

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7638868号

(P7638868)

(45)発行日 令和7年3月4日(2025.3.4)

(24)登録日 令和7年2月21日(2025.2.21)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/56 (2006.01)

C 0 7 D 239/56

C S P

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/12

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

請求項の数 28 (全209頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-527887(P2021-527887)

(86)(22)出願日 令和1年11月19日(2019.11.19)

(65)公表番号 特表2022-507805(P2022-507805
A)

(43)公表日 令和4年1月18日(2022.1.18)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/081799

(87)国際公開番号 WO2020/104456

(87)国際公開日 令和2年5月28日(2020.5.28)

審査請求日 令和4年11月14日(2022.11.14)

(31)優先権主張番号 62/769,959

(32)優先日 平成30年11月20日(2018.11.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 521214779

ティエエッセ ファルマ ソチエタ レス

ボンサピリタ リミタータ

イタリア国, 0 6 1 2 1 ペルージャ,

コルソ バンヌッチ, 4 7

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

最終頁に続く

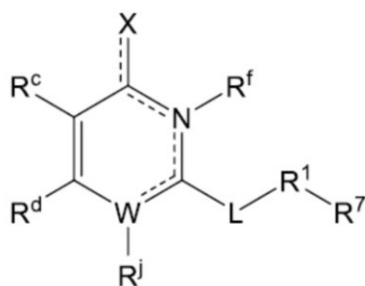
(54)【発明の名称】 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸セミアルデヒドデカルボキシラーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I I)で表される化合物であって、

【化1】



(式中、

Xが、OまたはOR^hであり、

Wが、Nであり、

Lが、-SCH₂-であり、

R¹が、不在、C₆-C₁₀アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み、前記C₆-C₁₀アリーレン、前記ヘテロアリーレンが、1～2つ

の R^e で任意に置換され、

R^6 が各々独立して、各出現時に、H または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^7 が A であり、

A が、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾール、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ チアジアゾロール、または $-(C(R^6)_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールであり、

R^c が、H、ハロゲン、または $-CN$ であり、

R^d が、 CF_3 、 CR^fF_2 、 $-(C(R^6)_2)_t C_6 - C_{10}$ アリール、または $-(C(R^6)_2)_t - 5$ 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、

R^e が各々独立して、各出現時に、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

R^f が H であり、

R^h が H であり、

R^j が不在であり、

R^z が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

r が、0、1、または 2 であり、

t が、1 または 2 であり、

【化 2】

==

が、単結合または二重結合を表す)

化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【請求項 2】

R^c が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^c が $-CN$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^d が $-CF_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^d が $-CR^fF_2$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^d が、 $-(C(R^6)_2)_t C_6 - C_{10}$ アリール、または $-(C(R^6)_2)_t - 5$ 員もしくは 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^d が $-CH_2 - C_6 - C_{10}$ アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が $C_6 - C_{10}$ アリーレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 がヘテロアリーレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が $C_6 - C_{10}$ アリーレンであり、 R^7 が A であり、A が $-(CH_2)_r$ テトラゾールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 がヘテロアリーレンであり、 R^7 が A であり、A が $-(CH_2)_r$ テトラゾールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 が不在であり、 R^7 が A であり、A が $-(CH_2)_r$ テトラゾールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変

異性体：

【表 1】

化合物番号	構造
I-26	
I-29	
I-32	
I-34	
I-40	
I-41	

10

20

30

および

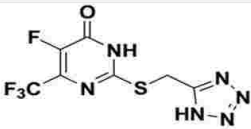
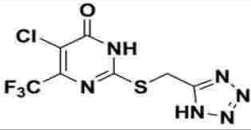
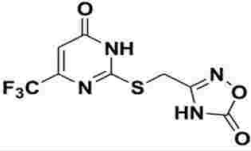
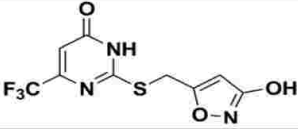
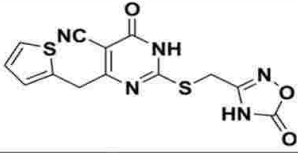
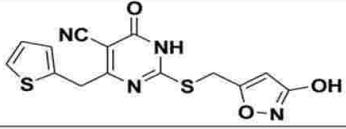
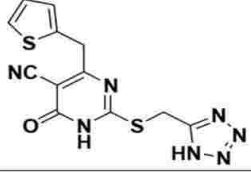
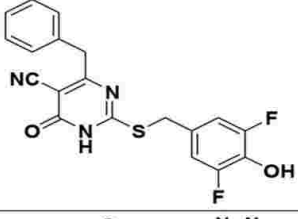
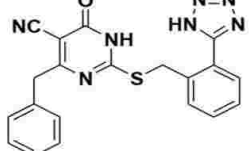
40

【請求項 1 4】

以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体：

50

【表 2】

	
	
	
	
	
	
	
	および
	

10

20

30

40

【請求項 15】

請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも 1 つと、場合により 1 つ以上のさらなる治療薬を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

α-アミノ-β-カルボキシムコン酸-ε-セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) を阻害することによって疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、請求項 15 に記載の医薬組成物であって、前記疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に投与される、医薬組成物。

50

【請求項 17】

前記疾患または障害が、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記疾患または障害が、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、脳腱黄色腫症（CTX）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞（PNAC）、細菌異常増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝臓移植関連移植片対宿主病、生体ドナー移植肝臓再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝臓疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、およびアルファ 1-抗トリプシン欠乏症から選択される慢性肝臓疾患である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 19】

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための医薬組成物であって、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、NAD⁺レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に投与される、医薬組成物。

【請求項 20】

20

前記疾患または障害が、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記疾患または障害が、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、脳腱黄色腫症（CTX）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞（PNAC）、細菌異常増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝臓移植関連移植片対宿主病、生体ドナー移植肝臓再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝臓疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、およびアルファ 1-抗トリプシン欠乏症から選択される慢性肝臓疾患である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 22】

ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療するための請求項 15 に記載の医薬組成物であって、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に投与される、医薬組成物。

【請求項 23】

前記ミトコンドリア機能不全に関連する障害が、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患であり、場合により、前記一般的な代謝障害が、肥満または 2 型糖尿病である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 24】

前記代謝障害が、2 型糖尿病、肥満、高血糖症、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、腎臓疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能不全、皮膚症、消化不良、低血糖症、がん、または浮腫であり；前記神経変性障害が、光受容体変性症、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはハンチントン病であり；前記慢性炎症性疾患が、セリアック病、血管炎、狼瘡、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、過敏性腸疾

50

患、アテローム性動脈硬化症、関節炎、または乾癬であり；前記腎臓障害が、急性腎臓損傷（AKI）または慢性腎臓疾患（CKD）であり；加齢性障害が、がん、認知症、心臓血管疾患、高血圧症、真性糖尿病（1型または2型）、関節炎、白内障、アルツハイマー病、黄斑変性症、および骨粗しょう症である、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記慢性炎症性疾患が、肝臓および／または腎臓に関連する、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項26】

α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）を阻害することによって疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための医薬を製造するための、請求項1～14のいずれか1項に化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項27】

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための医薬を製造するための、請求項1～14のいずれか1項に化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項28】

ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療するための医薬を製造するための、請求項1～14のいずれか1項に化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）の活性を調節することができる化合物に関する。本開示の化合物は、NAD⁺生合成欠損に関連する疾患および障害、例えば、代謝障害、神経変性疾患、慢性炎症性疾患、腎臓疾患、および加齢に関連する疾患を予防および／または治療するための方法で使用され得る。

【背景技術】

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年11月20日に提出された米国仮出願第62/769,959号の利益を主張し、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

ACMSDは、トリプトファン代謝に重要な酵素であり、トリプトファンからのNAD⁺生合成を制御する。ACMSDは、ピコリン酸（PA）、キノリン酸（QA）、およびNAD⁺ホメオスタシスに関与する亜鉛依存性アミドヒドロラーゼである。ACMSDは、トリプトファンからのNAD⁺生合成経路の分岐点に位置し、アミノ酸の最終的な運命、すなわち、PAへの変換、クエン酸回路による完全酸化、またはQA合成によるNAD⁺への変換を決定する。

【0004】

ACMSDは、ヒトの肝臓、腎臓、および脳組織から精製されている。ACMSD遺伝子転写の差次的スプライシングに由来する2つのアイソフォームACMSD1およびACMSD2が存在するが、ACMSD1のみ酵素活性を備えている。ACMSD1はACMS（ α -アミノ- ω -カルボキシムコン酸セミアルデヒド）をアセチル-CoA経路に誘導し、ACMSD1が阻害されると、ACMSはキノリン酸（QA）に非酵素的に変換されて、NAD⁺の形成および細胞内NAD⁺レベルの増加をもたらす。

【0005】

NAD⁺レベルの増加は、神経変性から保護し、マウスの筋肉機能および酸化的代謝を改善し、ミミズの寿命を延ばすことが示されている。一方で、NAD⁺レベルの低下は、2型糖尿病（T2D）、脂質異常症（コレステロールおよびTAGの上昇）、ミトコンド

10

20

30

40

50

リア病、好中球減少症、がん、腎臓障害を含む一連の病態生理学的状態に関連している。

【0006】

したがって、ACMSDの阻害は、 NAD^+ レベルを増加させ、かつ NAD^+ 生合成欠損に関連する疾患の病態生理学を修正するための新規のアプローチを表している。

【発明の概要】

【0007】

本開示の実施形態の目的は、 NAD^+ 生合成欠損に関連する疾患および障害、例えば、代謝障害、神経変性疾患、慢性炎症性疾患、腎臓疾患、および加齢に関連する疾患の予防および／または治療に有用な α -アミノ- β -カルボキシムコン酸セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）の活性を調節することができる一連の新規化合物を提供することである。

【0008】

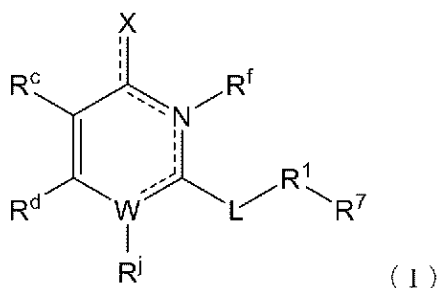
本明細書で定義される式（I）または（II）の化合物は、ACMSDが関与する疾患または障害の治療に使用され得る。本開示は、 NAD^+ 生合成の異常に関連する疾患または障害を治療する方法であって、その疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、ACMSD阻害によって細胞内 NAD^+ を増加させる1つ以上の化合物の治療有効量を、サーチュイン（SIRT）およびSIRTの下流標的、例えば、PGC-1 α 、FoxO1、およびスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）を活性化するのに十分な量で投与することを含む、方法を特色とする。本開示の方法は、ACMSDを阻害することによる NAD^+ 依存性疾患の治療に使用され得る。ACMSDの阻害は、代謝障害、神経変性疾患、慢性炎症性疾患、腎臓疾患、加齢に関連する疾患、および他のACMSD依存性疾患、または NAD^+ 合成欠損を特徴とする疾患の予防および治療への新規のアプローチを提供し得る。

【0009】

本開示は、式（I）で表される化合物であって、

【0010】

【化1】



【0011】

式中、

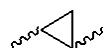
Xが、H、S、 SR^2 、 NR^2 、 NR^2R^2 、O、OH、 OR^h 、F、Br、またはClであり、

Wが、NまたはCであり、

(i) WがNである場合、Lが、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{CH}=\text{CH}(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p-$ 、

【0012】

【化2】



【0013】

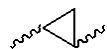
、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{Y}^1(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{Y}^1(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ -シクロプロピル-、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{Y}^1\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m$

$\text{NR}^3\text{C} = (\text{O}) (\text{C}(\text{R}^5)_2)_p -$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m$ フェニル $(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m$ ピリジニル $(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、または $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m$ チオフェニル $(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ であり、

(i i) WがCである場合、Lが、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{CH}=\text{CH}(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_o$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{Y}^1(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、

【0014】

【化3】



【0015】

、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{Y}^1\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{C} = (\text{O}) (\text{CH}_2)_p$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{C} = (\text{O}) \text{O} (\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{C} = (\text{O}) \text{NR}^3 (\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m\text{NR}^3\text{C} = (\text{O}) (\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m$ フェニル $(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m$ ピリジニル $(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ 、または $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m$ チオフェニル $(\text{C}(\text{R}^5)_2)_p$ であり、

Y^1 が、O、 NR^4 、または $\text{S}(\text{O})_q$ であり、

Y^2 が各々独立して、O、NH、またはSであり、

R^1 が、不在または C_6-C_{10} アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、当該ヘテロアリーレンが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含み、当該 C_6-C_{10} アリーレンまたは当該ヘテロアリーレンが、1～2つの R^e で任意に置換され、

R^2 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^2 が、H、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_7 シクロアルキルであるか、または R^2 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～3個の追加のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R^3 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^4 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^5 が各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^6 が各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^7 が、H、A、B、またはCであり、

Aが、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{CO}_2\text{R}^x$ 、 $-\text{Y}^2(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{CO}_2\text{R}^x$ 、 $-(\text{CH}_2)_r$ テトラゾール、 $-(\text{CH}_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(\text{CH}_2)_r$ テトラゾロン、 $-(\text{CH}_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(\text{CH}_2)_r$ イソオキサゾール-3-オール、 $-(\text{CH}_2)_r\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OR}^x$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$ 、または $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$ アルキルであり、 $-(\text{CH}_2)_r$ テトラゾール、 $-(\text{CH}_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(\text{CH}_2)_r$ テトラゾロン、 $-(\text{CH}_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(\text{CH}_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールが、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換され、

Bが、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{OC}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{OC}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{Y}^2(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{Y}^2(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{CO}_2\text{R}^i$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{NH}_2\text{CO}_2\text{R}^x$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{P}(\text{O})(\text{OR}^x)_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{P}(\text{O})(\text{OR}^x)_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^x$ 、または $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^x$ であり、

Cが、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r\text{S}-\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール、 $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_r$ ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキル、 $-O(C(R^6)_2)_rOH$ 、 $-OR^y$ 、 $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHCN$ 、 $-CH=CHCO_2R^x$ 、または $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHS(O)_2C_1-C_4$ アルキルであり、当該アリールおよび当該ヘテロアリールが、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1~3つの置換基で置換され、当該ヘテロシクロアルキルが、1~2つの=Oまたは=Sで置換され、

R^c が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、または $-CO_2R^x$ であり、

R^d が、メチル、 CF_3 、 CR^fF_2 、 $-(C(R^6)_2)_tC_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員シクロアルキル、任意に置換された C_6-C_{10} アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、

R^e が各々独立して、各出現時に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

R^f が、不在、H、またはメチルであり、

R^g が、H、 C_1-C_6 アルキル、OH、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ アルキル)、または $S(O)_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^g が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、N、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環、 C_6-C_{10} アリール、またはN、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロアリールであり、当該アルキルが、ハロゲンおよびOHから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクロアルキル、当該アリール、および当該ヘテロアリールが、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^h が、H、 C_1-C_4 アルキル、またはN、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む3~7員ヘテロシクロアルキル環であり、当該アルキルが、各々 NH_2 、 C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_1-C_4 ジアルキルアミノ、および $C(O)NH_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、当該ヘテロシクロアルキルが、各々 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^i が、 $(i)-(CH_2)_sOC(O)C_1-C_6$ アルキル(当該アルキルが1つ以上の NH_2 で置換される)、 $(ii)(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OH$ 、または (iii) 各々OH、およびO、N、またはSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^j が、不在、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-CN$ であり、

R^x が各々独立して、各出現時に、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_6-C_{10} アリールであり、

R^y および R^z が各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

m、p、q、r、およびtが各々独立して、0、1、または2であり、

nが、0、1、2、または3であり、

sが、1または2であり、

oが、0、1、2、3、または4であり、

【0016】

【化4】

【0017】

10

20

30

40

50

が、単結合または二重結合を表すが、

但し、

XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-SCH₂-であり、かつR¹がフェニレンまたはピリジンである場合、R⁷が-COOHではなく、

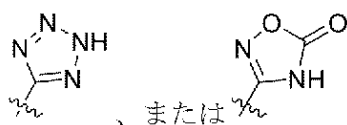
XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-SCH₂-であり、R¹がフェニレンまたはピリジンであり、かつR⁷がテトラゾールである場合、R^cがHではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-S-C(R⁵)₂または-SCH₂CH₂-であり、かつR¹が不在である場合、R⁷がCOOHまたはテトラゾールではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、R^dが、メチル、任意に置換された5～10員アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、Lが-SCH₂-または-OCH₂-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R⁷が、-COOH、-CH₂COOH、

【0018】

【化5】



【0019】

ではなく、

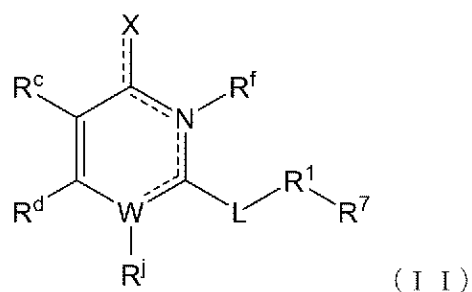
XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、Lが、-NHCH₂-、-CH₂NH-、または-NH-C(O)-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R^dがフェニルではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を提供する。

【0020】

本開示は、式(I I)で表される化合物であって、

【0021】

【化6】



【0022】

式中、

Xが、H、S、SR²、NR²、NR²R²′、O、OH、OR^h、F、Br、またはClであり、

Wが、NまたはCであり、

(i) WがNである場合、Lが、-(C(R⁵)₂)_mCH=CH(C(R⁵)₂)_p-、

【0023】

10

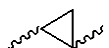
20

30

40

50

【化7】



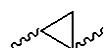
【0024】

、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p -$ シクロプロピル、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m NR^3 C=O (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p -$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフエニル $(C(R^5)_2)_p -$ であり、

(i) WがCである場合、Lが、 $-(C(R^5)_2)_m CH=CH (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_o -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p -$ 、

【0025】

【化8】



【0026】

、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=O (CH_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=O O (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=O NR^3 (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m NR^3 C=O (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p -$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフエニル $(C(R^5)_2)_p -$ であり、

Y^1 が、O、 NR^4 、または $S(O)_q$ であり、

Y^2 が各々独立して、O、NH、またはSであり、

R^1 が、不在、 C_6-C_{10} アリーレン、ヘテロアリーレン、または C_3-C_8 シクロアルキレンであり、当該ヘテロアリーレンが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含み、当該 C_6-C_{10} アリーレン、当該ヘテロアリーレン、および当該 C_3-C_8 シクロアルキレンが、1～2つの R^e で任意に置換され、

R^2 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^2 が、H、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_7 シクロアルキルであるか、または R^2 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個の追加のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R^3 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^4 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^5 が各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^6 が各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^7 が、H、A、B、またはCであり、

Aが、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾール、 $-(C(R^6)_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(C(R^6)_2)_r$ イソオキサゾール-3-オール、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)(OH)OR^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHCN$ 、または $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾール、 $-(C(R^6)_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(C(R^6)_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールが、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換され、

Bが、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-O (C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r C(O)NR^g R^g$ 、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O)NR^g R^g$ 、 $-$

10

20

30

40

50

$(C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O) NHS(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^i$ 、 $-(C(R^6)_2)_r NH_2 CO_2 R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ 、または $-O(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ であり、
 C が、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_s OH$ 、ハロゲン、 $-(C(R^6)_2)_r C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r S-C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-O(C(R^6)_2)_r OH$ 、 $-OR^y$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHCN$ 、 $-CH=CHCO_2 R^x$ 、または $-(C(R^6)_2)_r C(O) NHS(O)_2 C_1-C_4$ アルキルであり、当該アリールおよび当該ヘテロアリールが、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、および OH から独立して選択される1~3つの置換基で置換され、当該ヘテロシクロアルキルが、1~2つの $=O$ または $=S$ で置換され、

10

R^c が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、または $-CO_2 R^x$ であり、

R^d が、メチル、 CF_3 、 $CR^f F_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_t C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員シクロアルキル、任意に置換された C_6-C_{10} アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、

20

R^e が各々独立して、各出現時に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

R^f が、不在、 H 、またはメチルであり、

R^g が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 OH 、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ アルキル)、または $S(O)_2 N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^g が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 N 、 O 、および S から選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環、 C_6-C_{10} アリール、または N 、 O 、および S から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロアリールであり、当該アルキルが、ハロゲンおよび $-OH$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクロアルキル、当該アリール、および当該ヘテロアリールが、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、および $-OH$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

30

R^h が、 H 、 C_1-C_4 アルキル、または N 、 O 、および S から選択される1~3個のヘテロ原子を含む3~7員ヘテロシクロアルキル環であり、当該アルキルが、各々 NH_2 、 C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_1-C_4 ジアルキルアミノ、および $C(O)NH_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、当該ヘテロシクロアルキルが、各々 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

40

R^i が、(i) $-(CH_2)_s OC(O)C_1-C_6$ アルキル(当該アルキルが1つ以上の NH_2 で置換される)、(ii) $(CH_2CH_2O)_n CH_2CH_2OH$ 、または(iii) 各々 OH 、および O 、 N 、または S から選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^j が、不在、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または $-CN$ であり、

R^x が各々独立して、各出現時に、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_6-C_{10} アリールであり、

R^y および R^z が各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

50

m、p、q、r、およびtが各々独立して、0、1、または2であり、
 nが、0、1、2、または3であり、
 sが、1または2であり、
 oが、0、1、2、3、または4であり、

