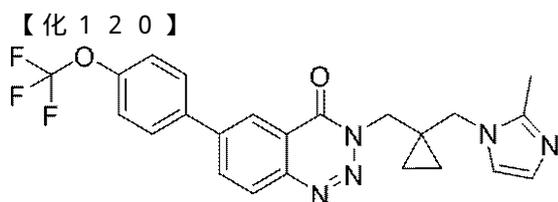
40

【0557】

(実施例44)

3-((1-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-34)

【0558】



【0559】

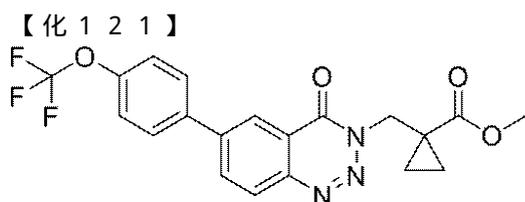
化合物11-34を、化合物11-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0560】

(実施例45)

1-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボン酸メチル(化合物11-55)

【0561】



【0562】

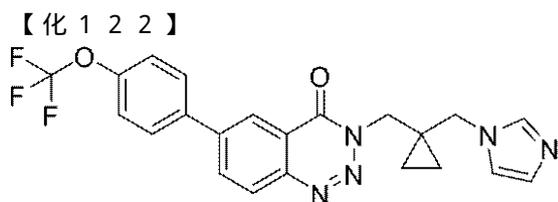
化合物11-55を、化合物11-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0563】

(実施例46)

3-((1-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-58)

【0564】



【0565】

化合物11-58を、化合物11-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

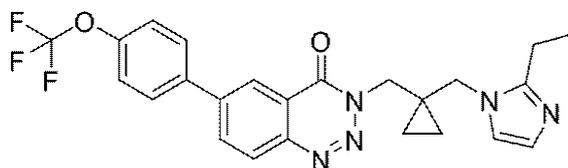
【0566】

(実施例47)

3-((1-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-57)

【0567】

【化123】



【0568】

化合物11-57を、化合物11-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な

10

20

30

40

50

出発物質を用いて調製した。

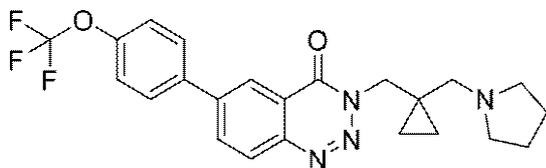
【0569】

(実施例48)

3-((1-(ピロリジン-1-イルメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-63)

【0570】

【化124】



10

【0571】

化合物II-63を、化合物II-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

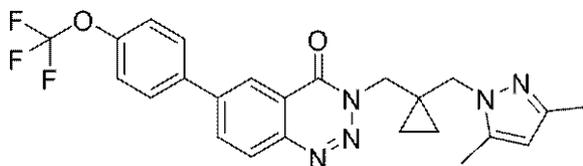
【0572】

(実施例49)

3-((1-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-64)

【0573】

【化125】



20

【0574】

化合物II-64を、化合物II-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

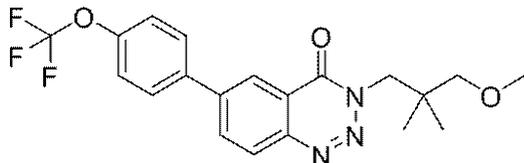
【0575】

(実施例50)

3-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-70)

【0576】

【化126】



40

【0577】

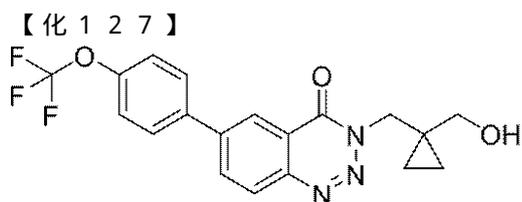
化合物II-70を、化合物II-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0578】

(実施例51)

3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-75)

【0579】



【0580】

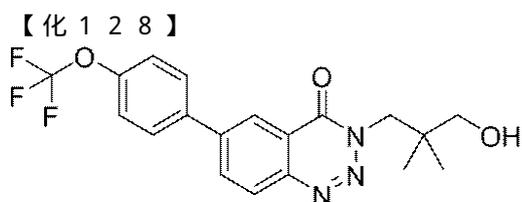
化合物11-75を、化合物11-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0581】

(実施例52)

3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-83)

【0582】



【0583】

化合物11-83を、化合物11-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

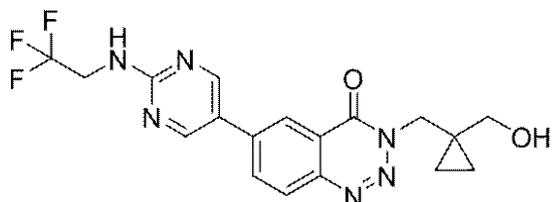
【0584】

(実施例53)

3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-17)

【0585】

【化129】



【0586】

化合物V-17を、化合物11-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

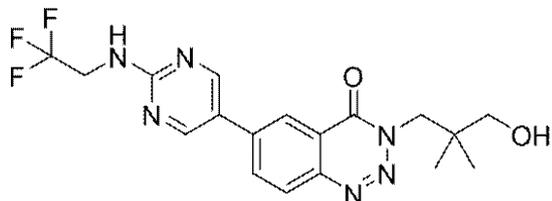
【0587】

(実施例54)

3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-(2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-18)

【0588】

【化130】



10

20

30

40

50

【0589】

化合物V-18を、化合物II-40について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

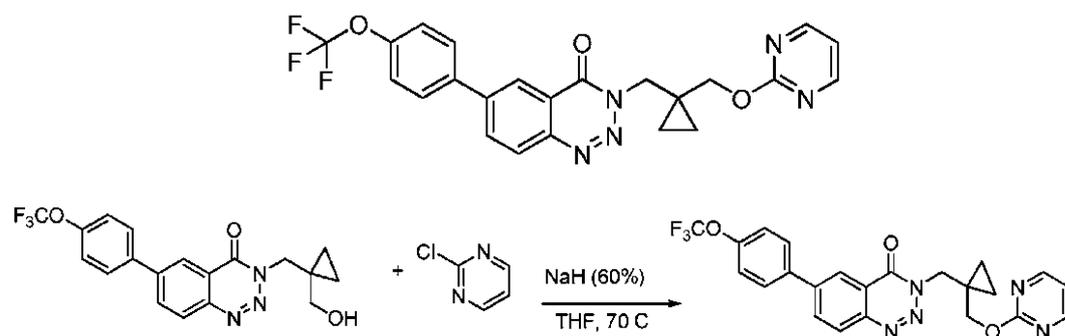
【0590】

(実施例55)

3-((1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-80)

【0591】

【化131】



10

化合物II-75(0.367mmol)を窒素下で無水THFに溶解させ、その後、NaH(0.551mmol)を添加した。この反応混合物を室温で10分間攪拌し、その後、2-クロロピリミジン(0.735mmol)を添加した。得られた混合物を18時間還流した。この反応を水でクエンチした。ジクロロメタンで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして分取TLCにより精製して、化合物II-80を得た。

20

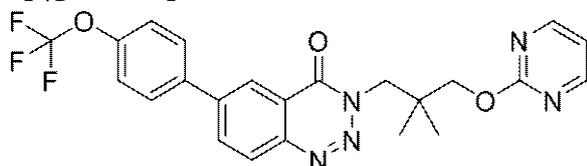
【0592】

(実施例56)

3-(2,2-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イルオキシ)プロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-84)

【0593】

【化132】



30

【0594】

化合物II-84を、化合物II-80について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

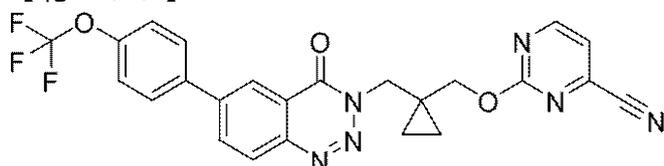
【0595】

(実施例57)

2-((1-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル(化合物I-88)

【0596】

【化133】



50

【0597】

化合物II-88を、化合物II-80について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

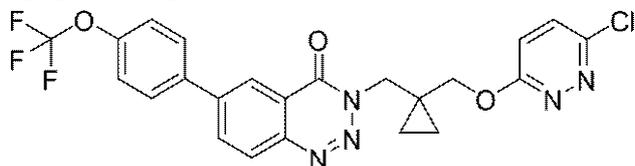
【0598】

(実施例58)

3-((1-((6-クロロピリダジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-89)

【0599】

【化134】



10

【0600】

化合物II-89を、化合物II-80について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

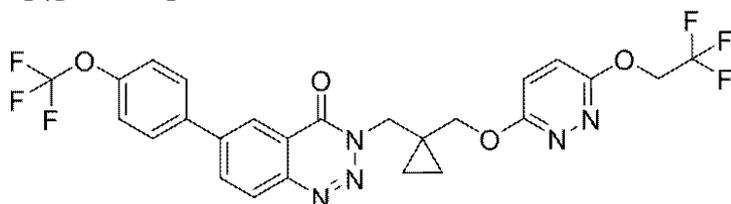
【0601】

(実施例59)

3-((1-((6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-90)

【0602】

【化135】



30

【0603】

化合物II-90を、化合物II-80について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

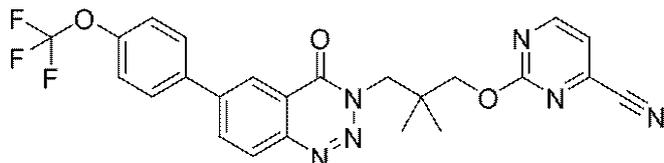
【0604】

(実施例60)

2-(2,2-ジメチル-3-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)プロポキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル(化合物II-92)

【0605】

【化136】



40

【0606】

化合物II-92を、化合物II-80について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0607】

(実施例61)

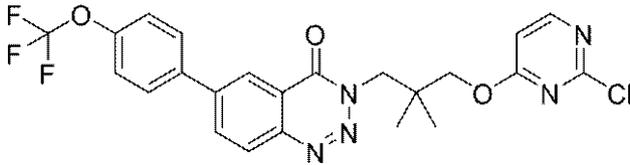
3-(3-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-(トリフルオ

50

ロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-93)

【0608】

【化137】



【0609】

化合物II-93を、化合物II-80について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

10

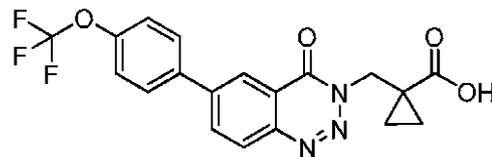
【0610】

(実施例62)

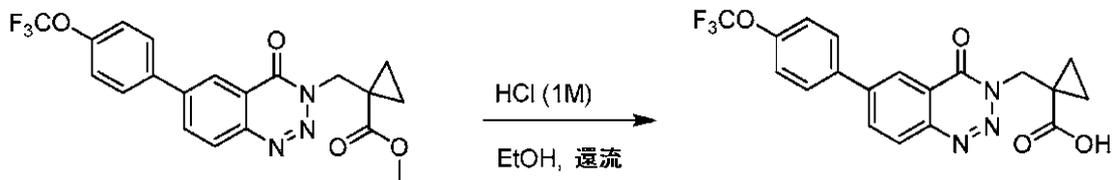
1-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボン酸(化合物II-62)

【0611】

【化138】



20



化合物II-55(0.09mmol)を、1MのHCl(4mL)およびEtOH(4mL)中で72時間還流した。反応混合物を濃縮して体積を減少させ、そして分取TLCにより精製して、化合物II-62を得た。

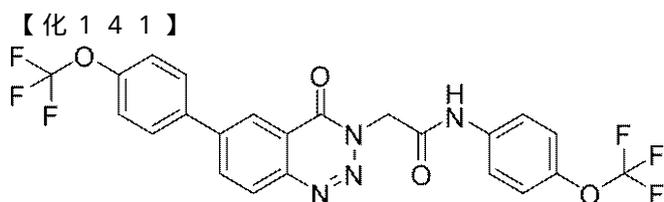
30

【0612】

(実施例63)

3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-41)

【0613】



【0620】

化合物11-48を、化合物11-41について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

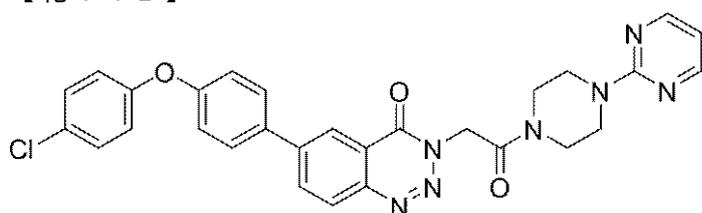
【0621】

(実施例66)

6-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(2-オキソ-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-65)

【0622】

【化142】



【0623】

化合物11-65を、化合物11-41について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

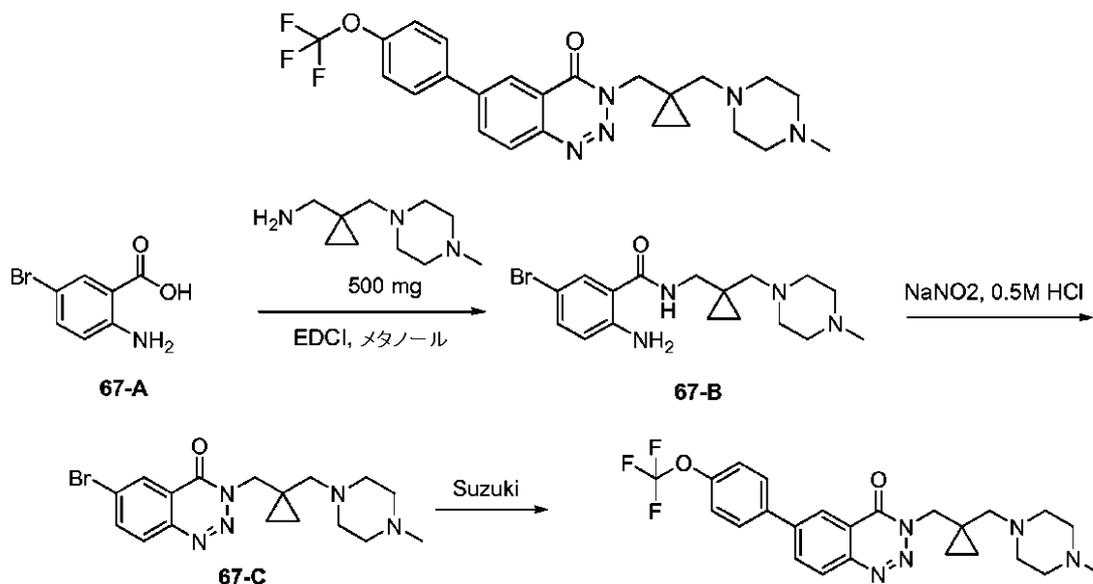
【0624】

(実施例67)

3-((1-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-31)

【0625】

【化143】



丸底フラスコに、2-アミノ-5-ブロモ安息香酸(1.39mmol)、および CH_2Cl_2 (20mL)中のCDIまたはEDCI-HCl(1.5当量)を添加し、そしてこの混合物を室温で15分間攪拌し、その後、アミン(1.3当量)を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を H_2O で洗浄し、そしてその有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して体積

10

20

30

40

50

を減少させ、その後、5%のメタノール塩化メチレン混合物で溶出する分取TLCにより精製して、67-Bを得た。

【0626】

冷却した0.5MのHCl(10mL)に、5mLの水中の亜硝酸ナトリウム(320mg, 4.62mmol)を0 でゆっくりと添加し、そしてその温度で15分間撹拌した。この混合物に、DMF(4mL)に溶解させたアミド(880mg, 2.3mmol)をゆっくりと添加し、そして室温で2時間撹拌した。その沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させ、そして得られた生成物をそのまま次の工程に使用した。

【0627】

マイクロ波バイアル中の臭化物67-C(1当量)、ボロン酸(1.2当量)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(10mol%)に、DMF(2.5mL)および2NのNa₂CO₃(0.3ml)を添加し、そして140 で12分間加熱した。冷却後、セライトで濾過し、濃縮し、そして分取TLC/分取HPLCにより精製した。MS m/z (M⁺) = 474.2。

10

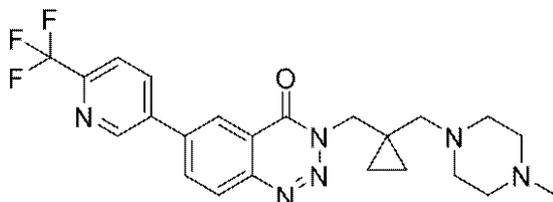
【0628】

(実施例68)

3-((1-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-5)

【0629】

【化144】



20

【0630】

化合物V-5を、化合物II-31について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z (M⁺) = 459.2。

【0631】

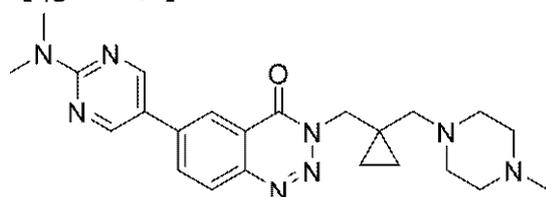
(実施例69)

6-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-3-((1-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-6)

30

【0632】

【化145】



40

【0633】

化合物V-6を、化合物II-31について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z (M⁺) = 435.1。

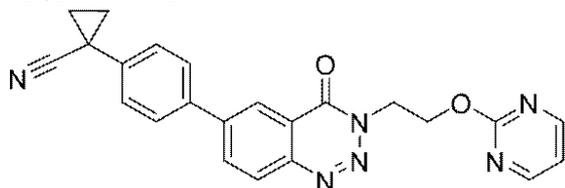
【0634】

(実施例70)

1-(4-(4-オキソ-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-3,4-ジヒドロベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-6-イル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル(化合物II-50)

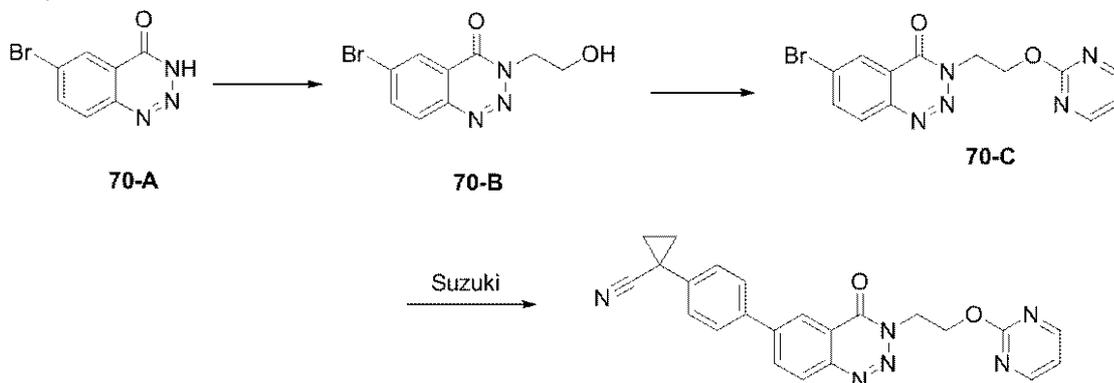
【0635】

【化146】



【0636】

【化147】



10

【0637】

トリアゼノン70-A(2.0g, 10mmol)のDMF(20mL)中の溶液に、炭酸カリウム(4.1g, 30mmol) およびプロモエタノール(3.12g, 25mmol)を添加し、そして90 で16時間加熱した。冷却後、炭酸カリウムを濾別し、DMFで洗浄し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣を水で処理し、その沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させ、そしてそのアルキル化トリアゼノン70-Bをそのまま次の工程に使用した。

20

【0638】

トリアゼノンアルコール70-B(1.5g, 5.5mmol)および2-クロロピリミジン(766mg, 6.67mmol)のTHF(20mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物, 333mg, 8.32mmol)を添加した。そして室温で10分間攪拌し、その後、80 で24時間加熱した。この反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル(100mL)で抽出した。その有機層を水、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物70-Cを得た。

30

【0639】

Suzukiカップリング反応のために、以下の条件を適用した: 臭化物70-C(1当量)、ボロン酸またはボロン酸エステル(1.2当量)、および塩基である炭酸カリウム(3当量)の、溶媒(4:1:1の比のトルエン:イソプロパノール:水)中の懸濁物に、パラジウム触媒であるPd(dppf)Cl₂(10mol%)を添加し、そして80 で2時間~4時間加熱した。この反応の進行をLCにより追跡し、そして完了後、この反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、その濾液を濃縮し、そして分取TLC/分取HPLCにより精製した。MS m/z (M⁺) = 410.8。

【0640】

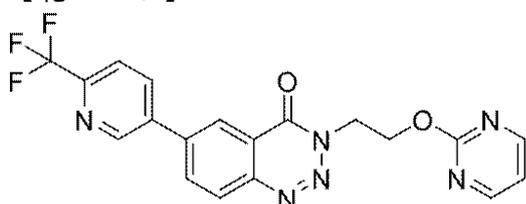
(実施例71)

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-11)

40

【0641】

【化148】



50

【0642】

化合物V-11を、化合物II-50について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z (M^+) = 414.8。

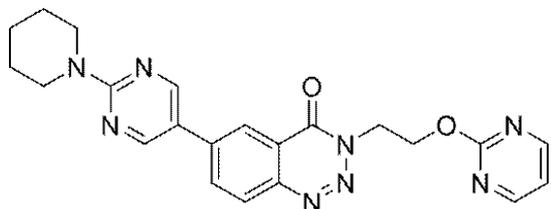
【0643】

(実施例72)

6-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-12)

【0644】

【化149】



10

【0645】

化合物V-12を、化合物II-50について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z (M^+) = 431.2。

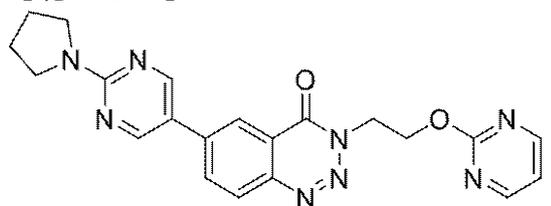
【0646】

(実施例73)

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-13)

【0647】

【化150】



30

【0648】

化合物V-13を、化合物II-50について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z (M^+) = 417.2。

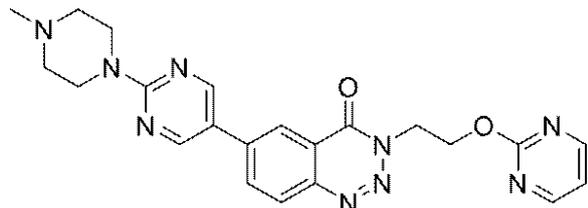
【0649】

(実施例74)

6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-14)

【0650】

【化151】



40

【0651】

化合物V-14を、化合物II-50について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z (M^+) = 446.1。

【0652】

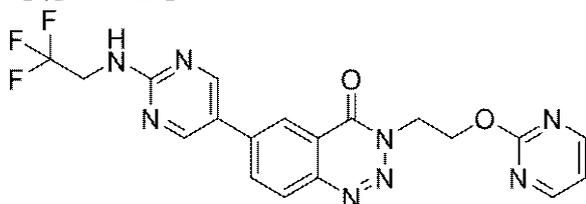
(実施例75)

50

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-15)

【0653】

【化152】



10

【0654】

化合物V-15を、化合物II-50について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z (M^+) = 445.1。

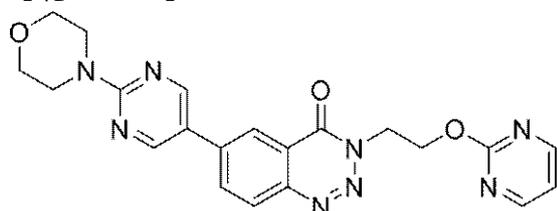
【0655】

(実施例76)

6-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-16)

【0656】

【化153】



20

【0657】

化合物V-16を、化合物II-50について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

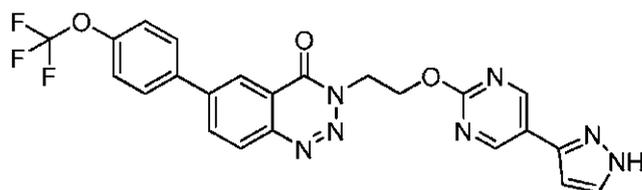
【0658】

(実施例77)

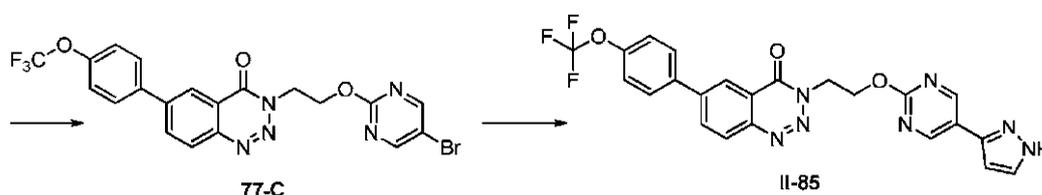
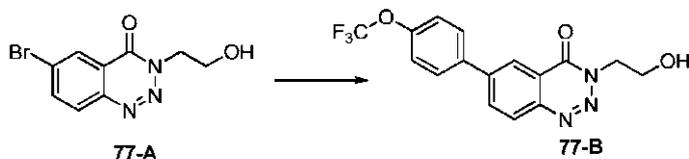
3-(2-(5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-85)

【0659】

【化154】



40



50

マイクロ波バイアル中の臭化物77-A(1当量)、ボロン酸(1.2当量)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(10mol%)に、DMF(2.5mL)および2Nの Na_2CO_3 (0.3ml)を添加し、そして140 で20分間加熱した。冷却後、セライトで濾過し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0660】

トリアゼノンアルコール77-B(250mg, 0.71mmol)および2-ヨード-5-プロモピリミジン(24mg, 0.85mmol)のTHF(20mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物, 50mg, 2.13mmol)を添加し、そして室温で10分間攪拌し、その後、80 で3時間加熱した。この反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル(100mL)で抽出した。その有機層を水、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。分取TLCにより精製して、生成物77-Cを得た。

10

【0661】

マイクロ波バイアル中の臭化物77-C(1当量)、ボロン酸(1.2当量)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(10mol%)に、DMF(2.5mL)および2Nの Na_2CO_3 (0.3ml)を添加し、そして140 で20分間加熱した。冷却後、セライトで濾過し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0662】

(実施例78)

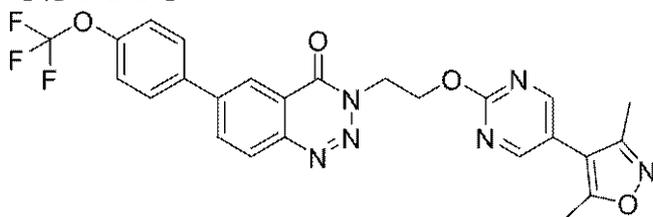
3-(2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物I

20

1-86)

【0663】

【化155】



【0664】

30

化合物I-86を、化合物I-85について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

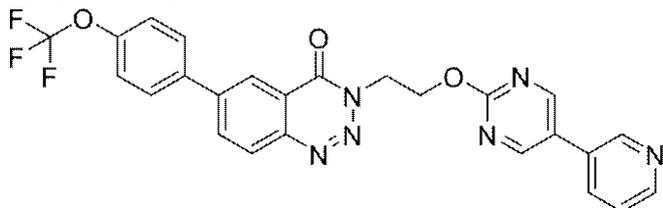
【0665】

(実施例79)

3-(2-(5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物I-87)

【0666】

【化156】



40

【0667】

化合物I-87を、化合物I-85について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0668】

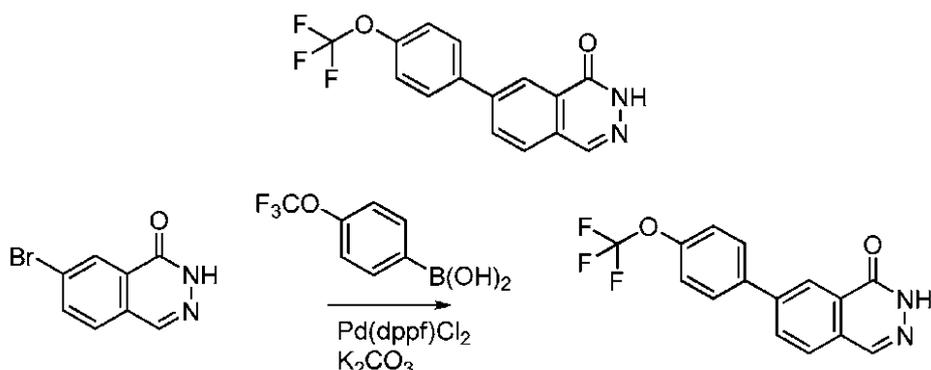
(実施例80)

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-1)

50

【 0 6 6 9 】

【 化 1 5 7 】



10

7-ブロモフタラジノン(1.09g, 4.84mmol)、4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸(1.20g, 5.81mmol)、dppf(Pd)Cl₂(177mg, 0.242mmol)、炭酸カリウム(1.34g, 9.68mmol)の、脱気トルエン(4mL)、脱気水(2mL)および脱気イソプロパノール(2mL)中の混合物を90 で12時間加熱した。その層を分離し、その有機層を濃縮し、そしてその残渣をヘキサン/酢酸エチルでの粉砕により精製して、7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オンを白色粉末として得た。C₁₅H₉F₃N₂O₂, 307.2 (M+1)。

【 0 6 7 0 】

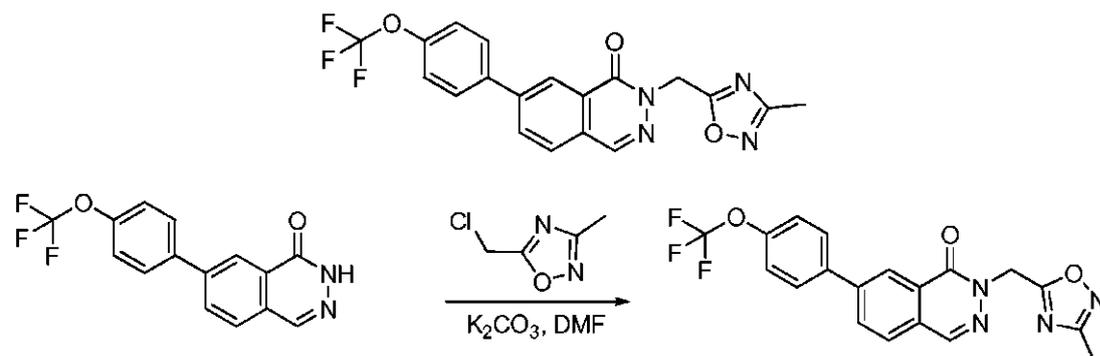
20

(実施例81)

2-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-2)

