

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7349046号  
(P7349046)

(45)発行日 令和5年9月21日(2023.9.21)

(24)登録日 令和5年9月12日(2023.9.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4409(2006.01)

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/501(2006.01)

A 6 1 K 31/501

請求項の数 18 (全154頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-513172(P2023-513172)

(86)(22)出願日 令和3年8月23日(2021.8.23)

(65)公表番号 特表2023-535236(P2023-535236  
A)

(43)公表日 令和5年8月16日(2023.8.16)

(86)国際出願番号 PCT/US2021/047093

(87)国際公開番号 WO2022/046606

(87)国際公開日 令和4年3月3日(2022.3.3)

審査請求日 令和5年3月24日(2023.3.24)

(31)優先権主張番号 63/069,408

(32)優先日 令和2年8月24日(2020.8.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/142,398

(32)優先日 令和3年1月27日(2021.1.27)

最終頁に続く

(73)特許権者 519102288

ディスアーム セラピューティクス, イ  
ンコーポレイテッドアメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
142, ケンブリッジ, メイン ストリ  
ート 1, 11 ティーエイチ フロア

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100221523

弁理士 佐藤 渉

(72)発明者 ボサナック, トッド

最終頁に続く

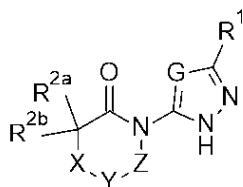
(54)【発明の名称】 S A R M 1 の阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式の化合物、

【化1】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R<sup>1</sup>が、酸素、窒素、及び硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環であり、Gが、CH、CR<sup>x</sup>、又はNであり、R<sup>x</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン、又はシアノであり、Xが、CH<sub>2</sub>、NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、又はOであり、Yが、C(R<sup>p</sup>)<sub>2</sub>又はNHであり、Zが、結合、CH<sub>2</sub>、又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>2a</sup>が、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)R<sup>3</sup>であり、

20

$R^{2b}$  が、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル、又は  $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})R^3$  であり、

$R^p$  が独立して、水素、ハロゲン、又は  $NH_2$  であり、

$R^3$  が、フェニル環、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、前記フェニル環又は 5 ~ 6 員のヘテロアリール環が、1 ~ 2 個の  $R^q$  で任意に置換されており、

$R^q$  が、ハロゲン、シアノ、又は  $-CF_3$  である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

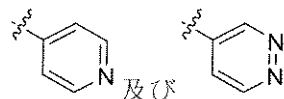
$R^{2b}$  が、水素である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3】

$R^1$  が、

【化 2】



から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

G が、N である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5】

X が、 $CH_2$  であり、Y が、 $CH_2$  であり、Z が、 $CH_2$  である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

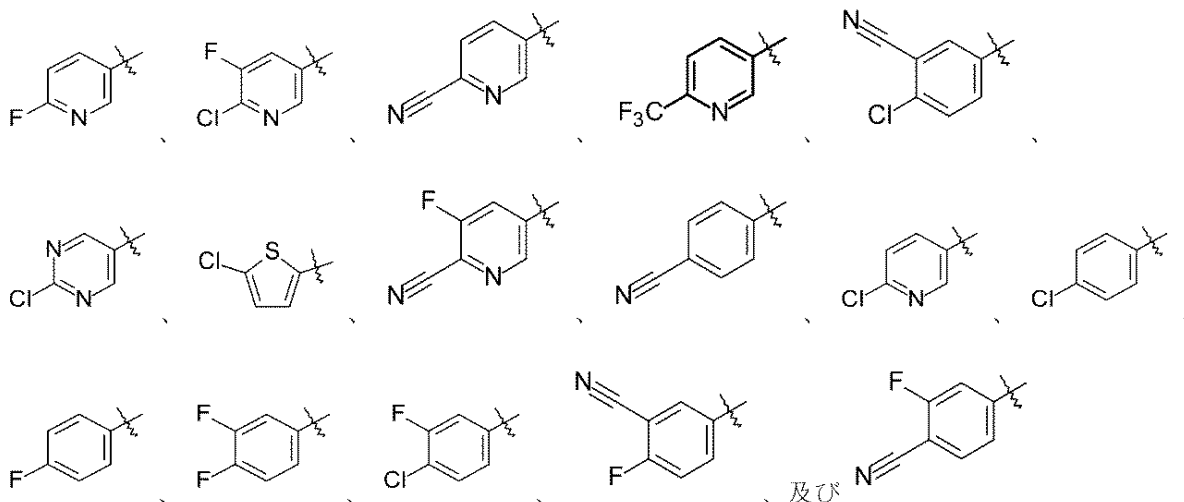
【請求項 6】

$R^{2a}$  が、 $-CH_2-R^3$  である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^3$  が、

【化 3】



30

40

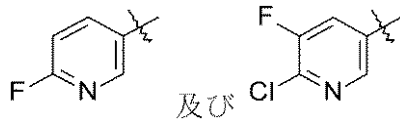
から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^3$  が、

50

## 【化 4】

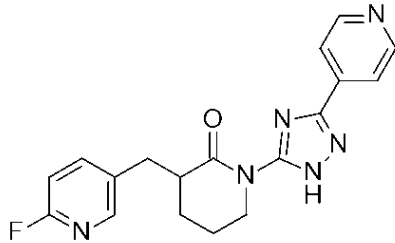


から選択される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

以下である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、

## 【化 5】

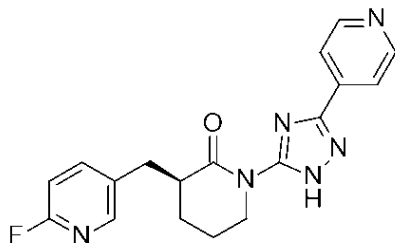


又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

以下である、請求項 9 に記載の化合物、

## 【化 6】

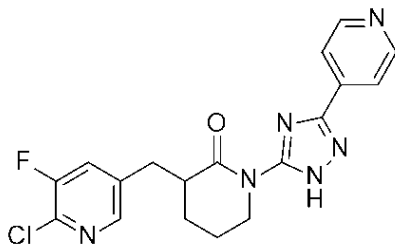


又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 11】

以下である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、

## 【化 7】



又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 12】

以下である、請求項 11 に記載の化合物、

10

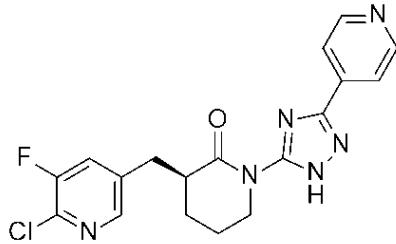
20

30

40

50

## 【化 8】



又はその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 13】

1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とともに、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 14】

軸索変性を治療又は予防するための、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、薬剤。

## 【請求項 15】

SARM1を阻害する方法であって、インビトロ生物学的試料を請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

## 【請求項 16】

20

筋萎縮性側索硬化症を治療するための、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、薬剤。

## 【請求項 17】

多発性硬化症を治療するための、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、薬剤。

## 【請求項 18】

進行性核上麻痺を治療するための、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、薬剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

30

## 【0001】

軸索変性は、末梢神経障害、外傷性脳損傷、及び神経変性疾患を含む、いくつかの神経学的障害の特質である（例えば、Gerdtset al., SARM1 activation triggers axon degeneration locally via NAD(+) destruction. Science 348 2016, pp. 453-457 及び Krauss et al., (2020) Trends Pharmacol. Sci. 41, 281 を参照されたく、これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）。神経変性疾患及び損傷は、患者及び介護者の両方に壊滅的な打撃を与えている。これらの疾患に関連する費用は、現在、米国だけで年間数千億ドルを超えている。これらの疾患及び障害の多くの発生率は年齢とともに増加するため、それらの発生率は人口統計の変化につれて急速に増加している。

40

## 【発明の概要】

## 【0002】

本開示は、とりわけ、神経変性を治療及び／又は予防するために（例えば、軸索変性を低減するために）有用な技術を提供する。いくつかの実施形態において、提供される技術は、SARM1を阻害する。

## 【0003】

いくつかの実施形態において、本開示は、医学において、また、特に、神経変性を治療するために（例えば、軸索変性を低減するために）有用である、特定の化合物及び／又は組成物を提供する。

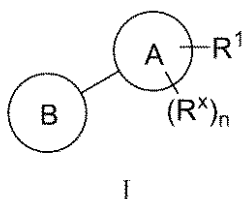
50

【 0 0 0 4 】

式 I への全ての言及は、式 I I への言及としても読み取られるべきである。

【 0 0 0 5 】

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I に記載されるような構造を有する化合物、  
【化 1】



10

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

環 A が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、

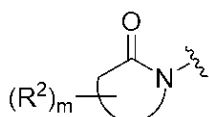
$R^1$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される任意に置換された基、又は酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、

各  $R^x$  が、独立して、ハロゲン、シアノ、OR、SR、N(R)<sub>2</sub>、又は C<sub>1</sub>-4 脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環、から選択され、

20

環 B が、構造

【化 2】



30

を有し、-NH-、-O-、及び-NR<sup>2</sup>-から選択される 1 つの追加の基を任意に含む、飽和の 5 ~ 7 員の複素環式環であり、

各 R が、独立して、水素、又は C<sub>1</sub>-6 脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であるか、あるいは

2 つの R 基が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する任意に置換された 3 ~ 7 員の単環式複素環式環を形成し、

40

各 R<sup>2</sup> が、独立して、ハロゲン、N(R)<sub>2</sub>、OR、C<sub>1</sub>-3 脂肪族、又は-(C<sub>1</sub>-3 脂肪族)R<sup>3</sup>であり、

各 R<sup>3</sup> が、独立して、C<sub>1</sub>-6 脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環、8 ~ 10 員の二環式飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、又は酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環であり、

50

mが、0、1、又は2であり、  
nが、0、1、又は2である。

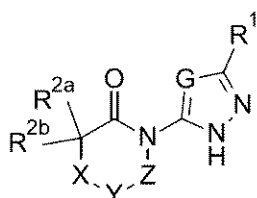
【0006】

いくつかの実施形態において、提供される化合物は、以下に記載されるように、式 I - a、I - a - i、I - b、I - b - i、I - b - ii、I - c、I - c - i、I - d、I - d - i、I - e、I - e - i、I - f、I - f - i、I - g、I - g - i、I - h、I - h - i、I - i、I - i - i、I - j、I - j - i、及び I - j - ii の構造を有する。

【0007】

一実施形態において、本開示は、以下の式 II の化合物、

【化3】



II

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R<sup>1</sup>が、酸素、窒素、及び硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環であり、

Gが、CH、CR<sup>x</sup>、又はNであり、

R<sup>x</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン、又はシアノであり、

Xが、CH<sub>2</sub>、NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、又はOであり、

Yが、C(R<sup>p</sup>)<sub>2</sub>又はNHであり、

Zが、結合、CH<sub>2</sub>、又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、

R<sup>2a</sup>が、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)R<sup>3</sup>であり、

R<sup>2b</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)R<sup>3</sup>であり、

R<sup>p</sup>が、独立して、水素、ハロゲン、又はNH<sub>2</sub>であり、

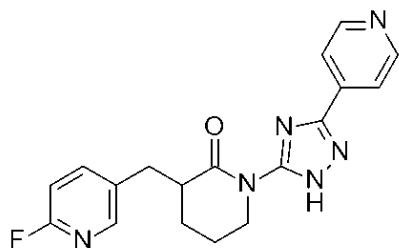
R<sup>3</sup>が、フェニル環、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環であり、アリール環又は5～6員のヘテロアリール環が、1～2個のR<sup>q</sup>で任意に置換されており、

R<sup>q</sup>が、ハロゲン、シアノ、又は-CF<sub>3</sub>である。

【0008】

別の実施形態において、本開示は、以下である、化合物、

【化4】



又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

別の実施形態において、本開示は、以下である、化合物、

10

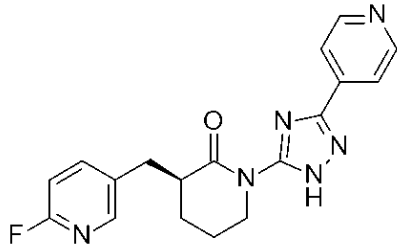
20

30

40

50

## 【化 5】



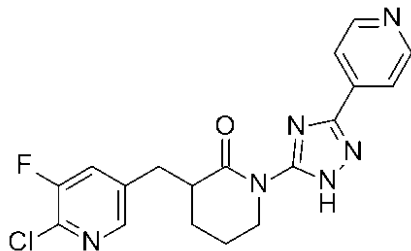
又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

## 【0010】

別の実施形態において、本開示は、以下である、化合物、

## 【化 6】



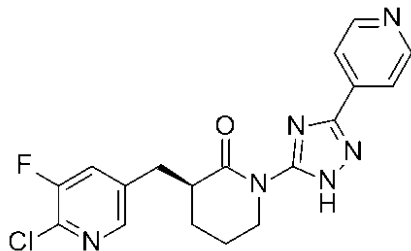
20

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0011】

別の実施形態において、本開示は、以下である、化合物、

## 【化 7】



30

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0012】

いくつかの実施形態において、式 I の 1 つ以上の化合物は、固体形態（例えば、結晶形態又はアモルファス形態）で提供及び／又は利用される。

## 【0013】

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I の化合物（例えば、本明細書に記載される形態）、そのプロドラッグ、又は活性代謝物を含む、及び／又は送達する組成物を提供する。

40

## 【0014】

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I の化合物を含む、及び／又は送達する組成物を提供する。いくつかの実施形態において、かかる組成物は、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含む、薬学的組成物である。

## 【0015】

いくつかの実施形態において、提供される化合物は、SARM1 による NAD<sup>+</sup> の結合を低減又は阻害する。いくつかの実施形態において、提供される化合物は、1 つ以上の触媒性残基（例えば、SARM1 の触媒的間隙）を含むポケット内で SARM1 に結合する。

## 【0016】

50

いくつかの実施形態において、提供される化合物及び／又は組成物は、SARM1の活性を阻害する。代替的又は追加的に、いくつかの実施形態において、提供される化合物は、神経変性の1つ以上の属性を軽減する。いくつかの実施形態において、本開示は、軸索変性に関連する神経変性疾患又は障害を治療する方法を提供する。

【0017】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、医学の実践において有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、軸索変性（例えば、その1つ以上の特性又は特徴）を治療、予防、又は改善するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、NAD<sup>+</sup>の低減又は枯渇から生じる軸索変性を含む、軸索変性を阻害するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、軸索損傷の遠位にある軸索が変性することを予防するために有用である。

10

【0018】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、神経障害又は軸索障害からなる群から選択される1つ以上の神経変性疾患、障害、又は状態を治療するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、軸索変性に関連する神経障害又は軸索障害を治療するために有用である。いくつかの実施形態において、軸索変性に関連する神経障害は、遺伝性又は先天性の神経障害又は軸索障害である。いくつかの実施形態において、軸索変性に関連する神経障害は、新生又は体細胞の変異から生じる。いくつかの実施形態において、軸索変性に関連する神経障害は、本明細書に含有されるリストから選択される。いくつかの実施形態において、神経障害又は軸索障害には、パーキンソン病、パーキンソン症候群、又はパーキンソンプラス症候群、例えば、多系統萎縮症（MSA）、進行性核上麻痺（PSP）、及び大脳皮質基底核変性症、アルツハイマー病、ヘルペス感染症、糖尿病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脱髄性疾患、例えば、多発性硬化症、虚血又は脳卒中、化学的損傷、熱損傷、及びAIDSが含まれるが、これらに限定されない、軸索変性に関連する。

20

【0019】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物又は組成物が投与される対象は、神経変性疾患、障害、又は状態に罹患しているか、若しくは罹患しやすい対象であり得るか、又はそれを含み得る。いくつかの実施形態において、神経変性疾患、障害、又は状態は、外傷性神経損傷であり得るか、又はそれを含み得る。いくつかの実施形態において、外傷性神経損傷は、鈍力外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃及び／又は爆発力への曝露、脳腔若しくは身体の神経支配領域におけるか、又はそれらへの貫通損傷である。いくつかの実施形態において、外傷性神経損傷は、軸索を変形、伸張、挫滅、又は回転させる力である。

30

【0020】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、本明細書に記載されるような化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかのそのような実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態を有する。いくつかの実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態と診断されている。

40

【0021】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、本明細書に記載されるような組成物を、それを必要とする患者集団に投与することを含む。いくつかの実施形態において、集団は、外傷性神経損傷の可能性が高い活動に従事する個体から採取される。いくつかの実施形態において、集団は、コンタクトスポーツ又は他の高リスク活動に従事する運動選手から採取される。

【0022】

50



いくつかの実施形態において、患者は、神経変性障害を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、患者は、高齢である。いくつかの実施形態において、患者は、神経変性の遺伝的リスク因子を有することが既知である。

【 0 0 2 3 】

特定の実施形態において、本開示は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、又は本開示による治療薬として有用である化合物を提供する。本開示によって提供される化合物はまた、生物学的及び病理学的現象における S A R M 1 機能の試験、並びにインビトロ又はインビボでの新規 S A R M 1 活性阻害剤の比較評価のために有用である。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される 1 つ以上の化合物及び / 又は組成物は、例えば、対象に由来するニューロンの分解を阻害するための方法として有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される 1 つ以上の化合物及び / 又は組成物は、インビトロで培養されたニューロン又はその一部の変性を阻害するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される 1 つ以上の化合物及び / 又は組成物は、インビトロニューロンの生存を促進するための安定剤として有用である。

【 0 0 2 5 】

一実施形態において、本開示は、( i ) 軸索変性を特徴とする状態を有するか、又は ( i i ) 軸索変性を特徴とする状態を発症するリスクがある対象に、上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

一実施形態において、本開示は、軸索変性を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 2 7 】

一実施形態において、本開示は、S A R M 1 を阻害する方法であって、生物学的試料を上記の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

一実施形態において、本開示は、患者における筋萎縮性側索硬化症を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、有効量の上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 2 9 】

一実施形態において、本開示は、患者における多発性硬化症を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、有効量の上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 0 】

一実施形態において、本開示は、患者における進行性核上麻痺を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、有効量の上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 1 】

一実施形態において、本開示は、療法に使用するための、上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 3 2 】

一実施形態において、本開示は、筋萎縮性側索硬化症の治療に使用するための、上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 3 3 】

一実施形態において、本開示は、多発性硬化症の治療に使用するための、上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 3 4 】

一実施形態において、本開示は、進行性核上麻痺の治療に使用するための、上記の化合

10

20

30

40

50

物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】SARM1タンパク質の構造を示す。

【0036】

定義

脂肪族：「脂肪族」という用語は、完全に飽和しているか、若しくは1つ以上の不飽和の単位を含有する、直鎖（すなわち、非分岐）若しくは分岐、置換若しくは非置換の炭化水素鎖、又は完全に飽和しているか、若しくは1つ以上の不飽和の単位を含有するが、芳香族ではなく（本明細書において「炭化水素」又は「脂環式」とも称される）、分子の残りの部分への単一の結合点を有する、単環式炭化水素又は二環式炭化水素を指す。特に明記しない限り、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態において、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。更に他の実施形態において、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含有し、更に他の実施形態において、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、「脂環式」（又は「炭素環」）は、完全に飽和しているか、又は1つ以上の不飽和の単位を含有するが、芳香族ではない、単環式C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>炭化水素又は二環式C<sub>7</sub>～C<sub>10</sub>炭化水素を指す。好適な脂肪族基には、直鎖又は分岐鎖、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン基、及びそれらのハイブリッドが含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

アルキル：「アルキル」という用語は、単独で、又はより大きな部分の一部として使用され、1～12、1～10、1～8、1～6、1～4、1～3、若しくは1～2個の炭素原子を有する、飽和、任意に置換された直鎖若しくは分岐鎖、又は環式炭化水素基を指す。「シクロアルキル」という用語は、約3～約10個の環炭素原子の任意に置換された飽和環系を指す。例示的な単環式シクロアルキル環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。

【0038】

アルキレン：「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、「アルキレン」は、二価の直鎖又は分岐アルキル基である。いくつかの実施形態において、「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり、式中、nは、例えば、1～6、1～4、1～3、1～2、又は2～3の正の整数である。任意に置換されたアルキレン鎖は、1つ以上のメチレン水素原子が置換基で任意に置き換えられているポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられ、本明細書に記載されるものも挙げられる。アルキレン基の2つの置換基が一緒になって環系を形成し得ることが理解されよう。特定の実施形態において、2つの置換基が一緒になって、3～7員の環を形成し得る。置換基は、同じ原子又は異なる原子上にあり得る。

【0039】

アルケニル：「アルケニル」という用語は、単独で、又はより大きな部分の一部として使用され、少なくとも1つの二重結合を有し、2～12、2～10、2～8、2～6、2～4、若しくは2～3個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖若しくは分岐鎖、又は環式炭化水素基を指す。「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有し、約3～約10個の炭素原子を有する任意に置換された非芳香族単環式又は多環式環系を指す。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンチル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニルが挙げられる。

【0040】

アルキニル：「アルキニル」という用語は、単独で、又はより大きな部分の一部として使用され、少なくとも1つの三重結合を有し、2～12、2～10、2～8、2～6、2

10

20

30

40

50

～ 4、若しくは 2 ～ 3 個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖又は分岐鎖炭化水素基を指す。

【 0 0 4 1 】

アリール：「アリール」という用語は、合計 5 ～ 1 4 個の環員を有する単環式及び二環式環系を指し、系の少なくとも 1 つの環は芳香族であり、系の各環は、3 ～ 7 個の環員を含む。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と交換可能に使用されてもよい。本発明の特定の実施形態において、「アリール」は、1 つ以上の置換基を有し得るフェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどが含まれるが、これらに限定されない芳香族環系を指す。本明細書で使用される「アリール」という用語の範囲内には、芳香環が、インダニル、フタルイミジル、ナフタイミジル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン - 2 - オンなどの 1 つ以上の非芳香族炭素環式環又は複素環式環に縮合している基も含まれる。

10

【 0 0 4 2 】

結合：本明細書で使用される「結合」という用語は、典型的には、2 つ以上の実体間又はそれらの中での非共有結合性会合を指すものとして理解される。「直接的な」結合には、実体又は部分の間の物理的接触が含まれ、間接的な結合には、1 つ以上の中間実体との物理的な接触による物理的な相互作用が含まれる。2 つ以上の実体間の結合は、通常、様々な関連のいずれかで評価することができ、相互作用する実体又は部分が孤立して、又はより複雑な系の関連で研究される場合が含まれる（例えば、担体実体と共有的又は他の関連で、かつ / 又は生物学的な系若しくは細胞において）。

20

【 0 0 4 3 】

生物学的試料：本明細書で使用される場合、「生物学的試料」という用語は、典型的には、本明細書に記載されるように、目的の生物学的供給源（例えば、組織又は生物又は細胞培養物）から得られるか又は由来する試料を指す。いくつかの実施形態において、目的の供給源は、動物又はヒトなどの生物を含む。いくつかの実施形態において、生物学的試料は、生物学的な組織若しくは流体であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態において、生物学的試料は、骨髓、血液、血球、腹水、組織又は細針生検試料、細胞を含有する体液、浮遊核酸、喀痰、唾液、尿、脳脊髄液、腹腔液、胸水、糞便、リンパ、婦人科流体、皮膚スワブ、膣スワブ、口腔スワブ、鼻腔スワブ、管灌流又は気管支肺胞灌流などの洗浄又は灌流、吸引物、掻把物、骨髓標本、組織生検標本、手術標本、糞便、他の体液、分泌物、及び / 若しくは排泄物、並びに / 又はそれらに由来する細胞などであり得るか、又はそれらを含み得る。いくつかの実施形態において、生物学的試料は、個体から得られた細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態において、得られた細胞は、試料が得られる個体からの細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態において、試料は、任意の適切な手段によって目的の供給源から直接得られる「一次試料」である。例えば、いくつかの実施形態において、一次生物学的試料は、生検（例えば、細針吸引又は組織生検）、手術、体液（例えば、血液、リンパ、糞便など）の収集などからなる群から選択される方法によって得られる。いくつかの実施形態において、文脈から明らかなように、「試料」という用語は、一次試料を処理することによって（例えば、1 つ以上の成分を除去することによって、かつ / 又は 1 つ以上の薬剤を添加することによって）得られる調製物を指す。例えば、半透膜を使用したフィルタリング。かかる「処理された試料」は、例えば、試料から抽出されるか、又は一次試料を m R N A の増幅又は逆転写、特定の成分の単離及び / 又は精製などの技術に供することによって得られる、核酸若しくはタンパク質を含み得る。

30

40

【 0 0 4 4 】

バイオマーカー：「バイオマーカー」という用語は、存在、レベル、程度、タイプ、及び / 又は形態が、目的の特定の生物学的現象又は状態と相関する実体、現象、又は特性を指すために本明細書で使用され、そのため、その現象又は状態の「マーカー」とみなされる。ほんの数例を挙げると、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、特定の病状における、あるいは特定の疾患、障害、若しくは状態が発症、発生、又は再発する可能

50

性における、マーカーであり得るか、又はそれを含み得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、特定の疾患若しくは治療結果、又はその可能性のためのマーカーであり得るか、又はそれを含み得る。したがって、目的の関連する生物学的事象又は状態について、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは予測的であり、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは予後的であり、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは診断的である。バイオマーカーは、任意の化学クラスの実体であり得るか、又はそれを含み得、そして実体の組み合わせであり得るか、又はそれを含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、核酸、ポリペプチド、脂質、炭水化物、小分子、無機物質（例えば、金属又はイオン）、若しくはそれらの組み合わせであり得るか、又はそれらを含み得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、細胞表面マーカーである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、細胞内にある。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、細胞の外側で検出される（例えば、分泌されるか、又はそうでなければ、例えば、血液、尿、涙、唾液、脳脊髄液などの体液における細胞の外側で生成されるか、若しくは存在する。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、遺伝的若しくは後成的なシグネチャーであり得るか、又はそれを含み得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、遺伝子発現シグネチャーであり得るか、又はそれを含み得る。

10

#### 【0045】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、神経変性における、あるいは神経変性疾患、障害、若しくは状態が発症、発生、又は再発する可能性における、マーカーであり得るか、又はそれを含み得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、神経変性治療結果、若しくはその可能性のマーカーであり得るか、又はそれを含み得る。したがって、神経変性疾患、障害、又は状態について、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは予測的であり、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは予後的であり、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは診断的である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーレベルの変化は、脳脊髄液（CSF）、血漿、及び／又は血清を介して検出することができる。

20

#### 【0046】

いくつかの実施形態において、神経変性は、例えば、対象のCSF又は血液／血漿に含有されるニューロフィラメントタンパク質軽鎖（NF-L）及び／又はニューロフィラメントタンパク質重鎖（NF-H）（若しくはそのリン酸化形態（pNF-H））の濃度の増加及び／又は減少を検出することによって評価され得る。いくつかの実施形態において、神経変性の発生率及び／又は進行は、シナプス小胞糖タンパク質2a（SV2A）リガンドを用いた陽電子放出断層撮影（PET）を介して評価することができる。いくつかの実施形態において、ニューロンにおける構成的NAD及び／又はcADPRレベルにおける検出可能な変化を使用して、神経変性を評価することができる。

30

#### 【0047】

いくつかの実施形態において、対象における1つ以上の神経変性関連タンパク質での検出可能な変化を、健常な参照集団と比較して、神経変性のバイオマーカーとして使用することができる。かかるタンパク質には、アルブミン、アミロイド-（A）38、A40、A42、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）、心臓型脂肪酸結合タンパク質（hFABP）、単球ケモアトラクチンタンパク質（MCP）-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE）、可溶性アミロイド前駆体タンパク質（sAPP）、sAPP、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体（sTREM）2、ホスホ-タウ、及び／又は総タウが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、Cc12、Cc17、Cc112、Cs1、及び／又はI16を含むがこれらに限定されないサイトカイン及び／又はケモカインの増加は、神経変性のバイオマーカーとして使用することができる。

40

#### 【0048】

担体：本明細書で使用される場合、「担体」という用語は、組成物が一緒に投与される

50

希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。いくつかの例示的な実施形態において、担体は、例えば、水及び油などの無菌液体を含むことができ、石油、動物、植物、又は合成由来の油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などが含まれる。いくつかの実施形態において、担体は、1つ以上の固体成分であるか、又はそれらを含む。

【0049】

併用療法：本明細書で使用される場合、「併用療法」という用語は、対象が2つ以上の治療レジメン（例えば、2つ以上の治療薬）に同時に曝露される状況を指す。いくつかの実施形態において、2つ以上のレジメンは同時に投与され得、いくつかの実施形態において、かかるレジメンは、連続して投与され得（例えば、第1のレジメンの全ての「用量」が、第2のレジメンの任意の用量の投与の前に投与される）、いくつかの実施形態において、かかる薬剤は、重複する投薬レジメンで投与される。いくつかの実施形態において、併用療法の「投与」は、組み合わせで他の薬剤又はモダリティを受ける対象への1つ以上の薬剤又はモダリティの投与を含み得る。明確にするために、併用療法は、個々の薬剤が単一の組成物と一緒に（又は必然的に同時にさえ）投与されることを必要としないが、いくつかの実施形態において、2つ以上の薬剤又はその活性部分が組み合わせ組成物と一緒に、又は組み合わせ化合物（例えば、単一の化学複合体又は共有結合体の一部として）においてさえ、投与され得る。

10

【0050】

組成物：当業者は、「組成物」という用語が、1つ以上の特定の成分を含む個別の物理的実体を指すために使用され得ることを理解するであろう。一般に、特に明記しない限り、組成物は、任意の形態 - 例えば、気体、ゲル、液体、固体などであり得る。

20

【0051】

ドメイン：本明細書で使用される「ドメイン」という用語は、実体のセクション又は部分を指す。いくつかの実施形態において、「ドメイン」は、実体の特定の構造的及び/又は機能的特性に関連付けられ、その結果、ドメインがその親実体の残りの部分から物理的に分離されるとき、それは、特定の構造的及び/又は機能的な特性を完全に保持する。代替的又は追加的に、ドメインは、その（親）実体から分離され、異なる（レシピエント）実体と結合されるとき、親実体でそれを特徴付ける1つ以上の構造的及び/又は機能的特性を、レシピエント実体に実質的に維持及び/又は付与する実体の一部であり得るか、又はそれを含み得る。いくつかの実施形態において、ドメインは、分子（例えば、小分子、炭水化物、脂質、核酸、又はポリペプチド）のセクション又は部分である。いくつかの実施形態において、ドメインは、ポリペプチドのセクションであり、いくつかのそのような実施形態において、ドメインは、特定の構造要素（例えば、特定のアミノ酸配列又は配列モチーフ、ヘリックス性状、シート性状、コイルドコイル性状、ランダムコイル性状など）、及び/又は特定の機能的特性（例えば、結合活性、酵素活性、フォルディング活性、シグナル伝達活性など）を特徴とする。

30

【0052】

剤形又は単位剤形：当業者は、「剤形」という用語が、対象への投与のための活性剤（例えば、治療薬又は診断薬）の物理的な個別の単位を指すために使用され得ることを理解するであろう。典型的には、かかる各単位は、活性剤の所定量を含有する。いくつかの実施形態において、かかる量は、関連する集団に投与されたときに望ましい又は有益な結果と相関することが決定されている投薬レジメン（すなわち、治療的投薬レジメン）に従った投与に適切な単位投薬量（又はその全部分）である。当業者は、特定の対象に投与される治療用組成物又は薬剤の総量が、1人以上の主治医によって決定され、複数の剤形の投与を含み得ることを理解している。

40

【0053】

投薬レジメン又は治療レジメン：当業者は、「投薬レジメン」及び「治療レジメン」という用語が、対象に、典型的には期間で分けられて、個別に投与される一連の単位用量（典型的には1回を超える）を指すために使用され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態において、所与の治療薬は、推奨される投薬レジメンを有し、これは、1回以

50

上の用量を含み得る。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、各々が他の用量から時間的に分けられる複数回の用量を含む。いくつかの実施形態において、個々の用量は、同じ長さの期間によって互いに分けられており、いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、複数回の用量及び個々の用量を分ける少なくとも2つの異なる期間を含む。いくつかの実施形態において、投薬レジメン内の全ての用量は、同じ単位用量の量である。いくつかの実施形態において、投薬レジメン内の異なる用量は、異なる量である。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、第1の用量を第1の用量の量で、続いて、1回以上の追加の用量を、第1の用量の量とは異なる第2の用量の量で含む。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、第1の用量を第1の用量の量で、続いて、1回以上の追加の用量を、第1の用量の量と同じ第2の用量の量で含む。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、関連する集団にわたって投与されたときの所望の又は有益な結果と関連している（すなわち、治療的投薬レジメンである）。

10

**【0054】**

賦形剤：本明細書で使用される場合、例えば、所望の粘稠度又は安定化効果を提供又はそれに寄与するために、薬学的組成物に含まれ得る非治療薬を指す。好適な医薬賦形剤には、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、コメ、コムギ粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが含まれる。

**【0055】**

20

ヘテロアリール：「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル-」という用語は、単独で、又はより大きな部分の一部として使用され、例えば、「ヘテロアルアルキル」又は「ヘテロアルコキシ」は、5～10個の環原子、好ましくは5、6、9、又は10個の環原子を有し、環状アレイで共有される6、10、又は14個の電子を有し、炭素原子に加えて1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、又は硫黄を指し、窒素又は硫黄の酸化型、及び塩基性窒素の四級化型を含む。ヘテロアリール基は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル-」という用語としてはまた、ヘテロ芳香族の環が1つ以上のアリール、脂環式、又はヘテロシクリル環に縮合する基が挙げられる。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式又は二環式であり得る。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、又は「ヘテロ芳香族」という用語と交換可能に使用されてもよく、これらの用語のいずれも、任意に置換された環を含む。「ヘテロアルアルキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキル部分及びヘテロアリール部分は、独立して、任意に置換されている。

30

40

**【0056】**

複素環式環：本明細書で使用される場合、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」という用語は、交換可能に使用され、飽和又は部分的に不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、上記で定義したように、1～4つなどの1つ以上のヘテロ原子を有する安定な3～8員の単環式又は7～10員の二環式複素環部分を指す。ヘテロ環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は、置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄、及び窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有

50

する飽和又は部分的に不飽和の環において、窒素は、N ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルのように )、NH ( ピロリジニルのように )、又は  $NR^+$  ( N - 置換ピロリジニルのように ) であり得る。複素環式環は、安定した構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、環原子のうちのいずれかを任意に置換することができる。そのような飽和又は部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びチアモルホリニルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、又は多環式、好ましくは単環式、二環式、又は三環式、より好ましくは単環式又は二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロシクリル部分は、独立して、任意に置換されている。追加的に、複素環式環としては、複素環式環が 1 つ以上のアリアル環に縮合している基 ( 例えば、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ダイオキシンなど ) も挙げられる。

【 0 0 5 7 】

水素：本明細書で使用される場合、「水素」という用語は、水素の全て 3 つの同位体、すなわちプロチウム (  $^1H$  )、重水素 (  $^2H$  )、及びトリチウム (  $^3H$  ) を指すために使用される。

【 0 0 5 8 】

阻害剤：本明細書で使用される場合、「阻害剤」という用語は、存在、レベル、又は程度が標的のレベル又は活性の低下と相関する実体、状態、又は事象を指す。いくつかの実施形態において、阻害剤は、直接的に作用し得 ( その場合、それは、例えば、標的に結合することによって、その標的に直接的にその影響を及ぼす )、いくつかの実施形態において、阻害剤は、間接的に作用し得る ( その場合、それは、標的の調節因子と相互作用し、かつ / 又はそうでなければそれを変化させることによってその影響を及ぼし、その結果、標的のレベル及び / 又は活性が低減される )。いくつかの実施形態において、阻害剤は、存在又はレベルが、特定の参照レベル又は活性 ( 例えば、既知の阻害剤の存在、又は問題となる阻害剤の非存在などの適切な参照条件下で観察される ) と比較して低減する標的レベル又は活性と相関するものである。

【 0 0 5 9 】

神経変性：本明細書で使用される場合、「神経変性」という用語は、ニューロン又は神経組織の 1 つ以上の特性、構造、機能、又は特徴の低減を指す。いくつかの実施形態において、神経変性は、生物における病理学的低減として観察される。当業者は、神経変性が、ヒトに影響を与えるものを含む特定の疾患、障害、及び状態に関連していることを理解するであろう。いくつかの実施形態において、神経変性は、一過性であり得 ( 例えば、特定の感染症及び / 又は化学的若しくは機械的破壊に関連して時々発生する )、いくつかの実施形態において、神経変性は、慢性及び / 又は進行性であり得る ( 例えば、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、又はアルツハイマー病などであるがこれらに限定されない特定の疾患、障害、又は状態にしばしば関連する )。いくつかの実施形態において、神経変性は、例えば、対象において、神経変性に関連するバイオマーカーの増加を検出することによって評価され得る。いくつかの実施形態において、神経変性は、例えば、対象において、神経変性に関連するバイオマーカーの減少を検出することによって評価され得る。代替的又は追加的に、いくつかの実施形態において、神経変性は、磁気共鳴画像法 ( MRI )、CSF 又は血液 / 血漿を含有するバイオマーカー、又は患者で観察される他のバイオマーカーによって評価され得る。いくつかの実施形態において、神経変性は、ミニメンタルステート検査で 24 未満のスコアとして定義される。いくつかの実施形態において、神経変性は、シナプスの喪失を指す。いくつかの実施形態において、神経変性は、外傷性損傷 ( 例えば、神経組織の完全性を破壊する外力への曝露 ) に関連する神経組織の低減を指す。いくつかの実施形態において、神経変性は、末梢神

10

20

30

40

50

経組織の低減を指す。いくつかの実施形態において、神経変性は、中枢神経組織の低減を指す。

【0060】

経口：本明細書で使用される「経口投与」及び「経口によって投与される」という句は、化合物又は組成物の口による投与を指すことを意味するそれらの当該技術分野の理解を有する。

【0061】

非経口：本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口によって投与される」という句は、経腸及び局所投与以外の、通常、注射による投与方式を指すことを意味するそれらの当該技術分野の理解を有し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、被膜内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、及び胸骨内の注射及び注入を含むが、これらに限定されない。

10

【0062】

部分的に不飽和：本明細書で使用される場合、「部分的に不飽和」という用語は、環原子間に少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含む環部分を指す。「部分的に不飽和」という用語は、不飽和の複数の部位を有する環を包含することを意図しているが、本明細書で定義されるような芳香族（例えば、アリール又はヘテロアリール）部分を含むことを意図していない。

【0063】

患者：本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、提供される組成物が、例えば、実験、診断、予防、美容、及び/又は治療の目的で投与される、又は投与され得る任意の生物を指す。典型的な患者には、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及び/又はヒトなどの哺乳動物）が含まれる。いくつかの実施形態において、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態において、患者は、1つ以上の障害又は状態に罹患しているか、又は罹患しやすい。いくつかの実施形態において、患者は、障害又は状態の1つ以上の症状を示す。いくつかの実施形態において、患者は、1つ以上の障害又は状態を有すると診断されている。いくつかの実施形態において、患者は、疾患、障害、又は状態を診断及び/又は治療するために、特定の治療を受けているか、又は受けていた。

20

【0064】

薬学的組成物：本明細書で使用される場合、「薬学的組成物」という用語は、1つ以上の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された活性剤を指す。いくつかの実施形態において、活性剤は、関連する集団に投与されたときに所定の治療効果を達成する統計学的に有意な確率を示す、治療又は投薬レジメンでの投与のために適した単位用量の量で存在する。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、投与のために固体又は液体形態で具体的に製剤化され得、経口投与、例えば、水薬（水性若しくは非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身の吸収のために標的化されたもの、ポーラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペーストなど、非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、又は硬膜外注射による、例えば、無菌溶液若しくは懸濁液、又は徐放性製剤など、局所塗布、例えば、皮膚、肺、又は口腔に適用されるクリーム、軟膏、又は徐放性パッチ若しくはスプレーなど、腔内又は直腸内、例えば、ペッサリー、クリーム、又はフォームなど、舌下による、眼による、経皮的に、又は鼻、肺、及び他の粘膜表面のために適応されることが含まれる。

30

40

【0065】

薬学的に許容される：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という句は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題若しくは合併症を伴わずに、妥当なリスク対効果比に見合い、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適である、それらの化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指す。

【0066】

薬学的に許容される担体：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、対象化合物をある器官又は体の一部から別の器官又は体の一部へ運搬若しく

50



は輸送することに関与する、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、又は溶媒封入材料などの薬学的に許容される材料、組成物、あるいはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に害を及ぼさないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として供することができる材料のいくつかの例には、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖、コーンスターチ及びポテトスターチなどのデンプン、セルロース及びその誘導体であるカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロースなど、粉末トラガカント、モルト、ゼラチン、タルク、カカオバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、大豆油などの油、プロピレングリコールなどのグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコールなどのポリオール、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、pH緩衝化溶液、ポリエステル、ポリカーボネート、及び/又はポリ無水物、並びに医薬製剤に使用される他の非毒性の適合性物質が含まれる。

#### 【0067】

薬学的に許容される塩：本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、製薬の文脈での使用に適しているような化合物の塩、すなわち、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題若しくは合併症を伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当なリスク対効果比に見合っている塩、を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、66: 1 - 19 (1977)において、薬学的に許容される塩を詳細に説明している。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸によって生成されるか、あるいはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによる、アミノ基の塩である非毒性の酸付加塩が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩が含まれるが、これらに限定されない。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩、及びスルホン酸アリールなどの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれる。

#### 【0068】

予防する、又は予防：本明細書で使用される場合、「予防する」又は「予防」という用語は、疾患、障害、及び/又は状態の発生に関連して使用されるとき、疾患、障害、及び/若しくは状態を発症するリスクを低減すること、並びに/又は疾患、障害、若しくは状態のうちの1つ以上の特徴若しくは症状の発症を遅延させることを指す。疾患、障害、又

10

20

30

40

50

は状態の発症が所定の期間遅延している場合、予防は完了したとみなされ得る。

【0069】

特異的：「特異的」という用語は、活性を有する薬剤に関して本明細書で使用される場合、当業者によって、薬剤が潜在的な標的実体又は状態を区別することを意味すると理解される。例えば、いくつかの実施形態において、薬剤は、1つ以上の競合する代替標的の存在下でその標的と優先的に結合する場合、その標的に「特異的に」結合すると言われる。多くの実施形態において、特異的相互作用は、標的実体の特定の構造的特性（例えば、エピトープ、間隙、結合部位）の存在に依存する。特異性は絶対的である必要はないことを理解されたい。いくつかの実施形態において、特異性は、1つ以上の他の潜在的な標的実体（例えば、競合物質）に対する結合剤のものと比較して評価され得る。いくつかの実施形態において、特異性は、参照特異的結合剤のものと比較して評価される。いくつかの実施形態において、特異性は、参照非特異的結合剤のものと比較して評価される。いくつかの実施形態において、薬剤又は実体は、その標的実体に結合する条件下で、競合する代替標的に検出可能には結合しない。いくつかの実施形態において、結合剤は、競合する代替標的と比較して、その標的実体に高い結合速度、低い解離速度、増加した親和性、減少した解離、及び/又は増加した安定性でその標的実体に結合する。

10

【0070】

対象：本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、生物、典型的には哺乳動物（例えば、ヒト、いくつかの実施形態において出生前のヒト形態を含む）を指す。いくつかの実施形態において、対象は、関連する疾患、障害、又は状態に罹患している。いくつかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態に罹患しやすい。いくつかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態の1つ以上の症状又は特徴を示す。いくつかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態のいかなる症状又は特徴も示さない。いくつかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態に対する感受性又はリスクに特徴的な1つ以上の特性を有するものである。いくつかの実施形態において、対象は患者である。いくつかの実施形態において、対象は、診断及び/又は治療が行われる、及び/又は行われている個体である。

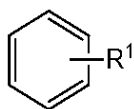
20

【0071】

置換された又は任意に置換された：本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、「任意に置換された」部分を含み得る。一般に、「置換された」という用語は、「任意に」という用語が先行するかどうかにかかわらず、指定された部分の1つ以上の水素が好適な置換基で置換されることを意味する。「置換された」は、構造から明示的又は暗黙的に存在する1つ以上の水素に適用する（例えば、

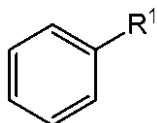
30

【化8】



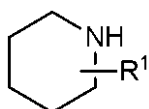
は、少なくとも

【化9】



を指し、

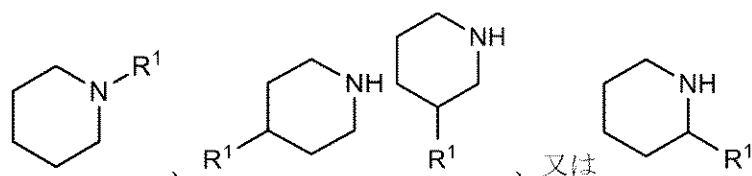
【化10】



50

は、少なくとも

【化 1 1】



を指す)。特に明記しない限り、「任意に置換された」基は、基の各置換可能位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造における 2 つ以上の位置が、特定の基から選択される 2 つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じか又は異なるかのいずれかであり得る。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定した又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される「安定な」という用語は、それらの生成、検出、及び特定の実施形態において、それらの回収、精製、及び 1 つ以上の本明細書に開示される目的のための使用を可能にする条件にさらされたときに実質的に変化しない化合物を指す。

【0072】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $R^\circ$  で置換され得る  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $R^\circ$  で置換され得る  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $R^\circ$  で置換され得る  $-CH=CHPh$ 、 $R^\circ$  で置換され得る  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(NH)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$  直鎖又は分岐アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ 、又は  $-(C_{1-4}$  直鎖又は分岐アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$  であり、各  $R^\circ$  は、以下に定義されるように置換され得、独立して水素、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5\sim 6$  員ヘテロアリール環)、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式アリール環であるか、あるいは上記の定義にもかかわらず、2 つの独立した  $R^\circ$  の出現が、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 3～12 員の飽和、部分的に不飽和、又はアリールの単環式又は二環式の環を形成し、以下に定義されるように置換され得る。

【0073】

10

20

30

40

50

R<sup>o</sup>上の好適な一価の置換基（又は2つの独立したR<sup>o</sup>の出現が、それらの介在原子と一緒にすることによって形成される環）は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_0-2R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-(CH_2)_0-2OH$ 、 $-(CH_2)_0-2OR$ 、 $-(CH_2)_0-2CH(OR)_2$ 、 $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)R$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_0-2SR$ 、 $-(CH_2)_0-2SH$ 、 $-(CH_2)_0-2NH_2$ 、 $-(CH_2)_0-2NHR$ 、 $-(CH_2)_0-2NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR_3$ 、 $-OSiR_3$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-(C_{1-4}直鎖又は分岐アルキレン)C(O)OR$ 、又は $-SSR$ であり、各Rは、非置換であるか、又は「ハロ」が前に付いている場合は、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～6員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環から選択される。R<sup>o</sup>の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基としては、 $=O$ 及び $=S$ が挙げられる。

#### 【0074】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、以下の、 $=O$ （「オキソ」）、 $=S$ 、 $=NNR^{*2}$ 、 $=NNHC(O)R^{*}$ 、 $=NNHC(O)OR^{*}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{*}$ 、 $=NR^{*}$ 、 $=NOR^{*}$ 、 $-O(C(R^{*2}))_2-3O-$ 、又は $-S(C(R^{*2}))_2-3S-$ が挙げられ、R<sup>\*</sup>の各独立した出現は、水素、以下に定義されるように置換され得る $C_{1-6}$ 脂肪族、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環から選択される。「任意に置換された」基の隣接置換可能炭素に結合する好適な二価置換基としては、 $-O(CR^{*2})_2-3O-$ が挙げられ、R<sup>\*</sup>の各独立した出現は、水素、以下に定義されるように置換され得る $C_{1-6}$ 脂肪族、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環から選択される。

#### 【0075】

R<sup>\*</sup>の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、又は $-NO_2$ が挙げられ、各Rは、非置換であるか、「ハロ」が先行する場合は、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環である。

#### 【0076】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上の好適な置換基としては、 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger2}$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger2}$ 、 $-C(S)NR^{\dagger2}$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger2}$ 、又は $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ が挙げられ、各R<sup>†</sup>は、独立して、水素、以下に定義されるように置換され得る $C_{1-6}$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環、であるか、あるいは上記の定義にもかかわらず、2つの独立したR<sup>†</sup>の出現が、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員の飽和、部分的に不飽和、又はアリールの単環式若しくは二環式の環を形成する。

#### 【0077】

R<sup>†</sup>の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、又は $-NO_2$ であり、各Rは、非置換であるか、「ハロ」が先行する場合は、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択さ

10

20

30

40

50

れる 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環である。

#### 【 0 0 7 8 】

治療薬：本明細書で使用される場合、「治療薬」という句は、一般に、生物に投与されたときに所望の薬理学的効果を誘発する任意の薬剤を指す。いくつかの実施形態において、薬剤は、それが適切な集団にわたって統計学的に有意な効果を示す場合、治療薬であるとみなされる。いくつかの実施形態において、適切な集団は、モデル生物の集団であり得る。いくつかの実施形態において、適切な集団は、特定の年齢群、性別、遺伝的背景、既存の臨床的状态などなどの様々な基準によって定義され得る。いくつかの実施形態において、治療薬は、疾患、障害、及び／又は状態の 1 つ以上の症状又は特性の発症を緩和、改善、軽減、阻害、予防、遅延させ、それらの重症度を低減させ、かつ／又はそれらの発生率を低下させるために使用することができる物質である。いくつかの実施形態において、「治療薬」は、それがヒトへの投与のために販売されることが出来る前に、政府機関によって承認されているか、又は承認される必要がある薬剤である。いくつかの実施形態において、「治療薬」は、ヒトへの投与のために処方箋が必要とされる薬剤である。

10

#### 【 0 0 7 9 】

治療する：本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」、又は「治療すること」という用語は、部分的又は完全に、疾患、障害、及び／又は状態の 1 つ以上の症状又は特性の発症を緩和、改善、軽減、阻害、防止、遅延させ、それらの重症度を低減させ、かつ／又はそれらの発生率を低下させるために使用される任意の方法を指す。治療は、疾患、障害、及び／又は状態の兆候を示さない対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、治療は、疾患、障害、及び／又は状態の初期の兆候のみを示す対象に、例えば、疾患、障害、及び／又は状態に関連する病状を発症するリスクを低減する目的のために、投与され得る。

20

#### 【 発明を実施するための形態 】

#### 【 0 0 8 0 】

プログラムされた軸索変性及び SARM1

軸索変性は、限定されないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS、多発性硬化症、糖尿病性末梢神経障害、化学療法誘発性末梢神経障害、遺伝性神経障害、外傷性脳損傷、及び／又は緑内障などの神経疾患の主要な病理学的特性である。損傷した軸索又は不健康な軸索は、ウォーラー変性として既知であるアポトーシスのような従来の細胞死経路とは異なる固有の自己破壊プログラムによって排除される。(Gerdtts, J., et al., Neuron, 2016, 89, 449 - 460, Whitmore, A. V. et al., Cell Death Differ., 2003, 10, 260 - 261)。ウォーラー変性の際、末梢神経は損傷の遠位にある軸索セグメントの選択的分解を受けるが、一方、近位軸索セグメント及び細胞体は無傷のままである。この変性は、最初にニコチンアミドモノヌクレオチドアデニルトランスフェラーゼ (NMNAT) の枯渇、続いてニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD+) の喪失、アデノシン三リン酸 (ATP) の喪失、ニューロフィラメントタンパク質分解、及び損傷の約 8 ~ 24 時間後の軸索分解を特徴とする。(Gerdtts, J., et al., Neuron, 2016, 89, 449 - 460)。

30

40

#### 【 0 0 8 1 】

NAD+ は、エネルギー代謝及び細胞シグナル伝達に重要な役割を果たす遍在する代謝物である (Belenkey et al., Trends Biochem., 2007, 32, 12 - 19, Chiarugi et al., Nat. Rev. Cancer, 2012, 12, 741 - 752)。NAD+ レベルのホメオスタシス調節はまた、軸索の安定性及び完全性を維持することに関与する。したがって、NMNAT1 の軸索局在を増加させる操作は、軸索保護を付与する (Babetto et al., Cell Rep., 2010, 3, 1422 - 1429, Sasaki et al., J. Neurosci., 2009)。

50

## 【0082】

初代マウスニューロンのゲノムワイドRNAiスクリーニングではステイルアルファ及びTIRモチーフ含有1 (SARM1) が同定され、SARM1をノックダウンすると、損傷誘発性軸索変性に対する感覚ニューロンの長期的な保護につながった (Gerdtset al., J. Neurosci., 2013, 33, 13569-13580)。SARM1は、細胞基質アダプタータンパク質のメンバーに属するが、最も進化した古代アダプターであり、逆説的にTLRシグナル伝達を阻害し、損傷誘発性軸索死経路の中心的な実行役として同定されているため、このメンバーの中でもユニークである (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., Nat. Rev. Immunol., 2007, 7, 353-364, Osterloh, J.M., et al., Science, 2012, 337, 481-484, Gerdtset al., J. Neurosci., 2013, 33, 13569-13580)。軸索損傷又はSARM1-TIRドメインの強制された二量体化を介したSARM1の活性化は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD+) の急速かつ壊滅的な枯渇を促進し、その後すぐに軸索分解が起こり、そのため軸索の完全性におけるNAD+ホメオスタシスの中心的な役割が強調される。(Gerdtset al., Science, 2015, 348, 453-457)。SARM1は、インビトロ及びインビボの両方でこの損傷誘発性NAD+枯渇に必要とされ、SARM1活性化はNAD(+)破壊を介して局所的に軸索変性を引き起こす (Gerdtset al., et al., Science, 2015, 348, 452-457, Sasaki et al., J. Biol. Chem., 2015, 290, 17228-17238、これらの両方は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

## 【0083】

遺伝的機能喪失研究から、SARM1が損傷後の軸索変性経路の中心的な切断実行役として機能することは明らかである。SARM1の遺伝子ノックアウトは、神経切断後14日以上の間軸索の保存を可能にし (Osterloh, J.M., et al., Science, 2012, 337, 481-484, Gerdtset al., J. Neurosci., 2013, 33, 13569-13580)、また外傷性脳損傷後のマウスの機能的転帰を改善する (Henninger, N. et al., Brain, 2016, 139, 1094-1105)。SARM1が直接的な軸索損傷で有している役割に加えて、SARM1はまた、化学療法誘発性末梢神経障害で観察される軸索変性にも必要とされる。SARM1の喪失は、化学療法誘発性末梢神経障害を遮断し、化学療法ビンクリスチン治療後に発症する軸索変性及び疼痛感受性の増加の両方を阻害する (Geisler et al., Brain, 2016, 139, 3092-3108)。

## 【0084】

SARM1には、SAMドメイン、ARM/HEATモチーフ、及びオリゴマー化とタンパク質-タンパク質相互作用を仲介するTIRドメイン (図1) を含む複数の保存モチーフが含有される (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., Nat. Rev. Immunol., 2007, 7, 353-364, Tewari, R., et al., Trends Cell Biol., 2010, 20, 470-481, Qiao, F. & Bowie, J.U., Sci. STKE, 2005, re7, 2005)。TIRドメインは、自然免疫経路で機能するシグナル伝達タンパク質に一般的に認められ、それらはタンパク質複合体のスキヤホルドとして機能する (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., Nat. Rev. Immunol., 2007, 7, 353-364)。興味深いことに、SARM1-TIRドメインの二量体化は、軸索変性を誘導することにより、及びNAD+切断酵素として作用することによってNAD+の分解を素早く引き起こすのに十分である (Milbrandt et al., WO2018/057989, Gerdtset al., Science, 2015, 348, 453-457)。軸索変性経路におけるSARM1の中心的な役割、及びその同定されたNADアーゼ活性を考慮して、SARM1を調節することができ、有用な治療薬として、例えば、末梢

神経障害、外傷性脳損傷、及び／又は神経変性疾患を含む神経変性疾患から保護するように潜在的に機能することができる薬剤を同定する試みが行われている。

【 0 0 8 5 】

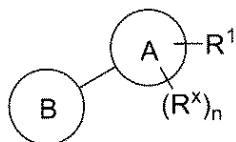
とりわけ、本開示は、SARM1阻害剤として（例えば、SARM1阻害剤として）作用する特定の化合物及び／又は組成物、並びにそれらに関連する技術を提供する。