【0027】

【化9】

【0028】

が、単結合または二重結合を表すが、

但し、

XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-SCH₂-であり、かつR¹がフェニレンまたはピリジンである場合、R⁷が-COOHではなく、

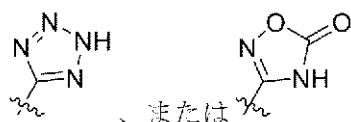
XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-SCH₂-であり、R¹がフェニレンまたはピリジンであり、かつR⁷がテトラゾールである場合、R^cがHではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-S-C(R⁵)₂または-SCH₂CH₂-であり、かつR¹が不在である場合、R⁷がCOOHまたはテトラゾールではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、R^dが、メチル、任意に置換された5～10員アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、Lが-SCH₂-または-OCH₂-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R⁷が、-COOH、-CH₂COOH、

【0029】

【化10】



【0030】

ではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、Lが、-NHCH₂-、-CH₂NH-、または-NH-C(O)-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R^dがフェニルではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を提供する。

【0031】

本開示の別の態様は、式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つと、を含む、薬学的組成物を提供する。

【0032】

本開示の別の態様は、薬剤として使用するための式(I)または(II)の化合物を提供する。本開示の別の態様は、薬剤として使用するための式(I)または(II)の化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0033】

本開示の別の態様は、α-アミノ-β-カルボキシムコン酸-ε-セミアルデヒドデカルボキシラーゼ(ACMSD)の阻害によって疾患または障害を治療する方法であって、その疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式(I)または(II)の1つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。本

10

20

30

40

50

開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害を予防する方法であって、その疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害のリスクを低下させる方法であって、その疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。

【0034】

本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する方法であって、 NAD^+ レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害を予防する方法であって、 NAD^+ レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害のリスクを低下させる方法であって、 NAD^+ レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。

【0035】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を予防する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害のリスクを低下させる方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。

【0036】

本開示の別の態様は、酸化的代謝を促進する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。

【0037】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害による疾患または障害の治療に使用するための式 (I) または (II) の化合物を提供する。本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害による疾患または障害の予防に使用するための式 (I) または (II) の化合物を提供する。本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害による疾患または障害のリスクの減少に使用するための式 (I) または (II) の化合物を提供する。

【0038】

本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低

10

20

30

40

50

下に関連する疾患または障害の治療に使用するための式 (I) または (II) の化合物を提供する。本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害の予防に使用するための式 (I) または (II) の化合物を提供する。本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害のリスクの低下に使用するための式 (I) または (II) の化合物を提供する。

【0039】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害の治療に使用するための細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の化合物を提供する。本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害の予防に使用するための細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の化合物を提供する。本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害のリスクの低下に使用するための細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の化合物を提供する。

10

【0040】

本開示の別の態様は、酸化的代謝の促進に使用するための細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の化合物を提供する。

【0041】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害を治療するための式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害を予防するための式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害のリスクを低下させるための式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。

20

【0042】

本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害を治療するための式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害を予防するための式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害のリスクを低下させるための式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。

30

【0043】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療するための細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を予防するための細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害のリスクを低下させるための細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。

40

【0044】

本開示の別の態様は、酸化的代謝を促進するための細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。

【0045】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害を治療するための薬剤の製

50

造における式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害を予防するための薬剤の製造における式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害のリスクを低下させるための薬剤の製造における式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。

【0046】

本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) レベルの低下に関連する疾患または障害を治療するための薬剤の製造における式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) レベルの低下に関連する疾患または障害を予防するための薬剤の製造における式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) レベルの低下に関連する疾患または障害のリスクを低下させるための薬剤の製造における式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。

【0047】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療するための薬剤の製造における細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) を増加させる式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を予防するための薬剤の製造における細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) を増加させる式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害のリスクを低下させるための薬剤の製造における細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) を増加させる式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。

【0048】

本開示の別の態様は、酸化的代謝を促進するための薬剤の製造における細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) を増加させる式 (I) または (II) の化合物の使用を提供する。

【0049】

ある特定の態様では、本開示の化合物は、単独で、または他の ACMSD 調節化合物を含む他の化合物もしくは他の治療薬と組み合わせて投与され得る。

【0050】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書では、別途文脈が明確に指示しない限り、単数形は複数形も含み得る。本明細書に記載される方法および材料と同様のまたは同等の方法および材料が本開示の実施または試験に使用され得るが、好適な方法および材料が以下に記載される。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照により組み込まれる。本明細書で引用される参考文献は、特許請求される本開示の先行技術であるとは認められない。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が優先される。加えて、材料、方法、および実施例は、例証にすぎず、限定することを意図するものではない。

【0051】

本開示の他の特徴および利点は、以下の発明を実施するための形態および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0052】

本明細書で引用されるいずれの特許または特許出願も含む全ての参考文献は、参照により本明細書に組み込まれる。いずれかの参照が先行技術を構成することは認められない。さらに、先行技術のいずれかが当該技術分野における周知の一般知識の一部を構成するこ

10

20

30

40

50

とは認められない。

【0053】

本開示を通して使用される場合、以下の用語は、別途指示されない限り、以下の意味を有すると理解されるべきである。用語を欠く場合、当業者に知られている従来の用語が優先される。

【0054】

本明細書で使用される場合、「含む (including)」、「含む (containing)」、および「含む (comprising)」という用語は、それらのオープンで非限定的な意味で使用される。本明細書の発明を実施するための形態および特許請求の範囲を通して、「含む (comprise)」および「含む (contain)」という単語、ならびにそれらの単語の変形、例えば、「含む (comprising)」および「含む (comprises)」は、「含むが、これらに限定されない」を意味し、他の部分、添加物、成分、整数、またはステップを除外しない。本明細書の発明を実施するための形態および特許請求の範囲全体を通して、別途文脈が必要としない限り、単数形は複数形を包含する。具体的には、不定冠詞が使用される場合、別途文脈が必要としない限り、本明細書は複数のみならず単数も企図していると理解されるべきである。

【0055】

本開示で使用される冠詞「a」および「an」は、1つまたは1つより多く（すなわち、少なくとも1つ）の冠詞の文法的対象を指し得る。一例として、「要素 (an element)」は、1つの要素または1つより多くの要素を意味し得る。

【0056】

本開示で使用される「および／または」という用語は、別途指示されない限り、「および」または「または」のいずれかを意味し得る。

【0057】

より簡潔な説明を提供するために、本明細書に提供される量的表現のうちのいくつかは、「約」という用語で修飾されていない。「約」という用語が明示的に使用されているかにかかわらず、本明細書に提供される全ての量は、実際の所与の値を指すよう意図されており、かかる所与の値に対する実験条件および／または測定条件による同等値および近似値を含む、当該技術分野における通常の技術に基づいて合理的に推論されるであろうかかる所与の値の近似値を指すようにも意図されていることが理解される。収率がパーセンテージで示される場合は常に、かかる収率は、特定の化学量論的条件下で得られる可能性のある同じ実体の最大量に対してその収率が与えられる実体の質量を指す。パーセンテージで示される濃度は、別途そうではないと指示されない限り、質量比を指す。

【0058】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、飽和、直鎖状、または分岐状炭化水素鎖を指す。炭化水素鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、二級ブチル、三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、三級ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含む、好ましくは1～8個の炭素原子 (C_{1-8} -アルキル)、より好ましくは1～6個の炭素原子 (C_{1-6} -アルキル)、具体的には1～4個の炭素原子 (C_{1-4} -アルキル)を含む。好ましい実施形態では、「アルキル」は、 C_{1-4} -アルキル基を表し、これには、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、二級ブチル、および三級ブチルが含まれ得る。これに対応して、「アルキレン」という用語は、対応するビラジカル（-アルキル-）を意味する。

【0059】

本明細書で使用される「シクロアルキル」または「炭素環」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む、好ましくは3～10個の炭素原子 (C_{3-10} -シクロアルキルまたは C_{3-10} -炭素環)、例えば、3～8個の炭素原子 (C_{3-8} -シクロアルキルまたは C_{3-8} -炭素環)、好ましくは3～6個の炭素原子 (C_{3-6} -シクロアルキルまたは C_{3-6} -炭素環)を指す。

－10－炭素環）を含む、環式アルキル基を指す。さらに、本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、例えば、ビシクロ〔2．2．2〕オクチル、ビシクロ〔2．2．1〕ヘプタニル、デカリニル、およびアダマンチルなどの多環式基も含み得る。これに対応して、「シクロアルキレン」という用語は、対応するビラジカル（－シクロアルキル－）を意味する。アルキル基およびシクロアルキル基は、1～4つの置換基で任意に置換され得る。アルキル基の置換基の例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、カルボシクリル、ヒドロキシル、カルバモイル、オキソ、および－CNが挙げられるが、これらに限定されない。

【0060】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、ジエン、トリエン、およびポリエンを含む、1つ以上の二重結合を含む直鎖状もしくは分岐状炭化水素鎖または環状炭化水素を指す。典型的には、アルケニル基は、少なくとも1つの二重結合を含む、2～8個の炭素原子（ C_{2-8} －アルケニル）、例えば、2～6個の炭素原子（ C_{2-6} －アルケニル）、具体的には2～4個の炭素原子（ C_{2-4} －アルケニル）を含む。アルケニル基の例には、エテニル、1－または2－プロペニル、1－、2－、または3－ブテニル、または1，3－ブトジエニル、1－、2－、3－、4－、または5－ヘキセニル、または1，3－ヘキサジエニル、または1，3，5－ヘキサトリエニル、1－、2－、3－、4－、5－、6－、または7－オクテニル、または1，3－オクタジエニル、または1，3，5－オクタトリエニル、または1，3，5，7－オクタテトラエニル、またはシクロヘキセンが挙げられる。これに対応して、「アルケニレン」という用語は、対応するビラジカル（－アルケニル－）を意味する。アルケニル基は、1～4つの置換基で任意に置換され得る。アルケニル基の置換基の例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、カルボシクリル、ヒドロキシル、カルバモイル、オキソ、および－CNが挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、ジイン、トリイン、およびポリインを含む、1つ以上の三重結合を含む直鎖状または分岐状炭化水素鎖を指す。典型的には、アルキニル基は、少なくとも1つの三重結合を含む、2～8個の炭素原子（ C_{2-8} －アルキニル）、例えば、2～6個の炭素原子（ C_{2-6} －アルキニル）、具体的には2～4個の炭素原子（ C_{2-4} －アルキニル）を含む。好ましいアルキニル基の例には、エチニル、1－または2－プロピニル、1－、2－、または3－ブチニル、または1，3－ブチジニル、1－、2－、3－、4－、または5－ヘキシニル、または1，3－ヘキサジイニル、または1，3，5－ヘキサトリイニル、1－、2－、3－、4－、5－、6－、または7－オクチニル、または1，3－オクトジイニル、または1，3，5－オクトトリイニル、または1，3，5，7－オクトテトライニルが挙げられる。これに対応して、「アルキニレン」という用語は、対応するビラジカル（－アルキニル－）を意味する。アルキニル基は、1～4つの置換基で任意に置換され得る。アルキニル基の置換基の例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、カルボシクリル、ヒドロキシル、カルバモイル、オキソ、および－CNが挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

本明細書で使用される「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブromo、またはヨードを指す。したがって、トリハロメチル基は、例えば、トリフルオロメチル基またはトリクロロメチル基を表す。好ましくは、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フルオロまたはクロロを指す。

【0063】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義される、1つ以上のハロゲンで1回以上置換されるアルキル基を指す。ハロアルキル基の例には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリクロロメチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0064】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、「アルキル－O－」基を指し、ここで、アルキルは、上で定義された通りである。

【0065】

本明細書で使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、アルキル基（上で定義されたもの）を指し、このアルキル基は、ヒドロキシで1回以上置換される。ヒドロキシアルキル基の例には、 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、および $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-$ が挙げられる。

【0066】

本明細書で使用される「オキシ」という用語は、「－O－」基を指す。

【0067】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、「＝O」基を指す。

【0068】

本明細書で使用される「アミン」という用語は、一級アミン（ $\text{R}-\text{NH}_2$ 、RはHではない）、二級アミン（ $(\text{R})_2-\text{NH}$ 、 $(\text{R})_2$ はHではない）、および三級アミン（ $(\text{R})_3-\text{N}$ 、RはHではない）を指す。置換アミンは、水素原子のうちの少なくとも1つが置換基に置き換えられているアミンを意味するよう意図されている。

【0069】

本明細書で使用される「カルバモイル」という用語は、「 $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})-$ 」基を指す。

【0070】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、別途指示されない限り、水素原子の除去によって芳香族炭化水素から得られる炭素環式芳香環系を含む。アリールは、二環式環系、三環式環系、および多環式環系をさらに含む。好ましいアリール部分の例には、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、フルオレニル、ビフェニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、ペンタレニル、アズレニル、およびビフェニレニルが挙げられる。好ましい「アリール」は、別途明記されない限り、フェニル、ナフチル、またはインダニル、特にフェニルである。使用されるいずれのアリールも任意に置換され得る。これに対応して、「アリーレン」という用語は、対応するビラジカル（－アリール－）を意味する。アリール基は、1～4つの置換基で任意に置換され得る。アリール基の置換基の例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、カルボシクリル、ヒドロキシルおよびC Nが挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、O、S、およびNから選択される1つ以上のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1～3個のヘテロ原子を含む芳香族基を指す。ヘテロアリールは、二環式基、三環式基、および多環式基をさらに含み、それらの基の少なくとも1つの環が芳香族であり、それらの環のうちの少なくとも1つがO、S、およびNから選択されるヘテロ原子を含む。ヘテロアリールは、1つ以上のオキソ部分で置換された環系も含む。好ましいヘテロアリール部分の例には、N-ヒドロキシテトラゾリル、N-ヒドロキシトリアゾリル、N-ヒドロキシイミダゾリル、フラニル、トリアゾリル、ピラニル、チアジアジニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル、キサンテニル、イソインダニル、アクリジニル、ベンズイソキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、フテリジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イミダゾリル、チアゾリル、カルバゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、トリアジニル、イソインドリル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキ

10

20

30

40

50

サゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾフリル、フロピリジニル、ピロロピリミジニル、アザインドリル、ピラゾリニル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オン、およびピラゾリジニルが挙げられる。部分的に水素化された誘導体の非限定的な例は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、1, 4-ジヒドロナフチル、および1-オクタリンである。これに対応して、「ヘテロアリーレン」という用語は、対応するピラジカル（-ヘテロアリール-）を意味する。ヘテロアリール基は、1～4つの置換基で任意に置換され得る。ヘテロアリール基の置換基の例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、カルボシクリル、ヒドロキシルおよび-CNが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0072】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、O、S、およびNから選択される1つ以上のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1～3個のヘテロ原子を含む環式非芳香族基を指す。ヘテロシクリルは、二環式、三環式、および多環式非芳香族基をさらに含み、それらの環のうちの少なくとも1つがO、S、およびNから選択されるヘテロ原子を含む。ヘテロシクリルは、1つ以上のオキソ部分で置換された環系も含む。複素環式基の例は、オキセタン、ピロリジニル、ピロリル、3H-ピロリル、オキサニル、フラニル、チオラニル、チオフェニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、3H-ピラゾリル、1, 2-オキサゾリル、1, 3-オキサゾリル、1, 2-チアゾリル、1, 3-チアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、オキサニル、2-H-ピラニル、4-H-ピラニル、チアニル、2-H-チオピラニル、ピリダジニル、1, 2-ジアジナニル、ピリミジニル、1, 3-ジアジナニル、ピラジニル、ピペラジニル、1, 4-ジオキシニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジアジナニル、1, 4-オキサジニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、1, 4-オキサチアニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、クロマイル、イソクロマイル、4H-クロメニル、1H-イソクロメニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリジニル、1H-ピロリジニル、4H-キノリジニル、およびアザー8-ビシクロ[3.2.1]オクタンである。これに対応して、「ヘテロシクリレン」という用語は、対応するピラジカル（-ヘテロシクリル-）を意味する。ヘテロシクリル基は、1～4つの置換基で任意に置換され得る。ヘテロシクリル基の置換基の例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、カルボシクリル、ヒドロキシルおよび-CNが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0073】

本明細書で使用される「N-複素環式環」という用語は、少なくとも1つの窒素原子を有し、かつ窒素原子を介して結合している、上で定義されるヘテロシクリルまたはヘテロアリールを指す。かかるN-複素環式環の例は、ピロリジニル、ピロリル、3H-ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、3H-ピラゾリル、1, 2-オキサゾリル、1, 2-チアゾリル、1, 3-チアゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピペラジニル、モルフォリノ、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラジニル、テトラゾリルなどである。

40

【0074】

本明細書において、本化合物の構造式は、いくつかの事例では便宜のためにある特定の異性体を表すが、本開示は、幾何異性体、非対称炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの全ての異性体を含む。したがって、式(I)または(II)の化合物の定義は、式：式(I)または(II)に対応するありとあらゆる個々の異性体を含み、シーストランス異性体、立体異性体、および互変異性体、ならびにそれらのラセミ混合物およびそれらの薬学的に許容される塩を含むことを理解されたい。それ故に、式(I)また

50

は (I I) の化合物の定義は、化学構造の全ての R 異性体および S 異性体を任意の比率で包含するよう意図されており、例えば、可能な異性体のうちの 1 つが豊富である場合 (すなわち、鏡像異性体過剰率またはジアステレオマー過剰率)、それに対応する他の異性体の比率はより小さくなる。加えて、結晶多形は、式 (I) または (I I) で表される化合物に存在し得る。任意の結晶形態、結晶形態混合物、またはそれらの無水物もしくは水和物が本開示の範囲に含まれることに留意されたい。さらに、インビボでの本化合物の分解によって生成されるいわゆる代謝物が本開示の範囲に含まれる。

【0075】

「異性」とは、同一の分子式を有するが、原子の結合順序または空間内での原子の配置が異なる化合物を意味する。空間内の原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」と呼ばれ、光学異性体と呼ばれることもある。反対のキラリティーの個々の鏡像異性形態を等量含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0076】

4 つの同一ではない置換基に結合した炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。

【0077】

「キラル異性体」とは、少なくとも 1 つのキラル中心を有する化合物を意味する。1 つより多くのキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーまたは「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマー混合物のいずれかとして存在し得る。1 つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置 (R または S) によって特徴付けられ得る。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置を指す。検討中のキラル中心に結合した置換基は、Cahn、Ingold、および Prelog の配列規則に従ってランク付けされる (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511, Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413, Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612, Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81, Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

【0078】

ジアステレオ異性体、すなわち、重ね合わせることができない立体化学異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化、または昇華などの従来の手段によって分離され得る。光学異性体は、従来のプロセスに従ってラセミ混合物を分解することによって、例えば、光学活性酸または塩基での処理によりジアステレオ異性体塩を形成することによって得られ得る。適切な酸の例には、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、およびカンファースルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。ジアステレオマー混合物は、結晶化とそれに続くこれらの塩からの光学活性塩基の遊離によって分離され得る。光学異性体を分離するための代替プロセスには、鏡像異性体の分離を最大限に生かすように最適に選択されたキラルクロマトグラフィーカラムの使用が含まれる。さらに別の利用可能な方法は、式 (I) または (I I) の化合物を活性化形態の光学的に純粋な酸または光学的に純粋なイソシアネートと反応させることによる共有結合的ジアステレオ異性体分子の合成を含む。合成されたジアステレオ異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化、または昇華などの従来の手段によって分離され、その後、加水分解されて、鏡像異性的に純粋な化合物を得ることができる。式 (I) の光学活性化合物は、同様に、光学活性出発材料を利用することおよび／またはキラル触媒を利用することによって得ることができる。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステル、または塩の形態であり得る。キラル分離技法の例は、Chiral Separation Techniques, A Practical Approach, 2nd ed. by G. Subramanian, Wiley-VCH, 2001 に提供されている。

【0079】

「幾何異性体」とは、二重結合の周りの回転が妨げられているため存在するジアステレオマーを意味する。これらの立体配置は、それらの名称において、接頭辞 *c i s* および *t r a n s* または *Z* および *E* によって識別されており、これは、*C a h n - I n g o l d - P r e l o g* 規則に従って、基が分子内の二重結合の同じ側または反対側にあることを示す。

【0080】

さらに、本開示で論じられる構造および他の化合物は、それらの全てのアトロピック異性体を含む。「アトロピック異性体」とは、2つの異性体の原子が空間内で異なって配置されている立体異性体の一種である。アトロピック異性体は、中心結合の周りの大きい基の回転の妨害によって引き起こされる制限された回転のため存在する。かかるアトロピック異性体は典型的には混合物として存在するが、近年のクロマトグラフィー技法の進歩の結果として、選択事例では、2つのアトロピック異性体の混合物を分離することが可能になっている。

10

【0081】

「互変異性体」とは、平衡状態で存在し、かつある異性体から別の異性体に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つである。この変換により、隣接する共役二重結合の切り替えを伴う水素原子のホルマール移動が発生する。互変異性体は、溶液中の互変異性体セットの混合物として存在する。固体形態では、通常、1つの互変異性体が優勢である。互変異性化が可能な溶液中で、互変異性体の化学平衡に達することになる。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、および *p H* などのいくつかの要因に依存する。互変異性化によって相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

20

【0082】

可能な様々なタイプの互変異性のうち、2つが一般的に観察される。ケト-エノール互変異性では、電子と水素原子の同時シフトが生じる。環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基 ($-C H O$) が同じ分子中のヒドロキシ基 ($-O H$) のうちの1つと反応した結果として生じ、それをグルコースによって示される環式 (環状) 形態にする。