【 0 6 7 1 】

【 化 1 5 8 】



30

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(50mg, 0.163mmol)、5-(クロロメチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(47.5mg, 0.359mmol)、および炭酸カリウム(68mg, 9.68mmol)の混合物に、DMF(1mL)を添加し、そしてこの反応物を80で一晩加熱した。この反応物をEtOAcおよび水で希釈し、その層を分離し、そしてその有機層を濃縮して油状物にした。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(R_f=0.32, 1:1のヘキサン/酢酸エチル)により精製して、2-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オンを白色固体として得た。C₁₉H₁₃F₃N₄O₃, 403.1 (M+1). ¹H NMR (DMSO) 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.31 (s, 1H)。

40

【 0 6 7 2 】

(実施例82)

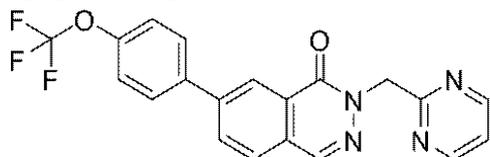
2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2

50

H)-オン(化合物III-5)

【0673】

【化159】



【0674】

化合物III-5を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。C₂₀H₁₃F₃N₄O₂. 399.1 (M+1). ¹H NMR (DMSO) 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H)。

10

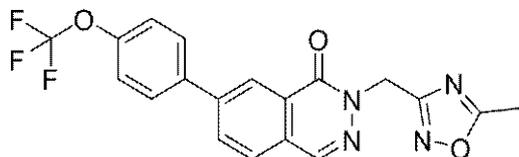
【0675】

(実施例83)

2-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-3)

【0676】

【化160】



20

【0677】

化合物III-3を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。C₁₉H₁₃F₃N₄O₃. 403.0 (M+1). ¹H NMR (DMSO) 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.56 (s, 1H)。

30

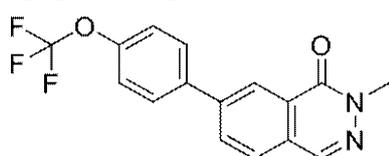
【0678】

(実施例84)

2-メチル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-4)

【0679】

【化161】



40

【0680】

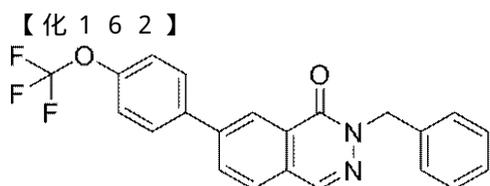
化合物III-4を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。C₁₆H₁₁F₃N₂O₂. 321.2 (M+1)。

【0681】

(実施例85)

2-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-6)

【0682】



【0683】

化合物III-6を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{22}H_{15}F_3N_2O_2$. 397.1 (M+1)。

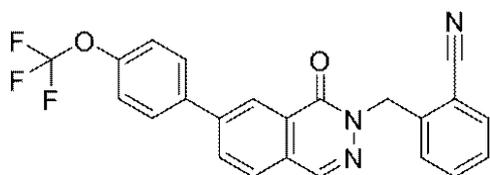
【0684】

(実施例86)

2-((1-オキソ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-2(1H)-イル)メチル)ベンゾニトリル(化合物III-7)

【0685】

【化163】



【0686】

化合物III-7を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{23}H_{14}F_3N_3O_2$. 422.1 (M+1)。

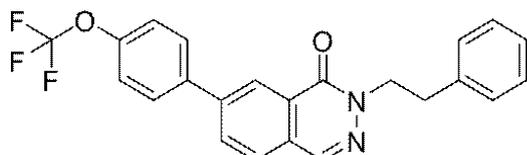
【0687】

(実施例87)

2-フェネチル-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-8)

【0688】

【化164】



【0689】

化合物III-8を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$. 411.0 (M+1)。

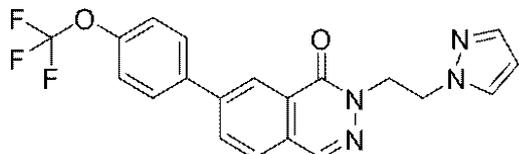
【0690】

(実施例88)

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-9)

【0691】

【化165】



【0692】

化合物III-9を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$. 401.0 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 7.52 (d, J =

10

20

30

40

50

8.0 Hz, 2H), 7.34-7.35 (m, 1H), 6.14 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 4H)。

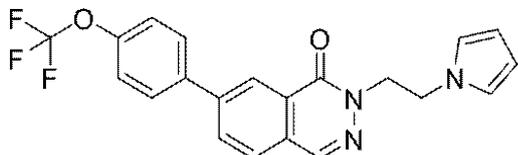
【0693】

(実施例89)

2-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-10)

【0694】

【化166】



10

【0695】

化合物III-10を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{16}F_3N_3O_2$. 400.0 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.43-8.44 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 5.89 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

【0696】

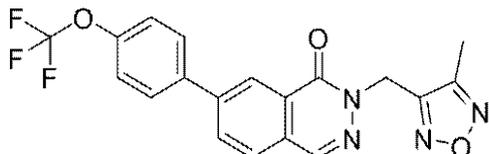
20

(実施例90)

2-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-11)

【0697】

【化167】



【0698】

30

化合物III-11を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{19}H_{13}F_3N_4O_3$. 403.1 (M+1)。

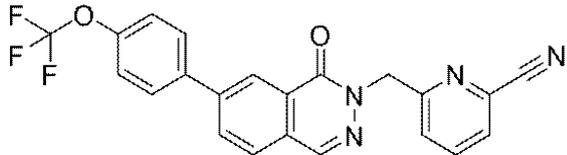
【0699】

(実施例91)

6-((1-オキソ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-2(1H)-イル)メチル)ピコリノニトリル(化合物III-12)

【0700】

【化168】



40

【0701】

化合物III-12を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{22}H_{13}F_3N_4O_3$. 423.1 (M+1)。

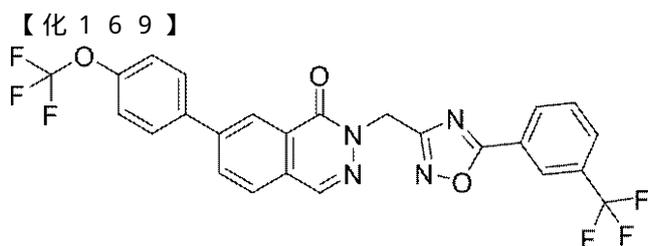
【0702】

(実施例92)

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-13)

【0703】

50



【0704】

化合物III-13を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{25}H_{14}F_6N_4O_3$. 533.1 (M+1).

10

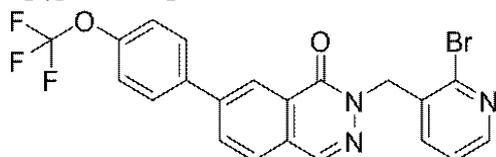
【0705】

(実施例93)

2-((2-プロモピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-14)

【0706】

【化170】



20

【0707】

化合物III-14を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{13}BrF_3N_3O_3$. 477.9 (M+1).

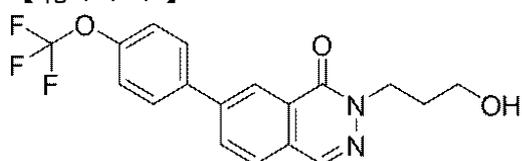
【0708】

(実施例94)

2-(3-ヒドロキシプロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-15)

【0709】

【化171】



30

【0710】

化合物III-15を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{18}H_{15}F_3N_2O_3$. 365.0 (M+1).

【0711】

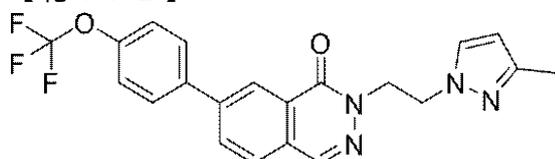
(実施例95)

2-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-17)

40

【0712】

【化172】



【0713】

化合物III-17を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$. 415.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.40-8.44 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8

50

Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)。

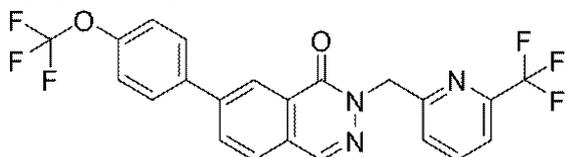
【0714】

(実施例96)

7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-21)

【0715】

【化173】



10

【0716】

化合物III-21を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。C₂₂H₁₃F₆N₃O₂. 466.1 (M+1)。

【0717】

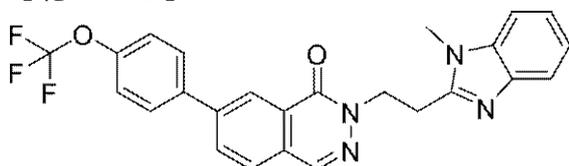
(実施例97)

2-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-25)

20

【0718】

【化174】



【0719】

化合物III-25を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。C₂₅H₁₉F₃N₄O₂. 465.1 (M+1)。

30

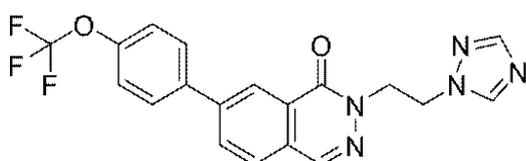
【0720】

(実施例98)

2-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-26)

【0721】

【化175】



40

【0722】

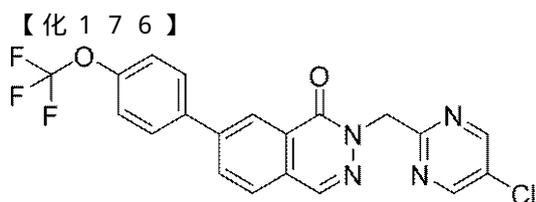
化合物III-26を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。C₁₉H₁₄F₃N₅O₂. 401.9 (M+1)。

【0723】

(実施例99)

2-((5-クロロピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-35)

【0724】



【0725】

化合物III-35を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。C₂₀H₁₂ClF₃N₄O₂. 433.1 (M+1). ¹H NMR (DMSO) 8.87 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H).

10

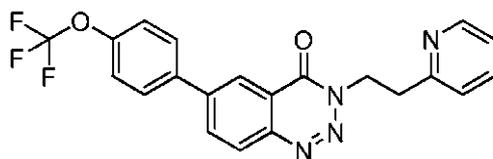
【0726】

(実施例100)

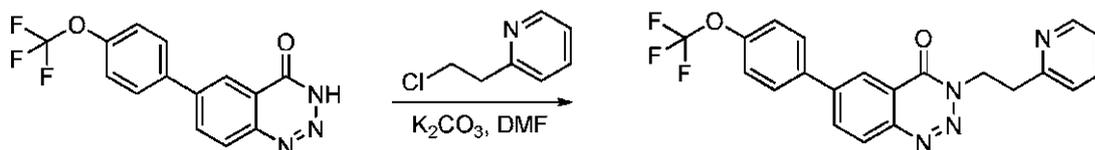
3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-15)

【0727】

【化177】



20



化合物II-15を、化合物III-2について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。C₂₁H₁₅F₃N₄O₂. 413.0 (M+1). ¹H NMR (DMSO) 8.38-8.44 (m, 3H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H).

30

【0728】

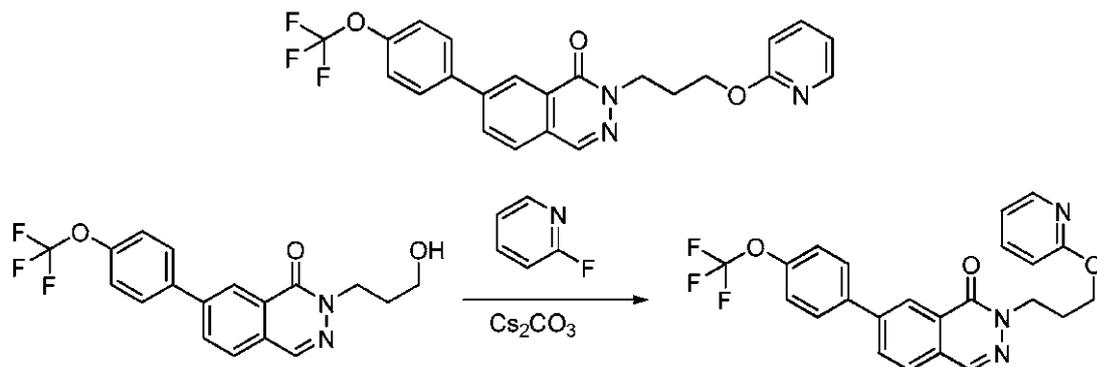
(実施例101)

2-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フラジン-1(2H)-オン(化合物III-16)

【0729】

40

【化178】



10

2-(3-ヒドロキシプロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(25mg, 0.069mmol)、 Cs_2CO_3 (67mg, 0.21mmol)および2-フルオロピリジン(100 μL)の混合物を155 で一晩加熱した。この反応物を濃縮し、そして逆相HPLCにより精製して、2-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オンを白色固体として得た。 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 441.9 (M+1)。

【0730】

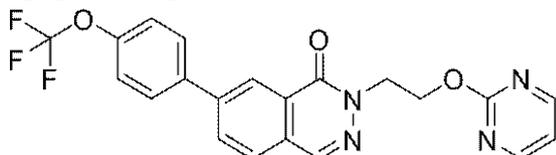
(実施例102)

2-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-28)

20

【0731】

【化179】



【0732】

化合物III-28を、化合物III-16について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 451.1 (M+23). ^1H NMR (DMSO) 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.45 (s, 2H), 8.27 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H)。

30

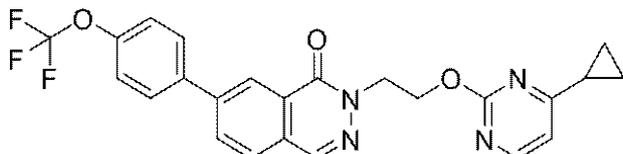
【0733】

(実施例103)

2-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-29)

【0734】

【化180】



40

【0735】

化合物III-29を、化合物III-16について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 468.8 (M+1)。

【0736】

(実施例104)

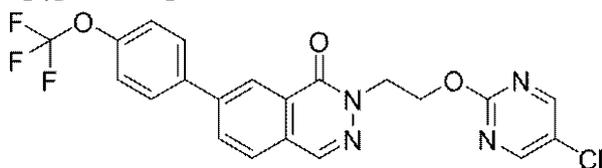
2-(2-(5-クロロピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェ

50

ニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-37)

【0737】

【化181】



【0738】

化合物III-37を、化合物III-16について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{14}ClF_3N_4O_3$. 463.0 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.63 (s, 2H), 8.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 8.27 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.73 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H)。

10

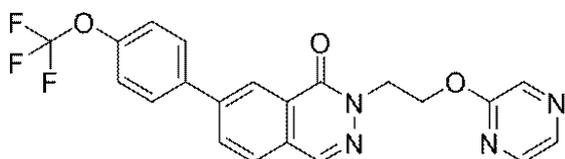
【0739】

(実施例105)

2-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-39)

【0740】

【化182】



【0741】

化合物III-39を、化合物III-16について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_3$. 428.9 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.44 (s, 2H), 8.26 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

20

30

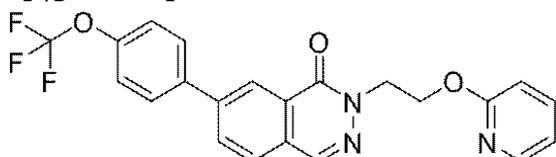
【0742】

(実施例106)

2-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-40)

【0743】

【化183】



【0744】

化合物III-40を、化合物III-16について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{22}H_{16}F_3N_3O_3$. 427.9 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.45 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 8.25 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.88-6.93 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

40

50

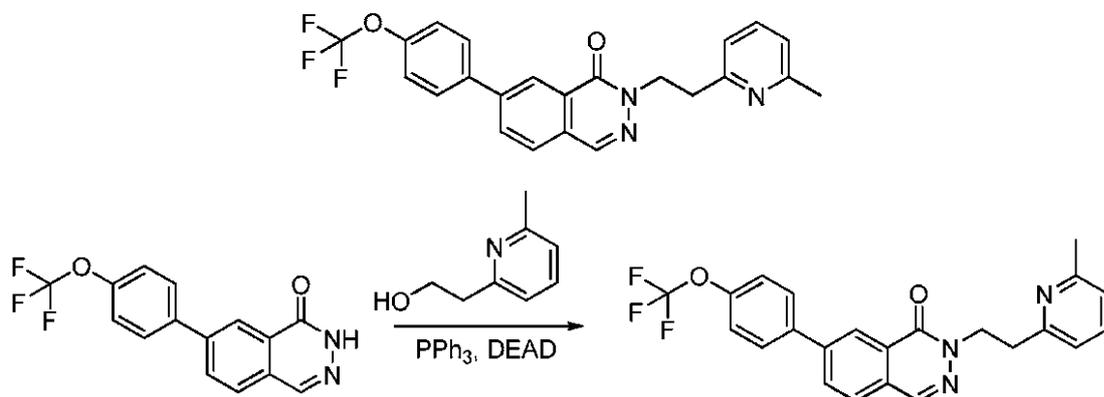
【0745】

(実施例107)

2-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-18)

【0746】

【化184】



10

-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(52mg,0.17mmol)、2-(6-メチルピリジン-2-イル)エタノール(30mg,0.22mmol)、およびトリフェニルホスフィン(62mg,0.24mmol)のTHF(1mL)中の溶液に、DEAD(37 μ L,0.24mmol)を添加し、そしてこの反応物を一晩撹拌した。この反応物を濃縮し、そして逆相HPLCにより精製して、2-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オンを得た。

20

【0747】

$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$. 426.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.45 (s, 2H), 8.26 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.25 (dd, $J = 4.8, 8.8$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

30

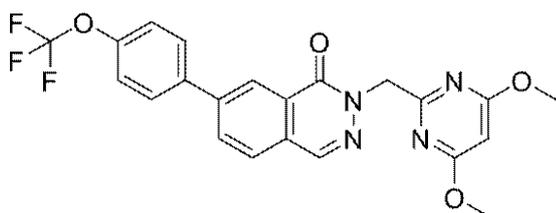
【0748】

(実施例108)

2-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-19)

【0749】

【化185】



40

【0750】

化合物III-19を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{22}H_{17}F_3N_4O_4$. 459.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.71 (s, 6H)。

【0751】

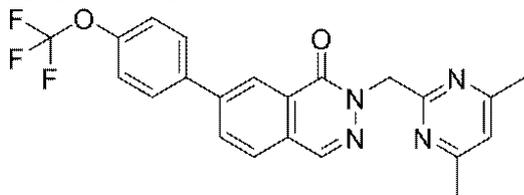
(実施例109)

50

2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-22)

【0752】

【化186】



【0753】

10

化合物III-22を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$. 427.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.31 (s, 6H)。

【0754】

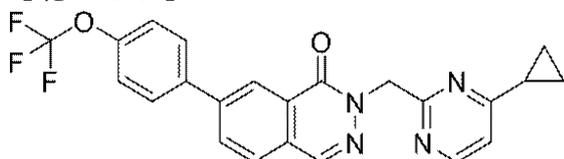
(実施例110)

2-((4-シクロプロピルピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-23)

20

【0755】

【化187】



【0756】

化合物III-23を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$. 439.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.49 (s, 1H), 8.45 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 2H), 0.79-0.83 (m, 2H)。

30

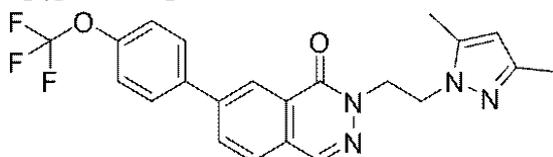
【0757】

(実施例111)

2-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-24)

【0758】

【化188】



40

【0759】

化合物III-24を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$. 429.1 (M+1)。

【0760】

(実施例112)

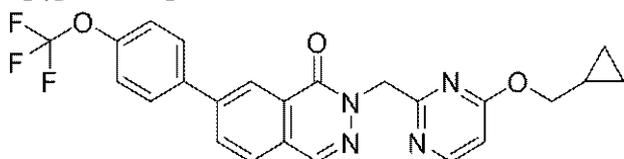
2-((4-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメト

50

キシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-27)

【0761】

【化189】



【0762】

化合物III-27を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$. 469.1 (M+1)。

10

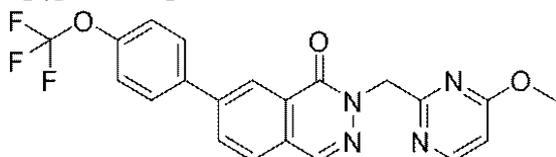
【0763】

(実施例113)

2-((4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-30)

【0764】

【化190】



20

【0765】

化合物III-30を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_3$. 429.2 (M+1)。

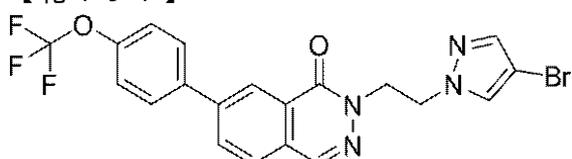
【0766】

(実施例114)

2-(2-(4-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-31)

【0767】

【化191】



30

【0768】

化合物III-31を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{20}H_{14}BrF_3N_4O_2$. 479.0 (M+1)。

【0769】

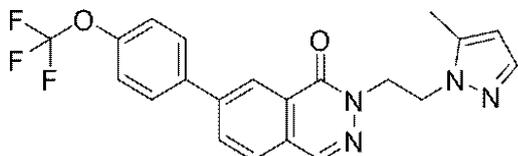
(実施例115)

2-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-32)

40

【0770】

【化192】



【0771】

化合物III-32を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$. 415.1 (M+1)。

【0772】

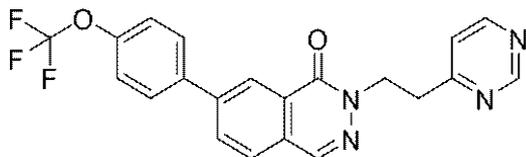
50

(実施例116)

2-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-36)

【0773】

【化193】



【0774】

10

化合物III-36を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$. 413.0 (M+1). 1H NMR (DMSO) 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H)。

【0775】

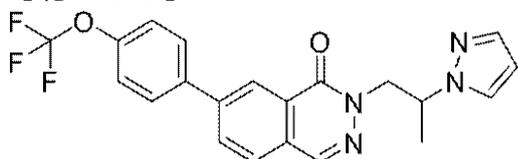
(実施例117)

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-38)

20

【0776】

【化194】



【0777】

化合物III-38を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$. 415.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 4.39-4.49 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

【0778】

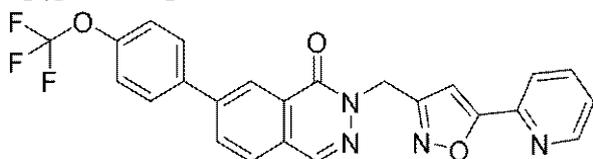
(実施例118)

2-((5-(ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-41)

【0779】

【化195】

40



【0780】

化合物III-41を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{24}H_{15}F_3N_4O_3$. 465.2 (M+1)。

【0781】

(実施例119)

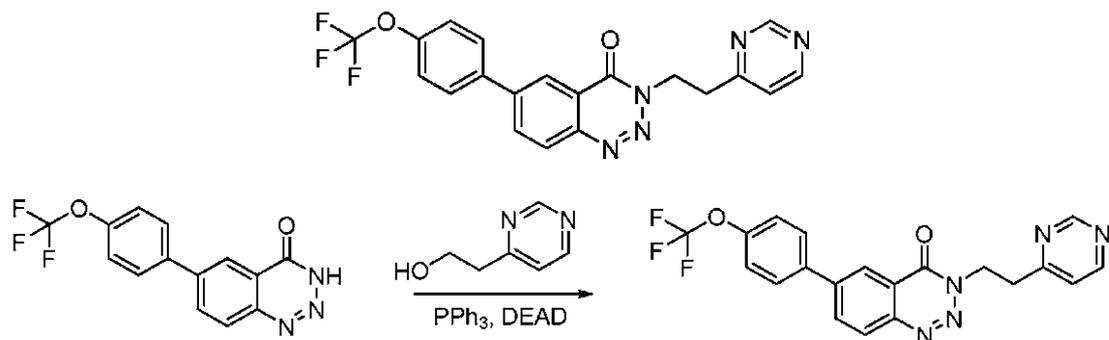
3-(2-(ピリミジン-4-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]

50

1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-17)

【0782】

【化196】



10

化合物II-17を、化合物III-18について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{20}H_{14}F_3N_5O_2$. 413.9 (M+1). 1H NMR (DMSO) 9.04 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 3H), 4.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

【0783】

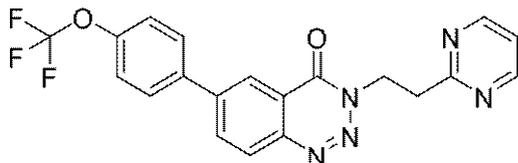
20

(実施例120)

3-(2-(ピリミジン-2-イル)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-18)

【0784】

【化197】



30

【0785】

化合物II-18を、化合物II-17について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{20}H_{14}F_3N_5O_2$. 413.9 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

【0786】

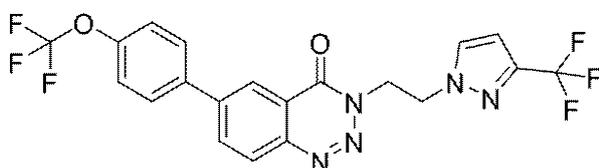
(実施例121)

6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-52)

40

【0787】

【化198】



【0788】

化合物II-52を、化合物II-17について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な

50

出発物質を用いて調製した。C₂₀H₁₃F₆N₅O₂. 469.9 (M+1). ¹H NMR (DMSO) 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94-8.01 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H)。

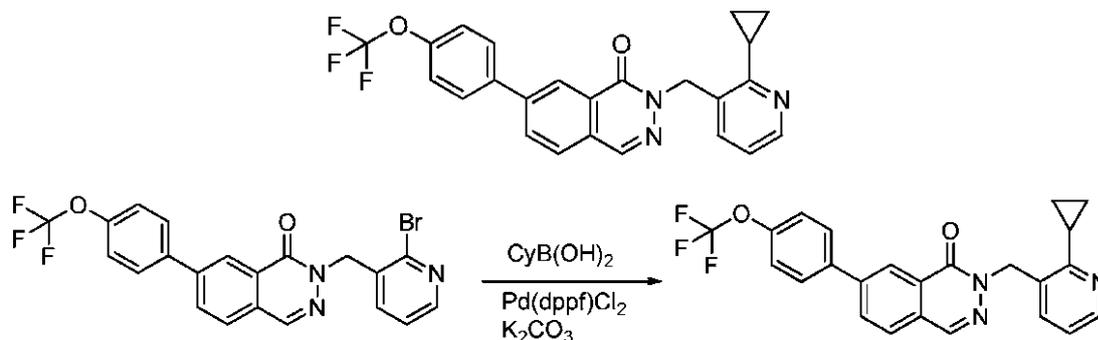
【0789】

(実施例122)

2-((2-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-20)

【0790】

【化199】



2-((2-プロモピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(25mg, 0.053mmol)、シクロプロピルボロン酸(14mg, 0.16mmol)、dppf(Pd)Cl₂(6mg, 0.0079mmol)、炭酸カリウム(29mg, 0.021mmol)の脱気ジオキサン(1mL)中の混合物を100 で3時間加熱した。その層を分離し、その有機層を濃縮し、そしてその残渣を逆相HPLCにより精製して、2-((2-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オンを白色粉末として得た。C₂₄H₁₈F₃N₃O₂.