【 0 0 8 6 】

化合物

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I の化合物、

【化 1 2】



I

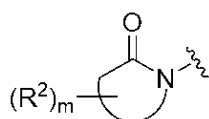
又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

環 A が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール環であり、

R<sup>1</sup> が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される任意に置換された基、又は酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール環であり、

各 R<sup>x</sup> が、ハロゲン、シアノ、OR、SR、N(R)<sub>2</sub>、又は C<sub>1</sub> - 4 脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ～ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール環、から選択され、環 B が、構造

【化 1 3】



を有し、-NH-、-O-、及び-NR<sup>2</sup>-から選択される 1 つの追加の基を任意に含む、飽和の 5 ～ 7 員の複素環式環であり、

各 R が、独立して、水素、又は C<sub>1</sub> - 6 脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール環であるか、あるいは

2 つの R 基が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0 ～ 2 個の追加のヘテロ原子を有する任意に置換された 3 ～ 7 員の単環式複素環式環を形成し、

各 R<sup>2</sup> が、独立して、ハロゲン、N(R)<sub>2</sub>、OR、C<sub>1</sub> - 3 脂肪族、又は-(C<sub>1</sub> - 3 脂肪族)R<sup>3</sup>であり、

各 R<sup>3</sup> が、独立して、C<sub>1</sub> - 6 脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール環、8 ～ 10 員の二環式飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択さ

れる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、又は酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環であり、  
m が、0、1、又は 2 であり、  
n が、0、1、又は 2 である。

【0087】

上で一般的に定義されているように、環 A は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、環 A は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、環 A は、ピロリル、フラニル、又はチオフェニルである。いくつかの実施形態において、環 A は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 2 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、環 A は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、環 A は、ピラゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択される基である。

【0088】

いくつかの実施形態において、環 A は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環である。いくつかのそのような実施形態において、環 A は、トリアゾリル及びチアジアゾリルから選択される基である。

【0089】

いくつかの実施形態において、環 A は、1 ~ 2 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、環 A は、ピリジニルである。いくつかの実施形態において、環 A は、ピリジン - 2 (1H) - オニルである。

【0090】

いくつかの実施形態において、環 A は、以下から選択される。

10

20

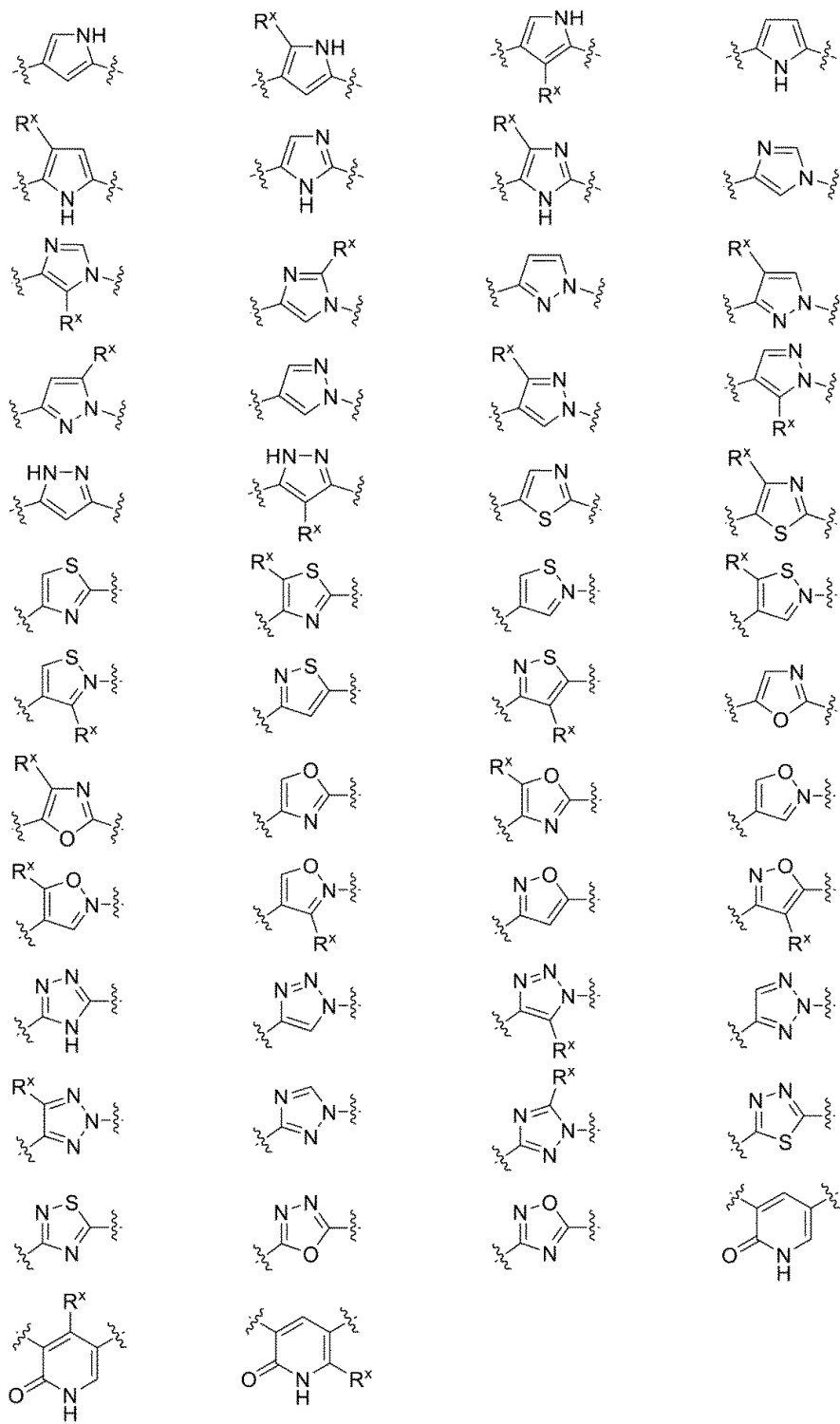
30

40

50



## 【化 1 4】



10

20

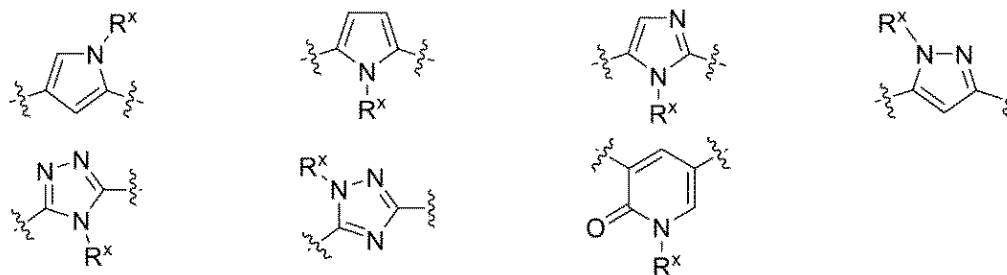
30

40

## 【0091】

いくつかの実施形態において、環 A は、以下から選択され、

## 【化 15】

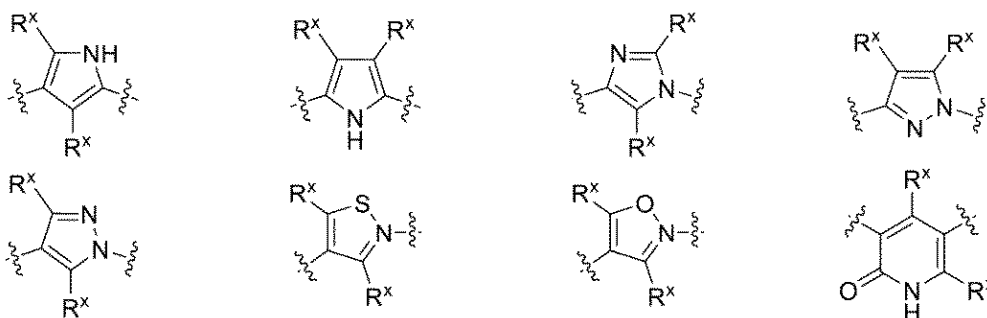


式中、各  $R^x$  が、独立して、 $C_1 - 4$  脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環である。

## 【0092】

いくつかの実施形態において、環 A は、以下から選択される。

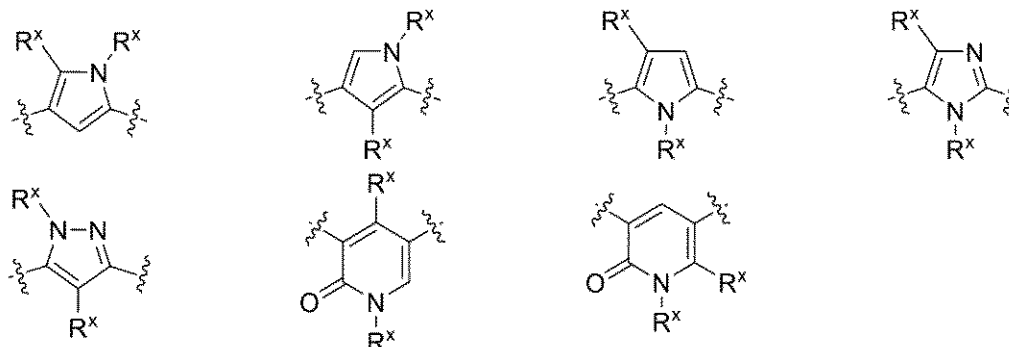
## 【化 16】



## 【0093】

いくつかの実施形態において、環 A は、以下から選択され、

## 【化 17】



式中、

窒素原子上の各  $R^x$  が、独立して、 $C_1 - 4$  脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、

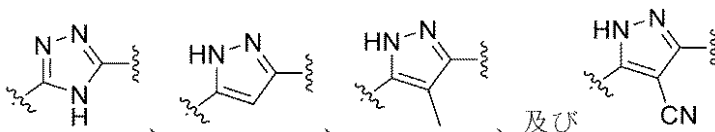
炭素原子上の各  $R^x$  が、独立して、ハロゲン、シアノ、 $OR$ 、 $SR$ 、 $N(R)_2$ 、又は  $C_1 - 4$  脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素

、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環である。

【0094】

いくつかの実施形態において、環 A は、

【化18】



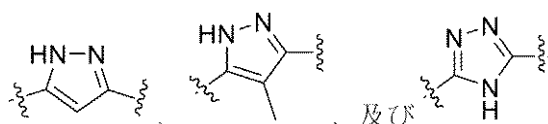
10

から選択される。

【0095】

特定の特に好ましい実施形態において、環 A は、

【化19】



から選択される。

【0096】

20

上で一般的に定義されるように、 $R^1$  は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される任意に置換された基、又は酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環である。

【0097】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 6 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、及びピペラジニルから選択される任意に置換された基である。

30

【0098】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 6 員のヘテロアリール環である。

【0099】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、ピラゾリル、チアゾリル、チオフェニル環から選択される任意に置換された基である。

40

【0100】

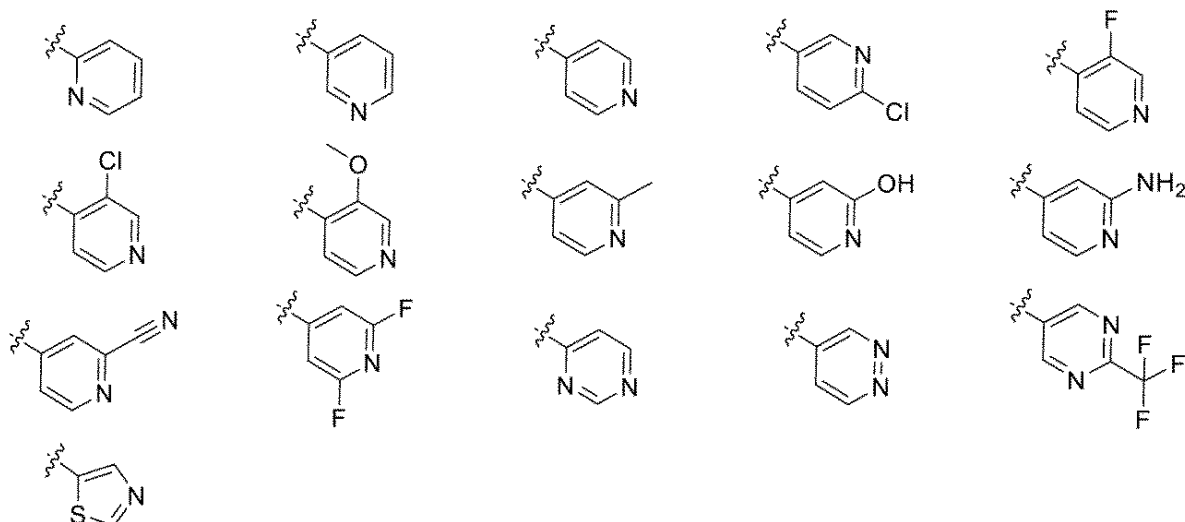
いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、1 ~ 3 個の窒素原子を有する任意に置換された 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、1 ~ 2 個の窒素原子を有する任意に置換された 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、ピリジニル、ピリミジニル、及びピリダジニルから選択される任意に置換された基である。

【0101】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下から選択される。

50

## 【化 2 0】

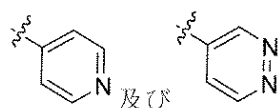


10

## 【 0 1 0 2】

特定の特に好ましい実施形態において、 $R^1$ は、

## 【化 2 1】



20

から選択される。

## 【 0 1 0 3】

上で一般的に定義されるように、各  $R^x$  が、独立して、ハロゲン、シアノ、OR、SR、 $N(R)_2$ 、又は  $C_{1-4}$  脂肪族から選択される任意に置換された基、3～7員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、ハロゲンである。いくつかのそのような実施形態において、 $R^x$ は、クロロ又はブromoである。

30

## 【 0 1 0 4】

いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、シアノである。

## 【 0 1 0 5】

いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、ORである。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、ORであり、Rは、水素及び任意に置換された  $C_{1-6}$  脂肪族から選択される。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、ORであり、Rは、水素及び任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族から選択される。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、OH、 $OCH_3$ 、及び  $OCH_2CH_3$  から選択される。

40

## 【 0 1 0 6】

いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、SRである。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、SRであり、Rは、水素及び任意に置換された  $C_{1-6}$  脂肪族から選択される。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、SRであり、Rは、水素及び任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族から選択される。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、SH、 $SCH_3$ 、及び  $SCH_2CH_3$  から選択される。

## 【 0 1 0 7】

いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、 $N(R)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、 $N(R)_2$ であり、Rは、水素及び任意に置換された  $C_{1-6}$  脂肪族から選択される。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、 $N(R)_2$ であり、Rは、水素及び任意

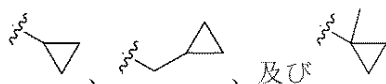
50

に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族から選択される。いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、及び  $N(CH_2CH_3)_2$  から選択される。

【0108】

いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族である。いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、任意に置換された  $C_{3-4}$  脂肪族である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^x$  は、tert-ブチル、

【化22】



10

から選択される。

【0109】

いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、及び  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$  から選択される基で任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^\circ$  は、水素、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5\sim6\text{員のヘテロアリール環})$ 、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択された  $0\sim4$  個のヘテロ原子を有する  $5\sim6$  員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択された  $0\sim4$  個のヘテロ原子を有する  $8\sim10$  員の二環式アリール環から選択される、あるいは2つの独立した  $R^\circ$  の出現は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される  $0\sim4$  個のヘテロ原子を有する  $3\sim12$  員の飽和、部分的に不飽和、又はアリールの単環式若しくは二環式の環を形成する。

20

【0110】

いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、ハロゲン、 $-R^\circ$ 、 $-OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)_2$ 、 $-C(O)OR^\circ$ 、及び  $-C(O)NR^\circ_2$  から選択される基で任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族である。いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、ハロゲンで任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^x$  は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、及び  $CH_2F$  から選択される。

30

【0111】

いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、 $-CH_2R^\circ$ 、 $-CH_2OR^\circ$ 、 $-CH_2N(R^\circ)_2$ 、 $-CH_2C(O)OR^\circ$ 、及び  $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$  から選択される。いくつかのそのような実施形態において、 $R^x$  は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、及び  $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$  から選択される。

【0112】

いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、任意に置換された  $3\sim7$  員の飽和又は部分的に不飽和の炭素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、任意に置換された  $5\sim7$  員の飽和又は部分的に不飽和の炭素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、任意に置換された  $5\sim7$  員の飽和炭素環式環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^x$  は、任意に置換されたシクロペンチル又はシクロヘキシルから選択される。

40

【0113】

いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される  $1\sim3$  個のヘテロ原子を有する任意に置換された  $3\sim7$  員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、酸素、窒素、及び硫黄から選択される  $1$  個のヘテロ原子を有する任意に置換された  $3\sim4$  員の飽和複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$  は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される  $1\sim3$  個のヘテロ原子を有する任意に置換された  $5\sim7$  員の飽和若しくは部分的に不飽和

50

の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～7員の飽和複素環式環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^x$ は、任意に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニルから選択される。

【0114】

いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、任意に置換されたフェニルである。

【0115】

いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～6員のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員ヘテロアリール環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^x$ は、任意に置換されたピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、及びチアゾリルから選択される。

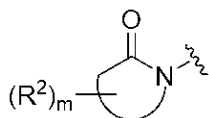
【0116】

いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、1～3個の窒素原子を有する任意に置換された6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^x$ は、1～2個の窒素原子を有する任意に置換された6員ヘテロアリール環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^x$ は、任意に置換されたピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルから選択される。

【0117】

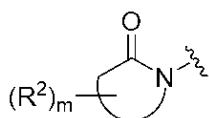
上で一般的に定義されているように、環Bは、構造

【化23】



を有し、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-NR^2-$ から選択される1つの追加の基を任意に含む、飽和の5～7員の複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Bは、構造

【化24】

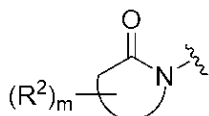


を有し、式中、環Bは、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-NR^2-$ から選択される1つの追加の基を更に含む、飽和の5～7員の複素環式環である。

【0118】

いくつかの実施形態において、環Bは、構造

【化25】



を有し、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-NR^2-$ から選択される1つの追加の基を任意に含む、飽和の5員複素環式環である。

【0119】

いくつかの実施形態において、環Bは、構造

10

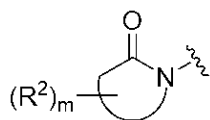
20

30

40

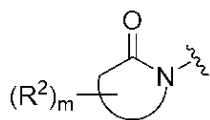
50

## 【化 2 6】



を有し、-NH-、-O-、及び-NR<sup>2</sup>-から選択される1つの追加の基を任意に含む、飽和の6員複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Bは、構造

## 【化 2 7】



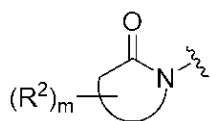
10

を有し、式中、環Bは、-NH-、-O-、及び-NR<sup>2</sup>-から選択される1つの追加の基を更に含む、飽和の6員複素環式環である。

## 【0 1 2 0】

いくつかの実施形態において、環Bは、構造

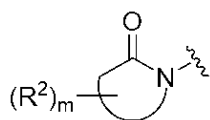
## 【化 2 8】



20

を有し、-NH-、-O-、及び-NR<sup>2</sup>-から選択される1つの追加の基を任意に含む、飽和の7員複素環である。いくつかの実施形態において、環Bは、構造

## 【化 2 9】



を有し、式中、環Bは、-NH-、-O-、及び-NR<sup>2</sup>-から選択される1つの追加の基を更に含む、飽和の7員複素環である。

30

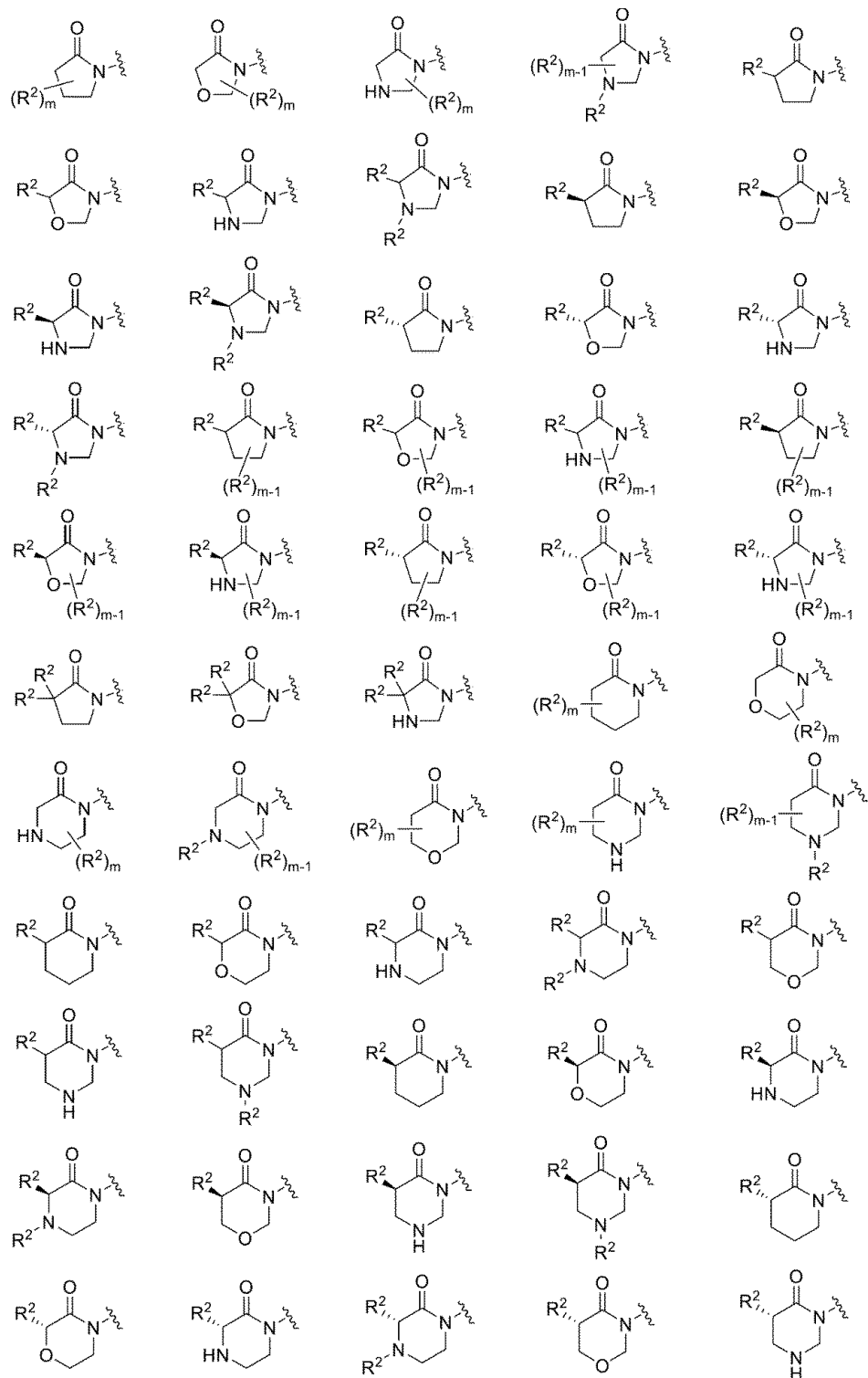
## 【0 1 2 1】

いくつかの実施形態において、環Bは、以下から選択され、

40

50

## 【化 3 0 - 1】



10

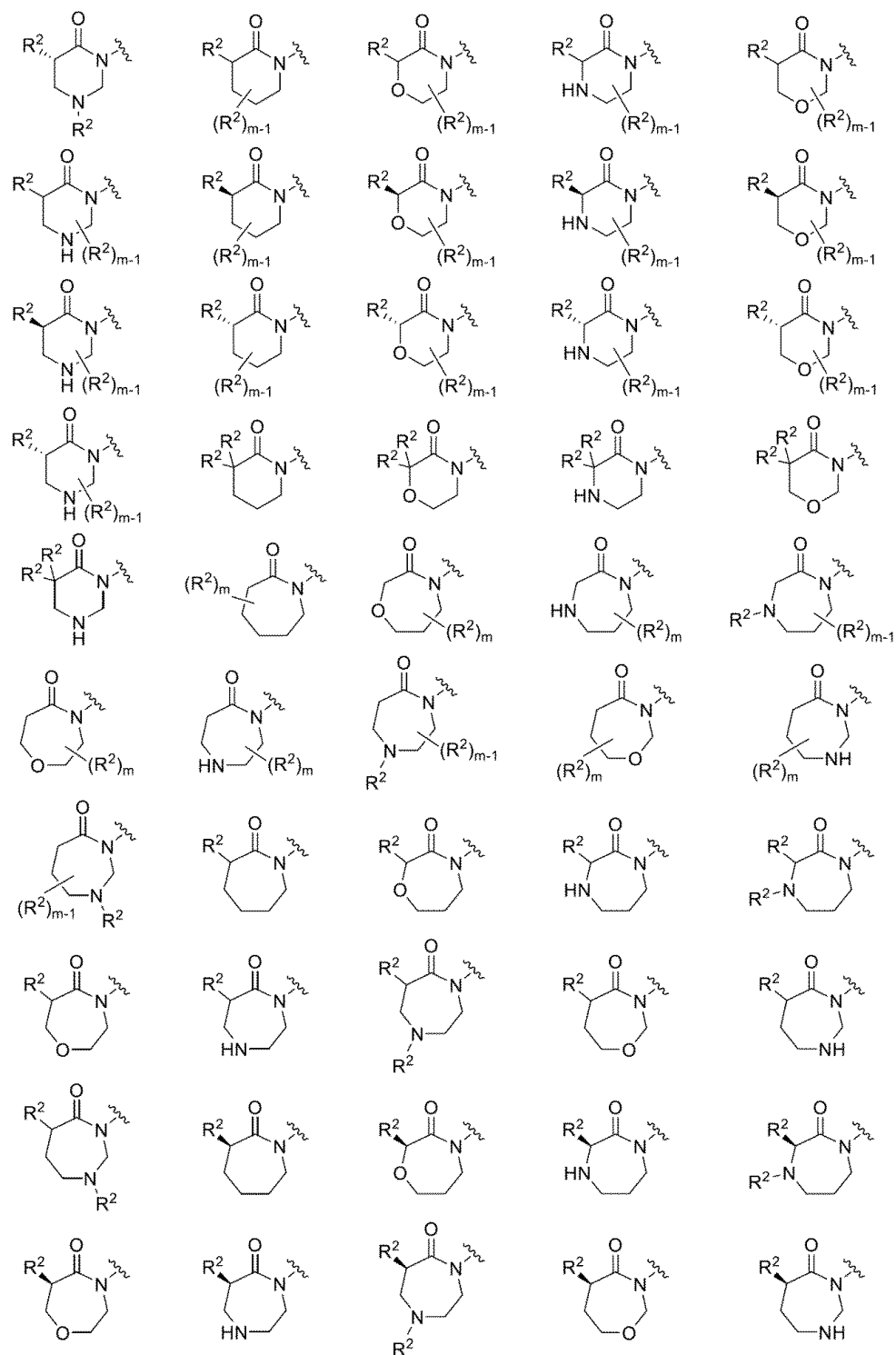
20

30

40



## 【化 3 0 - 2】



10

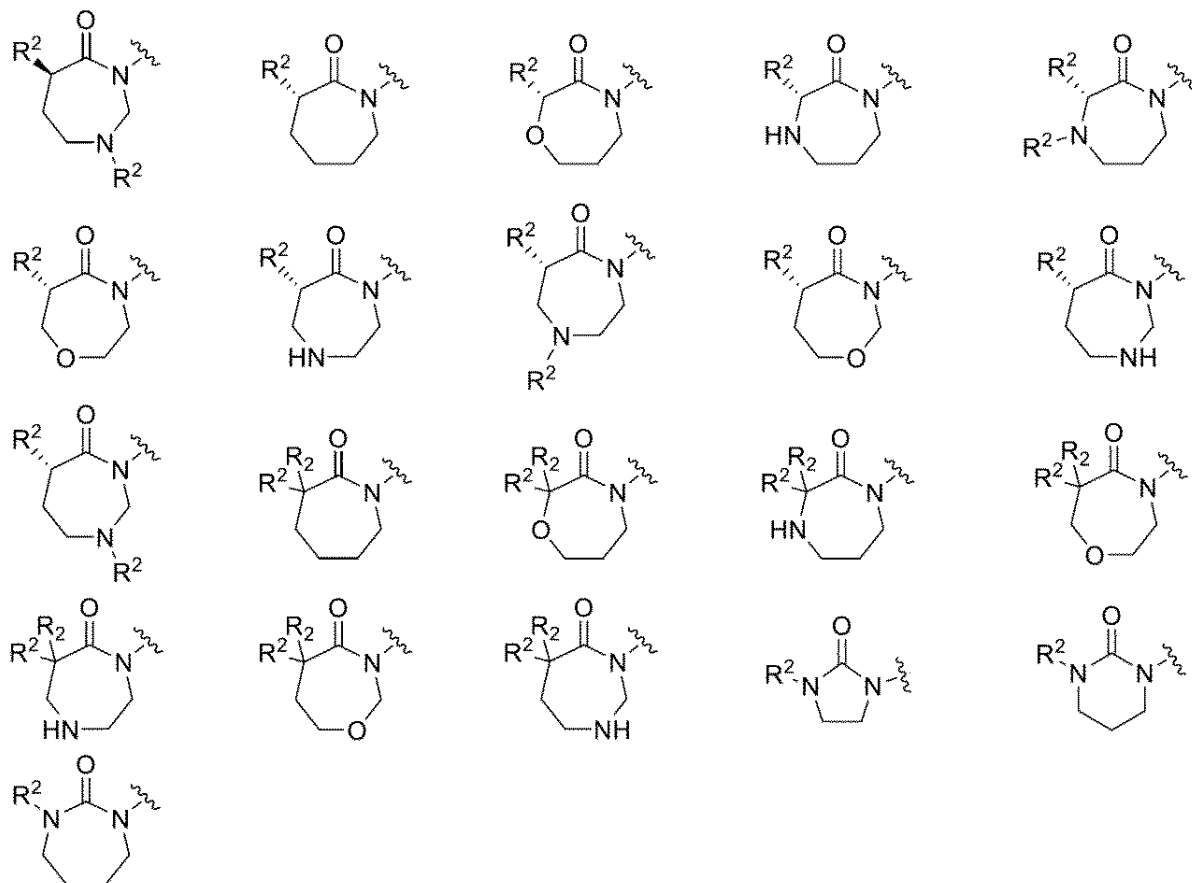
20

30

40

50

## 【化 3 0 - 3】



10

20

式中、

窒素原子上の各 R<sup>2</sup> が、 - ( C<sub>1</sub> - 3 脂肪族 ) R<sup>3</sup> であり、

炭素原子上の各 R<sup>2</sup> が、独立して、ハロゲン、N ( R )<sub>2</sub>、OR、又は - ( C<sub>1</sub> - 3 脂肪族 ) R<sup>3</sup> から選択される。

## 【 0 1 2 2】

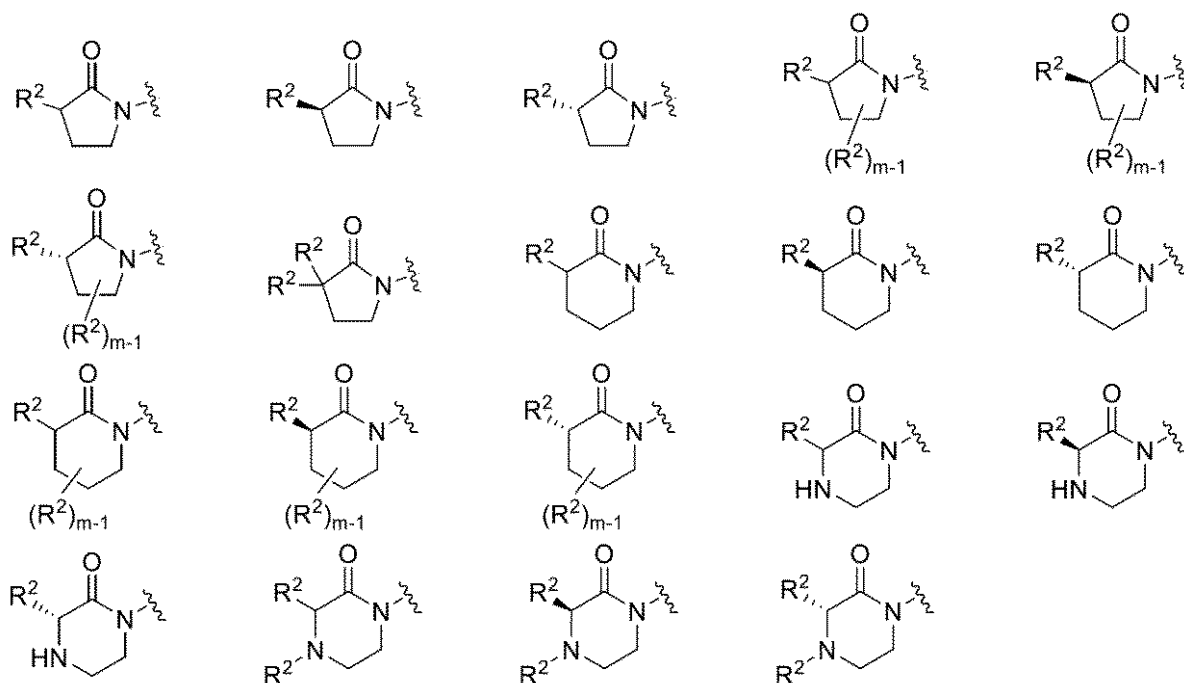
いくつかの実施形態において、環 B は、以下から選択される。

30

40

50

## 【化 3 1】



## 【0 1 2 3】

上で一般的に定義されるように、各 R は、独立して、水素、又は C<sub>1</sub> - 6 脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリアル環であるか、あるいは 2 つの R 基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する任意に置換された 3 ~ 7 員の単環式複素環式環を形成する。いくつかの実施形態において、R は、水素である。いくつかの実施形態において、R は、C<sub>1</sub> - 6 脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリアル環であるか、又は 2 つの R 基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する任意に置換された 3 ~ 7 員の単環式複素環式環を形成する。

## 【0 1 2 4】

いくつかの実施形態において、R は、任意に置換された C<sub>1</sub> - 6 脂肪族である。いくつかの実施形態において、R は、オキソ及び O R<sup>°</sup> で任意に置換された C<sub>1</sub> - 6 脂肪族であり、R<sup>°</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 脂肪族である。いくつかのそのような実施形態において、R は、- C ( O ) O t B u である。

## 【0 1 2 5】

いくつかの実施形態において、R は、C<sub>1</sub> - 6 脂肪族である。いくつかのそのような実施形態において、R は、メチル又はエチルである。

## 【0 1 2 6】

いくつかの実施形態において、R は、水素及び任意に置換された C<sub>1</sub> - 6 脂肪族から選択される。いくつかのそのような実施形態において、R は、水素、メチル、又はエチルから選択される。

## 【0 1 2 7】

上で一般的に定義したように、各 R<sup>2</sup> は、独立して、ハロゲン、N ( R )<sub>2</sub>、O R、又は - ( C<sub>1</sub> - 3 脂肪族 ) R<sup>3</sup> である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup> は、ハロゲンであ

る。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $N(R)_2$ である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^2$ は、 $NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $OR$ である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^2$ は、 $OH$ である。

【0128】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $-(C_{1-3} \text{ 脂肪族})R^3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $-CH_2R^3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $-CH(CH_3)R^3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $-CH_2CH_2R^3$ である。

【0129】

上で一般的に定義されるように、各 $R^3$ は、独立して、 $C_{1-6}$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環、8～10員の二環式飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、又は酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環である。

【0130】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、任意に置換された $C_{1-6}$ 脂肪族である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^3$ は、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される任意に置換された基である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、 $C_{1-6}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、メチルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、エチルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、シクロヘキシルである。

【0131】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、任意に置換されたフェニルである。

【0132】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された3～7員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する任意に置換された3員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する任意に置換された4員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された6員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、及びピペラジニルから選択される任意に置換された基である。

【0133】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～6員のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員ヘテロアリール環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^3$ は、チオフェニル、ピラゾリル、及びイミダゾリルから選択される任意に置換された基である。

【0134】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、1～3個の窒素原子を有する任意に置換された

10

20

30

40

50

6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、1～2個の窒素原子を有する任意に置換された6員ヘテロアリール環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^3$ は、ピリジニル又はピリミジニルから選択される任意に置換された基である。

【0135】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、任意に置換された8～10員の二環式飽和、部分的に不飽和、又はアリール炭素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、任意に置換された9員の二環式飽和、部分的に不飽和、又はアリール炭素環式環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^3$ は、任意に置換された2,3-ジヒドロ-1H-インデニルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、任意に置換された10員の二環式飽和、部分的に不飽和、又はアリール炭素環式環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^3$ は、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル及びナフタレニルから選択される任意に置換された基である。

10

【0136】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された8～10員の二環式飽和又は部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された9員の二環式飽和又は部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された10員の二環式飽和又は部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^3$ は、クロマニル、イソクロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、及び2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オニルから選択される任意に置換された基である。

20

【0137】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された9員の二環式ヘテロアリール環である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^3$ は、インドリル、ベンゾピラゾリル、ベンズイミダゾリル、及びイミダゾ[1,2-a]ピリジニルから選択される任意に置換された基である。

30

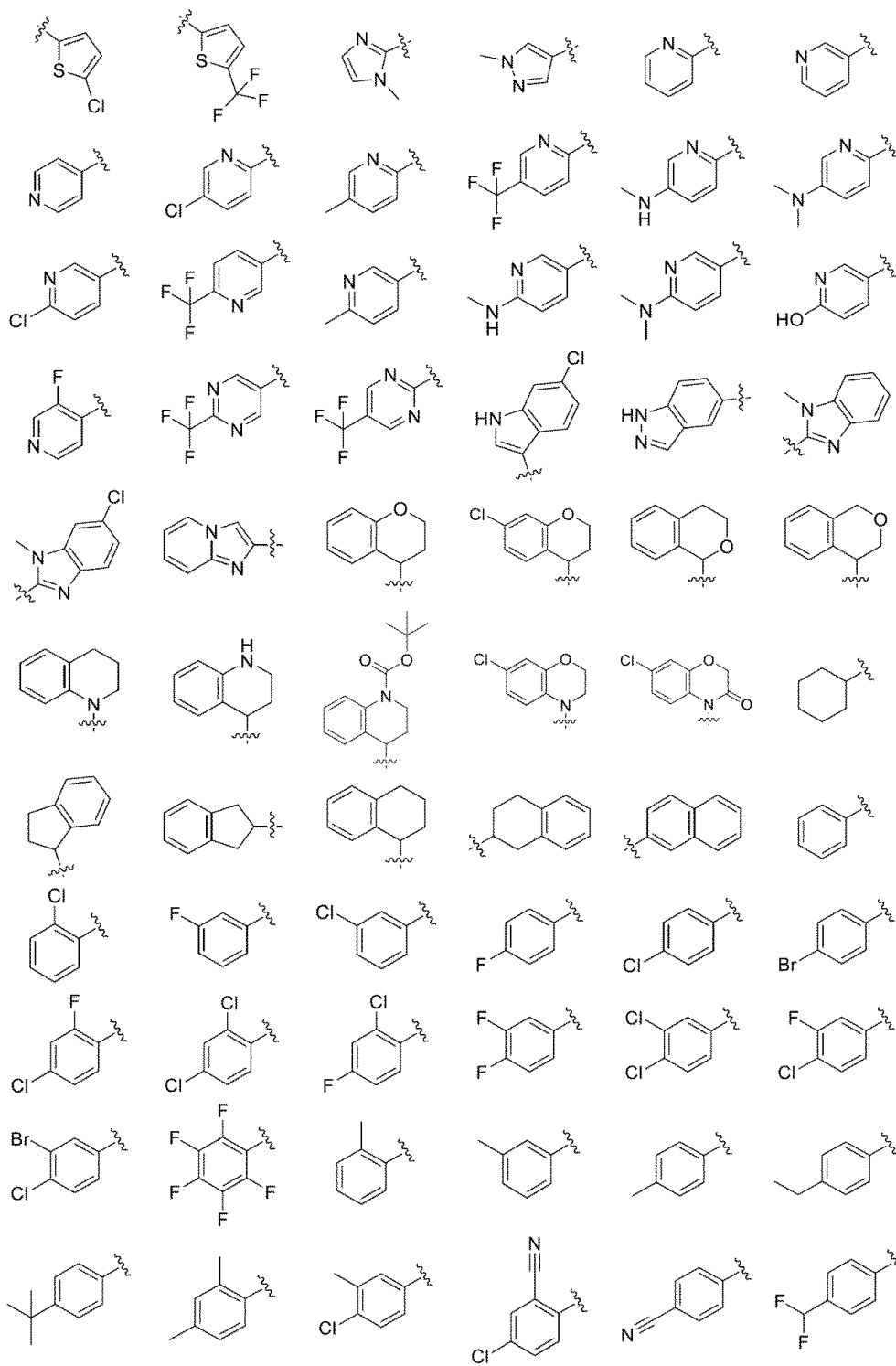
【0138】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、以下からなる群から選択される。

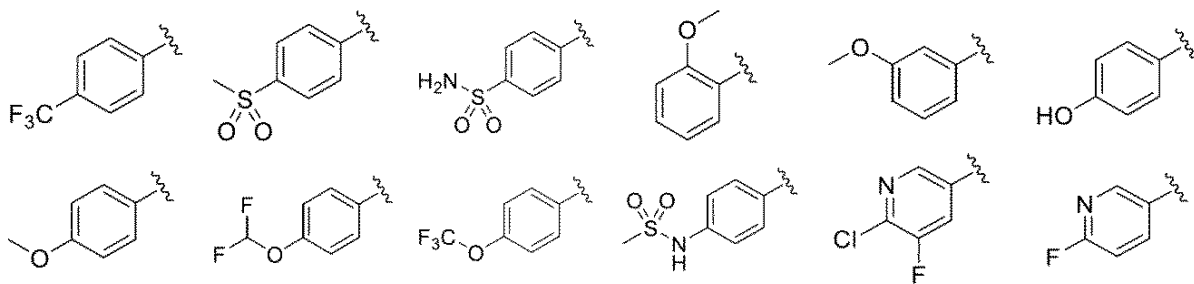
40

50

## 【化 3 2 - 1】



## 【化 3 2 - 2】



10

20

30

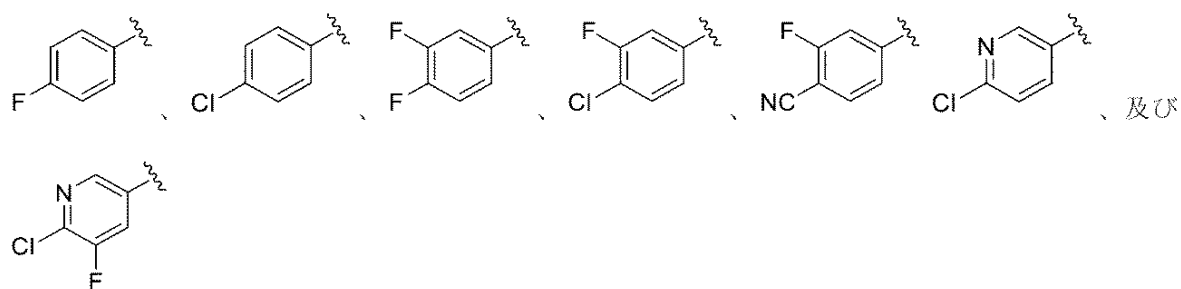
40

50

【 0 1 3 9 】

特定の特に好ましい実施形態において、 $R^3$ は、

【化 3 3】



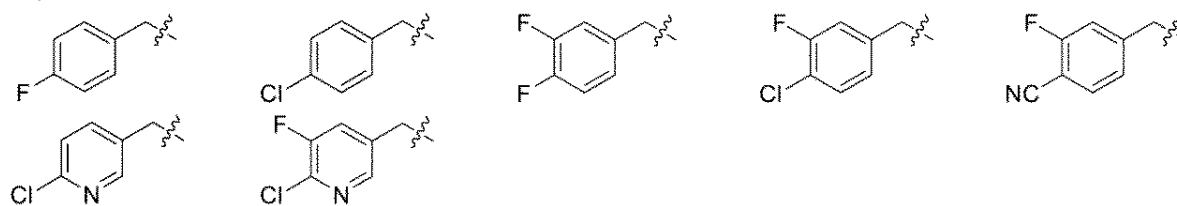
10

から選択される。

【 0 1 4 0 】

したがって、いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、以下から選択される。

【化 3 4】

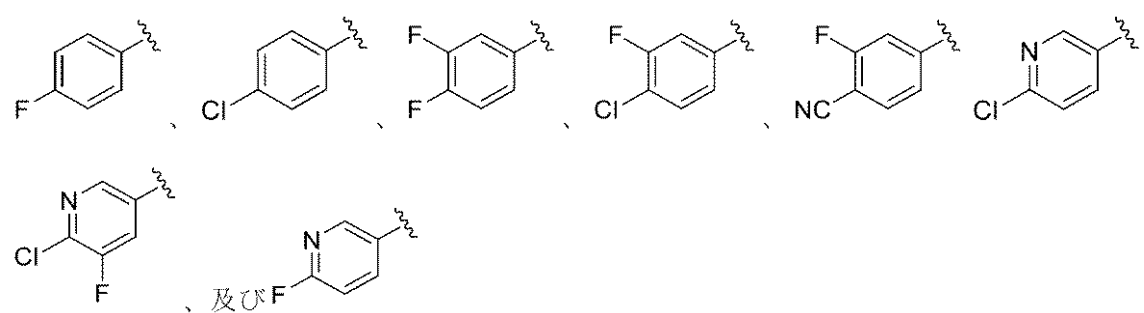


20

【 0 1 4 1 】

特定の特に好ましい実施形態において、 $R^3$ は、

【化 3 5】



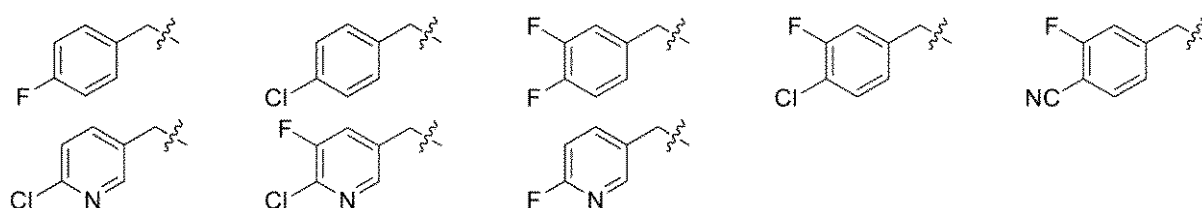
30

から選択される。

【 0 1 4 2 】

したがって、いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、以下から選択される。

【化 3 6】



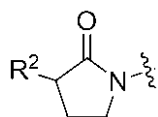
40

【 0 1 4 3 】

式 I のいくつかの実施形態において、環 B は、

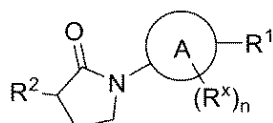
50

## 【化 3 7】



である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - a の化合物、

## 【化 3 8】



I - a

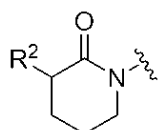
10

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、環 A、 $R^x$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び n の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

## 【0 1 4 4】

式 I のいくつかの実施形態において、環 B は、

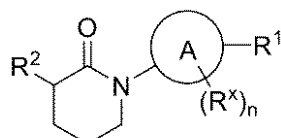
## 【化 3 9】



20

である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - b の化合物、

## 【化 4 0】



I - b

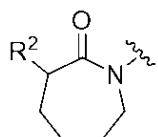
30

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、環 A、 $R^x$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び n の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

## 【0 1 4 5】

式 I のいくつかの実施形態において、環 B は、

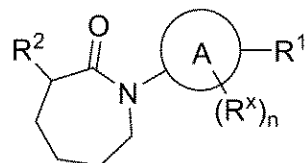
## 【化 4 1】



40

である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - c の化合物、

## 【化 4 2】



I - c

50

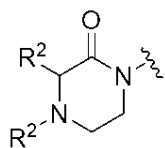


又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、環 A、 $R^x$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び n の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

【0146】

式 I のいくつかの実施形態において、環 B は、

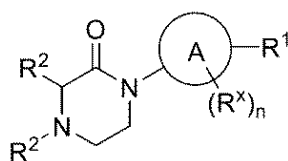
【化 4 3】



10

である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - d の化合物、

【化 4 4】



I - d

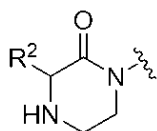
又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、環 A、 $R^x$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び n の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

20

【0147】

式 I のいくつかの実施形態において、環 B は、

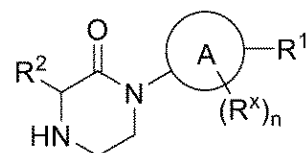
【化 4 5】



である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - e の化合物、

30

【化 4 6】



I - e

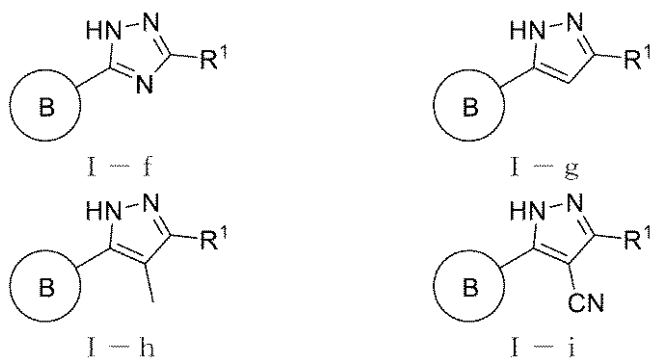
又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、環 A、 $R^x$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び n の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

【0148】

40

式 I のいくつかの実施形態において、環 A は、2 ~ 3 個の窒素原子を有する 5 員ヘテロアリール環である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - f、I - g、I - h、又は I - i の化合物、

## 【化 4 7】



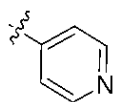
10

又はそれらの薬学的に許容される塩を提供し、式中、環 B 及び  $R^1$  の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

## 【0149】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、

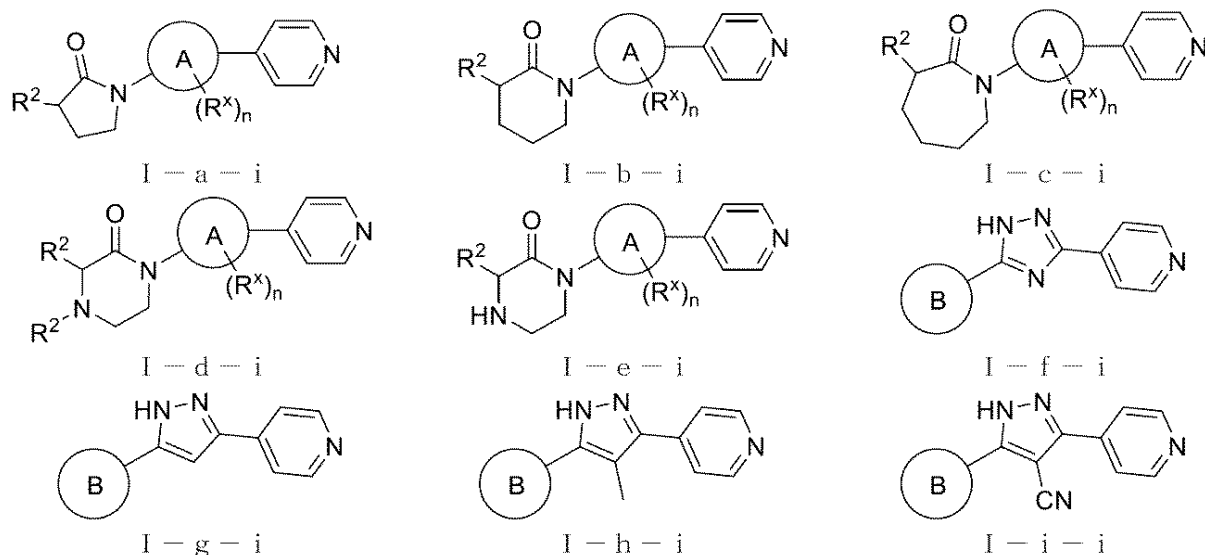
## 【化 4 8】



20

である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - a - i、I - b - i、及び I - c - i、I - d - i、I - e - i、I - f - i、及び I - g - i の化合物、

## 【化 4 9】



30

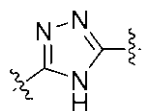
又はそれらの薬学的に許容される塩を提供し、式中、環 A、環 B、 $R^x$ 、 $R^2$ 、及び  $n$  の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

40

## 【0150】

式 I - b のいくつかの実施形態において、環 A は、

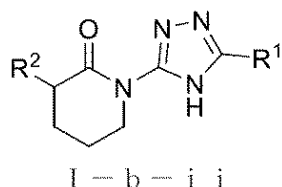
## 【化 5 0】



である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - b - i i の化合物、

50

## 【化 5 1】

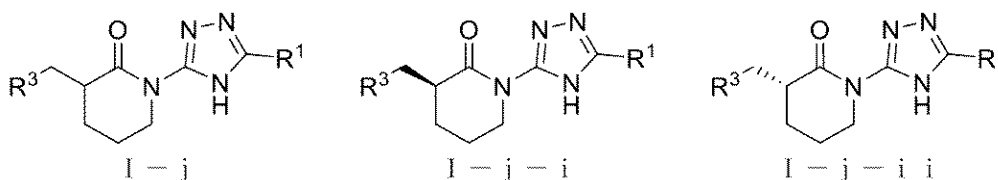


又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 $R^1$  及び  $R^2$  の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

## 【0151】

式 I - b - i i のいくつかの実施形態において、 $R^2$  は、 $-CH_2R^3$  である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、式 I - j、I - j - i、及び I - j - i i の化合物、

## 【化 5 2】

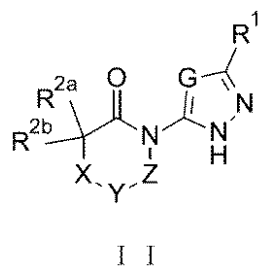


又はそれらの薬学的に許容される塩を提供し、式中、 $R^1$  及び  $R^3$  の各々は、上記で定義され、本明細書に記載されているとおりである。

## 【0152】

一実施形態において、本開示は、式 I I の化合物、

## 【化 5 3】



又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 $R^1$  が、酸素、窒素、及び硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、

$G$  が、 $CH$ 、 $CR^x$ 、又は  $N$  であり、

$R^x$  が、 $C_1 - C_3$  アルキル、ハロゲン、又はシアノであり、

$X$  が、 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、又は  $O$  であり、

$Y$  が、 $C(R^p)_2$  又は  $NH$  であり、

$Z$  が、結合、 $CH_2$ 、又は  $-CH_2CH_2-$  であり、

$R^{2a}$  が、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})R^3$  であり、

$R^{2b}$  が、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル、又は  $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})R^3$  であり、

$R^p$  が、独立して、水素、ハロゲン、又は  $NH_2$  であり、

$R^3$  が、フェニル環、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、アリール環又は 5 ~ 6 員のヘテロアリール環が、1 ~ 2 個の  $R^q$  で任意に置換されており、