【0083】

一般的な互変異性体対は、ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクタム、複素環式環 (例えば、グアニン、チミン、およびシトシンなどの核酸塩基) におけるアミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミン、およびエナミン-エナミンである。本開示の化合物が異なる互変異性体として描写され得ることを理解されたい。化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本開示の範囲に含まれるよう意図されており、化合物の命名がいずれの互変異性形態も除外しないことも理解されたい。

30

【0084】

「結晶多形体」、「多形体」、または「結晶形態」という用語は、化合物 (またはその塩または溶媒和物) が異なる結晶充填配置で結晶化することができる結晶構造を意味し、それらは全て同じ元素組成を有する。結晶形態が異なれば、通常、X線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、ならびに溶解性も異なる。再結晶溶媒、結晶化速度、保管温度、および他の要因により、1つの結晶形態が優勢になる場合がある。化合物の結晶多形体は、異なる条件下で結晶化によって調製され得る。

40

【0085】

加えて、本開示の化合物、例えば、化合物の塩は、水和形態または非水和 (無水) 形態のいずれかで、または他の溶媒分子を有する溶媒和物として存在し得る。水和物の非限定的な例には、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例には、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0086】

「溶媒和物」とは、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含む溶媒添加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固体状態で溶媒分子の固定モル比をトラップする傾向があり、それ故に、溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成される溶媒

50

和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は、1つ以上の水分子と、水が H_2O としてその分子状態を保持する物質の1つの分子との組み合わせによって形成される。

【0087】

本明細書で使用される場合、「対象」または「それを必要とする対象」とは、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）機能不全に関連する、または α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）によって阻害される疾患または障害を有する対象である。「対象」には、哺乳動物が含まれる。哺乳動物は、例えば、任意の哺乳動物、例えば、ヒト、霊長類、トリ、マウス、ラット、家禽、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、またはブタであり得る。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

10

【0088】

本開示は、本発明の化合物に存在する原子の全ての同位体を含むよう意図されている。同位体には、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例であって、これらに限定されないが、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれ、炭素の同位体には $C-13$ および $C-14$ が含まれる。

【0089】

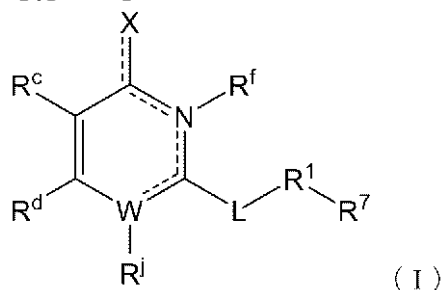
化合物

本開示は、式（I）の化合物、

【0090】

20

【化11】



30

【0091】

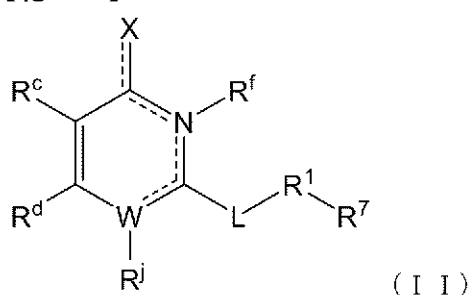
ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体に関し、式中、置換基は、本明細書に記載される通りである。

【0092】

本開示は、式（II）の化合物、

【0093】

【化12】



40

【0094】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体に関し、式中、置換基は、本明細書に記載される通りである。

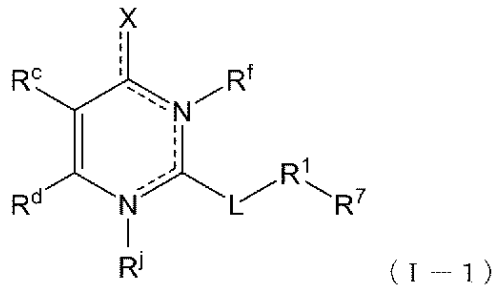
【0095】

50

WがNである式 (I) または (II) のある特定の実施形態では、本開示は、式 (I-1) の化合物、

【0096】

【化13】



10

【0097】

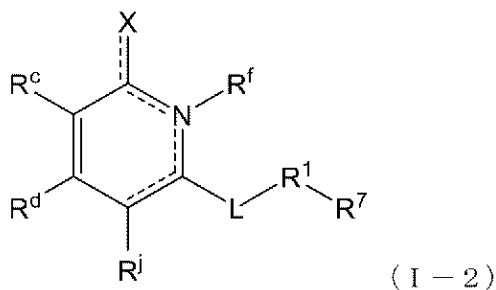
ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体に関し、式中、置換基は、式 (I) および (II) について本明細書に記載される通りである。

【0098】

WがCである式 (I) または (II) のある特定の実施形態では、本開示は、式 (I-2) の化合物、

【0099】

【化14】



20

30

【0100】

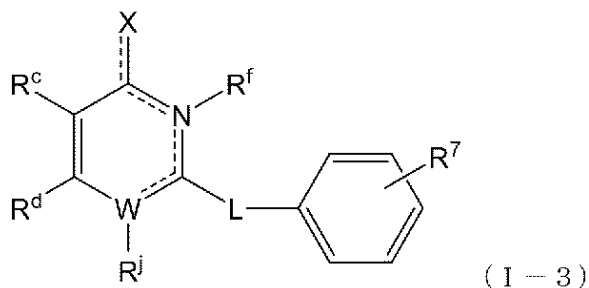
ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体に関し、式中、置換基は、式 (I) および (II) について本明細書に記載される通りである。

【0101】

R¹がフェニルである式 (I) または (II) のある特定の実施形態では、本開示は、式 (I-3) の化合物、

【0102】

【化15】



40

【0103】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体に関し、式中、置換基は、式 (I) および (II) について本明細書に記載される通りである。

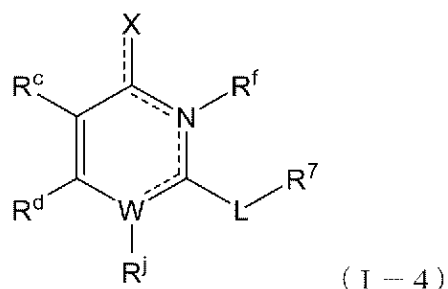
50

【0104】

R^1 が不在である式(I)または(II)のある特定の実施形態では、本開示は、式(I-4)の化合物、

【0105】

【化16】



10

【0106】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体に関し、式中、置換基は、式(I)および(II)について本明細書に記載される通りである。

【0107】

上に記載されるように、Xは、H、S、 SR^2 、 NR^2 、 $NR^2R^{2'}$ 、O、OH、 OR^h 、F、Br、またはClである。ある特定の実施形態では、Xは、O、OH、 OR^h 、F、Br、またはClである。ある特定の実施形態では、Xは、H、S、 SR^2 、 NR^2 、または $NR^2R^{2'}$ である。ある特定の実施形態では、Xは、Hであるある特定の実施形態では、Xは、Sであるある特定の実施形態では、Xは、 SR^2 である。ある特定の実施形態では、Xは、 NR^2 である。ある特定の実施形態では、Xは、 $NR^2R^{2'}$ である。ある特定の実施形態では、Xは、Oである。ある特定の実施形態では、Xは、OHである。ある特定の実施形態では、Xは、 OR^h である。ある特定の実施形態では、Xは、Fである。ある特定の実施形態では、Xは、Brである。ある特定の実施形態では、Xは、Clである。

20

【0108】

上に記載されるように、 R^2 は、Hまたは C_1-C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-CH_3$ である。

30

【0109】

上に記載されるように、 $R^{2'}$ は、H、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_7 シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、 $R^{2'}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{2'}$ は、 C_1-C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 $R^{2'}$ は、 C_3-C_7 シクロアルキルである。

【0110】

上に記載されるように、 R^2 と $R^{2'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む3~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。ある特定の実施形態では、 R^2 と $R^{2'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

40

【0111】

上に記載されるように、 R^h は、H、 C_1-C_4 アルキル、またはN、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む3~7員ヘテロシクロアルキル環であり、アルキルは、各々 NH_2 、 C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_1-C_4 ジアルキルアミノ、および $C(O)NH_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ヘテロシクロアルキルは、各々 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。ある特定の実施形態では、 R^h は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^h は、 C_1-C_4 アルキルであり、アルキルは、各々 NH_2 、C

50

C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_1-C_4 ジアルキルアミノ、および $C(O)NH_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。ある特定の実施形態では、 R^h は、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル環であり、ヘテロシクロアルキルは、各々 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0112】

上に記載されるように、 R^f は、不在、H、またはメチルである。ある特定の実施形態では、 R^f は、不在である。ある特定の実施形態では、 R^f は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^f は、メチルである。

【0113】

上に記載されるように、Wは、NまたはCである。ある特定の実施形態では、Wは、Nである。ある特定の実施形態では、Wは、Cである。

【0114】

上に記載されるように、 R^j は、不在、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-CN$ である。ある特定の実施形態では、 R^j は、不在である。ある特定の実施形態では、 R^j は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^j は、 C_1-C_6 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^j は、 $-CN$ である。

【0115】

ある特定の実施形態では、WはNであり、 R^j は不在である。ある特定の実施形態では、WはCであり、 R^j は、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-CN$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、 R^j は $-CN$ である。

【0116】

上に記載されるように、 R^c は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、または $-CO_2R^x$ である。ある特定の実施形態では、 R^c は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^c は、 C_1-C_6 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^c は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^c は、ハロゲンである。ある特定の実施形態では、 R^c は、 $-CN$ である。ある特定の実施形態では、 R^c は、 $-OR^x$ である。ある特定の実施形態では、 R^c は、 $-CO_2R^x$ である。

【0117】

上に記載されるように、 R^x は独立して、各出現時に、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_6-C_{10} アリールである。ある特定の実施形態では、 R^x は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^x は、 C_1-C_6 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^x は、 C_6-C_{10} アリールである。

【0118】

上に記載されるように、 R^d は、メチル、 CF_3 、 CR^fF_2 、 $-(C(R^6)_2)_tC_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員シクロアルキル、任意に置換された C_6-C_{10} アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルである。

【0119】

ある特定の実施形態では、 R^d は、メチルである。ある特定の実施形態では、 R^d は、 CF_3 である。ある特定の実施形態では、 R^d は、 CR^fF_2 である。ある特定の実施形態では、 R^d は、 $-(C(R^6)_2)_tC_6-C_{10}$ アリールである。ある特定の実施形態では、 R^d は、 $-CH_2C_6-C_{10}$ アリールである。ある特定の実施形態では、 R^d は、 $-CH_2C_6$ アリールである。ある特定の実施形態では、 R^d は、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、 R^d は、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^d は、任意に置換された C_6-C_{10} アリールである。ある特定の実施形態では、 R^d は、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、 R^d は、任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルである。

10

20

30

40

50

【0120】

上に記載されるように、 R^f は、不在、H、またはメチルである。ある特定の実施形態では、 R^f は、不在である。ある特定の実施形態では、 R^f は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^f は、メチルである。

【0121】

上に記載されるように、 t は、0、1、または2である。ある特定の実施形態では、 t は、0である。ある特定の実施形態では、 t は、1である。ある特定の実施形態では、 t は、2である。

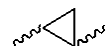
【0122】

上に記載されるように、 W が N である場合、 L は、 $-(C(R^5)_2)_mCH=CH(C(R^5)_2)_p-$ 、

10

【0123】

【化17】



【0124】

、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ シクロプロピル、 $-(C(R^5)_2)_mY^1CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mNR^3C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフェニル $(C(R^5)_2)_p-$ である。

20

【0125】

ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-(C(R^5)_2)_mCH=CH(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は

【0126】

【化18】



【0127】

である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-(C(R^5)_2)_mY^1CH=CH-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-(C(R^5)_2)_mNR^3C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-(C(R^5)_2)_m$ チオフェニル $(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-SCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 W は N であり、 L は $-NHCH_2-$ である。

30

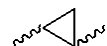
40

【0128】

上に記載されるように、 W が C である場合、 L は、 $-(C(R^5)_2)_mCH=CH(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_o-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ 、

【0129】

【化19】



【0130】

50

、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=(O)(CH_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=(O)O(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=(O)NR^3(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m NR^3 C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフエニル $(C(R^5)_2)_p-$ である。

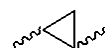
【0131】

ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m CH=CH(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m Y^1(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは

10

【0132】

【化20】



【0133】

である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m Y^1 CH=CH-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m C=(O)(CH_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m C=(O)O(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m C=(O)NR^3(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m NR^3 C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p-$ である。ある特定の実施形態では、WはCであり、Lは $-(C(R^5)_2)_m$ チオフエニル $(C(R^5)_2)_p-$ である。

20

【0134】

上に記載されるように、 Y^1 は、O、 NR^4 、または $S(O)_q$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は、Oである。ある特定の実施形態では、 Y^1 は、 NR^4 である。上に記載されるように、 R^4 は、Hまたは C_1-C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^4 は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^4 は、 C_1-C_4 アルキルである。

30

【0135】

ある特定の実施形態では、 Y^1 は、 $S(O)_q$ である。上に記載されるように、qは、0、1、または2である。ある特定の実施形態では、qは、0である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は、Sである。ある特定の実施形態では、qは、1である。ある特定の実施形態では、qは、2である。

【0136】

上に記載されるように、 R^5 は各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^5 は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_4 アルキルである。

40

【0137】

上に記載されるように、 R^3 は、Hまたは C_1-C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^3 は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_4 アルキルである。

【0138】

上に記載されるように、mおよびpは各々独立して、0、1、または2である。ある特定の実施形態では、mは、0である。ある特定の実施形態では、mは、1である。ある特定の実施形態では、mは、2である。ある特定の実施形態では、pは、0である。ある特定の実施形態では、pは、1である。ある特定の実施形態では、pは、2である。

【0139】

50

ある特定の実施形態では、 α は、0、1、2、3、または4である。ある特定の実施形態では、 α は、0である。ある特定の実施形態では、 α は、1である。ある特定の実施形態では、 α は、2である。ある特定の実施形態では、 α は、3である。ある特定の実施形態では、 α は、4である。

【0140】

上に記載されるように、 R^1 は、不在または C_6-C_{10} アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、ヘテロアリーレンは、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含み、 C_6-C_{10} アリーレンまたはヘテロアリーレンは、1～2つの R^e で任意に置換される。ある特定の実施形態では、 R^1 は、不在である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、1～2つの R^e で任意に置換される C_6-C_{10} アリーレンである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、ヘテロアリーレンであり、ヘテロアリーレンは、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含み、1～2つの R^e で任意に置換される。式(II)のある特定の実施形態では、 R^1 は、 C_3-C_8 シクロアルキレン、例えば、 C_3 シクロアルキレン、 C_4 シクロアルキレン、 C_5 シクロアルキレン、 C_6 シクロアルキレン、 C_7 シクロアルキレン、または C_8 シクロアルキレンである。

10

【0141】

上に記載されるように、 R^e は各々独立して、各出現時に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NHR^2$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ である。

20

【0142】

上に記載されるように、 R^7 は、H、A、B、またはCである。ある特定の実施形態では、 R^7 は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^7 は、Aである。ある特定の実施形態では、 R^7 は、Bである。ある特定の実施形態では、 R^7 は、Cである。

【0143】

式(I)について上に記載されるように、Aは、 $-(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-Y^2(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-(CH_2)_r$ テトラゾール、 $-(CH_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(CH_2)_r$ テトラゾロン、 $-(CH_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(CH_2)_r$ イソオキサゾール-3-オール、 $-(CH_2)_rP(O)(OH)OR^x$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NHCN$ 、または $-(CH_2)_rC(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾール、 $-(CH_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(CH_2)_r$ テトラゾロン、 $-(CH_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(CH_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールが、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。

30

【0144】

式(II)について上に記載されるように、Aは、 $-(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-Y^2(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾール、 $-(C(R^6)_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(C(R^6)_2)_r$ イソオキサゾール-3-オール、 $-(C(R^6)_2)_rP(O)(OH)OR^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_rS(O)_2OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHCN$ 、または $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾール、 $-(C(R^6)_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(C(R^6)_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールが、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾールである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r$ オキサジアゾロンである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾロンである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r$ チアジアゾロールである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_rP(O)(OH)OR^x$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_rS(O)_2OH$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_rC(O)N$

40

50

H C Nである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r C(O) NHS(O)_2$ アルキルである。

【0145】

ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-Y^2(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r$ オキサジアゾロンである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r$ テトラゾロンである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r$ チアジアゾロールである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r P(O)(OH)OR^x$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r S(O)_2 OH$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r C(O) NHCN$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(CH_2)_r C(O) NHS(O)_2$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 $-(CH_2)_r$ テトラゾール、 $-(CH_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(CH_2)_r$ テトラゾロン、 $-(CH_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(CH_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r COOH$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-$ テトラゾール、または $-(CH_2)$ テトラゾールであり、テトラゾールおよび $-(CH_2)$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。

【0146】

式(I)について上に記載されるように、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-Y^2(C(R^6)_2)_r C(O) NR^g R^g'$ 、 $-Y^2(C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r C(O) NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r C(O) NHS(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^i$ 、 $-(C(R^6)_2)_r NH_2 CO_2 R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ 、または $-O(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ である。

【0147】

式(II)について上に記載されるように、は、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-Y^2(C(R^6)_2)_r C(O) NR^g R^g'$ 、 $-Y^2(C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O) NR^g R^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O) NHS(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^i$ 、 $-(C(R^6)_2)_r NH_2 CO_2 R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ 、または $-O(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r C(O) NR^g R^g'$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r C(O) NHS(O)_2 NR^g R^g'$ である。

【0148】

ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキルである。ある特定の実施形態では、Bは、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキルである。ある特定の実施形態では、Bは、 $-Y^2(C(R^6)_2)_r C(O) NR^g R^g'$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-Y^2(C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ である。

R^g である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(CH_2)_r C(O)NR^gR^g$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(CH_2)_r S(O)_2NR^gR^g$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(CH_2)_r C(O)NHS(O)_2NR^gR^g$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2R^i$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r NH_2CO_2R^x$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-O(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2OH$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2OH$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)_2OR^x$ である。ある特定の実施形態では、Bは、 $-O(C(R^6)_2)_r P(O)_2OR^x$ である。

10

【0149】

上に記載されるように、Cは、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_s OH$ 、ハロゲン、 $-(C(R^6)_2)_r C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r S-C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-O(C(R^6)_2)_r OH$ 、 $-OR^y$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHCN$ 、 $-CH=CHCO_2R^x$ 、または $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHS(O)_2C_1-C_4$ アルキルであり、アリールおよびヘテロアリールは、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1～3つの置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、1～2つの=Oまたは=Sで置換される。

20

【0150】

ある特定の実施形態では、Cは、 $(CH_2)_r CN$ である。ある特定の実施形態では、Cは、 $-(CH_2)_s OH$ である。ある特定の実施形態では、Cは、ハロゲンである。ある特定の実施形態では、Cは、 $-(C(R^6)_2)_r C_6-C_{10}$ アリールである。ある特定の実施形態では、Cは、 $-(C(R^6)_2)_r S-C_6-C_{10}$ アリールである。ある特定の実施形態では、Cは、 $-(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、Cは、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、Cは、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、Cは、 $-O(C(R^6)_2)_r OH$ である。ある特定の実施形態では、Cは、 $-OR^y$ である。ある特定の実施形態では、Cは、 $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHCN$ である。ある特定の実施形態では、Cは、 $-CH=CHCO_2R^x$ である。ある特定の実施形態では、Cは、 $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHS(O)_2C_1-C_4$ アルキルである。上記では、アリールおよびヘテロアリールは、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1～3つの置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、1～2つの=Oまたは=Sで置換される。

30

【0151】

上に記載されるように、 R^6 は各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^6 は、 C_1-C_4 アルキルである。

40

【0152】

上に記載されるように、 R^x は各々独立して、各出現時に、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_6-C_{10} アリールである。ある特定の実施形態では、 R^x は、Hである。ある特定の実施形態では、 R^x は、 C_1-C_6 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^x は、 C_6-C_{10} アリールである。

【0153】

上に記載されるように、 Y^2 は各々独立して、O、NH、またはSである。ある特定の実施形態では、 Y^2 は、Oである。ある特定の実施形態では、 Y^2 は、NHである。ある特定の実施形態では、 Y^2 は、Sである。

【0154】

50

上に記載されるように、 r は各々独立して、0、1、または2である。ある特定の実施形態では、 r は、0である。ある特定の実施形態では、 r は、1である。ある特定の実施形態では、 r は、2である。

【0155】

上に記載されるように、 s は、1または2である。ある特定の実施形態では、 s は、1である。ある特定の実施形態では、 s は、2である。

【0156】

上に記載されるように、 R^g は、H、 C_1-C_6 アルキル、OH、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ アルキル)、または $S(O)_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ である。

【0157】

上に記載されるように、 R^g は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、 C_6-C_{10} アリール、またはN、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロアリールであり、アルキルは、ハロゲンおよびOHから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0158】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

- a) WがNである、
- b) がCNである、
- c) R^d が5員もしくは6員ヘテロアリール、例えば、チオフェニルである、
- d) Lが $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、
- e) R^1 がフェニレンである、
- f) R^7 がA、例えば、COOHまたはテトラゾールである。

【0159】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

- a) WがNである、
- b) R^d が CF_3 である、
- c) Lが $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、
- d) R^1 がフェニレンである、
- e) R^7 がA、例えば、COOHまたはテトラゾールである。