438.1 (M+1)。

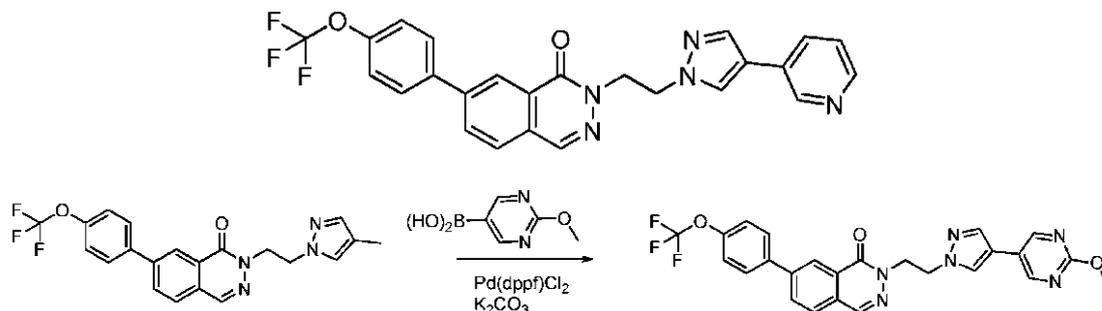
【0791】

(実施例123)

2-(2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-34)

【0792】

【化200】



2-(2-(4-(2-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(35mg, 0.073mmol)、2-メトキシピリミジン-5-イルボロン酸(13mg, 0.087mmol)、dppf(Pd)Cl₂(2.7mg, 0.0037mmol)、炭酸カリウム(20mg, 0.015mmol)の、脱気トルエン(1mL)、脱気水(0.5mL)および脱気イソプロパノール(0.5mL)中の混合物を85 で3時間加熱した。その層を分離し、その有機層を濃縮し、そしてその残渣を逆相HPLCにより精製して、2-(2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)

10

20

30

40

50

-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オンを白色粉末として得た。
 $C_{25}H_{19}F_3N_6O_3$. 509.2 (M+1). 1H NMR (DMSO) 8.74 (s, 1H), 8.38-8.44 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.56 (s, 4H), 3.87 (s, 3H)。

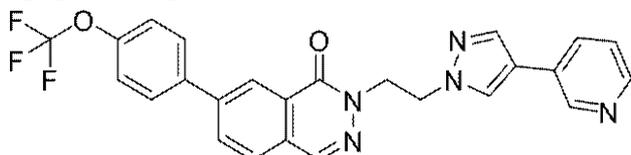
【0793】

(実施例124)

2-(2-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物III-33)

【0794】

【化201】



【0795】

化合物III-33を、化合物III-34について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 $C_{25}H_{18}F_3N_5O_2$. 478.2 (M+1)。

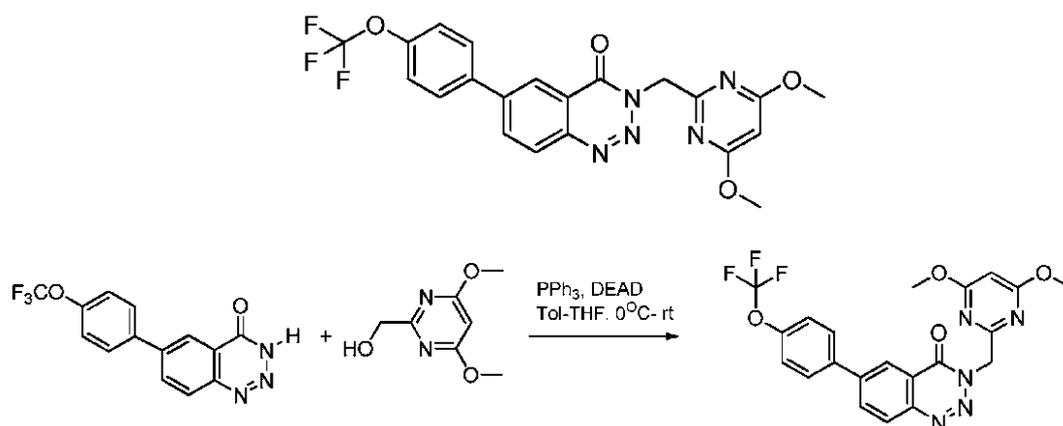
【0796】

(実施例125)

3-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-44)

【0797】

【化202】



化合物II-1(96mg, 0.31mmol)、2-ピリミジンメタノール、4,6-ジメチルオキシ(64mg, 0.37mmol)、トリフェニルホスフィン(262mg, 1.00mmol)の乾燥THF(3.0mL)中の冷(0)溶液に、トルエン中40重量%のDEAD(205 μ L, 0.45mmol)を窒素の雰囲気下で滴下により添加した。完了後、この反応混合物を一晩攪拌し、30%の NH_4Cl (1mL)によりクエンチし、減圧下で濃縮した。

【0798】

この粗製混合物を、0.1%のTFAを含有するACN/ H_2O の勾配を用いる(10%から90%)Gilson逆相分取HPLCに供して、さらなる所望の生成物を化合物II-44として得た。LCMS m/z 459.88 (M+H), anal HPLC > 97%. 1H NMR (400 MHz; アセトン- d_6) 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.44 (dd, J = 8.6 and 2.0 Hz, 1H); 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 8.04 (dd, J = 6.6 and 2.4 Hz, 2H); 7.54 (m, 2H); 6.00 (s, 1H); 5.69 (s, 2H); 3.76 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz; アセトン- d_6) -59.03 (s, 3F)。

【0799】

10

20

30

40

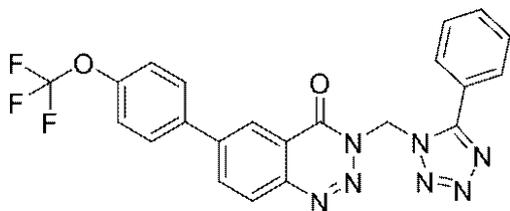
50

(実施例126)

3-((5-フェニル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-21)

【0800】

【化203】



10

【0801】

化合物II-21を、化合物II-44について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

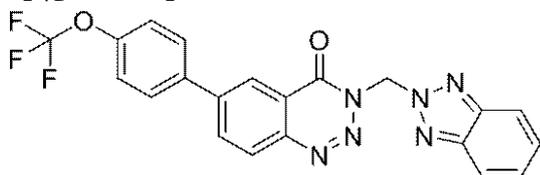
【0802】

(実施例127)

3-((2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-28)

【0803】

【化204】



20

【0804】

化合物II-28を、化合物II-44について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

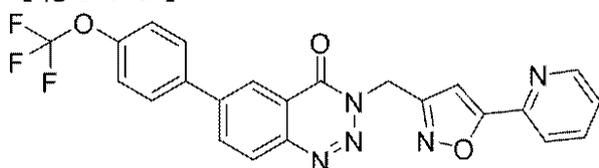
【0805】

(実施例128)

3-((5-(ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-47)

【0806】

【化205】



30

【0807】

化合物II-47を、化合物44について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

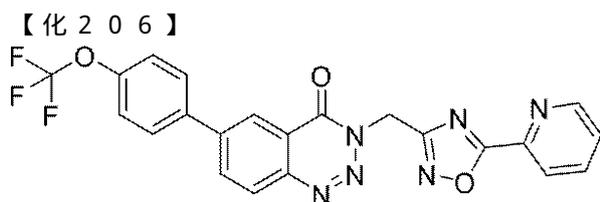
【0808】

(実施例129)

3-((5-(ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-54)

【0809】

40



【0810】

化合物II-54を、化合物II-44について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

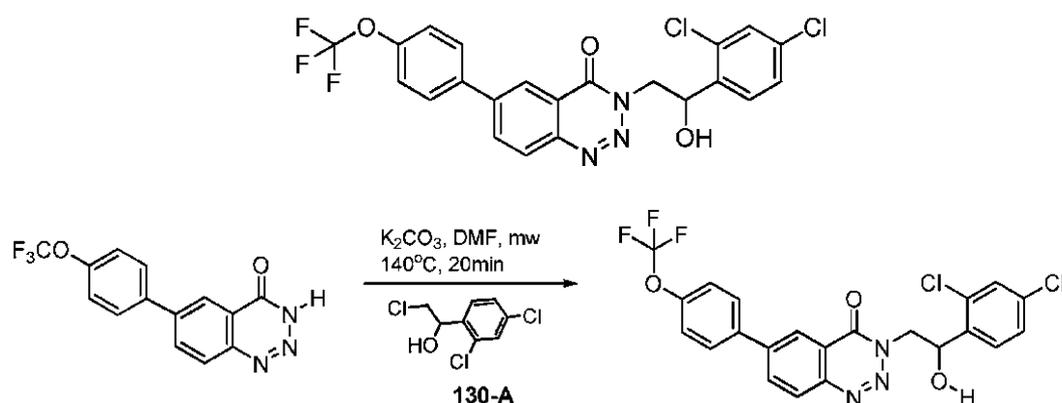
【0811】

(実施例130)

3-(2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-9)

【0812】

【化207】



Biotageマイクロ波チューブ(5mL容量)中の、化合物II-1(75mg, 0.244mmol)、130-A(100mg, 0.44mmol)のDMF(3mL)中の溶液に、 K_2CO_3 (276mg, 2.0mmol)を添加した。この反応混合物を密封し、そしてマイクロ波加熱に140 で20分間供した。この混合物を冷却し、EtOAc中20%のDMF(20mL)で希釈し、濾過し、EtOAc中20%のDMF(10mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮し、DMF(2mL)にほとんどを溶解させ、0.1%のTFAを含有するACN/H₂Oの勾配(5%から95%)を用いるGilson逆相分取HPLCに供して、さらなる所望の生成物を化合物II-9として得た。LCMS m/z 496.0 (M+H), anal HPLC > 98%. ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₃) 8.48 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.28 (m, 1H); 8.02 (m, 2H); 7.72 (m, 1H); 7.53 (m, 4H); 5.99 (m, 1H); 5.46 (m, 1H); 4.51 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz; DMSO-d₃) -57.19 (s, 3F)。

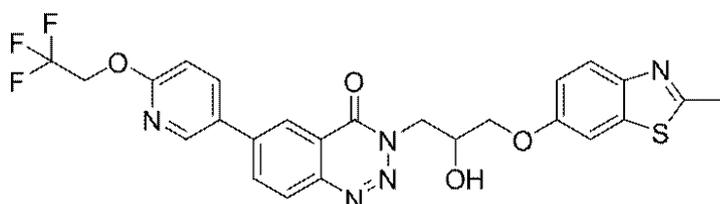
【0813】

(実施例131)

3-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロピル)-6-(6-(2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物V-3)

【0814】

【化208】



【0815】

10

20

30

40

50

化合物V-3を、化合物II-9について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

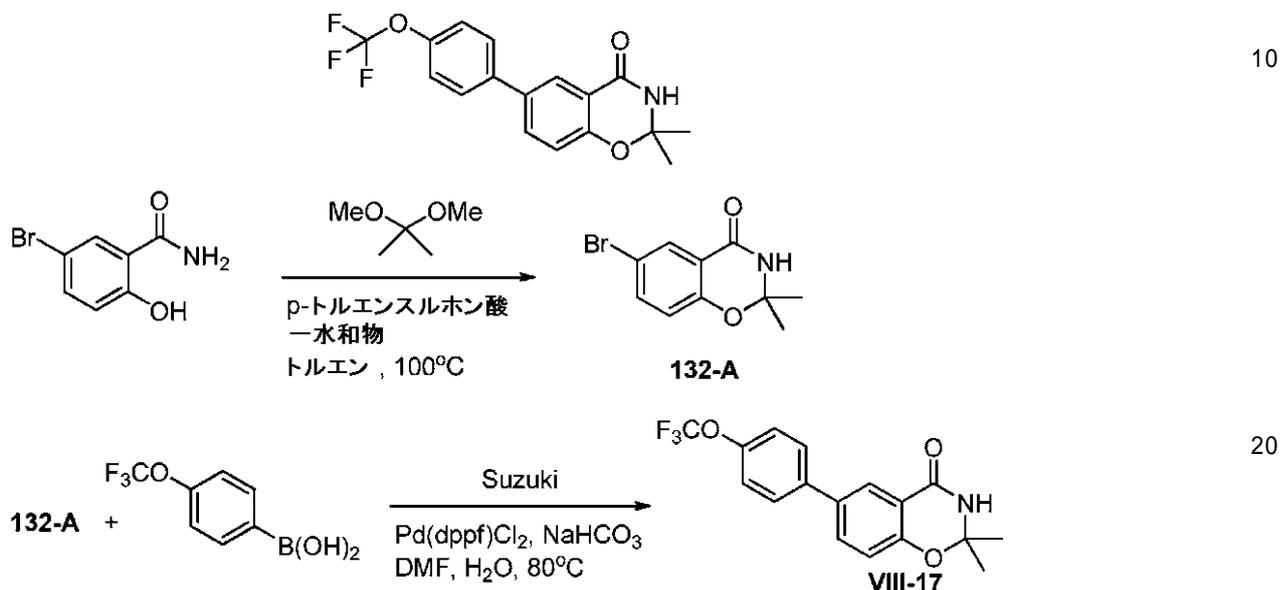
【0816】

(実施例132)

2,2-ジメチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-17)

【0817】

【化209】



化合物132-Aの合成。5-プロモ-2-ヒドロキシベンズアミド(1.0g, 4.6mmol)のトルエン(2.5mL)中の攪拌溶液に、2,2-ジメトキシプロパン(1.0g, 9.5mmol)およびp-トルエンスルホン酸(1.7g, 10.0mmol)を添加した。この混合物を100 で16時間加熱した。その溶媒をエボラレートし、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

【0818】

化合物VIII-17を、化合物132-Aおよび4-トリフルオロメトキシボロン酸からSuzuki条件下で調製した。Suzukiカップリング反応のために、以下の条件を適用した: 化合物132-A(1当量)、置換ボロン酸またはボロン酸エステル(1.2当量)および塩基である重炭酸ナトリウム(3当量)の、溶媒(4:1の比のDMF:水)中の懸濁物に、パラジウム触媒であるPd(dppf)Cl₂(10mol%)を添加し、そして80 で2時間~4時間加熱した。この反応の進行をLCにより追跡し、そして完了後、この反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。その濾液を濃縮し、そして分取TLC/分取HPLCまたはカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0819】

(実施例133)

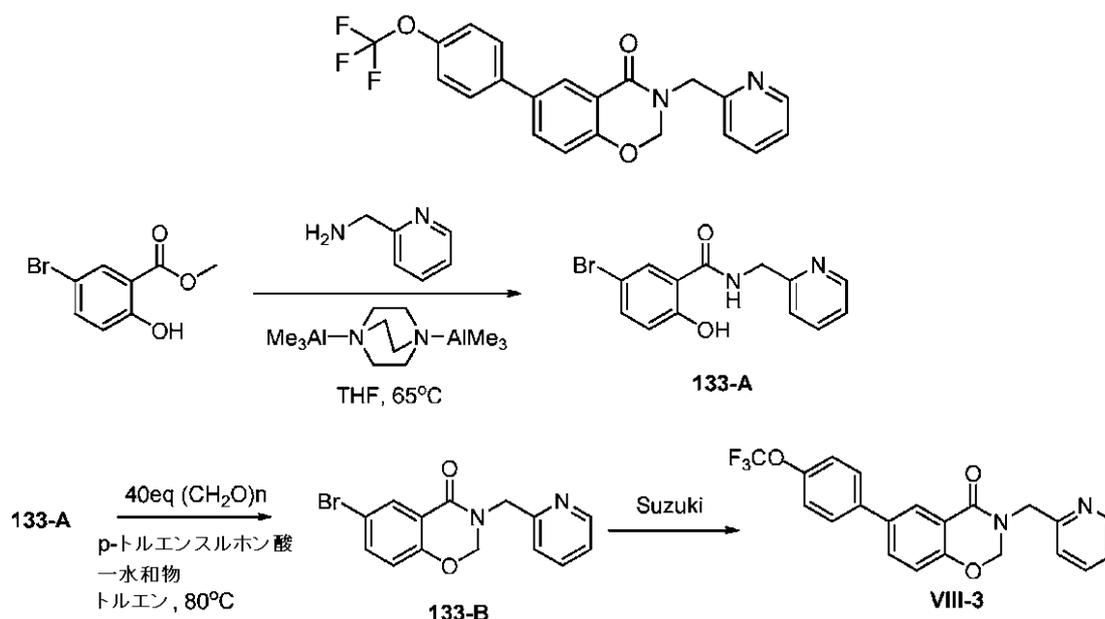
3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-3)

【0820】

30

40

【化210】



10

133-Aの合成。DABAL-Me₃ (1.0g, (4mmol) の、15mLのTHF中の攪拌溶液に、2-メチルアミノピリジン (0.40g, 4mmol) を添加した。この混合物を40 で1時間攪拌した。この混合物に5-プロモサリチレートを追加し、そしてこの混合物を16時間加熱還流した。この反応物を室温まで冷却し、そして水性HClの滴下でクエンチし、次いで2×25mLのEtOAcで抽出した。その有機層を10×2mLの水で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。その溶媒を除去し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

20

【0821】

133-Bの合成。パラホルムアルデヒドをジメトキシプロパンの代わりに使用して、132-Aの合成と同じ。

【0822】

化合物VIII-3を、実施例132に従って、133-Bおよび4-トリフルオロメトキシボロン酸からSuzuki条件下で調製した。

30

【0823】

¹H-NMR (CDCl₃) 8.57 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.59 (dd, 2H, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.40 (s, 2H), 4.89 (s, 2H). MS m/z 401.0 (M+H).

【0824】

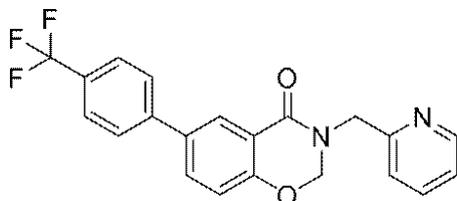
(実施例134)

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-1)

40

【0825】

【化211】



【0826】

化合物VIII-1を、化合物VIII-3について記載された手順と類似の手順を使用して、適切

50

な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.51 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.80-7.88 (m, 4H), 7.74 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.45 (s, 2H), 4.90 (s, 2H); MS m/z 385.1 (M+H)。

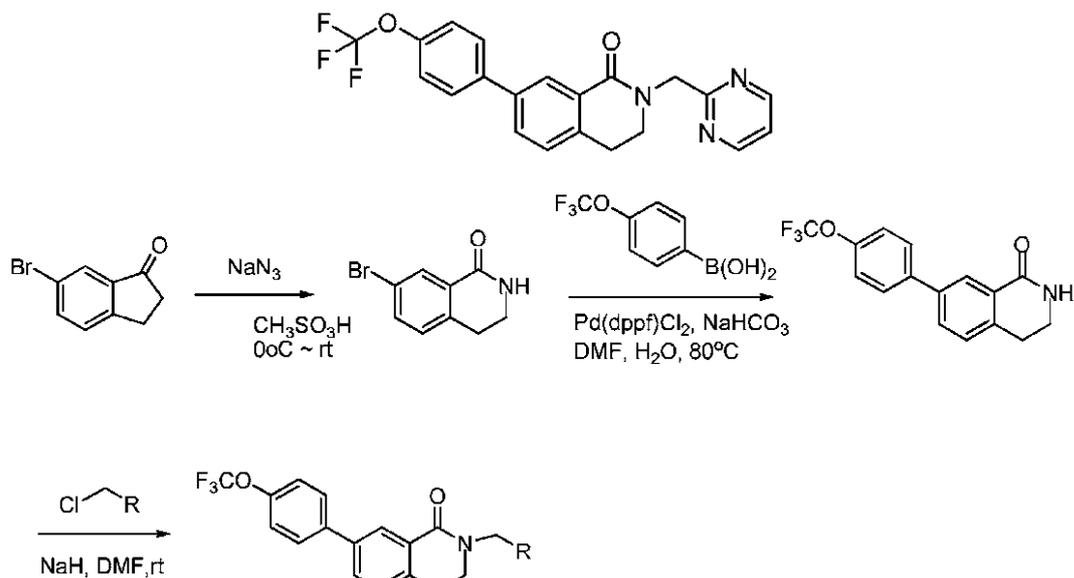
【0827】

(実施例135)

2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(化合物IX-1)

【0828】

【化212】



化合物IX-1を、上記スキームに開示される手順を使用して、適切な出発物質を使用して調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.75 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.78 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 4H), 4.93 (s, 1H), 3.74-3.78 (t, 2H), 3.07-3.10 (t, 2H). MS m/z 400.1 (M+H)。

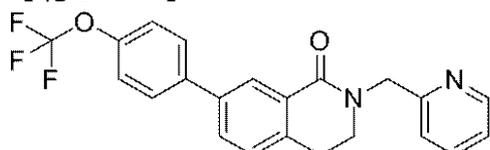
【0829】

(実施例136)

2-(ピリジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(化合物IX-2)

【0830】

【化213】



【0831】

化合物IX-2を、化合物IX-1について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.61 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 4H), 7.42-7.54 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 3.62-3.70 (t, 2H), 3.05-3.09 (t, 2H), MS m/z 399.1 (M+H)。

【0832】

(実施例137)

3-((5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-2-メチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-2)

10

20

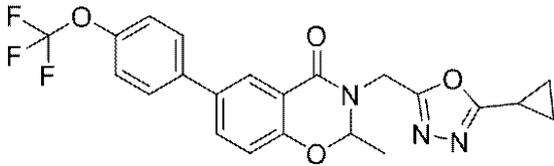
30

40

50

【0833】

【化214】



【0834】

化合物VIII-2を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

10

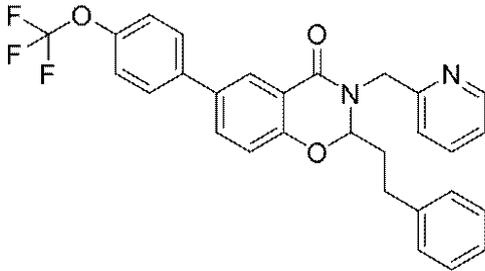
【0835】

(実施例138)

2-フェネチル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-4)

【0836】

【化215】



20

【0837】

化合物VIII-4を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0838】

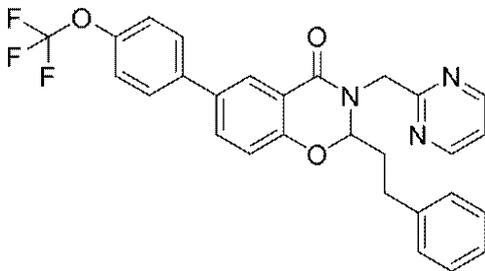
(実施例139)

2-フェネチル-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-5)

30

【0839】

【化216】



40

【0840】

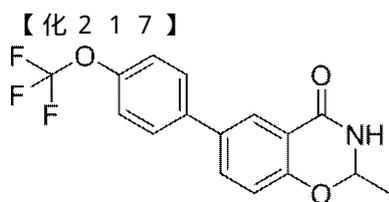
化合物VIII-5を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0841】

(実施例140)

2-メチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-6)

【0842】



【 0 8 4 3 】

化合物VIII-6を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

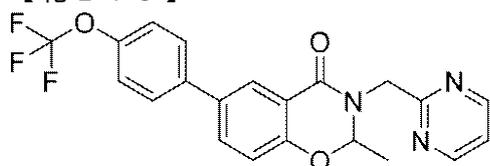
【 0 8 4 4 】

(実施例141)

2-メチル-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-7)

【 0 8 4 5 】

【化 2 1 8】



【 0 8 4 6 】

化合物VIII-7を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z 416.0 (M+H)。

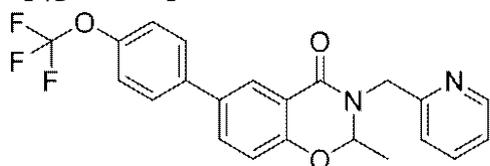
【 0 8 4 7 】

(実施例142)

2-メチル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-8)

【 0 8 4 8 】

【化 2 1 9】



【 0 8 4 9 】

化合物VIII-8を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

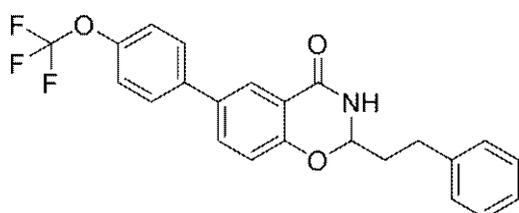
【 0 8 5 0 】

(実施例143)

2-フェネチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-9)

【 0 8 5 1 】

【化 2 2 0】



【 0 8 5 2 】

10

20

30

40

50

化合物VIII-9を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

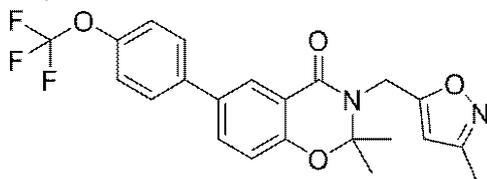
【0853】

(実施例144)

2,2-ジメチル-3-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-10)

【0854】

【化221】



10

【0855】

化合物VIII-10を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z 429.1 (M+H)。

【0856】

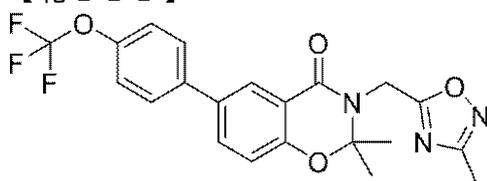
(実施例145)

2,2-ジメチル-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-11)

20

【0857】

【化222】



【0858】

化合物VIII-11を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

30

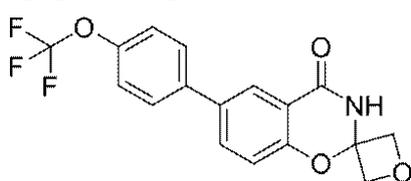
【0859】

(実施例146)

6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スピロ[ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,3'-オキサセタン]-4(3H)-オン(化合物VIII-12)

【0860】

【化223】



40

【0861】

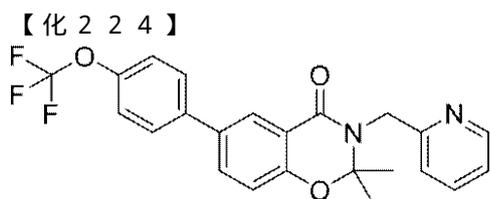
化合物VIII-12を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0862】

(実施例147)

2,2-ジメチル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-13)

【0863】



【0864】

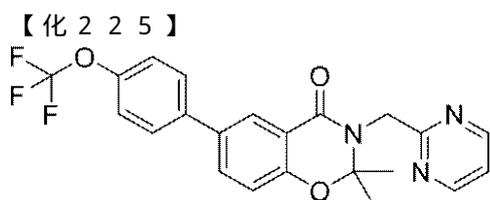
化合物VIII-13を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0865】

(実施例148)

2,2-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-14)

【0866】



【0867】

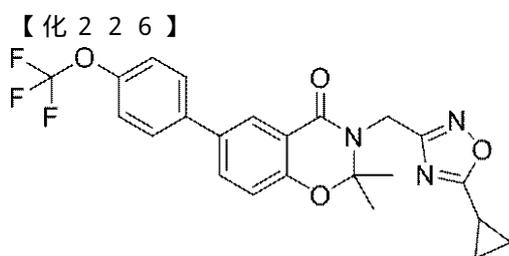
化合物VIII-14を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0868】

(実施例149)

3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-2,2-ジメチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-15)

【0869】



【0870】

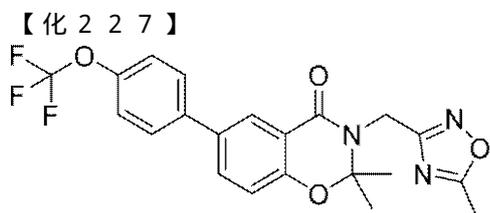
化合物VIII-15を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【0871】

(実施例150)

2,2-ジメチル-3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-16)

【0872】



10

20

30

40

50

【 0 8 7 3 】

化合物VIII-16を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

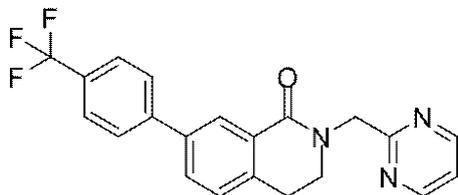
【 0 8 7 4 】

(実施例151)

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(化合物IX-3)

【 0 8 7 5 】

【化228】



10

【 0 8 7 6 】

化合物IX-3を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。

【 0 8 7 7 】

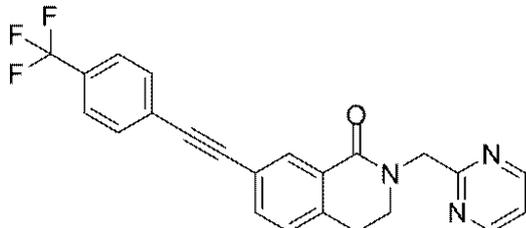
(実施例152)

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(化合物IX-4)

20

【 0 8 7 8 】

【化229】



【 0 8 7 9 】

化合物IX-4を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.74 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.65-7.72 (m, 5H), 7.35-7.37 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.82 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.16 (t, 2H, J = 6.6 Hz); MS m/z 408.1 (M+H).

30

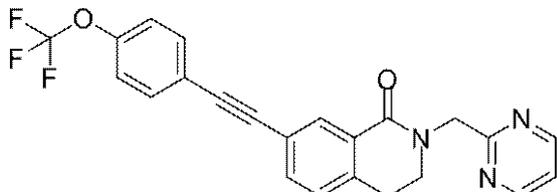
【 0 8 8 0 】

(実施例153)

2-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(化合物IX-5)

【 0 8 8 1 】

【化230】



40

【 0 8 8 2 】

化合物IX-5を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.74 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.53 (d, 1H, J = 8

50

.4 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.32-7.38 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 3.82 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.15 (t, 2H, J = 6.4 Hz); MS m/z 424.1 (M+H).

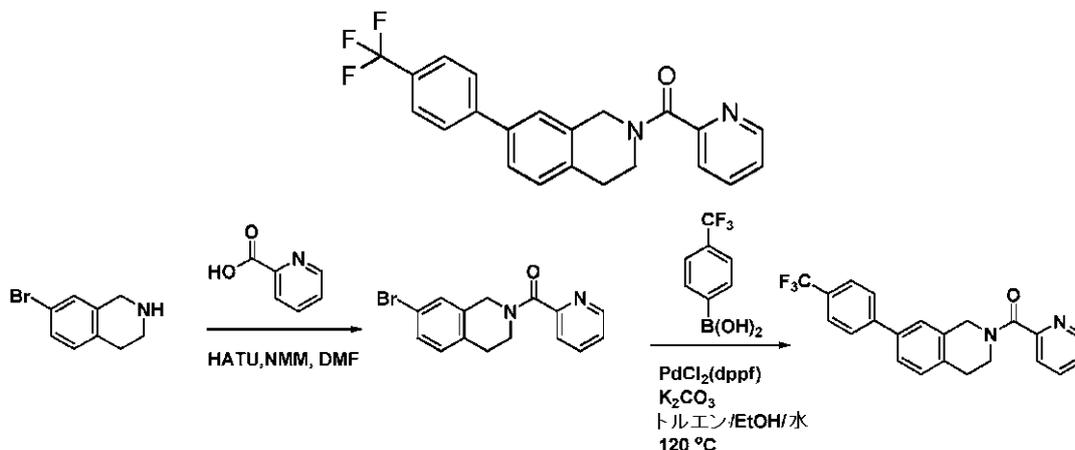
【0883】

(実施例154)

ピリジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-6)

【0884】

【化231】



10

20

7-プロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩(500mg, 2.0mmol)、ピリジン-2-カルボン酸(322mg, 2.61mmol)、HATU(992mg, 2.61mmol)のDMF(2.5mL)中の懸濁物に、NMM(0.7mL, 6.0mmol)を添加し、そして得られた溶液を23℃で3時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水/アセトニトリル(15:1)で希釈し、次いで、得られた油状物をEtOAcに溶解させ、そして1NのHCl、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。この混合物を濾過および濃縮して、(7-プロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリジン-2-イル)メタノンを得た。

【0885】

4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(90mg, 0.48mmol)、(7-プロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリジン-2-イル)メタノン(100mg, 0.32mmol)、炭酸カリウム(87mg, 0.63mmol)、PdCl₂(dppf)(23mg, 0.03mmol)のトルエン/エタノール/水(2mL/1mL/1mL)の混合物を、120℃で30分間マイクロ波中で加熱した。次いで、この混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィー(12グラムのSiO₂, 50%のEtOAc/DCM)で分離して、表題化合物を得た。

【0886】

MS found for C₂₂H₁₇F₃N₂O as (M+H)⁺ 383.1 ¹H NMR (400MHz, dms_o-d₆):

回轉異性体の混合物(約1.5:1): 多い方の回轉異性体: 8.62 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H); 7.89-7.42 (m, 6H); 7.31 (m, 1H); 4.89 (s, 2H); 3.65-3.62 (m, 2H); 2.91-2.88 (m, 2H)。

40

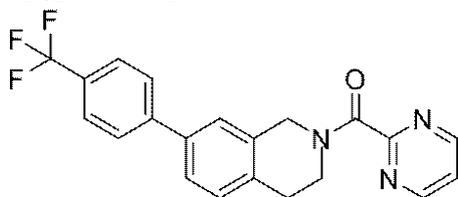
【0887】

(実施例155)

ピリミジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-7)

【0888】

【化232】



【0889】

化合物IX-7を、化合物IX-6について開示された手順を使用して、ピリミジン-2-カルボン酸をピリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて調製した。MS found for $C_{21}H_{16}F_3N_3O$ as $(M+H)^+$ 384.1 1H NMR (400MHz, $dms\text{-}d_6$): 回転異性体の混合物 (約1.5: 10
1): 多い方の回転異性体: 8.93 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 3H); 7.91-7.55 (m, 6H); 7.32 (m, 1H); 4.90 (s, 2H); 3.44-3.41 (m, 2H); 2.86-2.848 (m, 2H)。

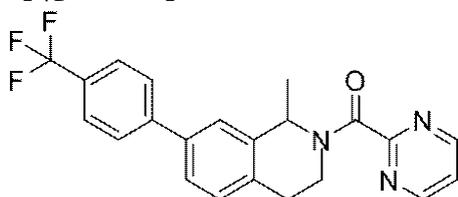
【0890】

(実施例156)

(1-メチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン(化合物IX-8)

【0891】

【化233】



【0892】

化合物IX-8を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS found for $C_{22}H_{18}F_3N_3O$ 398.1 (M+1)。

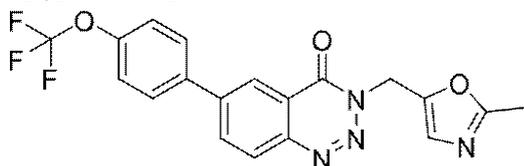
【0893】

(実施例157)

3-((2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-95) 30

【0894】

【化234】



【0895】

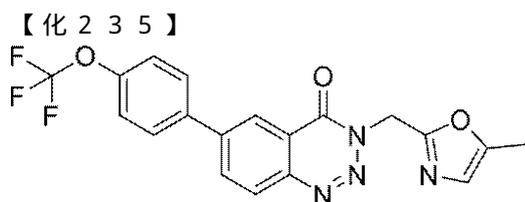
化合物II-95を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS 403.0 (基準ピーク, $M+H^+$); 425.0 ($M+Na^+$) 827.2 ($2M+Na^+$)。 40

【0896】

(実施例158)

3-((5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-96)

【0897】



【0898】

化合物11-96を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS 403.0 (基準ピーク, M+H+); 827.1 (2M+Na+). ¹H-NMR 8.54 (d, 1H); 8.26 (d, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.36 (d, 2H); 6.70 (s, 1H); 5.73 (s, 2H); 2.29 (s, 3H). ¹⁹F NMR -58.28 (s).