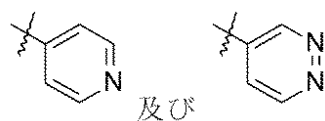
$R^q$  が、ハロゲン、シアノ、又は  $-CF_3$  である。

## 【0153】

別の実施形態において、本開示は、上記の式 I I の化合物を提供し、式中、 $R^{2b}$  が、水素である。

【0154】

別の実施形態において、本開示は、上記の式 I I の化合物を提供し、式中、 $R^1$  が、  
【化54】



から選択される。

10

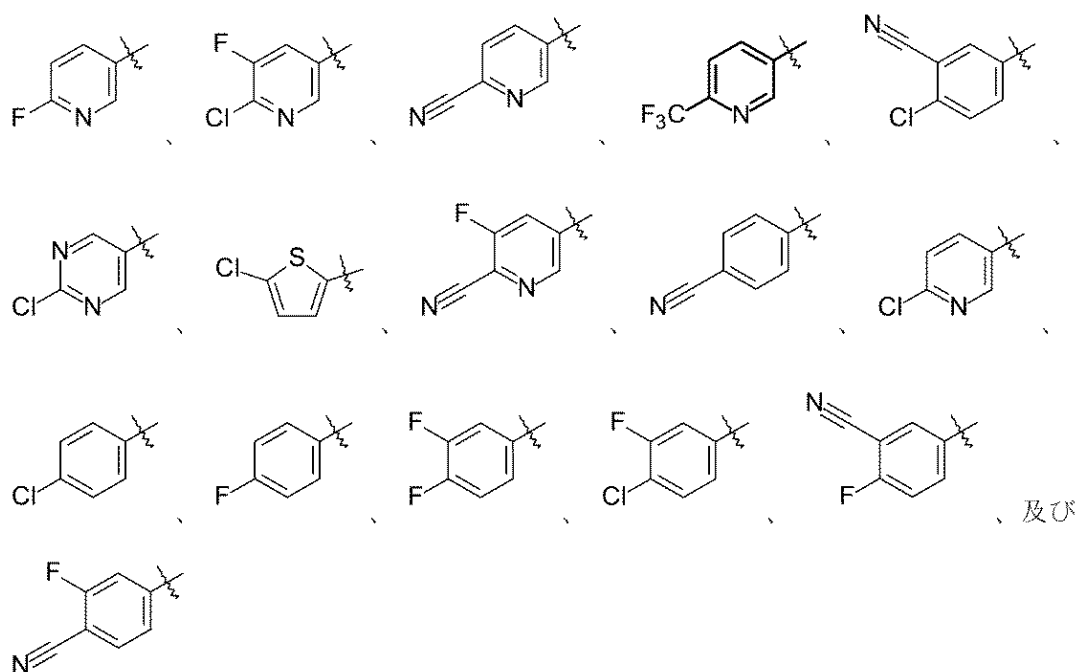
【0155】

別の実施形態において、本開示は、上記の式 I I の化合物を提供し、式中、 $X$  が、 $CH_2$  であり、 $Y$  が、 $CH_2$  であり、 $Z$  が、 $CH_2$  である。

【0156】

別の実施形態において、本開示は、上記の式 I I の化合物を提供し、式中、 $R^{2a}$  が、 $-CH_2-R^3$  である。

別の実施形態において、本開示は、上記の式 I I の化合物を提供し、式中、 $R^3$  が、  
【化55】



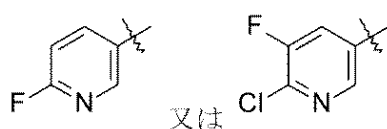
20

30

から選択される。

【0157】

別の実施形態において、本開示は、上記の式 I I の化合物を提供し、式中、 $R^3$  が、  
【化56】



40

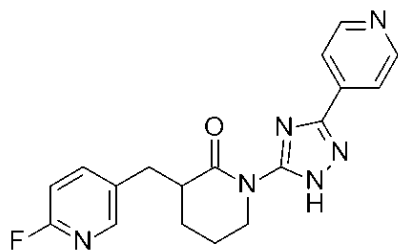
から選択される。

【0158】

別の実施形態において、本開示は、以下である、上記の式 I I の化合物、

50

【化 5 7】



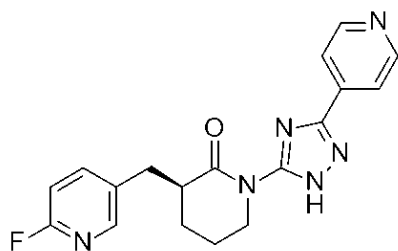
又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【 0 1 5 9】

別の実施形態において、本開示は、以下である、上記の式 I I の化合物、

【化 5 8】



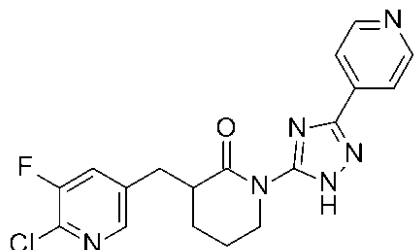
20

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 1 6 0】

別の実施形態において、本開示は、以下である、上記の式 I I の化合物、

【化 5 9】



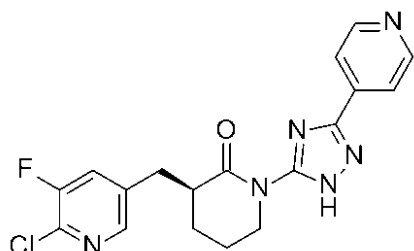
30

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 1 6 1】

別の実施形態において、本開示は、以下である、上記の式 I I の化合物、

【化 6 0】



40

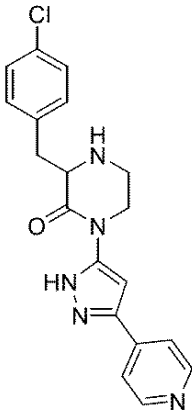
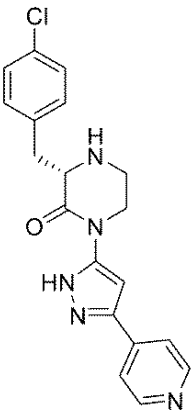
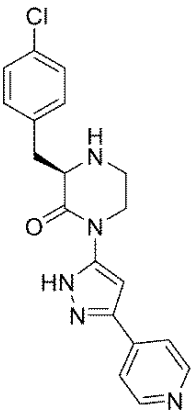
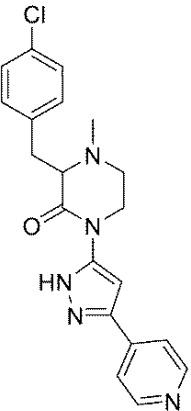
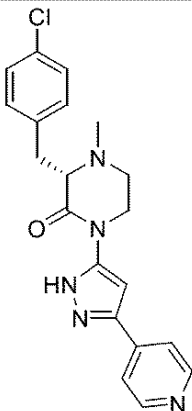
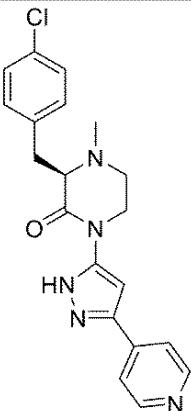
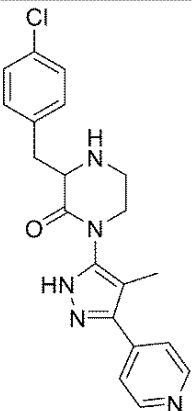
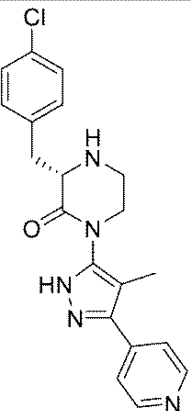
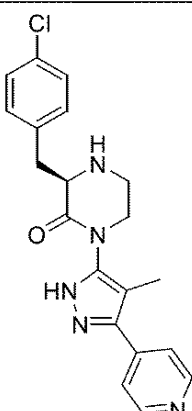
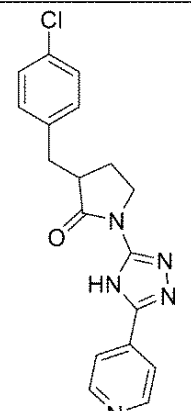
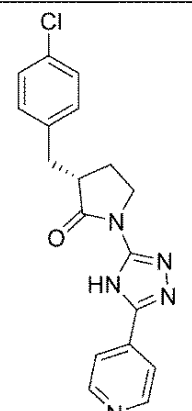
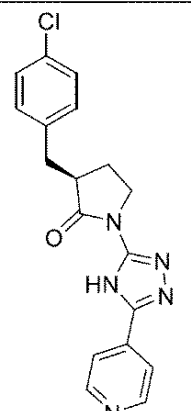
又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 1 6 2】

いくつかの実施形態において、本開示は、以下から選択される化合物、

50

【表 1 - 1】

構造	構造	構造	構造
			
I-1	I-1-a	I-1-b	I-2
			
I-2-a	I-2-b	I-3	I-3-a
			
I-3-b	I-4	I-4-a	I-4-b

10

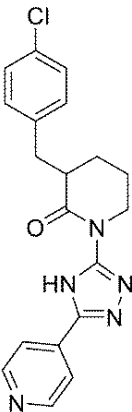
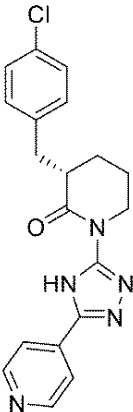
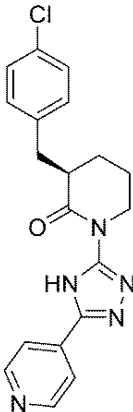
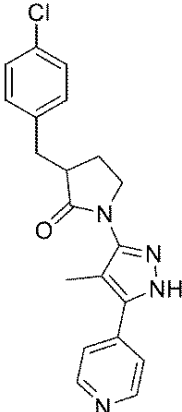
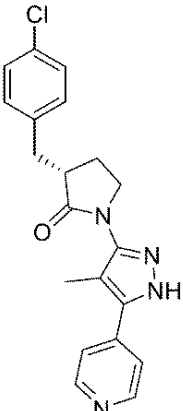
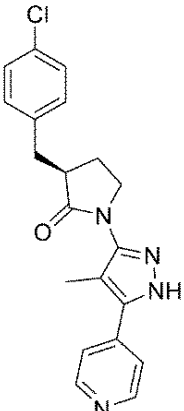
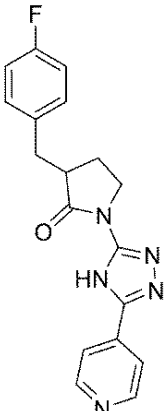
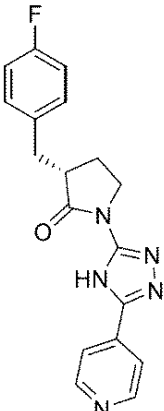
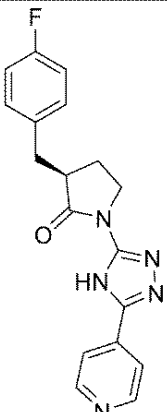
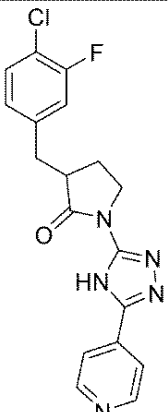
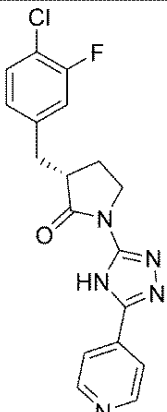
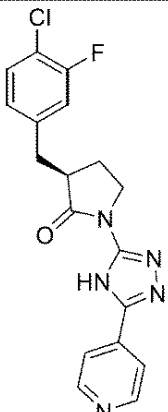
20

30

40

50

【表 1 - 2】

構造	構造	構造	構造
 I-5	 I-5-a	 I-5-b	 I-6
 I-6-a	 I-6-b	 I-7	 I-7-a
 I-7-b	 I-8	 I-8-a	 I-8-b

10

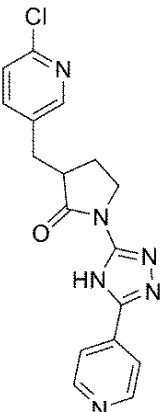
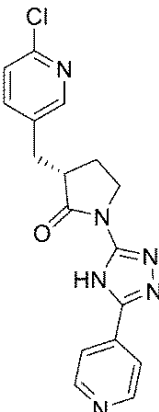
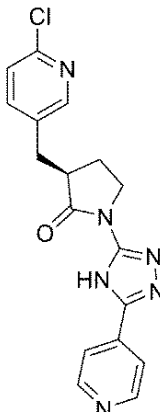
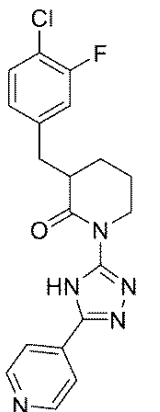
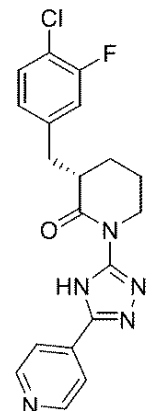
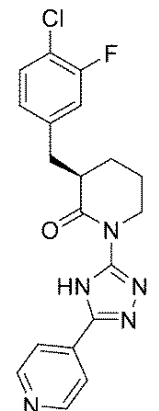
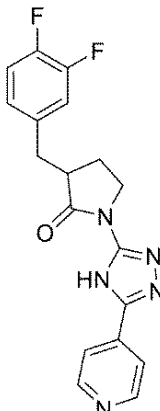
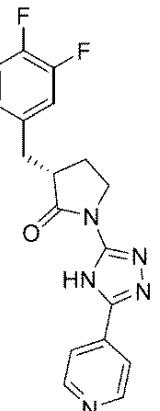
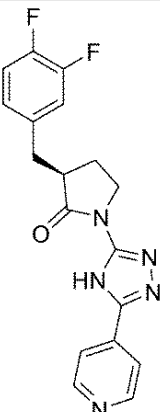
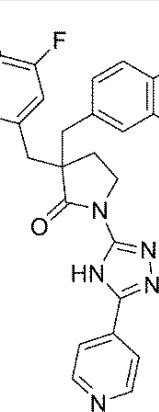
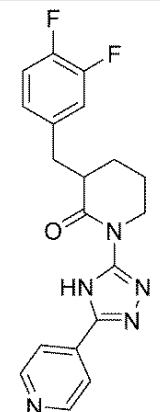
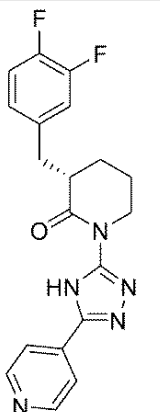
20

30

40

50

【表 1 - 3】

構造	構造	構造	構造
 I-9	 I-9-a	 I-9-b	 I-10
 I-10-a	 I-10-b	 I-11	 I-11-a
 I-11-b	 I-12	 I-13	 I-13-a

10

20

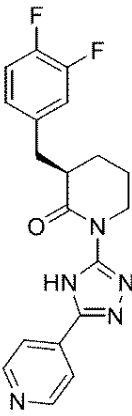
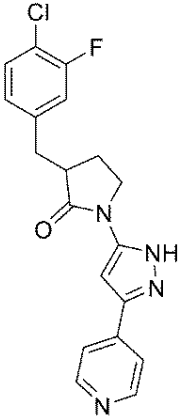
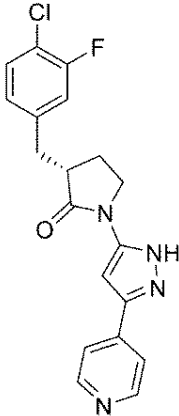
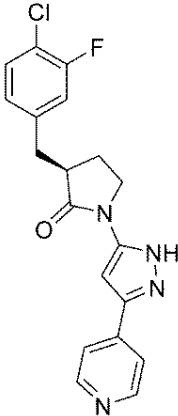
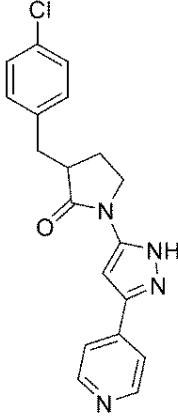
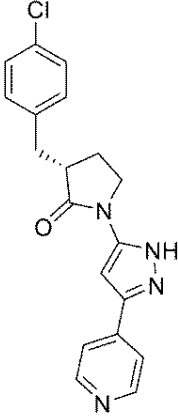
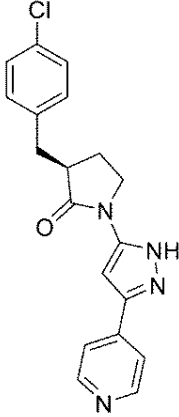
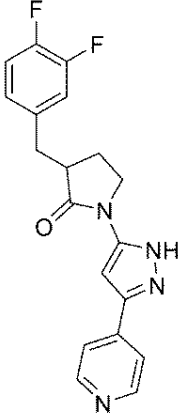
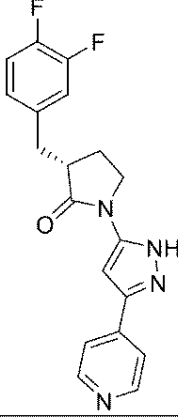
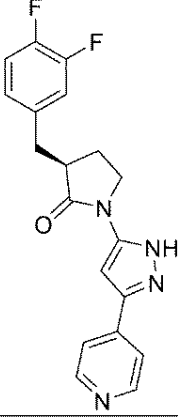
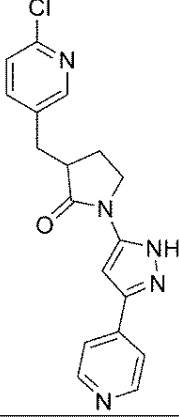
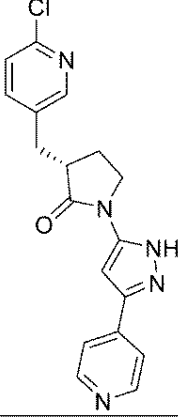
30

40

50



【表 1 - 4】

構造	構造	構造	構造
 I-13-b	 I-14	 I-14-a	 I-14-b
 I-15	 I-15-a	 I-15-b	 I-16
 I-16-a	 I-16-b	 I-17	 I-17-a

10

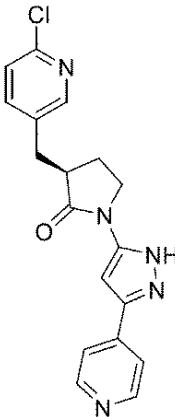
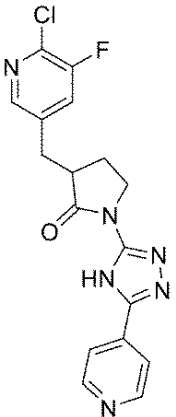
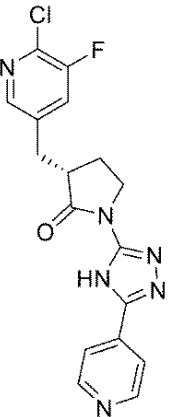
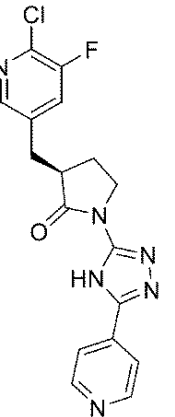
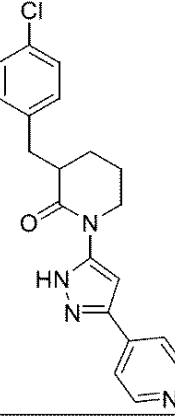
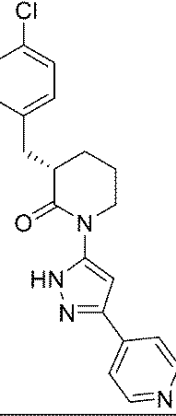
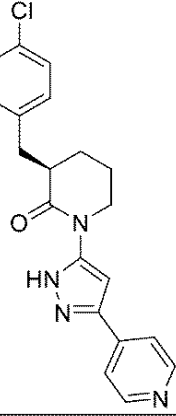
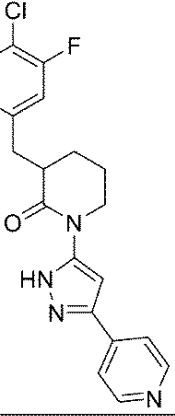
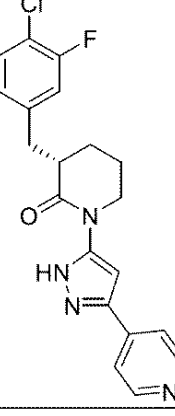
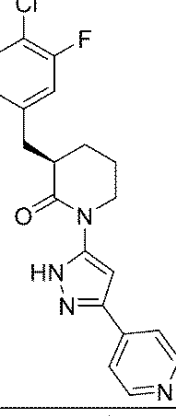
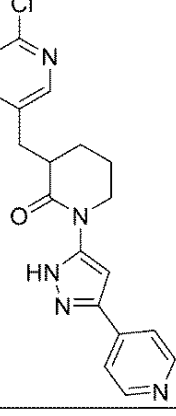
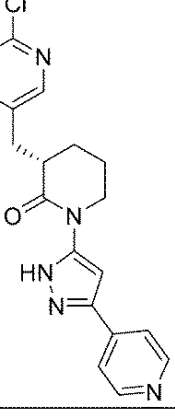
20

30

40

50

【表 1 - 5】

構造	構造	構造	構造
 I-17-b	 I-18	 I-18-a	 I-18-b
 I-19	 I-19-a	 I-19-b	 I-20
 I-20-a	 I-20-b	 I-21	 I-21-a

10

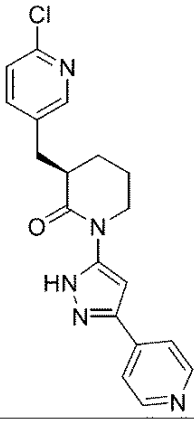
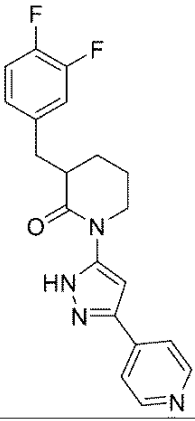
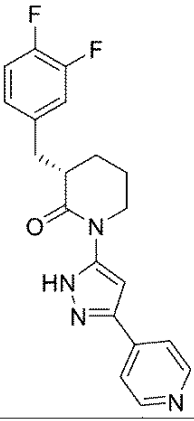
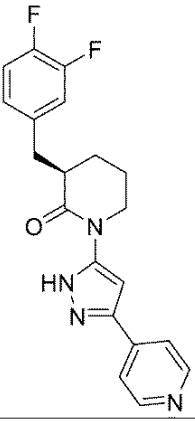
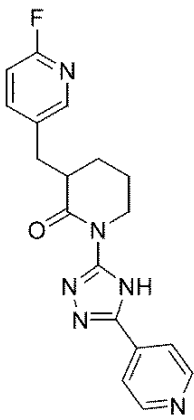
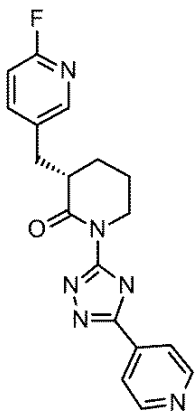
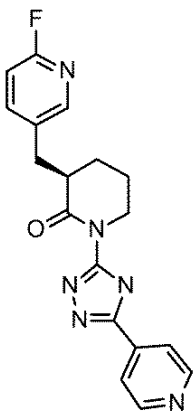
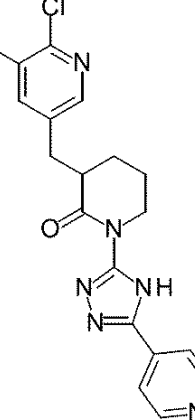
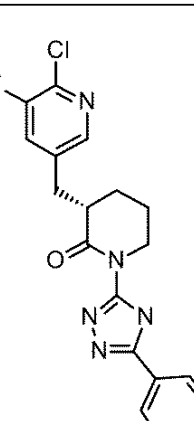
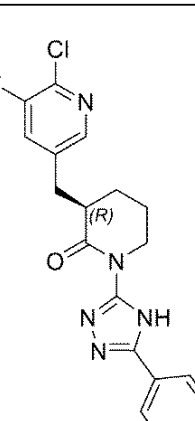
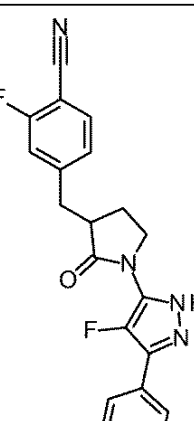
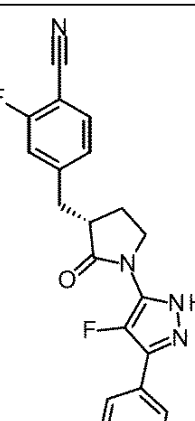
20

30

40

50

【表 1 - 6】

構造	構造	構造	構造
 I-21-b	 I-22	 I-22-a	 I-22-b
 I-23	 I-23-a	 I-23-b	 I-24
 I-24-a	 I-24-b	 I-25	 I-25-a

10

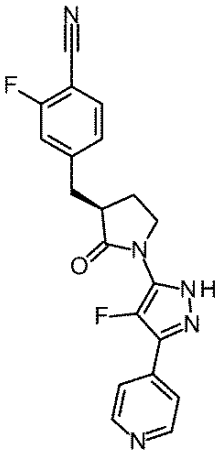
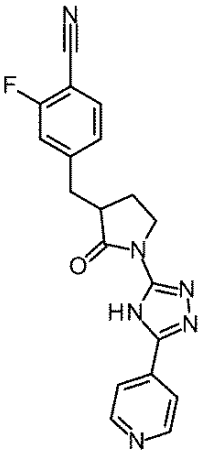
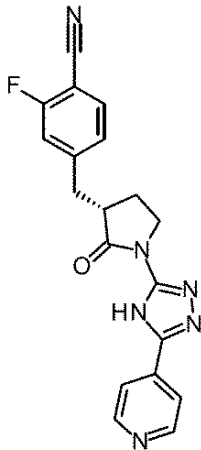
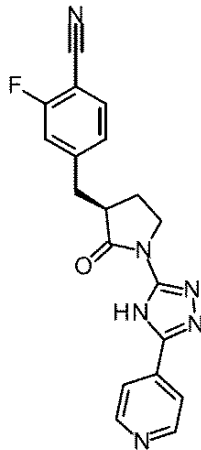
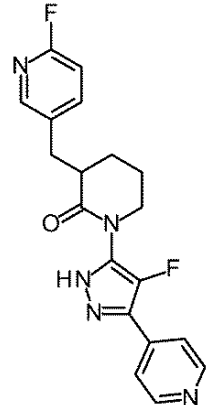
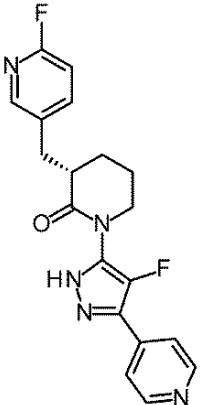
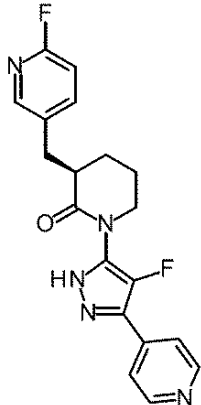
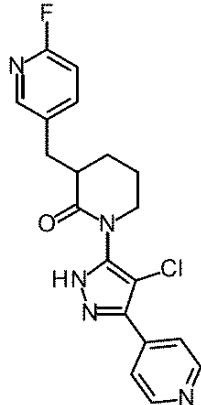
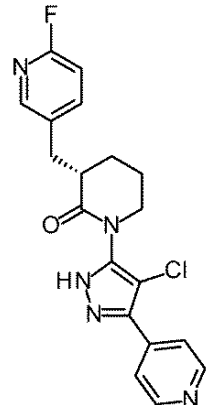
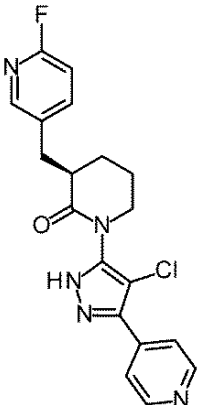
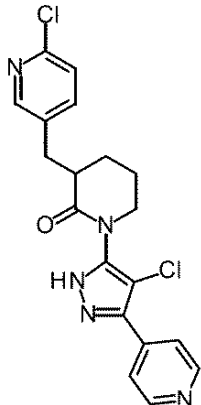
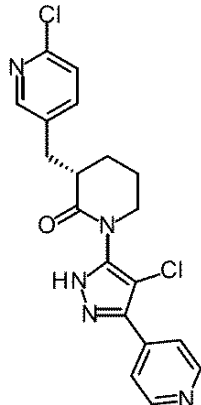
20

30

40

50

【表 1 - 7】

構造	構造	構造	構造
			
I-25-b	I-26	I-26-a	I-26-b
			
I-27	I-27-a	I-27-b	I-28
			
I-28-a	I-28-b	I-29	I-29-a

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

構造	構造	構造	構造
I-29-b	I-30	I-31	I-31-a
I-31-b	I-32	I-32-a	I-32-b
I-33	I-33-a	I-33-b	I-34

10

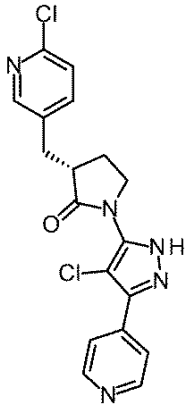
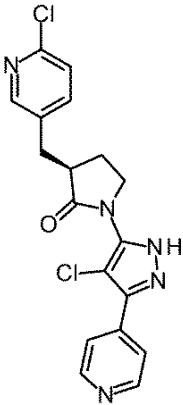
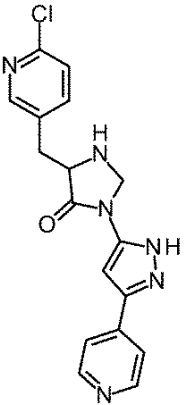
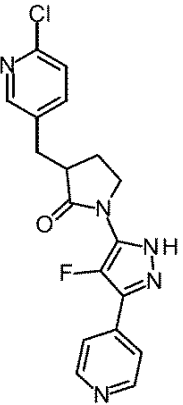
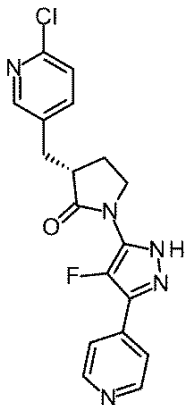
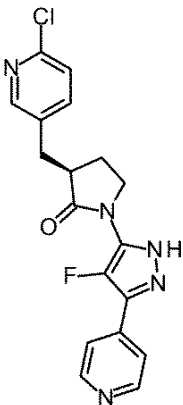
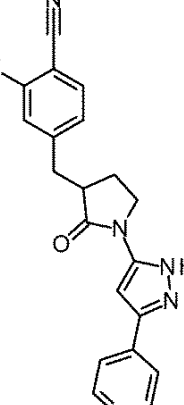
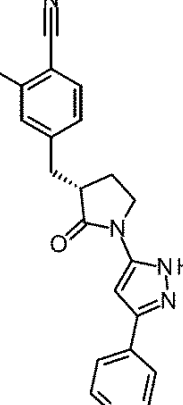
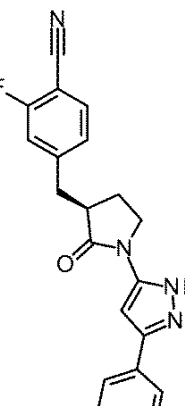
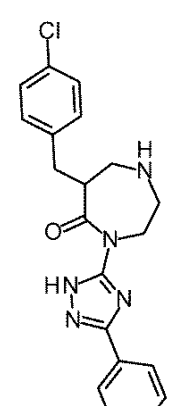
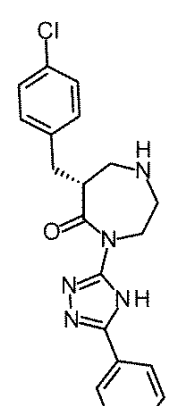
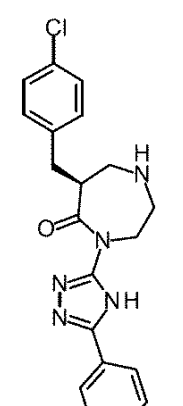
20

30

40

50

【表 1 - 9】

構造	構造	構造	構造
			
I-34-a	I-34-b	I-35	I-36
			
I-36-a	I-36-b	I-37	I-37-a
			
I-37-b	I-38	I-38-a	I-38-b

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

構造	構造	構造	構造
I-39	I-39-a	I-39-b	I-40
I-40-a	I-40-b	I-41	I-41-a
I-41-b	I-42	I-42-a	I-42-b

10

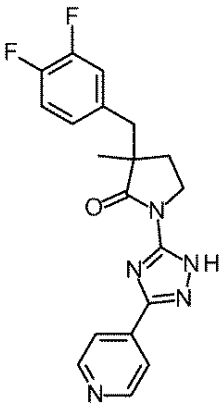
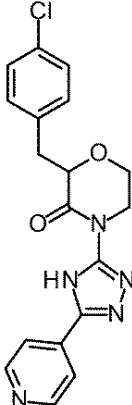
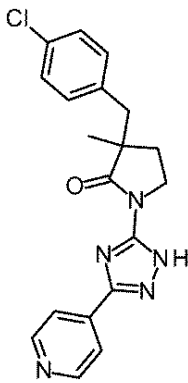
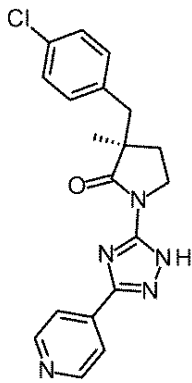
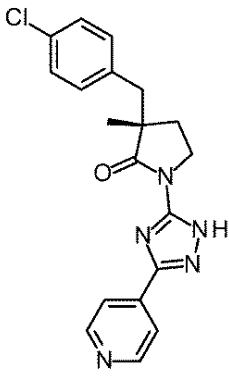
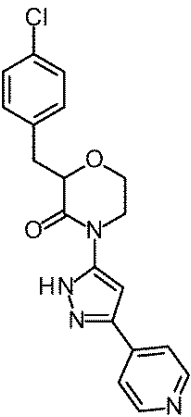
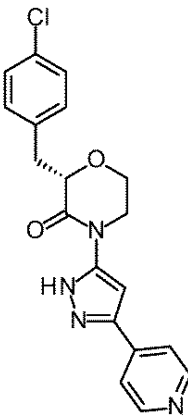
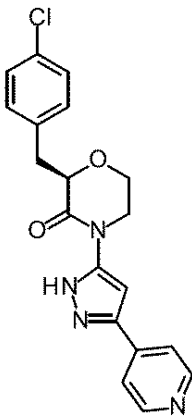
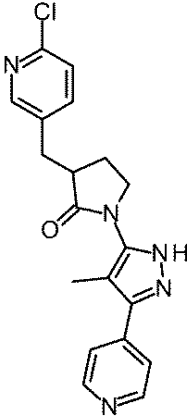
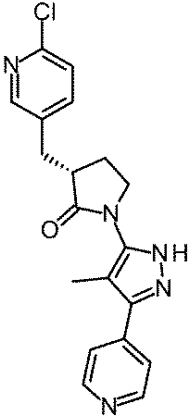
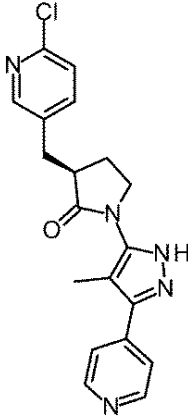
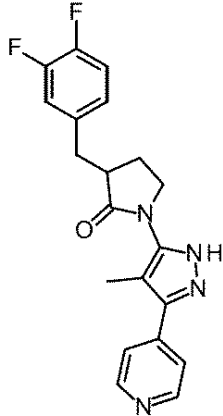
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

構造	構造	構造	構造
			
I-43	I-44	I-45	I-46-a
			
I-46-b	I-47	I-47-a	I-47-b
			
I-48	I-48-a	I-48-b	I-49

10

20

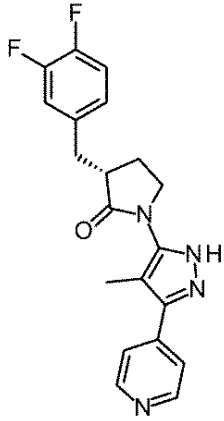
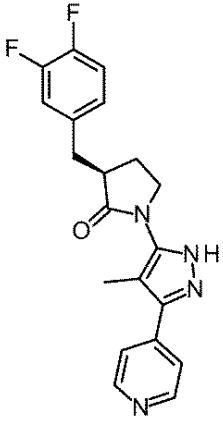
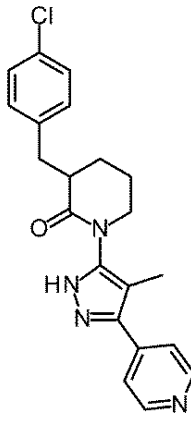
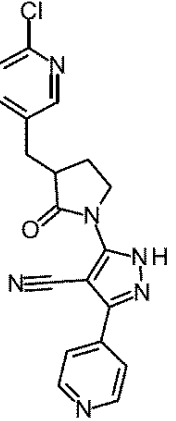
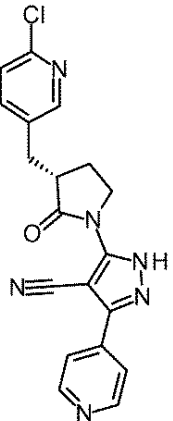
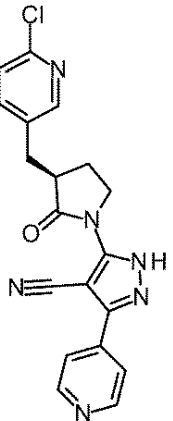
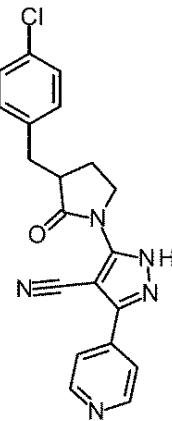
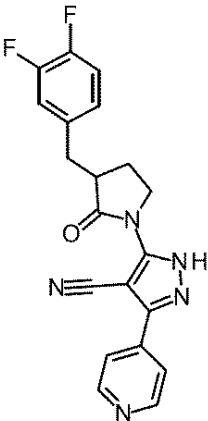
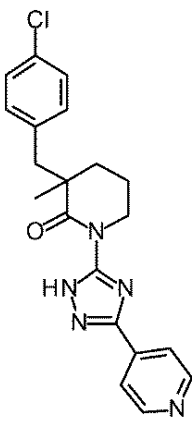
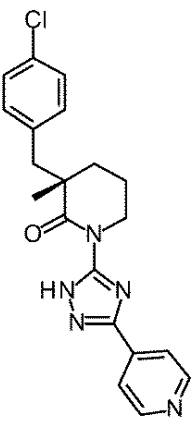
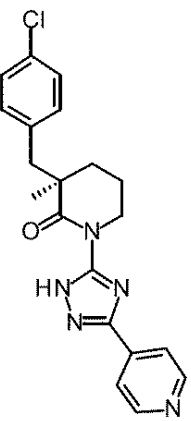
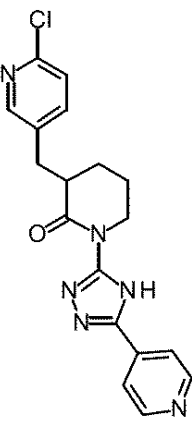
30

40

50



【表 1 - 1 2】

構造	構造	構造	構造
			
I-49-a	I-49-b	I-50	I-51
			
I-51-a	I-51-b	I-52	I-53
			
I-54	I-54-a	I-54-b	I-55

10

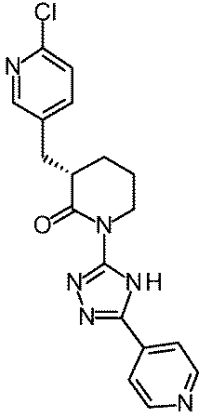
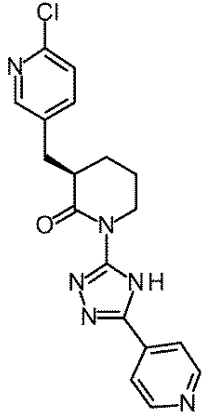
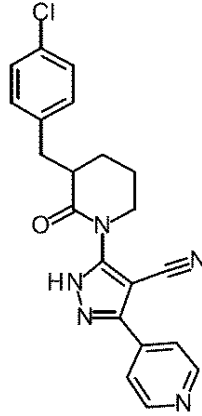
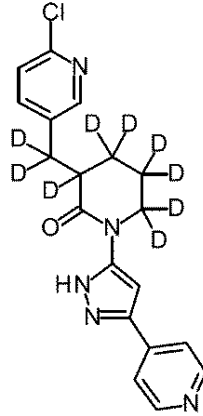
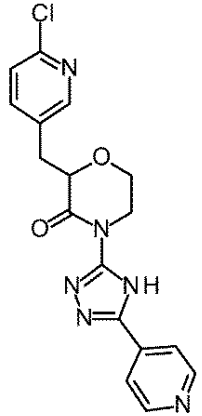
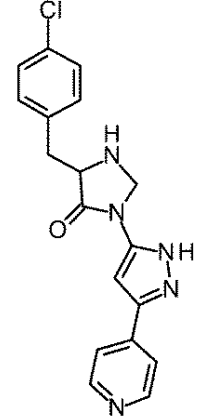
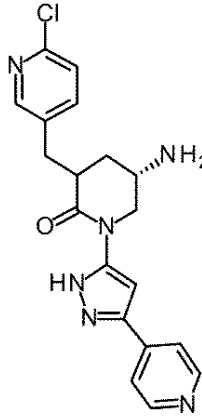
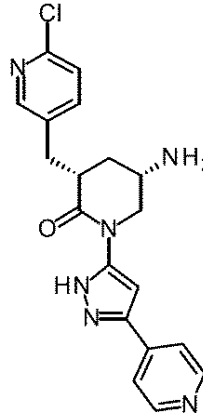
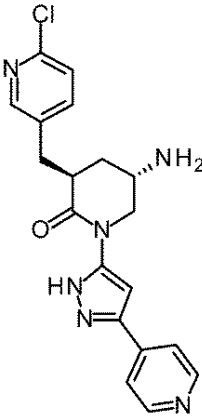
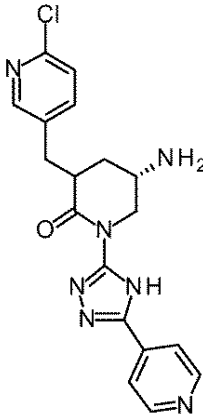
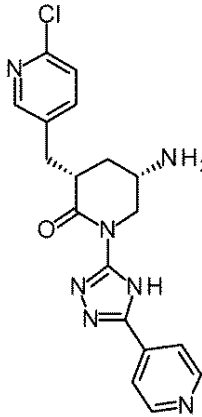
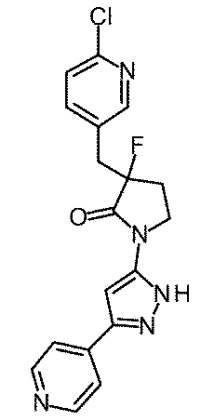
20

30

40

50

【表 1 - 13】

構造	構造	構造	構造
			
I-55-a	I-55-b	I-56	I-79
			
I-58	I-59	I-60	I-60-a
			
I-60-b	I-61	I-61-a	I-62

10

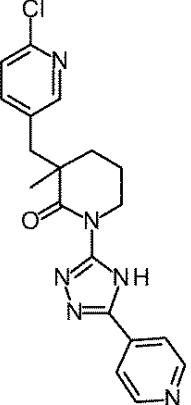
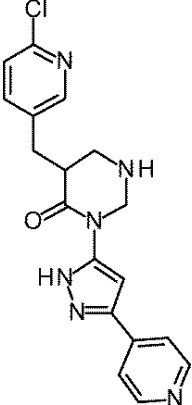
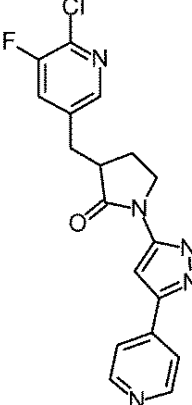
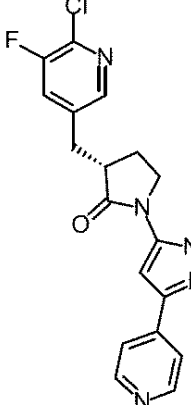
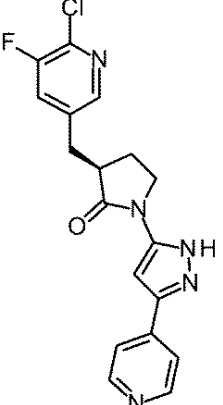
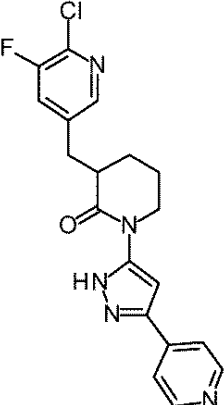
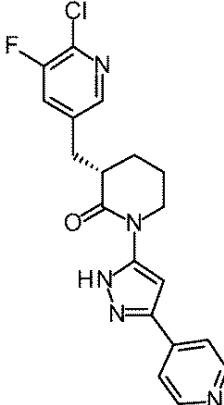
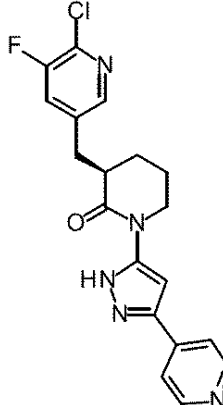
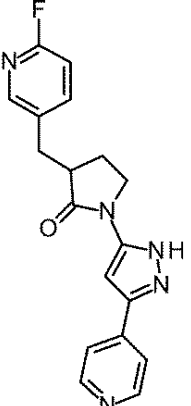
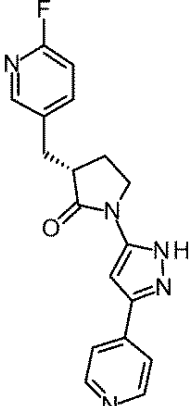
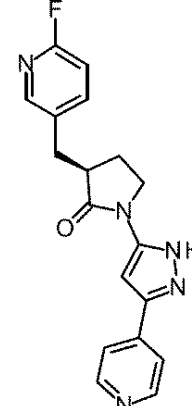
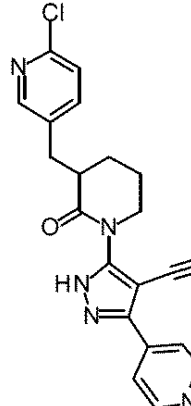
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

構造	構造	構造	構造
			
I-63	I-64	I-65	I-65-a
			
I-65-b	I-66	I-66-a	I-66-b
			
I-67	I-67-a	I-67-b	I-68

10

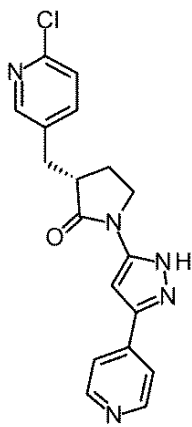
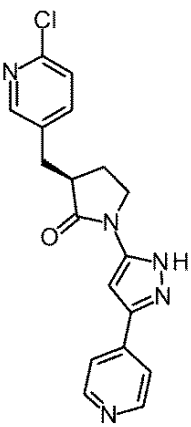
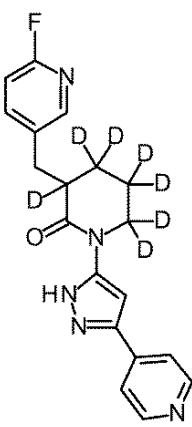
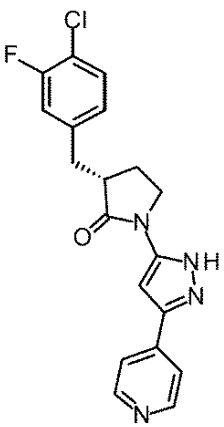
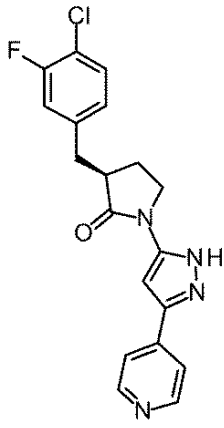
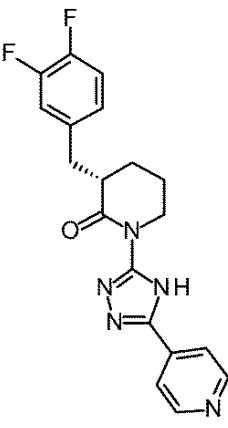
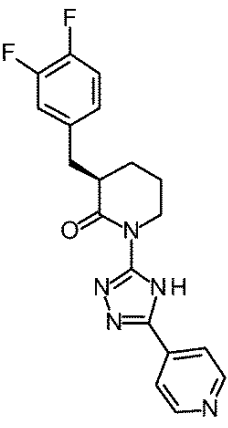
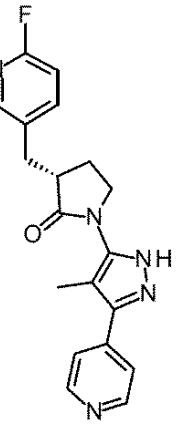
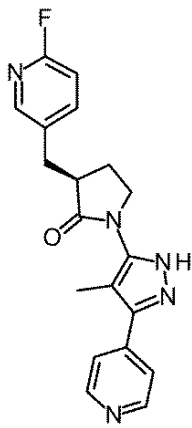
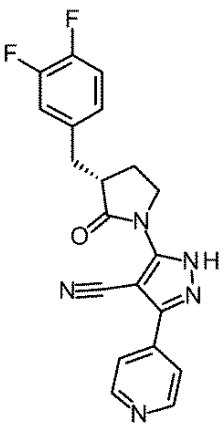
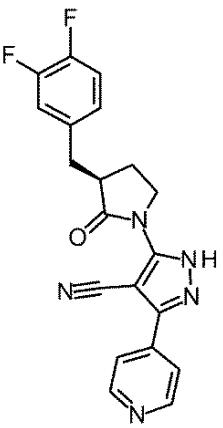
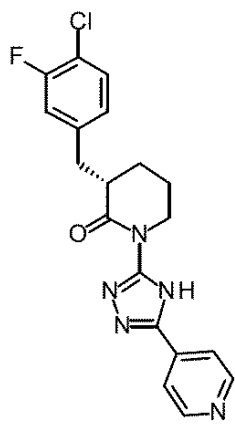
20

30

40

50

【表 1 - 15】

構造	構造	構造	構造
			
I-69-a	I-69-b	I-70	I-71-a
			
I-71-b	I-72-a	I-72-b	I-73-a
			
I-73-b	I-74-a	I-74-b	I-75-a

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

構造	構造	構造	構造
I-75-b	I-76-a	I-77-a	I-78-a
I-78-b	I-79-a	I-79-b	I-80-a
I-80-b	I-81-a	I-81-b	I-82-a

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

構造	構造	構造	構造
I-82-b	I-83-a	I-83-b	I-84-a
I-85-a	I-86-a	I-86-b	I-87-a
I-87-b	I-88-a	I-89-a	I-90-a

10

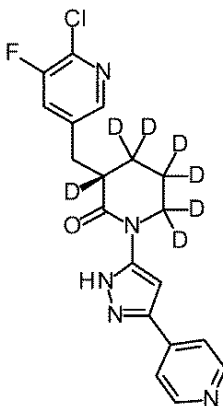
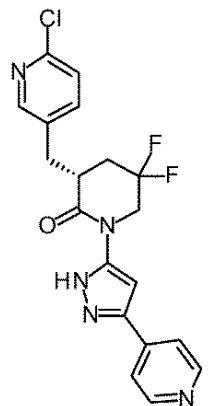
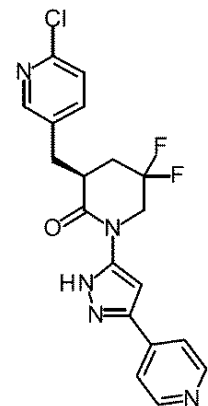
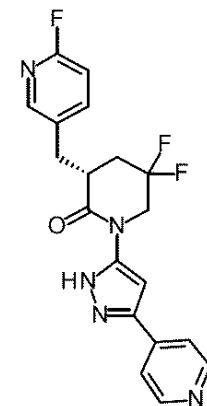
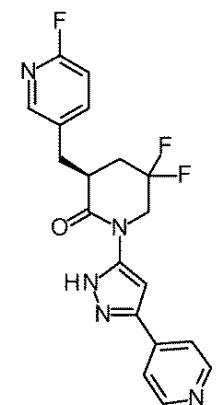
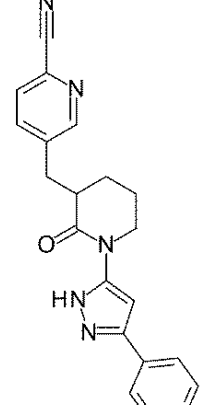
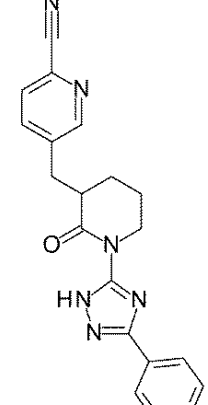
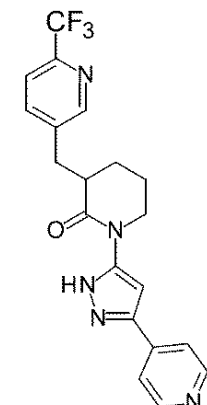
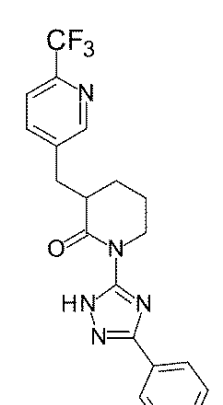
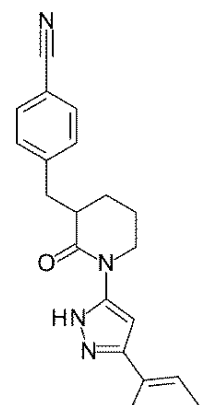
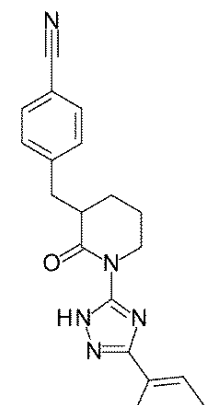
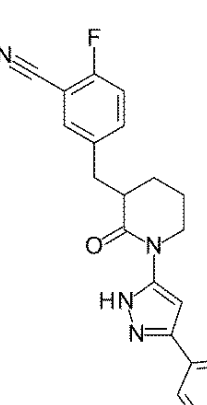
20

30

40

50

【表 1 - 18】

構造	構造	構造	構造
			
I-91-a	I-92-a	I-92-b	I-93-a
			
I-93-b	I-94	I-95	I-96
			
I-97	I-98	I-99	I-100

10

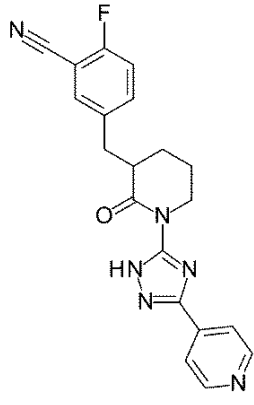
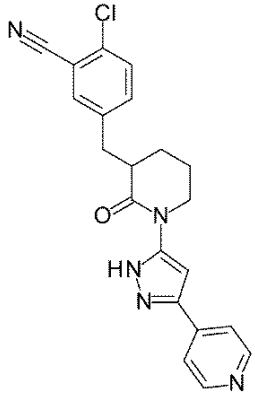
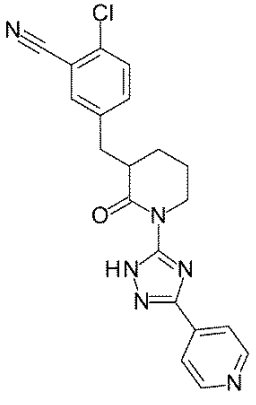
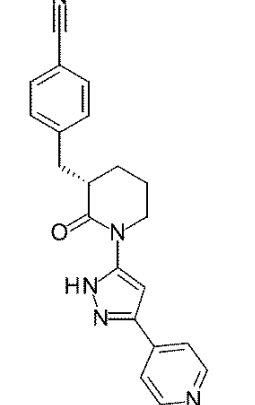
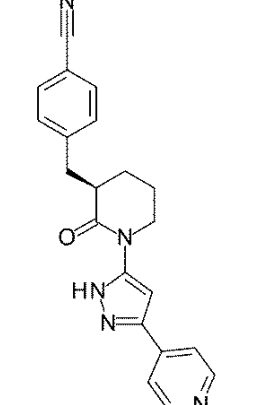
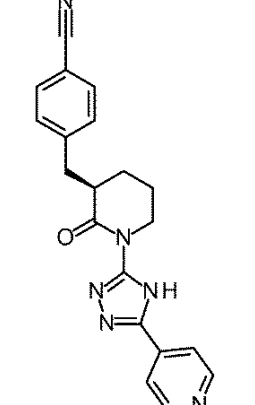
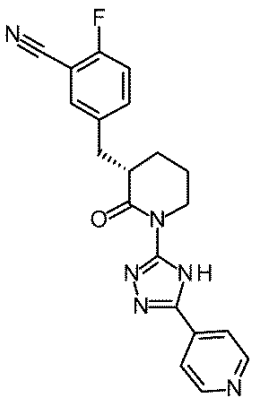
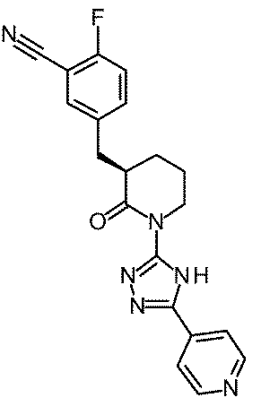
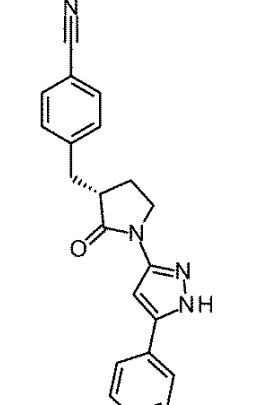
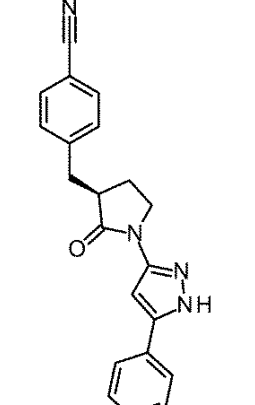
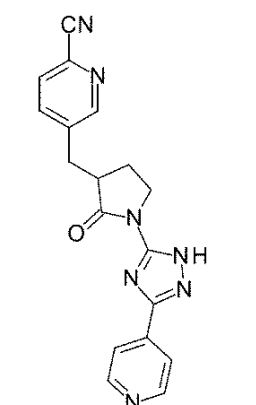
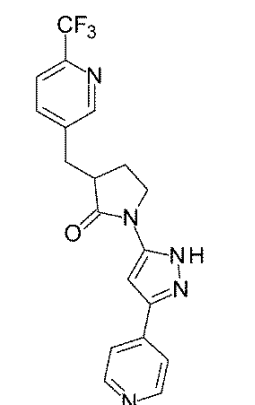
20