【0160】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

- a) WがNである、
- b) がCNである、
- c) R^d が5員もしくは6員ヘテロアリール、例えば、チオフェニルである、
- d) Lが $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、
- e) R^1 が不在である、
- f) R^7 がA、例えば、COOHまたはテトラゾールである。

【0161】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

- a) WがNである、
- b) R^d が CF_3 である、
- c) Lが $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、
- d) R^1 が不在である、

10

20

30

40

50

e) R^7 がA、例えば、COOHまたはテトラゾールである。

【0162】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

a) WがCである、

b) R^d が $-(C(R^6)_2)_t C_6-C_{10}$ アリールまたは $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリールである、

c) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、

d) R^1 がフェニレンである、

e) R^7 がA、例えば、COOHまたはテトラゾールである。

10

【0163】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

a) WがCである、

b) R^d が $-CF_3$ である、

c) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、

d) R^1 がフェニレンである、

e) R^7 がA、例えば、COOHまたはテトラゾールである。

【0164】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

20

a) WがNである、

b) がCNである、

c) R^d が5員もしくは6員ヘテロアリール、例えば、チオフェニルである、

d) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、

e) R^1 がフェニレンである、

f) R^7 がA、例えば、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールである。

【0165】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

30

a) WがNである、

b) R^d が $-CF_3$ である、

c) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、

d) R^1 がフェニレンである、

e) R^7 がA、例えば、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールである。

【0166】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

40

a) WがNである、

b) がCNである、

c) R^d が5員もしくは6員ヘテロアリール、例えば、チオフェニルである、

d) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、

e) R^1 が不在である、

f) R^7 がA、例えば、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールである。

【0167】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

50

- a) WがNである、
- b) R^d が CF_3 である、
- c) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、
- d) R^1 が不在である、
- e) R^7 がA、例えば、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールである。

【0168】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

- a) WがCである、
- b) R^d が $-(C(R^6)_2)_t C_6-C_{10}$ アリールまたは $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリール)である、
- c) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、
- d) R^1 がフェニレンである、
- e) R^7 がA、例えば、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールである。

【0169】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の特徴のうちの1つ、2つ、または3つを有する式(I)の化合物を提供する：

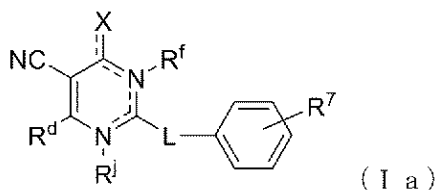
- a) WがCである、
- b) R^d が CF_3 である、
- c) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ 、例えば、 $-SCH_2-$ である、
- d) R^1 がフェニレンである、
- e) R^7 がA、例えば、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールである。

【0170】

ある特定の実施形態では、式(I)の上記のある特定の特徴とともに、本開示は、以下の特徴のうちの少なくとも1つを有する式(Ia)の化合物、

【0171】

【化21】



【0172】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体を提供し、式中、

- a) R^d が5員もしくは6員ヘテロアリールであり、
- b) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ であり、
- c) R^7 がAまたはCであり、
- d) X、 R^d 、 R^f 、 R^j 、A、 R^5 、 Y^1 、m、およびpが、式(I)について定義されている。

ある特定の実施形態では、 R^d は、チオフェニルである。ある特定の実施形態では、Lは、 $-SCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 R^7 は、Cである。ある特定の実施形態では、Cは、 $-(C(R^6)_2)_r C_6-C_{10}$ アリールであり、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1~3つの置換基で置換される。ある特定の実施形態では、 R^7 は、Aである。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される

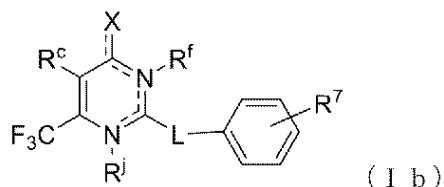
。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_rCOOH$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-$ テトラゾール、または $-(CH_2)$ テトラゾールであり、テトラゾールおよび $-(CH_2)$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、式(I a)は、特徴(a)～(d)のうちの1つ、2つ、3つ、または4つを有する。

【0173】

ある特定の実施形態では、式(I)の上記のある特定の特征とともに、本開示は、以下の特征のうちの少なくとも1つを有する式(I b)の化合物、

【0174】

【化22】



【0175】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体を提供し、式中、

a) Lが $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ であり、

b) R^7 がAであり、

c) X、 R^c 、 R^f 、 R^j 、A、 R^5 、 Y^1 、m、およびpが、式(I)について定義されている。

【0176】

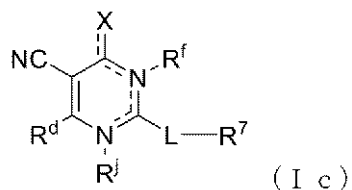
ある特定の実施形態では、Lは、 $-SCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_rCOOH$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-$ テトラゾール、または $-(CH_2)$ テトラゾールであり、テトラゾールおよび $-(CH_2)$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、式(I b)は、特徴(a)～(c)のうちの1つ、2つ、または3つを有する。

【0177】

ある特定の実施形態では、式(I)の上記のある特定の特征とともに、本開示は、以下の特征のうちの少なくとも1つを有する式(I c)の化合物、

【0178】

【化23】



【0179】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体を提供し、式中、

a) R^d が5員もしくは6員ヘテロアリールであり、

b) Lが $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ であり、

c) R^7 がAであり、

d) X、 R^d 、 R^f 、 R^j 、A、 R^5 、 Y^1 、m、およびpが、式(I)について定義され

ている。

【0180】

ある特定の実施形態では、 R^d は、チオフェニルである。ある特定の実施形態では、 L は、 $-SCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 A は、 $-(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 A は、 $-(C(R^6)_2)_rCOOH$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 A は、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-$ テトラゾール、または $-(CH_2)$ テトラゾールであり、テトラゾールおよび $-(CH_2)$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、式(Ic)は、特徴(a)～(d)のうちの1つ、2つ、3つ、または4つを有する。

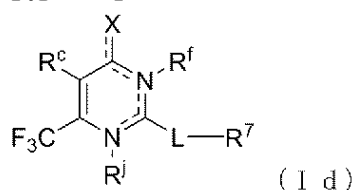
10

【0181】

ある特定の実施形態では、式(I)の上記のある特定の特徴とともに、本開示は、以下の特徴のうちの少なくとも1つを有する式(Id)の化合物、

【0182】

【化24】



20

【0183】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体を提供し、式中、

a) L が $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ であり、

b) R^7 がAであり、

c) X 、 R^d 、 R^f 、 R^j 、 A 、 R^5 、 Y^1 、 m 、および p が、式(I)について定義されている。

【0184】

ある特定の実施形態では、 L は、 $-SCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 A は、 $-(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 A は、 $-(C(R^6)_2)_rCOOH$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 A は、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-$ テトラゾール、または $-(CH_2)$ テトラゾールであり、テトラゾールおよび $-(CH_2)$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、式(Id)は、特徴(a)～(c)のうちの1つ、2つ、または3つを有する。

30

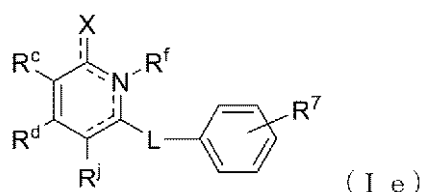
【0185】

ある特定の実施形態では、式(I)の上記のある特定の特徴とともに、本開示は、以下の特徴のうちの少なくとも1つを有する式(Ie)の化合物、

40

【0186】

【化25】



50

【0187】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体を提供し、式中、

- a) R^d が $-(C(R^6)_2)_t C_6-C_{10}$ アリールまたは $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリール) であり、
 b) L が $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ であり、
 c) R^7 が A であり、
 d) X 、 R^d 、 R^f 、 R^j 、 A 、 R^5 、 Y^1 、 m 、および p が、式 (I) について定義されている。

【0188】

ある特定の実施形態では、 L は、 $-SCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 A は、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 A は、 $-(C(R^6)_2)_r COOH$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 A は、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-$ テトラゾール、または $-(CH_2)$ テトラゾールであり、テトラゾールおよび $-(CH_2)$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、式 (Ie) は、特徴 (a) ~ (d) のうちの1つ、2つ、3つ、または4つを有する。

10

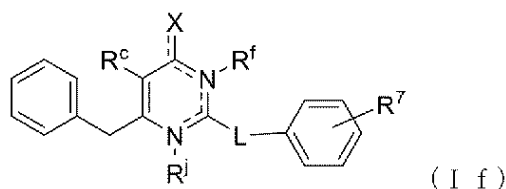
【0189】

ある特定の実施形態では、式 (I) の上記のある特定の特徴とともに、本開示は、以下の特徴のうちの少なくとも1つを有する式 (If) の化合物、

20

【0190】

【化26】



【0191】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体を提供し、式中、

- a) L が $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ であり、
 b) R^7 が A であり、
 c) X 、 R^c 、 R^f 、 R^j 、 A 、 R^5 、 Y^1 、 m 、および p が、式 (I) について定義されている。

30

【0192】

ある特定の実施形態では、 L は、 $-SCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 A は、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 A は、 $-(C(R^6)_2)_r COOH$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 A は、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-$ テトラゾール、または $-(CH_2)$ テトラゾールであり、テトラゾールおよび $-(CH_2)$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、 R^c は、 CN である。ある特定の実施形態では、式 (If) は、特徴 (a) ~ (c) のうちの1つ、2つ、または3つを有する。

40

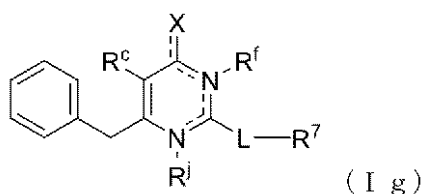
【0193】

ある特定の実施形態では、式 (I) の上記のある特定の特徴とともに、本開示は、以下の特徴のうちの少なくとも1つを有する式 (Ig) の化合物、

【0194】

50

【化 27】



【0195】

ならびにその薬学的に許容される塩および互変異性体を提供し、式中、

- a) Lが $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ であり、
 b) R^7 がAであり、
 c) X、 R^d 、 R^f 、 R^j 、A、 R^5 、 Y^1 、m、およびpが、式(I)について定義されている。

10

【0196】

ある特定の実施形態では、Lは、 $-SCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-(C(R^6)_2)_r COOH$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、Aは、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-$ テトラゾール、または $-(CH_2)$ テトラゾールであり、テトラゾールおよび $-(CH_2)$ テトラゾールは、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換される。ある特定の実施形態では、式(I g)は、特徴(a)～(c)のうちの1つ、2つ、または3つを有する。

20

【0197】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下から選択される化合物、

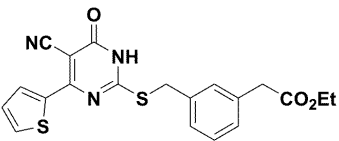
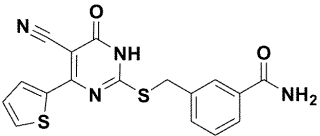
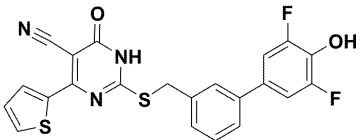
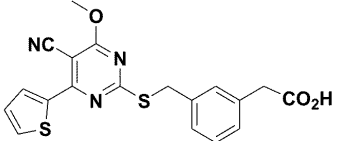
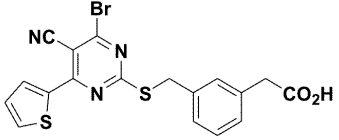
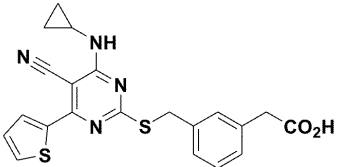
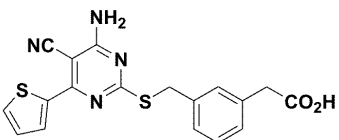
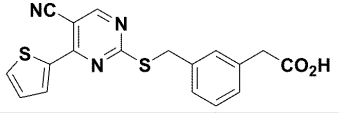
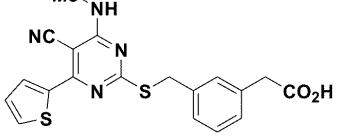
【0198】

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物番号	構造
I - 1	
I - 2	
I - 3	
I - 4	
I - 5	
I - 6	
I - 7	
I - 8	
I - 9	

【 0 1 9 9 】

10

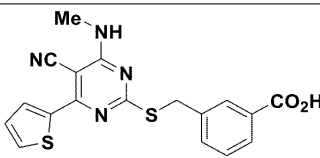
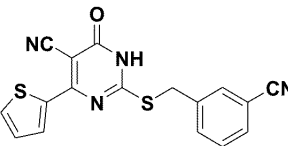
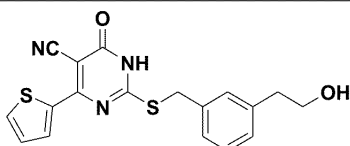
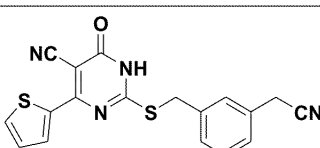
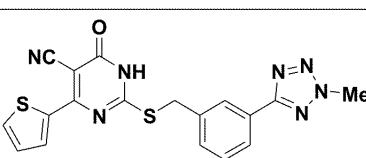
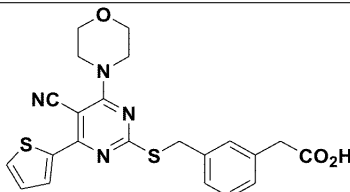
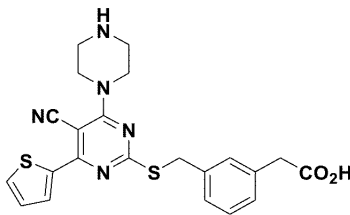
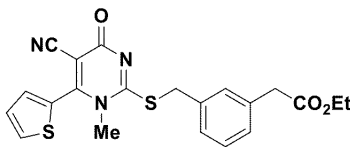
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物番号	構造
I - 1 0	
I - 1 1	
I - 1 2	
I - 1 3	
I - 1 4	
I - 1 5	
I - 1 6	
I - 1 7	

【 0 2 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	構造
I - 1 8	
I - 1 9	
I - 2 0	
I - 2 1	
I - 2 2	
I - 2 3	
I - 2 4	
I - 2 5	
I - 2 6	

10

20

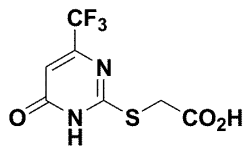
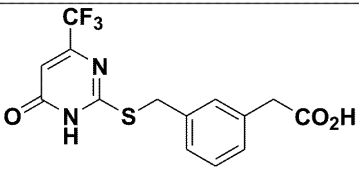
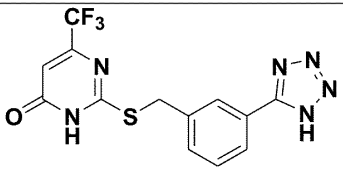
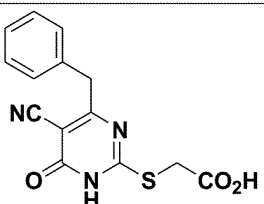
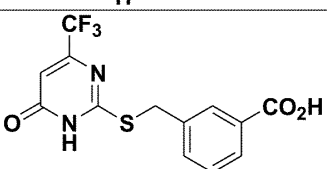
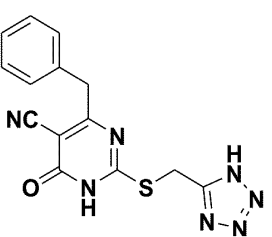
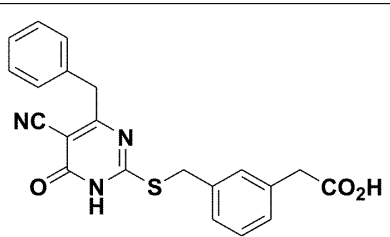
30

40

【 0 2 0 1】

50

【表 1 - 4】

化合物番号	構造
I - 2 7	
I - 2 8	
I - 2 9	
I - 3 0	
I - 3 1	
I - 3 2	
I - 3 3	

【 0 2 0 2 】

10

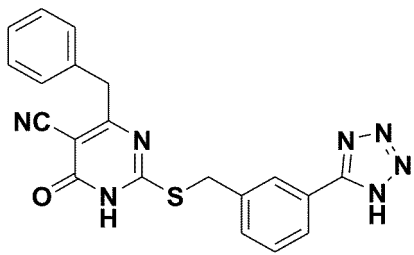
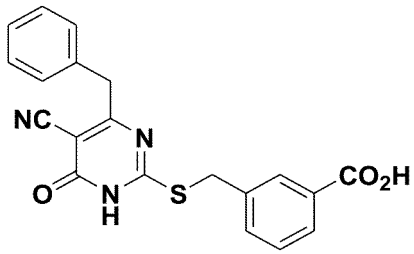
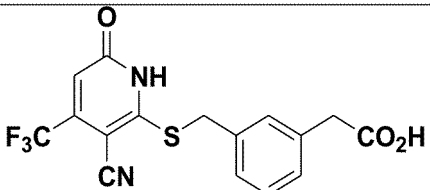
20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	構造
I - 3 4	
I - 3 5	
I - 3 6	

【 0 2 0 3 】

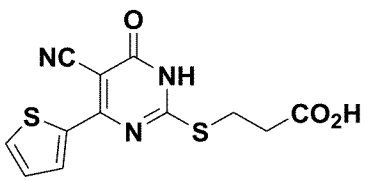
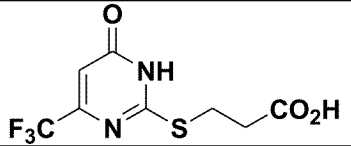
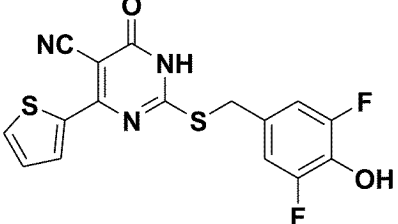
またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である。

【 0 2 0 4 】

いくつかの実施形態では、式 (I) または (II) の化合物は、以下から選択される化合物である。

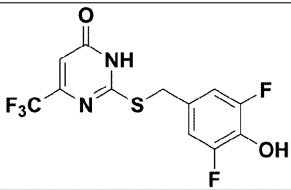
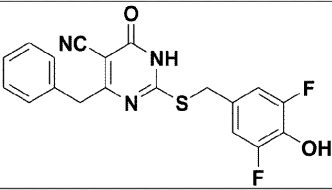
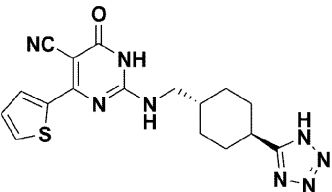
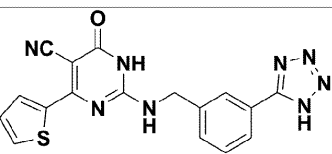
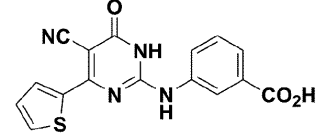
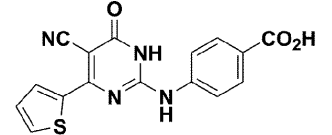
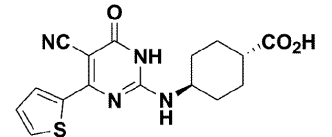
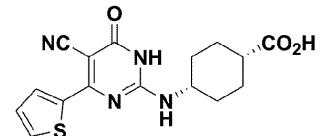
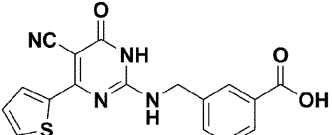
【 0 2 0 5 】

【表 2 - 1】

I - 3 7	
I - 3 8	
I - 3 9	

【 0 2 0 6 】

【表 2 - 2】

I - 4 0	
I - 4 1	
I - 4 2	
I - 4 3	
I - 4 4	
I - 4 5	
I - 4 6	
I - 4 7	
I - 4 8	

、および

。

、

、

、

、

、

、

、

10

20

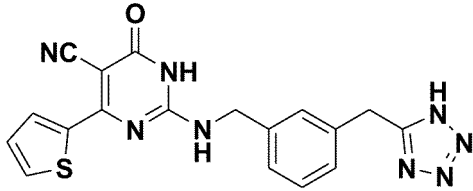
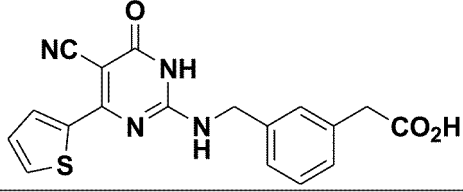
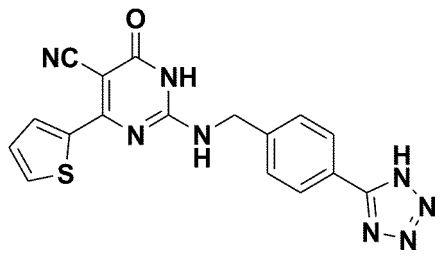
30