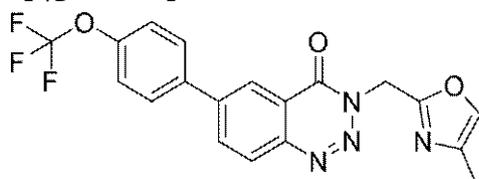
【0899】

(実施例159)

3-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-97)

【0900】

【化236】



【0901】

化合物11-97を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS 403.1 (基準ピーク, M+H+); 827.2 (2M+Na+).

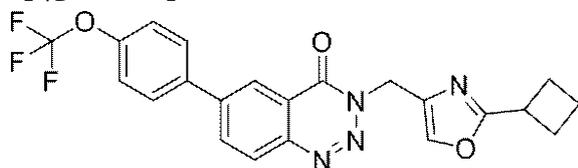
【0902】

(実施例160)

3-((2-シクロブチルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-98)

【0903】

【化237】



【0904】

化合物11-98を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS 443.1 (基準ピーク, M+H+); 907.2 (2M+Na+).

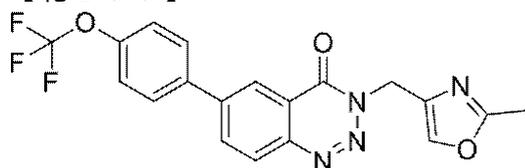
【0905】

(実施例161)

3-((2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物11-99)

【0906】

【化238】



10

20

30

40

50

【0907】

化合物II-99を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS 403.1 (基準ピーク, M+H+); 827.2 (2M+Na+). ¹H-NMR 8.54 (d, 1H); 8.24 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.38 (d, 2H); 5.55 (s, 2H); 2.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR -58.29 (s).

【0908】

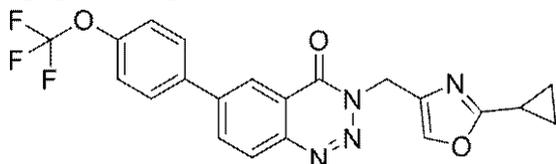
(実施例162)

3-((2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-100)

【0909】

10

【化239】



【0910】

化合物II-100を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR 8.52 (d, 1H); 8.24 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.39 (d, 2H); 5.53 (s, 2H); 2.05 (tt, 1H); 2.06 - 1.98 (m, 4H). ¹⁹F NMR -58.29 (s).

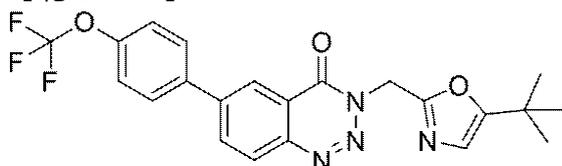
【0911】

(実施例163)

3-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-101)

【0912】

【化240】



30

【0913】

化合物II-101を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS 445.1 (基準ピーク, M+H+); 911.3 (2M+Na+).

【0914】

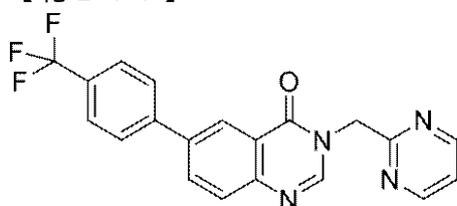
(実施例164)

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-11)

【0915】

40

【化241】



【0916】

化合物IV-11を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 383.1 (基準ピーク, M+H+); 787.2 (2M+Na+).

50

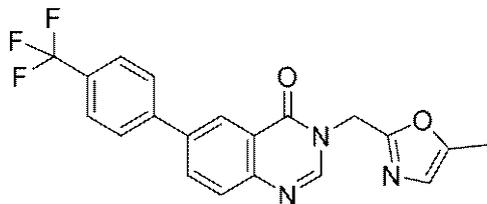
【0917】

(実施例165)

3-((5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-12)

【0918】

【化242】



10

【0919】

化合物IV-12を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H NMR 8.49 (d, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.02 (dd, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.76 - 7.80 (m, 4H); 6.71 (s, 1H); 5.33 (s, 2H); 2.30 (s, 3H). ¹⁹F NMR -63.18 (s). MS (ESI+) 386.0 (基準ピーク, M+H⁺); 793.2 (2M+Na⁺).

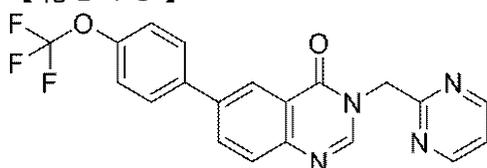
【0920】

(実施例166)

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-13)

【0921】

【化243】



20

【0922】

化合物IV-13を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H NMR 8.70 (d, 2H); 8.52 (d, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 7.23 (t, 1H); 5.48 (s, 2H). ¹⁹F NMR -58.31 (s). MS (ESI+) 399.0 (基準ピーク, M+H⁺); 819.2 (2M+Na⁺).

30

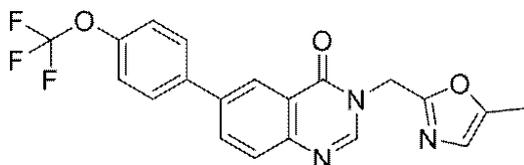
【0923】

(実施例167)

3-((5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-14)

【0924】

【化244】



40

【0925】

化合物IV-14を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H NMR 8.52 (d, 1H); 8.22 (br s, 1H); 7.99 (dd, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.32 (d, 2H); 6.71 (s, 1H); 5.31 (s, 2H);

50

2.30 (s, 3H). ^{19}F NMR -58.31 (s). MS (ESI+) 402.0 (基準ピーク, $\text{M}+\text{H}^+$); 825.2 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

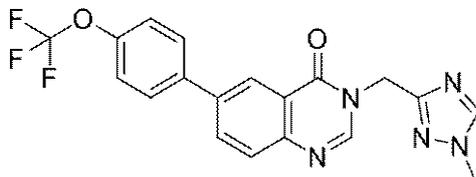
【0926】

(実施例168)

3-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-15)

【0927】

【化245】



10

【0928】

化合物IV-15を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 391.0 ($\text{M}+\text{H}^+$); 803.1 (基準ピーク, $2\text{M}+\text{Na}^+$).

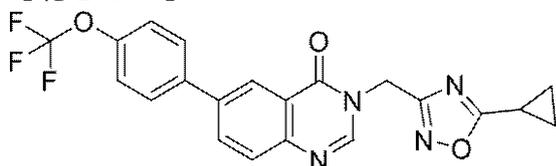
【0929】

(実施例169)

3-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-16)

【0930】

【化246】



20

【0931】

化合物IV-16を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 ^1H NMR 8.51 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.99 (dd, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.32 (d, 2H); 5.28 (s, 2H); 2.19 (quintet, 1H); 1.22 (d, 4H). MS (ESI+) 429.0 (基準ピーク, $\text{M}+\text{H}^+$); 879.2 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

30

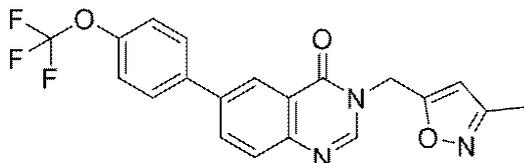
【0932】

(実施例170)

3-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-17)

【0933】

【化247】



40

【0934】

化合物IV-17を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 402.1 (基準ピーク, $\text{M}+\text{H}^+$); 825.2 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

【0935】

(実施例171)

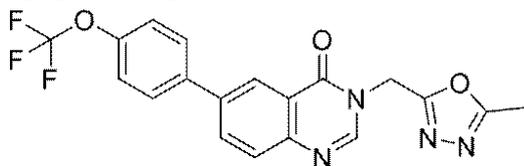
3-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)

50

フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-18)

【0936】

【化248】



【0937】

化合物IV-18を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 403.0 (基準ピーク, $M+H^+$); 827.1 ($2M+Na^+$)。 10

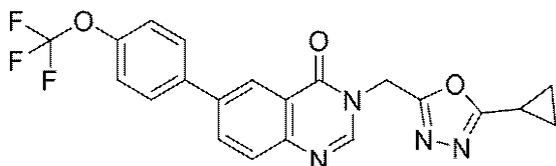
【0938】

(実施例172)

3-((5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-19)

【0939】

【化249】



20

【0940】

化合物IV-19を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 429.1 (基準ピーク, $M+H^+$); 879.2 ($2M+Na^+$)。 30

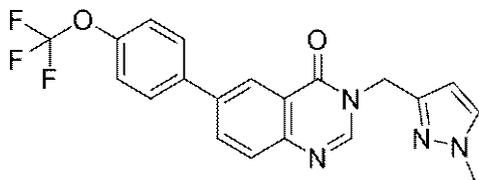
【0941】

(実施例173)

3-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-20)

【0942】

【化250】



【0943】

化合物IV-20を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 401.1 (基準ピーク, $M+H^+$); 823.2 ($2M+Na^+$)。 40

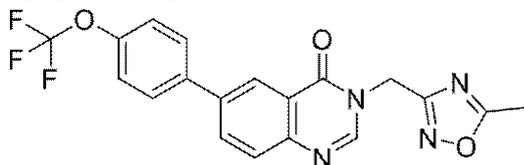
【0944】

(実施例174)

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-21)

【0945】

【化251】



50

【0946】

化合物IV-21を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 403.0 (基準ピーク, M+H⁺); 827.1 (2M+Na⁺)。

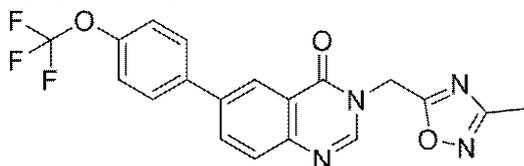
【0947】

(実施例175)

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-22)

【0948】

【化252】



10

【0949】

化合物IV-22を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 403.0 (基準ピーク, M+H⁺); 827.1 (2M+Na⁺)。

【0950】

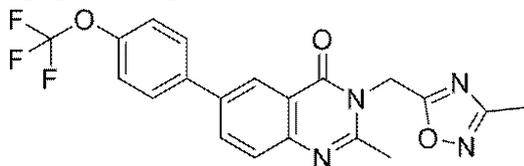
(実施例176)

2-メチル-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-23)

20

【0951】

【化253】



【0952】

化合物IV-23を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS (ESI+) 417.0 (基準ピーク, M+H⁺); 855.1 (2M+Na⁺)。

30

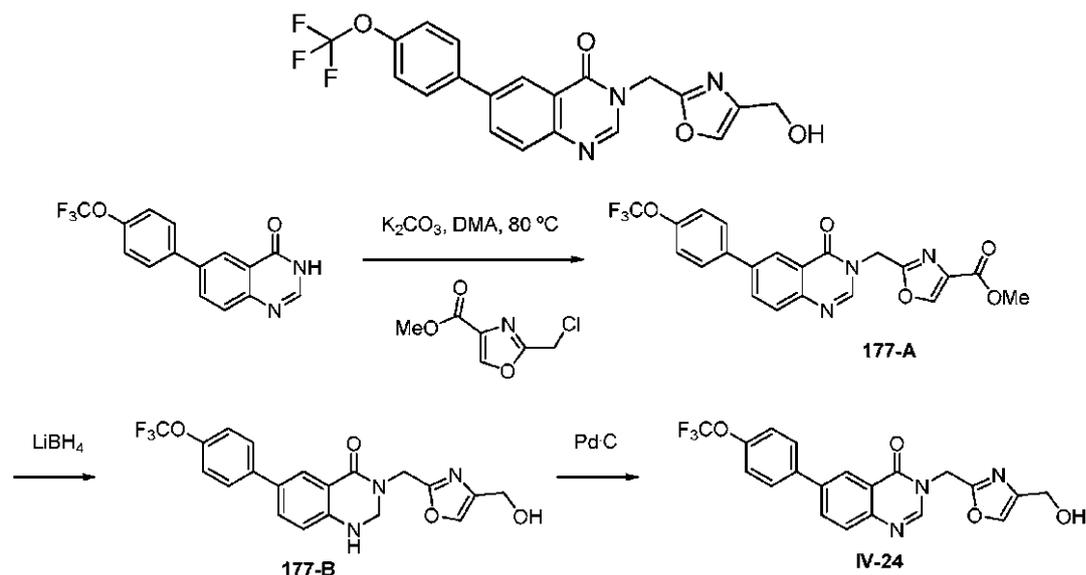
【0953】

(実施例177)

3-((4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-24)

【0954】

【化254】



10

500mgの6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン、340mgの2-(クロロメチル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル、および220mgの炭酸カリウムの、5mLのDMA中の溶液を80℃で16時間加熱した。この反応物を水およびジクロロメタンで希釈し、水層をジクロロメタンで洗浄し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をアセトニトリルから再結晶して、2-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-3(4H)-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル(化合物177-A)を白色固体として得た(420mg)。MS m/z (ESI) = 446.0 (基準ピーク, $M+H^+$); 891.1 ($2M+H^+$); 913.1 ($2M+Na^+$)。 20

【0955】

2-((4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-3(4H)-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル(化合物177-A)(200mg)のTHF(5mL)中の溶液に、水素化ホウ素リチウム(10mg)を添加し、そして1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン中0%から5%のMeOHでの勾配クロマトグラフィーにより精製して、3-((4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン(化合物177-B)(130mg)を得、次の工程に供した。 1H NMR (, $dmsO-d_6$, 400 MHz): 7.92 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.65 (dd, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.03 (br s, 1H); 6.85 (d, 1H); 5.14 (t, 1H); 4.74 (s, 4H); 4.32 (d, 2H). ^{19}F NMR (, $dmsO-d_6$, 376 MHz): -57.29 (s). MS m/z (ESI) = 420.1 (基準ピーク, $M+H^+$); 861.2 ($2M+Na^+$)。 30

【0956】

3-((4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン(化合物177-B)(120mg)を酢酸エチル(20mL)中で炭素担持パラジウム(10%, 120mg)の存在下で16時間攪拌し、次いでセライト(登録商標)で濾過し、そして逆相(ACN/H_2O (0.1%のTFAを含む))により精製し、その後、樹脂カラムで中和して、44mgの3-((4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-24)を白色固体として生成した。 40

【0957】

1H NMR (, $CDCl_3$, 400 MHz): 8.51 (d, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.00 (dd, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.59 (s, 1H); 7.27 (d, 2H); 5.33 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 1.90 (br s, 1H). ^{19}F NMR (, $CDCl_3$, 376 MHz): -58.31. MS m/z (ESI) = 418.0 (基準ピーク, $M+H^+$); 857.2 ($2M+$) 50

Na⁺).

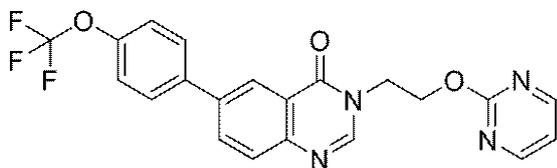
【0958】

(実施例178)

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-25)

【0959】

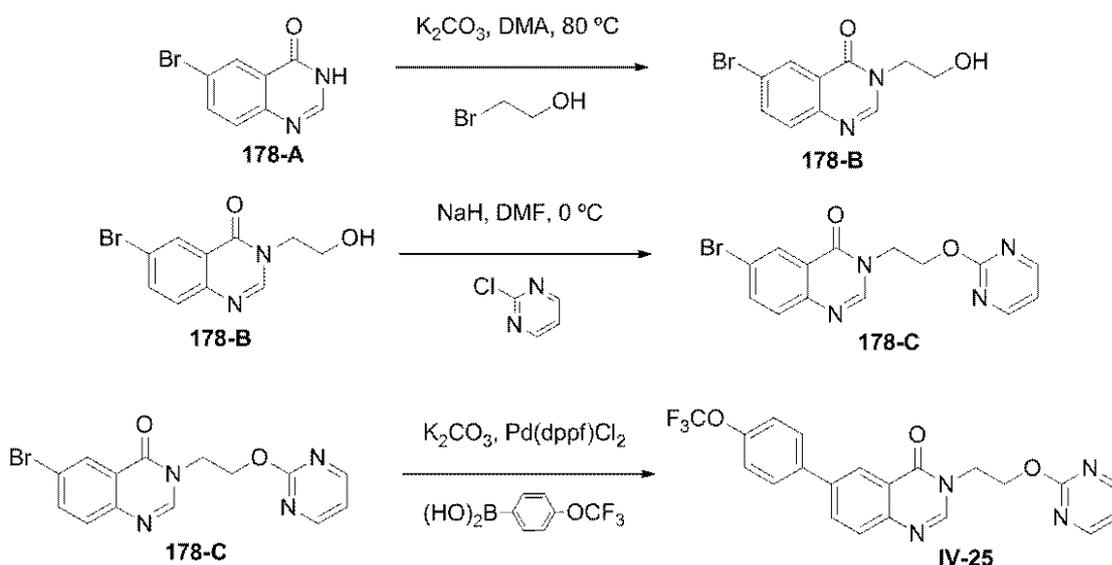
【化255】



10

【0960】

【化256】



20

【0961】

6-プロモキナゾリン-4(3H)-オン(化合物178-A)(1.0g)、2-プロモエタノール(1.1g)、および炭酸カリウム(610mg)をDMA(10mL)中80 で16時間加熱した。反応物を水およびジクロロメタンで抽出し(3回)、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム、そして濃縮した。残渣をアセトニトリルで粉砕して、6-プロモ-3-(2-ヒドロキシエチル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物178-B)(810mg)を白色固体として得た。MS m/z (ESI) = 268.9 (基準ピーク, ⁷⁹Br-M+H⁺); 270.9 (⁸¹Br-M+H⁺); 290.9 (⁷⁹Br-M+Na⁺); 292.9 (⁸¹Br-M+Na⁺)。

30

【0962】

氷浴中で、6-プロモ-3-(2-ヒドロキシエチル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物178-B)(400mg)をDMF(10mL)に溶解させ、そしてNaH(油中60%の懸濁物,120mg)を一度に添加した。20分後、2-クロロピリジン(250mg)を添加した。1時間後、反応を水の添加によりクエンチし、そして沈殿物を濾過し、450mgの6-プロモ-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物178-C)をオフホワイトの固体として得た。MS m/z (ESI) = 346.6 (基準ピーク, ⁷⁹Br-M+H⁺); 348.6 (⁸¹Br-M+H⁺); 368.5 (⁷⁹Br-M+Na⁺); 370.5 (⁸¹Br-M+Na⁺); 714.2 (⁷⁹Br₂-2M+Na⁺); 716.2 (基準ピーク, ⁷⁹Br⁸¹Br-2M+Na⁺); 718.3 (⁸¹Br₂-M+Na⁺)。

40

【0963】

60mgの6-プロモ-3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物178-C)(0.25mmol)、53mgの4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(0.38mmol)、18mgの炭酸カリウム(0.15mmol)、および3mgのPd(dppf)Cl₂の、5mLの脱気した9:1のDMF:

50

水溶液中の混合物を90 で加熱した。1時間後、この反応混合物をセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮し、そして逆相(ACN/H₂O (0.1%のTFAを含む))により精製し、その後、樹脂カラムで中和して、56mgの3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-25)を生成した。

【0964】

¹H NMR (, CDCl₃, 400 MHz): 8.51 (d, 1H); 8.47 (d, 2H); 8.20 (s, 1H); 7.98 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.33 (d, 2H); 6.93 (t, 1H); 4.75 (t, 2H); 4.47 (t, 2H). ¹⁹F NMR (, CDCl₃, 376 MHz): -58.31 (s). MS m/z (ESI) = 429.1 [M + H]⁺, 879.2 [2M + Na]⁺

10

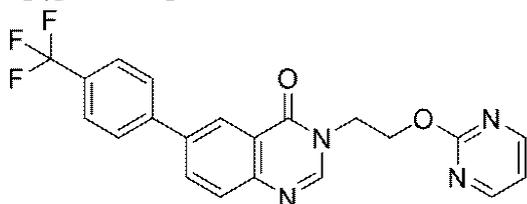
【0965】

(実施例179)

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-26)

【0966】

【化257】



20

【0967】

化合物IV-26を、化合物IV-25について記載された手順と類似の手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H NMR (, CDCl₃, 400 MHz): 8.56 (d, 1H); 8.50 (d, 2H); 8.33 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 6.98 (t, 1H); 4.78 (t, 2H); 4.50 (t, 2H). ¹⁹F NMR (, CDCl₃, 376 MHz): -63.03 (s). MS m/z (ESI) = 413.1 [M + H]⁺, 847.2 [2M + Na]⁺.

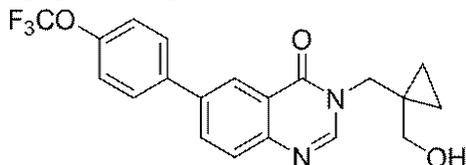
【0968】

(実施例180)

3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-27)

【0969】

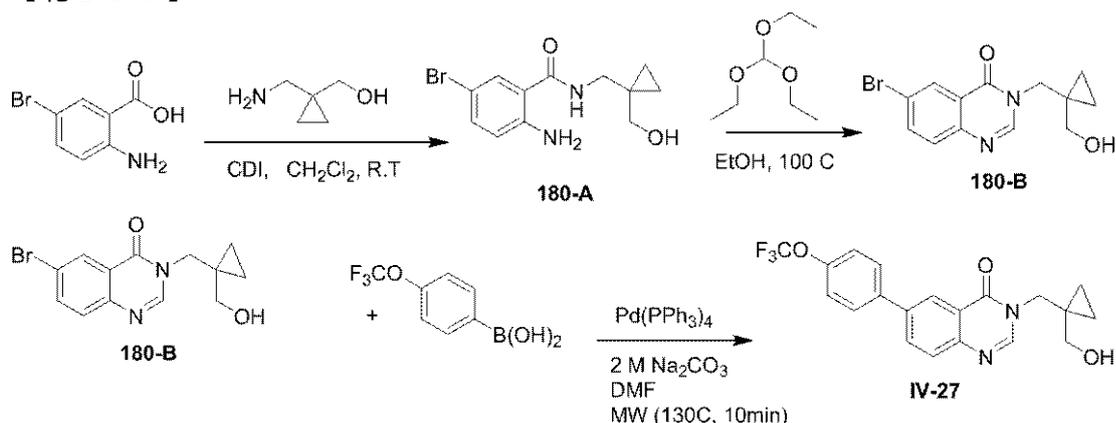
【化258】



40

【0970】

【化259】



10

【0971】

丸底フラスコに、2-アミノ-5-ブロモ安息香酸(6.94mmol)、および CH_2Cl_2 (100mL)中のCDIまたはEDCI-HCl(1.5当量)を添加し、そしてこの混合物を室温で15分間攪拌し、その後、アミン(1.4当量)を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を H_2O で洗浄し、そしてその有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して体積を減少させ、その後、5%のメタノール塩化メチレン混合物で溶出するbiotageカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.35グラムの化合物180-Aを得た。

【0972】

20

化合物180-A(0.107mmol)を、5mLのEtOH、その後、トリエチルオルトホルメート(0.7mL)に溶解させた。この反応混合物を100°Cで一晩加熱して、化合物180-Bを得た。次いで、この混合物を濃縮して体積を減少させ、そしてさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0973】

化合物180-Bを、上記Suzuki条件下で4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸とカップリングさせて、化合物IV-27を得た。

【0974】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 0.432-0.458 (m, 2H), 0.677-0.702 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.47-7.49 (d, 2H, J, = 8 Hz), 7.76-7.78 (d, 1H, J, = 8 Hz), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.138.16 (m, 1H), 8.37-8.37 (s, 2H), M S m/z 391.1 (M^+)。 30

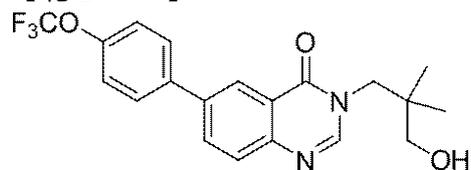
【0975】

(実施例181)

3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-28)

【0976】

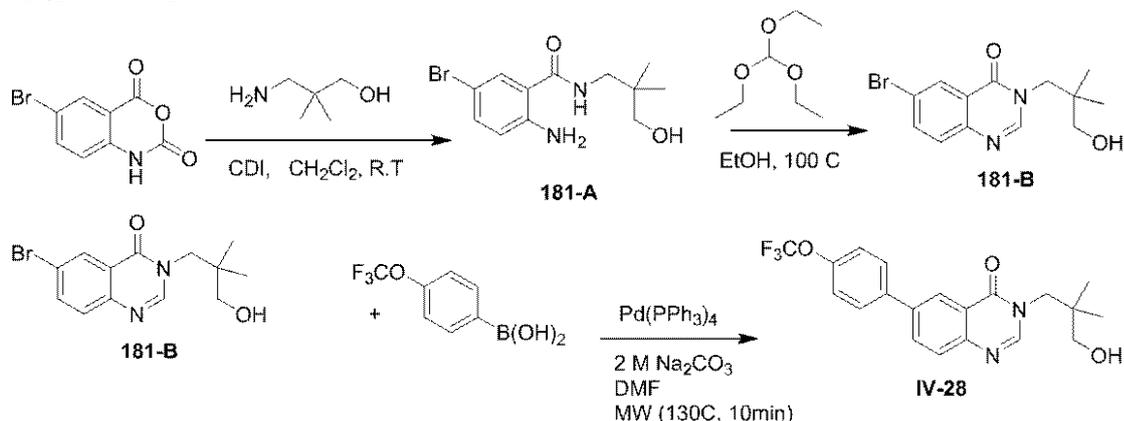
【化260】



40

【0977】

【化261】



10

【0978】

丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (100mL) 中の5-ブロモイソインドロン無水物 (6.20mmol) および3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン-1-オール (12.4mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。後処理および精製は、化合物IV-27の合成について上に記載されたものと類似である。

【0979】

化合物181-Aを5mLのEtOH、その後、トリエチルオルトホルメートに溶解させた。この反応混合物を100Cで一晩加熱して、化合物IV-27について記載されたように、化合物181-Bを得た。

20

【0980】

化合物181-Bを、上記Suzuki条件下で4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸とカップリングさせて、化合物IV-28を得た。MS m/z 393.1 (M^+)。

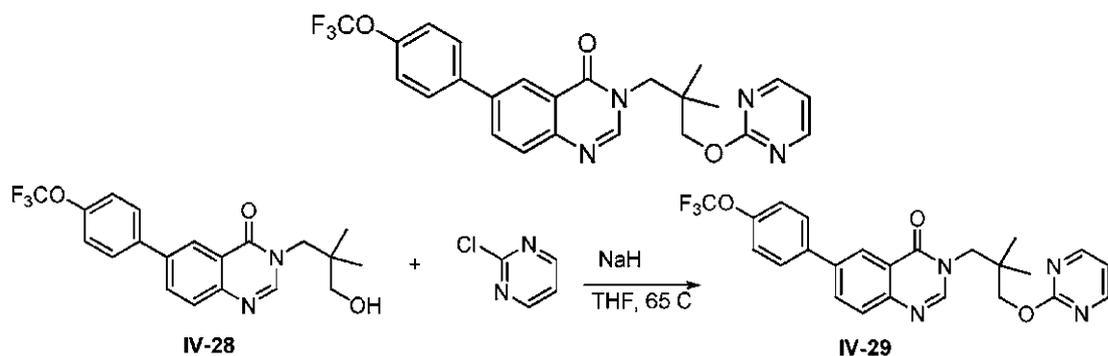
【0981】

(実施例182)

3-(2,2-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イルオキシ)プロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-29)

【0982】

【化262】



30

40

化合物IV-28 (0.367mmol) をTHF (10mL) に溶解させた。これにNaH (0.551mmol, 鉱油中60%の分散物) を添加した。この懸濁液に2-クロロピリミジン (0.735mmol) を添加し、そしてこの混合物を24時間還流した。水でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した。Na₂SO₄で乾燥させ、そして2:1のヘキサン:酢酸エチルで溶出する分取TLCにより精製して、化合物IV-29を得た。MS m/z 471.1 (M^+)。

【0983】

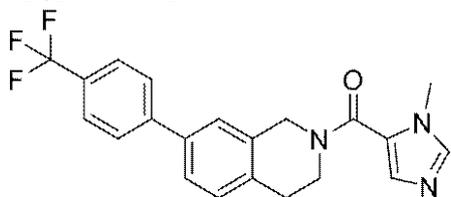
(実施例183)

(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-56)

【0984】

50

【化263】



【0985】

化合物IX-56を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 386.1。

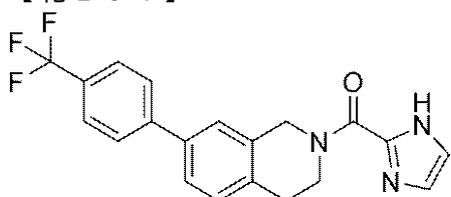
【0986】

(実施例184)

(1H-イミダゾール-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-57)

【0987】

【化264】



【0988】

化合物IX-57を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 7.65 -7.77 (m, 4H); 7.61 (s, 2H); 7.51 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 4.95 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 3.02 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz; CD₃OD) -64.40 (s, 3F). Mass (M+H)⁺ 372.1。

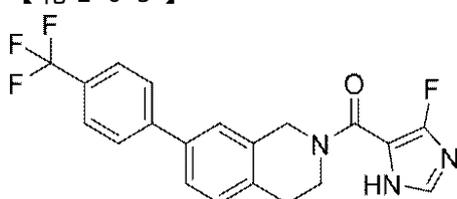
【0989】

(実施例185)

(4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-59)

【0990】

【化265】



【0991】

化合物IX-59を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 390.1。

【0992】

(実施例186)

(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-80)

【0993】

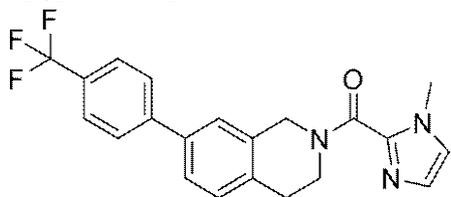
10

20

30

40

【化266】



【0994】

化合物IX-80を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 386.1. ¹H NMR (400 MHz; dms_o-d₆) 7.45 -7.95 (m, 7H); 7.24 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.13 (m, 1H); 5.10 (s, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.79 (m, 3H); 2.92 (m, 4H). ¹⁹F NMR (400 MHz; DMSO-d₆) -64.40 (s, 3F).