30

40

50

【表 1 - 19】

構造	構造	構造	構造
			
I-101	I-102	I-103	I-104-a
			
I-104-b	I-105-b	I-106-a	I-106-b
			
I-107-a	I-107-b	I-111	I-112

10

20

30

40

50



【表 1 - 20】

構造	構造	構造	構造
I-113-a	I-113-b	I-114	I-115
I-116	I-118	I-119-a	I-119-b

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

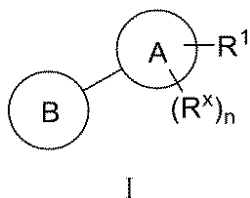
## 【0163】

いくつかの態様において、本開示は、以下の実施形態による化合物を提供する：

## 【0164】

実施形態 1 . 式 I の化合物、

## 【化 6 1】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

環 A が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリアル環であり、

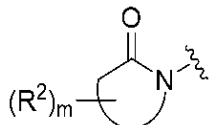
R<sup>1</sup> が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される任意に置換された基、又は酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリアル環であり、

各 R<sup>x</sup> が、独立して、ハロゲン、シアノ、OR、SR、N(R)<sub>2</sub>、又は C<sub>1</sub> - 4 脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環

、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール環、から選択され、

環 B が、構造

【化 6 2】



10

を有し、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-NR^2$ から選択される 1 つの追加の基を任意に含む、飽和の 5 ～ 7 員の複素環式環であり、

各 R が、独立して、水素、又は  $C_{1-6}$  脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール環であるか、あるいは

2 つの R 基が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0 ～ 2 個の追加のヘテロ原子を有する任意に置換された 3 ～ 7 員の単環式複素環式環を形成し、

20

各  $R^2$  が、独立してハロゲン、 $N(R)_2$ 、 $OR$ 、又は $-(C_{1-3} \text{ 脂肪族})R^3$ であり、各  $R^3$  が、独立して、 $C_{1-6}$  脂肪族から選択される任意に置換された基、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール環、8 ～ 10 員の二環式飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員の二環式飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、又は酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員の二環式ヘテロアリール環であり、

30

m が、0、1、又は 2 であり、

n が、0、1、又は 2 である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0165】

実施形態 2 . 環 A が、1 ～ 2 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリール環である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0166】

実施形態 3 . 環 A が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0167】

実施形態 4 . 環 A が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環である、実施形態 3 に記載の化合物。

40

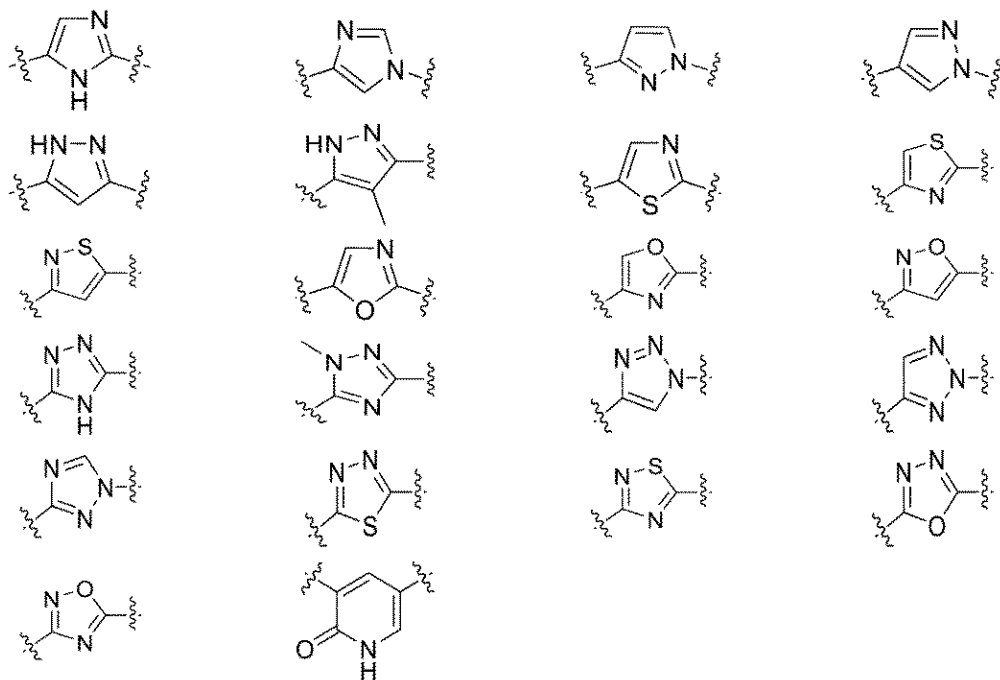
【0168】

実施形態 5 . 環 A が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環である、実施形態 3 に記載の化合物。

【0169】

実施形態 6 . 環 A が、以下から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

## 【化 6 3】



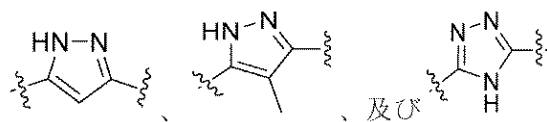
10

20

## 【 0 1 7 0】

実施形態 7 . 環 A が、

## 【化 6 4】



から選択される、実施形態 6 に記載の化合物。

## 【 0 1 7 1】

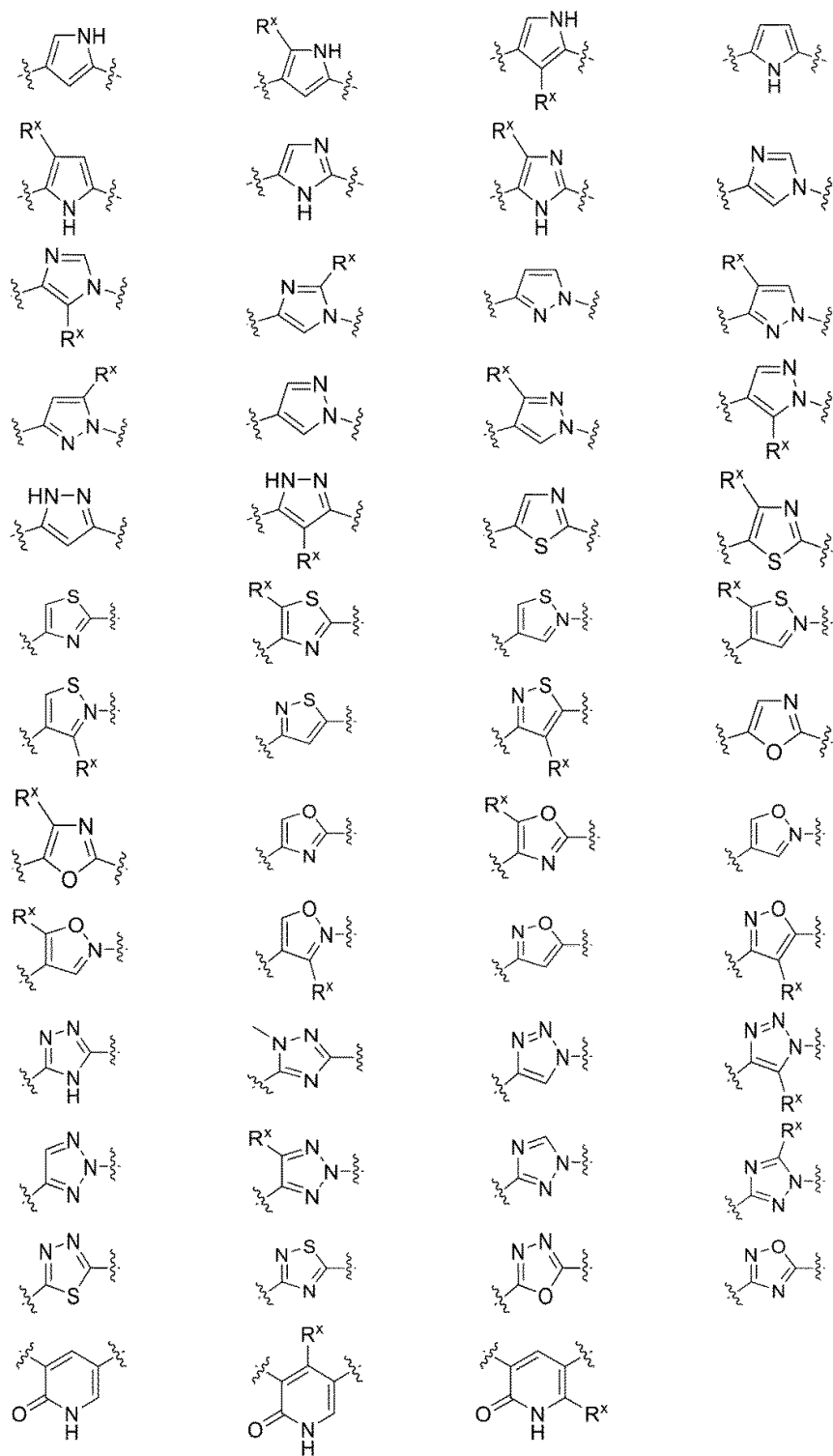
実施形態 8 . 環 A が、以下から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

30

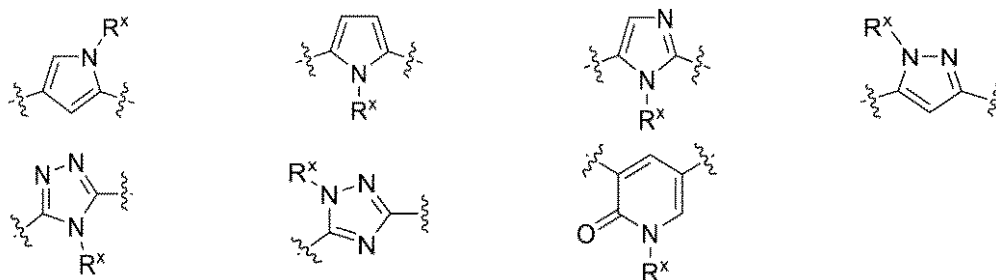
40

50

## 【化 6 5】



## 【化 6 6】

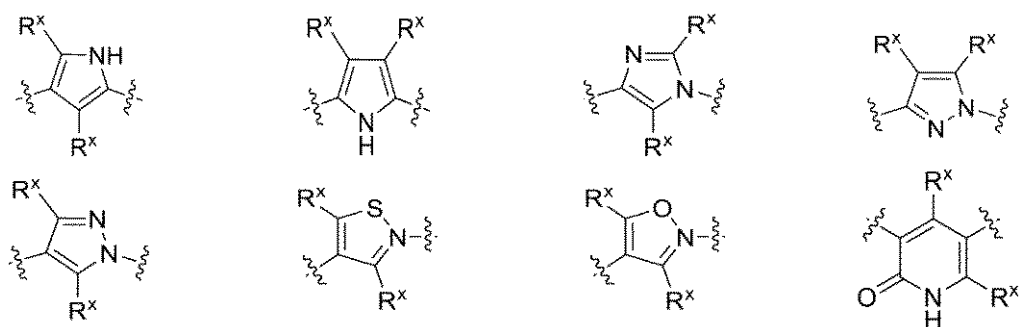


式中、 $R^x$  が、 $C_1 - 4$  脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環である、実施形態 1 に記載の化合物。

## 【0173】

実施形態 10 . 環 A が、以下から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

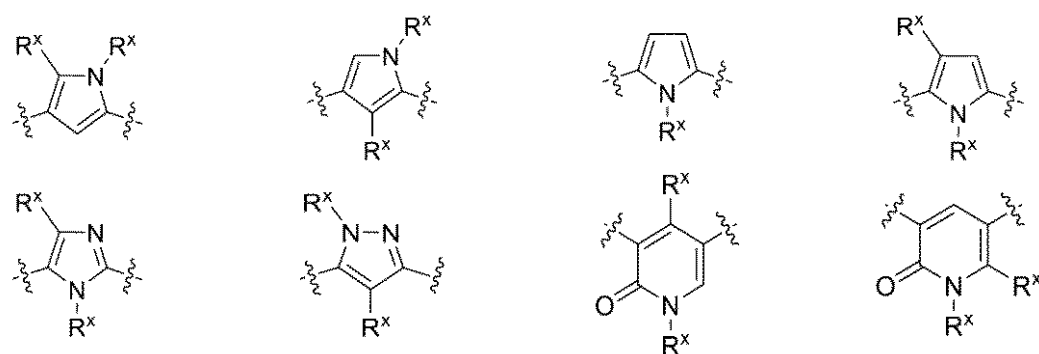
## 【化 6 7】



## 【0174】

実施形態 11 . 環 A が、以下から選択され、

## 【化 6 8】



式中、

窒素原子上の  $R^x$  が、 $C_1 - 4$  脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環、から選択され、

炭素原子上の  $R^x$  が、ハロゲン、シアノ、OR、SR、 $N(R)_2$ 、又は  $C_1 - 4$  脂肪族から選択される任意に置換された基、3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の炭素環式環、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分的に不飽和の複素環式環、フェニル、並びに酸素、窒素、及び硫黄が

ら独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環、から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

【 0 1 7 5 】

実施形態 1 2 .  $R^x$  が、ハロゲンである、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 7 6 】

実施形態 1 3 .  $R^x$  が、シアノである、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 7 7 】

実施形態 1 4 .  $R^x$  が、OR である、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【 0 1 7 8 】

実施形態 1 5 .  $R^x$  が、SR である、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 7 9 】

実施形態 1 6 .  $R^x$  が、 $N(R)_2$  である、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 8 0 】

実施形態 1 7 .  $R$  が、水素及び任意に置換された  $C_{1-6}$  脂肪族から選択される、実施形態 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 8 1 】

実施形態 1 8 .  $R$  が、水素及び任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族から選択される、実施形態 1 7 に記載の化合物。

20

【 0 1 8 2 】

実施形態 1 9 .  $R^x$  が、OH、 $OCH_3$ 、及び  $OCH_2CH_3$  である、実施形態 1 4、1 7、及び 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 8 3 】

実施形態 2 0 .  $R^x$  が、SH、 $SCH_3$ 、及び  $SCH_2CH_3$  である、実施形態 1 5、1 7、及び 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 8 4 】

実施形態 2 1 .  $R^x$  が、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、及び  $N(CH_2CH_3)_2$  から選択される、実施形態 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【 0 1 8 5 】

実施形態 2 2 .  $R^x$  が、任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族である、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 8 6 】

実施形態 2 3 .  $R^x$  が、任意に置換された  $C_{3-4}$  脂肪族である、実施形態 2 2 に記載の化合物。

【 0 1 8 7 】

実施形態 2 4 .  $R^x$  が、tert - ブチル、

【 化 6 9 】

40



から選択される、実施形態 2 3 に記載の化合物。

【 0 1 8 8 】

実施形態 2 5 .  $R^x$  が、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、及び  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$  から選択される基で任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族である、実施形態 2 2 に記載の化合物。

【 0 1 8 9 】

50

実施形態 26.  $R^\circ$  が、水素、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5\sim 6\text{員のヘテロアリール環})$ 、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択された 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和、部分的に不飽和、若しくはアリール環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択された 0～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式アリール環から選択される、あるいは 2 つの独立した  $R^\circ$  の出現が、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 3～12 員の飽和、部分的に不飽和、又はアリールの単環式若しくは二環式の環を形成する、実施形態 25 に記載の化合物。

【0190】

実施形態 27.  $R^x$  が、ハロゲン、 $-R^\circ$ 、 $-OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)_2$ 、 $-C(O)OR^\circ$ 、及び  $-C(O)NR^\circ_2$  から選択される基で任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族である、実施形態 22 に記載の化合物。

10

【0191】

実施形態 28.  $R^x$  が、ハロゲンで任意に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族である、実施形態 22 に記載の化合物。

【0192】

実施形態 29.  $R^x$  が、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、及び  $CH_2F$  から選択される、実施形態 28 に記載の化合物。

【0193】

実施形態 30.  $R^x$  が、 $-CH_2R^\circ$ 、 $-CH_2OR^\circ$ 、 $-CH_2N(R^\circ)_2$ 、 $-CH_2C(O)OR^\circ$ 、及び  $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$  から選択される、実施形態 22 に記載の化合物。

20

【0194】

実施形態 31.  $R^x$  が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、及び  $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$  から選択される、実施形態 30 に記載の化合物。

【0195】

実施形態 32.  $R^1$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5～6 員のヘテロアリール環である、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0196】

実施形態 33.  $R^1$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員ヘテロアリール環である、実施形態 32 に記載の化合物。

【0197】

実施形態 34.  $R^1$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員ヘテロアリール環である、実施形態 33 に記載の化合物。

【0198】

実施形態 35.  $R^1$  が、1～3 個の窒素原子を有する任意に置換された 6 員ヘテロアリール環である、実施形態 32 に記載の化合物。

40

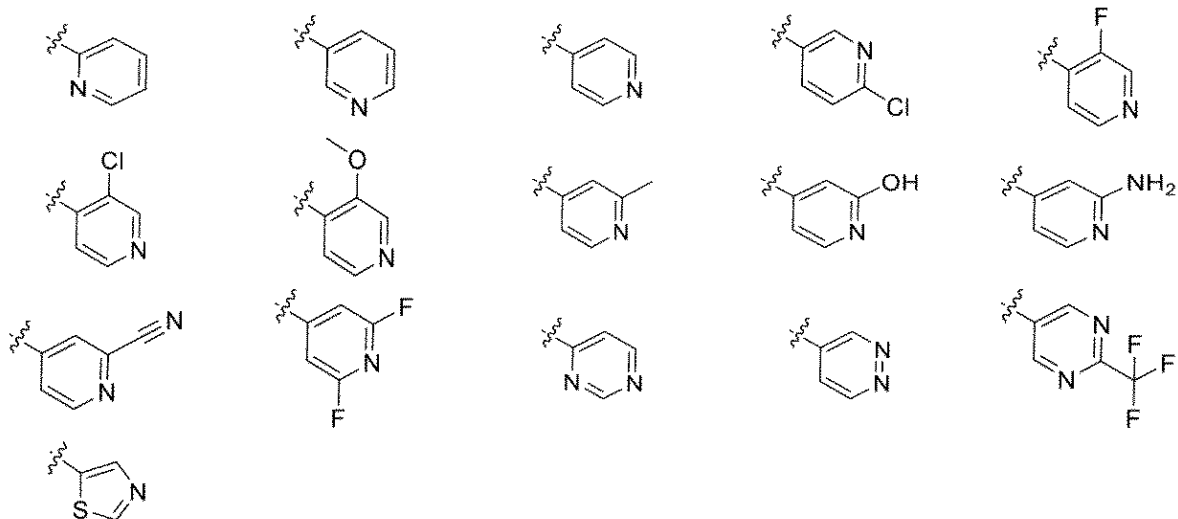
【0199】

実施形態 36.  $R^1$  が、1～2 個の窒素原子を有する任意に置換された 6 員ヘテロアリール環である、実施形態 35 に記載の化合物。

【0200】

実施形態 37.  $R^1$  が、以下から選択される、実施形態 32 に記載の化合物。

## 【化 7 0】

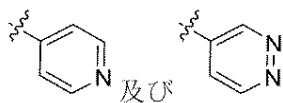


10

## 【 0 2 0 1】

実施形態 38 .  $R^1$  が、

## 【化 7 1】



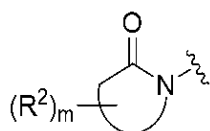
20

から選択される、実施形態 37 に記載の化合物。

## 【 0 2 0 2】

実施形態 39 . 環 B が、構造

## 【化 7 2】



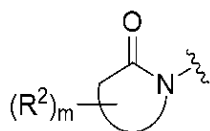
30

を有し、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-NR^2-$ から選択される 1 つの追加の基を任意に含む、飽和の 5 員複素環式環である、実施形態 1 ~ 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【 0 2 0 3】

実施形態 40 . 環 B が、構造

## 【化 7 3】



40

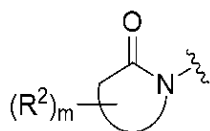
を有し、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-NR^2-$ から選択される 1 つの追加の基を任意に含む、飽和の 6 員複素環式環である、実施形態 1 ~ 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【 0 2 0 4】

実施形態 41 . 環 B が、構造



## 【化 7 4】



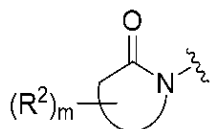
を有し、式中、環 B が、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び  $-NR^2-$  から選択される 1 つの追加の基を更に含む、飽和の 6 員複素環式環である、実施形態 4 0 に記載の化合物。

## 【0 2 0 5】

実施形態 4 2 . 環 B が、構造

10

## 【化 7 5】



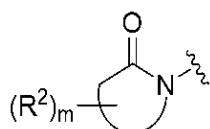
を有し、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び  $-NR^2-$  から選択される 1 つの追加の基を任意に含む、飽和の 7 員複素環式環である、実施形態 1 ~ 3 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0 2 0 6】

実施形態 4 3 . 環 B が、構造

20

## 【化 7 6】



を有し、式中、環 B が、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び  $-NR^2-$  から選択される 1 つの追加の基を更に含む、飽和の 7 員複素環式環である、実施形態 4 2 に記載の化合物。

## 【0 2 0 7】

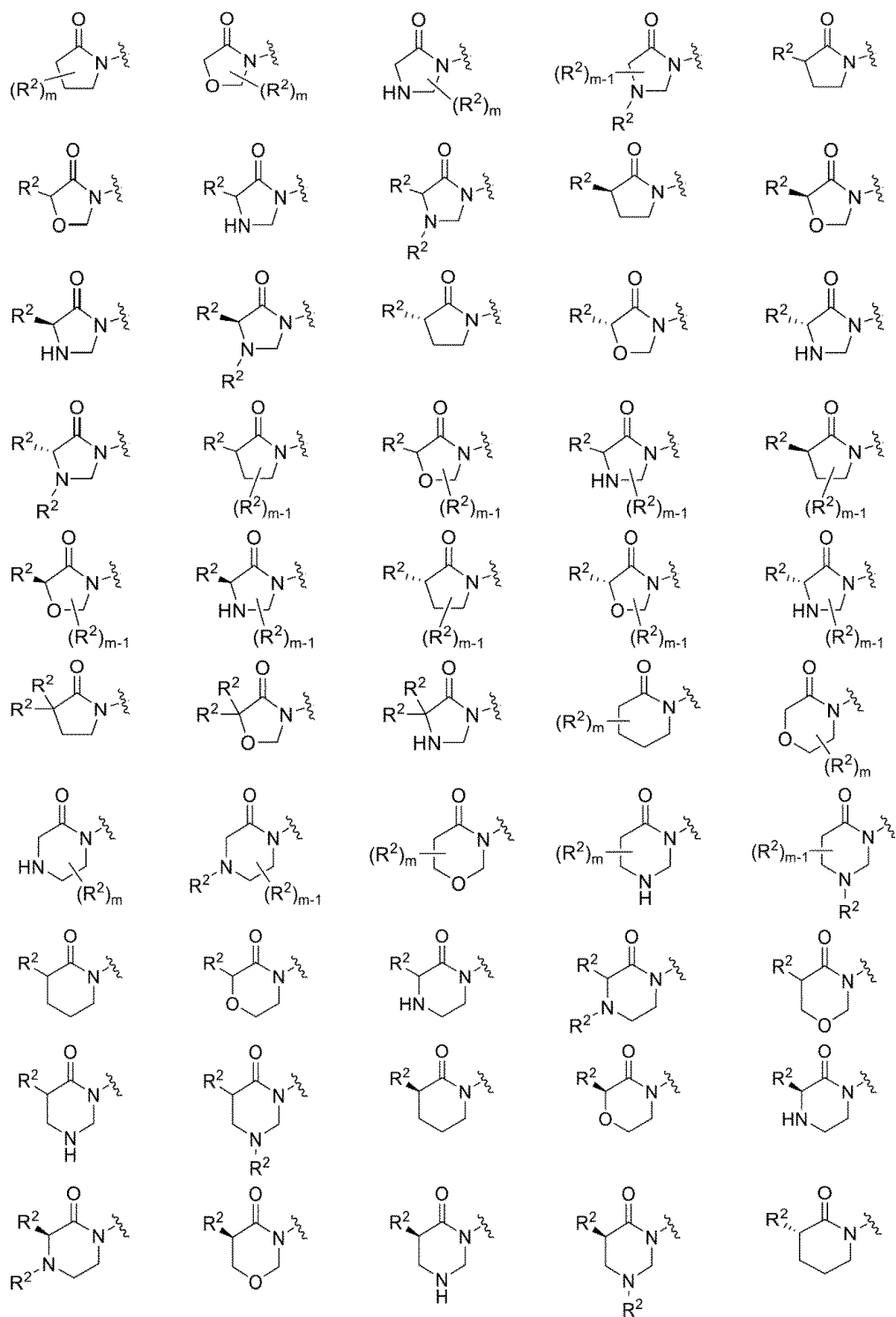
実施形態 4 4 . 環 B が、以下から選択される、実施形態 1 ~ 3 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

40

50

## 【化 77 - 1】



10

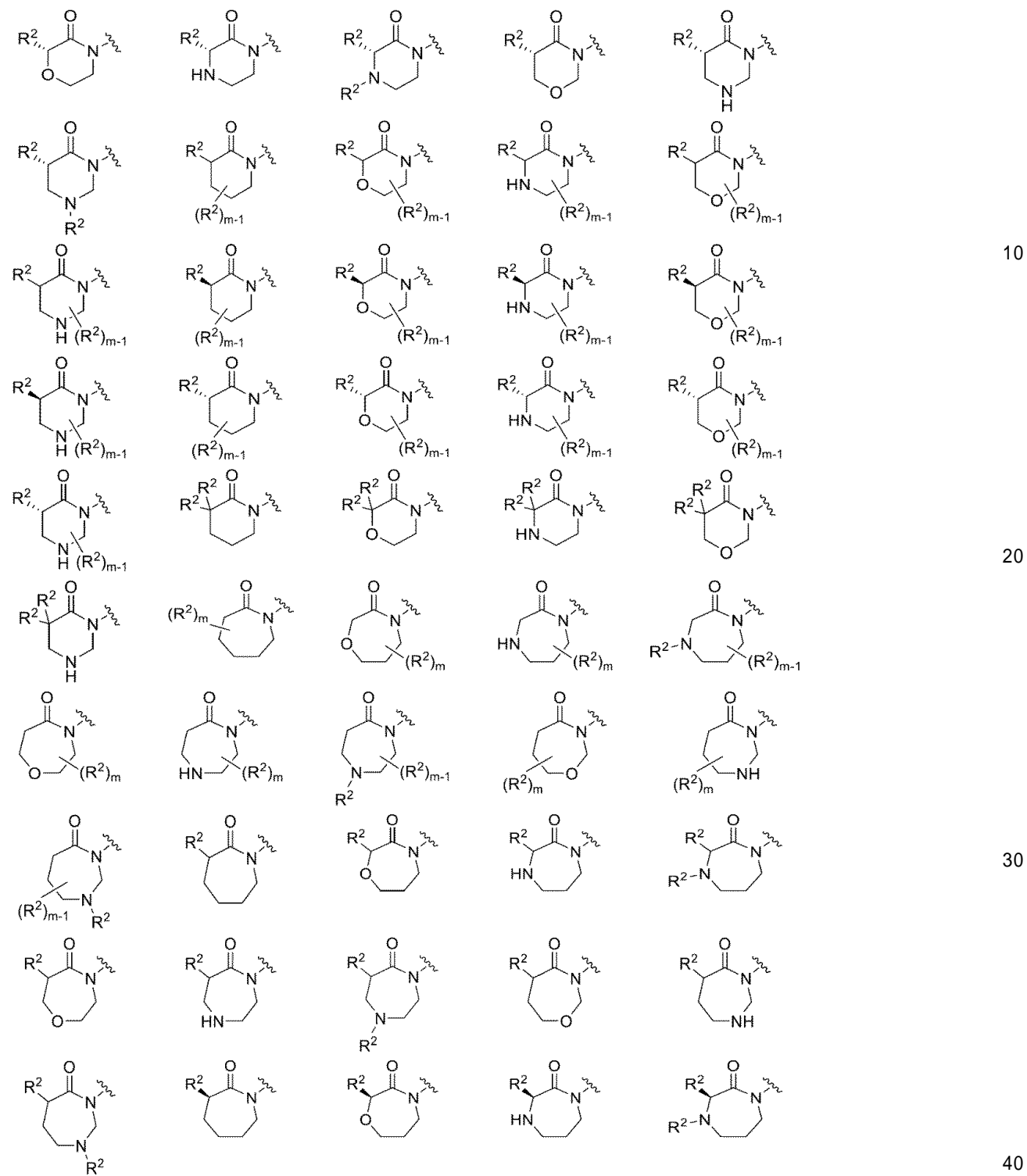
20

30

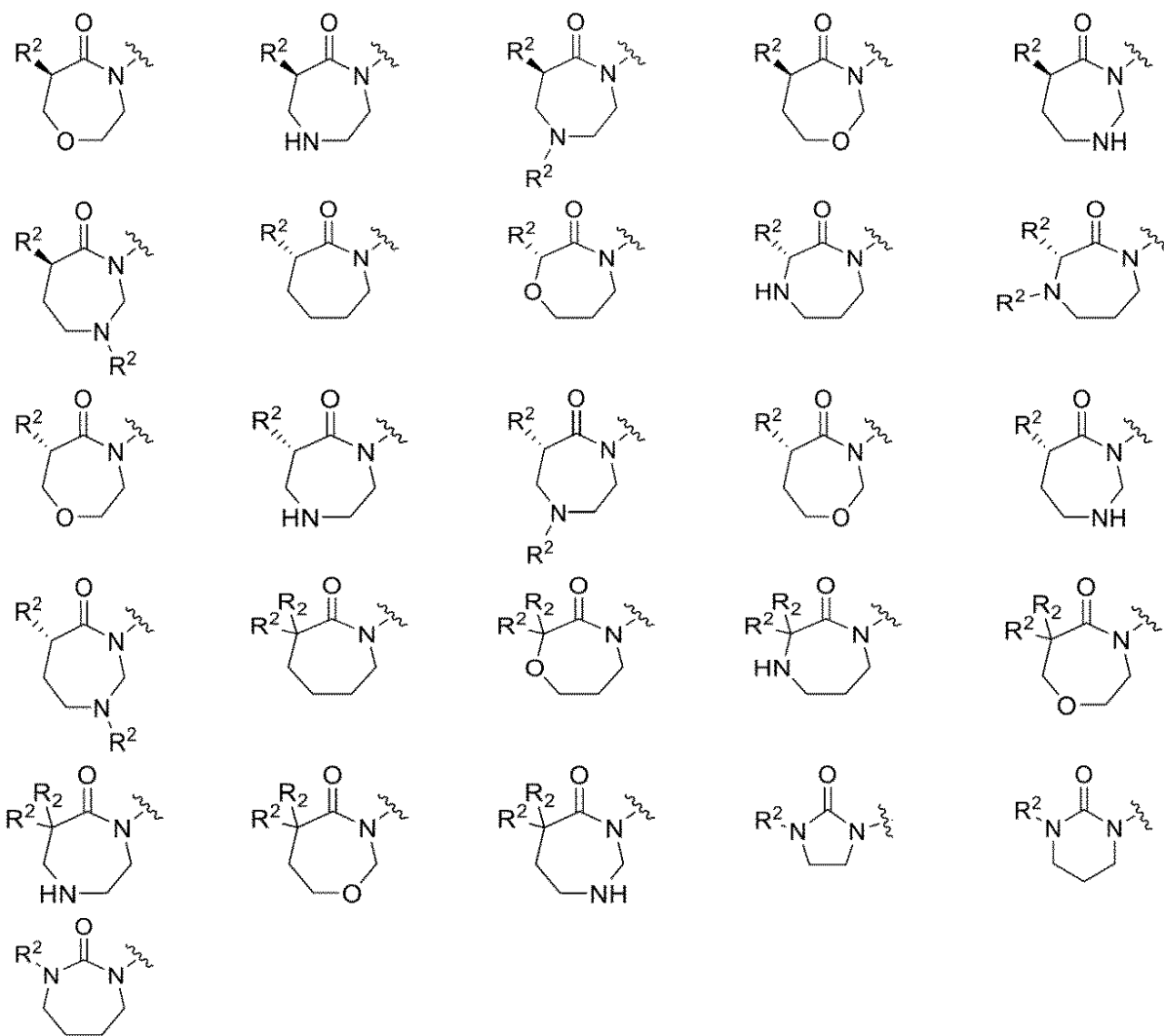
40

50

## 【化 77 - 2】



## 【化 7 7 - 3】



10

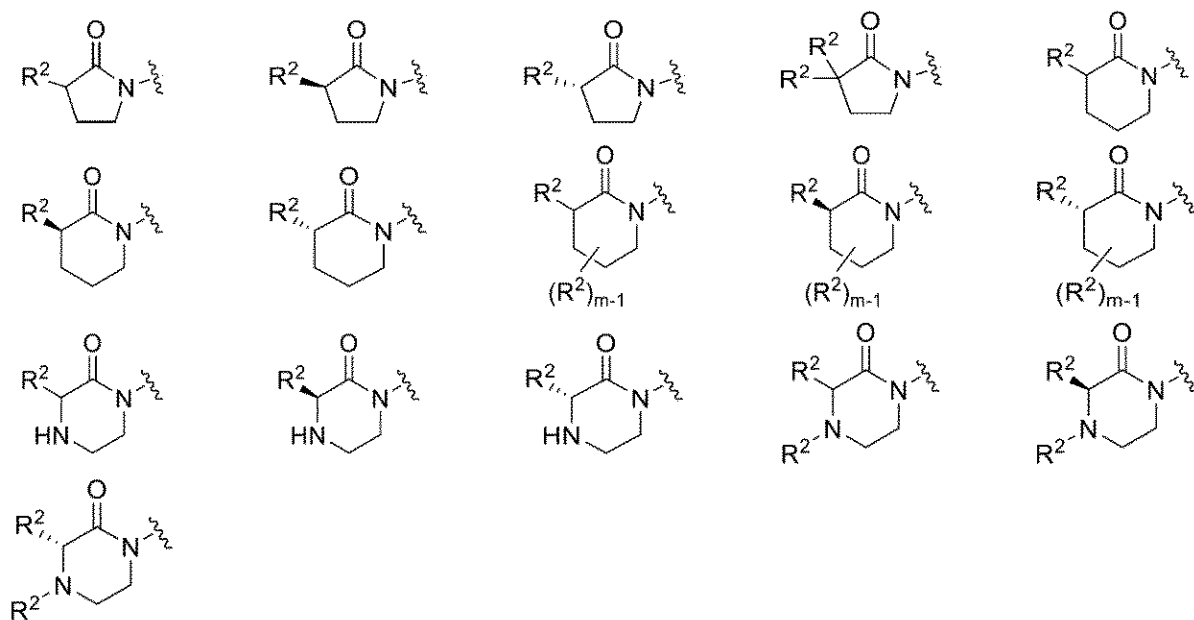
20

30

## 【 0 2 0 8】

実施形態 4 5 . 環 B が、以下から選択される、実施形態 4 4 に記載の化合物。

## 【化 7 8】



40

50

## 【0209】

実施形態46． $R^2$ が、 $-(C_{1-2} \text{脂肪族})R^3$ である、実施形態1～45のいずれか1つに記載の化合物。

## 【0210】

実施形態47． $R^2$ が、  
-  $CH_2R^3$ である、実施形態46に記載の化合物。

## 【0211】

実施形態48． $R^2$ が、  
-  $CH(CH_3)R^3$ である、実施形態46に記載の化合物。

## 【0212】

実施形態49． $R^2$ が、  
-  $CH_2CH_2R^3$ である、実施形態46に記載の化合物。

## 【0213】

実施形態50． $R^3$ が、任意に置換されたフェニルである、実施形態1～49のいずれか1つに記載の化合物。

## 【0214】

実施形態51． $R^3$ が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～6員のヘテロアリール環である、実施形態1～49のいずれか1つに記載の化合物。

## 【0215】

実施形態52． $R^3$ が、  
酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員ヘテロアリール環である、実施形態51に記載の化合物。

## 【0216】

実施形態53． $R^3$ が、チオフェニル、ピラゾリル、及びイミダゾリルから選択される任意に置換された基である、実施形態51又は52に記載の化合物。

## 【0217】

実施形態54． $R^3$ が、1～3個の窒素原子を有する任意に置換された6員ヘテロアリール環である、実施形態51に記載の化合物。

## 【0218】

実施形態55． $R^3$ が、1～2個の窒素原子を有する任意に置換された6員ヘテロアリール環である、実施形態54に記載の化合物。

## 【0219】

実施形態56． $R^3$ が、ピリジニル又はピリミジニルから選択される任意に置換された基である、実施形態55に記載の化合物。

## 【0220】

実施形態57． $R^3$ が、任意に置換された8～10員の二環式飽和、部分的に不飽和の、又はアリールの炭素環式環である、実施形態1～49のいずれか1つに記載の化合物。

## 【0221】

実施形態58． $R^3$ が、任意に置換された9員の二環式飽和、部分的に不飽和、又はアリール炭素環式環である、実施形態57に記載の化合物。

## 【0222】

実施形態59． $R^3$ が、任意に置換された2,3-ジヒドロ-1H-インデニルである、実施形態58に記載の化合物。

## 【0223】

実施形態60． $R^3$ が、任意に置換された10員の二環式飽和、部分的に不飽和、又はアリール炭素環式環である、実施形態57に記載の化合物。

## 【0224】

実施形態61． $R^3$ が、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル又はナフタレニルから選択される任意に置換された基である、実施形態60に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 2 5 】

実施形態 6 2 .  $R^3$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 8 ~ 10 員の二環式飽和又は部分的に不飽和の複素環式環である、実施形態 1 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【 0 2 2 6 】

実施形態 6 3 .  $R^3$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 9 員の二環式飽和又は部分的に不飽和の複素環式環である、実施形態 6 2 に記載の化合物。

## 【 0 2 2 7 】

実施形態 6 4 .  $R^3$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 10 員の二環式飽和又は部分的に不飽和の複素環式環である、実施形態 6 2 に記載の化合物。

10

## 【 0 2 2 8 】

実施形態 6 5 .  $R^3$  が、クロマニル、イソクロマニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] オキサジニル、及び 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 3 ( 4 H ) - オニルから選択される任意に置換された基である、実施形態 6 4 に記載の化合物。

## 【 0 2 2 9 】

実施形態 6 6 .  $R^3$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環である、実施形態 1 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

## 【 0 2 3 0 】

実施形態 6 7 .  $R^3$  が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 9 員の二環式ヘテロアリール環である、実施形態 6 6 に記載の化合物。

## 【 0 2 3 1 】

実施形態 6 8 .  $R^3$  が、インドリル、ベンゾピラゾリル、ベンズイミダゾリル、及びイミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジニルから選択される任意に置換された基である、実施形態 6 6 又は 6 7 に記載の化合物。

30

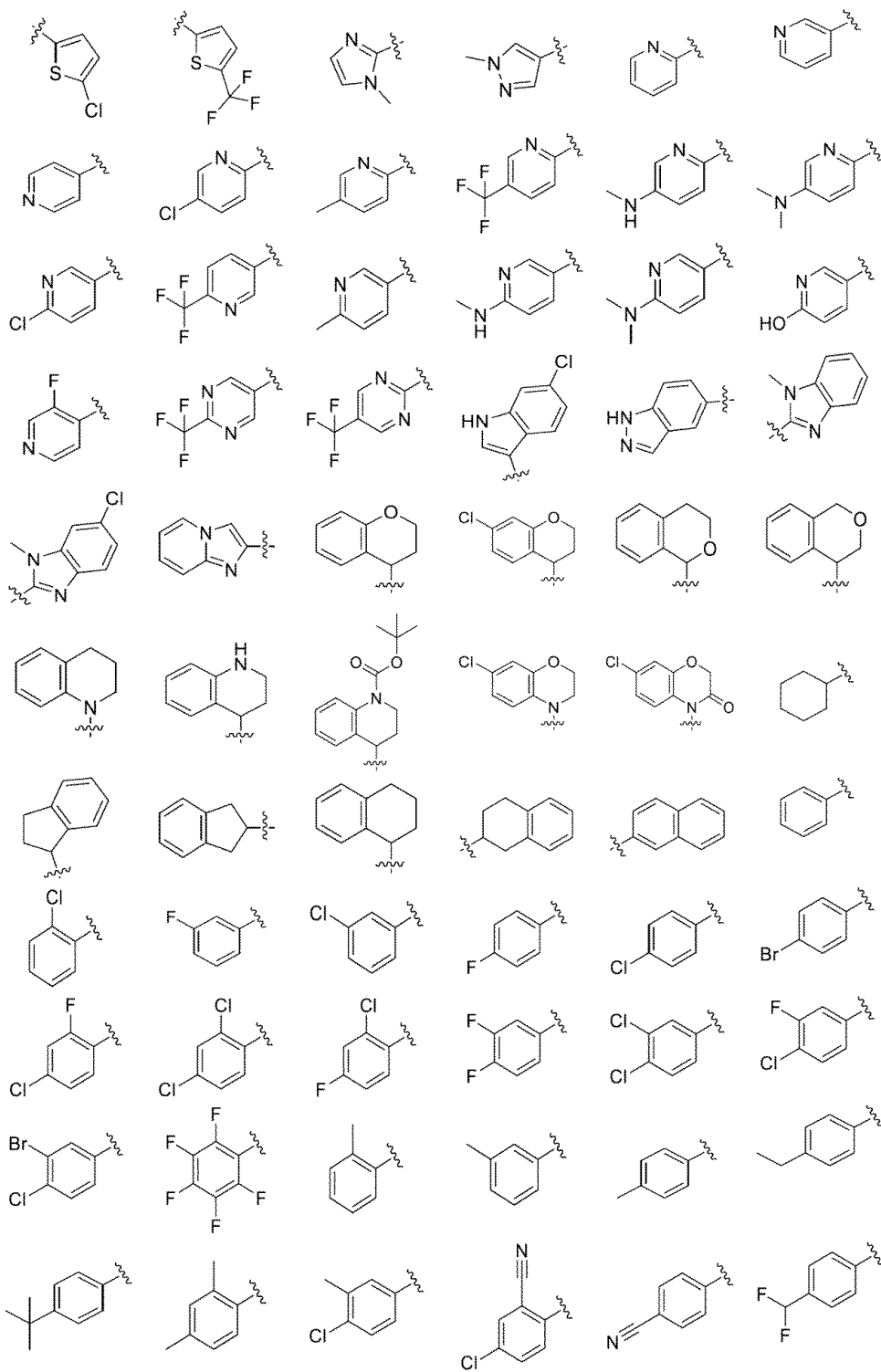
## 【 0 2 3 2 】

実施形態 6 9 .  $R^3$  が、以下からなる群から選択される、実施形態 1 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

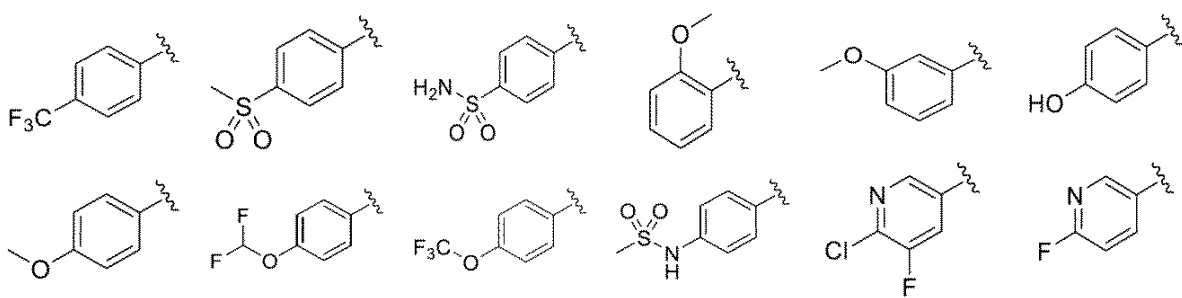
40

50

## 【化 7 9 - 1】



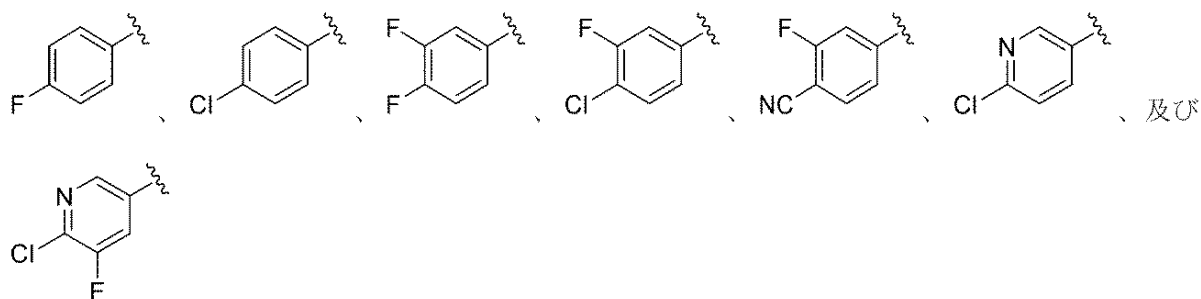
## 【化 7 9 - 2】



【 0 2 3 3 】

実施形態 7 0 .  $R^3$  が、

【化 8 0 】



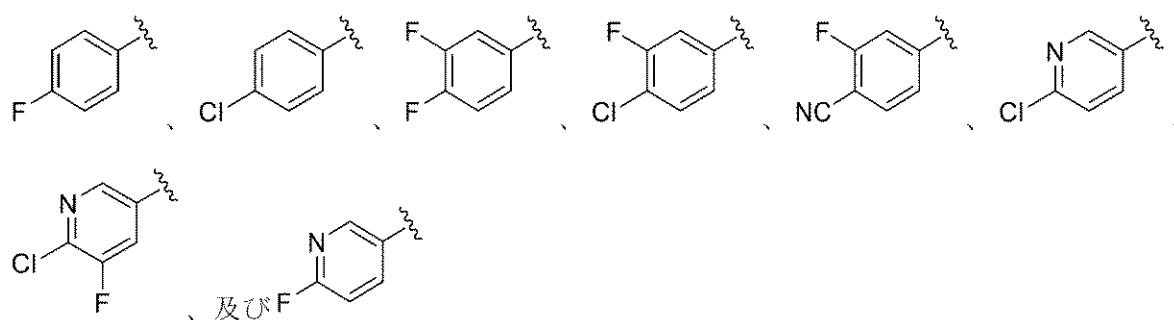
10

から選択される、実施形態 6 9 に記載の化合物。

【 0 2 3 4 】

実施形態 7 0 a .  $R^3$  が、

【化 8 1 】



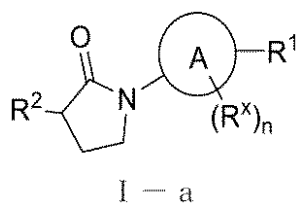
20

から選択される、実施形態 6 9 に記載の化合物。

【 0 2 3 5 】

実施形態 7 1 . 化合物が、以下であるか、

【化 8 2 】



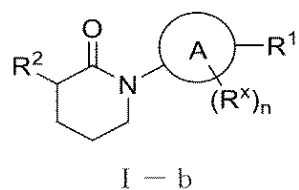
30

又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【 0 2 3 6 】

実施形態 7 2 . 化合物が、以下であるか、

【化 8 3 】



40

又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

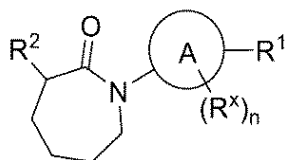
【 0 2 3 7 】

実施形態 7 3 . 化合物が、以下であるか、

50



【化 8 4】



I - c

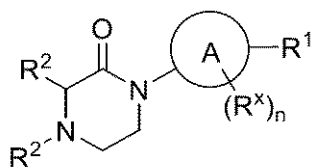
又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【 0 2 3 8】

10

実施形態 7 4 . 化合物が、以下であるか、

【化 8 5】



I - d

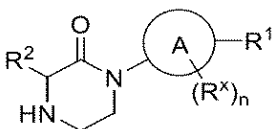
又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

20

【 0 2 3 9】

実施形態 7 5 . 化合物が、以下であるか、

【化 8 6】



I - e

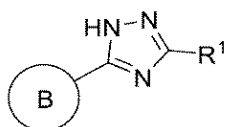
又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

30

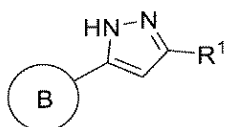
【 0 2 4 0】

実施形態 7 6 . 化合物が、以下から選択されるか、

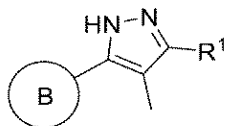
【化 8 7】



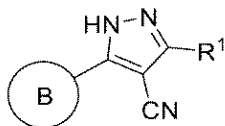
I - f



I - g



I - h



I - i

40

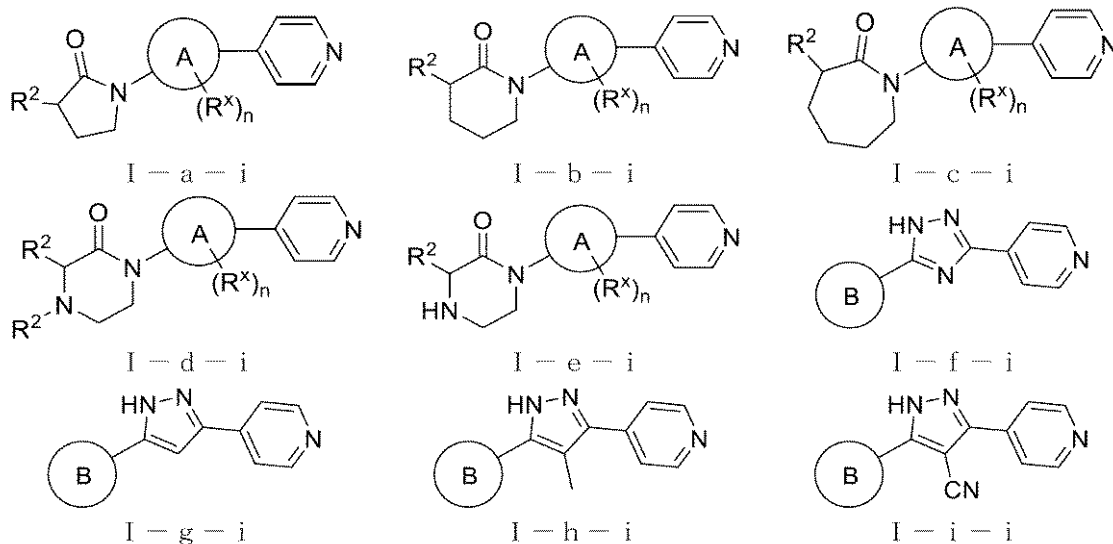
又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【 0 2 4 1】

実施形態 7 7 . 化合物が、以下から選択されるか、

50

## 【化 8 8】



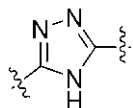
10

又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

## 【 0 2 4 2】

実施形態 7 7 a . 環 A が、

## 【化 8 9】



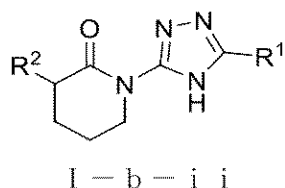
20

である、実施形態 1、3、5、6、7、8、32、35、36、37、38、40、44、45、46、47、51、54、55、56、69、70 a、及び 72 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【 0 2 4 3】

実施形態 7 7 b . 化合物が、以下であるか、

## 【化 9 0】



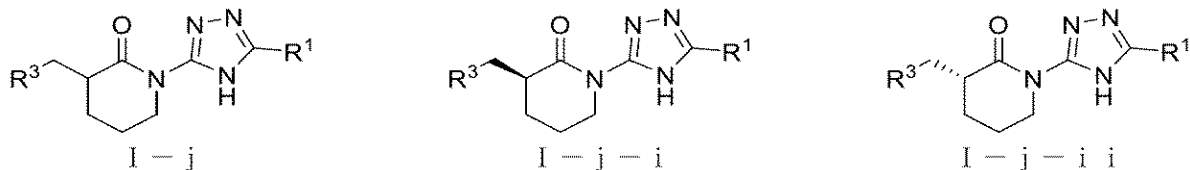
30

又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 7 7 a に記載の化合物。

## 【 0 2 4 4】

実施形態 7 7 c . 化合物が、以下から選択されるか、

## 【化 9 1】



40

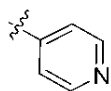
又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 7 7 b に記載の化合物。

## 【 0 2 4 5】

実施形態 7 7 d . R<sup>1</sup> が、

50

【化 9 2】



である、実施形態 77 c に記載の化合物。

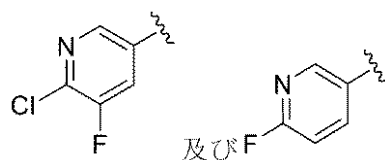
【0 2 4 6】

実施形態 77 e .  $R^3$  が、任意に置換されたピリジニルである、実施形態 77 d に記載の化合物。

【0 2 4 7】

実施形態 77 f .  $R^3$  が、

【化 9 3】

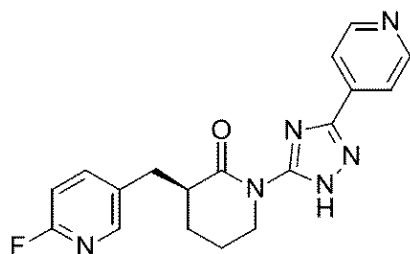


から選択される、実施形態 77 e に記載の化合物。

【0 2 4 8】

実施形態 77 g . 化合物が、以下であるか、

【化 9 4】



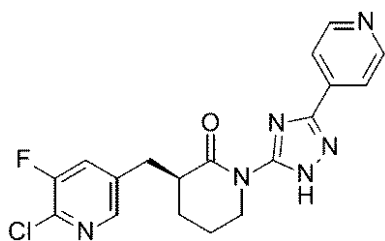
I - 23 - a

又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1、77 a、77 b、77 c、77 d、77 e、又は 77 f のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 2 4 9】

実施形態 77 h . 化合物が、以下であるか、

【化 9 5】



I - 24 - a

又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1、77 a、77 b、77 c、77 d、77 e、又は 77 f のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 2 5 0】

実施形態 78 . 実施形態 1 ~ 77 h のいずれか 1 つに記載の化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【0 2 5 1】

実施形態 79 .