40

【 0 2 0 7】

50

【表 2 - 3】

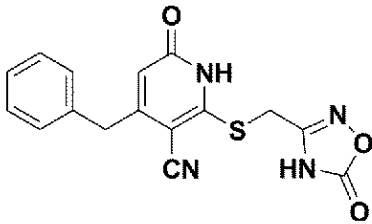
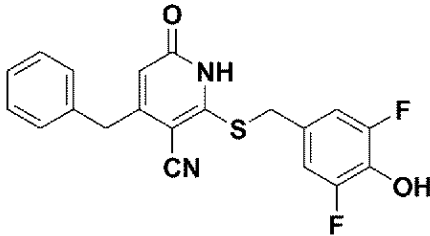
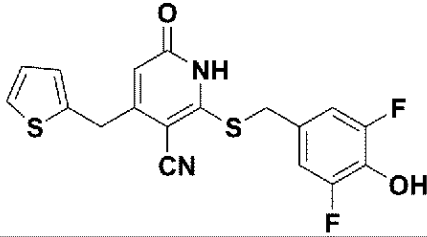
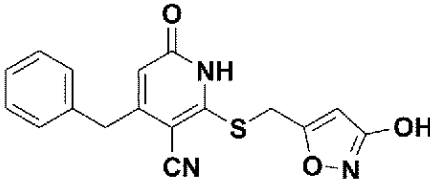
I - 4 9	
I - 5 0	
I - 5 1	

【 0 2 0 8】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体、

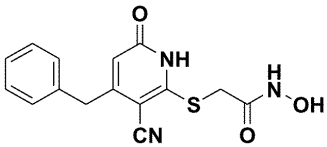
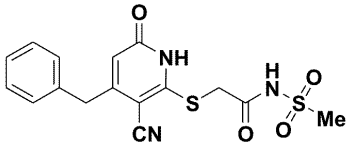
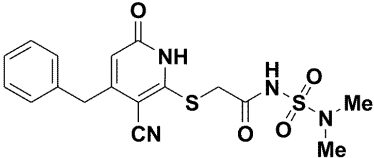
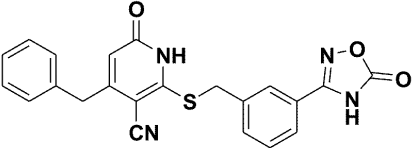
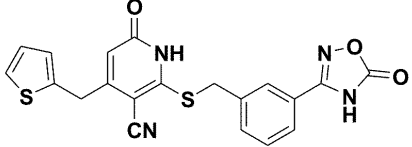
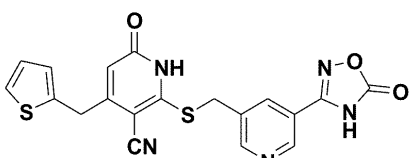
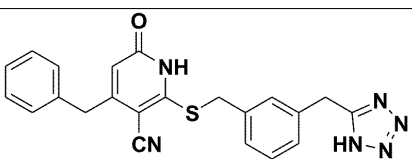
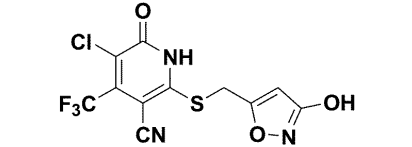
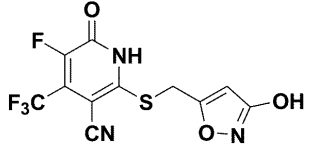
【 0 2 0 9】

【表 3 - 1】

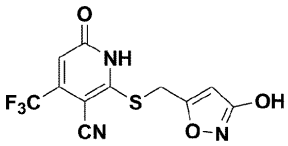
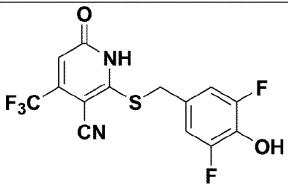
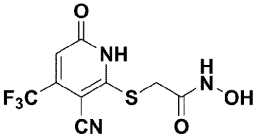
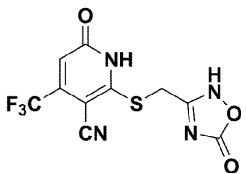
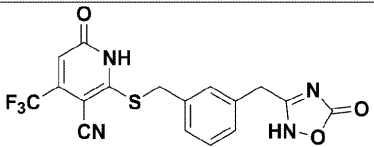
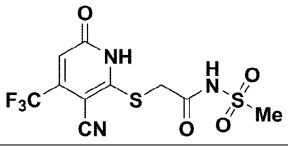
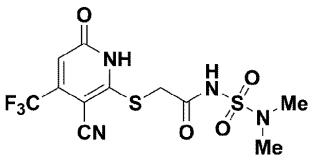
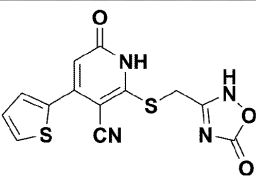
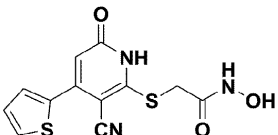
【 0 2 1 0 】

【表 3 - 2】

	
	10
	
	20
	
	
	30
	
	40

【 0 2 1 1 】

【表 3 - 3】

10

20

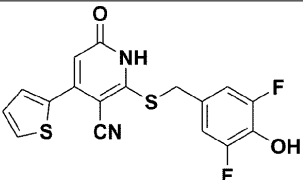
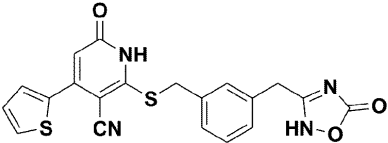
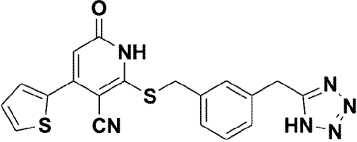
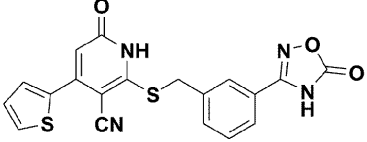
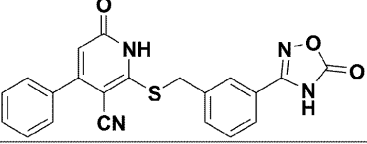
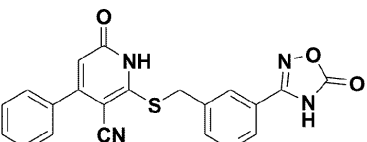
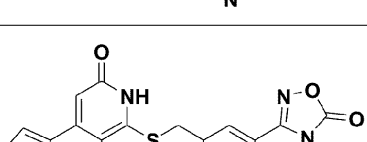
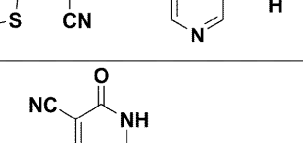
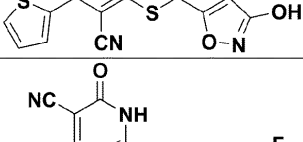
30

40

【 0 2 1 2】

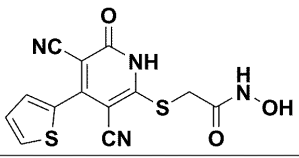
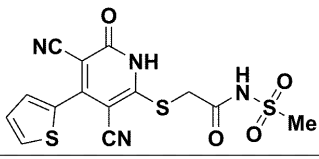
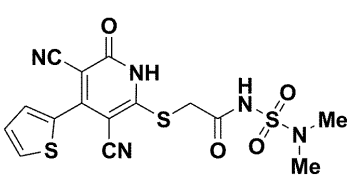
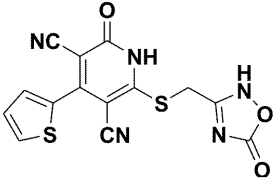
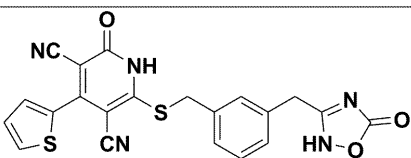
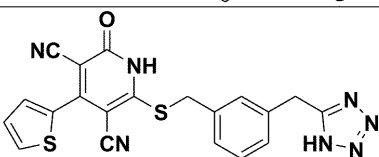
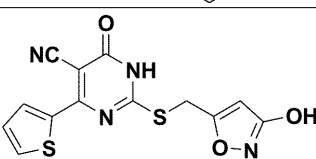
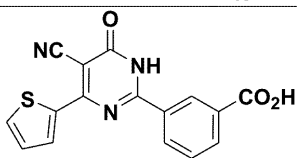
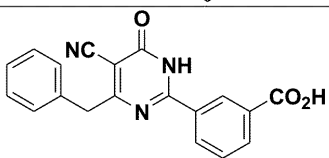
50

【表 3 - 4】

	
	10
	
	
	20
	
	30
	
	40

【 0 2 1 3 】

【表 3 - 5】

10

20

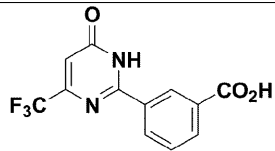
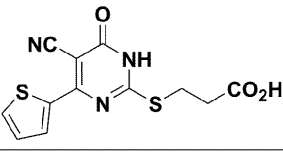
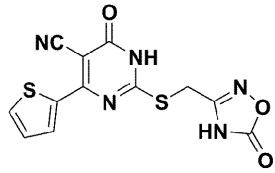
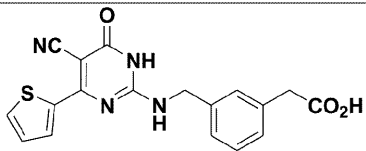
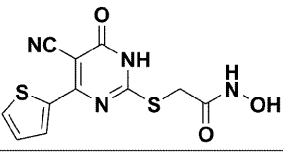
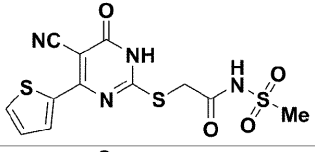
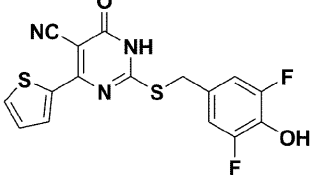
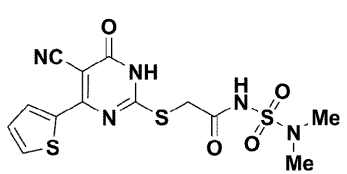
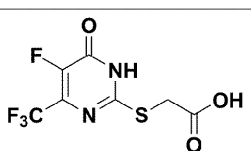
30

40

【 0 2 1 4】

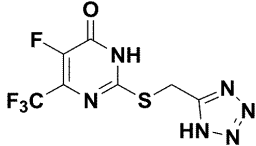
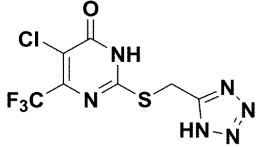
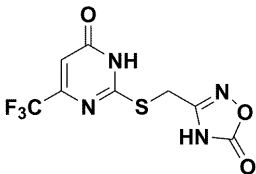
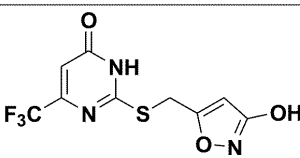
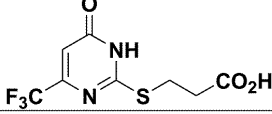
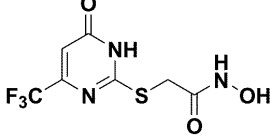
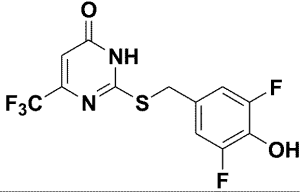
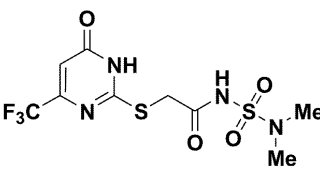
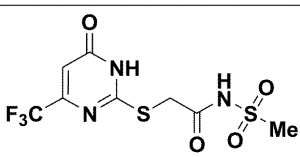
50

【表 3 - 6】

	
	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

【 0 2 1 5】

【表 3 - 7】

10

20

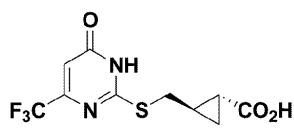
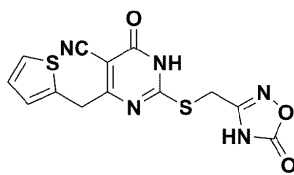
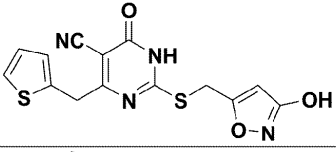
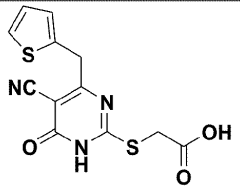
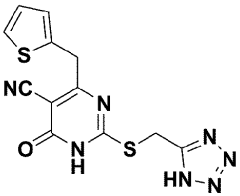
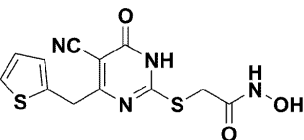
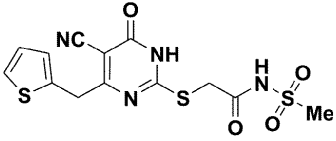
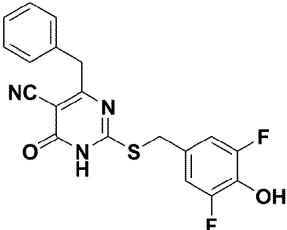
30

40

【 0 2 1 6 】

50

【表 3 - 8】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

【 0 2 1 7 】

【表 3 - 9】

	10
	20
	30
	、および
	、

10

20

30

40

【 0 2 1 8 】

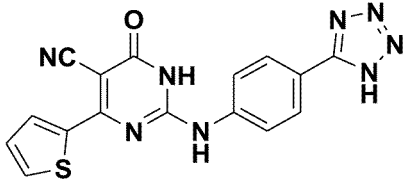
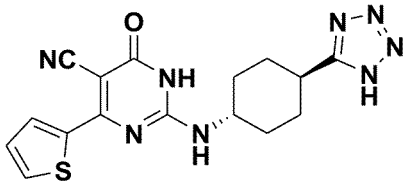
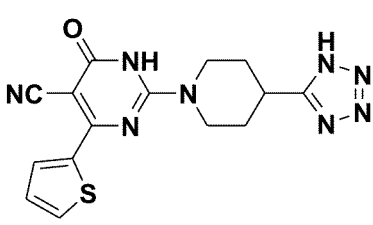
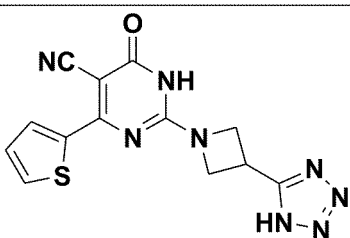
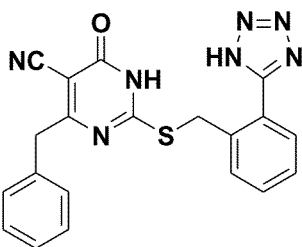
またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である。

【 0 2 1 9 】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）または（ⅠⅠ）の化合物は、以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である。

【 0 2 2 0 】

【表 4】

10

20

、および

30

【0221】

かかる参考文献が上記の一般式のみならず、以下で論じられる実施形態等のありとあらゆるものも包含するよう意図されていることを理解されたい。反対のことが述べられない限り、かかる参考文献が、式（I）または（II）の化合物の異性体、異性体混合物、薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグも包含することも理解されたい。

【0222】

化合物を調製するための方法

本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、有機合成の分野における当業者に周知のいくつかの方法で調製され得る。一例として、本開示の化合物は、以下に記載される方法を、有機合成化学の分野で既知の合成方法、または当業者に理解されるその変形と一緒に使用して合成され得る。好ましい方法には、以下に記載される方法が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載の最終反応生成物は、従来の技法、例えば、抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィーなどによって単離され得る。

40

【0223】

本開示の化合物は、中間体 Ia～Ih および Ij～Io を構築する異なる配列を含む、一般スキーム A～F に概説されるステップに従って合成され得る。出発材料は、市販されているか、または報告されている文献における既知の手順によってまたは例証されるように作製されるかのいずれかである。化合物の調製ステップで使用され得る有用なステップ

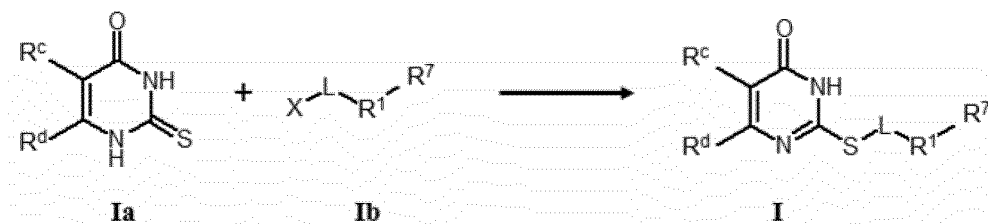
50

は、当業者に知られることになるであろう。以下の方法は、化合物がどのように調製されるかについての非限定的な例として提供される。

【0224】

【化28】

一般スキームA



10

【0225】

式中、 R^1 、 R^c 、 R^d 、およびLは、式(I)にあるように定義される。

【0226】

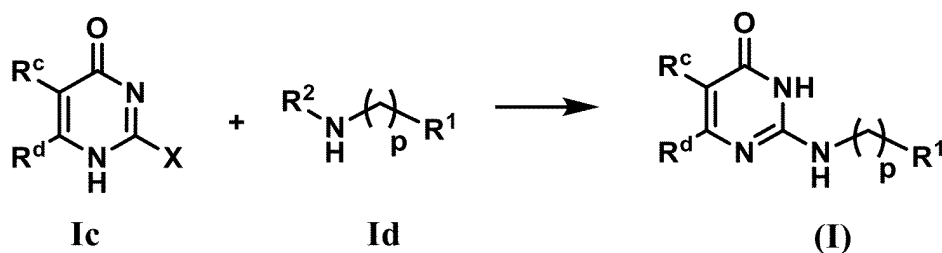
中間体IaおよびIbを使用して式(I)の化合物を調製する一般的な方法が一般スキームAに概説されている。塩基、すなわち、炭酸カリウム(K_2CO_3)を、溶媒、すなわち、アセトニトリル(CH_3CN)中で、任意で高温で使用してIaとIbとをカップリングすることにより、式(I)の所望の生成物が得られる。使用され得る塩基には、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)、炭酸カリウム(K_2CO_3)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、およびトリエチルアミンが含まれるが、これらに限定されない。カップリング反応で使用される溶媒は、極性溶媒または非極性溶媒であり得る。例えば、溶媒は、アセトニトリル(CH_3CN)、アセトン、またはジメチルスルホキシド(DMSO)であり得る。

20

【0227】

【化29】

一般スキームB



30

【0228】

式中、Xは、良好な脱離基、すなわち、Cl、Br、 $-SCH_3$ 、または $S(O)_2CH_3$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^c 、 R^d 、およびpは、式(I)にあるように定義される。

【0229】

あるいは、式(I)の化合物は、一般スキームBに概説されるように、中間体IcおよびIdを使用して調製することができる。塩基、すなわち、水酸化ナトリウム($NaOH$)、水酸化カリウム(KOH)などを、溶媒、すなわち、メタノール($MeOH$)、エタノール($EtOH$)、水(H_2O)中などで使用して中間体IcをIeでアミノ化することにより、式(I)の化合物が得られる。

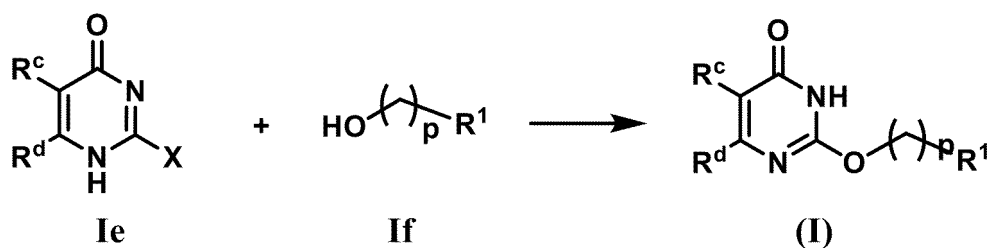
40

【0230】

50

【化 3 0】

一般スキーム C



10

【0 2 3 1】

式中、 X は、良好な脱離基、すなわち、 Cl 、 Br 、 $-SCH_3$ 、または $S(O)_2CH_3$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^c 、 R^d 、および p は、式 (I) にあるように定義される。

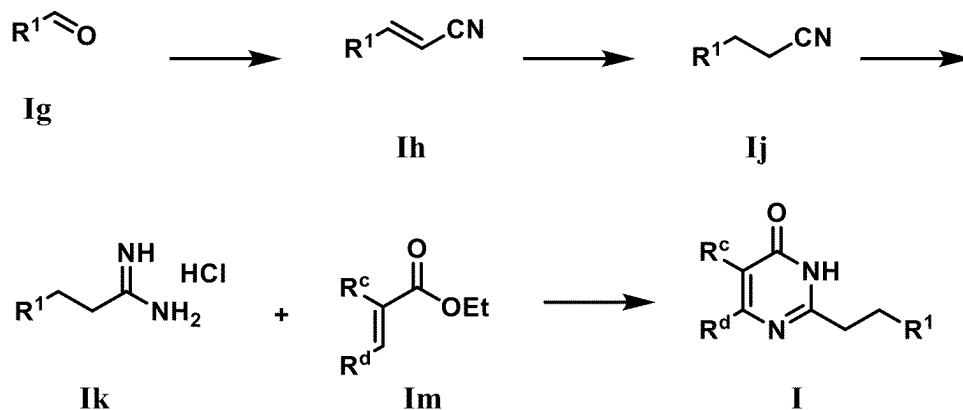
【0 2 3 2】

式 (I) の化合物は、一般スキーム C に概説されるように、中間体 **Ie** および **If** を使用して調製することもできる。塩基、すなわち、水酸化ナトリウム ($NaOH$)、水酸化カリウム (KOH) など、溶媒、すなわち、メタノール ($MeOH$)、エタノール ($EtOH$)、水 (H_2O) 中などで使用して中間体 **Ie** を **If** でアミノ化することにより、式 (I) の化合物が得られる。