10

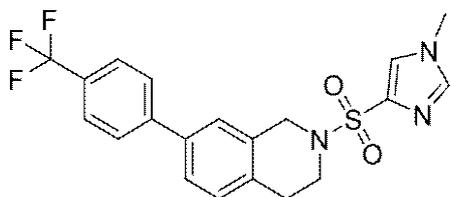
【0995】

(実施例187)

2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(化合物IX-98)

【0996】

【化267】



20

【0997】

化合物IX-98を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 422.1.

【0998】

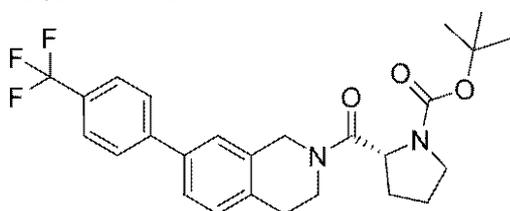
(実施例188)

(R)-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物IX-114)

30

【0999】

【化268】



【1000】

化合物IX-114を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 475.1.

40

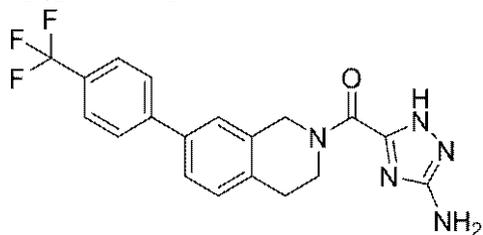
【1001】

(実施例189)

(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-111)

【1002】

【化269】



【1003】

化合物IX-111を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 388.1。

10

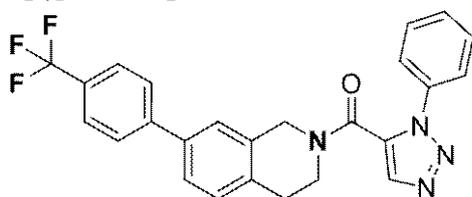
【1004】

(実施例190)

(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-116)

【1005】

【化270】



20

【1006】

化合物IX-116を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 449.1。

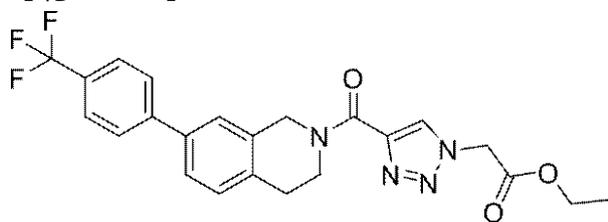
【1007】

(実施例191)

2-(4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)酢酸エチル(化合物IX-119)

【1008】

【化271】



30

【1009】

化合物IX-119を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 459.1。

【1010】

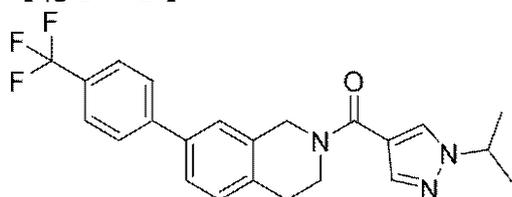
(実施例192)

(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-27)

40

【1011】

【化272】



50

【1012】

化合物IX-27を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 414.1。

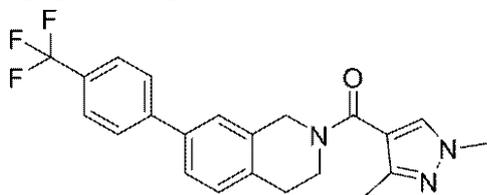
【1013】

(実施例193)

(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-28)

【1014】

【化273】



10

【1015】

化合物IX-28を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 400.1。

【1016】

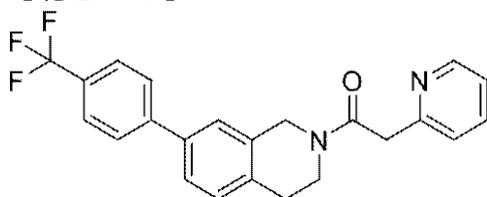
(実施例194)

2-(ピリジン-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン(化合物IX-29)

20

【1017】

【化274】



【1018】

化合物IX-29を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 397.1。

30

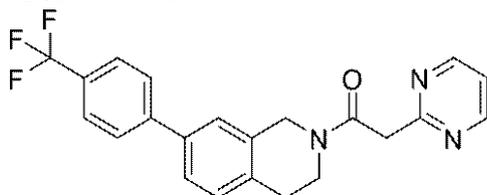
【1019】

(実施例195)

2-(ピリミジン-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン(化合物IX-30)

【1020】

【化275】



40

【1021】

化合物IX-30を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 398.1。

【1022】

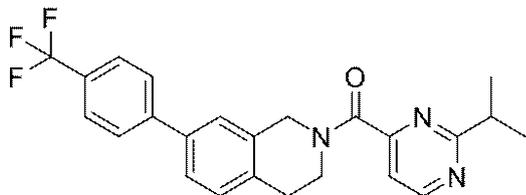
(実施例196)

(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-31)

【1023】

50

【化276】



【1024】

化合物IX-31を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 426.1。

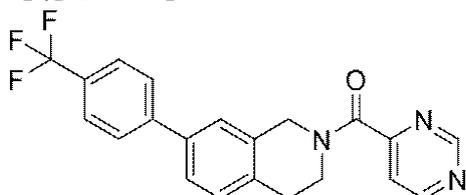
【1025】

(実施例197)

ピリミジン-4-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-32)

【1026】

【化277】



【1027】

化合物IX-32を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 384.1。

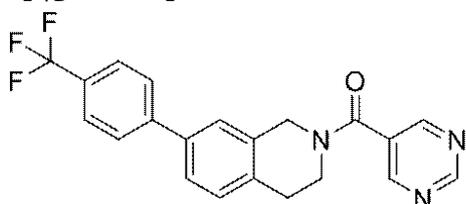
【1028】

(実施例198)

ピリミジン-5-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-33)

【1029】

【化278】



【1030】

化合物IX-33を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 384.1。

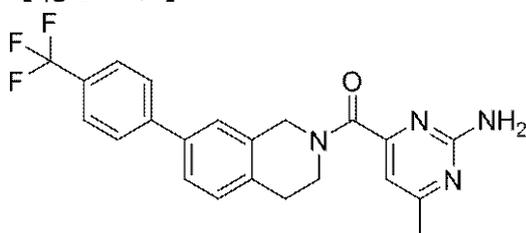
【1031】

(実施例199)

(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-34)

【1032】

【化279】



10

20

30

40

50

【 1 0 3 3 】

化合物 IX-34 を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 413.1。

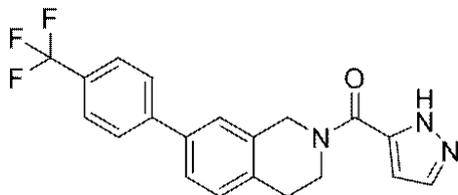
【 1 0 3 4 】

(実施例 200)

(1H-ピラゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物 IX-36)

【 1 0 3 5 】

【 化 2 8 0 】



10

【 1 0 3 6 】

化合物 IX-36 を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 372.1。

【 1 0 3 7 】

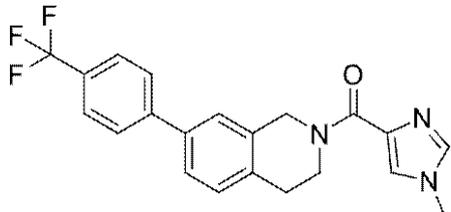
(実施例 201)

(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物 IX-39)

20

【 1 0 3 8 】

【 化 2 8 1 】



【 1 0 3 9 】

化合物 IX-39 を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass (M+H)⁺ 386.1。

30

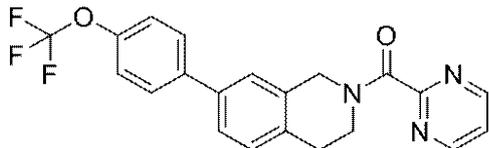
【 1 0 4 0 】

(実施例 202)

ピリミジン-2-イル(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物 IX-11)

【 1 0 4 1 】

【 化 2 8 2 】



40

【 1 0 4 2 】

化合物 1 の合成と類似の手順に従って、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸を 4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の代わりに使用して、表題化合物を得た。MS found for C₂₁H₁₆F₃N₃O₂ as (M+H)⁺ 400.1 ¹H NMR (400MHz, dms_o-d₆): 回転異性体の混合物 (約 1.5:1): 多い方の回転異性体: 8.93 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.96-7.91 (m, 6H); 4.89 (s, 2H); 3.44-3.41 (m, 2H); 2.85-2.848 (m, 2H)。

【 1 0 4 3 】

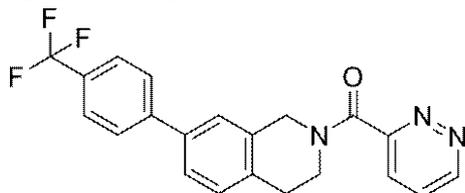
50

(実施例203)

(化合物IX-17)

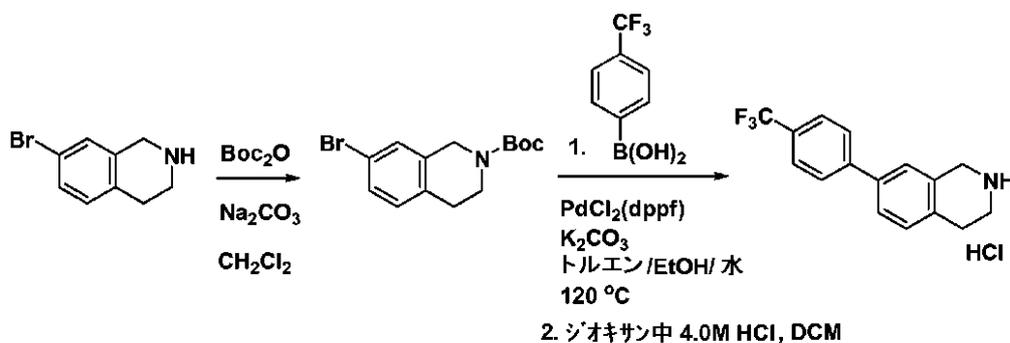
【1044】

【化283】



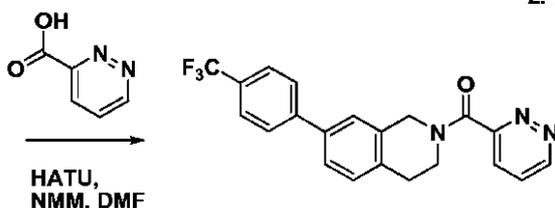
【1045】

【化284】



10

20



7-プロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:7-プロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩(1.0g,4.0mmol)の、DCM(18mL)および2MのNa₂CO₃水溶液(5.0mL,10.0mmol)中の溶液に、BOC-無水物(1.0g,4.6mmol)のDCM(7mL)中の溶液を添加した。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで水およびDCM(1:1,100mL)で希釈した。次いで、その有機相を分離し、そしてブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濾過した。その溶媒をエバポレートし、次いで精製せずに次の工程に持ち越した。

30

【1046】

7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル:4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(987mg,5.2mmol)、7-プロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.2g,4.0mmol)、炭酸カリウム(1.1g,8.0mmol)、PdCl₂(dppf)(146mg,0.2mmol)の、トルエン/エタノール/水(3mL/1.5mL/1.5mL)中の混合物を、耐圧容器内120 で2時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィー(40グラムのSiO₂,30%のEtOAc/ヘキサン)で分離して、表題化合物を得た(1.4g,2工程にわたって収率92%)。

40

【1047】

7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩:7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(1.4g,3.7mmol)のDCM(3mL)中の溶液に、ジオキサン中4.0MのHCl(4.6mL,18.56mmol)を添加し、そして室温で3時間攪拌した。次いで、ジエチルエーテル(200mL)を添加し、そしてこの混合物を室温で30分間攪拌し、次いで濾過し、そしてジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、表題化合物を得た(1.3グラム)。

【1048】

ピリダジン-3-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)

50

メタノン:7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(50mg,0.16mmol)、ピリダジン-3-カルボン酸(30mg,0.24mmol)、HATU(91mg,0.24mmol)のDMF(1.0mL)中の懸濁物に、NMM(0.05mL,0.48mmol)を添加し、そして得られた溶液を23で16時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水/アセトニトリル(10:1)で希釈し、次いでその固体を水、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、表題化合物を得た。MS found for $C_{21}H_{16}F_3N_3O$ as $(M+H)^+$ 384.1 1H NMR (400MHz, dms o - d_6): 回転異性体の混合物 (約1.5:1): 多い方の回転異性体: 8.93 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 3H); 7.91-7.55 (m, 6H); 7.32 (m, 1H); 4.90 (s, 2H); 3.44-3.41 (m, 2H); 2.86-2.848 (m, 2H)。

【1049】

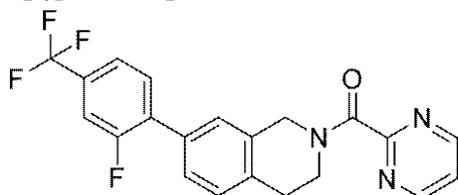
10

(実施例204)

(7-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン(化合物IX-22)

【1050】

【化285】



20

【1051】

化合物II-1の合成と類似の手順に従って、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の代わりに使用して、表題化合物を得た。MS found for $C_{21}H_{15}F_4N_3O$ 402.1 (M+1)。

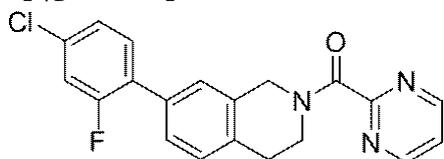
【1052】

(実施例205)

(7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン(化合物IX-23)

【1053】

【化286】



30

【1054】

化合物II-1の合成と類似の手順に従って、2-フルオロ-4-クロロフェニルボロン酸を4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の代わりに使用して、表題化合物を得た。MS found for $C_{20}H_{15}FN_3O$ 368.1 (M+1)。

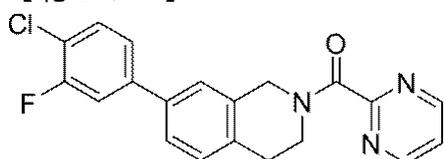
【1055】

(実施例206)

(7-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン(化合物IX-24)

【1056】

【化287】



40

【1057】

化合物II-1の合成と類似の手順に従って、3-フルオロ-4-クロロフェニルボロン酸を4-(

50

トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の代わりに使用して、表題化合物を得た。MS found for $C_{20}H_{15}FN_3O$ 368.1 (M+1)。

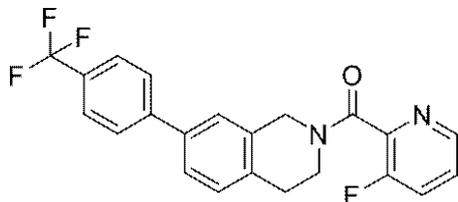
【1058】

(実施例207)

(3-フルオロピリジン-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-25)

【1059】

【化288】



10

【1060】

化合物IX-25を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。Mass 401.1 (M+1)。

【1061】

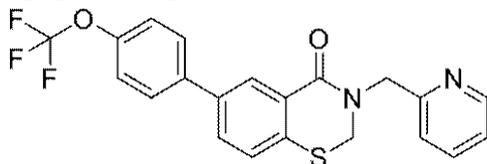
(実施例208)

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン(化合物X-1)

20

【1062】

【化289】



【1063】

化合物X-1を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。 1H -NMR (CD_3OD) 8.52 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.30 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.32-7.38 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.89 (s, 2H); MS m/z 417.1 (M+H)。

30

【1064】

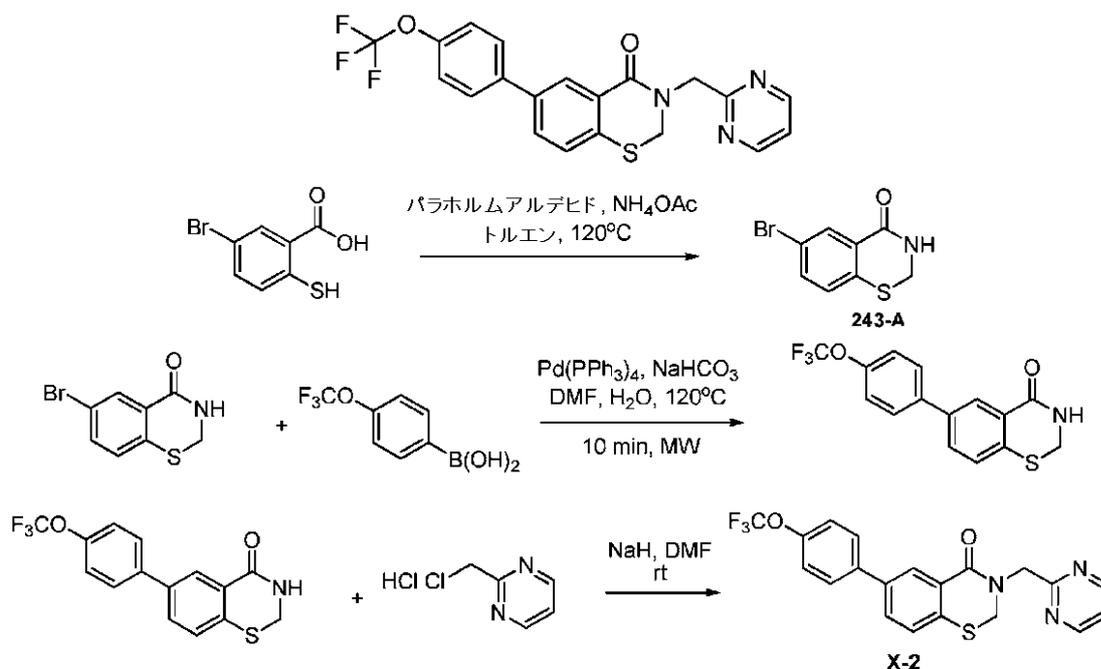
(実施例209)

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン(化合物X-2)

【1065】

40

【化290】



10

5-プロモ-2-メルカプト安息香酸(466mg, 2.0mmol)、パラホルムアルデヒド(90mg, 3.0mmol)および酢酸アンモニウム(308mg, 4.0mmol)を、トルエン(12mL)中120 で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてHPLCにより精製して、243-A(181mg)を得た。

20

【1066】

化合物X-2を、上で開示された手順を使用して調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.76 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.74-7.76 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35-7.39 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.00 (s, 2H); MS m/z. 418.1 (M+H).

【1067】

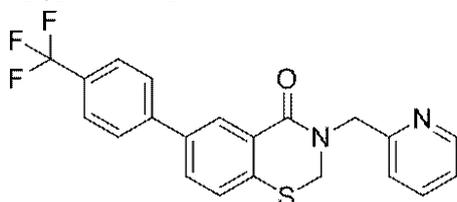
(実施例210)

3-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン(化合物X-3)

30

【1068】

【化291】



【1069】

化合物X-3を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.53 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.36 (s, 1H), 7.75-7.87 (m, 6H), 7.52 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 5.00 (s, 2H), 4.90 (s, 2H); MS m/z 401.0 (M+H).

40

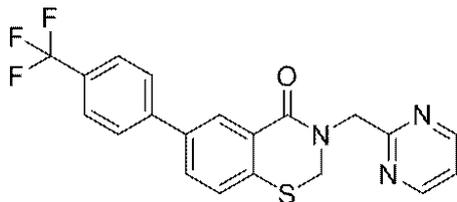
【1070】

(実施例211)

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン(化合物X-4)

【1071】

【化292】



【1072】

化合物X-4を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.76 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 8.32 (s, 1H), 7.75-7.86 (m, 5H), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.37-7.39 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.01 (s, 2H); MS m/z 402.1 (M+H)。

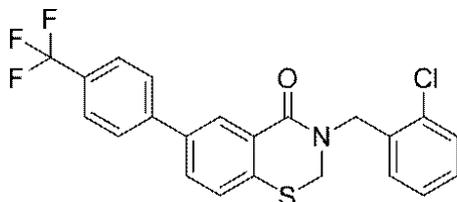
【1073】

(実施例212)

3-(2-クロロベンジル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン(化合物X-5)

【1074】

【化293】



【1075】

化合物X-5を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.76-7.81 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.30-7.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.85 (s, 2H); MS m/z 434.0 (M+H)。

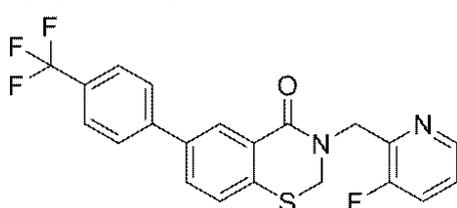
【1076】

(実施例213)

3-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン(化合物X-6)

【1077】

【化294】



【1078】

化合物X-6を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.36 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.33 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.75-7.80 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.39-7.41 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.94 (s, 2H); MS m/z 419.0 (M+H)。

【1079】

(実施例214)

10

20

30

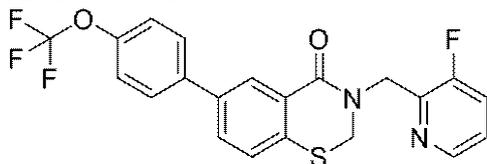
40

50

3-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-4(3H)-オン(化合物X-9)

【1080】

【化295】



【1081】

10

化合物X-9を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.36 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35-7.42 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.93 (s, 2H); MS m/z 435.1 (M+H)。

【1082】

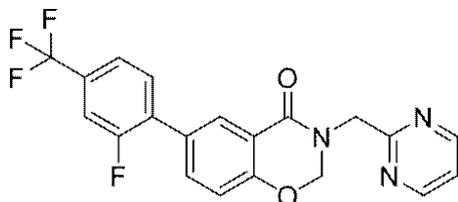
(実施例215)

6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(ピリミジン-2-イルメチル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-18)

【1083】

【化296】

20



【1084】

化合物VIII-18を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.76 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.61 (s, 2H), 5.04 (s, 2H); MS m/z 404.0 (M+H)。

30

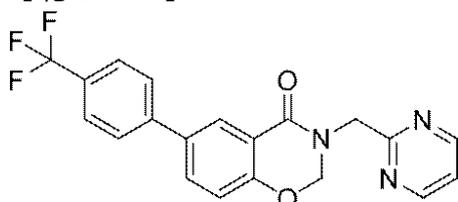
【1085】

(実施例216)

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-19)

【1086】

【化297】



40

【1087】

化合物VIII-19を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.76 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.60 (s, 2H), 5.04 (s, 2H); MS m/z 386.0 (

50

M+H)。

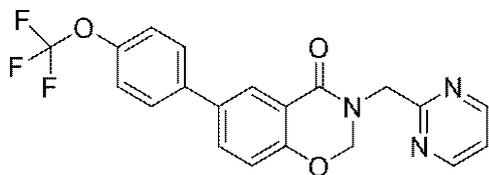
【1088】

(実施例217)

3-(ピリミジン-2-イルメチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-20)

【1089】

【化298】



10

【1090】

化合物VIII-20を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.76 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.58 (s, 2H), 5.04 (s, 2H); MS m/z 402.0 (M+H)。

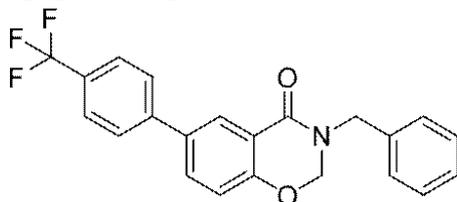
【1091】

(実施例218)

3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-21)

【1092】

【化299】



30

【1093】

化合物VIII-21を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.23 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.87 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.29 (s, 2H), 4.80 (s, 2H); MS m/z 384.0 (M+H)。

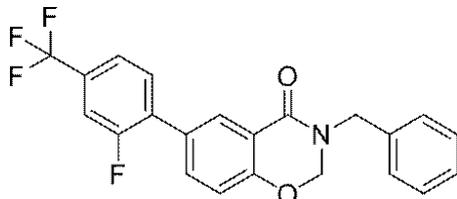
【1094】

(実施例219)

3-ベンジル-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-22)

【1095】

【化300】



40

【1096】

化合物VIII-22を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用

50

いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.15 (s, 1H), 7.72-7.78(m, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.136 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.30 (s, 2H), 4.80 (s, 2H); MS m/z 402.0 (M+H)。

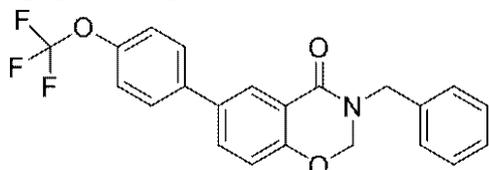
【1097】

(実施例220)

3-ベンジル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン(化合物VIII-23)

【1098】

【化301】



10

【1099】

化合物VIII-23を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。¹H-NMR (CD₃OD) 8.17 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.30-7.38 (m, 7H), 7.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.28 (s, 2H), 4.80 (s, 2H); MS m/z 400.0 (M+H)。

20

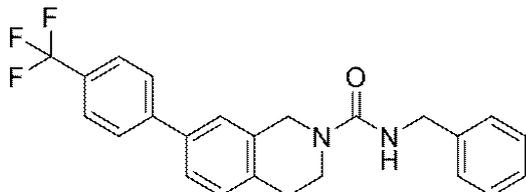
【1100】

(実施例221)

N-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物IX-41)

【1101】

【化302】



30

【1102】

化合物IX-41を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 411 (MH⁺)。

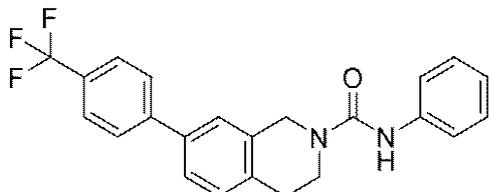
【1103】

(実施例222)

N-フェニル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物IX-42)

【1104】

【化303】



40

【1105】

化合物IX-42を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 397 (MH⁺)。

【1106】

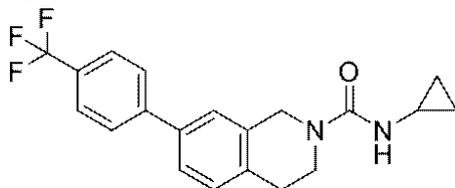
(実施例223)

50

N-シクロプロピル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物IX-44)

【 1 1 0 7 】

【 化 3 0 4 】



【 1 1 0 8 】

化合物IX-44を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 361 (MH⁺)。 10

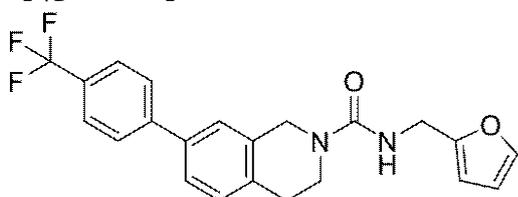
【 1 1 0 9 】

(実施例224)

N-(フラン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物IX-48)

【 1 1 1 0 】

【 化 3 0 5 】



【 1 1 1 1 】

化合物IX-48を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 401 (MH⁺)。 ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.87 (d, J=8Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.09 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.18 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.60 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.82 (t, J=5.8Hz, 2H)。 20

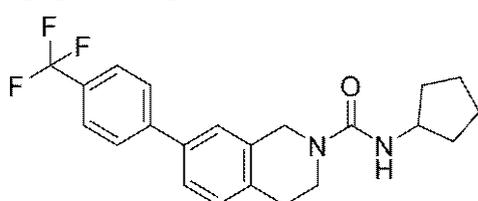
【 1 1 1 2 】

(実施例225)

N-シクロペンチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物IX-77)

【 1 1 1 3 】

【 化 3 0 6 】



【 1 1 1 4 】

化合物IX-77を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 389 (MH⁺)。 30

【 1 1 1 5 】

(実施例226)

N-メチル-N-フェニル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物IX-50)

【 1 1 1 6 】

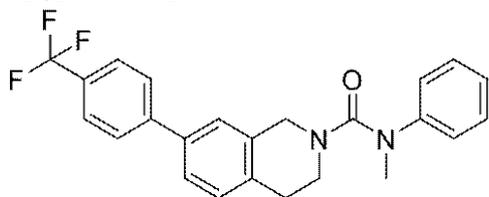
10

20

30

40

【化307】



【1117】

化合物IX-50を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 411 (MH⁺)。

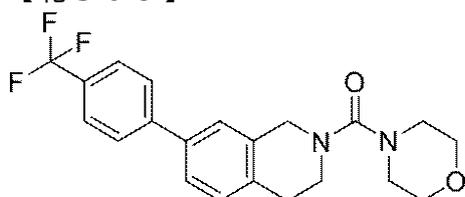
【1118】

(実施例227)

モルホリノ(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-52)

【1119】

【化308】



【1120】

化合物IX-52を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 391 (MH⁺)。

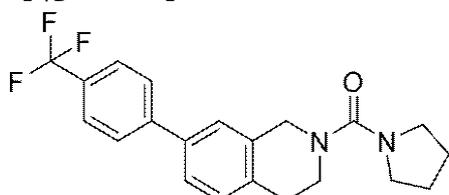
【1121】

(実施例228)

ピロリジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-53)

【1122】

【化309】



【1123】

化合物IX-53を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 375 (MH⁺)。 ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.87 (d, J=8Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.53(d, J= 7.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.46 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.10-4.05 (m, 4H), 2.87 (t, J=5.6Hz, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H)。

【1124】

(実施例229)

アゼチジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-88)

【1125】

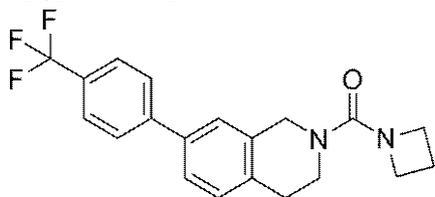
10

20

30

40

【化310】



【1126】

化合物IX-88を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 361 (MH⁺)。

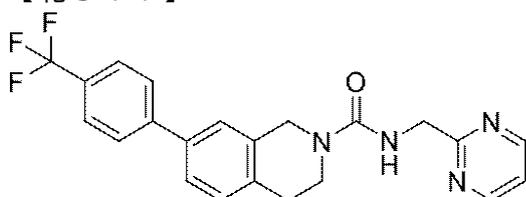
【1127】

(実施例230)

N-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物IX-89)

【1128】

【化311】



【1129】

化合物IX-89を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 413 (MH⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.74 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.88 (d, J=8Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.87 (t, J=5.6Hz, 2H)。

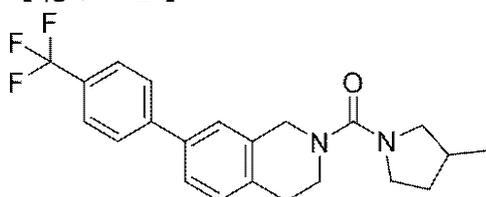
【1130】

(実施例231)

(3-メチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-90)