( i ) 軸索変性を特徴とする状態を有するか、又は ( i i ) 軸索変性を特徴とする状態を発症するリスクがある対象に、実施形態 1 ~ 77 h のいずれか 1 つに記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

【 0 2 5 2 】

実施形態 80 . 軸索変性を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、実施形態 1 ~ 77 h のいずれか 1 つに記載の化合物を投与することを含む、方法。

【 0 2 5 3 】

実施形態 81 . SARM1 を阻害する方法であって、生物学的試料を実施形態 1 ~ 77 h のいずれか 1 つに記載の化合物と接触させることを含む、方法。

【 0 2 5 4 】

組成物

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、組成物において、例えば、1 つ以上の他の成分との組み合わせ (例えば、混合物) で提供され得る。

【 0 2 5 5 】

いくつかの実施形態において、本開示は、例えば、システム又は環境と接触するか、そうでなければ投与される場合、例えば、このシステム又は環境が SARM1 NADアーゼ活性を含んでもよく、式 I の化合物又はその活性代謝物を含み、かつ / 又は送達する組成物を提供し、いくつかの実施形態において、システム又は環境へのかかる組成物の投与は、本明細書に記載されるように、SARM1 活性の阻害を達成する。

【 0 2 5 6 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の提供される組成物は、それが活性剤及び 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含むという点で薬学的組成物であり得、いくつかのそのような実施形態において、提供される薬学的組成物は、式 I の化合物又はその活性代謝物を含み、かつ / 又は本明細書に記載されるような関連するシステム又は環境 (例えば、それを必要とする対象) に送達する。

【 0 2 5 7 】

いくつかの実施形態において、式 I の 1 つ以上の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で提供及び / 又は利用される。

【 0 2 5 8 】

とりわけ、本開示は、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは誘導体、並びに薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む、組成物を提供する。提供される組成物中の化合物の量は、生物学的試料又は患者における軸索変性を測定可能に阻害するのに有効であるようなものである。特定の実施形態において、提供される化合物又は組成物は、かかる組成物を必要とする患者への投与のために処方される。本開示の方法による化合物及び組成物は、本明細書に記載の任意の疾患又は障害の重症度を治療又は軽減するために有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。提供される化合物は、投与の容易さ及び投薬量の均一性のために、好ましくは投薬量単位形態で処方される。本明細書で使用される「投薬量単位形態」という表現は、治療される患者のために適切である薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかしながら、提供した化合物及び組成物の 1 日全使用量は、主治医によって健全な医学的判断の範囲内で決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者又は生物における特定の有効な用量レベルは、様々な要因に依存しており、治療される障害及び障害の重症度、使用される特定化合物の活性、使用される特定の組成物及びその投与経路、患者の種、年齢、体重、性別、及び食事、対象の全般的な状態、投与の時期、使用される特定化合物の排泄率、治療期間、使用される特定化合物と組み合わせ、又は同時に使用される薬物などが挙げられる。

【 0 2 5 9 】

提供される組成物は、経口、非経口、吸入又は鼻スプレーによって、局所的に (例えば、粉末、軟膏、又は点滴によって)、直腸、頬側、膈内、腹腔内、槽内、又は移植されたりレーザーを介して、治療中の状態の重症度に応じて投与され得る。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内、又は静脈内投与される。特定の実施形態において、提供される化合物

10

20

30

40

50

は、所望の治療効果を得るために、1日当たり約0.01mg/kg～約50mg/kgの対象体重の用量レベルで1日1回以上経口又は非経口的に投与される。

【0260】

本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。提供される組成物の無菌の注射可能な形態は、水性又は油性の懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当該技術分野で既知である技術に従って処方することができる。無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の、無菌の注射可能な溶液又は懸濁液であってもよい。使用できる許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の固定油は、溶媒又は懸濁培地として従来用いられている。

10

【0261】

この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の無刺激の固定油を用いることができる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンと同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液はまた、エマルジョン及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の処方に一般的に使用されるカルボキシメチルセルロース又は同様の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤又は分散剤を含み得る。薬学的に許容される固体、液体、又は他の剤形の製造に一般的に使用される、トウイーン、スパン及び他の乳化剤又は生物学的利用能増強剤などの他の一般的に使用される界面活性剤もまた、製剤の目的で使用され得る。

20

【0262】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、又は使用前に滅菌水又は他の滅菌注射媒体に溶解又は分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0263】

場合によっては、提供される化合物の効果を持続させるために、皮下又は筋肉内注射からの化合物の吸収を減速させることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶質又は非結晶質材料の液状懸濁液を使用することによって達成し得る。次いで、化合物の吸収の速度は、その溶解速度に依存し、同様に結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された化合物形態の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。注射可能なデポー剤は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。ポリマーに対する化合物の比、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルソエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。注射可能なデポー剤はまた、体組織に適合するリポソーム又はマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによっても調製される。

30

【0264】

本明細書に記載の薬学的に許容される組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むがこれらに限定されない、任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。かかる固体剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合され得る。かかる剤形はまた、通常の慣行として、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、潤滑剤並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースなどの他の錠剤化助剤を含み得る。経口使用に水性懸濁液が必要な場合、有効成分は、乳化及び懸濁剤と組み合わせられる。所望される場合、特定の甘味料、香料、又は着色剤が添加され得る。

40

【0265】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒が挙げられる

50

。そのような固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤若しくは担体、並びにノ又はa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤又は増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルジネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの吸湿剤、d) 寒天などの崩壊剤 - 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、e) パラフィンなどの溶液遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、並びにノ又はi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの潤滑剤と混合される。カプセル、錠剤、及び丸薬の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。活性化合物はまた、上記のように、1つ以上の賦形剤を含むマイクロカプセル化された形態であり得る。

10

**【0266】**

同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング（すなわち、緩衝剤）及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。これらの組成物はまた、任意に不透明化剤を含有してもよく、活性成分のみを又はそれを優先的に、消化管の特定の部分で、任意に、遅延様式で放出する組成物のものであってもよい。使用することができる包埋組成物の例には、高分子物質及びワックスが挙げられる。

20

**【0267】**

経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性成分に加えて、液体剤形は、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタン脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物を含有してもよい。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香味料、並びに芳香剤などのアジュバントを含むことができる。

30

**【0268】**

代替的に、本明細書に記載の薬学的に許容される組成物は、直腸又は膣内投与用の坐剤の形態で投与することができる。これらは、本開示の化合物を、室温では固体であるが体温（直腸又は膣）では液体であり、したがって直腸又は膣腔内で溶解して活性化合物を放出する好適な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製することができる。かかる材料としては、カカオバター、坐剤ワックス（例えば、蜜蝋）及びポリエチレングリコールが挙げられる。

40

**【0269】**

本明細書に記載の薬学的に許容される組成物はまた、特に治療の標的が、眼、皮膚、又は下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易にアクセス可能な領域又は器官を含む場合、局所投与され得る。下部腸管への局所適用は、直腸坐剤製剤（上記を参照）又は好適な浣腸製剤で実施され得る。

**【0270】**

提供される化合物の局所又は経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、又はパッチが挙げられる。活性

50

成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体及び必要に応じて必要な防腐剤又は緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本開示の範囲内であると考えられる。追加的に、本開示は、身体への化合物の制御された送達を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図している。かかる剤形は、適切な培地中で化合物を溶解又は分散させることによって作製することができる。吸収促進剤は、皮膚を横切る化合物の流束を増加させるためにも使用することができる。この割合は、流速制御膜を提供するか、又は化合物をポリマーマトリックス又はゲルに分散させることのいずれかによって制御することができる。

#### 【0271】

局所適用の場合、提供される薬学的に許容される組成物は、1つ以上の担体に懸濁又は溶解された活性成分を含有する好適な軟膏に処方され得る。本開示の化合物の局所投与用の担体には、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水が含まれるが、これらに限定されない。代替的に、提供される薬学的に許容される組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁又は溶解された活性成分を含有する好適なローション又はクリームに処方することができる。好適な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアシルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0272】

眼科用の場合、薬学的に許容される組成物は、等張のpH調整滅菌生理食塩水中の微粉化懸濁液として、又は好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含む又は含まない等張のpH調整滅菌生理食塩水中の溶液として処方され得る。代替的に、眼科用途の場合、薬学的に許容される組成物は、ワセリンなどの軟膏に処方され得る。

#### 【0273】

本開示の薬学的に許容される組成物はまた、経鼻エアロゾル又は吸入によって投与され得る。かかる組成物は、製剤の分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコール又は他の好適な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

#### 【0274】

最も好ましくは、本開示の薬学的に許容される組成物は、経口投与用に処方される。

#### 【0275】

化合物及び/又は組成物の同定及び/又は特性評価

とりわけ、本開示は、本明細書に記載される化合物及び/又は組成物の同定及び/又は特性評価のための様々な技術を提供する。例えば、本開示は、SARM1阻害活性を評価するための、特に、SARM1阻害活性を評価するための様々なアッセイを提供する。

#### 【0276】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるようなアッセイにおける1つ以上の目的の化合物又は組成物の性能は、適切な参照の性能と比較される。例えば、いくつかの実施形態において、参照は、関連する化合物又は組成物の不在であり得る。代替的又は追加的に、いくつかの実施形態において、参照は、代替化合物又は組成物の存在であり得、例えば、その代替化合物又は組成物は、関連するアッセイにおいて(例えば、当該技術分野で理解されるように、陽性対照又は陰性対照として)既知の性能を有する。いくつかの実施形態において、参照は、代替であるが同等の条件のセット(例えば、温度、pH、塩濃度など)であり得る。いくつかの実施形態において、参照は、SARM1バリエーションに関する化合物又は組成物の性能であり得る。

#### 【0277】

なお更に代替的又は追加的に、いくつかの実施形態において、本明細書に記載のアッセイにおける1つ以上の目的の化合物又は組成物の性能は、例えば、適切な参照化合物又は組成物の存在下で評価され得、その結果、参照と競合する化合物又は組成物の能力が決定

10

20

30

40

50

される。

#### 【0278】

いくつかの実施形態において、目的の複数の化合物又は組成物は、特定のアッセイにおける分析に供され得、かつ／又は同じ参照と比較され得る。いくつかの実施形態において、かかる複数の化合物又は組成物は、複数のメンバーが1つ以上の特徴（例えば、構造要素、供給源の同一性、合成類似性など）を共有するため、「ライブラリ」であると考えられる化合物又は組成物のセットであってもよく、又はそれらを含んでもよい。

#### 【0279】

本開示の実施に有用であり得る特定の例示的なアッセイは、以下の実施例に例示されている。本開示を読む当業者は、本開示に従って化合物及び／又は組成物を同定及び／又は特徴付けるための有用又は関連するシステムが、実施例に含まれるもの、又は以下で考察されるものに限定されないことを認識するであろう。

#### 【0280】

いくつかの実施形態において、化合物及び／又は組成物は、例えば、軸索の完全性、細胞骨格の安定性、及び／又はニューロンの生存の促進などの1つ以上の活性又は特徴に基づいて同定される、かつ／又はそれによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、SARM1によるNAD<sup>+</sup>の異化作用を阻害する。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、NAD<sup>+</sup>異化作用の速度を減速させる。

#### 【0281】

いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、SARM1によるNAD<sup>+</sup>の結合を低減又は阻害する。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、1つ以上の触媒性残基（例えば、SARM1の触媒的間隙）を含むポケット内でSARM1に結合する。かかる触媒性残基の例としては、位置642（E642）のグルタミン酸が挙げられる。

#### 【0282】

いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、SARM1のTIR1ドメインの多量体化を破壊及び／又は予防する。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、SAMドメインの多量体化を破壊する。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、NAD<sup>+</sup>の枯渇につながる軸索シグナル伝達カスケードを破壊する。

#### 【0283】

いくつかの実施形態において、本開示は、目的の化合物及び／又は組成物の1つ以上の活性及び／又は特徴を同定及び／又は特徴付けるために有用なアッセイを提供する。例えば、いくつかの実施形態において、本開示は、1つ以上のかかる活性及び／又は特徴を評価するためのインビトロ、細胞性、及び／又はインビボシステムを提供する。

#### 【0284】

##### SARM1活性アッセイ

いくつかの実施形態において、SARM1阻害剤を同定する方法は、a) i) SARM1の変異体又はフラグメント、ii) NAD<sup>+</sup>、及びiii) 候補阻害剤を含む混合物を提供することであって、変異体又はフラグメントは、構成的活性を有する、提供することと、b) 混合物をインキュベートすることと、c) インキュベーション後の混合物中のNAD<sup>+</sup>を定量化することと、d) NAD<sup>+</sup>の量が、候補阻害剤を含有しない対照混合物の量よりも多い場合、候補阻害剤化合物を阻害剤として同定することと、を含む。

#### 【0285】

いくつかの実施形態において、a) i) 全長SARM1、ii) NAD<sup>+</sup>、及びiii) 候補阻害剤を含む混合物を提供することであって、全長SARM1は、構成的活性を有する、提供することと、b) 混合物をインキュベートすることと、c) インキュベーション後の混合物中のNAD<sup>+</sup>及びADPR（又はcADPR）を定量化することと、d) NAD<sup>+</sup>：ADPR（又はcADPR）のモル比を決定することと、e) モル比が、候補阻

10

20

30

40

50



害剤を含有しない対照混合物の比よりも大きい場合、候補阻害剤化合物を阻害剤として同定することと、を含む、SARM1阻害剤を同定する方法が、提供される。

【0286】

いくつかの実施形態において、a) i) 全長SARM1及び少なくとも1つのタグ、ii) NAD<sup>+</sup>、並びにiii) 候補阻害剤に結合される固体支持体を含む混合物を提供することと、b) 混合物をインキュベートすることと、c) インキュベーション後にNAD<sup>+</sup>を定量化することと、d) NAD<sup>+</sup>の濃度が、対照の濃度よりも高い場合、候補阻害剤化合物をSARM1阻害剤として同定することと、を含む、SARM1阻害剤を同定する方法が、提供される。

【0287】

SARM1結合アッセイ

いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤の有効性は、例えば、2018年3月29日に公開されたWO2018/057989に記載されたアッセイに従って決定することができ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、SARM1又はそのフラグメントを含有する溶液に適用することができる。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、インビトロシステムに適用することができる。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、インビボで適用することができる。いくつかの実施形態において、提供されるSARM1阻害剤は、患者に適用することができる。いくつかの実施形態において、SARM1阻害剤は、エピトープタグで標識されたSARM1又はそのフラグメントと混合することができる。いくつかの実施形態において、結合されたSARM1阻害剤の量は、結合されていないSARM1阻害剤の量と比較され得、SARM1阻害剤に対する親和性をもたらす。

【0288】

いくつかの実施形態において、SARM1の変異体又はフラグメントは、構成的活性を有するSAM-TIRフラグメントである。構成的活性を有するSARM1のフラグメントには、例えば、自己阻害ドメインが削除されたSARM1、自己抑制ドメインを非活性にするSARM1の少なくとも1つの点変異、TIRDドメインを含有するSARM1のフラグメント、又はSAMドメイン及びTIRDドメインからなるSARM1のフラグメントが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、SARM1ポリペプチドは、Hisタグ、ストレプトタビジンタグ、又はそれらの組み合わせなどのタグとして作用することができる1つ以上の追加のアミノ酸配列を含むことができる。いくつかの実施形態において、SARM1ポリペプチドは、アミノ末端、カルボキシ末端、又はそれらの組み合わせにタグを含むことができる。いくつかの実施形態において、エピトープタグで標識されたSARM1又はそのフラグメントは、提供されたSARM1阻害剤の結合効率を測定するために使用され得る。

【0289】

SARM1-TIRDドメインの精製

いくつかの実施形態において、SARM1-TIRDドメインは、例えば、精製において有用であり得る様々なタンパク質又はエピトープ、タグで操作することができる。いくつかの実施形態において、本開示はまた、ニコチンアミドリボシドキナーゼ1(NRK1)で形質転換されたHEK293T細胞を含むNRK1-HEK293T細胞株を提供する。いくつかの実施形態において、HEK293T細胞は、ニコチンアミドリボシドキナーゼ1(NRK1)をコードするDNA配列で形質転換又はトランスフェクトされた。いくつかの実施形態において、NRK1をコードするDNAは、ゲノム又はcDNAであり得る。いくつかの実施形態において、HEK293T細胞は、宿主細胞に対して外因性の供給源からNRK1をコードするDNAで安定的又は一時的にトランスフェクトされる。いくつかの実施形態において、HEK293T細胞は、細胞が対照細胞と比較して高いレベルでNRK1を発現するように、NRK1をコードするDNAで安定的又は一時的にトランスフェクトされる。いくつかの実施形態において、NRK1をコードするDNAは、プ

10

20

30

40

50

ロモーター、エンハンサー、又はそれらの組み合わせなどの１つ以上の外因性調節DNA配列の制御下にある。いくつかの実施形態において、NRK1をコードするDNA配列と調節配列との組み合わせは、天然に存在しない組み合わせである。いくつかの実施形態において、NRK1をコードするDNAは、ゲノム又はcDNAのいずれかであり、FCIV発現ベクターなどの発現ベクターを含む。いくつかの実施形態において、NRK1をコードするDNAは、脊椎動物又は無脊椎動物種、例えば、これらに限定されないが、ヒト、マウス、ゼブラフィッシュ、又はショウジョウバエからのゲノムDNA又はcDNAに由来する。いくつかの構成において、NRK1 DNAは、ヒトNRK1 DNAである。

#### 【0290】

##### 用途及び使用

本開示は、例えば、本明細書に記載されるそれらの活性及び／又は特徴の見地から、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物の様々な使用及び用途を提供する。いくつかの実施形態において、かかる使用は、治療的及び／又は診断的使用を含み得る。代替的に、いくつかの実施形態において、かかる使用は、研究、生産、及び／又は他の技術的使用を含み得る。

#### 【0291】

一態様において、本開示は、例えば、軸索変性を特徴とする１つ以上の状態を治療、予防、又はそれを発症するリスクを低減するために、式Iの１つ以上の化合物を対象に投与すること、を含む方法を提供する。いくつかのそのような実施形態において、式Iの化合物は、SARM1阻害剤である。

#### 【0292】

本開示の別の実施形態は、患者におけるSARM1活性を阻害する方法に関するものであって、提供された化合物、又は上記化合物を含む組成物を上記患者に投与するステップを含む。

#### 【0293】

生物学的試料中の酵素の阻害は、当業者に既知である様々な目的に有用である。かかる目的の例は、生物学的アッセイ、遺伝子発現研究、及び生物学的標的の同定が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0294】

特定の実施形態において、本開示は、生物学的試料における軸索変性を治療する方法に関するものであって、上記生物学的試料を式Iの化合物又は組成物と接触させるステップを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、対象に由来するニューロンの分解を阻害するための方法として有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び／又は組成物は、インビトロで培養されたニューロン又はその一部の変性を阻害するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び／又は組成物は、インビトロニューロンの生存を促進するための安定剤として有用である。

#### 【0295】

いくつかの実施形態において、提供される化合物及び／又は組成物は、SARM1のNADアーゼ活性を阻害する。代替的又は追加的に、いくつかの実施形態において、提供される化合物は、神経変性の１つ以上の属性を軽減する。いくつかの実施形態において、本開示は、軸索変性に関連する神経変性疾患又は障害を治療する方法を提供する。

#### 【0296】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、医学の実践において有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、軸索変性（例えば、その１つ以上の特性又は特徴）を治療、予防、又は改善するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び／又は組成物は、例えば、NAD<sup>+</sup>の低減又は枯渇から生じる軸索変性を含む、軸索変性を阻害するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び／又は組成

10

20

30

40

50

物は、例えば、軸索損傷の遠位にある軸索が変性することを予防するために有用である。

#### 【0297】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、例えば、末梢神経系ニューロン又はその一部の分解を阻害するための方法として有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、例えば、中枢神経系(ニューロン)又はその一部の変性を阻害又は予防するための方法として有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物又は組成物は、対象の集団に投与されるとき、神経変性の1つ以上の症状又は特性を低減することの特徴とする。例えば、いくつかの実施形態において、関連する症状又は特性は、ニューロン破壊の程度、速度、及び/又はタイミングからなる群から選択され得る。

10

#### 【0298】

特定の実施形態において、本開示は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、又は本開示による治療薬として有用である化合物を提供する。本開示によって提供される化合物はまた、生物学的及び病理学的現象におけるSARM1活性の試験、並びにインビトロ又はインビボでの新規SARM1活性阻害剤の比較評価のために有用である。特定の実施形態において、本開示は、本明細書に提供される化合物及び/又は組成物を同定及び/又は特徴付けるためのアッセイを提供する。いくつかの実施形態において、提供されるアッセイは、SARM1活性をアッセイするのに有用な特定の試薬及び/又はシステム(例えば、特定のベクター構築物及び/又はポリペプチド)を利用する。例えば、いくつかの実施形態において、提供されるアッセイは、例えば、SARM1 N末端自己抑制ドメインが削除されたSAM-TIR、及び/又はTIRドメインの1つ以上のタグ付けされたバージョンを利用し得る。

20

#### 【0299】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、例えば、対象に由来するニューロンの分解を阻害するための方法として有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、インビトロで培養されたニューロン又はその一部の変性を阻害するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、インビトロニューロンの生存を促進するための安定剤として有用である。

30

#### 【0300】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、例えば、神経変性に関連するバイオマーカーに影響を与えるのに有用である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーの変化は、全身的に、又は対象からのCSF、血漿、血清、及び/若しくは組織の試料を用いて検出することができる。いくつかの実施形態において、1つ以上の化合物及び/又は組成物を使用して、対象のCSFに含有されるNF-L及び/又はNF-Hの濃度の変化に影響を与えることができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、ニューロン及び/又は軸索における構成的NAD及び/又はcADPRレベルに影響を与えることができる。

40

#### 【0301】

いくつかの実施形態において、神経変性の1つ以上のバイオマーカーは、対象からのCSF試料、血液試料、及び血漿試料のうちの1つ以上におけるNF-Lの濃度;対象からのCSF試料、血液試料、及び血漿試料のうちの1つ以上におけるNF-Hの濃度;対象からのCSF試料、血液試料、及び血漿試料のうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L1(UCH-L1)の濃度;対象からのCSF試料、血液試料、及び血漿試料のうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度;対象のニューロン及び/又は軸索における構成的NAD+レベル;対象のニューロン及び/又は軸索における構成的cADPRレベル;対象からのCSF試料、血液試料、血漿試料、皮膚生検試料、神経生検試料、及び脳生検試料のうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-(A)

50

38、A 40、A 42、GFAP、hFABP、MCP)-1、ニューログラニン、NSE、sAPP、sAPP、sTREM2、ホスホタウ、又は総タウのレベル；並びに、対象からの脳脊髄液（CSF）試料、血液試料、血漿試料、皮膚生検試料、神経生検試料、及び脳生検試料のうちの1つ以上におけるC-Cモチーフケモカインリガンド（CCL）2、CCL7、CCL12、コロニー刺激因子（CSF）1、又はインターロイキン（IL）6のレベルを含む。

#### 【0302】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、対象における1つ以上の神経変性関連タンパク質のレベルにおける検出可能な変化に影響を与えることができる。かかるタンパク質には、アルブミン、アミロイド-（A）38、A 40、A 42、GFAP、hFABP、MCP-1、ニューログラニン、NSE、sAPP、sAPP、sTREM2、ホスホ-タウ、及び/又は総タウが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、Ccl2、Ccl7、Ccl12、CsF1、及び/又はIL6を含むがこれらに限定されないサイトカイン及び/又はケモカインにおける変化に影響を与えることができる。

10

#### 【0303】

疾患、障害、及び状態

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物及び/又は組成物は、1つ以上の疾患、障害、又は状態に罹患している対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、1つ以上の疾患、障害、又は状態は、SARM1によって媒介される。

20

#### 【0304】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患又は障害は、末梢神経系（PNS）の急性若しくは慢性疾患又は障害、中枢神経系（CNS）の急性若しくは慢性疾患又は障害、又は神経変性に関連する疾患を含む。

#### 【0305】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患又は障害は、PNSの急性疾患又は障害を含む。いくつかの実施形態において、PNSの急性疾患又は障害は、機械的損傷、熱的損傷、又は化学剤若しくは化学療法による損傷の結果である。いくつかの実施形態において、機械的損傷は、圧迫性若しくは絞扼性損傷又は圧力損傷を含む。いくつかの実施形態において、圧迫性若しくは絞扼性損傷は、手根管症候群、直接外傷、穿通性損傷、挫傷、骨折又は骨の脱臼を含む。いくつかの実施形態において、圧力損傷は、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍による圧力、又は眼圧の上昇を含む。いくつかの実施形態において、化学剤又は化学療法は、細胞毒性抗がん剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ピンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤又はオーリスタチンを含む。いくつかの実施形態において、エポチロンは、イキサベピロンである。いくつかの実施形態において、タキサンは、パクリタキセル又はドセタキセルである。いくつかの実施形態において、ピンカアルカロイドは、ピンブラスチン、ピノレルピン、ピンクリスチン、又はピンデシンである。いくつかの実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。いくつかの実施形態において、白金ベースの薬物は、シスプラチン、オキサリプラチン、又はカルボプラチンである。いくつかの実施形態において、オーリスタチンは、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチンEである。

30

40

#### 【0306】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患又は障害は、PNSの慢性疾患又は障害を含む。いくつかの実施形態において、PNSの慢性疾患又は障害は、全身性障害、疼痛障害、又は代謝性疾患若しくは障害を含む。

#### 【0307】

いくつかの実施形態において、PNSの慢性疾患又は障害は、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚性及び自律神経性ニューロパシー（HSAN）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー（CIDP）、特発性ニューロパシー又は他

50

の末梢ニューロパシーを含む。

【0308】

いくつかの実施形態において、全身性障害は、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー（AMAN）、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、又は結節性多発動脈炎を含む。

【0309】

いくつかの実施形態において、疼痛障害は、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、がんによる疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、又は糖尿病を含む。

10

【0310】

いくつかの実施形態において、代謝性疾患又は障害は、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、脂質/糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、又はミトコンドリア障害を含む。

【0311】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患又は障害は、CNSの急性疾患又は障害を含む。いくつかの実施形態において、CNSの急性疾患又は障害は、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、又はウイルス性脳炎を含む。

20

【0312】

いくつかの実施形態において、虚血は、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、又は非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む。

【0313】

いくつかの実施形態において、外傷性CNS損傷は、脊髄損傷、TBI、頭部及び/又は脊椎への機械的損傷、頭部及び/又は脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的及び/又は爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、又は軸索を変形、伸展、押しつぶす若しくは薄くする力による損傷を含む。

【0314】

いくつかの実施形態において、ウイルス性脳炎は、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、又はHIV脳症（HIV関連認知症）を含む。

30

【0315】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患又は障害は、CNSの慢性疾患又は障害を含む。

【0316】

いくつかの実施形態において、CNSの慢性疾患又は障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、ハンチントン病（HD）、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（SMA）、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルトヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロバイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フラ

40

50

ンス植民地症、ストランベルロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上麻痺（PSP）、フリードライヒ運動失調症、又は脊髄損傷を含む。

【0317】

いくつかの実施形態において、CNSの慢性疾患又は障害は、視神経障害、外傷性CNS損傷、又は代謝性疾患若しくは障害を含む。

【0318】

いくつかの実施形態において、視神経障害は、急性視神経症（AON）、遺伝性若しくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、原発性開放隅角緑内障（POAG）、急性閉塞隅角緑内障（AACG）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸（ビタミンB9）欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、又はシアン化物への曝露を含む。

10

【0319】

いくつかの実施形態において、外傷性CNS損傷は、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、又は慢性外傷性脳症（CTE）を含む。

【0320】

いくつかの実施形態において、代謝性疾患又は障害は、真性糖尿病、低血糖症、パッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質/糖脂質代謝障害、栄養/ビタミン欠乏症、及びミトコンドリア障害を含む。

20

【0321】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患又は障害は、神経変性に関連する疾患を含む。いくつかの実施形態において、神経変性疾患又は障害は、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、がん、又は糖尿病に起因する。

【0322】

いくつかの実施形態において、状態は、急性末梢神経障害である。化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）は、急性末梢神経障害の例である。CIPNは、様々な薬物に関連し得、限定されないが、サリドマイド、エポチロン（例えば、イキサベピロン）、タキサン（例えば、パクリタキセル及びドセタキセル）、ピンカアルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピノレルピン、ピンクリスチン、及びビンデシン）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、白金ベースの薬物（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン）などが挙げられる。

30

【0323】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、例えば、神経障害又は軸索障害からなる群から選択される1つ以上の神経変性疾患、障害、又は状態を治療するために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物は、例えば、軸索変性に関連する神経障害又は軸索障害を治療するために有用である。いくつかの実施形態において、軸索変性に関連する神経障害は、遺伝性又は先天性の神経障害又は軸索障害である。いくつかの実施形態において、軸索変性に関連する神経障害は、新生又は体細胞の変異から生じる。いくつかの実施形態において、軸索変性に関連する神経障害は、本明細書に含有されるリストから選択される。いくつかの実施形態において、神経障害又は軸索障害には、パーキンソン病、非パーキンソン病、アルツハイマー病、ヘルペス感染症、糖尿病、筋萎縮性側索硬化症、脱髄性疾患、虚血又は脳卒中、化学的損傷、熱損傷、及びAIDSが含まれるが、これらに限定されない、軸索変性に関連する。

40

【0324】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上の化合物又は組成物は、対象の集団に投与されるとき、神経変性の1つ以上の症状又は特性を低減することを特徴

50

とする。例えば、いくつかの実施形態において、関連する症状又は特性は、ニューロン破壊の程度、速度、及び／又はタイミングからなる群から選択され得る。いくつかの実施形態において、ニューロン破壊は、軸索分解、シナプスの喪失、樹状突起の喪失、シナプス密度の喪失、樹状突起分岐の喪失、軸索分岐の喪失、ニューロン密度の喪失、髄鞘形成の喪失、ニューロン細胞体の喪失、シナプス増強の喪失、作用電位増強の喪失、細胞骨格安定性の喪失、軸索輸送の喪失、イオンチャネル合成及び代謝回転の喪失、神経伝達物質合成の喪失、神経伝達物質放出及び再取り込み能力の喪失、軸索電位伝播の喪失、ニューロンの過興奮性、並びに／若しくはニューロンの低興奮性であり得るか、又はそれらを含み得る。いくつかの実施形態において、ニューロン破壊は、適切な静止ニューロン膜電位を維持することができないことを特徴とする。いくつかの実施形態において、ニューロン破壊は、封入体、プラーク、及び／又は神経原線維変化の出現を特徴とする。いくつかの実施形態において、ニューロン破壊は、ストレス顆粒の出現を特徴とする。いくつかの実施形態において、ニューロン破壊は、システイン - アスパラギン酸プロテアーゼ（カパーゼ）ファミリーのうちの１つ以上のメンバーの細胞内活性化を特徴とする。いくつかの実施形態において、ニューロン破壊は、プログラム化細胞死（例えば、アポトーシス、ピロトーシス、フェロアポトーシス、及び／若しくは壊死）及び／又は炎症を受けているニューロンを特徴とする。

#### 【 0 3 2 5 】

いくつかの実施形態において、神経変性又は神経学的な疾患又は障害は、軸索変性、軸索損傷、軸索障害、脱髄性疾患、中枢橋髄鞘崩壊、神経損傷疾患若しくは障害、代謝性疾患、ミトコンドリア疾患、代謝性軸索変性、白質脳症若しくは白質ジストロフィーに起因する軸索損傷に関連する。いくつかの実施形態において、神経変性又は神経学的疾患又は障害は、脊髄損傷、脳卒中、多発性硬化症、進行性多巣性白質脳症、先天性髄鞘形成不全、脳脊髄炎、急性播種性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊、浸透圧性低ナトリウム血症、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、副腎白質ジストロフィー、アレクサンダー病、ニーマンピック病、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、球形細胞白質ジストロフィー（クラッベ病）、ワーラー変性、視神経炎、横断性脊髄炎、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、テイサックス病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、外傷性脳損傷、放射線後損傷、化学療法の神経学的合併症（化学療法誘発性神経障害、CIPN）、神経障害、急性虚血性視神経障害、ビタミンB12欠乏症、孤立性ビタミンE欠乏症候群、バッセン・コルンツヴァイク症候群、緑内障、レーバー遺伝性視神経萎縮症（神経障害）、レーバー先天性黒内障、視神経脊髄炎、異染性白質ジストロフィー、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、外傷性緑内障、熱帯瘧疾性麻痺ヒトTリンパ球向性ウイルス1（HTLV-1）関連脊髄症、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロスウイルス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、本態性振戦、シャルコー・マリー・トゥース病、運動ニューロン疾患、SMA、HSAN、副腎脊髄神経障害、PSP、フリードリッヒ運動失調、遺伝性運動失調、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性神経障害、HIV神経障害、腸神経障害及び軸索障害、ギランバレー症候群、AMAN、クロイツフェルトヤコブ病、伝染性海綿状脳症、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス定住症、ストランベルロレイ病、及びNASHからなる群から選択される。

#### 【 0 3 2 6 】

いくつかの実施形態において、本開示は、軸索変性若しくは軸索障害を伴う神経変性若しくは神経学的疾患又は障害の治療のためのSARM1活性の阻害剤を提供する。本開示はまた、軸索変性、軸索障害、並びに軸索変性を伴う神経変性若しくは神経学的疾患又は障害を治療、予防又は改善するために、SARM1活性の阻害剤を使用する方法を提供する。

#### 【 0 3 2 7 】

いくつかの実施形態において、本開示は、軸索変性、軸索損傷、軸索障害、脱髄性疾患

10

20

30

40

50

、橋中心髄鞘崩壊症、神経損傷疾患又は障害、代謝性疾患、ミトコンドリア疾患、代謝性軸索変性、白質脳症又は白質ジストロフィーに起因する軸索損傷に関連する神経変性又は神経学的疾患若しくは障害を、治療する方法を提供する。

【0328】

いくつかの実施形態において、神経障害及び軸索障害は、ニューロン及び／又は支持細胞、例えば、グリア、筋細胞、又は線維芽細胞などを含む任意の疾患又は状態、特に、軸索損傷を含むそれらの疾患又は状態を含む。軸索損傷は、外傷性損傷によって、あるいは疾患、状態、又は有毒な分子若しくは薬物への曝露に起因する非機械的損傷によって、引き起こされ得る。かかる損傷の結果は、軸索の変性又は機能不全、及び機能的な神経活動の喪失であり得る。かかる軸索損傷を生じるか、又はそれと関連する疾患及び状態は、大

10

【0329】

いくつかの実施形態において、末梢神経障害は、末梢神経への損傷を含み得、かつ／又は神経の疾患によって、若しくは全身性疾患の結果として引き起こされ得る。いくつかのかかる疾患には、糖尿病、尿毒症、AIDS又はらい病などの感染症、栄養欠乏症、アテローム性動脈硬化症などの血管又はコラーゲン障害、並びに全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、及び結節性多発動脈炎などの自己免疫疾患が含まれ得る。いくつかの実施形態において、末梢神経変性は、神経への外傷性（機械的）損傷、及び神経への化学的又は熱的損傷から生じる。末梢神経を損傷するかかる状態には、緑内障、手根管症候群、直接外傷、穿通性損傷、挫傷、骨折又は骨脱臼などの圧迫又は絞扼損傷、松葉杖の長期使用又は1つの位置での長時間滞留、又は腫瘍から生じ得る浅腓骨神経（尺骨、橈骨、又は腓骨）を含む圧迫、神経内出血、虚血、寒冷若しくは放射線又は特定の医薬品、あるいは除草剤又は農薬などの有毒物質への曝露が含まれる。特に、神経損傷は、例えば、タキソール、シスプラチニン、プロテアソーム阻害剤、又はビンクリスチンなどのピンカアルカロイドなどの細胞毒性抗がん剤に起因する化学的損傷から引き起こされ得る。かかる末梢神経障害の典型的な症状には、脱力感、しびれ、知覚異常（灼熱感、攢感、刺痛、又はうずきなどの異常な感覚）、並びに腕、手、脚、及び／又は足の痛みが含まれる。いくつかの実施形態において、神経障害はミトコンドリア機能障害に関連する。かかる神経障害は、エネルギーレベルの低下、すなわち、NAD及びATPのレベルの低下を示し得る。

20

30

【0330】

いくつかの実施形態において、末梢神経障害は、代謝起源の全身性疾患に関連する広範囲の末梢神経障害を含む代謝性及び内分泌性神経障害である。これらの疾患には、とりわけ、例えば、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、アクロメガリー、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、及びミトコンドリア障害が含まれる。これらの疾患の一般的な特質は、代謝経路の調節不全に起因するミエリン及び軸索の構造又は機能の変化による末梢神経の関与である。

40

【0331】

いくつかの実施形態において、神経障害としては、緑内障などの視神経障害、網膜色素変性症及び外側の網膜神経障害と関連するものなどの網膜神経節縮退、多発性硬化症と関連するものを含む視神経神経炎及び／又は縮退、例えば、腫瘍除去中の損傷を含むことができる視神経に対する外傷、ケル病及びレーバー遺伝性視神経障害などの遺伝性視神経障害、巨細胞性動脈炎に続発するものなどの虚血性視神経障害、以前に言及されるレーバー神経障害を含む神経変性疾患などの代謝性視神経障害、ビタミンB12又は葉酸の欠乏などの栄養欠乏症、エタンプトール又はシアン化物に起因するなどの毒性、有害な薬物反応によって引き起こされる神経障害、及びビタミン欠乏症によって引き起こされる神経障害

50



が挙げられる。虚血性視神経障害には、非動脈炎性前部虚血性視神経障害も含まれる。

【0332】

いくつかの実施形態において、中枢神経系における神経障害又は軸索障害に関連する神経変性疾患は、様々な疾患を含む。かかる疾患には、例えば、アルツハイマー病、老人性痴呆、ピック病、及びハンチントン病などの進行性痴呆を含むもの、例えば、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、筋萎縮性側索硬化症などの進行性運動失調などの筋機能に影響を及ぼす中枢神経系疾患、例えば、多発性硬化症などの脱髄性疾患、例えば、腸内ウイルス、アルボウイルス、及び単純ヘルペスウイルスによって引き起こされるものなどのウイルス脳炎群、並びにプリオン病が含まれる。緑内障などの機械的損傷又は頭及び脊椎への外傷も、脳及び脊髄における神経損傷又は変性を引き起こし得る。加えて、虚血及び脳卒中、並びに栄養欠乏症及び化学療法剤などの化学的毒性などの状態は、中枢神経系神経障害を引き起こし得る。

10

【0333】

いくつかの実施形態において、本開示は、軸索変性に関連する神経障害又は軸索障害を治療する方法を提供する。いくつかのそのような実施形態において、軸索変性に関連する神経障害若しくは軸索障害は、例えば、遺伝性若しくは先天性であるか、又はパーキンソン病、アルツハイマー病、ヘルペス感染症、糖尿病、筋萎縮性側索硬化症、脱髄性疾患、虚血若しくは脳卒中、化学的損傷、熱損傷、及びAIDSに関連するものなどのいくつかの神経障害若しくは軸索障害のいずれかであり得る。加えて、上に記載されていない神経変性疾患、並びに上記の疾患のサブセットもまた、本開示の方法で治療することができる。かかる疾患のサブセットには、パーキンソン病若しくは非パーキンソン病、又はアルツハイマー病が含まれ得る。

20

【0334】

対象

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物及び/又は組成物は、本明細書に記載される疾患、障害若しくは状態に罹患している、又は罹患しやすい対象に投与される。いくつかの実施形態において、そのような疾患、障害、又は状態は、本明細書で言及される状態の1つなどの軸索変性を特徴とする。

【0335】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるように化合物又は組成物が投与される対象は、軸索変性に関連する1つ以上の兆候又は症状を示す。いくつかの実施形態において、対象は、神経変性の兆候又は症状を示さない。

30

【0336】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、式Iの化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかのそのような実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態を有する。いくつかの実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態と診断されている。

【0337】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、本明細書に記載の組成物を、それを必要とする患者集団に投与することを含む。いくつかの実施形態において、集団は、外傷性神経損傷の可能性が高い活動に従事する個体から採取される。いくつかの実施形態において、集団は、コンタクトスポーツ又は他の高リスク活動に従事する運動選手から引き出される。

40

【0338】

いくつかの実施形態において、対象は、軸索変性を特徴とする状態を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、対象は、例えば、対象の遺伝子型、軸索変性に関連する状態の診断、並びに/又は薬剤への曝露及び/若しくは軸索変性を誘発する状態に基づいて、軸索変性のリスクがあると同定される。

【0339】

50

いくつかの実施形態において、患者は、神経変性障害を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、患者は、高齢である。いくつかの実施形態において、患者は、神経変性の遺伝的リスク因子を有することが既知である。いくつかの実施形態において、患者は、神経変性疾患の家族歴を有する。いくつかの実施形態において、患者は、神経変性の既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピーを発現する。いくつかの実施形態において、患者は、神経変性の高い発生率を有する集団から採取される。いくつかの実施形態において、患者は、第9染色体のオープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復伸長を有する。いくつかの実施形態において、患者は、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピーを有する。

【0340】

10

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物又は組成物が投与される対象は、神経変性疾患、障害、又は状態に罹患しているか、若しくは罹患しやすい対象であり得るか、又はそれを含み得る。いくつかの実施形態において、神経変性疾患、障害、又は状態は、外傷性神経損傷であり得るか、又はそれを含み得る。いくつかの実施形態において、外傷性神経損傷は、鈍力外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃及び/若しくは爆発力への曝露、脳腔若しくは身体の神経支配領域におけるか、又はそれらへの貫通損傷である。いくつかの実施形態において、外傷性神経損傷は、軸索を変形、伸張、挫滅、又は回転させる力である。

【0341】

いくつかの実施形態において、対象は、神経分解のリスク因子として同定される活動に従事し、例えば、外傷性神経損傷の高い機会を有するコンタクトスポーツ又は職業に従事する対象である。

20

【0342】

例えば、対象は、末梢神経障害に関連する化学療法を受けている、又は処方されている患者であり得る。化学療法剤の例は、サリドマイド、エボチロン（例えば、イキサベピロン）、タキサン（例えば、パクリタキセル及びドセタキセル）、ピンカアルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピノレルピン、ピンクリスチン、及びビンデシン）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、白金ベースの薬物（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン）などが含まれるが、これらに限定されない。

【0343】

30

いくつかの実施形態において、提供される方法は、本明細書に記載されるような組成物を、1つ以上のバイオマーカーの存在又は非存在に基づいて患者又は患者集団に投与することを含む。いくつかの実施形態において、提供される方法は、患者又は患者集団におけるバイオマーカーのレベルをモニタリングして、それに応じて投薬レジメンを調整することを更に含む。

【0344】

投与

当業者は、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような薬学的組成物若しくはレジメンの投与に含まれる及び/又は投与によって送達される特定の化合物の正確な量が、医師によって選択され得、例えば、対象の1つ以上の種、年齢、及び一般的な状態、及び/又は特定の化合物若しくは組成物の同一性、その投与方法などを考慮して、異なる対象に対して異なってもよいことを理解するであろう。代替的に、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような薬学的組成物又はレジメンの投与に含まれる及び/又は投与される特定の化合物の量は、関連する患者集団（例えば、全ての患者、特定の年齢若しくは疾患の全ての患者、又は特定のバイオマーカーを発現している全ての患者など）にわたって標準化され得る。

40

【0345】

本開示の提供される化合物又は組成物は、好ましくは、投与の容易さ及び投薬量の均一性のために投薬量単位形態で処方される。本明細書で使用する「投薬量単位形態」という表現は、治療される患者のために適切である薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかし

50

ながら、本開示の提供される化合物及び組成物の1日全使用量は、主治医によって健全な医学的判断の範囲内で決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者又は生物における特定の有効な用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度、個々の患者の臨床的状态、障害の原因、使用される特定化合物の活性、使用される特定の組成物、患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、及び食事、使用される特定化合物の投与の時期、薬物の送達部位、投与経路、及び排泄率、治療期間、使用される特定化合物と組み合わせ、又は同時に使用される薬物、並びに医学の技術分野において周知の同様の要因を含む様々な要因に依存する。投与される化合物の有効量は、かかる考慮事項によって支配され、例えば、神経変性若しくは外傷性神経損傷などの望ましくない疾患若しくは障害を予防又は治療するために必要なSARM1活性を阻害するために必要な最小量である。

10

#### 【0346】

本開示の薬学的に許容される組成物は、治療される疾患、障害又は感染症の重症度に応じて、経口、直腸、静脈内、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所的（粉末、軟膏、若しくは点滴によって）、頬側、経口又は鼻スプレーなどとして、ヒト及び他の動物に投与することができる。1日用量は、特定の実施形態において、1日1回の用量として、又は1日2～6回の分割用量として、又は徐放性の形態で与えられる。この投与レジメンは、最適な治療反応を提供するように調整され得る。化合物は、1日1～4回、好ましくは1日1回又は2回のレジメンで投与され得る。

#### 【0347】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、経口的、非経口的、吸入スプレーによって、局所的、直腸的、鼻腔的、頬側、腔内に、又は移植されたりザーバーを介して投与され得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、皮内、眼内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内、又は静脈内投与される。

20

#### 【0348】

いくつかの実施形態において、本開示の薬学的に許容される組成物はまた、特に治療の標的が、眼、皮膚、又は下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易にアクセス可能な領域又は器官を含む場合、局所投与され得る。これらの領域又は器官の各々について、好適な局所製剤が容易に調製される。

#### 【0349】

最も好ましくは、本開示の薬学的に許容される組成物は、経口投与用に処方される。かかる製剤は、食物の有無にかかわらず投与することができる。いくつかの実施形態において、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態において、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物とともに投与される。

30

#### 【0350】

それらの追加の薬剤は、複数回投与レジメンの一部として、提供される化合物又はその組成物とは別に投与され得る。代替的に、それらの薬剤は、単一の剤形の一部であり、単一の組成物で提供される化合物と一緒に混合され得る。複数の投与レジメンの一部として投与される場合、2つの活性剤は、同時に、連続して、又は互いに一定期間内に、通常は互いに5時間以内に提出され得る。

40

#### 【0351】

また、特定の患者に対する特定の投与及び治療レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、及び治療する医師の判断、及び治療される特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存し得ることも理解されるべきである。いくつかの実施形態において、組成物中の本開示の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存するであろう。

#### 【0352】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるSARM1阻害は、関連する疾患、障害、又は状態を治療するために、1つ以上の他の療法と組み合わせて利用され得る。いくつかの実施形態において、SARM1阻害剤の投与は、単剤療法として投与される場

50

合と比較して、併用療法で利用される場合に変更される。代替的又は追加的に、いくつかの実施形態において、本明細書に記載のSARM1阻害と組み合わせて投与される治療は、単独で、又はSARM1阻害以外の1つ以上の療法と組み合わせて投与される場合、そのレジメン又はプロトコルとは異なるレジメン又はプロトコルに従って投与される。いくつかの実施形態において、追加の治療薬、その追加の治療薬及び提供される化合物を含む組成物は、相乗的に作用し得る。いくつかの実施形態において、併用レジメンで利用される一方又は両方の療法は、それが単剤療法として利用される場合よりも低いレベルで、又はより少ない頻度で投与される。

#### 【0353】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物及び/又は組成物は、アルキル化剤、アントラサイクリン、タキサン、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、ペプチド抗生物質、白金ベースの薬剤、レチノイド、ピンカアルカロイド及び誘導体を含むがこれらに限定されない化学療法剤とともに投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物及び/又は組成物は、PARP阻害剤と組み合わせて投与される。

#### 【0354】

##### 実施例

説明を含む本教示は、特許請求の範囲を限定することが意図されていない実施例によって提供される。過去形で具体的に提示されていない限り、実施例に含まれるものは、実験が実際に実行されたことを意味するものではない。以下の非限定的な例は、本教示を更に説明するために提供される。当業者は、本開示に照らして、開示される特定の実施形態において多くの変更を行うことができ、それでも本教示の趣旨及び範囲から逸脱することなく同様又は類似の結果を得ることができることを理解するであろう。

#### 【0355】

##### 方法

本明細書に記載のいくつかの方法及び組成物は、当業者に周知の実験技術を利用し、Sambrook, J., et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001、Methods In Molecular Biology, ed. Richard, Humana Press, NJ, 1995、Spector, D.L. et al., Cells: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1998、及びHarlow, E., Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999などの実験マニュアルに認めることができる。医薬品の投与方法及び投与レジームは、標準的な参照テキストによって提供される方法を使用して、Remington: the Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)、Hardman, J.G., et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, McGraw-Hill, 1996、及びRowe, R.C., et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition, Pharmaceutical Press, 2003などの薬理学の標準的な原則に従って決定することができる。

#### 【0356】

##### 実施例1：化合物の合成

##### 一般的な合成方法

本発明による化合物及びそれらの中間体は、当業者に既知であり、有機合成の文献に記

10

20

30

40

50

載されている合成方法を使用して得られ得る。好ましくは、化合物は、特に実験のセクションに記載されるように、以下により完全に説明される調製方法に類似した方法で得られる。場合によっては、反応ステップを実行する順序は、変更され得る。当業者には既知であるが、ここでは詳細に説明されていない反応方法の変種も使用され得る。

#### 【0357】

本発明による化合物を調製するための一般的なプロセスは、以下のスキームを研究する当業者に明らかになるであろう。出発物質は、文献若しくは本明細書に記載されている方法によって調製することができるか、又は類似 (analogous) 若しくは類似 (similar) の方法で調製され得る。出発物質又は中間体中の任意の官能基は、従来の保護基を使用して保護され得る。これらの保護基は、当業者によく知られている方法を使用して、反応配列内の好適な段階で再び切断され得る。

#### 【0358】

最適な反応条件及び反応時間は、使用する特定の反応物に応じて変化し得る。特に明記しない限り、溶媒、温度、圧力、及び他の反応条件は、当業者によって容易に選択され得る。特定の手順は、合成例のセクションに提供される。中間体及び生成物は、シリカゲルでのクロマトグラフィー、再結晶及び/又は逆相HPLC (RHP LC) により精製することができる。離散エナンチオマーは、キラルHPLCを使用したラセミ生成物の分離によって得ることができる。RHP LC精製法では、0.1%のギ酸、0.1~0.01%のTFA、10mMの重炭酸アンモニウム水溶液、又は0.2%の水酸化アンモニウム水溶液を含有する水中の0~100%のアセトニトリルを使用し、以下のカラムのうちの1つを使用した。

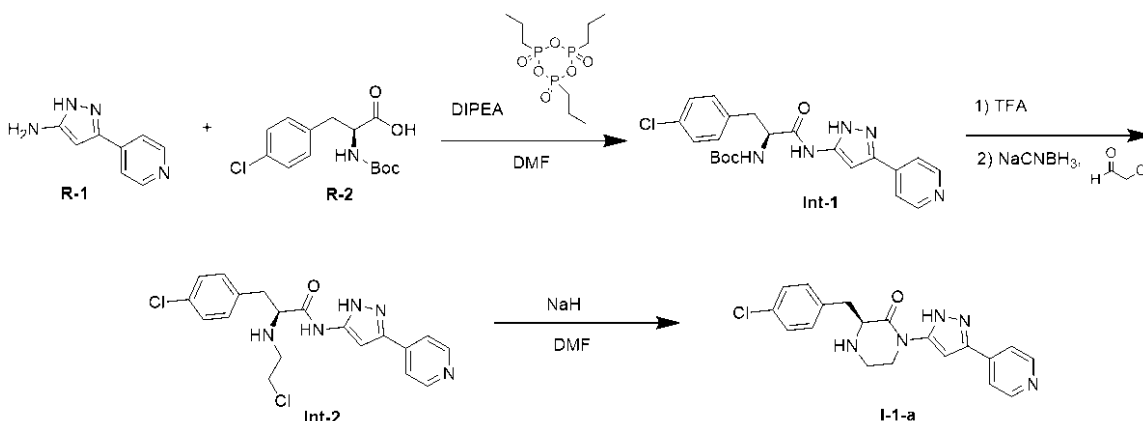
- a) Waters Xbridge C18 10  $\mu$ m 30  $\times$  100 mmカラム
- b) Waters Sunfire C18 10  $\mu$ m 30  $\times$  100 mmカラム
- c) Waters Xbridge C18 3.5  $\mu$ m 50  $\times$  4.6 mmカラム
- d) HALO C18 2.7  $\mu$ m 30  $\times$  4.6 mmカラム
- e) Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 50  $\times$  4.6 mmカラム

#### 【0359】

例示的な化合物の合成

方法A：化合物I - 1 - aの合成

#### 【化96】



#### 【0360】

無水DMF (10 mL) 中のR - 2 (1.87 g、6.24 mmol)、R - 1 (1.00 g、6.24 mmol)、DIPEA (2.2 mL、12.5 mmol) の溶液に、EtOAc中のプロパンホスホン酸無水物 (50%、5.6 mL、9.36 mmol) を加え、反応混合物をN<sub>2</sub> (g) でパージし、密封し、室温で1時間攪拌した。飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 及び水 (10 mL) を加え、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  20 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中で粉碎し、固体を真空中で濾過により収集し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

12 (2 × 5 mL) で洗浄して、Int - 1 (490 mg、17%) を得た。

【0361】

Int - 1 (1.14 g、1.55 mmol) を、室温で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (2.0 mL、26.1 mmol) を加え、反応物を 16 時間撹拌した。反応物を真空で濃縮し、粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 及び飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) 及び水 (10 mL) を加えた。有機層を分離し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 20 mL) で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、真空で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製して、遊離アミンを得、これを MeOH (2 mL) に懸濁した。この懸濁液に水中のクロロアセトアルデヒド (50 重量%、47  $\mu\text{L}$ 、0.37 mmol) を加え、混合物を 4 時間撹拌し、次いで  $\text{NaCNBH}_3$  (23 mg、0.37 mmol) で処理した。混合物を 16 時間撹拌し、次いで水 (2 mL) で処理し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 2 mL) で抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0 ~ 5% の MeOH) により精製して、Int - 2 (40 mg、29%) を得た。

10

【0362】

無水 DMF (2 mL) 中の Int - 2 (73%、40 mg、0.072 mmol) の溶液に、室温で水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、5.8 mg、0.14 mmol) を加え、反応物を、 $\text{N}_2$  (g) 下で 1 時間撹拌した。反応物を室温で、水 (2 mL) でクエンチし、混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、化合物 I - 1 - a (17 mg、63%) を得た。

20

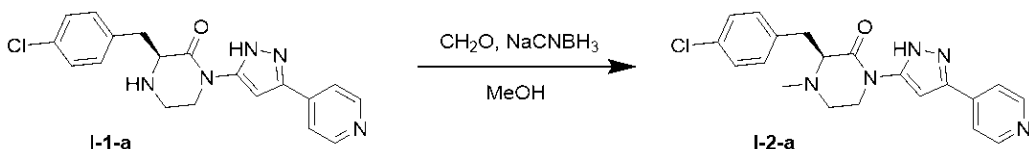
【0363】

以下の化合物を、適切なアミン及び酸試薬から同様の方法で作製した：I - 1 - b、I - 3 - a、及び I - 38。

【0364】

方法 B：化合物 I - 2 - a の合成

【化97】



30

【0365】

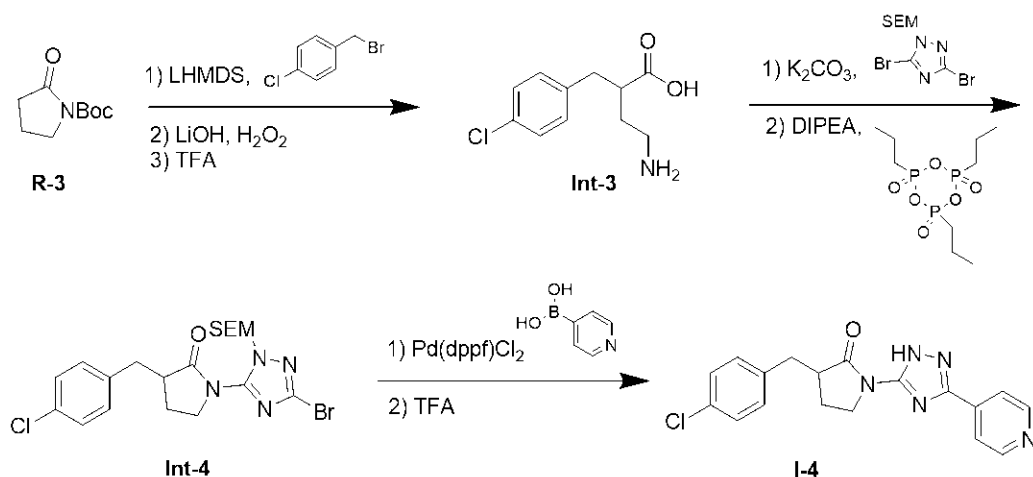
メタノール (4 mL) 中の化合物 I - 1 - a (88%、86 mg、0.21 mmol) 及びホルムアルデヒド (12 mg、0.41 mmol) の溶液に、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (19 mg、0.31 mmol) を加え、反応混合物を 22 時間撹拌した。反応物を水 (4 mL) でクエンチし、混合物を v (4 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、化合物 I - 2 - a (43 mg、54%) を得た。