【0 2 3 3】

【化 3 1】

一般スキーム D



30

【0 2 3 4】

式中、 R^1 、 R^c 、および R^d は、式 (I) にあるように定義される。

【0 2 3 5】

あるいは、式 (I) の化合物は、一般スキーム D に概説されるように、中間体 **Ig**、**Ih**、**Ij**、**Ik**、および **Im** を使用して調製することもできる。塩基、すなわち、炭酸カリウム (K_2CO_3) および (シアノメチル) ホスホン酸ジエチルを、溶媒、すなわち、テトラヒドロフラン (THF)、水 (H_2O) 中で、任意で高温で使用して **Ig** をオレフィン化することにより、中間体 **Ih** が得られる。金属触媒、すなわち、パラジウム炭素 (Pd/C)、二酸化白金 (PtO_2) など、および水素 (H_2) ガスを、溶媒、すなわち、エタノール ($EtOH$) および／またはテトラヒドロフラン (THF) 中で使用して **Ih** を水素化することにより、中間体 **Ij** が得られる。中間体 **Ik** は、中間体 **Ij** を、溶媒、すなわち、エタノール ($EtOH$)、ジクロロメタン (CH_2Cl_2) 中などで、酸、すなわち、塩酸 (HCl) で処理し、その後、塩基、すなわち、アンモニア (NH_3) で処理することによって得られる。塩基、すなわち、水酸化ナトリウム ($NaOH$)、水酸化カリウム (KOH) など、溶媒、すなわち、ジメチルアセトアミド (DMA) 中で、任意に高温で使用して中間体 **Ik** および **Im** を環化することにより、式 (I) の化合物が

40

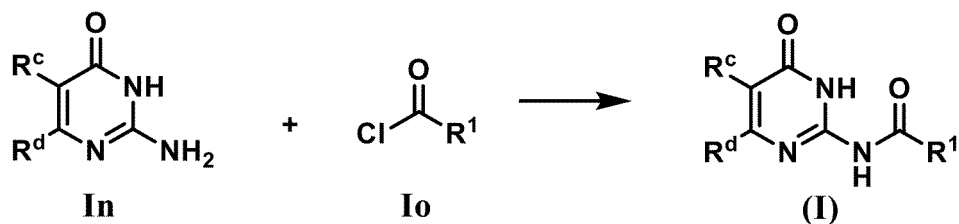
50

得られる。

【0236】

【化32】

一般スキームE



10

【0237】

式中、 R^1 、 R^c 、および R^d は、式 (I) にあるように定義される。

【0238】

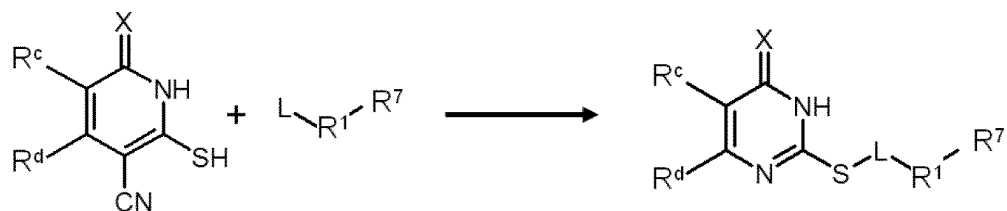
あるいは、式 (I) の化合物は、一般スキームDに概説されるように、中間体 **In** および **Io** を使用して調製することができる。塩基、すなわち、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化カリウム (KOH) など、溶媒、すなわち、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、水 (H_2O) 中などで使用して中間体 **In** を **Io** でアシル化することにより、式 (I) の化合物が得られる。

【0239】

20

【化33】

一般手順F



【0240】

30

式中、 L 、 R^c 、 R^d 、 R^1 、および R^7 は、式 (I) にあるように定義される。

【0241】

一般式 (I) を有する化合物 (例えば、**I-17** ~ **I-30**) を合成するための一般手順は、2当量の **DIEA** を塩基としておよびアセトン溶媒として使用した、1当量の対応する置換された6-メルカプト-2-オキソ-4,5-二置換-1,2-ジヒドロピリジン誘導体と、化学量論量の L-R^1 ~ L-R^7 中間体との間の最終カップリングを行い、最終化合物を得ることを含む。

【0242】

あるいは、式 (I) または (II) のある特定の化合物は、以下に示されるスキームを使用して調製することができ、式 (I) または (II) の化合物は、一般に、以下に示されるスキームに基づいて調製することができる。

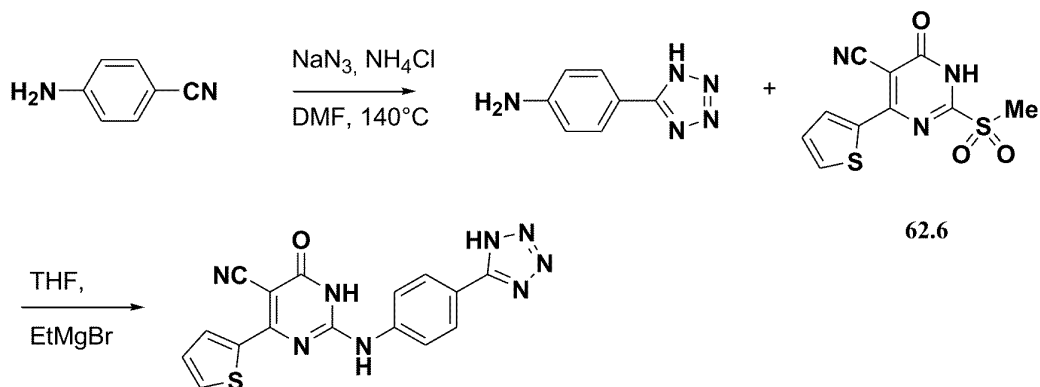
40

【0243】

50

【化 3 4】

一般スキームG、6-オキソ-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミノ]-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル



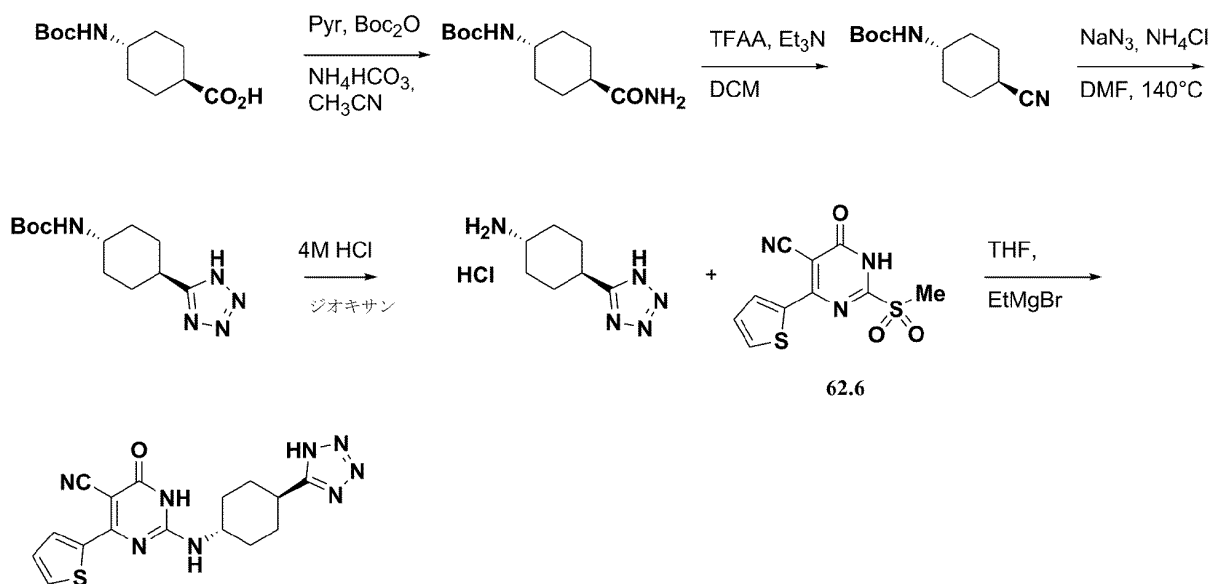
62.6

10

【 0 2 4 4】

【化 3 5】

一般スキームH、6-オキソ-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)-シクロヘキシルアミノ]-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル



62.6

20

30

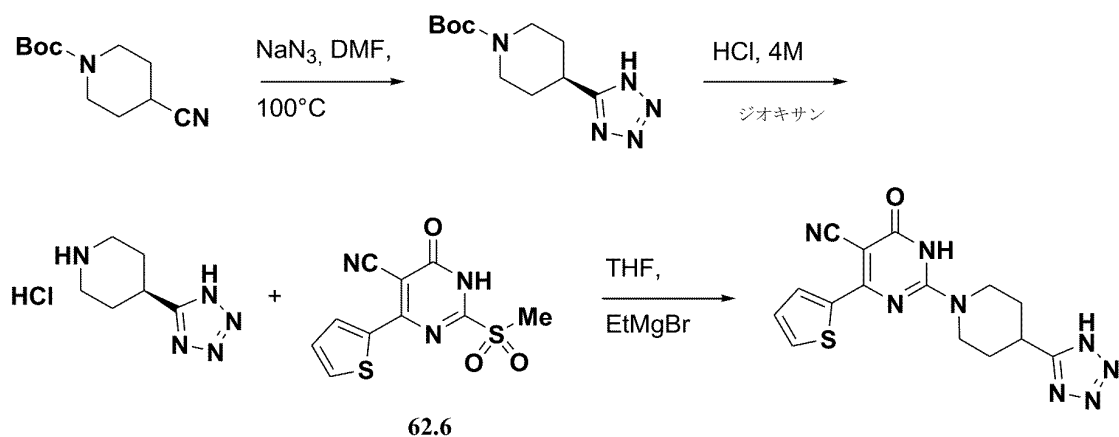
【 0 2 4 5】

40

50

【化 3 6】

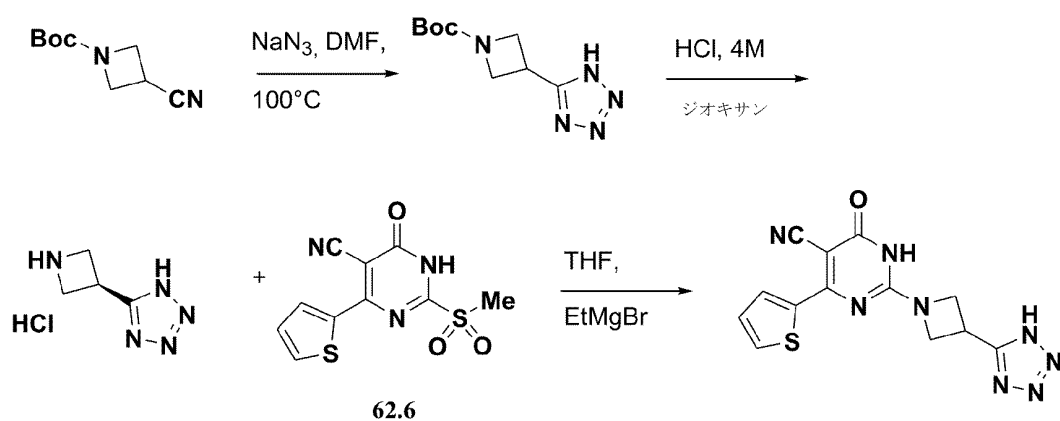
一般スキーム I、6-オキソ-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-チオフェン-2-イル-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル



【 0 2 4 6】

【化 3 7】

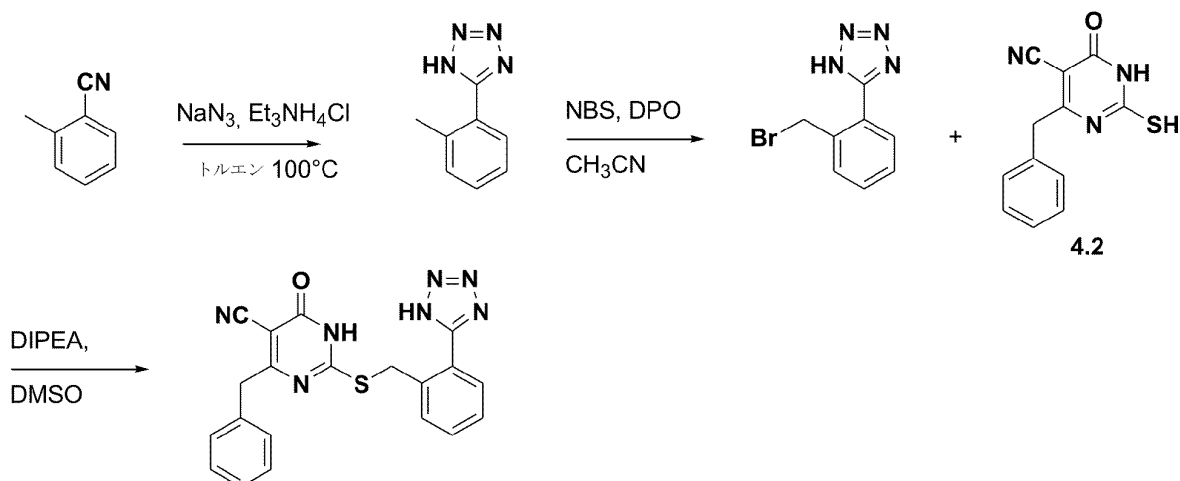
一般スキーム J、6-オキソ-2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-アゼチジン-1-イル]-4-チオフェン-2-イル-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル



【 0 2 4 7】

【化 3 8】

一般スキームK、4-ベンジル-6-オキソ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ベンジルスルファニル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル



10

【0 2 4 8】

上記のプロセスから生じる鏡像異性体、ジアステレオマー、シス／トランス異性体の混合物は、分離の性質に応じて、キラル塩技法、順相、逆相、またはキラルカラムを使用したクロマトグラフィーによって、それらの単一成分に分離され得る。

20

【0 2 4 9】

上に示される説明および式中、様々な基 R^1 、 R^2 、 X 、 L 、 Y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^x 、 R^y 、 R^z 、 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、および他の変数が、別途指示されない限り、本明細書の上で定義された通りであることを理解されたい。さらに、合成目的のために、一般スキームA～Eの化合物は代表的なものにすぎず、本明細書で定義される式(I)の化合物の一般合成方法を説明するために選択されたラジカルが用いられている。

【0 2 5 0】

医薬組成物

式(I)または(II)の化合物は、具体的には、式(I)または(II)の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグを含む、意図される投与に好適な任意の形態で提供され得る。

30

【0 2 5 1】

薬学的に許容される塩とは、臨床的および／または獣医学的使用に許容されるとみなされる式(I)または(II)の化合物の塩を指す。典型的な薬学的に許容される塩には、式(I)または(II)の化合物と鉱酸もしくは有機酸または有機塩基もしくは無機塩基との反応によって調製された塩が含まれる。かかる塩は、それぞれ、酸付加塩および塩基付加塩として知られている。塩が全体として薬学的に許容されるものであり、かつ対イオンが塩に全体として望ましくない品質を与えない限り、任意の塩の一部を形成する特定の対イオンが重要な性質ではないことが認識されるであろう。これらの塩は、当業者に既知の方法によって調製され得る。薬学的に許容される塩は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, PA, U. S. A., 1985およびより最新版、ならびにEncyclopedia of Pharmaceutical Technologyに記載され、かつ論じられているものである。

40

【0 2 5 2】

薬学的に許容される付加塩の例には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、ヨウ化水素酸、メタリン酸、またはリン酸、および有機酸、例えば、コハク酸、マレイ

50

ン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、カンファースルホン酸、イソチオン酸、粘液酸、ゲンチシン酸、イソニコチン酸、サッカリン酸、グルクロン酸、フロロン酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモン酸）、エタンチオール酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルフィニル酸、アルギン酸、およびガラクトuron酸、ならびにアリールスルホン酸、例えば、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、またはナフタリンスルホン酸と形成された酸付加塩、ならびにアルカリ金属およびアルカリ土類金属ならびに有機塩基、例えば、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、リジン、およびプロカインと形成された塩基付加塩、ならびに内部で形成された塩が挙げられる。薬学的に許容される塩への全ての言及が、同じ塩の、本明細書で定義される溶媒付加形態（溶媒和物）または結晶形態（多形体）を含むことを理解されたい。

10

【0253】

式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒と一緒に、溶解性形態または不溶解性形態で提供され得る。溶解性形態は、一水和物、二水和物、半水和物、三水和物、四水和物などの水和形態も含み得る。

【0254】

式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、プロドラッグとして提供され得る。本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、ある特定の生理学的条件に曝露されると、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩を遊離し、その後、所望の生物学的作用を呈することができる化合物を意味するよう意図されている。典型的な例は、アミンの不安定カルバメートである。

20

【0255】

プロドラッグが医薬品の多くの望ましい品質（例えば、溶解性、生物学的利用能、製造など）を高めることで知られているため、本開示の化合物は、プロドラッグの形態で送達され得る。したがって、本開示は、現在特許請求されている化合物のプロドラッグ、それを送達する方法、およびそれを含む組成物を包含するよう意図されている。「プロドラッグ」は、かかるプロドラッグが対象に投与されたときにインビボで本開示の活性な親薬物を放出する任意の共有結合した担体を含むよう意図されている。本開示におけるプロドラッグは、修飾が通例の操作またはインビボのいずれかで親化合物に切断されるように、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシ、またはカルボニル基が、それぞれ、インビボで切断されて遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、遊離スルフヒドリル、遊離カルボキシ、または遊離カルボニル基を形成し得る任意の基に結合する本開示の化合物が含まれる。

30

【0256】

プロドラッグの例には、本開示の化合物中のヒドロキシ官能基のエステル（例えば、酢酸エステル、ジアルキルアミノ酢酸エステル、ギ酸エステル、リン酸エステル、硫酸エステル、および安息香酸エステル誘導体）およびカルバメート（例えば、N, N-ジメチルアミノカルボニル）、カルボキシル官能基のエステル（例えば、C₁₋₆アルキルエステル、例えば、メチルエステル、エチルエステル、2-プロピルエステル、フェニルエステル、2-アミノエチルエステル、モルホリノエタノールエステルなど）、アミノ官能基のN-アシル誘導体（例えば、N-アセチル）、N-マンニツヒ塩基、シッフ塩基、およびエナミノン、ケトンおよびアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタール、およびエノールエステルなどが挙げられるが、これらに限定されない。Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985) を参照されたい。

40

【0257】

本化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグは、経

50

口、経鼻、経皮、肺、吸入、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸膜内、髄腔内、および非経口投与される。一実施形態では、本化合物は、経口投与される。当業者であれば、ある特定の投与経路の利点を認識するであろう。

【0258】

化合物を利用した投薬レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別、および病状、治療される状態の重症度、投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに用いられる特定の化合物またはその塩を含む様々な要因に従って選択される。通常の熟練した医師または獣医は、状態の進行を予防する、それに対抗する、またはそれを阻止するのに必要な薬物の有効量を容易に決定および処方することができる。

【0259】

本開示の開示された化合物を処方および投与するための技法は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)で見つけることができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて薬学的調製物に使用される。好適な薬学的に許容される担体には、不活性固体充填剤または希釈剤および滅菌水溶液または有機溶液が含まれる。本化合物は、本明細書に記載の範囲内の所望の投薬量を提供するのに十分な量でかかる医薬組成物中に存在するであろう。

【0260】

本開示の一態様では、有効成分として、本明細書で定義される式(I)もしくは(II)の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、任意に1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、および／または担体と、を含む、医薬組成物を提供する。式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、単独で、または薬学的に許容される担体、希釈剤、もしくは賦形剤と組み合わせて、単回投与または複数回投与のいずれかで投与され得る。好適な薬学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤には、不活性固体希釈剤または充填剤、滅菌水溶液、および様々な有機溶媒が含まれる。

【0261】

「医薬組成物」とは、本開示の化合物を含む、対象への投与に好適な形態の製剤である。医薬組成物は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkinsに開示されているものなどの従来の技法に従って、薬学的に許容される担体または希釈剤、ならびに任意の他の既知のアジュバントおよび賦形剤とともに製剤化され得る。

【0262】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という語句は、正しい薬学的判断の範囲内で、適切な利益／リスク比に相応の、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織との接触における使用に好適な化合物、材料、組成物、担体、および／または剤形を指す。

【0263】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、一般に安全であり、非毒性であり、かつ生物学的にも別様にも望ましくないものではない医薬組成物の調製に有用な賦形剤を意味し、獣医学的用途にもヒト薬学的用途にも許容される賦形剤が含まれる。本明細書および特許請求の範囲で使用される「薬学的に許容される賦形剤」には、1つのかかる賦形剤および1つより多くのかかる賦形剤の両方が含まれる。

【0264】

本明細書で定義される式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせることによって形成される医薬組成物は、錠剤、粉末剤、トローチ剤、シロップ剤、坐剤、注射用溶液などの様々な剤形で容易に投与することができる。粉末剤中、担体は、微粉化された活性成分

10

20

30

40

50

と混合されたタルクまたはデンプンなどの微粉化された固体である。錠剤中、活性成分は、好適な比率で必要な結合特性を有する担体と混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

【0265】

医薬組成物は、経口および非経口（皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内、および皮内を含む）経路などの任意の好適な経路による投与のために特別に調製され得る。好ましい経路が、治療される対象の全身状態および年齢、治療される状態の性質、ならびに選択される有効成分に依存することが理解されるであろう。