【1131】

【化312】



【1132】

化合物IX-90を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 389 (MH⁺)。

【1133】

(実施例232)

(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-91)

【1134】

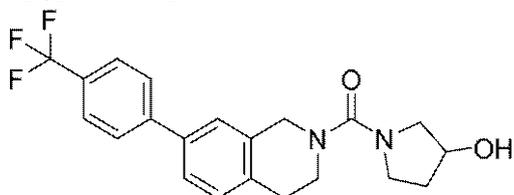
10

20

30

40

【化 3 1 3】



【 1 1 3 5】

化合物IX-91を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 391 (MH⁺)。

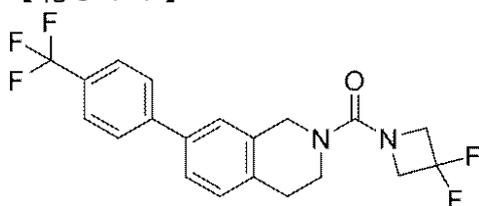
【 1 1 3 6】

(実施例233)

(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-92)

【 1 1 3 7】

【化 3 1 4】



【 1 1 3 8】

化合物IX-92を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 397 (MH⁺)。

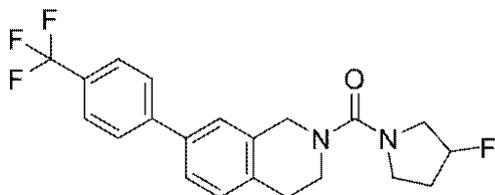
【 1 1 3 9】

(実施例234)

(3-フルオロピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-94)

【 1 1 4 0】

【化 3 1 5】



【 1 1 4 1】

化合物IX-94を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 393 (MH⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.88 (d, J=8Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J= 7.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.31 (d, J=52.8Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.78-3.29 (m, 6H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.81 (dt, J=16.4Hz, J' =5.0Hz, 1H), 2.17-1.88 (m, 2H)。

【 1 1 4 2】

(実施例235)

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-95)

【 1 1 4 3】

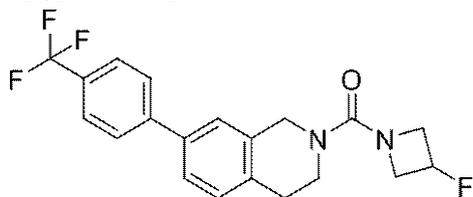
10

20

30

40

【化316】



【1144】

化合物IX-95を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 379 (MH⁺)。

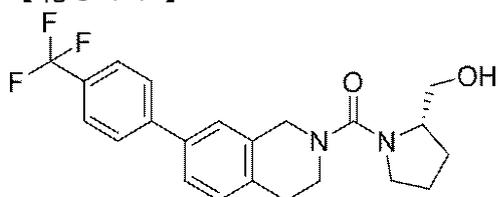
【1145】

(実施例236)

(S)-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-102)

【1146】

【化317】



【1147】

化合物IX-102を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 405 (MH⁺)。

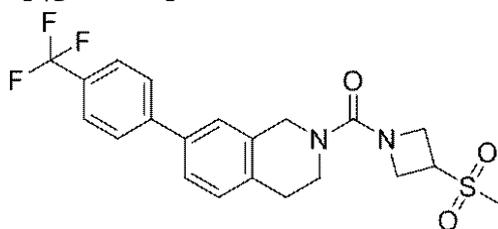
【1148】

(実施例237)

(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-104)

【1149】

【化318】



【1150】

化合物IX-104を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 439 (MH⁺)。

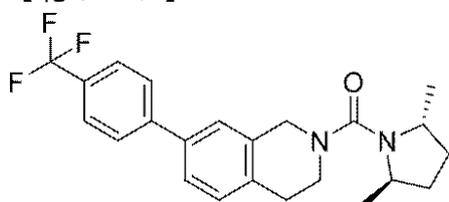
【1151】

(実施例238)

((2R,5R)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-105)

【1152】

【化319】



10

20

30

40

50

【 1 1 5 3 】

化合物 IX-105 を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z : 403 (MH^+)。 1H NMR ($DMSO-d_6$): 7.88 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.80 (d, $J=8.0Hz$, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.2Hz$, 1H), 7.29 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 4.50 (d, $J=16.4Hz$, 1H), 4.43 (d, $J=16.4Hz$, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.68 (dt, $J=13.2Hz$, $J'=4.8Hz$, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (dt, $J=16.8Hz$, $J'=4.8Hz$, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.01 (d, $J=6.0Hz$, 6H)。

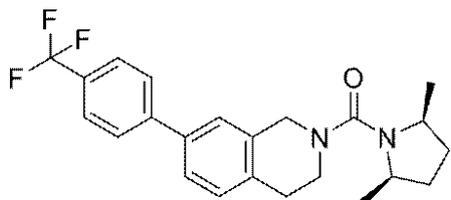
【 1 1 5 4 】

(実施例239)

((2R,5S)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物 IX-106)

【 1 1 5 5 】

【 化 3 2 0 】



10

20

【 1 1 5 6 】

化合物 IX-106 を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z : 403 (MH^+)。

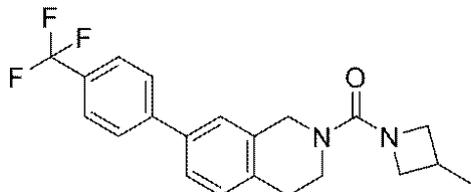
【 1 1 5 7 】

(実施例240)

(3-メチルアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物 IX-107)

【 1 1 5 8 】

【 化 3 2 1 】



30

【 1 1 5 9 】

化合物 IX-107 を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z : 375 (MH^+)。

【 1 1 6 0 】

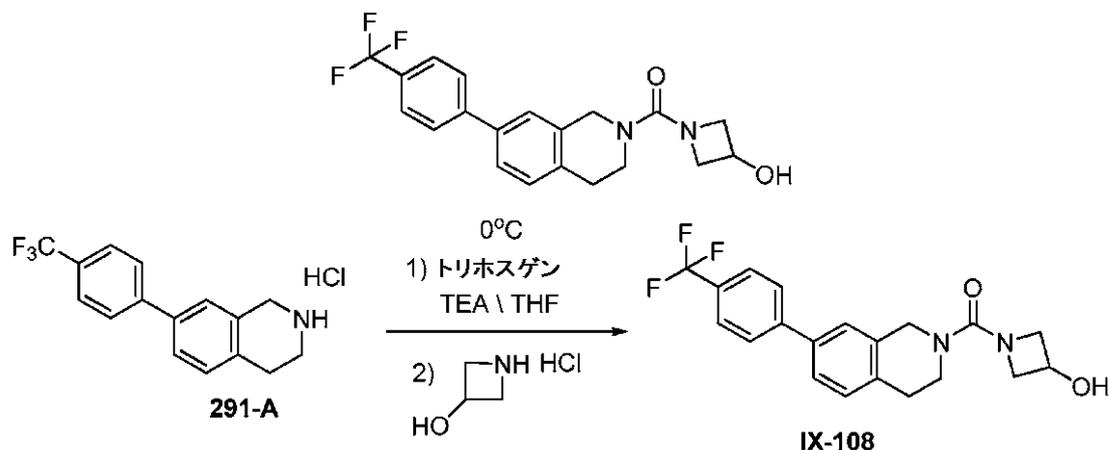
(実施例241)

(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物 IX-108)

40

【 1 1 6 1 】

【化322】



10

化合物291-A(0.050g, 0.16mmol)、トリエチルアミン(0.15mL, 1.08mmol)をTHF(1mL)に溶解させた。THF(1mL)中のトリホスゲン(0.052g, 0.18mmol)を、0 で攪拌しながら、窒素の保護において添加した。得られた混合物を室温で数時間攪拌した。アゼチジン-3-オール塩酸塩(0.021g, 0.19mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL)を添加した。得られた混合物を一晩攪拌し、濃縮し、そして分取HPLCにより精製して、化合物IX-108(0.021g, 35%)を得た。

20

【1162】

^1H NMR (DMSO- d_6): 7.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.58 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.12 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.71 (q, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.48 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H),), 2.82 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 377 (MH^+).

【1163】

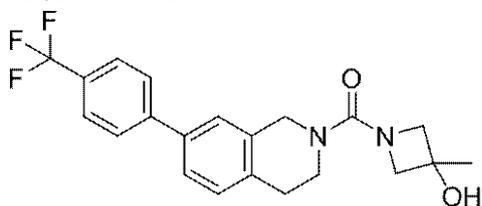
(実施例242)

(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-112)

30

【1164】

【化323】



【1165】

化合物IX-112を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z : 391 (MH^+).

40

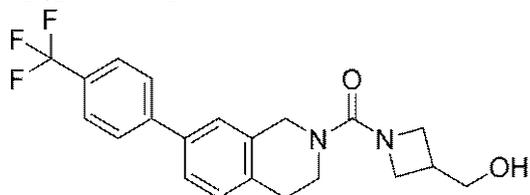
【1166】

(実施例243)

(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-113)

【1167】

【化324】



【1168】

化合物IX-113を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 391 (MH⁺)。

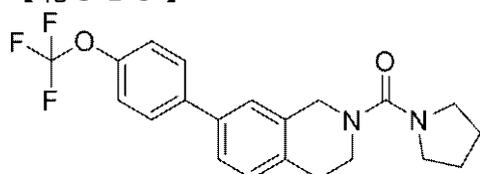
【1169】

(実施例244)

ピロリジン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-122)

【1170】

【化325】



【1171】

化合物IX-122を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 391 (MH⁺)。 ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.77 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43(d, J= 8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.46 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.37-3.28 (m, 4H), 2.85 (t, J=5.6Hz, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H)。

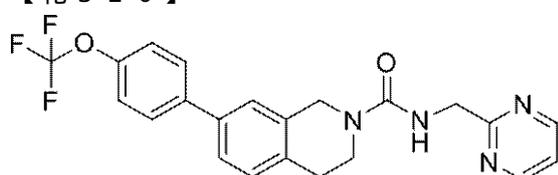
【1172】

(実施例245)

N-(ピリミジン-2-イルメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物IX-123)

【1173】

【化326】



【1174】

化合物IX-123を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を用いて調製した。MS m/z: 429 (MH⁺)。

【1175】

以下の化合物を、本明細書中で上に開示された手順を使用して、適切な出発物質を使用して調製した。

【1176】

3-(2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-19)

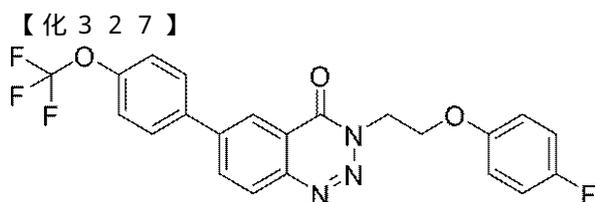
【1177】

10

20

30

40



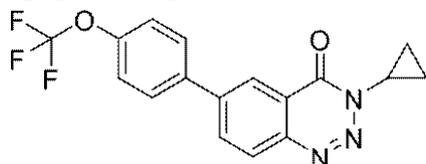
【1178】

3-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-22)

【1179】

10

【化328】



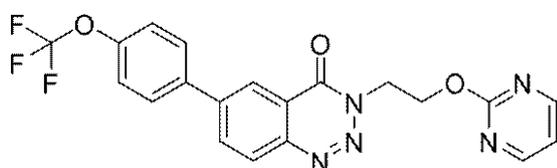
【1180】

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-32)

【1181】

20

【化329】



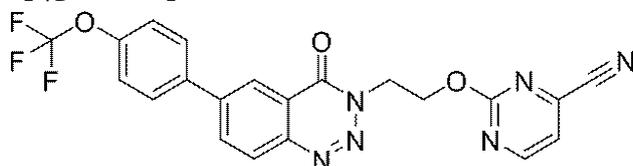
【1182】

2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル(化合物II-36)

【1183】

30

【化330】



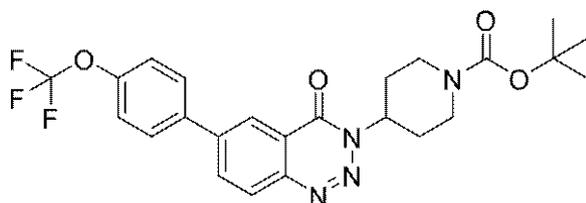
【1184】

4-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物II-37)

【1185】

40

【化331】



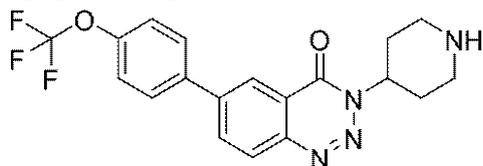
【1186】

3-(ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-38)

50

【 1 1 8 7 】

【 化 3 3 2 】



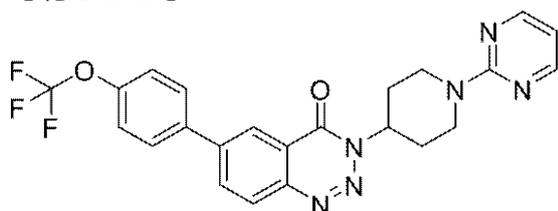
【 1 1 8 8 】

3-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-39)

10

【 1 1 8 9 】

【 化 3 3 3 】



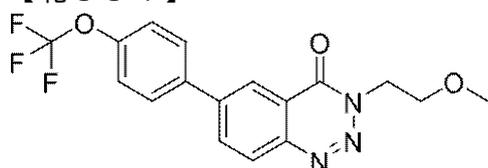
【 1 1 9 0 】

3-(2-メトキシエチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-43)

20

【 1 1 9 1 】

【 化 3 3 4 】



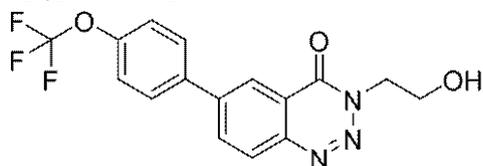
【 1 1 9 2 】

3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-46)

30

【 1 1 9 3 】

【 化 3 3 5 】



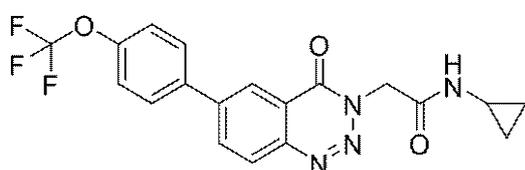
【 1 1 9 4 】

N-シクロプロピル-2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)アセトアミド(化合物II-49)

40

【 1 1 9 5 】

【 化 3 3 6 】



【 1 1 9 6 】

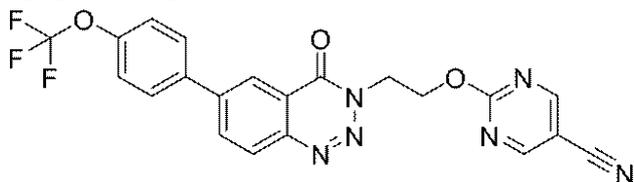
2-(2-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-

50

3-(4H)-イル)エトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物II-51)

【1197】

【化337】

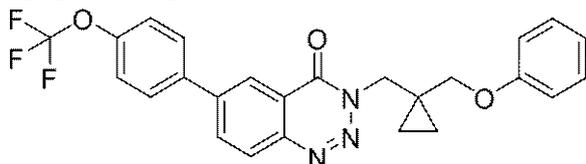


【1198】

3-((1-(フェノキシメチル)シクロプロピル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-61)

【1199】

【化338】

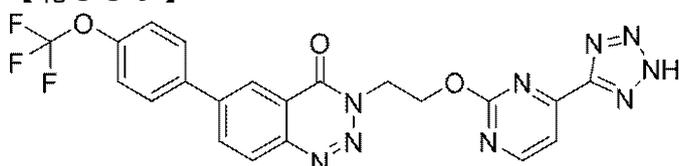


【1200】

3-(2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-69)

【1201】

【化339】

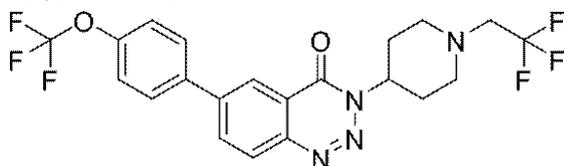


【1202】

3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-71)

【1203】

【化340】

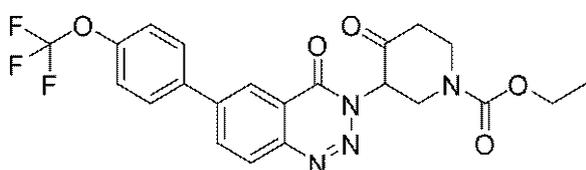


【1204】

4-オキソ-3-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エチル(化合物II-72)

【1205】

【化341】



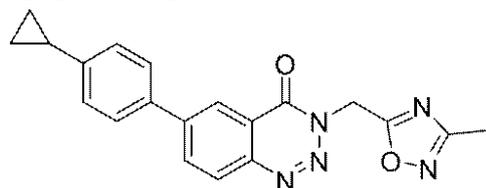
【1206】

6-(4-シクロプロピルフェニル)-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)

)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-73)

【1207】

【化342】

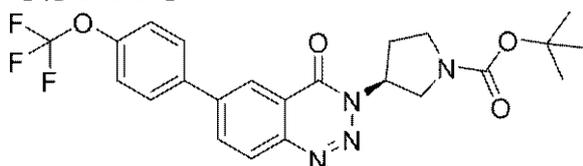


【1208】

(S)-3-(4-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物II-74) 10

【1209】

【化343】

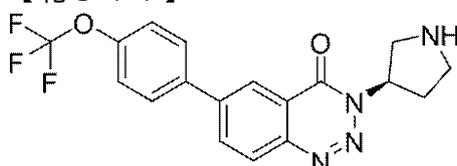


【1210】

(R)-3-(ピロリジン-3-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-76) 20

【1211】

【化344】

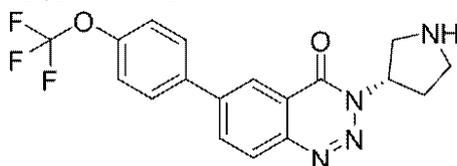


【1212】

(S)-3-(ピロリジン-3-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-77) 30

【1213】

【化345】

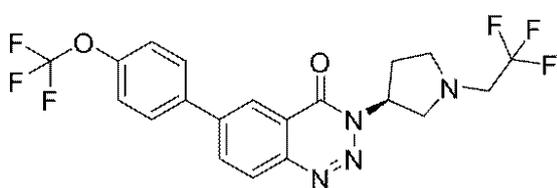


【1214】

(S)-3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-81) 40

【1215】

【化346】



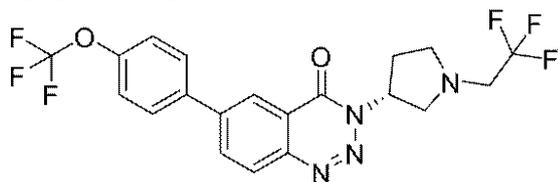
【1216】

(R)-3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-82) 50

シ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物II-82)

【 1 2 1 7 】

【 化 3 4 7 】



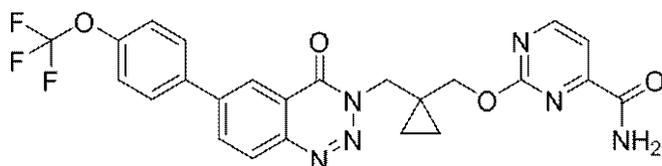
【 1 2 1 8 】

2-((1-((4-オキシ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド(化合物I-94)

10

【 1 2 1 9 】

【 化 3 4 8 】



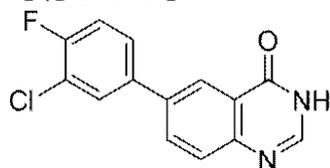
【 1 2 2 0 】

20

6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-1)

【 1 2 2 1 】

【 化 3 4 9 】



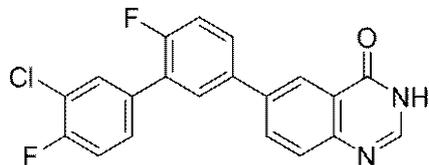
【 1 2 2 2 】

6-(3'-クロロ-4',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-2)

30

【 1 2 2 3 】

【 化 3 5 0 】



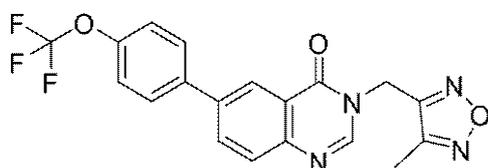
【 1 2 2 4 】

3-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-3)

40

【 1 2 2 5 】

【 化 3 5 1 】



【 1 2 2 6 】

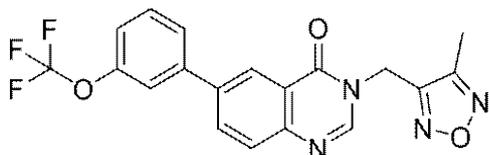
3-((4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-4)

50

フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-4)

【1227】

【化352】

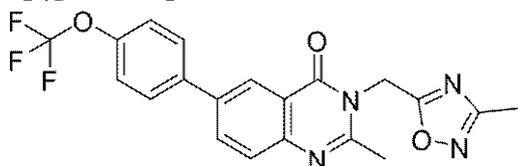


【1228】

2-メチル-3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-5)

【1229】

【化353】

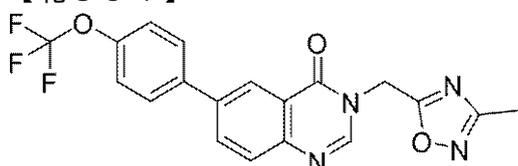


【1230】

3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-6)

【1231】

【化354】

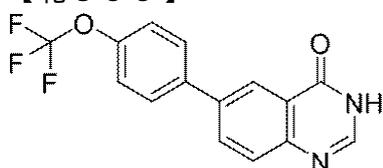


【1232】

6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-7)

【1233】

【化355】

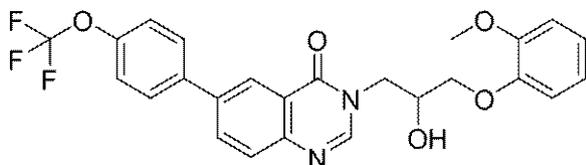


【1234】

3-(2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)プロピル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-8)

【1235】

【化356】



【1236】

3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-9)

【1237】

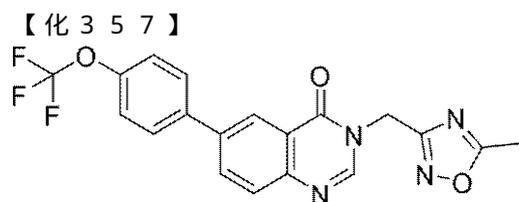
10

20

30

40

50



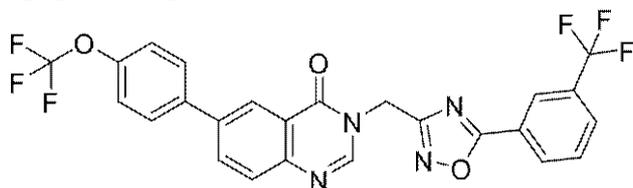
【 1 2 3 8 】

6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-((5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物IV-10)

【 1 2 3 9 】

10

【化 3 5 8】



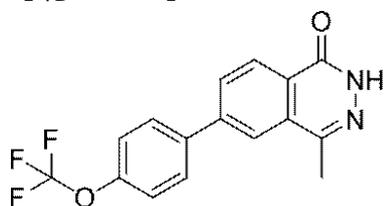
【 1 2 4 0 】

4-メチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物VI-1)

【 1 2 4 1 】

【化 3 5 9】

20



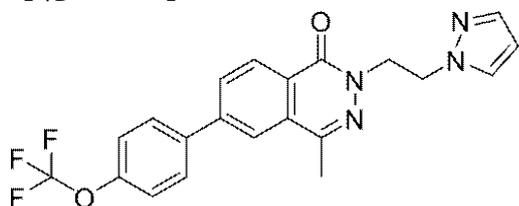
【 1 2 4 2 】

2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-4-メチル-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン(化合物VI-2)

【 1 2 4 3 】

30

【化 3 6 0】



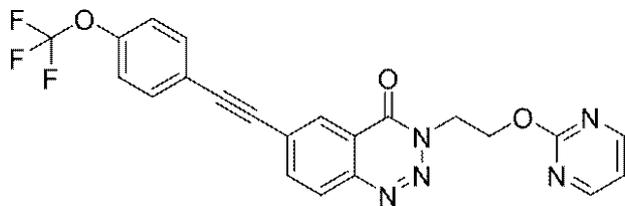
【 1 2 4 4 】

3-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)-6-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン-4(3H)-オン(化合物VII-1)

【 1 2 4 5 】

40

【化 3 6 1】



【 1 2 4 6 】

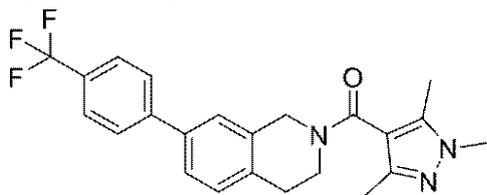
(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1,3,5

50

-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン(化合物IX-26)

【 1 2 4 7 】

【化 3 6 2 】

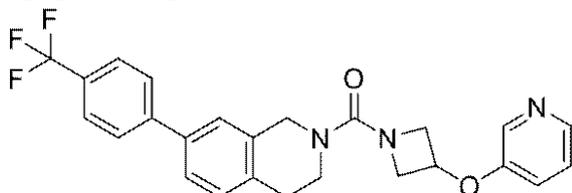


【 1 2 4 8 】

(3-(ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-93) 10

【 1 2 4 9 】

【化 3 6 3 】

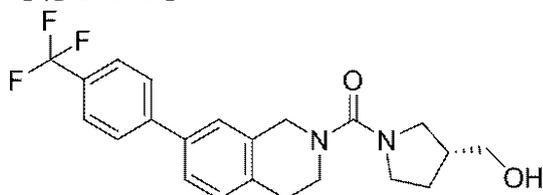


【 1 2 5 0 】

(R)-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(化合物IX-101) 20

【 1 2 5 1 】

【化 3 6 4 】



【 1 2 5 2 】

(実施例246)

以下の成分を含有する硬ゼラチンカプセルを調製する:

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上記成分を混合し、そして硬ゼラチンカプセルに充填する。

【 1 2 5 3 】

(実施例247)

錠剤処方物を、以下の成分を使用して調製する:

成分	量 (mg/錠剤)
活性成分	25.0
セルロース(微結晶性)	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

これらの成分をブレンドし、そして圧縮して錠剤を形成する。

【 1 2 5 4 】

(実施例248)

30

40

50

以下の成分を含有する乾燥粉末吸入器処方物を調製する：

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

活性成分をラクトースと混合し、そしてこの混合物を乾燥粉末吸入器具に添加する。

【 1 2 5 5 】

(実施例249)

各々が30mgの活性成分を含有する錠剤を、以下のように調製する：

成分	量 (mg/錠剤)	
活性成分	30.0 mg	10
デンプン	45.0 mg	
微結晶性セルロース	35.0 mg	
ポリビニルピロリドン (滅菌水中10%の溶液として)	4.0 mg	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg	
滑石	1.0 mg	
合計	120mg。	20

【 1 2 5 6 】

活性成分、デンプンおよびセルロースを、No.20メッシュU.S.シープに通し、そして徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末と混合し、次いでこれを、16メッシュU.S.シープに通す。このように生成した顆粒を50 ~ 60 で乾燥させ、そして16メッシュU.S.シープに通す。No.30メッシュU.S.シープに予め通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、炭酸マグネシウム、および滑石を、次いでこの顆粒に添加し、これを混合後、打錠機で圧縮して各々が120mgの重量の錠剤を得る。

【 1 2 5 7 】

(実施例250)

各々が25mgの活性成分を含む坐剤を以下のように作製する：

成分	量	
活性成分	25mg	30
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mgになるまで。	

【 1 2 5 8 】

活性成分をNo. 60メッシュU.S.シープに通し、そして必要最小量の熱を使用して予め融解させた飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。次いで、この混合物を公称2.0gの用量の坐剤型に注ぎ、そして冷却する。

【 1 2 5 9 】

(実施例251)

各々が5.0mLの用量あたり50mgの活性成分を含む坐剤を、以下のように作製する：

成分	量	
活性成分	50.0 mg	40
キサントガム	4.0 mg	
カルボキシメチルセルロースナトリウム(11%)		
微結晶性セルロース(89%)	50.0 mg	
スクロース	1.75 g	
安息香酸ナトリウム	10.0 mg	
矯味矯臭剤および着色剤	q.v.	
精製水	5.0mLになるまで。	

【 1 2 6 0 】

活性成分、スクロースおよびキサントガムをブレンドし、No. 10メッシュU.S.シー

50

ブに通し、次いで予め作製した微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの水中の溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、矯味矯臭剤、および着色剤をいくらかの水で希釈し、そして攪拌しながら添加する。次いで、十分な水を添加して、必要な体積を生成する。

【 1 2 6 1 】

(実施例252)

皮下処方物を以下のように調製し得る：

成分	量	
活性成分	5.0 mg	
トウモロコシ油	1.0 mL。	10

【 1 2 6 2 】

(実施例253)

以下の組成を有する注射可能な調製物を調製する：

成分	量	
活性成分	2.0mg/ml	
マンニトール, USP	50mg/ml	
グルコン酸, USP	q. s. (pH5-6)	
水(蒸留、滅菌)	1.0ml になるために十分な量	
窒素ガス, NF	q. s.。	20

【 1 2 6 3 】

(実施例254)

以下の組成を有する局所調製物を調製する：

成分	グラム数	
活性成分	0.2-10	
Span 60	2.0	
Tween 60	2.0	
鉱油	5.0	
ペトロラタム	0.10	
メチルパラベン	0.15	
プロピルパラベン	0.05	30
BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01	
水	100 になるために十分な量。	

【 1 2 6 4 】

水以外の上記成分の全てを合わせ、そして攪拌しながら60 まで加熱する。次いで、十分な量の水を60 で激しく攪拌しながら添加して、これらの成分を乳化させ、次いで100g になるために十分な量の水を添加する。

【 1 2 6 5 】

(実施例255)

徐放組成物

成分	重量%範囲	
活性成分	50-95	40
微結晶性セルロース(充填剤)	1-35	
メタクリル酸コポリマー	1-35	
水酸化ナトリウム	0.1-1.0	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5-5.0	
ステアリン酸マグネシウム	0.5-5.0。	

【 1 2 6 6 】

本開示の徐放処方物を、以下のように調製する。化合物およびpH依存性結合剤および任意の賦形剤を、よく混合する(乾式ブレンド)。次いで、この乾式ブレンドした混合物を、強塩基の水溶液の存在下(ブレンドした粉末中に噴霧する)で顆粒化する。この顆粒を乾