【0366】

方法 C：化合物 I - 4 の合成

40

## 【化 9 8】



10

## 【0367】

THF (100 mL) 中の R-3 (15 g、81 mmol) の混合物に、LiHMDs (1 mol/L、81 mL、81 mmol) を -60 で 1 時間、ゆっくりと加えた。THF (100 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン (16 g、81 mmol) を加え、-60 で 1 時間撹拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:1) により精製して、ピロリジノン (8.0 g、26 mmol) を得、これを、THF/H<sub>2</sub>O (4/1、80 mL) に溶解した。この溶液に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10 mL) を 0 でゆっくりと加えた。LiOH・H<sub>2</sub>O (3.3 g、78 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで飽和 NaHSO<sub>3</sub> (15 mL) で処理し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出し、乾燥させ、真空中で濃縮して、酸 (7.8 g、24.0 mmol) を得、これを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の TFA (2 mL) で処理し、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、Int-3 (5.5 g、定量的) を得た。

20

## 【0368】

H<sub>2</sub>O/1,4-ジオキサン (1/10、50 mL) 中の Int-3 (5.5 g、24 mmol)、3,5-ジブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール (12.8 g、36 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.9 g、72 mmol) の混合物を、110 で 32 時間撹拌した。反応混合物に、水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、DCM:MeOH = 20:1) により精製して、アミン (7.0 g、14 mmol) を得、これを DMA (20 mL) に溶解した。この混合物に、プロパンホスホン酸無水物 (13.4 g、42 mmol) 及び DIPEA (3.6 g、28 mmol) を加え、40 で 2 時間撹拌した。水 (60 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出し、乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、DCM:MeOH = 30:1) により精製して、Int-4 (5.5 g、81%) を得た。

30

40

## 【0369】

H<sub>2</sub>O/1,4-ジオキサン (1/10、50 mL) 中の Int-4 (5.5 g、11 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (2.1 g、17 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (804 mg、1.1 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.6 g、33 mmol) の混合物を、110 で 16 時間撹拌した。反応混合物に、水 (50 mL) で処理し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、DCM:MeOH = 20:1) により精製して、ピリジン (4.6 g、9.5 mmol) を得、これを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5

50

mL) 及び TFA (5 mL) で処理した。混合物を 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、DCM : MeOH = 20 : 1) により精製して、表題化合物 (3.2 g、95%) を得た。

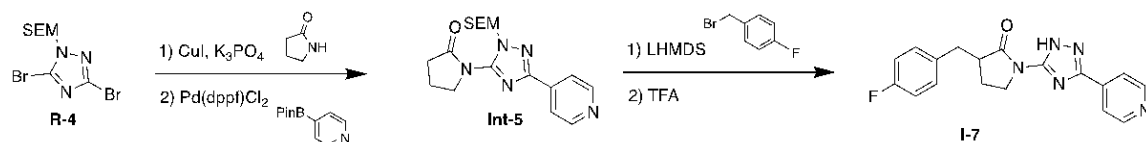
#### 【0370】

以下の化合物を、適切なアミン及び酸試薬から同様の方法で作製した：I-5 及び I-6

#### 【0371】

方法 D：化合物 I-7 の合成

#### 【化99】



10

#### 【0372】

無水 DMF (100 mL) 中の R-4 (5.0 g、14.0 mmol)、ピロリジン-2-オン (3.2 mL、42.0 mmol)、リン酸三カリウム (5.94 g、28.0 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.27 g、1.40 mmol)、及び 1,10-フェナントロリン (0.76 g、4.20 mmol) の懸濁液を、N<sub>2</sub> (g) の流れで 5 分間脱気した。反応混合物を、N<sub>2</sub> (g) 下で、100 ° で 5 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。生成物を EtOAc とブラインとの間で分配し、層を分離し、水層を EtOAc で再抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、ヘプタン中 0% ~ 100% の EtOAc) により精製して、ピロリジノン (1.81 g、5.01 mmol) を得、これを 1,4-ジオキサン (15 mL) に溶解した。4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (1.34 g、6.51 mmol) 及び 2 M 炭酸カリウム水溶液 (7.5 mL、15.0 mmol) を加え、反応混合物を N<sub>2</sub> (g) で 5 分間脱気した。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (367 mg、0.500 mmol) を加え、反応混合物を N<sub>2</sub> (g) 下で、100 ° で 5 時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc 及びブラインで希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で更に抽出した。合わせた有機物を、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中 0% ~ 100% の EtOAc の勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、残渣を得、これを 40 ° の温水 (75 mL) に懸濁させ、EtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を、温水 (75 mL)、次いでブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、60 ° に設定した水浴で真空中で濃縮して、Int-5 (1430 mg、71%) を得た。

20

#### 【0373】

Int-5 (90%、200 mg、0.501 mmol) を、無水 THF (3 mL) に溶解した。反応混合物を、N<sub>2</sub> (g) 下で、-78 ° に冷却し、THF 中の LHMDS (1 M、28 µL、0.25 mmol) を滴加した。反応混合物を -78 ° で 15 分間攪拌し、次いで無水 THF (1 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-フルオロ-ベンゼン (69 µL、0.55 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を -78 ° で 1 時間攪拌し、次いで水 (5 mL) でクエンチし、ブライン (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中 0% ~ 100% の EtOAc の勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル化化合物 (150 mg、0.23 mmol) を得、これを、DCM (4 mL) に溶解した。この混合物に、TFA (0.5 mL) を加え、混合物を室温で 20 時間静置した。反応混合物を飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、得られた固体を真空濾過で収集した。固体を水で洗浄し、次いでメタノール (2 mL) から粉砕して、表題化合物 (14 mg、17%) を得た。

40

#### 【0374】

50

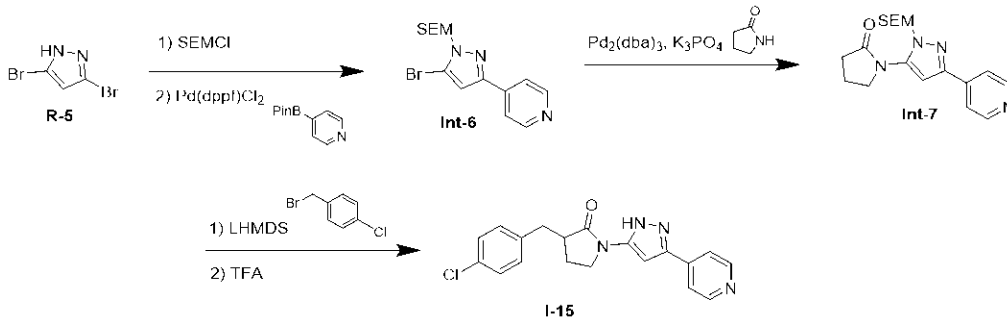


以下の化合物は、適切なラクタム及びアルキル化試薬から同様の方法で作製された：I - 8、I - 9、I - 10、I - 11、I - 12、I - 13、I - 18、I - 26、I - 39、I - 40、I - 42 - 45、I - 54、I - 61、I - 63、I - 95、I - 97、I - 99、I - 101 - 103、I - 111、及びI - 115。

### 【0375】

方法E：化合物I - 15の合成

### 【化100】



10

### 【0376】

R - 5 (7.10 g、31.4 mmol) を、無水THF (100 mL) に懸濁し、0 に冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中60%、1.26 g、31.4 mmol) を、反応混合物に少しずつ加えた。反応混合物を、N<sub>2</sub> (g) 下で、室温で10分間撹拌した。[2 - (クロロメトキシ)エチル] (トリメチル) シラン (6.1 mL、34.6 mmol) を加え、反応混合物、N<sub>2</sub> (g) 下で、18時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機物を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) で洗浄し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中0 ~ 10%のEtOAcの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、SEM保護ピラゾール (9.10 g、80%) を得た。

20

### 【0377】

SEM保護ピラゾール (2.00 g、5.45 mmol)、炭酸カリウム (2.26 g、16.3 mmol)、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン ジクロロパラジウム (II) (400 mg、0.55 mmol)、及び4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (1.12 g、5.45 mmol) を、N<sub>2</sub> (g) 雰囲気下に置いた。水 (5 mL) 及び1, 4 - ジオキサン (15 mL) を、反応混合物に加え、N<sub>2</sub> (g) でパージした。反応混合物を100 で45分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (150 mL) とブライン (100 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をEtOAc (2 × 100 mL) で更に抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中0 ~ 100%のEtOAcの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Int - 6 (3.07 g、39%) を得た。

30

### 【0378】

Int - 6 (3.00 g、8.30 mmol)、ピロリジン - 2 - オン (1.3 mL、16.6 mmol)、リン酸三カリウム (3.57 g、16.6 mmol)、Brett Phos Pd G1メチル - t - プチルエーテル付加物 (128 mg、0.14 mmol)、Brett Phos (445 mg、0.830 mmol)、及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (380 mg、0.42 mmol) を合わせ、N<sub>2</sub> (g) 雰囲気下に置き、無水1, 4 - ジオキサン (60 mL) に溶解した。反応混合物を、110 で18時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、真空中で濾過した。粗生成物を、ヘプタン中0 ~ 100%のEtOAcの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Int - 7 (2.31 g、76%) を得た。

40

### 【0379】

50

I n t - 7 ( 4 0 0 m g 、 1 . 1 2 m m o l ) を、無水 T H F ( 7 m L ) に溶解し、 - 7 8 に冷却し、T H F 中の L i H M D S ( 1 M 、 1 . 3 m L 、 1 . 3 4 m m o l ) で処理し、1 0 分間撹拌した。無水 T H F ( 5 m L ) 中の 1 - ( ブロモメチル ) - 4 - クロロベンゼン ( 2 2 9 m g 、 1 . 1 2 m m o l ) を滴加し、反応混合物を - 7 8 で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 ( 3 0 m L ) 及びブライン ( 3 0 m L ) でクエンチし、次いで E t O A c ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中 0 % ~ 1 0 0 % の E t O A c の勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル化化合物 ( 4 1 7 m g 、 0 . 8 5 m m o l ) を得、これを D C M ( 6 m L ) に溶解した。混合物に、トリフルオロ酢酸 ( 3 . 0 m L 、 4 0 . 4 m m o l ) を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。粗生成物を、アセトニトリル / 水の混合物 ( 1 : 1 、 2 m L ) に溶解した。飽和水性水酸化アンモニウム ( 1 . 0 m L ) を加え、混合物を 2 分間超音波処理すると、白色の沈殿が生じた。揮発性物質を真空で濃縮し、得られた固体を真空濾過下で収集し、水で洗浄した。固体を沸騰アセトニトリルに懸濁し、懸濁液を室温まで冷却し、得られた固体を真空濾過下で収集して、化合物 I - 1 5 ( 2 5 0 m g 、 8 4 % ) を得た。

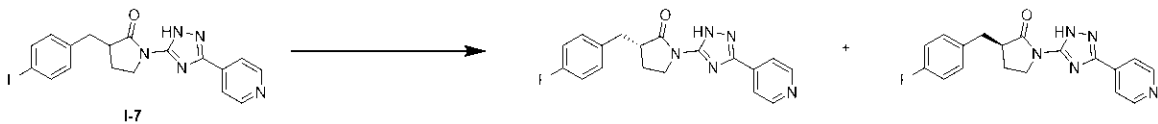
#### 【 0 3 8 0 】

以下の化合物は、適切なラクタム及びアルキル化試薬から同様の方法で作製された： I - 1 4 、 I - 1 6 、 I - 1 7 、 I - 1 9 、 I - 2 0 、 I - 2 1 、 I - 2 2 、 I - 3 7 、 I - 4 7 、 I - 5 7 、 I - 5 8 、 I - 6 0 、 I - 6 2 、 I - 6 5 - 6 7 、 I - 7 0 、 I - 9 4 、 I - 9 6 、 I - 9 8 、 I - 1 0 0 、 I - 1 1 2 、 I - 1 1 4 、 I - 1 1 6 、 及び I - 1 1 8 。。

#### 【 0 3 8 1 】

方法 F : 化合物 I - 7 - a 及び I - 7 - b を得るための化合物 I - 7 のキラル分離

#### 【 化 1 0 1 】



#### 【 0 3 8 2 】

化合物 I - 7 ( 6 3 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を、メタノール / アセトニトリルの混合物に溶解し、C h i r a l p a k A S - H 、 2 0 × 2 5 0 m m 、 5 0 m L / 分の流速及び 1 0 0 バールの圧力で、C O <sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールの勾配で溶出する 5 μ m カラムでの超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

#### 【 0 3 8 3 】

ピーク 1 - キラル L C : C h i r a l p a k A S 、 4 . 6 × 2 5 0 m m での R e t 時間 3 . 2 1 分、2 . 4 m L / 分、1 0 0 バールで C O <sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールで溶出する 5 μ m 、 2 1 0 n m で検出。

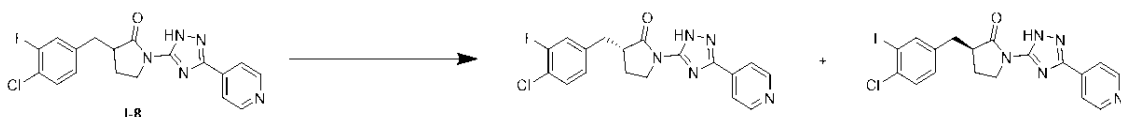
#### 【 0 3 8 4 】

ピーク 2 - キラル L C : C h i r a l p a k A S 、 4 . 6 × 2 5 0 m m での R e t 時間 7 . 3 4 分、2 . 4 m L / 分、1 0 0 バールで C O <sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールで溶出する 5 μ m 、 2 1 0 n m で検出。

#### 【 0 3 8 5 】

方法 G : 化合物 I - 8 - a 及び I - 8 - b を得るための化合物 I - 8 のキラル分離

#### 【 化 1 0 2 】



#### 【 0 3 8 6 】

化合物 I - 8 ( 9 6 m g、0 . 2 6 m m o l ) を、メタノール、エタノール、D C M、及びアセトニトリルの混合物に溶解し、次いで Chiralpak AS - H、2 0 × 2 5 0 m m、5 0 m L / 分の流速及び 1 0 0 バールの圧力で、C O<sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールの勾配で溶出する 5 μ m カラムでの超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【 0 3 8 7 】

ピーク 1 - キラル LC : Chiralpak AS、4 . 6 × 2 5 0 m m で R e t 時間 4 . 0 6 分、2 . 4 m L / 分、1 0 0 バールで C O<sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールで溶出する 5 μ m、2 1 0 n m で検出。

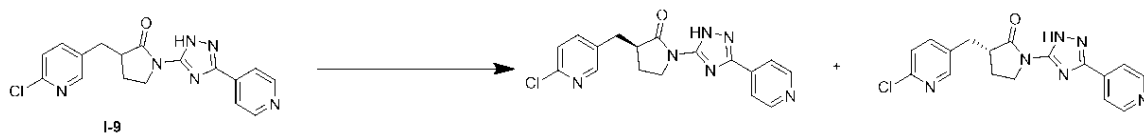
【 0 3 8 8 】

ピーク 2 - キラル LC : Chiralpak AS、4 . 6 × 2 5 0 m m で R e t 時間 6 . 3 9 分、2 . 4 m L / 分、1 0 0 バールで C O<sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールで溶出する 5 μ m、2 1 0 n m で検出。

【 0 3 8 9 】

方法 H : 化合物 I - 9 - a 及び I - 9 - b を得るための化合物 I - 9 のキラル分離

【 化 1 0 3 】



10

20

【 0 3 9 0 】

化合物 I - 9 ( 2 4 m g、0 . 0 6 7 m m o l ) を、エタノール及びアセトニトリルの混合物に溶解し、次いで Chiralpak AS - H、2 0 × 2 5 0 m m、5 0 m L / 分の流速及び 1 0 0 バールの圧力で、C O<sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールの勾配で溶出する 5 μ m カラムでの超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【 0 3 9 1 】

ピーク 1 - キラル LC : Chiralpak AS、4 . 6 × 2 5 0 m m で R e t 時間 5 . 7 2 分、2 . 4 m L / 分、1 0 0 バールで C O<sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールで溶出する 5 μ m、2 1 0 n m で検出。

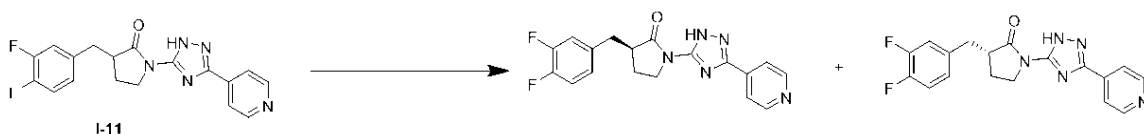
【 0 3 9 2 】

ピーク 2 - キラル LC : Chiralpak AS、4 . 6 × 2 5 0 m m で R e t 時間 1 1 . 0 3 分、2 . 4 m L / 分、1 0 0 バールで C O<sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノールで溶出する 5 μ m、2 1 0 n m で検出。

【 0 3 9 3 】

方法 I : 化合物 I - 1 1 - a 及び I - 1 1 - b を得るための化合物 I - 1 1 のキラル分離

【 化 1 0 4 】



30

40

【 0 3 9 4 】

化合物 I - 1 1 ( 3 0 m g、0 . 0 8 4 4 m m o l ) を、メタノール、アセトニトリル、I P A、及びギ酸の混合物に溶解し、次いで Chiralpak AD - H、1 0 × 2 5 0 m m、1 5 m L / 分の流速で、C O<sub>2</sub> 中の 4 0 % エタノールの勾配で溶出する 5 μ m カラムでの超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【 0 3 9 5 】

ピーク 1 - キラル LC : Chiralpak AD - H、4 . 6 × 2 5 0 m m で R e t 時間 1 1 . 3 8 分、4 m L / 分、1 0 0 バールで C O<sub>2</sub> 中の 4 0 % エタノールで溶出する

50

5  $\mu$ m、210 nmで検出。

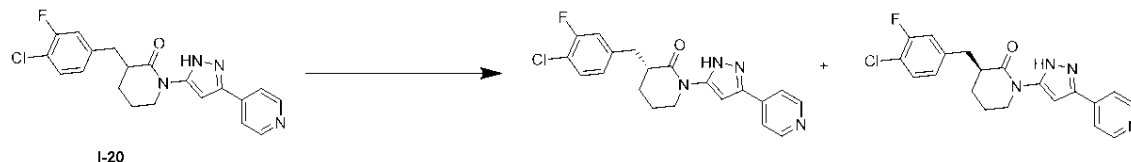
【0396】

ピーク2 - キラルLC: Chiralpak AD-H、4.6  $\times$  250 mmでRet 時間19.13分、4 mL/分、100バールでCO<sub>2</sub>中の40%エタノールで溶出する5  $\mu$ m、210 nmで検出。

【0397】

方法J: 化合物I-20-a及びI-20-bを得るための化合物I-20のキラル分離

【化105】



10

【0398】

化合物I-20 (124 mg、0.322 mmol) を、メタノール (5 mL)、エタノール (15 mL)、及びアセトニトリル (10 mL) の混合物に溶解し、次いでChiralpak AS-H、20  $\times$  250 mm、50 mL/分の流速及び100バールの圧力で、CO<sub>2</sub>中の30%エタノールの勾配で溶出する5  $\mu$ mカラムでの超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【0399】

ピーク1 - キラルLC: Chiralpak AS-H、4.6  $\times$  250 mmでRet 時間5.69分、2.4 mL/分、100バールでCO<sub>2</sub>中の30%エタノールで溶出する5  $\mu$ m、210 nmで検出。

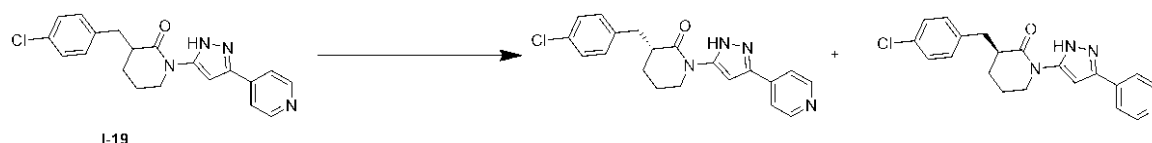
【0400】

ピーク2 - キラルLC: Chiralpak AS-H、4.6  $\times$  250 mmでRet 時間8.88分、2.4 mL/分、100バールでCO<sub>2</sub>中の30%エタノールで溶出する5  $\mu$ m、210 nmで検出。

【0401】

方法K: 化合物I-19-a及びI-19-bを得るための化合物I-19のキラル分離

【化106】



30

【0402】

化合物I-19 (20 mg、0.0545 mmol) を、メタノール、アセトニトリル、及びIPAの混合物に溶解し、次いでChiralcel OJ-H、20  $\times$  250 mm、18 mL/分の流速で、ヘプタン中の15%エタノールで溶出する5  $\mu$ mカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【0403】

ピーク1 - キラルLC: Chiralcel OJ-H、4.6  $\times$  250 mmでRet 時間34.09分、1 mL/分でヘプタン中の15%エタノールで溶出する5  $\mu$ m、210 nmで検出。

【0404】

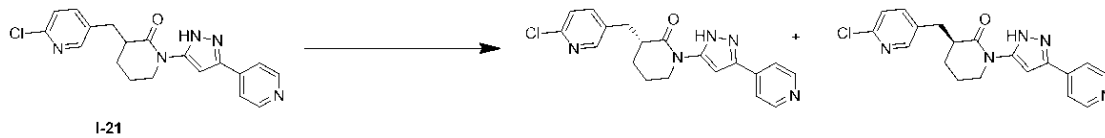
ピーク2 - キラルLC: Chiralcel OJ-H、4.6  $\times$  250 mmでRet 時間43.34分、1 mL/分でヘプタン中の15%エタノールで溶出する5  $\mu$ m、210 nmで検出。

【0405】

方法L: 化合物I-21-a及びI-21-bを得るための化合物I-21のキラル分離

50

## 【化 1 0 7】



## 【 0 4 0 6】

化合物 I - 21 ( 1 1 2 m g 、 0 . 3 0 5 m m o l ) を、メタノール ( 8 m L ) 及びアセトニトリル ( 2 m L ) の混合物に溶解し、次いで Chiralpak IB、20 × 250 mm、50 mL / 分の流速、100 パールの圧力で、CO<sub>2</sub> 中の 20 % エタノールで溶出する 5 μm カラムでの超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

10

## 【 0 4 0 7】

ピーク 1 - キラル LC : Chiralpak IB、4 . 6 × 250 mm で R e t 時間 7 . 5 5 分、2 . 4 m L / 分、100 パールで CO<sub>2</sub> 中の 30 % エタノールで溶出する 5 μm、210 nm で検出。

## 【 0 4 0 8】

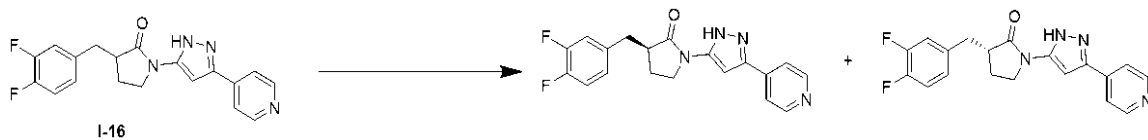
ピーク 2 - キラル LC : Chiralpak IB、4 . 6 × 250 mm で R e t 時間 8 . 5 3 分、2 . 4 m L / 分、100 パールで CO<sub>2</sub> 中の 30 % エタノールで溶出する 5 μm、210 nm で検出。

20

## 【 0 4 0 9】

方法 M : 化合物 I - 16 - a 及び I - 16 - b を得るための化合物 I - 16 のキラル分離

## 【化 1 0 8】



## 【 0 4 1 0】

化合物 I - 16 ( 1 7 2 m g 、 0 . 4 9 m m o l ) を、MeOH : DCM ( 1 : 1 、 6 m g / m L ) に溶解し、50 mL / 分の流速、125 パールの圧力で、CO<sub>2</sub> 中の 15 % MeOH で溶出する Lux C3 カラム 20 mm × 250 mm × 5 μm での超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

30

## 【 0 4 1 1】

ピーク 1 - キラル LC : 0 . 2 % NH<sub>3</sub> 修飾因子を含む CO<sub>2</sub> 中の 20 % MeOH で溶出する Lux C3 ( 4 . 6 mm × 250 mm × 5 μm ) で R e t 時間 1 . 9 5 分。

## 【 0 4 1 2】

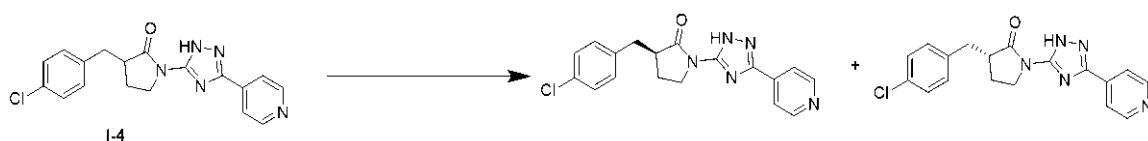
ピーク 2 - キラル LC : 0 . 2 % NH<sub>3</sub> 修飾因子を含む CO<sub>2</sub> 中の 20 % MeOH で溶出する Lux C3 ( 4 . 6 mm × 250 mm × 5 μm ) で R e t 時間 2 . 2 4 分。

## 【 0 4 1 3】

方法 N : 化合物 I - 4 - a 及び I - 4 - b を得るための化合物 I - 4 のキラル分離

40

## 【化 1 0 9】



## 【 0 4 1 4】

化合物 I - 4 ( 2 . 5 g 、 7 . 0 m m o l ) を S F C で分離し、化合物 I - 4 - a 及び I - 4 - b を得た。ピーク 1 ( 7 6 2 m g ) 及びピーク 2 ( 6 7 0 m g ) 。

50

## 【表 2】

キラル調製条件

装置:SFC-80(Thar, Waters)

カラム:AS 20\*250mm、10um(Daice)

カラム温度:40℃

移動相:CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2% メタノール アンモニア)=80/65

流速:80g/分

背圧:100 パール

検出波長:220nm

サイクルタイム:9.5 分

サンプル溶液:2500mg を 250ml のメタノールに溶解

注入量:3ml

10

## 【0415】

方法O:化合物I-5-a及びI-5-bを得るための化合物I-5のキラル分離

化合物I-5(1.8g)をSFCで分離し、化合物I-5-a及びI-5-bを得た。  
ピーク1(486mg)及びピーク2(290mg)。

キラル調製条件

装置:SFC-80(Thar, Waters)

カラム:OJ 20\*250mm、10um(Daice)

カラム温度:35

移動相:CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2% メタノール アンモニア)=60/40

流速:80g/分

背圧:100 パール

検出波長:214nm

サイクルタイム:5.0分

サンプル溶液:1800mg を 80ml のメタノールに溶解

注入量:1.9ml

20

## 【0416】

方法P:化合物I-6-a及びI-6-bを得るための化合物I-6のキラル分離

キラル調製条件

装置:SFC-80(Thar, Waters)

カラム:(R,R)Wheik-O1 20\*250mm、10um(Daice)

カラム温度:40

移動相:CO<sub>2</sub>/MeOH(1.0% メタノール アンモニア)=60/40

流速:80g/分

背圧:100 パール

検出波長:219nm

サイクルタイム:7分

サンプル溶液:75mg を 10ml のメタノールに溶解

注入量:1ml

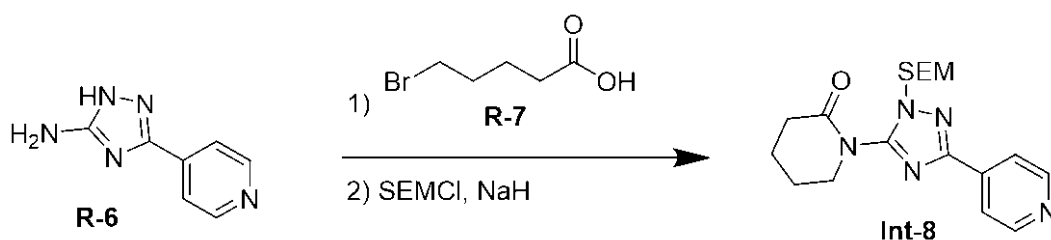
30

40

## 【0417】

方法Q:中間体Int-8の合成

## 【化110】



50

## 【0418】

DMA (10 ml) 中の R-7 (1.34 g、7.4 mmol) の溶液に、DIEA (2.4 g、18.6 mmol) 及びプロパンホスホン酸無水物 (50% EtOAc 溶液、5.9 g、9.3 mmol) を 0 で加えた。混合物を、10 分間攪拌し、R-6 (1.0 g、6.2 mmol) を加えた。混合物を、1 時間攪拌し、次いで水性 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、得られた沈殿物を濾過して、5-ブロモ-N-(5-(ピリジン-4-イル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ペンタンアミド (0.8 g、40%) を得た。

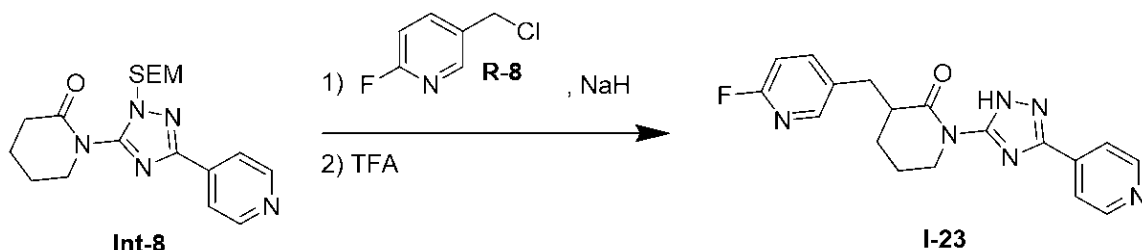
## 【0419】

DMF (5 ml) 中の 5-ブロモ-N-(5-(ピリジン-4-イル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ペンタンアミド (500 mg、1.55 mmol) の溶液に、NaH (60%、136 mg、3.4 mmol) を 0 で加えた。混合物を、30 分間攪拌し、次いで SEMCl (258 mg、1.55 mmol) を滴加し、更に 30 分間攪拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮し、逆相クロマトグラフィー (水中 0 ~ 45% の MeCN で溶出) により精製して、Int-8 (220 mg、38%) を得た。

## 【0420】

方法 R: 化合物 I-23 の合成

## 【化111】



## 【0421】

THF (30 mL) 中の Int-8 (3.0 g、8.0 mmol) の混合物に、THF 中の LDA の溶液 (2 mol/L、6.0 mL、12 mmol) を -60 で 1.0 時間、ゆっくりと加えた後、THF (30 mL) 中で R-8 (1.5 g、8.0 mmol) を加え、反応物を -60 で 2 時間攪拌した。反応混合物に、水 (20 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、DCM: MeOH = 20:1) により精製した。保護された生成物を収集し (2.2 g、57%)、DCM (15 mL) に溶解し、TFA (15 mL) で室温で 1 時間処理した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得、これを水 (15 mL) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> (80 mL) で処理した。固体沈殿物を濾過し、濾過ケーキを真空中で濃縮して、化合物 I-23 (1.5 g、91%) を得た。

## 【0422】

以下の化合物は、方法 Q を使用して調製された適切な中間体を使用して同様の方法で作製された: I-25、I-27-34、I-36、I-41、I-48-53、I-55、I-56 及び I-68。

## 【0423】

方法 S: 化合物 I-24 の合成

10

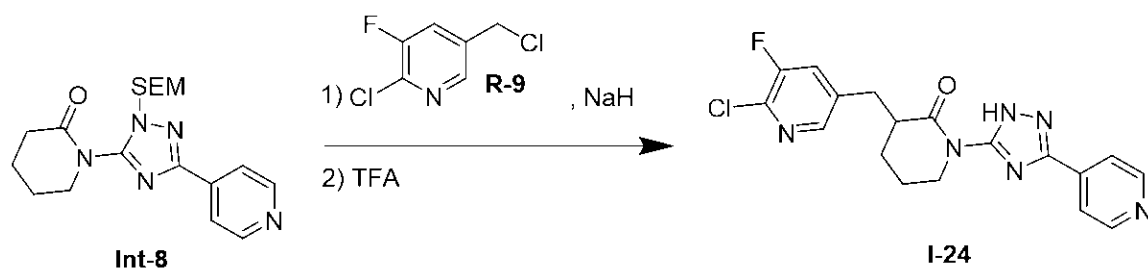
20

30

40

50

## 【化 1 1 2】



## 【 0 4 2 4】

10

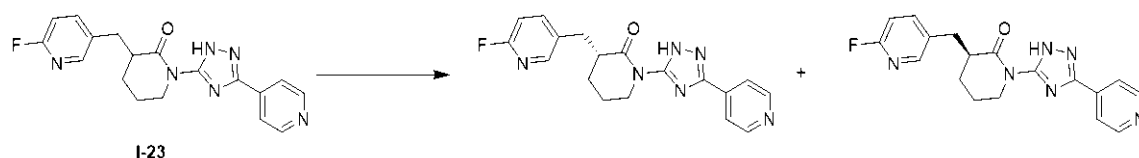
- 78 の乾燥 THF (30 ml) 中の Int-8 (2.5 g、6.7 mmol) の溶液に、THF 中の LDA (2.0 M、5.0 ml、10 mmol) を 30 分かけて滴下した。混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、次いで、THF (5 ml) の R-9 (2.23 g、10 mmol) の溶液を 30 分かけて滴下した。 - 78 で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (100 ml x 3) で抽出した。合わせた抽出物を、水及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 溶液中 0 ~ 60 % の MeCN で溶出する) により精製し、0 で DCM (20 mL) に溶解し、TFA (10 mL) でゆっくり処理して、アルキル化生成物 (2.3 g、67 %) を得た。次いで、混合物を室温で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮して、次いで、水性 NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) と酢酸エチル (5 ml) との間で分配した。得られた沈殿物を濾過し、ケーキを冷酢酸エチルで洗浄して、化合物 I-24 (1.2 g、70 %) を得た。

20

## 【 0 4 2 5】

方法 T：化合物 I-23-a 及び I-23-b を得るための化合物 I-23 のキラル分離

## 【化 1 1 3】



## 【 0 4 2 6】

30

化合物 I-23 (2.0 g) を 140 mL の MeOH に溶解し、Daicel OZ、20 x 250 mm、10 µm カラムでの SFC により、CO<sub>2</sub> 中の 45 % MeOH (1 % アンモニア) で、80 g / 分の流速、100 パールの圧力、及び 40 で溶出することにより分離し、表題化合物を得た。

## 【 0 4 2 7】

ピーク 1 - (650 mg) キラル LC：Ret 時間 1.93 分、Chiralcel OZ-H、4.6 x 100 mm、5 µm で、CO<sub>2</sub> 中の 45 % MeOH (0.2 % アンモニア)、4 mL / 分で溶出する。

## 【 0 4 2 8】

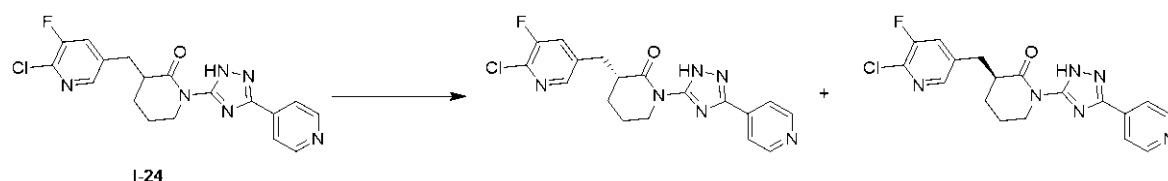
ピーク 2 - (680 mg) キラル LC：Ret 時間 2.5 分、Chiralcel OZ-H、4.6 x 100 mm、5 µm で、CO<sub>2</sub> 中の 45 % MeOH (0.2 % アンモニア)、4 mL / 分で溶出する。

40

## 【 0 4 2 9】

方法 U：化合物 I-24-a 及び I-24-b を得るための化合物 I-24 のキラル分離

## 【化 1 1 4】



50



## 【0430】

化合物 I - 24 (1.2 g) を 160 mL の MeOH に溶解し、Daicel AS、20 × 250 mm、10 μm カラムでの SFC により、CO<sub>2</sub> 中の 50% MeOH (1% アンモニア) で、80 g/分の流速、100 バールの圧力、及び 40 で溶出することにより分離し、表題化合物を得た。

## 【0431】

ピーク 1 - (262 mg) キラル LC: Ret 時間 1.54 分、Chiralcel AS-H、4.6 × 100 mm、5 μm で、CO<sub>2</sub> 中の 25% MeOH (0.2% アンモニア)、4 mL/分で溶出する。

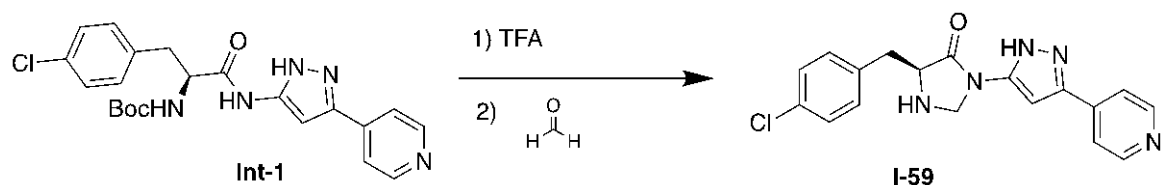
## 【0432】

ピーク 2 - (255 mg) キラル LC: Ret 時間 2.1 分、Chiralcel AS-H、4.6 × 100 mm、5 μm で、CO<sub>2</sub> 中の 25% MeOH (0.2% アンモニア)、4 mL/分で溶出する。

## 【0433】

方法 V: 化合物 I - 59 の合成

## 【化115】



## 【0434】

Int-1 (1.14 g、1.55 mmol) を、室温で CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (2.0 mL、26.1 mmol) を加え、反応物を 16 時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 及び飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 及び水 (10 mL) を加えた。有機層を分離し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL) で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。ホルムアルデヒド (37%、89 μL、1.10 mmol) を無水エタノール (3 mL) 中の粗生成物 (250 mg、0.73 mmol) の溶液に加え、反応混合物を 37 で 20 分間撹拌した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (78 mg、30%) を得た。

## 【0435】

以下の化合物を、同様の方法で作製した: I - 35 及び I - 64。

## 【0436】

方法 W: 化合物 I - 76 - a の合成

10

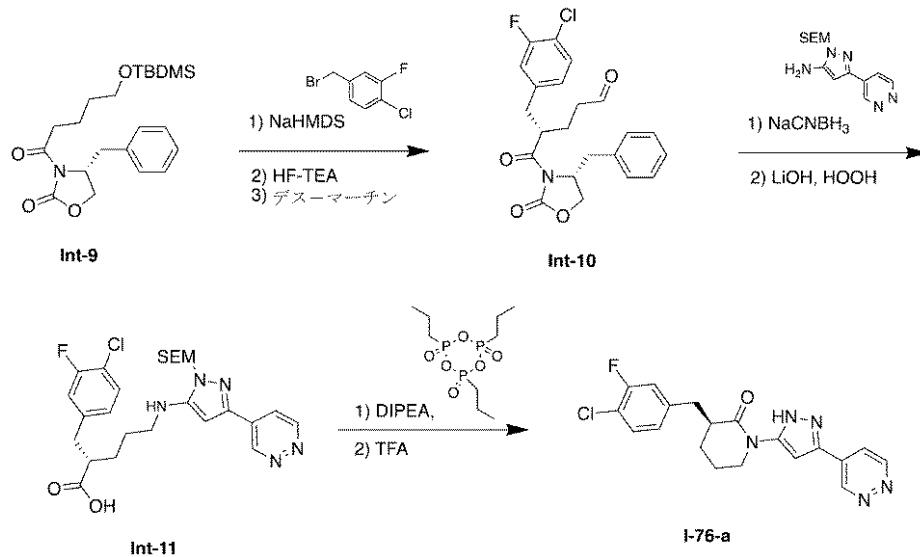
20

30

40

50

## 【化 1 1 6】



10

## 【 0 4 3 7】

N<sub>2</sub>下で - 78 に冷却した乾燥THF (50 mL) 中のInt-9 (3 g、7.67 mmol) の溶液に、温度を - 65 を下回るように維持しながら、THF中のNaHMDSの溶液 (2 M、4.2 mL、8.44 mmol) を滴下した。混合物を - 78 で2時間攪拌し、次いで、乾燥THF (30 mL) 中の4 - (プロモメチル) - 1 - クロロ - 2 - フルオロベンゼン (4.26 g、19.18 mmol) の溶液を加えた。混合物を - 78 ~ 室温で12時間攪拌し、次いで - 78 に冷却し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (80 mL) でクエンチした。水相をEtOAc (100 mL × 5) で抽出し、次いで、合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、THF (30 mL) に溶解し、HF-Pyr (2.32 g、23.45 mmol) で滴下して処理し、アルキル化生成物 (2.5 g、4.69 mmol) を得た。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL) で処理し、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、アルコール (1.3 g、3.1 mmol) を得た。アルコールをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) に溶解し、デス・マーチン試薬 (1.97 g、4.65 mmol) 及びNaHCO<sub>3</sub> (0.52 g、6.21 mmol) を加えた。混合物を1時間攪拌し、次いで、飽和水性Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 mL) 及び飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) で処理した。水性物をEtOAc (5 × 50 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムにより精製して、Int-10 (1.16 g、90%) を得た。

20

30

## 【 0 4 3 8】

MeOH (5 mL) 中のInt-10 (260 mg、0.62 mmol) の溶液に、3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (183 mg、0.62 mmol) 及びAcOH (0.5 mL) を加えた。2時間後、NaBH<sub>3</sub>CN (79 mg、1.25 mmol) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (5 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、THF / H<sub>2</sub>O (5 mL) に溶解し、LiOH (25 mg、1.08 mmol) 及びH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (75 mg、2.17 mmol) で処理して、アミン (250 mg、0.36 mmol) を得た。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、飽和水性NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) でクエンチし、EtOAc (5 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して、Int-11 (170 mg、91%) を得た。

40

## 【 0 4 3 9】

50

DMA (4 mL) 中の Int-11 (170 mg、0.32 mmol) の溶液に、DIPEA (82 mg、0.64 mmol) 及びプロパンホスホン酸無水物 (203 mg、0.64 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、水 (15 mL) で処理し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、ラクタム (140 mg、85%) を得た。ラクタム (30 mg、0.06 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、I-76-a (19 mg、85%) を得た。

【0440】

キラル LC: Ret 時間 3.73 分、Chiralpak Cellulose-SJ、4.6 × 100 mm、5 μm で、CO<sub>2</sub> 中の 20% メタノール (0.2% メタノールアンモニア)、3.00 mL / 分、140.1 パールで溶出し、214 nm で検出する。

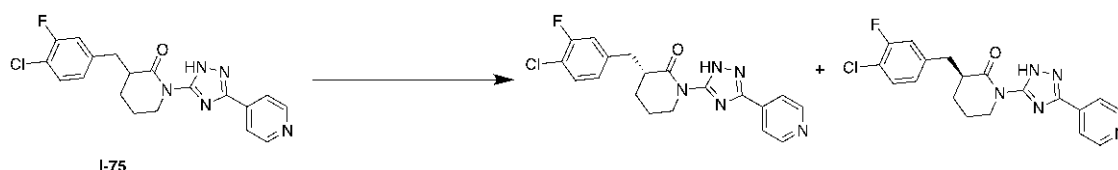
【0441】

以下の化合物を同様の方法で製造した: I-77-a、I-84-a、I-85-a。

【0442】

方法 X: 化合物 I-75-a 及び I-75-b を得るための化合物 I-75 のキラル分離

【化117】



【0443】

化合物 I-75 を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及びメタノールに溶解し、Chiral ART SA、21.2 × 250 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 40% メタノール、50 mL / 分の流速、125 パールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

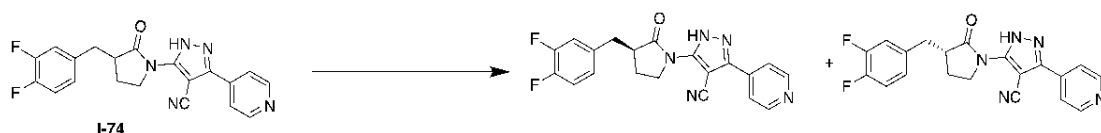
ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 3.90 分、Chiral ART SA、4.6 × 250 mm、5 μm で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 40% メタノール、4 mL / 分、及び 125 パールで溶出する。

ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 6.05 分、Chiral ART SA、4.6 × 250 mm、5 μm で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 40% メタノール、4 mL / 分、及び 125 パールで溶出する。

【0444】

方法 Y: 化合物 I-74-a 及び I-74-b を得るための化合物 I-74 のキラル分離

【化118】



【0445】

化合物 I-74 (300 mg、0.79 mmol) をメタノールに溶解し、次いで、Chiralpak AD 20 × 250 mm、10 μm (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 0.2% メタノールアンモニア、80 g / 分の流速、及び 100 パールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

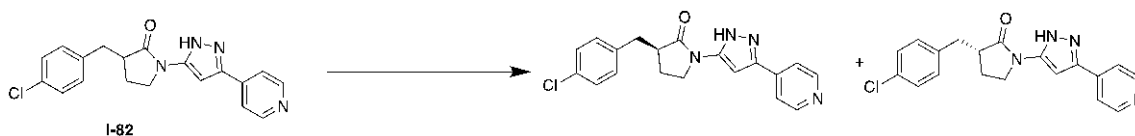
ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 3.24 分、Chiralpak AD-H、4.6 × 100 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 65 / 35、4 mL / 分、156 パールで溶出し、214 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 4.04 分、Chiralpak AD-H、4.6

\* 100 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 65 / 35、4 ml / 分、159 パールで溶出し、214 nm で検出する。

【0446】

方法 Z : 化合物 I-82 - a 及び I-82 - b を得るための化合物 I-82 のキラル分離  
【化119】



10

【0447】

化合物 I-82 (250 mg、0.71 mmol) をメタノール、アセトニトリル、エタノール、及びイソプロピルアミンの混合物に溶解し、次いで、Chiralpak AS-H、20 x 250 mm、5  $\mu$ M で、CO<sub>2</sub> 中の 20% エタノール、50 mL / 分の流速、99.5 パールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 14.89 分、Chiralpak AS、4.6 x 250 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 20% エタノール、2.4 mL / 分、及び 100 パールで溶出し、254 nm で検出する。

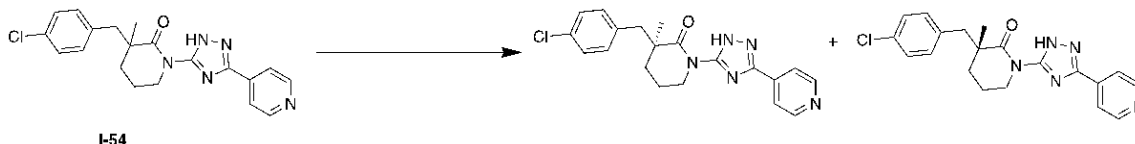
ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 15.14 分、Chiralpak AS、4.6 x 250 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 20% エタノール、2.4 mL / 分、及び 100 パールで溶出し、254 nm で検出する。

20

【0448】

方法 AA : 化合物 I-54 - a 及び I-54 - b を得るための化合物 I-54 のキラル分離

【化120】



30

【0449】

化合物 I-54 (90 mg、0.236 mmol) をメタノールに溶解し、次いで、OD 20 x 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) で、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 65 / 35、80 g / 分の流速、及び 100 パールの圧力での超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 2.33 分、OD-H 4.6 x 100 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 65 / 35、4 ml / 分、120 パール、214 nm で検出する。

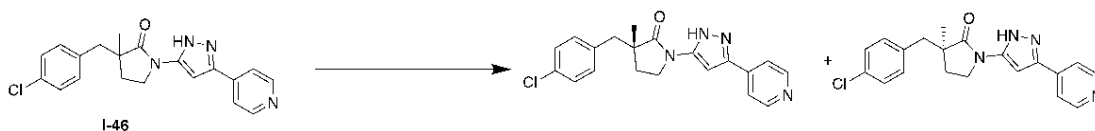
ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 2.62 分、OD-H 4.6 x 100 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 65 / 35、4 ml / 分、120 パール、214 nm で検出する。

40

【0450】

方法 AB : 化合物 I-46 - a 及び I-46 - b を得るための化合物 I-46 のキラル分離

【化121】



50

## 【0451】

化合物 I - 46 (100 mg、0.272 mmol) をメタノールに溶解し、次いで、Chiralpak AS 20 \* 250 mm、10 μm カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 1.0 % メタノールアンモニアを含む 50 % メタノール、80 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 1.14 分、Chiralpak AS - 3、4.6 \* 100 mm、3 μm カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 1.0 % メタノールアンモニアを含む 50 % メタノール、3 ml / 分、100 バールで溶出し、214 nm で検出する。

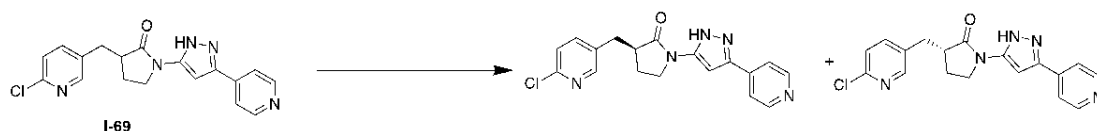
ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 2.48 分、Chiralpak AS - 3、4.6 \* 100 mm、3 μm カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 1.0 % メタノールアンモニアを含む 50 % メタノール、3 ml / 分、100 バールで溶出し、214 nm で検出する。

10

## 【0452】

方法 AC: 化合物 I - 69 - a 及び I - 69 - b を得るための化合物 I - 69 のキラル分離

## 【化 122】



## 【0453】

20

化合物 I - 69 (134 mg、0.38 mmol) をエタノールに溶解し、Chiralpak AS - V、76.5 x 300 mm、20 μm で、0.5 % イソプロピルアミンを修飾剤として含むヘプタン中の 30 % エタノール、275 mL / 分の流速で溶出し、精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 - 3.02 分、Chiralpak AS - H、4.6 x 50 mm、5 μm で、0.5 % イソプロピルアミンを修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 30 % エタノール、0.8 mL / 分で溶出し、254 nm で検出する。

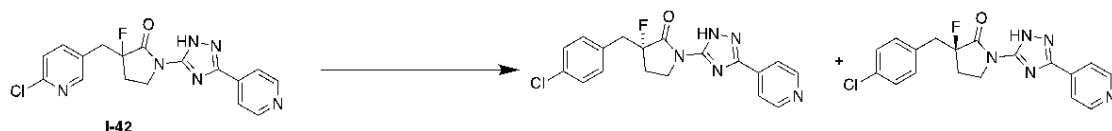
ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 - 4.44 分、Chiralpak AS - H、4.6 x 50 mm、5 μm で、0.5 % イソプロピルアミンを修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 30 % エタノール、0.8 mL / 分で溶出し、254 nm で検出する。

30

## 【0454】

方法 AD: 化合物 I - 69 - a 及び I - 69 - b を得るための化合物 I - 69 のキラル分離

## 【化 123】



## 【0455】

化合物 (270 mg、0.72 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、次いで、Chiralpak OJ 20 \* 250 mm、10 μm (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH (1.0 % メタノールアンモニア) = 65 / 35、100 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

40

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 4.058 分、Chiralpak OJ - 3、4.6 \* 100 mm、3 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH [1 % NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 M)] = 80 / 20、3 ml / 分の流速、2000 psi で溶出し、214 nm で検出する。

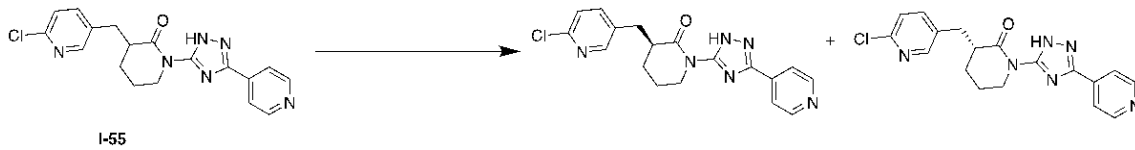
ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 3.447 分、Chiralpak OJ - 3、4.6 \* 100 mm、3 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH [1 % NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 M)] = 80 / 20、3 ml / 分の流速、2000 psi で溶出し、214 nm で検出する。

50

## 【 0 4 5 6 】

方法 A E : 化合物 I - 5 5 - a 及び I - 5 5 - b を得るための化合物 I - 5 5 のキラル分離

## 【 化 1 2 4 】



## 【 0 4 5 7 】

化合物 I - 5 5 ( 2 4 0 m g 、 0 . 6 5 m m o l ) をメタノール、アセトニトリル、及びギ酸の混合物に溶解し、次いで、Chiralpak AD - H、1 0 × 2 5 0 m m 、 5 μ m で、C O <sub>2</sub> 中の 3 0 % イソプロパノール、1 5 m L / 分の流速で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

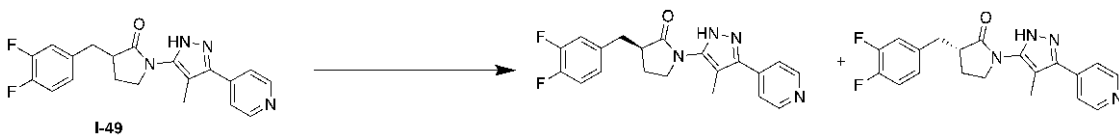
ピーク 1 - キラル LC : R e t 時間 7 . 0 5 分、Chiralpak AD - H、4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 μ m で、C O <sub>2</sub> 中の 3 5 % イソプロパノール、4 m L / 分で溶出する。

ピーク 2 - キラル LC : R e t 時間 8 . 3 6 分、Chiralpak AD - H、4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 μ m で、C O <sub>2</sub> 中の 3 5 % イソプロパノール、4 m L / 分で溶出する。

## 【 0 4 5 8 】

方法 A F : 化合物 I - 4 9 - a 及び I - 4 9 - b を得るための化合物 I - 4 9 のキラル分離

## 【 化 1 2 5 】



## 【 0 4 5 9 】

化合物 I - 4 9 ( 1 3 4 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) をエタノールに溶解し、Lux A 2、2 1 . 2 m m × 2 5 0 m m 、 5 μ m で、0 . 2 % N H <sub>3</sub> を修飾剤として含む C O <sub>2</sub> 中の 4 0 % エタノール、1 2 5 バールの圧力、及び 5 0 m L / 分の流速で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

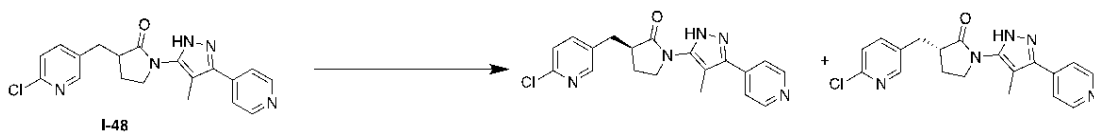
ピーク 1 - キラル LC : R e t 時間 1 . 4 3 分、Lux A 2、4 . 6 m m × 2 5 0 m m 、 5 μ m で、0 . 2 % N H <sub>3</sub> を修飾剤として含む C O <sub>2</sub> 中の 4 0 % エタノール、4 m L / 分、及び 1 2 5 バールで溶出し、2 1 0 ~ 4 0 0 n m で検出する。