【0266】

経口投与用の医薬組成物には、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、丸剤、トローチ剤、粉末剤、および顆粒剤などの固形剤形が含まれる。適切な場合、それらは、腸溶コーティングなどのコーティングで調製することができるか、またはそれらは、当該技術分野で周知の方法に従って、持続放出または長期放出などの活性成分の制御放出を提供するように調製することができる。

【0267】

錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与の場合、本明細書で定義される式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、エタノール、グリセロール、水などの経口用の非毒性の薬学的に許容される担体と好適に組み合わせられ得る。さらに、必要に応じて、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、香味剤、および着色剤が混合物に添加されてもよい。好適な結合剤には、例えば、ラクトース、グルコース、デンプン、ゼラチン、アカシアガム、トラガカントガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。滑沢剤には、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、例えば、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムなどが含まれる。カプセル剤用の追加の賦形剤には、マクロゲルまたは脂質が含まれる。

【0268】

錠剤などの固体組成物の調製のために、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の活性化合物またはその薬学的に許容される塩が、1つ以上の賦形剤、例えば、上記のもの、および他の薬学的希釈剤、例えば、水などと混合されて、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の均質な混合物を含む固体予備製剤組成物が作製される。「均質」という用語は、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩が組成物全体に均一に分散しており、これにより、組成物が錠剤またはカプセル剤などの同等に有効な単位剤形に容易に細分され得ることを意味すると理解される。

【0269】

式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の経口投与用または非経口投与用のいずれかの液体組成物には、例えば、水溶液、シロップ剤、エリキシル剤、水性または油懸濁液、および綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油を有する乳濁液が含まれる。水性懸濁液に好適な分散剤または懸濁剤には、合成または天然ガム、例えば、トラガカント、アルギン酸塩、アカシア、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、またはポリビニルピロリドンが含まれる。

【0270】

非経口投与用の医薬組成物には、滅菌水性および非水性注射用溶液、分散液、懸濁液、または乳濁液、ならびに使用前に滅菌注射用溶液または分散液中で再構成される滅菌粉末剤が含まれる。

【0271】

静脈内投与の場合、好適な担体には、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF、Parsippany, N. J.）、またはリン酸緩衝生理食塩水

10

20

30

40

50

(PBS)が含まれる。全ての場合において、本組成物は、滅菌でなければならず、容易な注射針通過性が存在する程度まで流動性であるべきである。製造および保管条件下で安定していなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散の場合には必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物作用の防止は、様々な抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、および塩化ナトリウムを本組成物に含めることが好ましいであろう。注射用組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを本組成物に含めることによってもたらされ得る。

10

【0272】

滅菌条件下でのこれらの全ての溶液の調製は、当業者に周知の標準の薬学的技法によって容易に達成される。

【0273】

例えば、滅菌注射用溶液は、必要に応じて、本活性化合物を必要な量で、上に列挙される成分のうちの1つまたは組み合わせを有する適切な溶媒中に組み込み、その後、滅菌濾過することによって調製され得る。一般に、分散液は、本活性化合物を、塩基性分散媒および上に列挙されるものからの必要な他の成分を含む滅菌ビヒクル中に組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末剤の場合、調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これにより、その事前に滅菌濾過された溶液から、有効成分の粉末剤に加えて、任意の追加の所望の成分が得られる。デポー注射用組成物も本開示の範囲内であると考えられる。

20

【0274】

非経口投与の場合、ゴマ油またはピーナッツ油、プロピレングリコール水溶液、または滅菌水溶液中、式(I)または(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む溶液が用いられ得る。かかる水溶液は、必要に応じて好適に緩衝され、液体希釈剤を最初に十分な生理食塩水またはグルコースで等張しなければならない。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、および腹腔内投与に特に好適である。油性溶液は、関節内、筋肉内、および皮下注射目的に好適である。

30

【0275】

前述の成分に加えて、式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を有する本組成物は、希釈剤、緩衝剤、香味剤、着色剤、表面活性剤、増粘剤、防腐剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル（抗酸化剤を含む）、乳化剤などの1つ以上の追加の成分を含み得る。

【0276】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、特定された疾患、障害、もしくは状態を治療、改善、または予防するための、または検出可能な治療または阻害効果を呈するための医薬品の量を指す。この効果は、当該技術分野で既知の任意のアッセイ方法によって検出することができる。対象の正確な有効量は、対象の体重、サイズ、および健康状態、状態の性質および程度、ならびに投与のために選択された治療薬または治療薬の組み合わせに依存するであろう。所与の状況に対する治療有効量は、臨床医の技能および判断の範囲内の通例の実験によって決定することができる。好ましい態様では、治療される疾患または障害は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ(ACMSD)機能不全に関連する疾患または障害である。

40

【0277】

いずれの化合物の場合にも、治療有効量は、細胞培養アッセイ、例えば、細胞、または動物モデル、通常、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、もしくはブタのいずれかで最初に推

50

定され得る。動物モデルを使用して、適切な濃度範囲および投与経路を決定することもできる。その後、かかる情報を使用して、ヒトへの投与に有用な用量および経路を決定することができる。治療／予防効力および毒性は、細胞培養または実験動物における標準の薬学的手順、例えば、ED₅₀（集団の50%において治療的に有効な用量）およびLD₅₀（集団の50%に対して致死的な用量）によって決定され得る。毒作用と治療効果との間の用量比は治療指数であり、LD₅₀／ED₅₀比で表すことができる。大きい治療指数を示す医薬組成物が好ましい。投薬量は、用いられる剤形、患者の感受性、および投与経路に応じて、この範囲内で変化し得る。

【0278】

投薬量および投与は、十分なレベルの活性剤（複数可）を提供するように、または所望の効果を維持するように調整される。考慮され得る要因には、病状の重症度、対象の一般的な健康状態、対象の年齢、体重、性別、食生活、投与時間および頻度、薬物組み合わせ（複数可）、反応感度、および療法に対する耐性／応答が含まれる。長時間作用型医薬組成物は、特定の製剤の半減期およびクリアランス速度に応じて、3～4日毎、毎週、または2週間に1回投与され得る。

【0279】

式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩の好適な投薬量は、患者の年齢および状態、治療される疾患の重症度、ならびに開業医に周知の他の要因に依存するであろう。本化合物は、異なる投薬スケジュールに従って、例えば、毎日、または週1回間隔などの間隔で、例えば、経口、非経口、または局所のいずれかで投与され得る。一般に、単回用量は、0.01～500mg/kg体重、好ましくは約0.05～100mg/kg体重、より好ましくは0.1～50mg/kg体重、最も好ましくは0.1～25mg/kg体重の範囲であろう。本化合物は、ボラスとして（すなわち、全1日用量が一度に投与される）、または分割用量で1日2回以上投与され得る。前述の投薬量範囲に基づく変動は、治療されるヒトの体重、年齢、および状態、苦痛の重症度、ならびに特定の投与経路などの既知の考慮すべき事項を考慮して、当業者によってなされ得る。

【0280】

式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1つ以上のさらなる活性物質を含む医薬組成物中に、単独で、または薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて、単回投与または複数回投与のいずれかで調製される場合もある。好適な薬学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤は、本明細書の上に記載される通りであり、1つ以上のさらなる活性物質は、任意の活性物質、または好ましくは本明細書の以下の「併用治療」の節に記載の活性物質であり得る。

【0281】

治療方法

別の態様では、本開示は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）が関与する疾患または障害を予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、それを必要とする対象に、式（I）もしくは（II）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

【0282】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）が関与する疾患または障害を予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、それを必要とする対象に、式（I）もしくは（II）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

【0283】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）の阻害によって疾患または障害を治療する、それを予防す

10

20

30

40

50

る、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、その疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式（Ⅰ）もしくは（Ⅱ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

【0284】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）の阻害によって疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、ACMSDに関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式（Ⅰ）もしくは（Ⅱ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

10

【0285】

別の態様では、本開示は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）調節が関与する疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、それを必要とする対象に、式（Ⅰ）もしくは（Ⅱ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

【0286】

別の態様では、本開示は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）調節が関与する疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、それを必要とする対象に、式（Ⅰ）もしくは（Ⅱ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

20

【0287】

別の態様では、本開示は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、NAD⁺レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式（Ⅰ）もしくは（Ⅱ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

30

【0288】

別の態様では、本開示は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、NAD⁺レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式（Ⅰ）もしくは（Ⅱ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

40

【0289】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式（Ⅰ）もしくは（Ⅱ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。一実施形態では、ミトコンドリア機能不全に関連する障害は、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である。好ましい実施形態では、ミトコンドリア機能不全に関連する障害は、肥満または2型糖尿病などの一般的な代謝障害である。

【0290】

50

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。一実施形態では、ミトコンドリア機能不全に関連する障害は、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である。好ましい実施形態では、ミトコンドリア機能不全に関連する障害は、肥満または2型糖尿病などの一般的な代謝障害である。

【0291】

別の態様では、本開示は、酸化代謝を促進する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）を増加させる式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

【0292】

別の態様では、本開示は、酸化代謝を促進する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）を増加させる、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

【0293】

さらに別の態様では、本開示は、ACMSD阻害によって媒介され得る疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤を製造するための方法であって、薬剤が、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、方法に関する。

【0294】

別の態様では、本開示は、ACMSD阻害によって媒介され得る疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤を製造するための方法であって、薬剤が、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物を含む、方法に関する。

【0295】

さらに別の態様では、本開示は、ACMSD阻害によって媒介され得る疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための方法で使用するための化合物であって、化合物が、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、化合物に関する。

【0296】

別の態様では、本開示は、ACMSD阻害によって媒介され得る疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための方法で使用するための医薬組成物であって、医薬組成物が、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む、医薬組成物に関する。

【0297】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）の阻害によって疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤の製造における、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0298】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）の阻害によって疾患または障害を治療する、それを予防す

10

20

30

40

50

る、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤の製造における、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の使用に関する。

【0299】

別の態様では、本開示は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤の製造における、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0300】

別の態様では、本開示は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤の製造における、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の使用に関する。

【0301】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤の製造における、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0302】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤の製造における、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の使用に関する。

【0303】

別の態様では、本開示は、酸化的代謝を促進するための薬剤の製造における、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0304】

別の態様では、本開示は、酸化的代謝を促進するための薬剤の製造における、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物の使用に関する。

【0305】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）の阻害によって疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤の製造で使用するのための、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0306】

本開示の別の態様は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）の阻害によって疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤の製造で使用するのための、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つとを含む医薬組成物に関する。

【0307】

別の態様では、本開示は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤として使用するのための、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0308】

別の態様では、本開示は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤として使用するための、式（I）もしくは（II）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物に関する。

【0309】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤として使用するための、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

10

【0310】

本開示の別の態様は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善するための薬剤として使用するための、式（I）もしくは（II）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物に関する。

【0311】

別の態様では、本開示は、酸化的代謝を促進するための薬剤として使用するための、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0312】

別の態様では、本開示は、酸化的代謝を促進するための薬剤として使用するための、式（I）もしくは（II）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物に関する。

20

【0313】

本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害の治療、その予防、そのリスクの低下、またはその改善に使用するための、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0314】

本開示の別の態様は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害の治療、その予防、そのリスクの低下、またはその改善に使用するための、式（I）もしくは（II）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物に関する。

30

【0315】

別の態様では、本開示は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害の治療、その予防、そのリスクの低下、またはその改善に使用するための、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0316】

別の態様では、本開示は、ミトコンドリア機能不全に関連する障害の治療、その予防、そのリスクの低下、またはその改善に使用するための、式（I）もしくは（II）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物に関する。

40

【0317】

本開示の別の態様は、酸化的代謝の促進に使用するための、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0318】

本開示の別の態様は、酸化的代謝の促進に使用するための、式（I）もしくは（II）の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、

50

希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物に関する。

【0319】

いくつかの実施形態では、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) レベルの低下に関連する疾患または障害は、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、脳腱黄色腫症 (CTX)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞 (PNAC)、細菌異常増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝臓移植関連移植片対宿主病、生体ドナー移植肝臓再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝臓疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、およびアルファ1-抗トリプシン欠乏症を含むが、これらに限定されない慢性肝臓疾患である。一実施形態では、一般的な代謝障害は、肥満または2型糖尿病である。

10

【0320】

いくつかの実施形態では、ミトコンドリア機能不全に関連する障害は、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である。

【0321】

別の態様では、本開示は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) の阻害によって疾患または障害を治療する、それを予防する、そのリスクを低下させる、またはそれを改善する方法であって、それを必要とする対象に、式 (I) もしくは (II) の化合物または式 (I) もしくは (II) の化合物を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

20

【0322】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療する」とは、疾患、状態、もしくは障害を逆転させる、それを阻止する、またはそれと闘う目的のための患者の管理およびケアを説明し、疾患、状態、もしくは障害を逆転させる、疾患、状態、もしくは障害を排除する、または疾患、状態、もしくは障害の進行を阻止するための、本開示の化合物 (すなわち、式 (I) もしくは (II) の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物の投与を含む。

30

【0323】

本開示の化合物 (すなわち、式 (I) もしくは (II) の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物を使用して、疾患、状態、もしくは障害を予防するか、またはかかる疾患、状態、もしくは障害の1つ以上の症状を予防することもできる。本明細書で使用される場合、「予防すること」または「予防する」とは、疾患、状態、もしくは障害の症状または合併症の発症を軽減または排除することを説明する。

【0324】

本開示の化合物 (すなわち、式 (I) もしくは (II) の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物を使用して、かかる疾患、状態、もしくは障害の1つ以上の症状を緩和することもできる。本明細書で使用される場合、「緩和する」という用語は、障害の兆候または症状の重症度が低下するプロセスを説明するよう意図されている。重要なことに、兆候および症状は、排除されることなく緩和され得る。好ましくは、治療は、治療的なものまたは改善するためのものである。

40

【0325】

臨床状態および化合物の他の使用

本明細書で定義される式 (I) もしくは (II) による化合物またはその薬学的に許容される形態、組成物、薬剤、および使用のための化合物は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) 調節が関与する疾患または障害の治療に有用である。本化合物は、ヒト医学または獣医学のいずれかで使用する

50

ことができ、患者は、任意の哺乳動物、特にヒトであり得る。治療は、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）調節が関与する疾患または障害に罹患している任意の哺乳動物、特にヒトへの、本明細書で定義される式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量の投与を含み得る。

【0326】

本開示は、肥満、2型糖尿病およびその合併症（例えば、糖尿病性網膜症および腎症）、非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、または慢性腎臓疾患などの α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）機能不全に関連する疾患または障害に使用するための、本明細書で定義される式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩にも関する。

10

【0327】

「 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）機能不全に関連する疾患または障害」という用語は、少なくともいくつかの事例では疾患におけるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）発現および／または活性の低下を特徴とする任意の疾患、または NAD^+ レベルの上昇によって改善される疾患を意味する。

【0328】

本開示の方法、薬剤、および使用のための化合物は、異常なミトコンドリア機能に関連する障害の治療、その症状の緩和、またはその発症の遅延に有用である。異常なミトコンドリア機能に関連する障害には、例えば、代謝障害、神経変性障害、加齢性障害、および慢性炎症性障害が含まれる。ミトコンドリア障害には、遺伝性および／または後天性ミトコンドリア機能不全を伴う疾患（すなわち、シャルコー・マリー・トゥース病、2A2型、ミトコンドリア脳症乳酸アシドーシスおよび脳卒中（MELAS）、リー症候群、バース症候群、およびレーベル視神経症）、脂肪酸酸化障害、遺伝性の難聴および失明、ならびに毒性化学物質および／または薬物への曝露によって誘発される代謝異常（例えば、シスプラチン誘発性難聴）も含まれる。

20

【0329】

代謝障害には、例えば、2型糖尿病、肥満、高血糖症、グルコース不耐性、インスリン抵抗性（すなわち、高インスリン血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX）、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症（例えば、脂質異常症）、高トリグリセリド血症、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、腎臓疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能不全、皮膚症、消化不良、低血糖症、がん、および浮腫が含まれる。

30

【0330】

神経変性障害には、光受容体変性症（すなわち、網膜色素変性症）、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンチントン病などの疾患が含まれる。

【0331】

慢性炎症性疾患には、セリアック病、血管炎、狼瘡、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、過敏性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、関節炎、および乾癬などの疾患が含まれる。

40

【0332】

加齢性障害には、がん、認知症、心臓血管疾患（すなわち、動脈硬化症）、高血圧症、真性糖尿病（1型または2型）、関節炎、白内障、アルツハイマー病、黄斑変性症、および骨粗しょう症などの疾患が含まれる。

【0333】

対象は、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい可能性がある。代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症するリスクのある対象は、当該技術分野で既知の方法によって特定される。例えば、糖尿病は、空腹時血中グルコースレベルもしくはインスリンを測定することによって、またはグルコース負荷試験によって診断することができ

50

る。成人の正常な血中グルコースレベルは、約 $60 \sim 126 \text{ mg/dL}$ である。正常なインスリンレベルは、約 $7 \text{ mU/mL} \pm 3 \text{ mU}$ である。高血圧症は、一貫して約 $140/90$ を超える血圧を測定することによって診断することができる。心臓血管疾患は、コレステロール値を測定することによって診断することができる。例えば、約 137 を超える LDL コレステロールまたは約 200 を超える総コレステロールは、心臓血管疾患を示す。高血糖症は、約 10 mmol/L (180 mg/dL) を超える血中グルコースレベルによって診断することができる。グルコース不耐性は、 75 g の2時間経口グルコース負荷試験を行った後に 1 dL あたり $140 \sim 199 \text{ mg}$ ($7.8 \sim 11.0 \text{ mmol/L}$) のグルコースレベルによって診断することができる。インスリン抵抗性は、およそ 60 pmoL/L を超える空腹時血清インスリンレベルによって診断することができる。低血糖症は、約 $2.8 \sim 3.0 \text{ mmol/L}$ ($50 \sim 54 \text{ mg/dL}$) 未満の血中グルコースレベルによって診断することができる。肥満は、例えば、ボディマス指数によって診断することができる。ボディマス指数 (BMI) は、 kg/m^2 (または $\text{lb/in}^2 \times 704.5$) で測定される。あるいは、ウエスト周囲 (脂肪分布を推定する)、ウエストーヒップ比 (脂肪分布を推定する)、皮下脂肪厚 (複数の部位で測定される場合、脂肪分布を推定する)、または生体インピーダンス (除脂肪量が体脂肪量よりも良好に電流を伝導する (すなわち、脂肪量が電流を妨げる) という原則に基づいて、脂肪%を推定する) を測定することができる。正常、過体重、または肥満個人のパラメータは、以下の通りである：低体重： $\text{BMI} = 18.5$ 未満、正常： $\text{BMI} = \text{約} 18.5 \sim \text{約} 24.9$ 、過体重： $\text{BMI} = \text{約} 25 \sim \text{約} 29.9$ 。過体重個人は、男性の場合 94 cm 超または女性の場合 80 cm 超のウエスト周囲、男性の場合 0.95 以上または女性の場合 0.80 以上のウエストーヒップ比を有することを特徴とする。肥満個人は、 $30 \sim 34.9$ の BMI を有し、身長に対する「正常な」体重を 20% 以上上回っており、女性の場合 30% 超および男性の場合 25% 超の体脂肪率を有し、かつ男性の場合 102 cm (40 インチ) 超または女性の場合 88 cm (35 インチ) のウエスト周囲を有することを特徴とする。重度の肥満または病的肥満を有する個人は、 35 以上の BMI を有することを特徴とする。

【0334】

本明細書に記載の方法は、代謝障害の1つ以上の症状の重症度の軽減または緩和をもたらし得る。例えば、糖尿病の症状には、空腹時血中グルコースレベルの上昇、 $140/90 \text{ mmHg}$ 以上の血圧、異常な血中脂肪レベル、例えば、 35 mg/dL 以下の高密度リポタンパク質 (HDL)、または 250 mg/dL 以上のトリグリセリド ($\text{mg/dL} = \text{血液} 1 \text{ デシリットルあたりのグルコースのミリグラム}$) が含まれる。治療の有効性は、代謝障害を診断するための任意の既知の方法に関連して決定される。代謝障害の1つ以上の症状の緩和は、本化合物が臨床的有益性をもたらすことを示す。

【0335】

本開示の方法は、腎臓障害の治療、その症状の緩和、またはその発症の遅延に有用である。腎臓障害には、急性腎臓損傷 (AKI) および慢性腎臓疾患 (CKD) が含まれる。

【0336】

対象は、急性腎臓損傷 (AKI) に罹患しているか、またはそれを発症しやすい可能性がある。急性腎臓損傷は、1つ以上の臨床基準または状態 (すなわち、血液から窒素老廃物を排泄する腎臓の能力が急激に低下し、高窒素血症が引き起こされる) によって特徴付けられ得る。急性腎臓損傷 (AKI) に罹患しているか、またはそれを発症するリスクのある対象は、当該技術分野で既知の方法によって特定される。例えば、急性腎臓損傷は、ベースラインを少なくとも 50% 超える血清クレアチニンの増加、ベースラインを少なくとも 0.3 mg/dL 超える血清クレアチニンの絶対的増加、ベースラインと比較して少なくとも 25% の糸球体濾過速度の減少、少なくとも6時間持続する1時間あたり $0.5 \text{ mL/1キログラム体重以下への尿排出量の減少}$ 、またはそれらの任意の組み合わせを特徴とし得る。急性腎臓損傷は、虚血、薬物または毒剤 (すなわち、放射性造影剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、アルコール、または化学療法剤)、ウイルス、および閉塞症によって引き起こされ得る。