燥させ、篩い分けし、任意の滑沢剤(例えば、滑石または炭酸マグネシウム)と混合し、そして圧縮して錠剤にする。好ましい強塩基の水溶液は、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり、好ましくは水酸化ナトリウム)の、水中の溶液である(必要に応じて、25%までの水混和性溶媒(例えば、低級アルコール)を含有する)。得られた錠剤を、識別のため、味をマスクする目的、および塩化の容易さを改善するために、任意のフィルム形成剤でコーティングし得る。このフィルム形成剤は代表的に、錠剤の重量の約1%~10%、または2%~4%の範囲の量で存在する。適切なフィルム形成剤は当該分野において周知であり、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロース、および陽イオン性メタクリレートコポリマー(メタクリル酸ジメチルアミノエチル/メチル-ブチルメタクリレートコポリマー-Eudragit(登録商標)E-Roehm.Pharma)などが挙げられる。これらのフィルム形成剤は、着色剤、可塑剤、および他の補助成分を必要に応じて含有し得る。

10

【1267】

好ましくは、圧縮された錠剤は、8Kpの圧縮に耐えるために十分な硬度を有する。錠剤のサイズは、その錠剤中の化合物の量に主として依存する。これらの錠剤は、300mg~1100mgの化合物遊離塩基を含む。好ましくは、これらの錠剤は、400mg~600mg、650mg~850mg、および900mg~1100mgの範囲の化合物遊離塩基の量を含む。

【1268】

溶解速度に影響を与える目的で、化合物含有粉末が湿式混合される時間が制御される。好ましくは、全粉末混合時間(すなわち、粉末が水酸化ナトリウム溶液に曝露される時間)は、1分間~10分間の範囲であり、そして好ましくは、2分間~5分間の範囲である。顆粒化後、これらの粒子は、顆粒化機から除去され、そして約60 での乾燥のために、流動床乾燥機に入れられる。

20

【1269】

(実施例256)

以下の実施例では、本明細書中に記載される方法および当該分野で周知の方法を用いて活性試験を行う。

【1270】

(ナトリウム電流スクリーニングアッセイ)

遅延ナトリウム電流(Late INa)アッセイおよびピークナトリウム電流(Peak INa)アッセイを、自動電気生理学的プラットフォーム、QPatch 16X(Sophion Bioscience, Copenhagen, Denmark)にて実施する。このプラットフォームは、ホールセルパッチクランプ技術を使用して一度に16細胞までの細胞膜を通る電流を測定する。このアッセイは、Millipore(Billerica, MA)から購入した、野生型ヒト心臓ナトリウムチャネルhNa_v1.5を異種性に発現するHEK293(ヒト胚性腎臓)細胞株を使用する。サブユニットは、Naチャネルサブユニットと共発現しなかった。細胞を、標準的な組織培養手順で維持し、培養培地中400 μg/mlのGeneticinとともに安定なチャネルの発現を維持する。QPatch上で使用するために単離した細胞を、Detachin 1X(Genlantis, San Diego, USA)中で5分間インキュベートし(37 にて)、細胞の80~90%が、単細胞であり、細胞塊の一部とならないことを確実にする。実験は、23~25 で実施する。

30

40

【1271】

Late INaアッセイおよびPeak INaアッセイの両方について、直列抵抗補整を100%に設定し、直列抵抗およびホールセル補整を自動的に実施する。電流は、25kHzにおいてデジタル化し、そしてLate INaアッセイおよびPeak INaアッセイについてそれぞれ、12kHzおよび10kHzのローパスフィルターを通す。開口ナトリウムチャネルを通る電流を自動的に記録して、Sophion Bioscience Oracleデータベース(Sophion Bioscience, Copenhagen, Denmark)に保存する。分析は、QPatchアッセイおよびデータベースソフトウェアを用いて実施し、データをExcel(登録商標)内に集める。

【1272】

化合物のストックは、Gilead Sample Bankによって慣例的に、プラスチックバイアル

50

内に、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中10mMに作成する。化合物がDMSO中に可溶性でない一部の場合において、ストックは、100%エタノール中に作成する。ストックは必要に応じて超音波処理する。遅延INaをスクリーニングするための細胞外溶液は、以下：140mM NaCl、4mM KCl、1.8mM CaCl₂、0.75mM MgCl₂および5mM HEPESから構成され、pHはNaOHを用いて7.4に調整する。Late INaアッセイおよびPeak INaアッセイの両方について、細胞内部を灌流させるために使用する細胞内溶液は、以下：120mM CsF、20mM CsCl、5mM EGTA、5mM HEPESを含み、pHはCsOHを用いて7.4に調整する。化合物を、ガラスパイアル内で細胞外溶液中1 μMに希釈し、次いで、機械により細胞に添加する前に、ガラスウェルプレートへと移す。Late INaアッセイおよびPeak INaアッセイの各実験の終わりに、ベースラインの電流を測定するために使用する0Na細胞外溶液は、以下：140mM N-メチル-D-グルカミン；4mM KCl；1.8mM CaCl₂；0.75mM MgCl₂；5mM HEPESを含み、pHはHClを用いて7.4に調整した。

【1273】

(Late INaスクリーニングアッセイ)

Late INaアッセイについて、細胞膜を-120mVの保持電位から250ミリ秒 (ms) かけて-20mVまで減極することによって、10秒毎に (0.1Hz) ナトリウムチャンネルを活性化させる。-20mV電圧工程に応答して、代表的なhNa_v1.5 ナトリウム電流は、ピーク負電流に対して急速に活性化し、次いで、3~4ms以内にほぼ完全に不活性化する。

【1274】

全ての化合物を試験して、遅延ナトリウム電流のブロックにおけるその活性を決定した。Na電流を記録しながら、細胞外溶液に10 μMのTefluthrin (ピレスロイド) を添加することによって遅延INa電流を生成させた。自動スクリーニング法を使用して観察された遅延I_{Na}のブロックを確認するために、第二の遅延I_{Na}増強剤(ATX-II)および手動パッチクランプ法を使用した。ATX-IIおよびTefluthrinは、異なる重ならない結合部位を占め、そして異なる方法でNa⁺チャンネル機能を改変して、遅延I_{Na}を増大させる。現在までに試験された全ての化合物は、いずれかの遅延I_{Na}増強剤により引き起こされる増強した遅延I_{Na}を阻害することが見いだされている。スクリーニングの目的のために、遅延INaは、Naチャンネルを活性化させるための-20mVまでの段階の後の、225msと250msの間の平均電流として定義される。ホールセル記録構成を確立した後、Na電流の遅延成分が安定な値に到達するように、遅延INa活性化因子を16~17分の期間にわたって各ウェルに4回添加する。次いで、遅延INa活性化因子の存在下で、7または8分のクールの間3回の添加で、(代表的には1 μMの) 化合物を添加した。測定は、3回目の化合物の添加に対する曝露の終わりに行い、そして、値を、0Na-ECFの2回の添加後に全てのNa⁺が細胞外溶液から除去されるとき電流レベルに対して正規化した。結果は、遅延INaのブロックの割合として報告した。10 μMのTefluthrinで活性化される遅延INaを用いて上に開示されたアッセイで試験される場合、実施例10化合物II-3は、遅延ナトリウム電流を53%阻害した(すなわち低下させた)(さらなる化合物データについては表1を参照のこと)。

【1275】

(Peak INaスクリーニングアッセイ)

化合物をまた、いくつかの他のアッセイにおいて、ピークINaに対するその効果を含む、その効果についても評価した。試験化合物が遅延I_{Na}およびピークI_{Na}を低下させる反作用間の良好な分離は、ピークI_{Na}を低下させるという望ましくない効果(これは、心臓における電氣的興奮の伝達の遅延またはブロックをもたらす)からの、遅延I_{Na}により誘導される電氣的および機械的機能不全を減少させるという、所望の効果の分離を可能にするために有利である。式Iの化合物は、ピークINaの有意なブロックを回避することが想定される。本明細書において使用される細胞におけるピークINaは非常に大きく、記録にアーチファクトを導入し得るので、浴中のNa⁺の濃度を20mMまで減らし得、溶液の浸透圧モル濃度およびイオン強度を維持するために、除去されたNa⁺を補うために不透過性のカチオンを添加し得る(溶液の詳細については下記を参照)。ピークINaの分析は一般に、試験化合物によるピーク電流のブロック%を決定する前に、ランダウンのための補正を必

10

20

30

40

50

要とする。

【1276】

遅延 I_{Na} のブロックに高度に選択的であるが、ピーク I_{Na} をブロックしない化合物を同定する目的で、低刺激周波数および高刺激周波数の両方におけるピーク I_{Na} に対する化合物の効果の評価を可能にするために、別のPeak I_{Na} スクリーニングアッセイを開発した。0.1Hzの低刺激周波数を用いて、チャンネルが時間の大部分を静止（閉鎖）状態で過ごすときの化合物の効果を決出し、持続性ブロック（Tonic Block）（TB）に関する情報を提供した。より高い刺激周波数（3Hz）を用いて、チャンネルがより多くの時間を活性化状態と不活性化状態で過ごすときのチャンネルのブロックを測定し、使用依存性ブロック（Use-Dependent Block）（UDB）の測定値を提供した。使用依存性ブロックとは、チャンネル活性化の周波数の増大に伴うブロックの蓄積をいう。本発明の化合物による心臓ピーク I_{Na} のブロックは、刺激の周波数の0.1Hzから1-5Hz（正常な心臓において、または心臓拍中のいずれかに遭遇する周波数）への増大とともに増大する。従って、本発明の化合物によるピーク I_{Na} の低下は、正常な心拍数においてよりも、高い心拍数（例えば、頻拍性型不整脈中の心拍数）において、より大きいと予測される。その結果、本発明の化合物は、遅延 I_{Na} 、ならびに心筋層における異常な電気活性および電気伝達（すなわち、特に虚血中の不整脈）に起因する、 Na^+ 過負荷および Ca^{2+} 過負荷を低下させ得る。

【1277】

基準化合物が、実験条件下で小さいが検出可能な効果を有するように、-100mVの保持電位と3Hzの刺激周波数を選択し、新規化合物の基準化合物との直接比較を可能にした。ピーク I_{Na} をスクリーニングするための細胞外溶液は、以下：20mM NaCl、120mM N-メチル-D グルカミン、4mM KCl、1.8mM $CaCl_2$ 、0.75mM $MgCl_2$ および5mM HEPESから構成され、pHはHClを用いて7.4に調整する。Late I_{Na} アッセイおよびPeak I_{Na} アッセイの両方について、Peak I_{Na} アッセイのために使用する細胞内溶液は、Late I_{Na} アッセイについて概説されたものと同じである（上記を参照のこと）。

【1278】

このピーク I_{Na} アッセイについて、細胞膜を-100mVの保持電位から20msかけて0mVまで減極することによって、 Na^+ チャンネルを活性化させた。ホールセル記録構成を確立した後、記録をモニターし得、記録が安定化した程度を評価し得るように、チャンネルを7分間にわたり低周波数刺激（0.1Hz）で刺激して開口させた。この安定化期間の後、刺激周波数を2分間で3Hzまで増加させ、次いで、0.1Hzに戻す。3Hzの刺激は、化合物の非存在下でもピーク電流における小さな減少を引き起こすので、化合物が存在する場合の3Hz刺激からの結果を補正するために、各細胞について、化合物が存在しない場合のこの内部コントロールを使用した。コントロール条件下での3Hz刺激の後、化合物を添加する前に、細胞を200秒間回復させる。0.1Hzでチャンネルを刺激して開口させ、TBの進行をモニターしながら、1 μ Mまたは3 μ M（1 μ Mにおける遅延 I_{Na} のブロックの%に依存する）で試験された試験化合物を60秒間隔で3回添加した。3回目の化合物の添加後、3Hz刺激の2回目の期間を開始する前に、平衡状態にするために320秒間の待機期間を課した。3Hz刺激の2回目の期間の前にTBを測定した。TBおよびUDBの両方をピーク I_{Na} についてのランダウン補正を組み込むことによって分析し、そして、UDBは、化合物の非存在下でのピーク I_{Na} に対する刺激プロトコルの小さな使用依存性効果を補正することによって計算した。実施例10の化合物II-3は、19%のピーク I_{Na} のTBおよび10%のUDBを示した。（両方、1 μ Mで測定した）。このことは、化合物II-3がピーク I_{Na} と比較して遅延 I_{Na} をブロックするという選択性を実証し、そして化合物II-3が、遅延 I_{Na} を選択的にブロックする濃度において、心臓を通しての伝達（これは、ピーク I_{Na} により駆動される）に対して最少の影響を示すか、または影響を示さないはずであることを示唆する（さらなる化合物データについて表1を参照のこと）。

【1279】

（hERGスクリーニングアッセイ）

化合物をまた、これらがhERG K^+ チャンネルをブロックする効果について試験した。化合物が（より強力に）遅延 I_{Na} および（さほど強くなく）hERGを阻害するための IC_{50} 値の、少な

10

20

30

40

50

くとも3倍～5倍の分離、好ましくは10倍の分離は、化合物が、遅延 I_{Na} を低下させるために必要とされる濃度において、QT延長および/または催不整脈作用 (proarrhythmic effects)を引き起こさないようであることを示す。

【 1 2 8 0 】

化合物を、AVIVA Biosciences(San Deigo,CA,USA)において、hERGカリウムチャネルのブロックにおけるその活性を試験するためにスクリーニングした。hERGチャネルを、CH0(チャイニーズハムスター卵巣)細胞株において異種性に発現させた。細胞を、標準的な組織培養手順で維持し、培養培地中500 μ g/mlのG418とともに安定なチャネルの発現を維持した。Accumax(Innovative Cell Technologies, San Diego, CA)を用いたPatch Xpress 7000A自動化パッチクランプでの試験のために細胞を回収し、単細胞を単離した。

10

【 1 2 8 1 】

電気生理学的記録のために以下の溶液を使用した。外部溶液は以下を含んだ：2mM $CaCl_2$ ；2mM $MgCl_2$ ；4mM KCl；150mM NaCl；10mM グルコース；10mM HEPES(1M NaOHによりpH7.4；浸透圧モル濃度、約310mOsm)。内部溶液は以下を含んだ：140mM KCl、10mM $MgCl_2$ 、6mM EGTA、5mM HEPES、5mM ATP(KOHでpHを7.25に調整)；浸透圧モル濃度、約295mOsm。

【 1 2 8 2 】

hERGチャネルは、電圧を最初に-80mVの保持電位から-50mVまで300msにわたり段階的に上げ、次いで5秒間にわたり+20mVに段階的に上げると活性化した。+20mVでチャネルは開口し、次いで、大きく不活性化するので、電流は比較的小さい。+20mVから-50mVに戻すと、不活性化が急速に除去され、次いで、チャネルが閉じるので、hERG電流は一時的にかなり大きくなる。300ms間の-50mVまでの第一段階を、チャネル活性化後の-50mVまでの段階の間のピーク振幅を測定するためのベースラインとして使用した。-50mVにおけるピークテイル電流を、コントロール条件下と化合物添加後の両方に測定した。各細胞が、それ自体のコントロールとして働いた。

20

【 1 2 8 3 】

全ての化合物を、ガラスバイアル中10mM DMSOストックとして調製した。ストック溶液を、強いボルテックスと室温で約2分間の超音波処理によって混合した。試験には、化合物を、純粋DMSO内の中間の希釈段階を用いてガラスバイアル内で希釈し、次いで、外部溶液中の作業濃度までさらに希釈した。希釈物を、使用前に20分以内に調製した。

30

【 1 2 8 4 】

電気生理学的記録のために、ホールセル構成を達成した後、細胞を90秒にわたってモニターして安定性を評価し、外部溶液で66秒間洗浄した。次いで、12秒おきに、全ての手順の全体にわたって、細胞に対して上記の電圧プロトコルを適用した。安定な記録パラメータを持ち、特定の健康状態基準を満たす細胞についてのみ、化合物添加手順に入ることを許可した。

【 1 2 8 5 】

0.1% DMSO(ビヒクル)を含有する外部溶液をまず細胞に適用してコントロールピーク電流振幅を確立した。3～5分間かけて電流を安定させた後、1 μ M、次いで10 μ Mの試験化合物を適用した。各化合物濃度を4回添加し、化合物の効果が定常状態に達するか、または、最大12分間まで、試験溶液中に細胞を維持した。試験化合物の添加後、ポジティブコントロール(1 μ M シサプリド)を添加し、実験が有効とみなされるためには、電流の>95%がブロックされなければならない。電流の回復が定常状態に達するまで外部溶液コンパートメント内のウォッシュアウトを実施した。データを、DataXpressソフトウェアならびにその関連するSQLサーバデータベースであるClampfit(Molecular Devices, Inc., Sunnyvale)およびOrigin 7(Originlab Corp.)を用いて分析した。上に開示されたアッセイにおいて試験すると、実施例10の化合物II-3は、hERGカリウムチャネルの活性を、1 μ Mにおいて15.5%、そして10 μ Mにおいて24.5%阻害した(すなわち低下させた)(さらなる

40

50

化合物データについて表2を参照のこと)。

【 1 2 8 6 】

化合物を、上記アッセイ方法を使用して試験した。列挙した化合物を、Late INaアッセイおよびPeak INaアッセイにおいては1 μ Mの濃度(および必要であれば他の濃度)、ならびにhERGチャネルアッセイについては1 μ Mおよび10 μ Mの濃度で試験することによって、データを得る。

【 1 2 8 7 】

(ミクロソーム安定性アッセイ)

ミクロソーム安定性アッセイを、一般に以下のようにプログラムする。

【 1 2 8 8 】

形式:二連のセットの3の異なる種において15の化合物(および1のコントロール(ペラバミル))

一般条件:

基質:3 μ M

タンパク質濃度:0.5mg/mL(イヌ、ラット、およびヒトの肝ミクロソームについて)

補因子:1X NADPH-再生系

時点:2分、12分、25分、45分、および65分

反応組成物(各インキュベーションウェル中):

5 μ Lの化合物(150 μ Mのストック溶液,25:75のDMSO:H2O)

25 μ LのNRS溶液

6.25 μ Lの20mg/mL肝ミクロソーム

213.75 μ Lの100mM KPO₄,pH 7.4

250 μ Lの総体積。

【 1 2 8 9 】

TECANプログラム:Microsomal_Stability;Microsome_S9_Standard。

【 1 2 9 0 】

サンプル調製:各時点で25 μ Lを、225 μ Lのクエンチ溶液(50%のMeOH、25%のACN、25%のH₂O、および50nMの試験化合物)を含むプレートに添加する。プレートをボルテックスした後、30分間遠心分離する。

【 1 2 9 1 】

設定のために使用する「理想」数:

化合物プレート:6 μ Lの10mMストックをDMSOに入れ、そして394 μ Lの25:75のDMSO:H₂Oで希釈して、150 μ Mのストック溶液を作製する。トールプレート(tall plate)を使用し、そして標準作成プログラムのために、さらに300 μ Lの25:75のDMSO:H₂Oを第三のカラムに添加する。使用前に十分に振盪する。このプレートを「coolstack 1」に入れる。

【 1 2 9 2 】

TECANの背後の水差しを満たし、次いでTECANおよび付随する冷却システムをオンにする。「Flush」維持プログラムによって実行し、そしてシステムを開始させる。

【 1 2 9 3 】

標準プレート:1つのトラフをバッファーで満たしてトラフ3に入れる。1つのトラフを70%のMeOHで満たしてトラフ2に入れる。1つのトラフをQuenchで満たしてトラフ1に入れる。1つのトールプレートに「Standards」とのラベルを付け、そして位置1に入れる。「化合物プレート」を位置2に入れる。「Microsome_S9_Standrds」プログラムを実行する。

【 1 2 9 4 】

標準プログラムが完了した後に、5つの時点のそれぞれについてのトールプレートに5つのラベルを付け、そしてこれらのトールプレートをTECANカウンタートップ上の正しい位置に入れる。3つの「Quench」トラフを満杯の90%までクエンチ溶液(TECANの反対側の冷蔵庫内にある)で満たし、そしてこれらのトラフを位置1、2、および3に入れる。「Microsomal_Stability」プログラムをこのクエンチ部分を通して実行する(ステップ1~52)。

10

20

30

40

50

【 1 2 9 5 】

このプログラムのクエンチ充填部分の実行中に、マイクロソームおよび補因子を調製する。

【 1 2 9 6 】

マイクロソーム溶液:400 μ Lの20mg/mLのマイクロソームを取り、そして13,680 μ Lの100mMのKPO4緩衝液に添加する。8チャンネルを使用して、650 μ Lのこの溶液をショートプレート (short plate) 上の指定された2つのカラムに添加する。その順序は、イヌマイクロソームがカラム1および2、ラットマイクロソームがカラム3および4、そしてヒトマイクロソームがカラム5および6であるべきである。使用前に氷上で維持する。このプレートを、TECANカウンタートップ上のインキュベーター1に入れる。

10

【 1 2 9 7 】

補因子溶液:3000 μ Lの溶液A、600 μ Lの溶液Bおよび2400 μ Lの100mMのKPO4緩衝液を、15 mLのチューブ/10mLのガラスバイアル中で混合し、そして溶液を「補因子」トラフに注ぎ、そして位置3に入れる。

【 1 2 9 8 】

クエンチトラフを除き、そして補因子トラフを「位置3」に入れる。別のトラフをまた、70:30のMeOH:H₂O洗浄混合液で満たし、そして「位置2」に入れる。元の化合物プレートを「coolstack 1」に入れる。96ウェルのCostarアッセイブロックをTeShakeに載せる。一旦、全てが正しく設定されたら、Microsomal_Stabilityスクリプトの残りの部分に従う(ステップ53~312)。

20

【 1 2 9 9 】

アッセイの結果は、試験した化合物が、例えば、遅延ナトリウム電流を阻害する(または減少させる)ことによって、遅延ナトリウム電流の調節因子としての活性を示すことを示唆する。1 μ M濃度において、遅延I_{Na}を少なくとも15%阻害する化合物についてのデータを以下の表1に示す。

【 1 3 0 0 】

【表 1 - 1】

表 1: Late I_{Na} アッセイ結果

番号	Late I _{Na} 1 μ M	ピーク TB 1 μ M	ピーク UDB 1 μ M	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
II-3	53	19	10	249	303	336
II-4	41	9	4	135	61	270
II-6	43			144	123	164
II-7	75			10	4	10
II-10	21					
II-12	21					
II-13	67			25	36	149
II-14	68	7	1	375	284	236

30

40

【 1 3 0 1 】

【表 1 - 2】

番号	Late I _{Na} 1μM	ピーク TB 1μM	ピーク UDB 1μM	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
II-15	71			19	23	33
II-16	76			102	31	74
II-17	61	11	7	24	50	101
II-18	66	15	13	49	74	130
II-21	70					
II-22	21					
II-23	23					
II-24	60	19	24	324	219	>395
II-25	50	9	2	298	117	363
II-26	47	14	5	80	67	382
II-28	19					
II-29	52	44	67	27	99	51
II-32	64	16	21	237	36	392
II-33	26					
II-34	48	27	34	2	2	2
II-36	43	7	8	108	124	157
II-38	33			298	68	>395
II-39	16					
II-40	48	15	29	2	2	2
II-41	25			16	80	28
II-42	23					
II-44	47	10	4	97	283	167
II-47	44	6	4	71	24	339
II-50	30			49	159	165

10

20

30

40

【表 1 - 3】

番号	Late I _{Na} 1μM	ピーク TB 1μM	ピーク UDB 1μM	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
II-51	35			197	93	>395
II-52	32			118	76	319
II-53	29			>395	646	>395
II-54	52	5	8	176	28	329
II-55	58	7	3	2	2	14
II-56	22					
II-57	38			2	4	2
II-58	25					
II-59	22					
II-60	32			>395	356	362
II-63	46	23	50	31	36	34
II-64	43	3	9	16	7	11
II-65	19					
II-66	39			181	>395	>395
II-67	47	12	7	>395	270	>395
II-71	25			94	78	75
II-72	31			8	6	11
II-73	45	6	1	29	5	16
II-75	53	11	7	75	85	371
II-79	54					
II-80	42	8	7	34	85	49
II-84	34			51	98	107
II-95	36			121	169	280
II-96	51	10	5	34	81	84

10

20

30

40

【 1 3 0 3 】

【表 1 - 4】

番号	Late I _{Na} 1μM	ピーク TB 1μM	ピーク UDB 1μM	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
II-97	54	12	7	24	63	206
II-98	41			16	34	31
II-99	47	9	0	42	62	128
II-100	50	15	2	35	76	52
III-2	40			222	68	333
III-3	42			104	122	>395
III-5	44			56	66	30
III-6	18					
III-8	19					
III-9	57	15	15	81	27	100
III-10	33			18	18	41
III-11	30					
III-12	21					
III-14	39			55	77	251
III-17	49			22	28	34
III-18	37			20	23	25
III-19	56	14	19	72	129	130
III-20	28			54	61	41
III-22	35			86	191	252
III-23	51	6	12	42	209	254
III-24	28			9	18	13
III-25	16					
III-26	26					

10

20

30

40

【表 1 - 5】

番号	Late I _{Na} 1μM	ピーク TB 1μM	ピーク UDB 1μM	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
III-27	52	15	15	43	83	268
III-28	75			103	51	170
III-29	58	10	9	26	18	19
III-30	56	11	12	70	167	205
III-31	27					
III-32	53	18	23	12	16	20
III-34	32			41	46	50
III-35	38			296	85	>395
III-36	39			32	31	46
III-37	50	7	4	96	37	157
III-38	52	9	11	24	31	54
III-39	47	7	0	30	14	44
III-40	51	4	2	62	56	152
III-41	24					
IV-3	37			219	54	366
IV-6	49	12	7	190	158	280
IV-9	42			243	356	>395
V-2	17					
V-11	22					
V-12	26			11	5	9
VII-1	55	7	1	44	114	>395
VIII-1	52	35	26	211	210	125
VIII-3	58	21	12	227	164	285

【 1 3 0 5 】

10

20

30

40

【表 1 - 6】

番号	Late I _{Na} 1μM	ピーク TB 1μM	ピーク UDB 1μM	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
VIII-7	22			152	392	221
VIII-13	20					
VIII-18	54					
VIII-19	61					
VIII-20	62					
VIII-21	58					
VIII-22	45					
VIII-23	48					
IX-1	32			150	157	>395
IX-2	40			106	88	65
IX-3	29			355	320	304
IX-4	20					
IX-5	20					
IX-6	62	28	37	272	313	54
IX-7	46	12	17	>395	>395	>395
IX-11	44	17	22	348	332	145
IX-17	39			302	>395	257
IX-22	29					
IX-23	27					
IX-24	19					
IX-25	57	28	33	170	97	320
IX-26	15					
IX-27	18					
IX-28	24					

10

20

30

40

【表 1 - 7】

番号	Late I _{Na} 1μM	ピーク TB 1μM	ピーク UDB 1μM	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
IX-29	45	10	12	48	138	33
IX-30	20					
IX-31	25					
IX-32	29					
IX-33	21					
IX-34	16					
IX-36	20					
IX-39	30			281	256	>395
IX-41	27					
IX-42	25					
IX-44	27					
IX-48	31			37	149	80
IX-50	29			9	96	61
IX-52	26					
IX-53	33			28	93	198
IX-56	28					
IX-57	44	10	6	132	245	159
IX-59	17					
IX-77	22					
IX-80	40			7	197	170
IX-88	25					
IX-89	33			192	177	125
IX-90	27					
IX-91	16					

10

20

30

40

【 1 3 0 7 】

【表 1 - 8】

番号	Late I _{Na} 1μM	ピーク TB 1μM	ピーク UDB 1μM	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
IX-92	17					
IX-93	15					
IX-94	33					
IX-95	25					
IX-98	27					
IX-101	15					
IX-102	27					
IX-104	20					
IX-105	43	6	3	14	74	35
IX-106	21					
IX-107	24					
IX-108	30			302	370	245
IX-111	27					
IX-112	18					
IX-113	17					
IX-114	20					
IX-116	29					
IX-119	15					
IX-122	36					
IX-123	17					
IX-124	40			106	88	65
X-1	47	14	22	58	107	74
X-2	55	14	17	137	164	142
X-3	67	31	35	45	137	36

10

20

30

40

【表 1 - 9】

番号	Late I _{Na} 1μM	ピーク TB 1μM	ピーク UDB 1μM	MS ラット THalf	MS イヌ THalf	MS ヒト THalf
X-4	52	27	25	122	126	103
X-5	57	12	35	57	55	48
X-6	69	35	32	46	120	38
X-9	67	39	31	47	75	70

上記表に示すアッセイ結果は、試験した化合物が、例えば、遅延ナトリウム電流を阻害する（または減少させる）ことによって、遅延ナトリウム電流の調節因子としての活性を示したことを示唆する。

【 1 3 0 9 】

一部の実施形態において、式Iの化合物の効果は、遅延ナトリウム電流に特異的であり、一種以上の他のイオンチャンネルに関しては、活性をほとんど、または、まったく示さない。したがって、一部の実施形態では、遅延ナトリウム電流を減少させる活性を持つ化合物はまた、ピークナトリウム電流に関しても、活性をほとんど、または、まったく示さないであろう。特定の実施形態において、遅延ナトリウム電流を減少させる活性を持つ化合物はまた、hERGカリウムチャンネルに関しても、活性をほとんど、または、まったく示さないであろう。

【 1 3 1 0 】

(L型Ca²⁺チャンネルアッセイ - Chan試験)

選択した化合物を、心臓L型Ca²⁺チャンネル（ヒトCACNA1C遺伝子によってコードされるhCav1.2、これは、ヒトCACNB2遺伝子によってコードされる 2サブユニット、および、CACNA2D1遺伝子によってコードされる 2 1と共発現される）のブロックについてスクリーニングした。Ca²⁺チャンネルを、CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞系統において異種性に発現させる。細胞を標準的な組織培養手順に従って維持し、安定なチャンネルの発現を、培養培地中で適切な選択用抗生物質を用いて維持する。細胞を、Hankの緩衝塩溶液で2回洗浄し、細胞をトリプシンで処理し、そして、培養培地中に細胞を再懸濁（20mL中4~6 × 10⁶細胞）させることによって、PatchXpress自動パッチクランプ（Model 7000A, Molecular Devices, Sunnyvale, CA）上での試験のために回収する。懸濁液中の細胞を、加湿した95%空気、5% CO₂雰囲気において、37 に設定した組織培養インキュベーター内で10分間回復させる。

【 1 3 1 1 】

電気生理学的記録には、以下の溶液を使用する。外部溶液は以下を含む（mM）：137 NaCl、4 KCl、1.8 CaCl₂、1 MgCl₂、10 グルコース、10 HEPES（NaOHによりpH 7.4）。内部溶液は以下を含む（mM）：130 アスパラギン酸Cs、5 MgCl₂、10 EGTA、4 ATP、0.5 GTP、10 HEPES、（N-メチル-D-グルカミンでpHを7.2に調整）。

【 1 3 1 2 】

ビヒクルを、5~10分の曝露間隔で、ナイーブな細胞に適用する（n 2、ここで、n=細胞数である）。各溶液の交換は、四連で実施する。各実験の終わりに、飽和濃度のニフェジピン（10 μM）を加えてhCav1.2電流をブロックする。漏洩電流は、全膜電流記録からデジタル的に差し引かれる。