ピーク 2 - キラル LC : R e t 時間 1 . 6 9 分、Lux A 2、4 . 6 m m × 2 5 0 m m 、 5 μ m で、0 . 2 % N H <sub>3</sub> を修飾剤として含む C O <sub>2</sub> 中の 4 0 % エタノール、4 m L / 分、及び 1 2 5 バールで溶出し、2 1 0 ~ 4 0 0 n m で検出する。

## 【 0 4 6 0 】

方法 A G : 化合物 I - 4 8 - a 及び I - 4 8 - b を得るための化合物 I - 4 8 のキラル分離

## 【 化 1 2 6 】



## 【 0 4 6 1 】

化合物 I - 4 8 ( 1 0 0 % 、 1 6 5 m g 、 0 . 4 4 9 m m o l ) をエタノールに溶解し、次いで、Lux A 2、2 1 . 2 m m × 2 5 0 m m 、 5 μ m で、0 . 2 % N H <sub>3</sub> を修飾剤として含む C O <sub>2</sub> 中の 3 0 % エタノール、1 2 5 バールの圧力、及び 5 0 m L / 分の流

10

20

30

40

50

速で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

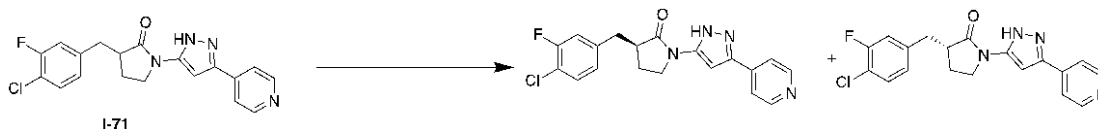
ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 3.25 分、Lux A2、4.6 mm x 250 mm、5 μm で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 40% エタノール、4 mL / 分で溶出し、210 ~ 400 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 3.78 分、Lux A2、4.6 mm x 250 mm、5 μm で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 40% エタノール、4 mL / 分で溶出し、210 ~ 400 nm で検出する。

【0462】

方法 AH : 化合物 I - 71 - a 及び I - 71 - b を得るための化合物 I - 71 のキラル分離

【化 127】



【0463】

化合物 I - 71 (256 mg、0.69 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、エタノール、ヘプタン、及びイソプロピルアミンの混合物に溶解し、Chiralcel AS-V、76.5 x 500 mm、20 μm で、0.5% イソプロピルアミンを修飾剤として含むヘプタン中の 15% エタノール、275 mL / 分の流速で溶出し、精製して、表題化合物を得た。

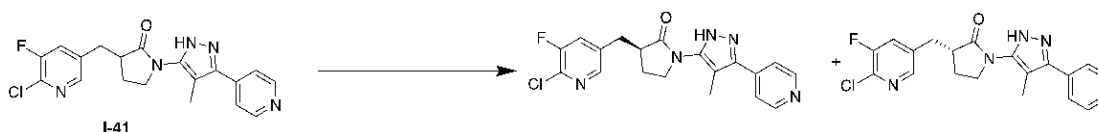
ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 3.91 分、Chirapak AS-H、4.6 x 50 mm、5 μm で、0.5% イソプロピルアミンを修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 15% エタノール、2.4 mL / 分、及び 100 バールで溶出し、254 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 5.11 分、Chirapak AS-H、4.6 x 50 mm、5 μm で、0.5% イソプロピルアミンを修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 15% エタノール、2.4 mL / 分、及び 100 バールで溶出し、254 nm で検出する。

【0464】

方法 AI : 化合物 I - 41 - a 及び I - 41 - b を得るための化合物 I - 41 のキラル分離

【化 128】



【0465】

化合物 I - 41 (181 mg、0.46 mmol) をエタノールに溶解し、Lux A2 カラム、21.2 mm x 250 mm、5 μm で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 45% エタノール、100 バールの圧力、及び 50 mL / 分の流速で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 1.80 分、Lux A2、4.6 mm x 250 mm、5 μm で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 45% エタノール、4 mL / 分で溶出し、210 ~ 400 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 2.14 分、Lux A2、4.6 mm x 250 mm、5 μm で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 45% エタノール、4 mL / 分で溶出し、210 ~ 400 nm で検出する。

【0466】

方法 AJ : 化合物 I - 72 - a 及び I - 72 - b を得るための化合物 I - 72 のキラル分離

10

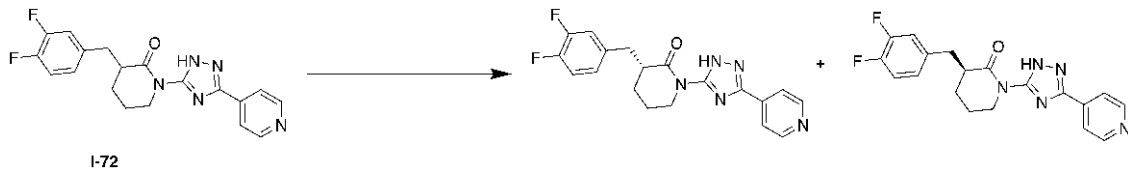
20

30

40

50

## 【化 1 2 9】



## 【 0 4 6 7】

化合物 I - 72 ( 1 5 2 m g 、 0 . 4 1 m m o l ) をメタノール、アセトニトリル、及びギ酸に溶解し、次いで、Chiralpak AD - H、10 × 250 mm、5 μmで、CO<sub>2</sub>中の40%メタノール、15 mL / 分の流速で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

10

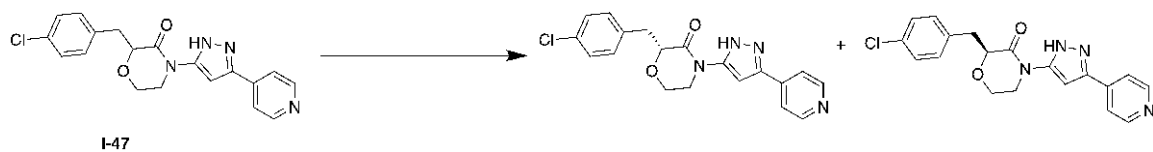
ピーク1 - キラルLC: Ret時間8.47分、Chiralpak AD - H、4.6 × 250 mm、5 μmで、CO<sub>2</sub>中の40%メタノール、4 mL / 分で溶出する。

ピーク2 - キラルLC: Ret時間17.87分、Chiralpak AD - H、4.6 × 250 mm、5 μmで、CO<sub>2</sub>中の40%メタノール、4 mL / 分で溶出する。

## 【 0 4 6 8】

方法AK: 化合物 I - 47 - a 及び I - 47 - b を得るための化合物 I - 47 のキラル分離

## 【化 1 3 0】



20

## 【 0 4 6 9】

化合物 I - 47 ( 1 0 1 m g 、 0 . 2 1 m m o l ) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びメタノールに溶解し、Lux C3、21.2 × 250 mm、5 μmカラムで、CO<sub>2</sub>中の30%エタノール、50 mL / 分の流速、100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1 - キラルLC: Ret時間2.20分、Lux C3、4.6 × 250 mm、5 μmで、CO<sub>2</sub>中の30%エタノール、4 mL / 分、及び125バールで溶出する。

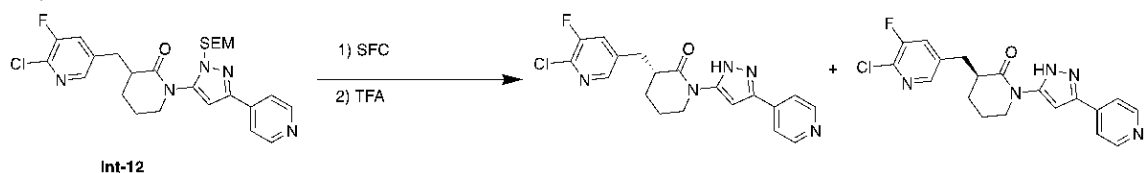
30

ピーク2 - キラルLC: Ret時間2.79分、Lux C3、4.6 × 250 mm、5 μmで、CO<sub>2</sub>中の30%エタノール、4 mL / 分、及び125バールで溶出する。

## 【 0 4 7 0】

方法AL: 化合物 I - 66 - a 及び I - 66 - b を得るためのInt-12のキラル分離並びに脱保護

## 【化 1 3 1】



40

## 【 0 4 7 1】

Int - 12 ( 2 2 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) をアセトニトリルに溶解し、Chiralpak IG、20 mm × 250 mm、5 μmで、0.2% NH<sub>3</sub>を含むアセトニトリル中の10%イソプロパノール、21 mL / 分の流速で溶出する、HPLCにより精製して、表題化合物を得た。ピーク1を、Lux A1、21.2 × 250 mm、5 μmで、0.2% NH<sub>3</sub>を修飾剤として含むCO<sub>2</sub>中の50%メタノール、50 mL / 分の流速、125バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより再精製して、表題化合物を得た。

50



ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 1.53 分、Amy - C、4.6 mm x 250 mm、5  $\mu$ m で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 60% メタノール、4 mL / 分、及び 125 バールで溶出し、254 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 2.69 分、Amy - C、4.6 mm x 250 mm、5  $\mu$ m で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 60% メタノール、4 mL / 分、及び 125 バールで溶出し、254 nm で検出する。

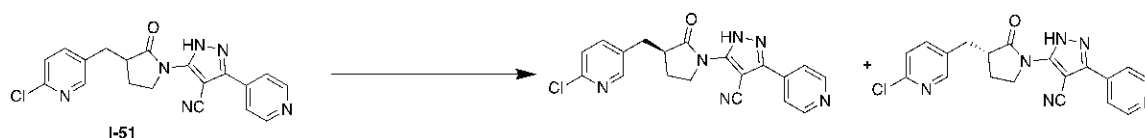
#### 【0472】

個別のエナンチオマー (30 mg、0.06 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

#### 【0473】

方法 AM : 化合物 I - 51 - a 及び I - 51 - b を得るための化合物 I - 51 のキラル分離

#### 【化 132】



#### 【0474】

化合物 I - 51 (200 mg、0.53 mmol) を 30 mL のメタノールに溶解し、次いで、Chiralpak AY 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 40 / 60、100 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

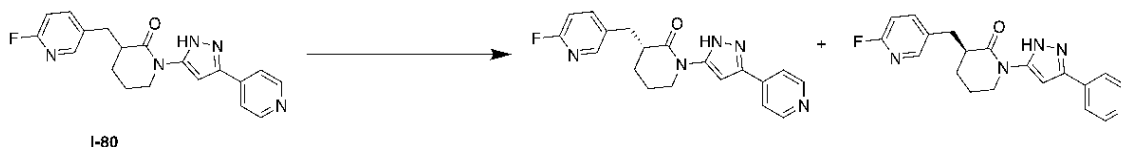
ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 2.87 分、Chiralpak OD - H、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 50% エタノール (1% メタノールアンモニア)、4.00 mL / 分、153.1 バールで溶出し、214 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 3.64 分、Chiralpak OD - H、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 50% エタノール (1% メタノールアンモニア)、4.00 mL / 分、151.1 バールで溶出し、214 nm で検出する。

#### 【0475】

方法 AN : 化合物 I - 80 - a 及び I - 80 - b を得るための化合物 I - 80 のキラル分離

#### 【化 133】



#### 【0476】

化合物 I - 80 (2.3 g、6.5 mmol) をメタノールに溶解し、次いで、Chiralpak OZ 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH (1.0% メタノールアンモニア) = 50 / 50、80 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 2.02 分、Chiralpak OZ 4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH (1.0% メタノールアンモニア) = 60 / 40、4 mL / 分の流速、155 バールで溶出し、260 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 2.61 分、Chiralpak OZ 4.6 \* 100

10

20

30

40

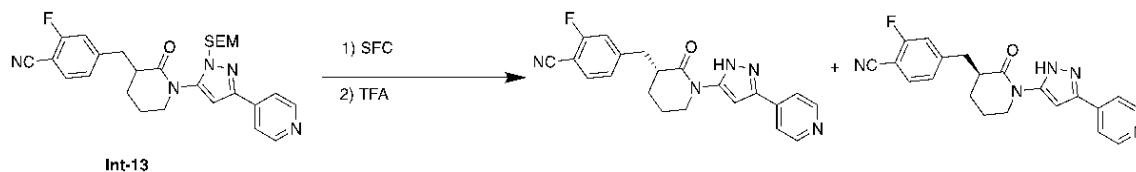
50

0 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH (1.0% メタノールアンモニア) = 60 / 40、4 mL / 分の流速、及び 154.7 バールで溶出し、260 nm で検出する。

【0477】

方法 AO：化合物 I - 81 - a 及び I - 81 - b を得るための Int - 13 のキラル分離並びに脱保護

【化134】



10

【0478】

Int - 13 (642 mg、1.27 mmol) をエタノール及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 : 1) に溶解し、次いで、Chiralpak IG、20 x 250 mm、5  $\mu$ m カラムで、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 30% エタノール、50 mL / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC：Ret 時間 2.6 分、Chiralpak IG、4.6 x 250 mm、5  $\mu$ m で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 35% エタノール、4 mL / 分、及び 125 バールの圧力で溶出する。

20

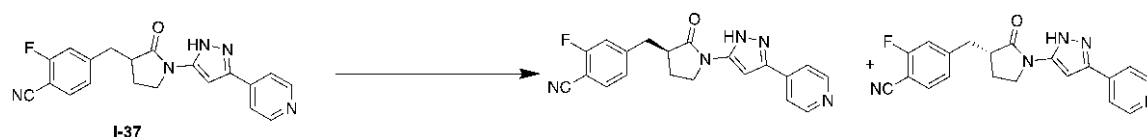
ピーク 2 - キラル LC：Ret 時間 3.02 分、Chiralpak IG、4.6 x 250 mm、5  $\mu$ m で、0.2% NH<sub>3</sub> を修飾剤として含む CO<sub>2</sub> 中の 35% エタノール、4 mL / 分、及び 125 バールの圧力で溶出する。

個別のエナンチオマー (30 mg、0.06 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

【0479】

方法 AP：化合物 I - 37 - a 及び I - 37 - b を得るための化合物 I - 37 のキラル分離

【化135】



30

【0480】

化合物 I - 37 (285 mg、0.75 mmol) をメタノール、アセトニトリル、及びギ酸に溶解し、Chiralpak IC、10 x 250 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 25% エタノール、15 mL / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

40

ピーク 1 - キラル LC：Ret 時間 10.99 分、Chiralpak IC、4.6 x 250 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 25% エタノール、4 mL / 分で溶出する。

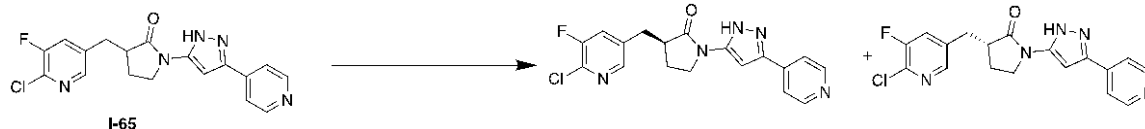
ピーク 2 - キラル LC：Ret 時間 13.35 分、Chiralpak IC、4.6 x 250 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 25% エタノール、4 mL / 分で溶出する。

【0481】

方法 AQ：化合物 I - 65 - a 及び I - 65 - b を得るための化合物 I - 65 のキラル分離

50

## 【化 1 3 6】



## 【 0 4 8 2】

化合物 I - 6 5 ( 1 . 2 2 g 、 3 . 2 8 m m o l ) をメタノール ( 9 0 m l ) に溶解し、次いで、Chiralpak AS - H、2 0 \* 2 5 0 m m、1 0 μ m カラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH ( 1 . 0 % メタノールアンモニア ) = 6 5 / 3 5、8 0 g / 分の流速、及び 1 0 0 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

10

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 3 . 2 7 分、Chiralpak AS - H、4 . 6 x 2 5 0 m m、5 μ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 2 0 % エタノール、4 m l / 分の流速、1 4 7 . 3 バールで溶出し、2 6 0 n m で検出する。

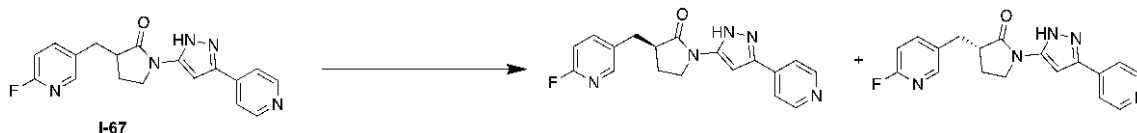
ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 4 . 4 4 分、Chiralpak AS - H、4 . 6 x 2 5 0 m m、5 μ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 2 0 % エタノール、4 m l / 分の流速、1 4 9 バールで溶出し、2 6 0 n m で検出する。

## 【 0 4 8 3】

方法 AR : 化合物 I - 6 7 - a 及び I - 6 7 - b を得るための化合物 I - 6 7 のキラル分離

20

## 【化 1 3 7】



## 【 0 4 8 4】

化合物 I - 6 7 ( 1 . 5 0 g 、 4 . 4 5 m m o l ) をメタノール ( 1 6 0 m l ) に溶解し、次いで、Chiralpak AS - H、2 0 \* 2 5 0 m m、1 0 μ m カラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH ( 1 . 0 % メタノールアンモニア ) = 6 0 / 4 0、8 0 g / 分の流速、及び 1 0 0 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

30

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 1 . 8 6 分、Chiralpak AS - H、4 . 6 x 1 0 0 m m、5 μ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 2 5 % エタノール、4 m l / 分の流速、1 4 9 . 4 バールで溶出し、2 6 5 n m で検出する。

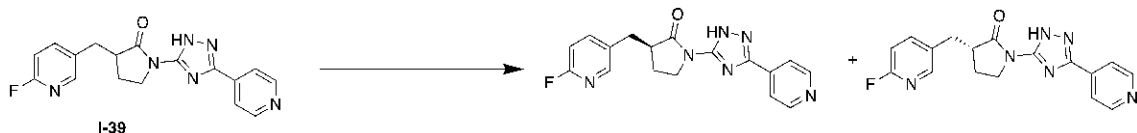
ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 2 . 3 2 分、Chiralpak AS - H、4 . 6 x 1 0 0 m m、5 μ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 2 5 % エタノール、4 m l / 分の流速、1 4 9 バールで溶出し、2 6 5 n m で検出する。

## 【 0 4 8 5】

方法 AS : 化合物 I - 3 9 - a 及び I - 3 9 - b を得るための化合物 I - 3 9 のキラル分離

40

## 【化 1 3 8】



## 【 0 4 8 6】

化合物 I - 3 9 ( 6 9 0 m g 、 2 . 0 4 m m o l ) をメタノール ( 4 5 m l ) に溶解し

50

、Chiralpak AS-H、20×250mm、10μmカラムで、CO<sub>2</sub>/EtOH(1.0%メタノールアンモニア)=80/20、80g/分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1-キラルLC: Ret時間1.487分、Chiralpak AS-H、4.6×100mm、3μmカラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH[0.2%NH<sub>3</sub>(MeOH中7M)]=80/20、3mL/分、2000psiで溶出し、214nmで検出する。

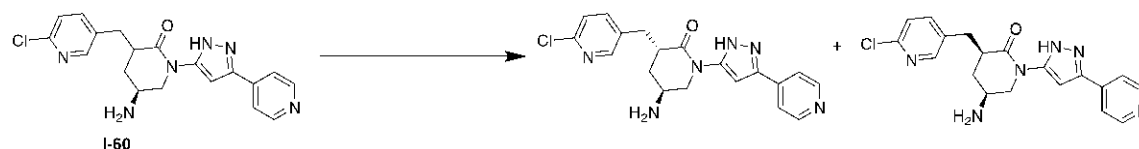
ピーク2-キラルLC: Ret時間1.951分、Chiralpak AS-H、4.6×100mm、3μmカラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH[0.2%NH<sub>3</sub>(MeOH中7M)]=80/20、3mL/分、2000psiで溶出し、214nmで検出する。

10

【0487】

方法AT: 化合物I-60-a及びI-60-bを得るための化合物I-60のキラル分離

【化139】



【0488】

20

化合物I-60(40mg、0.1mmol)をメタノール(3mL)に溶解し、次いで、20×250mm、10μm(DaiceI)で、CO<sub>2</sub>/MeOH(1.0%メタノールアンモニア)=60/40、80g/分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1-キラルLC: Ret時間1.71分、AS 4.6×100mm、3μmカラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH[0.2%NH<sub>3</sub>(MeOH中7M)]=75/25、3mL/分の流速、2000psiで溶出し、214nmで検出する。

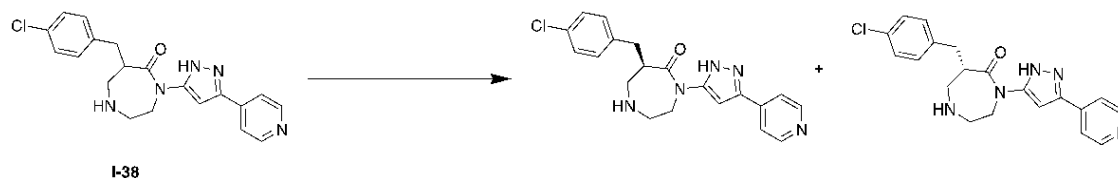
ピーク2-キラルLC: Ret時間2.4分、AS 4.6×100mm、5μmカラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH[0.2%NH<sub>3</sub>(MeOH中7M)]=75/25、4mL/分の流速、152.9バールで溶出し、214nmで検出する。

30

【0489】

方法AU: 化合物I-38-a及びI-38-bを得るための化合物I-38のキラル分離

【化140】



40

【0490】

化合物I-38(115mg、0.30mmol)をメタノール及びジエチルアミンの混合物に溶解し、次いで、Chiralcel OJ-H、10×250mm、5μmカラムで、CO<sub>2</sub>中の30%メタノール、15mL/分の流速、修飾剤としての0.2%ジエチルアミンで溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1-キラルLC: Ret時間3.09分、Chiralcel OJ-H、4.6×250mm、5μmで、0.2%ジエチルアミンを含むCO<sub>2</sub>中の35%メタノール、4mL/分の流速で溶出し、220nmで検出する。

ピーク2-キラルLC: Ret時間4.74分、Chiralcel OJ-H、4.6

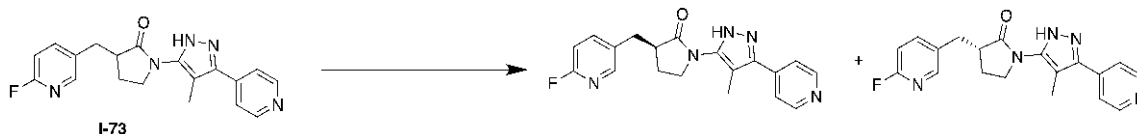
50

× 250 mm、5 μmで、0.2%ジエチルアミンを含むCO<sub>2</sub>中の35%メタノール、4 mL / 分の流速で溶出し、220 nmで検出する。

【0491】

方法AV：化合物I-73-a及びI-73-bを得るための化合物I-73のキラル分離

【化141】



10

【0492】

化合物I-73(1.1 g、3.13 mmol)をメタノール及びジクロロメタンの混合物に溶解し、次いで、Chiralpak OZ-H、20 × 250 mm、10 μm (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%メタノールアンモニア) = 45/55、80 g / 分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1 - キラルLC: Ret時間3.93分、Chiralpak OZ-H、4.6 × 100 mm、5 μmで、CO<sub>2</sub>中の35%メタノール、4.0 mL / 分、152.9バールで溶出し、265 nmで検出する。

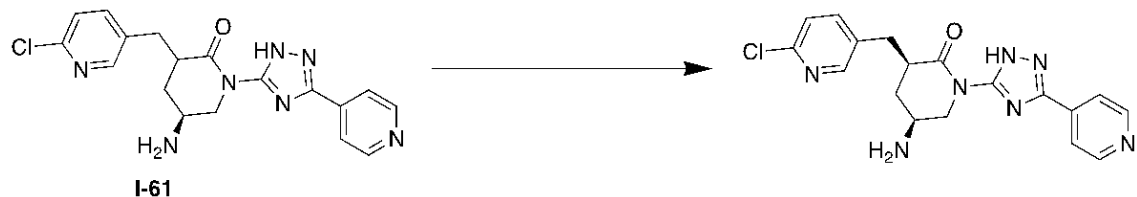
20

ピーク2 - キラルLC: Ret時間5.49分、Chiralpak OZ-H、4.6 × 100 mm、5 μmで、CO<sub>2</sub>中の35%メタノール、4.0 mL / 分、157.3バールで溶出し、265 nmで検出する。

【0493】

方法AW：化合物I-61-a及びI-61-bを得るための化合物I-61のキラル分離

【化142】



30

【0494】

化合物I-61(30 mg、0.08 mmol)をメタノール(2 mL)に溶解し、次いで、AS 20 × 250 mm、10 μm (Daicel) で、CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%メタノールアンモニア) = 60/40、80 g / 分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

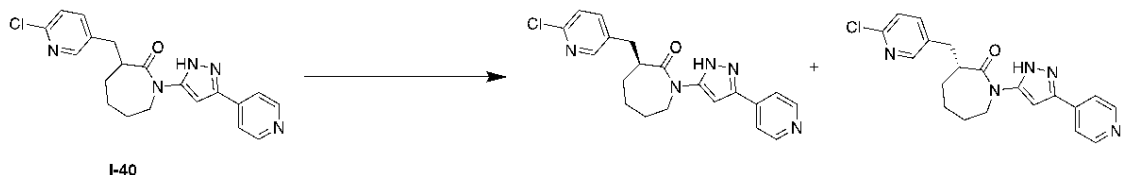
ピーク1 - キラルLC: Ret時間1.61分、AS 4.6 × 100 mm、5 μmカラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%MeOHアンモニア) = 75/25、4 mL / 分の流速、153.2バールで溶出し、214 nmで検出する。

40

【0495】

方法AX：化合物I-40-a及びI-40-bを得るための化合物I-40のキラル分離

【化143】



50

## 【0496】

化合物 I - 40 (25 mg、0.07 mmol) をメタノールに溶解し、次いで、Chiralcel OD-H、10×250 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 15% メタノール、15 mL / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 8.13 分、Chiralcel OD-H、4.6 × 250 mm、5 μm で、CO<sub>2</sub> 中の 20% メタノール、4 mL / 分、100 バールで溶出し、254 nm で検出する。

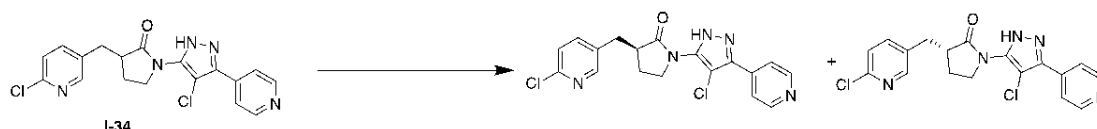
ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 10.60 分、Chiralcel OD-H、4.6 × 250 mm、5 μm で、CO<sub>2</sub> 中の 20% メタノール、4 mL / 分、100 バールで溶出し、254 nm で検出する。

10

## 【0497】

方法 AY: 化合物 I - 34 - a 及び I - 34 - b を得るための化合物 I - 34 のキラル分離

## 【化 144】



## 【0498】

化合物 I - 34 (1.70 g、4.38 mmol) をメタノール (140 mL) に溶解し、次いで、Chiralpak OX、20×250 mm、10 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.5% メタノールアンモニア) = 40 / 60、80 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 2.48 分、Chiralpak OX-H、4.6 × 100 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 55 / 45、4 mL / 分の流速、160.5 バールで溶出し、265 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 3.35 分、Chiralpak OX-H、4.6 × 100 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 55 / 45、4 mL / 分の流速、162.1 バールで溶出し、265 nm で検出する。

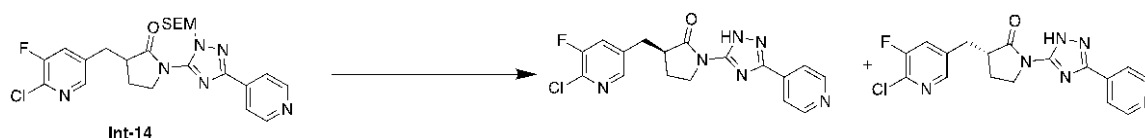
20

30

## 【0499】

方法 AZ: 化合物 I - 78 - a 及び I - 78 - b を得るための化合物 Int - 14 のキラル分離並びに脱保護

## 【化 145】



## 【0500】

化合物 Int - 14 (1 g、1.99 mmol) をメタノール (25 mL) に溶解し、次いで、Chiralpak OX、20×250 mm、10 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (1.0% メタノールアンモニア) = 45 / 55、80 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 4.2 分、Chiralpak IG、4.6 × 100 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 60% エタノール、4 mL / 分の流速、157.3 バールで溶出し、260 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 2.77 分、Chiralpak IG、4.6 × 1

40

50

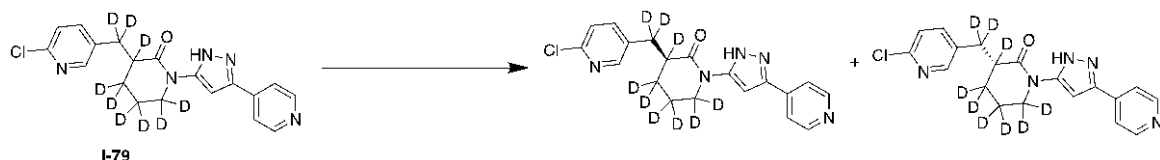
0.0 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 60 % エタノール、4 ml / 分の流速、149 バールで溶出し、260 nm で検出する。

個別のエナンチオマーを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、TFA で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

#### 【0501】

方法 BA：化合物 I-79-a 及び I-79-b を得るための化合物 I-79 のキラル分離

#### 【化146】



10

#### 【0502】

化合物 I-79 (700 mg、1.9 mmol) をメタノールの混合物に溶解し、次いで、Chiralpak AS 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.4 % メタノールアンモニア) = 50 / 50、80 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC：Ret 時間 2.17 分、Chiralpak AS 4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2 % メタノールアンモニア) = 65 / 35、4 ml / 分の流速、及び 145.5 バールで溶出し、260 nm で検出する。

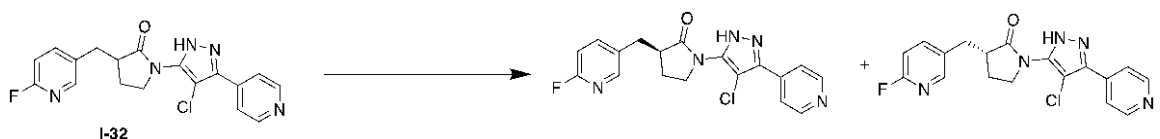
20

ピーク 2 - キラル LC：Ret 時間 3.61 分、Chiralpak AS 4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2 % メタノールアンモニア) = 65 / 35、4 ml / 分の流速、及び 150.5 バールで溶出し、260 nm で検出する。

#### 【0503】

方法 BB：化合物 I-32-a 及び I-32-b を得るための化合物 I-32 のキラル分離

#### 【化147】



30

#### 【0504】

化合物 I-32 (1500 mg、4.04 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、次いで、OX、20 \* 250 mm、10  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2 % メタノールアンモニア) = 45 / 55、80 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC：Ret 時間 2.22 分、Chiralpak OX-H、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 0.2 % メタノール、4 ml / 分の流速、157.3 バールで溶出し、260 nm で検出する。

40

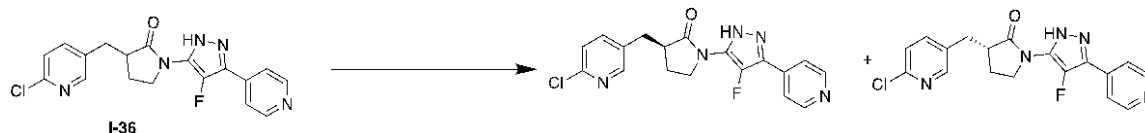
ピーク 2 - キラル LC：Ret 時間 2.99 分、Chiralpak OX-H、4.6 \* 250 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 0.2 % メタノール、4 ml / 分の流速、158.1 バールで溶出し、260 nm で検出する。

#### 【0505】

方法 BC：化合物 I-36-a 及び I-36-b を得るための化合物 I-36 のキラル分離

50

## 【化 1 4 8】



## 【0 5 0 6】

化合物 I - 3 6 ( 5 8 0 m g 、 1 . 5 6 m m o l ) を 8 0 m L の メ タ ノール及びジクロロメタンの混合物に溶解し、次いで、Chiralpak OX 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / ( Me OH / ACN ( 0 . 2 % メタノールアンモニア ) = 1 : 1 ) = 5 5 / 4 5 、 1 1 0 g / 分 の 流 速 、 及 び 1 0 0 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

10

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 2 . 2 9 分、Chiralpak OX - H、4 . 6 \* 1 0 0 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 4 5 % メタノール ( 0 . 2 % メタノールアンモニア ) 、 4 . 0 0 m L / 分、1 6 3 . 8 バールで溶出し、2 1 4 n m で検出する。

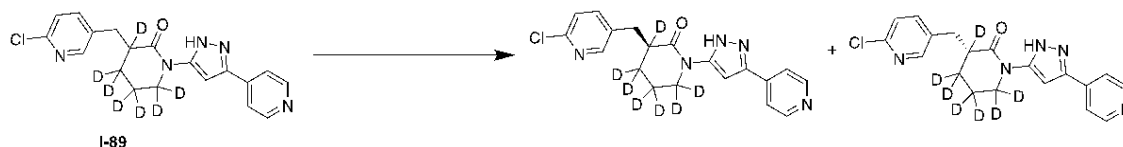
ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 3 . 0 2 分、Chiralpak OX - H、4 . 6 \* 1 0 0 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 4 5 % メタノール ( 0 . 2 % メタノールアンモニア ) 、 4 . 0 0 m L / 分、1 6 4 . 7 バールで溶出し、2 1 4 n m で検出する。

## 【0 5 0 7】

方法 B D : 化合物 I - 8 9 - a 及び I - 8 9 - b を得るための化合物 I - 8 9 のキラル分離

20

## 【化 1 4 9】



## 【0 5 0 8】

化合物 I - 8 9 ( 8 0 0 m g 、 2 . 1 m m o l ) を メ タ ノールに溶解し、次いで、Chiralpak AS 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / Me OH : アセトニトリル ( 3 : 2 ) / ( 0 . 2 % メタノールアンモニア ) = 5 0 / 5 0 、 8 0 g / 分 の 流 速 、 及 び 1 0 0 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

30

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 1 . 9 8 分、Chiralpak AS 4 . 6 \* 1 0 0 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / Me OH : アセトニトリル : Me OH アンモニア ( 3 : 2 : 0 . 2 % ) = 6 5 / 3 5 、 4 m L / 分 の 流 速 、 及 び 1 4 6 . 5 バールで溶出し、2 5 5 n m で検出する。

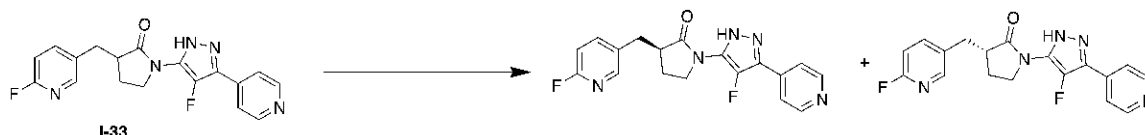
ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 3 . 2 6 分、Chiralpak AS 4 . 6 \* 1 0 0 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / Me OH : アセトニトリル : Me OH アンモニア ( 3 : 2 : 0 . 2 % ) = 6 5 / 3 5 、 4 m L / 分 の 流 速 、 及 び 1 4 5 . 5 バールで溶出し、2 5 5 n m で検出する。

40

## 【0 5 0 9】

方法 B E : 化合物 I - 3 3 - a 及び I - 3 3 - b を得るための化合物 I - 3 3 のキラル分離

## 【化 1 5 0】



50



化合物 I - 33 (800 mg、2.25 mmol) をメタノール (25 ml) に溶解し、次いで、OX、20 \* 250 mm、10  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 50 / 50、80 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 1.64 分、Chiralpak OX - H、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 55 / 45、4 ml / 分の流速、163.2 バールで溶出し、260 nm で検出する。

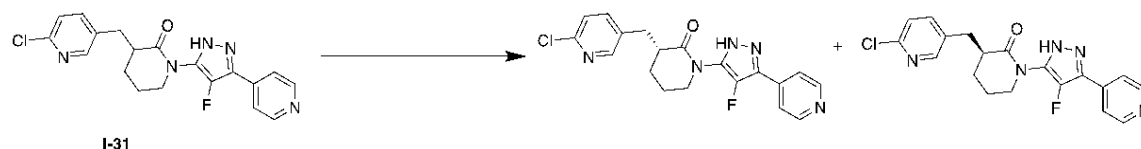
ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 2.17 分、Chiralpak OX - H、4.6 \* 250 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 55 / 45、4 ml / 分の流速、156.6 バールで溶出し、260 nm で検出する。

10

【0510】

方法 BF: 化合物 I - 31 - a 及び I - 31 - b を得るための化合物 I - 31 のキラル分離

【化 151】



【0511】

20

化合物 I - 31 (480 mg、1.25 mmol) を 25 mL のメタノール及びジクロロメタンの混合物に溶解し、次いで、Chiralpak OX 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / (MeOH (0.2% メタノールアンモニア)) = 50 / 50、100 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 1.92 分、Chiralpak OX - H、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 45% メタノール (0.2% メタノールアンモニア)、3.00 mL / 分、154.4 バールで溶出し、214 nm で検出する。

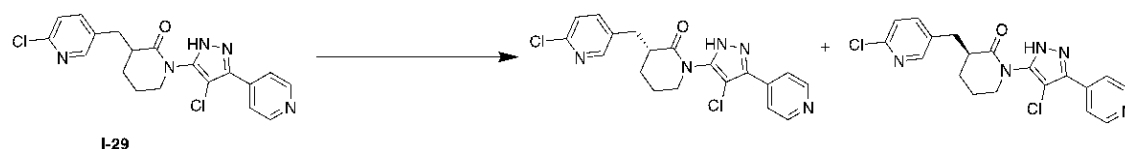
ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 2.64 分、Chiralpak OX - H、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 45% メタノール (0.2% メタノールアンモニア)、3.00 mL / 分、148.7 バールで溶出し、214 nm で検出する。

30

【0512】

方法 BG: 化合物 I - 29 - a 及び I - 29 - b を得るための化合物 I - 29 のキラル分離

【化 152】



40

【0513】

化合物 I - 29 (1900 mg、4.74 mmol) をメタノール及びジクロロメタンに溶解し、次いで、Chiralpak OZ 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / (MeOH / ACN (0.2% メタノールアンモニア)) = 1 : 1) = 45 / 55、120 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 2.76 分、Chiralpak OZ - H、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 55% メタノール (0.2% メタノールアンモニア)、3.0 mL / 分、155.6 バールで溶出し、214 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 4.53 分、Chiralpak OZ - H、4.6

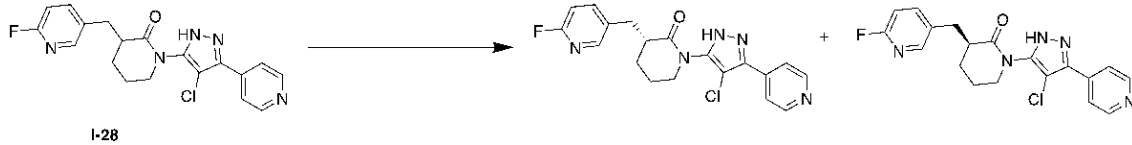
50

\* 100 mm、5  $\mu$ mで、CO<sub>2</sub>中の55%メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、3.0 mL/分、152.9 バールで溶出し、214 nmで検出する。

【0514】

方法BH：化合物I-28-a及びI-28-bを得るための化合物I-28のキラル分離

【化153】



10

【0515】

化合物I-28(1300 mg、3.38 mmol)をメタノールに溶解し、次いで、Chiralpak OX 20\*250 mm、10  $\mu$ m(DaiceI)カラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%メタノールアンモニア)=45/55、80 g/分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1-キラルLC: Ret時間1.92分、Chiralpak OX-H、4.6\*100 mm、5  $\mu$ mで、CO<sub>2</sub>中の45%メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、3.0 mL/分、154.4 バールで溶出し、265 nmで検出する。

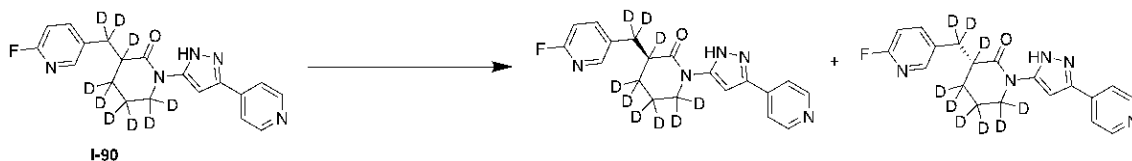
20

ピーク2-キラルLC: Ret時間2.64分、Chiralpak OX-H、4.6\*100 mm、5  $\mu$ mで、CO<sub>2</sub>中の45%メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、3.0 mL/分、148.7 バールで溶出し、265 nmで検出する。

【0516】

方法BI：化合物I-90-a及びI-90-bを得るための化合物I-90のキラル分離

【化154】



30

【0517】

化合物I-90(940 mg、2.6 mmol)をメタノールに溶解し、次いで、Chiralpak AS 20\*250 mm、10  $\mu$ m(DaiceI)カラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%メタノールアンモニア)=50/50、80 g/分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1-キラルLC: Ret時間1.36分、Chiralpak AS 4.6\*100 mm、5  $\mu$ mカラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%メタノールアンモニア)=60/40、4 mL/分の流速、及び147.8 バールで溶出し、260 nmで検出する。

40

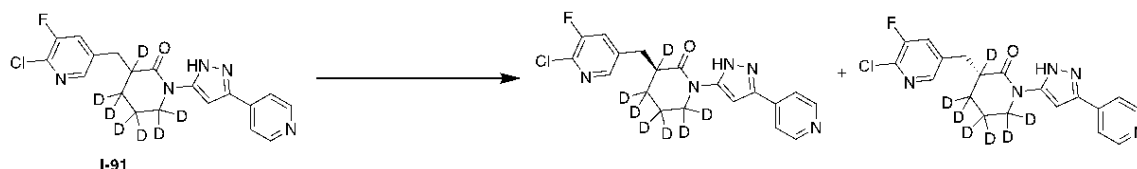
ピーク2-キラルLC: Ret時間1.89分、Chiralpak AS 4.6\*100 mm、5  $\mu$ mカラムで、CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%メタノールアンモニア)=60/40、4 mL/分の流速、及び147.8 バールで溶出し、260 nmで検出する。

【0518】

方法BJ：化合物I-91-a及びI-91-bを得るための化合物I-91のキラル分離

50

## 【化 1 5 5】



## 【0 5 1 9】

化合物 I - 9 1 ( 1 . 2 g、3 . 1 m m o l ) をメタノールに溶解し、次いで、Chiralpak AS 20 \* 250 mm、10 μm (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / ETOH ( 1 . 0 % メタノールアンモニア ) = 50 / 50、80 g / 分の流速、及び 100

10

バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 3 . 0 5 分、Chiralpak AS 4 . 6 \* 100 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / ETOH ( 1 . 0 % メタノールアンモニア ) = 65 / 35、3 mL / 分の流速、及び 138 . 9 バールで溶出し、265 nm で検出する。

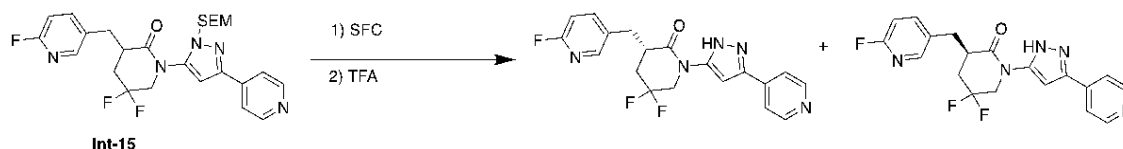
ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 3 . 9 9 分、Chiralpak AS 4 . 6 \* 100 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> / ETOH ( 1 . 0 % メタノールアンモニア ) = 65 / 35、3 mL / 分の流速、及び 140 . 6 バールで溶出し、265 nm で検出する。

## 【0 5 2 0】

方法 B K : 化合物 I - 9 3 - a 及び I - 9 3 - b を得るための化合物 Int - 1 5 のキラル分離と、それに続く脱保護

20

## 【化 1 5 6】



## 【0 5 2 1】

Int - 1 5 ( 220 mg、0 . 34 m m o l ) をメタノール及びイソプロパノールに溶解し、Chiralpak AD - H、10 x 250 mm、5 μm カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 30 % イソプロパノール、15 mL / 分の流速で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

30

ピーク 1 - キラル LC : Ret 時間 1 . 7 8 分、Chiralpak AD - H、10 x 250 mm、5 μm で、CO<sub>2</sub> 中の 30 % イソプロパノール、4 mL / 分で溶出し、254 nm で検出した。

ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 4 . 1 0 分、Chiralpak AD - H、10 x 250 mm、5 μm で、CO<sub>2</sub> 中の 30 % イソプロパノール、4 mL / 分で溶出し、254 nm で検出した。

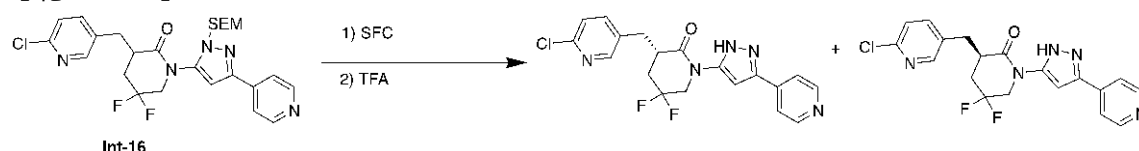
個別のエナンチオマーを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、TFA で処理し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

40

## 【0 5 2 2】

方法 B L : 化合物 I - 9 2 - a 及び I - 9 2 - b を得るための化合物 Int - 1 6 のキラル分離と、それに続く脱保護

## 【化 1 5 7】



## 【0 5 2 3】

50

I n t - 1 6 ( 2 9 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l ) をエタノールに溶解し、L u x A 1 、 2 1 . 2 m m x 2 5 0 m m 、 5  $\mu$  m カラムで、C O <sub>2</sub> 中の 5 0 % エタノール、 5 0 m L / 分の流速、及び 1 0 0 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク 1 - キラル LC : R e t 時間 1 . 2 0 分、A m y - C 、 4 . 6 m m x 2 5 0 m m 、 5  $\mu$  m で、 0 . 2 % N H <sub>3</sub> を修飾剤として含む C O <sub>2</sub> 中の 5 0 % エタノール、 4 m L / 分、 1 0 0 バールで溶出し、 2 1 0 ~ 4 0 0 n m で検出する。

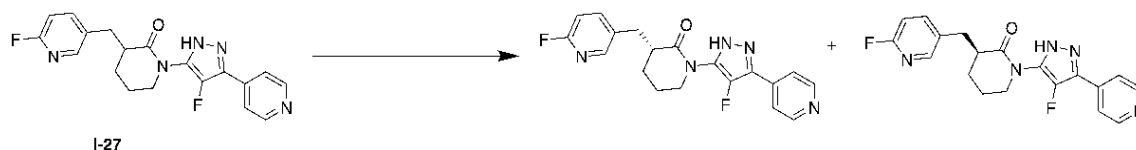
ピーク 2 - キラル LC : R e t 時間 5 . 6 5 分、A m y - C 、 4 . 6 m m x 2 5 0 m m 、 5  $\mu$  m で、 0 . 2 % N H <sub>3</sub> を修飾剤として含む C O <sub>2</sub> 中の 5 0 % エタノール、 4 m L / 分、及び 1 0 0 バールで溶出し、 2 1 0 ~ 4 0 0 n m で検出する。

個別のエナンチオマーを C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> に溶解し、T F A で処理し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

#### 【 0 5 2 4 】

方法 B M : 化合物 I - 2 7 - a 及び I - 2 7 - b を得るための化合物 I - 2 7 のキラル分離

#### 【 化 1 5 8 】



#### 【 0 5 2 5 】

化合物 I - 2 7 ( 1 0 6 0 m g 、 2 . 8 7 m m o l ) をメタノールに溶解し、次いで、C h i r a l p a k O Z 2 0 \* 2 5 0 m m 、 1 0  $\mu$  m ( D a i c e l ) カラムで、C O <sub>2</sub> / ( M e O H ( 0 . 2 % メタノールアンモニア ) = 4 5 / 5 5 、 8 0 g / 分の流速、及び 1 0 0 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

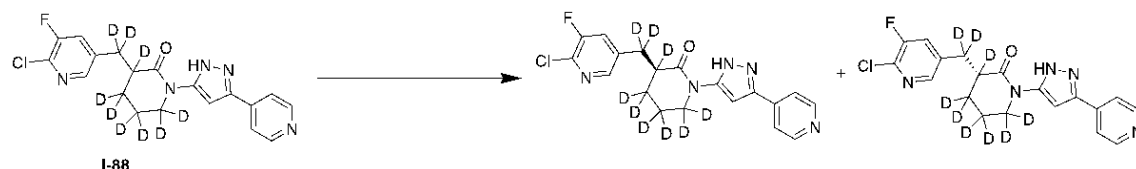
ピーク 1 - キラル LC : R e t 時間 2 . 4 6 3 分、C h i r a l p a k O Z - 3 、 4 . 6 \* 1 0 0 m m 、 3  $\mu$  m で、C O <sub>2</sub> 中の 3 5 % メタノール ( 0 . 2 % N H <sub>3</sub> ( メタノール中 7 M ) ) 、 3 . 0 m L / 分、 1 3 7 . 9 バールで溶出し、 2 1 4 n m で検出する。

ピーク 2 - キラル LC : R e t 時間 3 . 8 7 7 分、C h i r a l p a k O Z - 3 、 4 . 6 \* 1 0 0 m m 、 3  $\mu$  m で、C O <sub>2</sub> 中の 3 5 % メタノール ( 0 . 2 % N H <sub>3</sub> ( メタノール中 7 M ) ) 、 3 . 0 m L / 分、 1 3 7 . 9 バールで溶出し、 2 1 4 n m で検出する。

#### 【 0 5 2 6 】

方法 B N : 化合物 I - 8 8 - a 及び I - 8 8 - b を得るための化合物 I - 8 8 のキラル分離

#### 【 化 1 5 9 】



#### 【 0 5 2 7 】

化合物 I - 8 8 ( 1 . 1 g 、 2 . 8 m m o l ) をメタノール及びジクロロメタンの混合物に溶解し、次いで、C h i r a l p a k A S 、 2 0 \* 2 5 0 m m 、 1 0  $\mu$  m ( D a i c e l ) カラムで、C O <sub>2</sub> / E t O H ( 0 . 5 % メタノールアンモニア ) = 5 5 / 4 5 、 8 0 g / 分の流速、及び 1 0 0 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

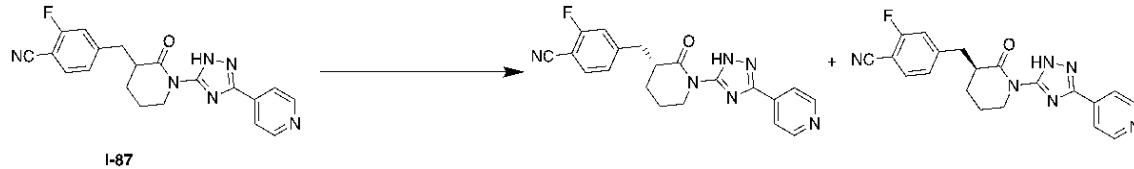
ピーク 1 - キラル LC : R e t 時間 1 . 4 9 分、C h i r a l p a k A S 4 . 6 \* 1 0 0 m m 、 5  $\mu$  m カラムで、C O <sub>2</sub> / E t O H ( 1 % メタノールアンモニア ) = 6 0 / 4 0

、3 mL / 分の流速、及び147.8バールで溶出し、214 nmで検出する。  
 ピーク2 - キラルLC: Ret時間1.86分、Chiralpak AS 4.6 \* 100 mm、5 µmカラムで、CO<sub>2</sub> / EtOH (1%メタノールアンモニア) = 60 / 40、3 mL / 分の流速、及び149.5バールで溶出し、214 nmで検出する。

【0528】

方法BO: 化合物I-87-a及びI-87-bを得るための化合物I-87のキラル分離

【化160】



10

【0529】

化合物I-87 (1.5 g、4.0 mmol) をメタノール及びジクロロメタンの混合物に溶解し、次いで、Chiralpak AS-H、20 \* 250 mm、10 µm (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / MeOH (0.2%メタノールアンモニア) = 70 / 30、100 g / 分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1 - キラルLC: Ret時間2.47分、Chiralpak AS-H、4.6 \* 100 mm、5 µmで、CO<sub>2</sub> 中の25%メタノール、3.0 mL / 分、140.1バールで溶出し、214 nmで検出する。

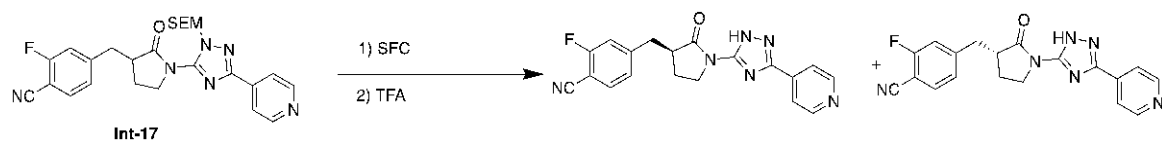
20

ピーク2 - キラルLC: Ret時間2.87分、Chiralpak AS-H、4.6 \* 100 mm、5 µmで、CO<sub>2</sub> 中の25%メタノール、3.0 mL / 分、140.4バールで溶出し、214 nmで検出する。

【0530】

方法BP: 化合物I-26-a及びI-26-bを得るための化合物Int-17のキラル分離と、それに続く脱保護

【化161】



30

【0531】

Int-17 (3000 mg、6.1 mmol) をメタノールに溶解し、Chiralpak RR WHEELK 20 \* 250 mm、10 µmカラムで、CO<sub>2</sub> 中の25%エタノール、80 g / 分の流速、及び150.4バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1 - キラルLC: Ret時間2.73分、Chiralpak R-R-Wheelk-O1、4.6 X 250 mm、5 µmで、CO<sub>2</sub> 中の25.0%エタノール、3 mL / 分、100バールで溶出し、214 nmで検出する。

40

ピーク2 - キラルLC: Ret時間3.29分、Chiralpak R-R-Wheelk-O1、4.6 X 250 mm、5 µmで、CO<sub>2</sub> 中の25.0%エタノール、3 mL / 分、100バールで溶出し、214 nmで検出する。

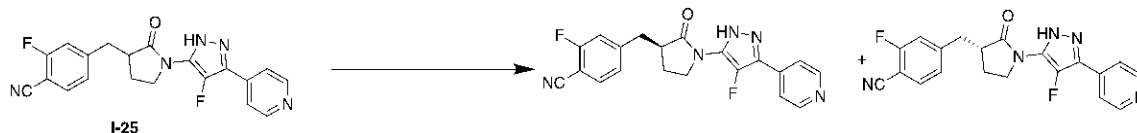
個別のエナンチオマーをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、TFAで処理し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

【0532】

方法BQ: 化合物I-25-a及びI-25-bを得るための化合物I-25のキラル分離

50

## 【化 1 6 2】



## 【 0 5 3 3】

化合物 I - 2 5 ( 9 3 0 m g 、 2 . 4 5 m m o l ) をメタノール及びジクロロメタンに溶解し、Chiralpak IC - 3 2 0 x 2 5 0 m m 、 1 0 μ m カラムで、CO<sub>2</sub>中の40%エタノール、100 g / 分の流速、及び150 . 4 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

10

ピーク1 - キラルLC : Ret 時間 2 . 7 8 3 分、Chiralpak IC - 3 4 . 5 \* 1 0 0 m m 、 5 μ m で、CO<sub>2</sub>中の40 . 0 %エタノール、3 m L / 分、100 バールで溶出し、214 nm で検出する。