【 1 3 1 3 】

試験化合物のストック溶液を、ジメチルスルホキシド（DMSO）を添加することによって

10

20

30

40

50

調製し、凍結保存する。各試験化合物のDMSOストックは、溶解を促進するために、周囲の室温にて少なくとも20分間超音波処理する (Model 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT)。試験化合物の濃度は、ストック溶液を、標準的な細胞外生理学的食塩水溶液 (上記参照) 中に希釈することによって毎日新たに調製する。化合物に加えるDMSOの最大パーセンテージは0.1%である。全ての試験化合物およびコントロールの溶液を、Patchpress上にローディングする前に、ガラスで内張りされた96ウェル化合物プレートに入れる。

【1314】

各試験化合物の2種類の濃度 (1 μ M、10 μ M) を、使い捨てのポリエチレンマイクロピペットチップによって五 (5) 分間隔でナイーブな細胞に適用する (n = 2、ここで、n = 細胞数/濃度である)。各試験化合物濃度を四連で細胞に加える。各試験化合物濃度に対する曝露の合計期間は5分間である。

10

【1315】

hCav1.2 (1C/2/2チャンネル) の開始時および定常状態のブロックを、-80mVの保持電位から10s間隔で試験パルスを減極させることからなる刺激電圧パターン (持続期間、200ms; 振幅、10mV) を用いて測定する。ピーク電流は、10mVまでの段階の間に測定する。

【1316】

(実施例257)

心臓遅延INaをブロックする本発明の化合物はまた、他のNa⁺チャンネルアイソフォーム (末梢神経系の疼痛線維 (pain fiber) における主要なNa⁺チャンネルアイソフォームであるNa_v1.7および1.8が挙げられる) のUDBを媒介し得る。これらのチャンネルをブロックする本発明の化合物はまた、神経障害性疼痛を低減させるために有用であり得る。

20

【1317】

特定の実施形態において、化合物は、一種以上の他のイオンチャンネルにおける活性と比較して、遅延ナトリウム電流調節活性について高い選択性を示すであろう。化合物の選択性は、上記のアッセイによって測定した場合の、化合物に起因した遅延ナトリウム電流の減少パーセンテージを決定することによって決定され得る。化合物に起因した、hERGカリウムチャンネルなどの一種の他のイオンチャンネル活性における減少パーセンテージは、上記のように決定される。選択性は、(遅延ナトリウム電流における減少パーセンテージ) と (一種の他のイオンチャンネル活性における減少パーセンテージ) の比をとることによって決定される。この点に関して活性を測定するために実施されるアッセイは、10 μ Mの濃度の (またはそれ未満の場合は、溶解度の上限の) 化合物を用いて、上記のとおり実施されるべきである。特定の実施形態において、開示の化合物の選択性は、遅延ナトリウム電流における減少パーセンテージ 対 ピークナトリウム電流、hERGカリウムチャンネル電流、のうちの1つの減少パーセンテージを比較した場合に、少なくとも5:1、例えば、少なくとも6:1、少なくとも7:1、少なくとも8:1、少なくとも9:1、少なくとも10:1、少なくとも12:1、少なくとも15:1、少なくとも20:1または少なくとも25:1であろう。選択性データは、上記実施例に与えられる値に基づいて、計算され得る。

30

【1318】

証拠は、疼痛の発病におけるフグ毒感受性Na_v1.7の役割を裏付ける。このアッセイでは、ホールセルパッチクランプ技術を使用して、HEK293細胞において発現されるhNa_v1.7 (hNa_v1.7+ 1サブユニット) ピークNa⁺電流 (I_{Na}) に対する本発明の化合物の効果を、以前に記載されたように試験する (Rajamaniら, 2009)。細胞を、10%の熱不活性化ウシ胎仔血清、1%のペニシリン-ストレプトマイシン、600 μ g/mLのgeneticin (Gibco-Invitrogen)、2 μ g/mLのblastocystin (Calbiochem, NJ, USA) を補充したMEM (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA) を使用して連続的に維持し、そして37 °Cで空气中5%のCO₂の雰囲気下でインキュベートする。hNav1.7 I_{Na}を記録するために、HEK293細胞の上面を、以下のもの (単位mM) を含む細胞外溶液で洗い流す: 140 NaCl、3KCl、10 HEPES、10グルコース、1 MgCl₂、1 CaCl₂、pH 7.4 (NaOHを用いる)。パッチピペットを、以下のもの (単位mM) を含む内部溶液で満たす

40

50

:140 CsF、10 NaCl、1 EGTA、10 HEPES、pH 7.3(CsOHを用いる)。

【1319】

ホールセル I_{Na} を、以前に記載されたように(Rajamaniら,2009)、Axopatch 200B増幅器(Molecular Devices,Sunnyvale,USA)を使用して記録する。信号を5kHzでフィルタリングし、そして20kHzでサンプリングする。パッチピペットを、ホウケイ酸ガラス(World Precision Instruments,Sarasota,USA)を使用して、マイクロピペット引き装置(Dagan Corporation,Minneapolis,USA)を使用して形成する。オフセット電位を0に合わせ、その後、このピペットをセルに取り付ける。電圧を液体注入電位について補正しない。全ての記録において、75%~80%の直列抵抗補償が達成されるので、約5mVの最大電圧誤差が生じ、そして漏洩電流をP/-4減算により相殺する。pCLAMP 10.0ソフトウェア(Molecular Devices)を使用して、電圧クランププロトコルを生成し、そしてデータを獲得する。細胞を、-100mVまたは-120mVの膜電位に維持し、そしてピペット溶液で5分間~7分間透析し、その後、電流を記録して、パッチ破壊後の最初の数分以内の Na^+ チャネル開口の時間依存シフトを回避する。全ての実験において、実験溶液の温度を、CL-100双極温度制御器(Warner Instruments,Hamden,USA)を使用して 20 ± 1 に維持する。

10

【1320】

Clampfit and Microcal Origin (MicroCal,Northampton,USA)ソフトウェアを使用してデータを分析する。

【1321】

(実施例258)

(材料および方法)

(ヒト $Na_v1.1$ cDNAの発現)

ヒト $Na_v1.1$ を用いる全ての実験を、記載されたとおりに実施する(Kahlig,2008)。簡単に述べると、hNav1.1の発現を、Qiagen Superfect試薬を用いた一過性のトランスフェクション(5.5 μ gのDNAを、 ρ_1 : ρ_2 について10:1:1のプラスミド質量比にてトランスフェクトする)によって達成する。ヒト ρ_1 および ρ_2 cDNAを、マーカー遺伝子DsRed(DsRed-IRES2-h ρ_1)またはEGFP(EGFP-IRES2-h ρ_2)を内部リボソーム進入部位(IRES)と共に含有するプラスミド内にクローニングする。

20

【1322】

(電気生理学)

以前に記載されたように(Kahlig,2008)、ホールセル電圧クランプ記録を用いて、WTおよび変異型の $Na_v1.1$ チャネルの生物物理学的特性を測定する。hNav1.1 I_{Na} を記録するために、HEK293細胞の上面を、以下のもの(単位mM)を含む溶液で洗い流す:145 NaCl、4 KCl、1.8 $CaCl_2$ 、1 $MgCl_2$ 、10 デキストロース、10 HEPES(7.35のpHおよび310 mOsmol/kgのモル浸透圧濃度を有する)。ピペット溶液は、以下のもの(単位mM)を含む:110 CsF、10 NaF、20 CsCl、2 EGTA、10 HEPES、7.35のpHを有し、300mOsmol/kgのモル浸透圧濃度を有する。電流測定前に、ホールセル構成の確立後10分間、細胞を安定化させる。直列抵抗は、コマンド電位が、マイクロ秒単位以内で電圧誤差<2mVに達することを保証するように90%補整する。漏洩電流は、オンラインP/4処理を用いて減算し、全ての電流は、5kHzにおいてローパスベッセルフィルター処理し、50kHzにおいてデジタル化する。

30

40

【1323】

使用依存性研究のために、細胞を、-120mVの保持電位から減極するパルス列(pulse train)(-10mV、5ms、300パルス、10Hzおよび25Hz)で刺激する。次いで、電流を、各頻度列(frequency train)における最初のパルスへの応答時に記録されたピーク電流に対して正規化する。持続性ブロック研究のために、ピーク電流および持続電流を、-10mVまでの200ms減極(0.2Hz)への応答時に評価し、その後、0.5 μ Mフグ毒(TTX)の存在下および非存在下で記録した電流のデジタル減算処理を行う。持続電流は、200ms工程の最後の10ms間に計算する。データ解析は、Clampfit 9.2(Axon Instruments,Union City,CA,U.S.A)、Excel 2002(Microsoft,Seattle,WA,U.S.A.)およびOriginPro 7.0

50

(OriginLab, Northampton, MA, U.S.A) ソフトウェアを用いて実施する。結果は、平均 ± SEMとして示す。

【 1 3 2 4 】

(インビトロ薬理学)

10mMの式Iの化合物のストック溶液を、0.1M HCl中またはDMSO中に調製する。バス溶液 (bath solution) 内で式Iの化合物の新しい希釈物を、実験日毎に調製し、必要に応じてpHを7.35に調整する。最終DMSO濃度を、全ての溶液において0.1%に維持した。クランプした細胞への灌流溶液の直接適用は、Perfusion Pencilシステム (Automate, Berkeley, CA) を用いて達成する。直接細胞灌流は、250ミクロンチップを用い、350 μL/分の流速にて重力によって駆動させる。このシステムは、灌流の流れの中でクランプした細胞を隔離し、1秒以内に完全な溶液交換を可能にする。クランプした細胞を継続的に灌流するが、これはホールセル構成を確立した直後に開始する。コントロール電流は、コントロール溶液の灌流中に測定する。適切であれば、濃度阻害曲線をHillの式： $I/I_{max}=1/[1+10^{(I \log IC_{50}-I) \times k}]$ (ここで、 IC_{50} は、半分の阻害を生じる濃度であり、 k はHillスロープ係数である) を用いてフィットさせる。

10

【 1 3 2 5 】

本開示の化合物を含有する溶液を、電流の記録の前に3分間灌流させ、平衡状態 (持続性) の薬物ブロックを可能にする。ピーク電流の持続性ブロックは、この定常状態条件から測定する。ピーク電流の使用依存性ブロックを、-120mVの保持電位からパルス数300のパルス列 (-10mV、5ms、300パルス、10Hz) の間に測定する。2回の連続パルス列刺激を平均して、各記録条件についての平均電流トレースを得る。

20

【 1 3 2 6 】

(インビボ薬理学)

頸静脈カテーテル挿入した雄性Sprague Dawleyラット (250~350g, Charles River Laboratories, Hollister, CA) を使用して、本開示の化合物の脳内浸透性をインビボで研究する。動物の使用は、Institutional Animal Care and Use Committee, Gilead Sciencesによる承認を受ける。各群3匹のラットに、85.5 μg/kg/分にて生理食塩水中の本開示の化合物を静脈内灌流する。1時間後、2.5時間後または5時間後に、血漿および脳の回収のために動物を屠殺し、タンデム質量分析計を連結した液体クロマトグラフィー (LC-MS/MS) により本開示の化合物の濃度を測定する。脳組織を1% 2N HClで酸性化した5% フッ化ナトリウム中でホモジナイズする (最終のホモジネートを3倍希釈する)。血漿および脳のホモジネートサンプル (50 μl) を、内部標準としての重水素化D3-式Iと共に沈殿させて、ボルテックスにかけ、遠心分離する。上清 (50 μL) を移し、注射 (10 μl) 前に水 (450 μl) で希釈する。高速液体クロマトグラフィーを、Shimadzu LC-10AD液体クロマトグラフと、Luna C18 (2)、3 μm、20 × 2.0mmカラムとを用いて実施し、0.1% ギ酸 (溶液A) およびアセトニトリル (溶液B) を含有する水から成る移動相による無勾配条件 (75% 溶液A、25% 溶液B; 流速0.300ml/分) 下で実施した。質量分析は、428.1>98のMRMトランジションでのポジティブイオンモードにて作動させたAPI3000質量分析計 (Applied Biosystems, Foster City, CA) を用いて実施する。脳対血漿の比を、各サンプルについて、化合物 (ng) / 血漿 (ml) で割った、化合物 (ng) / 脳 (g) として計算する。

30

40

【 1 3 2 7 】

(結果)

上記の方法を使用すると、本開示の化合物が、WT- $Na_v1.1$ と、癲癇および偏頭痛症候群G EFS+、SMEIおよびFHM3に伴う $Na_v1.1$ 変異型チャネルのパネルを阻害する能力を有することが実証され得、これらの変異型チャネルによって運ばれる異常に増大した持続性の電流を優先的にブロックする本開示の化合物の能力が示唆される。本開示の化合物の血液脳関門を横切る能力もまた、上記方法を用いて確立され得る。

【 1 3 2 8 】

(実施例259)

50

(材料および方法)

(ヒトNa_v1.2 cDNAの発現)

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞において安定にトランスフェクトさせた野生型 (WT) cDNAを用いて、I_{Na}を記録する。そうでないと記載されない限り、すべての試薬はSigma-Aldrich (St. Louis, MO, U.S.A.) から購入したものである。

【1329】

(電気生理学)

ホールセル電圧クランプ記録を用いて、WTの生物物理学的特性を測定する。簡単に述べると、ピペット溶液は、以下から成る (単位mM) : 110 CsF、10 NaF、20 CsCl、2 EGTA、10 HEPES (7.35のpHおよび300mOsmol/kgのモル浸透圧濃度を有する)。バス (コントロール) 溶液は、以下を含む (単位mM) : 145 NaCl、4 KCl、1.8 CaCl₂、1 MgCl₂、10 デキストロース、10 HEPES (7.35のpHおよび310mOsmol/kgのモル浸透圧濃度を有する)。電流測定前に、ホールセル構成の確立後10分間、細胞を安定化させる。直列抵抗は、コマンド電位が、マイクロ秒単位以内で電圧誤差<2mVに達することを保証するように90%補整する。漏洩電流は、オンラインP/4処理を用いて減算し、全ての電流は、5kHzにおいてローパスベッセルフィルター処理し、50kHzにおいてデジタル化する。

【1330】

明確にするために、代表的なランプ電流は、50Hzにおいてローパスフィルターでオフライン処理する。チャネルの活性化、速い不活性化および反復刺激の間のアベイラビリティを評価する特異的電圧クランププロトコルを使用する。結果は、平均±SEMとして示す。

【1331】

ピーク電流の持続性ブロックを、-120mVの保持電位(0.2Hz)から-10mVまでの段階的な上昇(20ms)を使用して、測定する。ピーク電流の使用依存性ブロックを、-120mVの保持電位からパルス数300のパルス列(-10mV、5ms、300パルス、10Hzまたは25Hz)の間に測定する。2回の連続パルス列刺激を平均して、各記録条件についての平均電流トレースを得、次いで、これをオフラインの減算および分析に使用する。

【1332】

使用依存性研究のために、細胞を、-120mVの保持電位から減極するパルス列(-10mV、5ms、300パルス、10Hzおよび25Hz)で刺激する。次いで、電流を、各頻度列(frequency train)における最初のパルスへの応答時に記録されたピーク電流に対して正規化する。持続性ブロック研究のために、ピーク電流を、-10mVまでの20ms減極(0.2Hz)への応答時に評価する。データ解析は、Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, U.S.A.)、Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, U.S.A.) およびOriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, U.S.A.) ソフトウェアを用いて実施する。結果は、平均±SEMとして示す。

【1333】

(インビトロ薬理学)

10mMの式Iの化合物のストック溶液を、0.1MのHCl中またはDMSO中に調製する。バッチ溶液中の式Iの化合物の新たな希釈物を、実験日毎に調製し、そして必要に応じて、そのpHを7.35に再度調整する。最終DMSO濃度を、全ての溶液において0.1%に維持した。クランプした細胞への灌流溶液の直接適用は、Perfusion Pencilシステム (Automate, Berkeley, CA) を用いて達成する。直接細胞灌流は、250マイクロンチップを用い、350 μL/分の流速にて重力によって駆動させる。このシステムは、灌流の流れの中でクランプした細胞を隔離し、1秒以内に完全な溶液交換を可能にする。クランプした細胞を継続的に灌流するが、これはホールセル構成を確立した直後に開始する。コントロール電流は、コントロール溶液の灌流中に測定する。

【1334】

溶液を、電流の記録の前に3分間灌流させ、平衡状態(持続性)の薬物ブロックを可能にする。ピーク電流の持続性ブロックは、この定常状態条件から測定する。3つの連続し

10

20

30

40

50

た電流トレースを平均して、各記録についての平均電流を得る。オフラインの分析には平均電流トレースを利用する。ピーク電流の使用依存性ブロックを、-120mVの保持電位からパルス数300のパルス列（-10mV、5ms、300パルス、10Hz）の間に測定する。2回の連続パルス列刺激を平均して、各記録条件についての平均電流トレースを得、次いで、これをオフラインの減算および分析に使用する。適切であれば、濃度阻害曲線をHillの式： $I/I_{max} = 1/[1+10^{(\log IC_{50}-I) \times k}]$ （ここで、 IC_{50} は、半分の阻害を生じる濃度であり、 k はHillスロープ係数である）を用いてフィットさせる。

【 1 3 3 5 】

（結果）

上記アッセイを使用して、本開示の化合物が、WT- $Na_v1.2$ を阻害する能力を有することが示され得、このチャンネルによって運ばれる異常に増大した持続性の電流を優先的にブロックする本開示の化合物の能力が実証される。

【 1 3 3 6 】

【表 2 - 1】

表 2

番号	NA _v 1.5* -LATE-	NA _v 1.5* -PEAK- TB-	NA _v 1.5* -PEAK- UDB-3HZ-	NA _v 1.1* -CHAN TEST- UDB- 10HZ-	NA _v 1.2* -CHAN TEST- UDB- 10HZ-	RHEART MAPD ₉₀ ATX*	HERG*
II-3	53	19	10	-6	-3.2	-36	16
II-14	68	7	1	19.5	-0.7	-56	<10
II-17	61	11	7				42
II-18	66	15	13				30
II-32	64	16	21	21	16.9	-57	45
II-36	43	7	8	7.9	10.9		21
II-38	33			-1	8		58
II-40	48	15	29				81
II-54	52	5	8				23
II-55	58	7	3				
II-60	32					-28	31
II-66	39						23
II-67	47	12	7			-58	41
II-95	36			-0.5	-8.2		<10
III-2	40			27.6	5	6	
III-5	44			9.3	5.5		13
III-9	57	15	15	7.1	3.5	-53	37
III-19	56	14	19	19.3	-6		23
III-28	75			40.5	28.8	-40	51
III-35	38						17

【 1 3 3 7 】

【表 2 - 2】

番号	NA _v 1.5* -LATE-	NA _v 1.5* -PEAK- TB-	NA _v 1.5* -PEAK- UDB-3HZ-	NA _v 1.1* -CHAN TEST- UDB- 10HZ-	NA _v 1.2* -CHAN TEST- UDB- 10HZ-	RHEART MAPD ₉₀ ATX*	HERG*
IV-6	49	12	7	3.1	7.1		<10
IV-9	42			-6.5	8		<10
VIII- 1	52	35	26	4.4	16	-84	
VIII- 3	58	21	12	3.1	11.7	-57	<10
VIII- 7	22			12.1	18.2		<10
VIII- 20	62	27	23	11	17.6	-62	<10
IX-1	32			-5.9	3.8	-6	17
IX- 124	40			2.6	7.5	-18	
IX-3	29			2.9	-4.1	-26	14
IX-7	46	12	17	2.025	8.625	-45	<10
IX- 11	44	17	22				
IX- 17	39			1.5	10.4	-35	76
IX- 25	57	28	32				
IX- 29	45	10	12				
IX- 39	30			1.5	16.8	-22	35
IX- 57	44	10	6				

10

20

30

40

【 1 3 3 8 】

【表 2 - 3】

番号	NA _v 1.5* -LATE-	NA _v 1.5* -PEAK- TB-	NA _v 1.5* -PEAK- UDB-3HZ-	NA _v 1.1* -CHAN TEST- UDB- 10HZ-	NA _v 1.2* -CHAN TEST- UDB- 10HZ-	RHEART MAPD ₉₀ ATX*	HERG*
IX-105	43	6	3				
IX-108	30						

10

* 1 μMでの%阻害

(実施例260)

(麻酔下のウサギにおける虚血誘発性STセグメント上昇)

本研究は、インビボウサギモデルにおいて本発明の化合物の抗虚血効果を決定するために行った。

【1339】

(方法)

20

雌性のNew Zealandウサギ(3.0~4.0kg)をWestern Oregon Rabbitryから購入した。動物は、12時間の明暗サイクルにて飼育し、標準的な実験動物用飼料と水を与えられた。すべての実験は、The National Research Councilによって刊行されたGuide for the Care and Use of Laboratory Animalsと、Gilead Sciences, Inc.のInstitutional Animal Care Committeeによって承認された実験プロトコールに従って実施した。

【1340】

ウサギを、ケタミン(35mg/kg)およびキシラジン(5mg/kg)の筋肉内注射(im)により麻酔した。気管切開術を実施し、気管に気管内チューブを挿管した。動物は、圧力制御動物人工呼吸装置(Kent Scientific Corp., Torrington, CT)を用いて、40ストローク/分の呼吸速度と10mmH₂Oのピーク呼気圧にて酸素を補充した室内気で人工呼吸させたが、これは、血液ガスおよびpHを生理学的範囲内に維持するために調節した(iSTATクリニックアナライザー, Heska Corp.; Waukesha, WI)。血圧(BP)測定のために左大腿動脈にカニューレを挿管した。血液サンプルもまた大腿動脈から回収した。薬物/ビヒクル投与のために、右外頸静脈にカニューレを挿管した。表面心電図(ECG)の記録のために、針電極を四肢に皮下挿入した。第4肋間腔の切開(妨げのない術野のために4番目および/または5番目の肋骨を切断した)により心臓を露出させた。開胸し、そして、4つの開創器を用いて心膜クレードルを形成した。内部に6-0 Proleneポリプロピレン縫合糸を備えた5cm

30

PE-10チュービングで作った絞断器から構成された冠状動脈遮閉具を左前下行動脈(LAD)の根本付近に緩く配置した。濾紙の小片に付けたテフロン(登録商標)コーティング銀線で作られた2つの単極電極を左心室の虚血領域および正常領域の表面に付けて、心外膜心電図を記録した。参照電極は、頸部の切開創内に配した。動物の体温を直腸温度計によりモニターし、手術台の表面温度を調節することにより、37~40に維持した。LADを結紮することによって局所虚血(15分)を誘導し、その後、結紮部を解放することにより15分間の再灌流を起こした。実験の終わりに心臓を切除し、LADを再度結紮した。生理食塩水中1%のエバンスブルーで心臓を灌流することにより、虚血領域を可視化し、総心室重量の割合として計算した。10%未満または25%より大きい虚血領域を持つウサギは、分析から除外した。動物を無作為にビヒクル群と試験化合物群に割り当てた。試験化合物を5% NMP、30% PG、45% PEG 400および20%脱イオン水(dH₂O)中に溶解させた。試験化合物は、0.1、0.2および0.4mg/kgにてivボラスとして与えた。投薬から30分後、心臓を15分間

40

50

の虚血とその後15分間の再灌流に供した。

【 1 3 4 1 】

(結果)

実施例II-14の化合物は、虚血誘発性のST上昇を用量依存性に防止した。STセグメント高の曲線下面積(AUC)は、実施例II-14の化合物の0.3および0.7 μ M血漿濃度において19%および75%減少した(対コントロール)。検討した血漿濃度レベルにおいて、実施例II-14の化合物は、虚血前の血圧(BP)、心拍数(HR)およびECGインターバルに対して有意な影響を有さなかった。このデータは、実施例II-14の化合物が用量依存性の様式で虚血誘発性の心筋電氣的機能不全を防止することを示唆する。

【 1 3 4 2 】

(実施例261)

(ウサギ心臓(RHEART)MAPD₉₀ ATX)

(材料および方法)

本研究では体重2.5~3.5kgの雌性New Zealand Whiteウサギを用いた。動物の使用は、Institutional Animal Care and Use Committee of Gilead Sciences, Palo Altoによる承認を受けた。各々のウサギを、6mg/kgのキシラジンと40mg/kgのケタミンの混合物の筋肉内投与を用いて鎮静させ、次いで、周縁部の耳介静脈を介して1.5ml生理食塩水中15mg/kgケタミン+4mg/kgキシラジンのi.v.投与により麻酔した。麻酔が完了した後、迅速に開胸した。心臓を切除し、そして、室温にて、改変Krebs-Henseleit(K-H)溶液中に置いた。K-H溶液は、以下を含んだ(単位mmol/L):NaCl 118、KCl 2.8、KH₂PO₄ 1.2、CaCl₂ 2.5、MgSO₄ 0.5、ピルビン酸2.0、グルコース5.5、Na₂EDTA 0.57およびNaHCO₃ 25。溶液に、継続的に95% O₂および5% CO₂のガスを供給し(gassed)、36~36.5に温め、そして、pH7.4に調整した。大動脈に迅速にカテーテルを挿入し、そして、心臓を、ローラーポンプ(Gilson Minipuls 3)を用い、20mL/分の速度にてK-H溶液を用いてLangendorffの方法によって灌流させた。

【 1 3 4 3 】

大動脈カテーテルのサイドポートからBiopac MP 150圧カトランスデューサを用いて冠灌流圧を測定し、継続的に記録した。左心室(LV)の腔からの流体の排出を促進するために、僧帽弁の小葉を尖端の鋭いスプリング式ハンドルのハサミ(spring-handled scissors)を用いて切り落とした。右心室隔壁へのアクセスを可能にするため、右心房壁の一部を取り除いた。

【 1 3 4 4 】

AV結節領域の熱焼灼によって完全なAVブロックを誘導した。自然発生的な心室拍動数(すなわち、心室補充律動)は、首尾よいAV結節焼灼後には1分につき2~3拍動であった。二極性のTeflon(登録商標)コーティング電極を右心室隔壁上に配置し、心臓のペーシングを行った。Grass S48刺激装置を用いて、実験の全体を通じて、1Hzの周波数にて、幅3msおよび閾値振幅の3倍の電気刺激をペースメーカー電極に送達した。心室ペーシングの開始後、30~40分の遅延により、心臓の律動と灌流圧に定常状態を達成させたが、この定常状態は、良好な質の単相性活動電位(MAP)を記録するための必須の実験条件である。

【 1 3 4 5 】

(アッセイ)

実験プロトコールの合計持続時間は、調製物が良好な安定性を示す時間である2.5時間に制限した。化合物の濃度-応答データを得た実験において、化合物は、濃度間に洗い流しの期間を設けず、連続的に濃度を増加させて投与した。

【 1 3 4 6 】

所与の試験薬(または薬物濃度)の効果が定常状態を達成した後に応答を記録した。Harvard Apparatus, Inc製の電極を用いて、連続的な左心室MAPおよび12誘導偽性心電図(ECG)信号を記録した。MAP電極を心外膜左室自由壁上で房室弁の高さより下に配置して、左心室の心基部からのMAP信号を記録した。実験の全体を通じて、視覚的なモニタリング

10

20

30

40

50

のために、電極信号を増幅し、オシロスコープ上に表示させた。各薬物の注入期間の間ずっとオンスクリーンキャリパーを用いて、MAPの期間（脱分極の開始から100%再分極まで）を測定し、薬物に対する各応答が定常状態を達成した後に薬物濃度を変更することを確認にした。電気信号は、その後の分析のためにコンピュータのハードディスク上に保存した。12誘導偽性ECGは、Biopac増幅システムに結合させた摘出心臓ECG装置（Harvard Apparatus）を用いて生成した。MAP、ECGおよび冠灌流圧信号は、適切に増幅し、フィルター処理し、そして、Biopac MP 150信号プロセッサを用いてリアルタイムでデジタル化し、コンピュータスクリーン上に表示させた。すべての信号を、その後の分析のためにコンピュータのハードディスク上に保存した。元々のMAPプロフィールをソフトウェアプログラムSpike-II（Cambridge Electronic Design）へと転送して、再分極が90%完了するレベルにおけるMAPの期間（MAPD90）を測定した。

10

【 1 3 4 7 】

（データ分析）

データは、Prismバージョン5（Graph Pad Software, San Diego, CA）を用いてプロットおよび分析し、平均±SEMとして表した。同じ心臓におけるインターベンション前後の測定値の差の有意性は、反復測定一元配置分散分析（ANOVA）およびその後のStudent-Newman-Kuel検定によって決定した。処理の値が、1Hzで電氣的にペーシングされた別の群の心臓から得られた場合には、反復測定による二元ANOVAを用いた。対応ありまたは対応なしのstudent t検定を用いて、それぞれ同じ実験または異なる実験から得られた2つの平均値間の統計的有意差を決定した（表2の結果を参照）。

20

フロントページの続き

- | | | | |
|-------------|-------|-----------|--------------------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 |
| A 6 1 P | 9/12 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 1 0 3 |
| A 6 1 P | 3/10 | (2006.01) | A 6 1 P 9/12 |
| A 6 1 P | 25/02 | (2006.01) | A 6 1 P 3/10 |
| A 6 1 P | 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P 25/02 |
| A 6 1 P | 25/08 | (2006.01) | A 6 1 P 25/04 |
| | | | A 6 1 P 25/08 |
- (72)発明者 エルゼイン, エルファティー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フリーモント, クリークウッド ドライブ
4 6 4 4
- (72)発明者 ジャン, ロバート エイチ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, パーク ビラ サークル 8 0
5 7
- (72)発明者 カラ, ラオ ブイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, コナマーラ ウェイ 1 2 5
, ナンバー 9
- (72)発明者 小林 徹也
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, アーリー アベニュー 1
3 6 2
- (72)発明者 コルタン, デミトリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, グリーブ ストリート
1 0 7 5
- (72)発明者 リ, シャオフェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0, マウンテン ビュー, モンテレナ コート
1 6 1
- (72)発明者 マルティネス, ルーベン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, 37ティーエイチ アベニュー
1 2 8
- (72)発明者 ノット, グレゴリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, オタイア アベニュー 2 1
- (72)発明者 パークヒル, エリック キュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 2, サンフランシスコ, ファンストン アベニュー
1 3 9 2, アpartment 2
- (72)発明者 ペリー, タオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 4, サンノゼ, アデア ウェイ 5 1 0 9
- (72)発明者 ザブロッキー, ジェフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロス アルトス, ラケル コート 4 9 0
- (72)発明者 ベンカタラマーニ, チャンドラセカー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 6 5, レッドウッド シティ, チャート レーン
1
- (72)発明者 グラウベ, ミハヤエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 4, パシフィカ, パニヤン ウェイ 1 1 3 1
- (72)発明者 グエレロ, ホアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 2 0, コンコード, セント ジョージ ドライブ
2 3 8 0

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2012/036233(WO, A1)
国際公開第98/054135(WO, A1)
国際公開第2008/094909(WO, A1)
国際公開第2004/094371(WO, A1)
国際公開第2012/003392(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 265/22
C07D 413/06
A61K 31/536
A61P 3/10
A61P 9/04~12
A61P 25/02~08
CAplus/REGISTRY(STN)