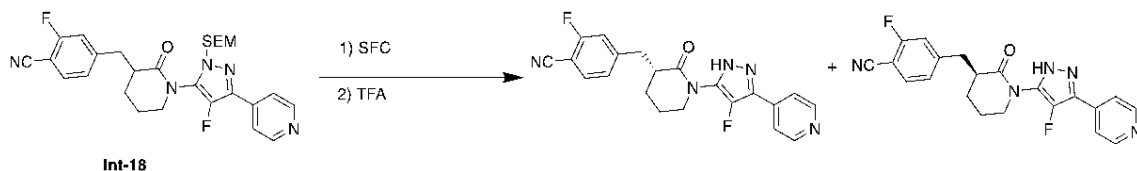
ピーク2 - キラルLC : Ret 時間 3 . 3 8 2 分、Chiralpak IC - 3 4 . 6 \* 1 0 0 m m 、 5 μ m で、CO<sub>2</sub>中の40 . 0 %エタノール、3 m L / 分、100 バールで溶出し、214 nm で検出する。

## 【 0 5 3 4】

方法 B R : 化合物 I - 8 6 - a 及び I - 8 6 - b を得るための化合物 Int - 1 8 のキラル分離と、それに続く脱保護

20

## 【化 1 6 3】



## 【 0 5 3 5】

化合物 Int - 1 8 ( 2 g 、 3 . 8 2 m m o l ) を MeOH に溶解し、次いで、Chiralpak OX - H ( 4 . 6 \* 1 0 0 m m 、 5 μ m カラム ) で、CO<sub>2</sub>中の35%メタノール、3 m L / 分の流速、及び149 . 7 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

30

ピーク1 - キラルLC : Ret 時間 1 . 9 1 分、Chiralpak OX 、 4 . 6 \* 1 0 0 m m 、 5 μ m で、CO<sub>2</sub>中の35%メタノール、3 m L / 分、及び149 . 7 バールで溶出し、230 nm で検出する。

ピーク2 - キラルLC : Ret 時間 2 . 2 6 分、Chiralpak OX 、 4 . 6 \* 1 0 0 m m 、 5 μ m で、CO<sub>2</sub>中の35%メタノール、3 m L / 分、及び145 . 2 バールで溶出し、230 nm で検出する。

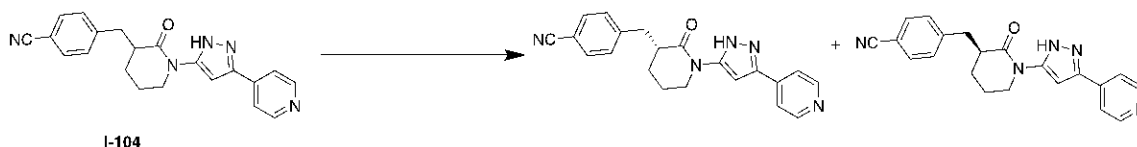
個別のエナンチオマーをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、TFAで処理し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

## 【 0 5 3 6】

40

方法 B S : 化合物 I - 1 0 4 - a 及び I - 1 0 4 - b を得るための化合物 I - 1 0 4 のキラル分離

## 【化 1 6 4】



## 【 0 5 3 7】

化合物 I - 1 0 4 ( 3 7 0 m g 、 1 . 0 m m o l ) をメタノールの混合物に溶解し、次

50

いで、Chiralpak OZ 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / (MeOH / MeCN (0.2%メタノールアンモニア) = 9 : 1) = 50 / 50、120 g / 分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1 - キラルLC : Ret時間2.695分、Chiralpak OZ、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ mで、CO<sub>2</sub>中の45%メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、3.0 mL / 分、2000 psiで溶出し、214 nmで検出する。

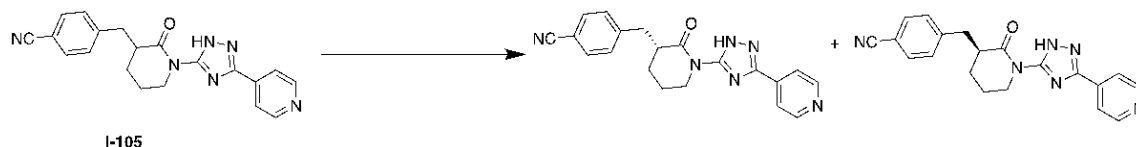
ピーク2 - キラルLC : Ret時間3.574分、Chiralpak OZ、4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ mで、CO<sub>2</sub>中の45%メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、3.0 mL / 分、2000 psiで溶出し、214 nmで検出する。

10

#### 【0538】

方法BT : 化合物I - 105 - a及びI - 105 - bを得るための化合物I - 105のキラル分離

#### 【化165】



#### 【0539】

20

化合物I - 105 (330 mg、0.92 mmol) をメタノール及びジクロロメタンの混合物 (80 mL) に溶解し、次いで、Chiralpak AS - H 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Regis) カラムで、CO<sub>2</sub> / IPA (0.5%メタノールアンモニア) = 40 / 60、100 g / 分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1 - キラルLC : Ret時間2.062分、Chiralpak AS - 3 4.6 \* 100 mm、3  $\mu$ mで、CO<sub>2</sub>中の35%IPA [1%NH<sub>3</sub> (MeOH中7M)]、3 mL / 分、2000 psiで溶出し、214 nmで検出する。

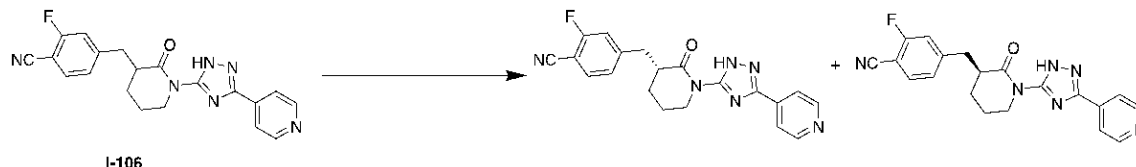
ピーク2 - キラルLC : Ret時間2.781分、Chiralpak AS - H 4.6 \* 100 mm、3  $\mu$ mで、CO<sub>2</sub>中の35%IPA [1%NH<sub>3</sub> (MeOH中7M)]、3.0 mL / 分、2000 psiで溶出し、214 nmで検出する。

30

#### 【0540】

方法BU : 化合物I - 106 - a及びI - 106 - bを得るための化合物I - 106のキラル分離

#### 【化166】



40

#### 【0541】

化合物I - 106 (450 mg、1.2 mmol) をメタノール及びジクロロメタン (55 mL) に溶解し、次いで、OZ 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / (MeOH / CAN (0.2%メタノールアンモニア) = 1 : 1) = 50 / 50、120 g / 分の流速、及び100バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

ピーク1 - キラルLC : Ret時間1.984分、Chiralpak OZ 4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ mカラムで、CO<sub>2</sub>中の45%のMeOH / MeCN = 3 / 2 [0.2% NH<sub>3</sub> (MeOH中7M)]、3 mL / 分の流速、及び2000 psiで溶出し、214 nmで検出する。

50

【 0 5 4 2 】

【化 1 6 7】



【 0 5 4 3 】

ピーク1 - キラルLC: Ret時間2.404分、Chiralpak AS-3 4.6  
\* 100mm、3umで、CO<sub>2</sub>中の20%IPA [1%NH<sub>3</sub> (MeOH中7M)]、  
3mL/分、2000psiで溶出し、214nmで検出する。

ピーク2 - キラルLC: Ret時間2.891分、Chiralpak AS-3 4.6  
\* 100mm、3umで、CO<sub>2</sub>中の20.0%IPA [1%NH<sub>3</sub> (MeOH中7M)  
]、3mL/分、2000psiで溶出し、214nmで検出する。

【 0 5 4 4 】

【化 1 6 8】



ピーク1 - キラルLC: Ret時間1.949分、Chiralpak OJ-3 4.6  
\* 100mm、3umで、CO<sub>2</sub>中の20%IPA [0.2%NH<sub>3</sub> (MeOH中7M)  
]、3mL/分、2000psiで溶出し、214nmで検出する。

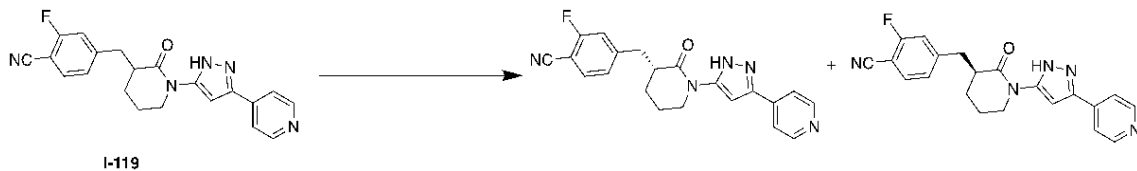
ピーク 2 - キラル LC : Ret 時間 2.369 分、Chiralpak OJ - 3 4.6  
\* 100 mm、3  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 20% IPA [ 0.2% NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 M)  
]、3 mL / 分、2000 psi で溶出し、214 nm で検出する。

【 0 5 4 5 】

方法B V：化合物I - 119 - a及びI - 119 - bを得るための化合物I - 119のキラル分離



## 【化 1 6 9】



化合物 I - 119 (450 mg、1.2 mmol) をメタノール及びジクロロメタン (55 mL) に溶解し、次いで、OZ 20 \* 250 mm、10  $\mu$ m (Daicel) カラムで、CO<sub>2</sub> / (MeOH / CAN (0.2% メタノールアンモニア) = 1 : 1) = 50 / 50、120 g / 分の流速、及び 100 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

10

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 1.984 分、Chiralpak OZ 4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 45% の MeOH / MeCN = 3 / 2 [0.2% NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 M)]、3 mL / 分の流速、及び 2000 psi で溶出し、214 nm で検出する。

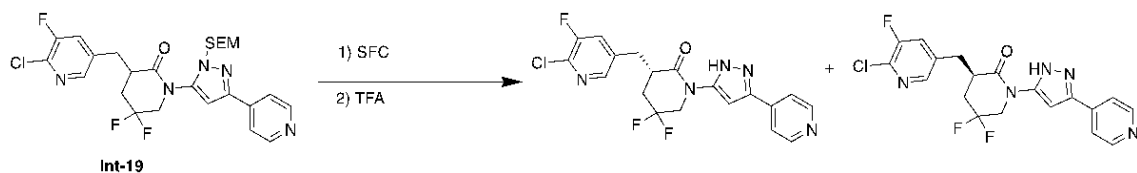
ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 2.682 分、Chiralpak OZ 4.6 \* 100 mm、5  $\mu$ m カラムで、CO<sub>2</sub> 中の 45% の MeOH / MeCN = 3 / 2 [0.2% NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 M)]、3 mL / 分の流速、及び 2000 psi で溶出し、214 nm で検出する。

## 【0546】

20

方法 BX: 化合物 I - 83 - a 及び I - 83 - b を得るための化合物 Int - 19 のキラル分離と、それに続く脱保護

## 【化 1 7 0】



## 【0547】

Int - 19 (460 mg、0.70 mmol) をエタノールに溶解し、Lux A1、21.2 mm x 250 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 50% エタノール、50 mL / 分の流速、及び 125 バールの圧力で溶出する、超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

30

ピーク 1 - キラル LC: Ret 時間 1.10 分、Amy - C、4.6 mm x 250 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 50% エタノール、4 mL / 分、修飾剤としての 0.2% NH<sub>3</sub> で溶出し、210 ~ 400 nm で検出する。

ピーク 2 - キラル LC: Ret 時間 2.84 分、Amy - C、4.6 mm x 250 mm、5  $\mu$ m で、CO<sub>2</sub> 中の 50% エタノール、4 mL / 分、修飾剤としての 0.2% NH<sub>3</sub> で溶出し、210 ~ 400 nm で検出する。

個別のエナンチオマーを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、TFA で処理し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

40

## 【0548】

実施例 2. 化合物の特性評価。

LCMS 方法:

## 【0549】

分析 LC / MS 分析方法 A:

ESI + / - イオンモード 150 - 850 Da

カラム: Phenomenex Kinetix - XB C18、品番 00D - 4498 - AN、2.1 x 100 mm、1.7  $\mu$ m

温度: 40

50

勾配：

【表 3】

時間(分)	水中の 0.1%ギ酸	アセトニトリル	流速(mL/分)
0	95%	5%	0.6
5.30	0%	100%	0.6
5.80	0%	100%	0.6
5.82	95%	5%	0.6
7.00	95%	5%	0.6

【 0 5 5 0 】

分析 LC / MS 分析方法 B :

ESI + / - イオンモード 150 - 850 Da

カラム：Phenomenex Gemini - NX C18、品番 00D - 4453 - B0、2.0 × 100 mm、3.0 μm

温度：40

勾配：

【表 4】

時間(分)	2mM 水性重炭酸アンモニウム	アセトニトリル	流速(mL/分)
0	95%	5%	0.6
5.50	0%	100%	0.6
5.90	0%	100%	0.6
5.92	95%	5%	0.6
7.00	95%	5%	0.6

【 0 5 5 1 】

分析 LC / MS 分析方法 C :

ESI + / - イオンモード 100 - 1000 Da

カラム：Waters UPLC (登録商標) BEH (商標) C18、品番 186002352、2.1 × 100 mm、1.7 μm

温度：40

勾配：

【表 5】

時間(分)	2mM 水性重炭酸アンモニウム	アセトニトリル	流速(mL/分)
0	95%	5%	0.6
5.30	0%	100%	0.6
5.80	0%	100%	0.6
5.82	95%	5%	0.6
7.00	95%	5%	0.6

【 0 5 5 2 】

分析 LC / MS 分析方法 D :

ESI + / - イオンモード 100 - 1000 Da

カラム：XBridge C18、3.5 μm 4.6 × 50 mm

温度：40

勾配：

【表 6】

時間(分)	10mM 水性重炭酸アンモニウム	アセトニトリル	流速(mL/分)
0.00	95%	5%	2.0
1.20	5%	95%	2.0
3.00	5%	95%	2.0

10

20

30

40

50

## 【 0 5 5 3 】

分析 LC / MS 分析方法 E :

ESI + / - イオンモード 100 - 1000 Da

カラム : X B r i d g e S B - C 18、3.5  $\mu$ m 4.6  $\times$  50 mm

温度 : 40

勾配 :

## 【表 7】

時間(分)	10mM 水性重炭酸アンモニウム	アセトニトリル	流速(mL/分)
0.00	95%	5%	2.0
1.40	5%	95%	2.0
4.30	5%	95%	2.0

10

## 【 0 5 5 4 】

分析 LC / MS 分析方法 F :

ESI + / - イオンモード 100 - 1000 Da

カラム : S u n f i r e C 18、3.5  $\mu$ m 4.6  $\times$  50 mm

温度 : 50

勾配 :

## 【表 8】

時間(分)	10mM 水性重炭酸アンモニウム	アセトニトリル	流速(mL/分)
0.00	95%	5%	2.0
1.40	5%	95%	2.0
3.00	5%	95%	2.0

20

## 【 0 5 5 5 】

分析 LC / MS 分析方法 G :

ESI + / - イオンモード 100 - 1000 Da

カラム : W a t e r s U P L C ( 登 録 商 標 ) B E H ( 商 標 ) C 18、品番 186005297、1.7  $\mu$ m 2.1  $\times$  50 mm

温度 : 40

勾配 :

## 【表 9】

時間(分)	水中の 0.1%ギ酸	アセトニトリル中の 0.1%ギ酸	流速(mL/分)
0.00	95%	5%	0.9
1.10	0%	100%	0.9
2.45	0%	100%	0.9
3.85	95%	5%	0.9
5.35	95%	5%	0.9

40

## 【 0 5 5 6 】

分析 LC / MS 方法 H :

ESI + / - イオンモード 100 - 1000 Da

カラム : X B r i d g e C 18、3.5  $\mu$ m 4.6  $\times$  50 mm

温度 : 45

勾配 :

50

【表 1 0】

時間(分)	水中 0.05%TFA	アセトニトリル中 0.05%TFA	流速(mL/分)
0.00	95%	5%	2.0
1.30	5%	95%	2.0
3.00	5%	95%	2.0

【 0 5 5 7】

分析 LC / MS 方法 I :

ESI + / - イオンモード 100 - 1000 Da

カラム : X B r i d g e C 1 8、3 . 5  $\mu$ m 4 . 6  $\times$  5 0 mm

温度 : 5 0

勾配 :

【表 1 1】

時間(分)	10mM 水性重炭酸アン モニウム	アセトニトリル	流速(mL/分)
0.00	95%	5%	2.0
1.40	5%	95%	2.0
3.00	5%	95%	2.0

【 0 5 5 8】

分析 LC / MS 方法 J :

ESI + / - イオンモード 100 - 1000 Da

カラム : X B r i d g e C 1 8、3 . 5  $\mu$ m 4 . 6  $\times$  5 0 mm

温度 : 4 0

勾配 :

【表 1 2】

時間(分)	10mM 水性重炭酸アン モニウム	アセトニトリル	流速(mL/分)
0.00	95%	5%	2.0
1.40	5%	95%	2.0
3.10	5%	95%	2.0

【 0 5 5 9】

結果を表 1 に提示する。

10

20

30

40

50

## 【表 13 - 1】

表 1.

化合物	LCMS 方法	室温(分)	mol イオン(m/z)
I-1-a	A	1.13	368.1
I-1-b	A	1.01	368.2
I-2-a	A	1.44	382.2
I-3-a	A	0.99	382.2
I-4	D	1.68	354
I-4*(ピーク 1)	D	1.71	354
I-4*(ピーク 2)	D	1.71	354
I-5	D	1.79	368
I-5*(ピーク 1)	A	1.79	368
I-5*(ピーク 2)	A	1.79	368
I-6	A	1.71	367
I-6*(ピーク 1)	A	1.71	367
I-6*(ピーク 2)	A	1.71	367
I-7	A	1.92	338.2
I-7*(ピーク 1)	A	1.92	338.2
I-7*(ピーク 2)	A	1.92	338.2
I-8	A	2.25	372.1、374.1
I-8*(ピーク 1)	A	2.25	372.2、374.2
I-8*(ピーク 2)	A	2.25	372.2、374.2
I-9	A	1.45	355.1、357.1
I-9*(ピーク 1)	A	1.49	355.2、357.1
I-9*(ピーク 2)	A	1.49	355.2、357.1
I-10	A	2.57	386.2
I-11	A	2.02	356.2
I-11*(ピーク 1)	A	2.02	356.2
I-11*(ピーク 2)	A	2.02	356.2
I-12	A	2.95	482.3
I-13	A	2.34	370.2
I-14	A	2.13	371.2、373.2
I-15	A	2.06	353.2、355.2
I-16	A	1.92	355.2
I-16*(ピーク 1)	A	1.92	355.2
I-16*(ピーク 2)	A	1.92	355.2
I-17	A	1.45	354.2、356.1
I-18	A	1.69	373.2、375.2
I-19	A	2.19	367.2
I-19*(ピーク 1)	A	2.20	367.2、369.2
I-19*(ピーク 2)	A	2.20	367.2、369.2
I-20	A	2.25	385.2、387.2
I-20*(ピーク 1)	A	2.25	385.2、387.2
I-20*(ピーク 2)	A	2.25	385.2、387.3
I-21	A	1.56	368.2、370.2
I-21*(ピーク 1)	A	1.57	368.2、370.2
I-21*(ピーク 2)	A	1.57	368.2、370.3
I-22	A	2.05	369.2
I-23	D	1.40	353.0
I-23*(ピーク 1)	D	1.40	353.0
I-23*(ピーク 2)	D	1.40	353.0
I-24	D	1.54	387.0
I-24*(ピーク 1)	D	1.54	387.0
I-24*(ピーク 2)	D	1.54	387.0

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

化合物	LCMS 方法	室温(分)	mol イオン(m/z)
I-25	E	1.43	380.0
I-25*(ピーク 1)	I	1.35	380.0
I-25*(ピーク 2)	I	1.35	380.0
I-26	H	1.31	363.1
I-26*(ピーク 1)	E	1.40	363.1
I-26*(ピーク 2)	E	1.40	363.1
I-27	I	1.23	369.1
I-27*(ピーク 1)	D	1.53	369.1
I-27*(ピーク 2)	I	1.22	369.1
I-28	I	1.25	385.1
I-28*(ピーク 1)	I	1.25	385.1
I-28*(ピーク 2)	D	1.50	385.1
I-29	I	1.28	401.1
I-29*(ピーク 1)	D	1.52	401.1
I-29*(ピーク 2)	I	1.28	401.1
I-30	A	1.26	355.1
I-31	D	1.51	385.1
I-31*(ピーク 1)	I	1.26	385.1
I-31*(ピーク 2)	I	1.26	385.1
I-32	I	1.23	371.9
I-32*(ピーク 1)	I	1.20	371.9
I-32*(ピーク 2)	I	1.20	371.9
I-33	D	1.41	356.0
I-33*(ピーク 1)	D	1.47	356.0
I-33*(ピーク 2)	D	1.46	356.0
I-34	I	1.29	387.9
I-34*(ピーク 1)	I	1.27	387.9
I-34*(ピーク 2)	I	1.37	387.9
I-35	A	1.13	355.2
I-36	E	1.26	371.1
I-36*(ピーク 1)	H	1.34	371.1
I-36*(ピーク 2)	E	1.27	371.1
I-37	A	1.73	362.2
I-37*(ピーク 1)	A	1.74	362.2
I-37*(ピーク 2)	A	1.74	362.2
I-38	A	1.06	383.2,385.2
I-38*(ピーク 1)	C	1.73	383.2,385.2
I-38*(ピーク 2)	C	1.74	383.2,385.2
I-39	H	1.22	339.1
I-39*(ピーク 1)	I	1.13	339.1
I-39*(ピーク 2)	I	1.13	339.1
I-40	A	1.73	382.2
I-40*(ピーク 1)	A	1.79	382.2
I-40*(ピーク 2)	A	1.79	382.2
I-41	A	1.66	386.2,388.2
I-41*(ピーク 1)	A	1.66	386.2,388.2
I-41*(ピーク 2)	A	1.67	386.2,388.2
I-42	D	1.25	373.0
I-42*(ピーク 1)	D	1.24	373.0
I-42*(ピーク 2)	D	1.26	373.0
I-43	D	1.67	370.0
I-44	A	2.19	370.2

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

化合物	LCMS 方法	室温(分)	mol イオン(m/z)
I-45	D	1.68	368.0
I-46*(ピーク 1)	E	1.48	368.1
I-46*(ピーク 2)	E	1.48	368.1
I-47	A	1.99	369.2、371.2
I-47*(ピーク 1)	A	1.99	369.2、371.2
I-47*(ピーク 2)	A	1.99	369.2、371.2
I-48	A	1.48	368.2、370.2
I-48*(ピーク 1)	A	1.49	368.2、370.2
I-48*(ピーク 2)	A	1.49	368.2、370.2
I-49	A	1.96	369.2
I-49*(ピーク 1)	A	1.95	369.2
I-49*(ピーク 2)	A	1.95	369.2
I-50	A	2.19	381.2、383.2
I-51	E	1.13	378.1
I-51*(ピーク 1)	E	1.09	378.1
I-51*(ピーク 2)	E	1.09	378.1
I-52	D	1.57	378.0
I-53	H	1.48	380.1
I-54	E	1.63	382.1
I-54*(ピーク 1)	D	1.83	382.1
I-54*(ピーク 2)	D	1.84	382.1
I-55	A	1.75	369.2
I-55*(ピーク 1)	A	1.75	369.1
I-55*(ピーク 2)	A	1.76	369.1
I-56	I	1.38	391.9
I-79	D	1.48	377.0
I-58	A	1.53	371.0、373.0
I-59	D	1.58	354.1
I-60	D	1.24	383.0
I-60*(ピーク 1)	I	1.14	382.9
I-60*(ピーク 2)	I	1.11	382.9
I-61	D	1.20	384.0
I-61*	I	1.03	383.9
I-62	I	1.27	371.9
I-63	D	1.58	383.0
I-64	C	2.00	369.3、371.3
I-65	I	1.29	371.8
I-65*(ピーク 1)	I	1.30	371.8
I-65*(ピーク 2)	I	1.30	371.9
I-66	I	1.36	385.9
I-66*(ピーク 1)	A	1.75	386.3
I-66*(ピーク 2)	A	1.75	386.2
I-67	I	1.17	337.9
I-67*(ピーク 1)	I	1.18	337.9
I-67*(ピーク 2)	I	1.18	337.9
I-68	D	1.37	393.0
I-69*(ピーク 1)	A	1.45	354.1、356.1
I-69*(ピーク 2)	A	1.45	354.1、356.1
I-70	I	1.20	359.0
I-71*(ピーク 1)	A	2.12	371.2、373.3
I-71*(ピーク 2)	A	2.12	371.2、373.3
I-72*(ピーク 1)	A	2.34	370.2

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

化合物	LCMS 方法	室温(分)	mol イオン(m/z)
I-72*(ピーク 2)	A	2.33	370.2
I-73*(ピーク 1)	D	1.34	351.0
I-73*(ピーク 2)	D	1.32	351.0
I-74*(ピーク 1)	E	1.51	380.2
I-74*(ピーク 2)	E	1.50	380.1
I-75*(ピーク 1)	A	2.58	386.2
I-75*(ピーク 2)	A	2.58	386.2
I-76*	H	1.57	385.1
I-77*	I	1.12	368.9
I-78*(ピーク 1)	I	1.26	372.9
I-78*(ピーク 2)	I	1.25	372.9
I-79*(ピーク 1)	D	1.52	377.0
I-79*(ピーク 2)	D	1.52	377.0
I-80*(ピーク 1)	D	1.47	352.0
I-80*(ピーク 2)	D	1.47	352.0
I-81*(ピーク 1)	A	1.84	376.2
I-81*(ピーク 2)	A	1.84	376.2
I-82*(ピーク 1)	A	2.06	353.1,355.1
I-82*(ピーク 2)	A	2.06	353.1,355.1
I-83*(ピーク 1)	A	2.08	422.2
I-83*(ピーク 2)	A	2.08	422.2
I-84*	I	1.15	353.0
I-85*	D	1.61	352.0
I-86*(ピーク 1)	I	1.37	394.0
I-86*(ピーク 2)	I	1.36	394.0
I-87*(ピーク 1)	D	1.58	377.0
I-87*(ピーク 2)	D	1.57	377.0
I-88*	D	1.58	395.0
I-89*	I	1.24	375.0
I-90*	D	1.44	361.0
I-91*	I	1.36	393.0
I-92*(ピーク 1)	A	1.85	404.2
I-92*(ピーク 2)	A	1.85	404.2
I-93*(ピーク 1)	A	1.70	388.2
I-93*(ピーク 2)	A	1.70	388.2
I-94	J	1.40	359.0
I-95	E	1.21	376.0
I-96	E	1.38	402.0
I-97	J	1.64	403.0
I-98	I	1.35	358.0
I-99	J	1.62	359.1
I-100	I	1.36	376.0
I-101	J	1.67	377.0
I-102	J	1.71	392.0
I-103	H	1.45	393.1
I-104*(ピーク 1)	I	1.32	358.0
I-104*(ピーク 2)	I	1.32	358.0
I-105*	D	1.56	359.2
I-106*(ピーク 1)	D	1.58	377.2
I-106*(ピーク 2)	D	1.58	377.1
I-107*(ピーク 1)	H	1.30	344.2
I-107*(ピーク 2)	H	1.30	344.1

10

20

30

40

50



【表 13 - 5】

化合物	LCMS 方法	室温(分)	mol イオン(m/z)
I-111	D	1.26	346.0
I-112	H	1.35	388.2
I-113*(ピーク 1)	H	1.34	362.1
I-113*(ピーク 2)	H	1.35	362.1
I-114	H	1.31	344.1
I-115	D	1.41	345.1
I-116	H	1.35	362.1
I-118	H	1.40	378.0
I-119*(ピーク 1)	I	1.36	376.0
I-119*(ピーク 2)	I	1.37	376.0

\*単一エナンチオマー

## 【0560】

## 実施例 3 : ARM - SAM - TIR SARM1 IC50 アッセイ

本実施例は、ARM - SAM - TIR NADアーゼ活性のアッセイ、及び SARM1 媒介 NAD + 切断をブロックするための式 I の化合物の有効性を測定するためのこのアッセイの使用を説明する。本アッセイは、SARM1 活性を阻害する式 I の化合物の有効性を特徴付け、各化合物の IC50 値を計算するように最適化されている。本アッセイは、ARM、SAM、及び TIR ドメインを含む全長の SARM1 を使用する。本明細書に示されるように、自己阻害性 N - 末端ドメインなしでのこのフラグメントの発現は、NAD + を切断する構成的に活性な酵素を生成する。

## 【0561】

## ARM - SAM - TIR 溶解物 (STL) の調製

NRK1 - HEK293T 細胞を、 $150 \text{ cm}^2$  のプレート上に  $20 \times 10^6$  細胞 / プレートで播種した。翌日、細胞を  $15 \mu\text{g}$  の ARM - SAM - TIR 発現プラスミド、配列番号 1 でトランスフェクトした。

GCGATCGCGGCTCCCGACATCTTGGACCATTAGCTCCACA  
GGTATCTTCTTCCCTCTAGTGGTTCATAACAGCAGCTTTCAG  
CTACCTCTCAATTCAAAAAACCCCTCAAGACCCGTTTAGA  
GGCCCCAAGGGGTTATGCTATCAATCGTTGCGTTACACAC  
ACAAAAAACCAACACACATCCATCTTCGATGGATAGCGAT  
TTTATTATCTAACTGCTGATCGAGTGTAGCCAGATCTAGT  
AATCAATTACGGGGTCAATTAGTTTCATAGCCCATATATGGA  
GTTCCGCGGTTACATAACTTACGGGTAAATGGCCCCGCCCTGGC  
TGACCGGCCCAACGACCCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGA  
CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG  
ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTG  
GCAGTACATCAAGTGATCATATGCCAAGTACGCCCCCTTA  
TTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCCCTGGCATTTATGC  
CCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTACTTTGGCAGTAC  
ATCTACGTATTAGTCAATCGCTATTACCATGCTGATGCGGT  
TTTGGCAGTACATCAATGGGCGGTGGATAGCGGTTTGA CT C  
ACGGGGGATTTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGG  
AGTTTGT TTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCA AAAT  
GTCGTAAACAACTCCGCCCATTTGACGCAAAATGGGCGGTAG  
GCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTA  
GTGAACCGGTCAGATCAGATCTTTGTCTGATCCTACCATCCA  
CTCGACACACCCGCCAGCGGGCCGCTGCCAAGCTTCCGAGC  
TCTCGAATTCAAGGAGGTACCCACc at gGCCATGCATCA

10

20

30

40

50

CCACCACCATCATAGCTCCGGCGTTCGACCTCGGGCACCGAG  
AATTTATATTTCCAAAGCGGCCCTCAATGATATCTTCGAGG  
CCCAGAAAGATCGAGTGGCACGAGGGCAGCTCCGACCTCGC  
CGTGCCCGGTCCCGATGGAGGCGGAGGCACTGGTCTTTGG  
TGGGCTGCTGGCGGCAGAGGCCCTAGAGAAAGTGAGCCCCG  
GTGCTGGCACCGAGGTGCAAGACGCTCTGGAGAGGGCTCT  
GCCCCGAACCTGCAGCAAGCTCTGTCCGCTTTAAAGCAAGCT  
GGAGGAGCTAGAGCCGTCGGCGCCGGACTGGCCGAAGTGT  
TCCAGCTCGTGGAGGAAGCTTTGGTTATTACCCGCTGTGGG  
AAGAGAGGTCGCCCAAGGTCTGTGTGACGCCATTCTGTCTG  
GACGGAGGTTTTAGACTTTATTA CTGAGGCTGCTGCAAGCTC  
CCGAACCTGGAGACAAGGGTCCAAGCTGCTCGTCTGCTGGA  
GCAGATCCTCGTGGCCGAGAAATCGTGACAGAGTGGCTAGA  
ATCGGTTTTAGGCGTCACTCTCAATTTAGCCAAAGAGAGGG  
AGCCCCGTTGAGCTGGCCAGAAAGCGTCGCTGGCATCCTCGA  
GCACATGTTCAAGCATTTCCGAGGAGACTTGTCAGAGACTG  
GTCGCCCGCCGGAGGACTCGATGCTGTTTTATACTGGTGCA  
GAAGGACAGACCCCGCTTTACTGAGGCAATTGTGCTCTGGC  
CCTCGGCAATTGCGCTTTACATGGAGGCCAAGCCGTCCAG  
AGAAGGATGGTGGAGAAAAGAGCCGCGAGTGGCTGTTCC  
CTTTAGCCTTCTCCAAAGAAAGACGAACCTGTTACGTCTGCA  
TGCTTTGTCTCGCTGTCTGCTGTTTTAGCCACCAACAAGGAG  
GTGGAAAGGGAAAGTGGAAAGAAAGCGGAACACTGGCTTTAG  
TCGAACCTCTGGTGGCTTCTTTTAGATCCCGGAAGGTTTTGC  
CAGATGTCTGGTCGACGCCAGCGATACCTCCCAAGGAAGA  
GGCCCCGACGATCTCCAGAGACTGGTGCCCTCTGCTGGACA  
GCAATCGTCTGGAGGCCCAATGTATTGGCGCCCTTCTATCT  
CTGCGCCGAAGCCGCCATCAAGTCTTTACAAGGTAAGACC  
AAGGTGTTCTCCGACATTGGAGGCCATCCAATCTTTAAAGA  
GGCTGGTGAGCTATTCCACCAACGGCACAAAAAGCGCTTT  
AGCCAAAAAGAGCTTTAAGACTGCTGGGCGAAGAGGTGCC  
AGGCCCATTTTTACCTTCCGTGCCCTAGCTGGAAGGAGGCCG  
AGGTGCAGACTTGGCTGCAGCAGATCGGCTTTAGCAAATA  
TTGCGAATCCTTTAGGGAGCAGCAAGTTGACGGCGATTTA  
TTATTAAAGGCTGACCGAGGAAGAGCTCCAGACAGATTTAG  
GCATGA AAAAGCGGCATCACTCGTAAGAGGTTCTTTCTGTGA  
GCTCACCGAACTGAAGACCTTCGCCAACTACTCCACTTGT  
GATCGTAGCAATTTAGCTGATTGGCTCGGATCCCTCGATC  
CCAGATTTTCGTACGTACACCTATGGACTCGTCTCTTGTGG  
ACTGGACAGATCTTTACTGCATCGTGTGAGCGAGCAACAG  
CTGCTGGAAGATTGCGGCATCCATTTAGGAGTGCACAGAG  
CCAGAAATCTGACCGCCGCTAGAGAGATGCTGCATTTCCC  
TCTCCCTTGTACCGGAGGCAAGCCCTAGCGGAGACACCCCC  
GACGTGTTTCATCAGCTATCGTAGAAACAGCGGAAGCCAGC  
TGGCCTCTTTACTGAAGGTCCATTTACAGCTGCACGGATT  
TAGCGTCTTTCATCGACGTGGAGAAACTGGAGGCTGGCAAG  
TTCGAGGACAAAGCTGATCCAGTCCGTGATGGGCGCTAGGA  
ATTTCTGTTTTAGTGCTCAGCCCCGGCGCTCTGGATAAATG  
CATGCAAGATCATGACTGTAAGGACTGGGTCCACAAGGAA  
ATCGTGACCGCTCTGTCTTGTGGCAAGAACATCGTCCCCA

10

20

30

40

50

T C A T C G A C G G C T T C G A A T G G C C C G A G C C T C A A G T T C T C C C  
C G A A G A T A T G C A A G C T G T T T T A A C C T T C A A T G G A A T C A A G  
T G G A G C C A C G A G T A C C A A G A A G C C A C A A T C G A G A A G A T C A  
T T C G T T T T C T G C A A G G T A G A T C C T C C A G A G A T T C C T C C G C  
T G G C A G C G A C A C A T C T T T A G A G G G C G C C G C C C C T A T G G G T  
C C T A C C T A A T A A T c t a g A A G T T G T C T C C T C C T G C A C T G A C  
T G A C T G A T A C A A T C G A T T T C T G G A T C C G C A G G C C T C T G C T  
A G C T T G A C T G A C T G A G A T A C A G C G T A C C T T C A G C T C A C A G  
A C A T G A T A A G A T A C A T T G A T G A G T T T G G A C A A A C C A C A A C  
T A G A A T G C A G T G A A A A A A A T G C T T T A T T T G T G A A A T T T G T  
G A T G C T A T T G C T T T A T T T G T A A C C A T T A T A A G C T G C A A T A  
A A C A A G T T A A C A A C A A C A A T T G C A T T C A T T T T A T G T T T C A  
G G T T C A G G G G G A G G T G T G G G A G G T T T T T A A A G C A A G T A A  
A A C C T C T A C A A A T G T G G T A T T G G C C C A T C T C T A T C G G T A T  
C G T A G C A T A A C C C C T T G G G G C C T C T A A A C G G G T C T T G A G G  
G G T T T T T T G T G C C C C T C G G G C C G G A T T G C T A T C T A C C G G C  
A T T G G C G C A G A A A A A A T G C C T G A T G C G A C G C T G C G C G T C  
T T A T A C T C C C A C A T A T G C C A G A T T C A G C A A C G G A T A C G G C  
T T C C C C A A C T T G C C C A C T T C C A T A C G T G T C C T C C T T A C C A  
G A A A T T T A T C C T T A A G G T C G T C A G C T A T C C T G C A G G C G A T  
C T C T C G A T T T C G A T C A A G A C A T T C C T T T A A T G G T C T T T T C  
T G G A C A C C A C T A G G G G T C A G A A G T A G T T C A T C A A A C T T T C  
T T C C C T C C C T A A T C T C A T T G G T T A C C T T G G G C T A T C G A A A  
C T T A A T T A A C C A G T C A A G T C A G C T A C T T G G C G A G A T C G A C  
T T G T C T G G G T T T C G A C T A C G C T C A G A A T T G C G T C A G T C A A  
G T T C G A T C T G G T C C T T G C T A T T G C A C C C G T T C T C C G A T T A  
C G A G T T T C A T T T A A A T C A T G T G A G C A A A A G G C C A G C A A A A  
G G C C A G G A A C C G T A A A A A G G C C G C G T T G C T G G C G T T T T T C  
C A T A G G C T C C G C C C C C C T G A C G A G C A T C A C A A A A A T C G A C  
G C T C A A G T C A G A G G T G G C G A A A C C C G A C A G G A C T A T A A A G  
A T A C C A G G C G T T T C C C C C T G G A A G C T C C C T C G T G C G C T C T  
C C T G T T C C G A C C C T G C C G C T T A C C G G A T A C C T G T C C G C C T  
T T C T C C C T T C G G G A A G C G T G G C G C T T T C T C A T A G C T C A C G  
C T G T A G G T A T C T C A G T T C G G T G T A G G T C G T T C G C T C C A A G  
C T G G G C T G T G T G C A C G A A C C C C C C G T T C A G C C C G A C C G C T  
G C G C C T T A T C C G G T A A C T A T C G T C T T G A G T C C A A C C C G G T  
A A G A C A C G A C T T A T C G C C A C T G G C A G C A G C C A C T G G T A A C  
A G G A T T A G C A G A G C G A G G T A T G T A G G C G G T G C T A C A G A G T  
T C T T G A A G T G G T G G C C T A A C T A C G G C T A C A C T A G A A G A A C  
A G T A T T T G G T A T C T G C G C T C T G C T G A A G C C A G T T A C C T T C  
G G A A A A A G A G T T G G T A G C T C T T G A T C C G G C A A A C A A A C C A  
C C G C T G G T A G C G G T G G T T T T T T T G T T T G C A A G C A G C A G A T  
T A C G C G C A G A A A A A A A G G A T C T C A A G A A G A T C C T T T T G A T C  
T T T T C T A C G G G G T C T G A C G C T C A G T G G A A C G A A A A C T C A C  
G T T A A G G G A T T T T G G T C A T G A G A T T A T C A A A A A G G A T C T T  
C A C C T A G A T C C T T T T A A A T T A A A A A T G A A G T T T T A A A T C A  
A T C T A A A G T A T A T A T G A G T A A A C T T G G T C T G A C A G T T A C C  
A A T G C T T A A T C A G T G A G G C A C C T A T C T C A G C G A T C T G T C T  
A T T T C G T T C A T C C A T A G T T G C A T T T A A A T T T C C G A A C T C T  
C C A A G G C C C T C G T C G G A A A A T C T T C A A A C C T T T C G T C C G A

10

20

30

40

50

T C C A T C T T G C A G G C T A C C T C T C G A A C G A A C T A T C G C A A G T  
 C T C T T G G C C G G C C T T G C G C C T T G G C T A T T G C T T G G C A G C G  
 C C T A T C G C C A G G T A T T A C T C C A A T C C C G A A T A T C C G A G A T  
 C G G G A T C A C C C G A G A G A A G T T C A A C C T A C A T C C T C A A T C C  
 C G A T C T A T C C G A G A T C C G A G G A A T A T C G A A A T C G G G G C G C  
 G C C T G G T G T A C C G A G A A C G A T C C T C T C A G T G C G A G T C T C G  
 A C G A T C C A T A T C G T T G C T T G G C A G T C A G C C A G T C G G A A T C  
 C A G C T T G G G A C C C A G G A A G T C C A A T C G T C A G A T A T T G T A C  
 T C A A G C C T G G T C A C G G C A G C G T A C C G A T C T G T T T A A A C C T  
 A G A T A T T G A T A G T C T G A T C G G T C A A C G T A T A A T C G A G T C C  
 T A G C T T T T G C A A A C A T C T A T C A A G A G A C A G G A T C A G C A G G  
 A G G C T T T C G C A T G A G T A T T C A A C A T T T C C G T G T C G C C C T T  
 A T T C C C T T T T T T G C G G C A T T T T G C C T T C C T G T T T T T G C T C  
 A C C C A G A A A C G C T G G T G A A A G T A A A A G A T G C T G A A G A T C A  
 G T T G G G T G C G C G A G T G G G T T A C A T C G A A C T G G A T C T C A A C  
 A G C G G T A A G A T C C T T G A G A G T T T T C G C C C C G A A G A A C G C T  
 T T C C A A T G A T G A G C A C T T T T A A A G T T C T G C T A T G T G G C G C  
 G G T A T T A T C C C G T A T T G A C G C C G G G C A A G A G C A A C T C G G T  
 C G C C G C A T A C A C T A T T C T C A G A A T G A C T T G G T T G A G T A T T  
 C A C C A G T C A C A G A A A A G C A T C T T A C G G A T G G C A T G A C A G T  
 A A G A G A A T T A T G C A G T G C T G C C A T A A C C A T G A G T G A T A A C  
 A C T G C G G C C A A C T T A C T T C T G A C A A C G A T T G G A G G A C C G A  
 A G G A G C T A A C C G C T T T T T T G C A C A A C A T G G G G G A T C A T G T  
 A A C T C G C C T T G A T C G T T G G G A A C C G G A G C T G A A T G A A G C C  
 A T A C C A A A C G A C G A G C G T G A C A C C A C G A T G C C T G T A G C A A  
 T G G C A A C A A C C T T G C G T A A A C T A T T A A C T G G C G A A C T A C T  
 T A C T C T A G C T T C C C G G C A A C A G T T G A T A G A C T G G A T G G A G  
 G C G G A T A A A G T T G C A G G A C C A C T T C T G C G C T C G G C C C T T C  
 C G G C T G G C T G G T T T A T T G C T G A T A A A T C T G G A G C C G G T G A  
 G C G T G G G T C T C G C G G T A T C A T T G C A G C A C T G G G G C C A G A T  
 G G T A A G C C C T C C C G T A T C G T A G T T A T C T A C A C G A C G G G G A  
 G T C A G G C A A C T A T G G A T G A A C G A A A T A G A C A G A T C G C T G A  
 G A T A G G T G C C T C A C T G A T T A A G C A T T G G T A A C C G A T T C T A  
 G G T G C A T T G G C G C A G A A A A A A A T G C C T G A T G C G A C G C T G C  
 G C G T C T T A T A C T C C C A C A T A T G C C A G A T T C A G C A A C G G A T  
 A C G G C T T C C C C A A C T T G C C C A C T T C C A T A C G T G T C C T C C T  
 T A C C A G A A A T T T A T C C T T A A G A T C C C G A A T C G T T T A A A C T  
 C G A C T C T G G C T C T A T C G A A T C T C C G T C G T T T C G A G C T T A C  
 G C G A A C A G C C G T G G C G C T C A T T T G C T C G T C G G G C A T C G A A  
 T C T C G T C A G C T A T C G T C A G C T T A C C T T T T T G G C A ( 配列番号 1  
 )。

10

20

30

40

# 【 0 5 6 2 】

A R M - S A M - T I R の過剰発現による毒性を最小限に抑えるために、トランスフェクション時に培養物に 1 m M の N R を補充した。トランスフェクションの 4 8 時間後、細胞を回収し、1, 0 0 0 r p m での遠心分離 ( S o r v a l l S T 1 6 R 遠心分離機、T h e r m o F i s h e r ) によってペレット化し、冷 P B S ( 0 . 0 1 M リン酸緩衝生理食塩水 N a C l 0 . 1 3 8 M 、 K C l 0 . 0 0 2 7 M 、 p H 7 . 4 ) で 1 回洗浄した。細胞をプロテアーゼ阻害剤 ( c O m p l e t e ( 商標 ) プロテアーゼ阻害剤カクテル、R o c h e 製品番号 1 1 8 7 3 5 8 0 0 0 1 ) を含む P B S に再懸濁し、超音波処理により細胞溶解物を調製した ( B r a n s o n S o n i f e r 4 5 0 、出力 = 3 、 2 0 エピ

50

ソードのストローク)。溶解物を遠心分離し(12,000×g、4 で10分間)、細胞破片を除去し、上清(ARM-SAM-TIRタンパク質を含む)を-80 で保存して、後でインビトロARM-SAM-TIR NADアーゼアッセイ(下記参照)で使用した。タンパク質濃度は、ピシンコニン酸(BCA)法によって決定され、溶解物濃度を正規化するために使用された。

#### 【0563】

式I化合物のARM-SAM-TIR IC50アッセイ。

酵素アッセイは、DulbeccoのPBS緩衝液中の384ウェルポリプロピレンプレートで、20μLの最終アッセイ容量で実施した。最終濃度5μg/mLのARM-SAM-TIR溶解物を、室温で2時間にわたって1%DMSO最終アッセイ濃度でそれぞれの化合物とプレインキュベートした。基質として5μMの最終アッセイ濃度のNAD<sup>+</sup>を添加することにより反応を開始した。2時間の室温インキュベーション後、アセトニトリル中の7.5%トリクロロ酢酸の停止溶液40μLで反応を停止させた。NAD<sup>+</sup>及びADPR濃度は、API4000トリプル四重極質量分析計(AB Sciex Framingham, MA)を使用して、RapidFire高スループット質量分析システム(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)によって分析された。

#### 【0564】

結果を表2に提示する。「A」として指定された活性を有する化合物は、IC<sub>50</sub><50nMを提供した。「B」として指定された活性を有する化合物は、IC<sub>50</sub> 51~100nMを提供した。「C」として指定された活性を有する化合物は、IC<sub>50</sub> 101~500nMを提供した。「D」として指定された活性を有する化合物は、IC<sub>50</sub> 501~1000nMを提供した。「E」として指定された活性を有する化合物は、IC<sub>50</sub>>1000nMを提供した。

10

20

30

40

50

【表 14 - 1】

表 2.

化合物	SARM1 IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	SARM1 IC <sub>50</sub> (nM)
I-1-a	C	I-21	A
I-1-b	E	I-21*(ピーク 1)	C
I-2-a	E	I-21*(ピーク 2)	A
I-3-a	E	I-22	A
I-4	A	I-23	A
I-4*(ピーク 1)	A	I-23*(ピーク 1)	A
I-4*(ピーク 2)	A	I-23*(ピーク 2)	C
I-5	A	I-24	A
I-5*(ピーク 1)	A	I-24*(ピーク 1)	A
I-5*(ピーク 2)	A	I-24*(ピーク 2)	C
I-6	B	I-25	C
I-6*(ピーク 1)	B	I-25*(ピーク 1)	C
I-6*(ピーク 2)	B	I-25*(ピーク 2)	A
I-7	C	I-26	C
I-7*(ピーク 1)	C	I-26*(ピーク 1)	C
I-7*(ピーク 2)	A	I-26*(ピーク 2)	C
I-8	A	I-27	C
I-8*(ピーク 1)	A	I-27*(ピーク 1)	C
I-8*(ピーク 2)	A	I-27*(ピーク 2)	E
I-9	C	I-28	E
I-9*(ピーク 1)	C	I-28*(ピーク 1)	D
I-9*(ピーク 2)	B	I-28*(ピーク 2)	E
I-10	A	I-29	E
I-11	A	I-29*(ピーク 1)	D
I-11*(ピーク 1)	A	I-29*(ピーク 2)	E
I-11*(ピーク 2)	B	I-30	E
I-12	E	I-31	C
I-13	A	I-31*(ピーク 1)	C
I-14	A	I-31*(ピーク 2)	E
I-15	A	I-32	A
I-16	A	I-32*(ピーク 1)	B
I-16*(ピーク 1)	A	I-32*(ピーク 2)	A
I-16*(ピーク 2)	A	I-33	A
I-17	A	I-33*(ピーク 1)	B
I-18	B	I-33*(ピーク 2)	A
I-19	A	I-34	A
I-19*(ピーク 1)	A	I-34*(ピーク 1)	A
I-19*(ピーク 2)	A	I-34*(ピーク 2)	A
I-20	A	I-35	D
I-20*(ピーク 1)	A	I-36	A
I-20*(ピーク 2)	A	I-36*(ピーク 1)	A
化合物	SARM1 IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	SARM1 IC <sub>50</sub> (nM)
I-36*(ピーク 2)	A	I-55*(ピーク 1)	B
I-37	B	I-55*(ピーク 2)	B
I-37*(ピーク 1)	B	I-56	C
I-37*(ピーク 2)	B	I-79	A
I-38	D	I-58	C
I-38*(ピーク 1)	D	I-59	C
I-38*(ピーク 2)	E	I-60	D

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

I-39	C	I-60*(ピーク 1)	E
I-39*(ピーク 1)	C	I-60*(ピーク 2)	C
I-39*(ピーク 2)	C	I-61	E
I-40	C	I-61*	E
I-40*(ピーク 1)	E	I-62	D
I-40*(ピーク 2)	C	I-63	D
I-41	C	I-64	E
I-41*(ピーク 1)	C	I-65	A
I-41*(ピーク 2)	C	I-65*(ピーク 1)	A
I-42	E	I-65*(ピーク 2)	A
I-42*(ピーク 1)	E	I-66	A
I-42*(ピーク 2)	E	I-66*(ピーク 1)	A
I-43	E	I-66*(ピーク 2)	C
I-44	A	I-67	A
I-45	D	I-67*(ピーク 1)	B
I-46*(ピーク 1)	C	I-67*(ピーク 2)	A
I-46*(ピーク 2)	E	I-68	C
I-47	B	I-69*(ピーク 1)	A
I-47*(ピーク 1)	B	I-69*(ピーク 2)	A
I-47*(ピーク 2)	E	I-70	B
I-48	C	I-71*(ピーク 1)	A
I-48*(ピーク 1)	C	I-71*(ピーク 2)	A
I-48*(ピーク 2)	C	I-72*(ピーク 1)	C
I-49	B	I-72*(ピーク 2)	A
I-49*(ピーク 1)	C	I-73*(ピーク 1)	D
I-49*(ピーク 2)	B	I-73*(ピーク 2)	D
I-50	E	I-74*(ピーク 1)	E
I-51	B	I-74*(ピーク 2)	E
I-51*(ピーク 1)	B	I-75*(ピーク 1)	A
I-51*(ピーク 2)	C	I-75*(ピーク 2)	A
I-52	A	I-76*	A
I-53	B	I-77*	A
I-54	C	I-78*(ピーク 1)	C
I-54*(ピーク 1)	D	I-78*(ピーク 2)	B
I-54*(ピーク 2)	C	I-79*(ピーク 1)	A
I-55	B	I-79*(ピーク 2)	C
化合物	SARM1 IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	SARM1 IC <sub>50</sub> (nM)
I-80*(ピーク 1)	A	I-111	E
I-80*(ピーク 2)	C	I-112	C
I-81*(ピーク 1)	A	I-113*(ピーク 1)	E
I-81*(ピーク 2)	C	I-113*(ピーク 2)	C
I-82*(ピーク 1)	A	I-114	C
I-82*(ピーク 2)	A	I-115	D
I-83*(ピーク 1)	C	I-116	C
I-83*(ピーク 2)	C	I-118	C
I-84*	A	I-119*(ピーク 1)	E
I-85*	A	I-119*(ピーク 2)	C
I-86*(ピーク 1)	C		
I-86*(ピーク 2)	E		
I-87*(ピーク 1)	C		
I-87*(ピーク 2)	A		

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

I-88*	A
I-89*	A
I-90*	C
I-91*	B
I-92*(ピーク 1)	C
I-92*(ピーク 2)	C
I-93*(ピーク 1)	D
I-93*(ピーク 2)	C
I-94	C
I-95	C
I-96	C
I-97	C
I-98	A
I-99	C
I-100	A
I-101	C
I-102	B
I-103	C
I-104*(ピーク 1)	B
I-104*(ピーク 2)	E
I-105*	C
I-106*(ピーク 1)	E
I-106*(ピーク 2)	C
I-107*(ピーク 1)	C
I-107*(ピーク 2)	C

\*単一エナンチオマー

## 【0565】

## 実施例 4：軸索変性指数

本実施例は、式 I の化合物を特徴付けるために使用されるインビトロ軸索変性アッセイを示す。本アッセイは、マウス後根神経節 (DRG) ドロップ培養における軸索変性を予防するための式 I の化合物の有効性を試験するために使用された。

## 【0566】

マウス DRG ドロップ培養：マウス後根神経節ニューロン (DRG) を E12.5 C D1 マウスから切り出し (胚当たり 50 神経節)、0.02% EDTA (Gibco) を含有する 0.5% トリプシン溶液とともに 37 で 15 分間インキュベートする。次いで、細胞を穏やかなピペティングによって粉碎し、DRG 増殖培地 (2% B27 (Invitrogen)、100 ng/ml の 2.5 S NGF (Harland Bioproducts)、1 mM の 5 - フルオロ - 2' デオキシウリジン (Sigma)、ペニシリン、及びストレプトマイシンを含有する Neurobasal 培地 (Gibco)) で 3 回洗浄する。細胞は、DRG 増殖培地に懸濁させる。DRG ドロップ培養物は、ポリ-D-リジン (0.1 mg/ml、Sigma) 及びラミニン (3 mg/ml、Invitrogen) でコーティングされた 96 ウェル組織培養プレートの各ウェルの中央に 5000 細胞/ウェルをスポットすることによって作製される。細胞を加湿した組織培養インキュベーター (5% CO<sub>2</sub>) で 15 分間プレートに付着後、DRG 増殖培地を穏やかに添加した (100 ml ウェル)。

## 【0567】

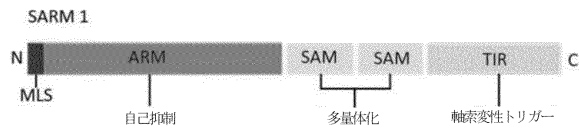
軸索変性アッセイ：軸索変性は、メス刃を使用した手動の軸索切断、又は化学毒性刺激のいずれかによって刺激される。適切な実験期間の後、DRG 培養物を 1% PFA + スクロースで固定し、イメージング前に冷蔵庫に保管する。Phoenix 自動共焦点顕微鏡 (PerkinElmer) の 20 倍水浸レンズを使用して DRG 軸索及び細胞体の明視野画像が収集され、軸索の定量化が社内開発したスクリプト (Acapella、Perk



i n E l m e r ) を使用して実施される。

【図面】

【図 1】



【配列表】

0007349046000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

## 早期審査対象出願

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

## (72)発明者 ブリアリー, アンドリュー サイモン

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

## (72)発明者 デブラジ, ラジェシュ

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

## (72)発明者 ヒューズ, ロバート オーウェン

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

## (72)発明者 ジャーゲス - パイク, リチャード アンドリュー

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

## (72)発明者 パロット, シェリー アン

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

審査官 土橋 敬介

## (56)参考文献 国際公開第 2 0 2 0 / 1 5 8 7 6 2 (WO, A 1)

特表 2 0 2 1 - 5 0 6 9 7 9 (JP, A)

国際公開第 2 0 2 2 / 0 3 1 7 3 6 (WO, A 1)

特表 2 0 2 1 - 5 2 8 4 8 8 (JP, A)

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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