【0337】

対象は、慢性腎臓疾患（CKD）に罹患しているか、またはそれを発症しやすい可能性がある。慢性腎臓疾患（CKD）は、（１）糸球体濾過速度（GFR）の低下の有無にかかわらず、３ヶ月以上にわたって腎臓の構造的または機能的異常によって定義される腎臓損傷を有するか、または（２）腎臓損傷の有無にかかわらず３ヶ月以上にわたって $60\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 未満のGFRを有するかのいずれかとして定義される。慢性腎臓疾患（CKD）に罹患しているか、またはそれを発症するリスクのある対象は、当該技術分野で既知の方法によって特定される。構造的または機能的異常は、画像研究または血液もしくは尿の組成において特定される異常を含む、腎臓損傷の病理学的異常またはマーカーのいずれかなどの症状によって現れる。

10

【0338】

例えば、CKDは、特定のマーカーを試験することによって診断することができる。例えば、腎臓損傷のマーカーには、約 $1.6\text{ mg}/\text{dL}$ 超の血漿クレアチニン濃度および約 $20\text{ mg}/\text{dL}$ 超の血中尿素窒素（BUN）濃度が含まれる。典型的には、これらのマーカーはいずれも、CKDを有する患者において上昇している。腎臓損傷の追加のマーカーには、血尿（すなわち、尿中の任意の検出可能な血液量）、タンパク尿（すなわち、約 $100\text{ mg}/\text{dL}$ 超の尿中タンパク質濃度）、アルブミン尿（すなわち、約 $100\text{ mg}/\text{dL}$ 超の尿中アルブミン濃度）、約 $150\text{ pg}/\text{mL}$ 超の血中無傷副甲状腺ホルモン（PTH）濃度、または約 $4.5\text{ mg}/\text{dL}$ 超の血中リン酸塩レベルが含まれ得る。腎臓疾患の1つの特定のマーカーは、正常を上回るGFR速度（すなわち、約 $90\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 超のGFR）であるが、正常を下回るGFRもCKDを示す。

20

【0339】

本開示の方法は、非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）および／または非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の治療、その症状の緩和、またはその発症の遅延に有用である。対象は、非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）および／または非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に罹患しているか、またはそれを発症しやすい可能性がある。非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）および／または非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に罹患しているか、またはそれを発症するリスクのある対象は、当該技術分野で既知の方法によって特定される。例えば、NAFLDおよび／またはNASHは、肝生検によって診断することができる。

30

【0340】

本明細書で定義される非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）は、肝臓に脂肪が沈着する疾患であり、アルコール摂取履歴が肝臓損傷を引き起こすには不十分である患者に発生する。非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）は、単純脂肪肝、脂肪性肝炎、および肝硬変にさらに分類することができる。非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、炎症、肝細胞壊死、バリーニング、および線維症に関連する病状を指す。非アルコール性単純脂肪肝の発症は、肝細胞への脂肪沈着によって誘発され、この脂肪蓄積は、増加因子（肝細胞中の脂肪の流入および合成）と減少因子（脂肪の異化作用およびそれらの肝細胞からの放出）との間のバランスによって定義される。肝細胞の損傷が発生すると、この脂肪沈着に加えて、非アルコール性単純脂肪肝は非アルコール性脂肪性肝炎に進行する。非アルコール性脂肪性肝炎は進行性であり、最終的には肝硬変および肝細胞癌に進行する可能性がある。

40

【0341】

併用治療

別の態様では、本開示は、併用療法で使用するための、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。式（I）もしくは（II）またはそれらの薬学的に許容される塩を使用するための化合物、組成物、薬剤、および化合物も、1つ以上の他の治療薬と組み合わせて有利に使用され得る。かかる治療薬には、他のACMSD阻害剤；抗糖尿病薬、例えば、PPAR γ アゴニスト、PPAR α/γ デュアルアゴニスト、PPAR δ アゴニスト、ビッグアニド、タンパク質チロシンホスファターゼ-1B（P

50

TP-1B)、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)阻害剤、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファ-グルコシドヒドロラーゼ阻害剤、アルファ-アミラーゼ阻害剤、インスリン分泌促進剤、A2アンタゴニスト、インスリンまたはインスリン模倣物、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、GLP-1アゴニスト、非チアゾリジンジオン、グリコキナーゼ、および11βHSD-1阻害剤；抗肥満薬、例えば、脱共役タンパク質(UCP-1、UCP-2、およびUCP-3)活性化剤、β3アドレナリン受容体(β3)、甲状腺ホルモンβアゴニスト、脂肪酸シンターゼ(PAS)阻害剤、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤、リパーゼ阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、モノアミン再取り込み阻害剤、Mc4rアゴニスト、5HT2cアゴニスト、成長ホルモン分泌促進剤(GHS)アゴニスト、CNTF誘導体、毛様体神経栄養因子(CNTf)、コレシストキニン-A(CCK-A)アゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、アシル-エストロゲン、レプチン、NPY5アンタゴニスト、神経ペプチドY5(NPY5)アンタゴニスト、神経ペプチドY2(NPY2)アゴニスト、メラニン凝集ホルモン受容体(MCHLR)アンタゴニストおよびメラニン凝集ホルモン2受容体(MCH2R)、MCH1Rアンタゴニスト、神経ペプチドY1、グレリンアンタゴニスト、カンナビノイド受容体1(CB-1)、セロトニン(5HT)輸送阻害剤、CCK-Aアゴニストおよびヒスタミン3(H3)アンタゴニスト/インバースアゴニスト；コレステロール降下薬、例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-補酵素A(HMG CoA)レダクターゼ阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、フィブリン酸、胆汁酸結合樹脂プロブコールおよびナイアシン(ニコチン酸)；NAD⁺レベルを上昇させる化合物、例えば、NAD⁺前駆体(すなわち、ニコチンアミドリボース(NA)、ニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)、ニコチン酸(NA)、およびニコチンアミド)；ならびにNAD⁺消費を阻害する化合物、例えば、PARP阻害剤およびCD38阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0342】

本開示に有用なPPAR γ アゴニストには、グリタゾン(例えば、バラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン(MCC-555)、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、CLX-0921、5-BTZDなど)、GW-0207、LG-100641、LY-300512、LY-519818、R483(Roche)、T131(Tularik)、およびW097/27857、97/28115、97/28137、および97/27847に開示されている化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なPPAR α/γ デュアルアゴニストには、CLX-0940、GW-1536、GW1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB219994、およびムラグリタザール、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。KRP-297は、5-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド、およびその薬学的に許容される塩またはエステルである。本開示に有用なPPAR δ アゴニストには、GW 501516、GW 590735、およびJP10237049、WO02/14291、およびWO2018/125983に開示されている化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。

【0343】

本開示に有用なビグアニドには、ブホルミン、メトホルミン、およびフェンホルミン、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。メトホルミン(Glucophage(登録商標))は、インスリン非依存性真性糖尿病を有する患者、特に難治性肥満を有する患者に適応される。Physician's Desk Reference(登録商標)1080~1086頁(第56版、2002年)。

【0344】

本開示に有用なタンパク質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤には、A-401, 674, KR 61639, OC-060062, OC-83839, OC-297962, MC52445, MC52453, およびWO02/26707, WO02/26743, JP2002114768に開示されている化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。

【0345】

ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド; NVP-DPP728; P32/98; およびLAP 237, P 3298, TSL 225, バリンピロリジド, TMC-2A/2B/2C, CD-26阻害剤, FE999011, P9310/K364, VIP 0177, DPP4, SDZ 274A444; ならびにWO03/00449, WO03/004496, EP1 258 476, WO02/083128, WO021062764, WO03/000250, WO03/002530, WO03/002531, WO03/002553, WO03/002593, WO03/000180, およびWO03/000181に開示されている化合物。

【0346】

本開示に有用なスルホニル尿素には、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、ジアビネーゼ、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、グリペンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、およびトルブタミド、それらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なメグリチニドには、レパグリニドおよびナテグリニド、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。

【0347】

本開示に有用なアルファ-グルコシドヒドロラーゼ阻害剤 (またはグルコシド阻害剤) には、アカルボース、アジポシン、カミグリボース、エミグリテート、ミグリトール、ボグリボース、プラジミシン-Q、サルボスタチン、CKD-711, MDL-25, 637, MDL-73, 945, およびMOR 14, ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステル、ならびに米国特許第4,062,950号、同第4,174,439号、同第4,254,256号、同第4,701,559号、同第4,639,436号、同第5,192,772号、同第4,634,765号、同第5,157,116号、同第5,504,078号、同第5,091,418号、同第5,217,877号、および同第5,091,524号に開示されている化合物が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なアルファ-アミラーゼ阻害剤には、テンダミスタット、トレスタチン、およびA1-3688, ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびエステル、ならびに米国特許第4,451,455号、同第4,623,714号、および同第4,273,765号に開示されている化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0348】

本開示に有用なインスリン分泌促進剤には、リノグリリドおよびA-4166, ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびエステルが含まれるが、これらに限定されない。

【0349】

本開示に有用な脂肪酸酸化阻害剤には、クロモキシルおよびエトモキシル、ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびエステルが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なA2アンタゴニストには、ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサン、エラロキサン、フルパロキサン、ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびエステルが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なインスリンまたはインスリン模倣物には、生物相、LP-100, ノバラピッド、インスリンデテミル、インスリンリスプロ、インスリングルルギン、インスリン亜鉛懸濁液 (レンテおよびウルトラレンテ)、Lys-Proインスリン、GLP-1 (73-7) (インスリントロピン)、およびGLP-1 (7-36)-NH₂、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。

【0350】

本開示に有用なグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤には、CP-368, 296、CP-316, 819、BAYR3401、ならびにWO01/94300およびWO02/20530に開示されている化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なGLP-1アゴニストには、エキセンディン-3およびエキセンディン-4、ならびにUS2003087821およびNZ504256に開示されている化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。

【0351】

本開示に有用な非チアゾリジンジオンには、JT-501およびファルグリタザール (GW-2570/GI-262579)、ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはエステルが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なグリコキナーゼ活性化剤には、縮合複素環式芳香族化合物、例えば、US2002103199に開示されているもの、およびイソインドリン-1-オン置換プロピオンアミド化合物、例えば、WO02/48106に開示されているものが含まれるが、これらに限定されない。

【0352】

本開示に有用なセロトニン (5HT) 輸送阻害剤には、パロキセチン、フルオキセチン、フェンフルラミン、フルボキサミン、セルトラリン、およびイミプラミンが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なノルエピネフリン (NE) 輸送阻害剤には、GW320659、デスピラミン、タルスプラム、およびノミフェンシンが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なカンナビノイド受容体1 (CB-1) アンタゴニスト/インバースアゴニストには、米国特許第5,532,237号、同第4,973,587号、同第5,013,837号、同第5,081,122号、同第5,112,820号、同第5,292,736号、同第5,624,941号、および米国特許第6,028,084、ならびにPCT出願第WO96/33159号、同第WO98/33765号、同第WO98/43636号、同第WO98/43635号、同第WO01/09120号、同第WO98/31227号、同第WO98/41519号、同第WO98/37061号、同第WO00/10967号、同第WO00/10968号、同第WO97/29079号、同第WO99/02499号、同第WO01/58869号、同第WO02/076949号、同第WO01/64632号、同第WO01/64633号、同第WO01/64634号、および同第WO03/007887号、ならびにEPO出願第EP-658546号が含まれる。本開示に有用な特定のCB-1アンタゴニスト/インバースアゴニストには、リモナバン (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、BAY 65-2520 (Bayer)、およびSLY 319 (Solvay) が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なCCK-Aアゴニストには、GI 181771およびSR 146,131が含まれる。本開示に有用なグレリンアンタゴニストには、PCT出願第WO01/87335号および同第WO02/08250号が含まれる。本開示に有用なヒスタミン3 (H3) アンタゴニスト/インバースアゴニストには、PCT出願第WO02/15905号、およびO-[3-(1H-イミダゾール4-イル)プロパノール]カルバメート (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000))、ピペリジン含有ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001))、ベンゾフェノン誘導体および関連化合物 (Sasse, A. et al. Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換N-フェニルカルバメート (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000))、ならびにプロキシファン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000)) が含まれる。本開示に有用な特定のH3アンタゴニスト/インバースアゴニストには、チオペルアミド、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピルN-4-ペンテニルカルバメート、

10

20

30

40

50

クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン、GT2394 (Gliatech)、およびA331440が含まれるが、これらに限定されない。

【0353】

本開示に有用なメラニン凝集ホルモン受容体(MCHLR)アンタゴニストおよびメラニン凝集ホルモン2受容体(MCH2R)アゴニスト/アンタゴニストには、PCT特許出願番第WO01/82925号、同第WO01/87834号、同第WO02/06245号、同第WO02/04433号、および同第WO02/51809号、ならびに日本特許出願第JP13226269号が含まれる。本開示に有用な特定のMCH1Rアンタゴニストには、T-226296 (Takeda)、SB 568849、およびSNAP 7941が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用な神経ペプチドY1 (NPY1) アンタゴニストには、米国特許第6,001,836号、ならびにPCT出願第WO96/14307号、同第WO01/23387号、同第WO99/51600号、同第WO01/85690号、同第WO01/85098号、同第WO01/85173号、および同第WO01/89528号が含まれる。本開示に有用なNPY1アンタゴニストの特定の例には、BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906、およびGI-264879Aが挙げられるが、これらに限定されない。本開示に有用な神経ペプチドY2 (NPY2) アゴニストには、ペプチドYY (PYY)、およびPYY3-36、ペプチドYY類似体、PYYアゴニスト、ならびにWO03/026591、WO03/057235、およびWO03/027637に開示されている化合物が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用な神経ペプチドY5 (NPY5) アンタゴニストには、米国特許第6,140,354号、同第6,191,160号、同第6,258,837号、同第6,313,298号、同第6,337,332号、同第6,329,395号、および同第6,340,683号、米国特許第6,326,375号、同第6,329,395号、同第6,337,332号、同第6,335,345号、欧州特許第EP01010691号および同第EP01044970号、ならびにPCT国際特許公開第WO97/19682号、同第WO97/20820号、同第WO97/20821号、同第WO97/20822号、同第WO97/20823号、同第WO98/27063号、同第WO00/107409号、同第WO00/185714号、同第WO00/185730号、同第WO00/64880号、同第WO00/68197号、同第WO00/69849号、同第WO01/09120号、同第WO01/85714号、同第WO01/85730号、同第WO01/07409号、同第WO01/02379号、同第WO01/02379号、同第WO01/23388号、同第WO01/23389号、同第WO01/44201号、同第WO01/62737号、同第WO01/62738号、同第WO01/09120号、同第WO02/20488号、同第WO02/22592号、同第WO02/48152号、同第WO02/49648号、および同第WO01/14376号に記載されている化合物が含まれるが、これらに限定されない。本開示の組み合わせに有用な特定のNPY5アンタゴニストには、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR 235,208、FR 226928、FR 240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、およびH409/22が含まれるが、これらに限定されない。本開示の組み合わせに有用な追加の特定のNPY5アンタゴニストには、Norman et al., J. Med. Chem. 43:42884312 (2000)に記載されている化合物が含まれるが、これらに限定されない。レプチンには、組換えヒトレプチン(PEG-OB、Hoffman La Roche)および組換えメチオニルヒトレプチン(Amgen)が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なレプチン誘導体(例えば、レプチンの切断型)には、特許第5,552,524号、同第5,552,523号、同第5,552,522号、同第5,521,283号、ならびにPCT国際公開第WO96/23513号、同第WO96/23514号、同第

10

20

30

40

50

WO 96 / 23515号、同第WO 96 / 23516号、同第WO 96 / 23517号、同第WO 96 / 23518号、同第WO 96 / 23519号、および同第WO 96 / 23520が含まれる。

【0354】

本開示に有用なオピオイドアンタゴニストには、PCT出願第WO 00 / 21509号が含まれる。本開示に有用な特定のオピオイドアンタゴニストには、ナルメフェン (Revex (登録商標))、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、およびナルトレキソンが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なオレキシンアンタゴニストには、PCT特許出願第WO 01 / 96302号、同第WO 01 / 68609号、同第WO 02 / 51232号、同第WO 02 / 51838号、および同第WO 03 / 023561が含まれる。本開示に有用な特定のオレキシンアンタゴニストには、SB-334867-Aが含まれるが、これに限定されない。本開示に有用なアシル-エストロゲンには、オレオイル-エストロン (del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)) が含まれる。本開示に有用なコレシストキニン-A (CCK-A) アゴニストには、米国特許第5,739,106号が含まれる。特定のCCK-Aアゴニストには、AR-R 15849、GI181771、JMv-180、A-71378、A-71623、およびSR146131が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用な特定の毛様体神経栄養因子 (CNTF) には、GI-181771 (GlaxoSmithKline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、ブタピンジド、PD170,292、PD 149164 (Pfizer) が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用なCNTF誘導体には、アキソカイン (Regeneron)、ならびにPCT出願第WO 94 / 09134号、同第WO 98 / 22128号、および同第WO 99 / 43813号が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用な成長ホルモン分泌促進剤 (GHS) アゴニストには、米国特許第6,358,951号、ならびに米国特許出願第2002 / 049196号および同第2002 / 022637号、ならびにPCT出願第WO 01 / 56592号および同第WO 02 / 32888号が含まれる。特定のGHSアゴニストには、NN703、ヘキサレリン、MK-0677、SM-130686、CP424 391、L-692,429、およびL-163,255が含まれるが、これらに限定されない。

【0355】

本開示に有用な5HT_{2c}アゴニストには、米国特許第3,914,250号、ならびにPCT出願第WO 02 / 36596号、同第WO 02 / 48124号、同第WO 02 / 10169号、同第WO 01 / 66548号、同第WO 02 / 44152号、同第WO 02 / 51844号、同第WO 02 / 40456号、および同第WO 02 / 40457号が含まれる。本開示に有用な特定の5HT_{2c}アゴニストには、BVT933、DPCA37215、1K264、PNU22394、WAY161503、R-1065、およびYM348が含まれるが、これらに限定されない。

【0356】

本開示に有用なMc4rアゴニストには、PCT出願第WO 99 / 64002号、同第WO 00 / 74679号、同第WO 01 / 991752号、同第WO 01 / 74844号、同第WO 01 / 70708号、同第WO 01 / 70337号、同第WO 01 / 91752号、同第WO 02 / 059095号、同第WO 02 / 059107号、同第WO 02 / 059108号、同第WO 02 / 059117号、同第WO 02 / 12166号、同第WO 02 / 111715号、同第WO 02 / 12178号、同第WO 02 / 15909号、同第WO 02 / 068387号、同第WO 02 / 068388号、同第WO 02 / 067869号、同第WO 03 / 007949号、および同第WO 03 / 009847号が含まれる。本開示に有用な特定のMc4rアゴニストには、CIR86036 (Chiron)、ME-10142、およびME-10145 (Melacure) が含まれる。

【0357】

本開示に有用なモノアミン再取り込み阻害剤には、PCT出願第WO 01 / 27068

号および同第WO 0 1 / 6 2 3 4 1号が含まれる。本開示に有用な特定のモノアミン再取り込み阻害剤には、米国特許第4, 7 4 6, 6 8 0号、同第4, 8 0 6, 5 7 0号、および同第5, 4 3 6, 2 7 2号、ならびに米国特許公開第2 0 0 2 / 0 0 0 6 9 6 4号に開示されているシブトラミン (Meridia O / Reductil (登録商標)) が含まれるが、これらに限定されない。

【0 3 5 8】

本開示に有用なセロトニン再取り込み阻害剤および放出剤には、デクスフェンフルラミン、フルオキセチン、および米国特許第6, 3 6 5, 6 3 3号、ならびにPCT特許出願第WO 0 1 / 2 7 0 6 0号および同第WO 0 1 / 1 6 2 3 4 1号に記載のものを含むが、これらに限定されない他のセロトニン再取り込み阻害剤が含まれる。

10

【0 3 5 9】

本開示に有用な11 β HSD-1阻害剤には、BVT 3 4 9 8、BVT 2 7 3 3、およびWO 0 1 / 9 0 0 9 1、WO 0 1 / 9 0 0 9 0、WO 0 1 / 9 0 0 9 2に開示されている化合物が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用な脱共役タンパク質 (UCP-1、UCP-2、およびUCP-3) 活性化剤には、PCT特許出願第WO 9 9 / 0 0 1 2 3号が含まれる。本開示に有用な特定の脱共役タンパク質 (UCP-1、UCP-2、およびUCP-3) 活性化剤には、フィタン酸、4-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸 (TTNPB)、およびレチノイン酸が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0 3 6 0】

本開示に有用な β 3アドレナリン受容体 (β 3) アゴニストには、米国特許第5, 7 0 5, 5 1 5号および米国特許第5, 4 5 1, 6 7 7号、ならびにPCT特許出願第WO 0 1 / 7 4 7 8 2号および同第WO 0 2 / 3 2 8 9 7号が含まれる。本開示に有用な特定の β アゴニストには、AD 9 6 7 7 / TAK 6 7 7 (Dainippon / Takeda)、CL-3 1 6, 2 4 3、SB 4 1 8 7 9 0、BRL-3 7 3 4 4、L-7 9 6 5 6 8、BMS-1 9 6 0 8 5、BRL-3 5 1 3 5 A、CGP 1 2 1 7 7 A、BTA-2 4 3、GW 4 2 7 3 5 3、トレカドリン、Zeneca D 7 1 1 4、およびSR 5 9 1 1 9 Aが含まれるが、これらに限定されない。

【0 3 6 1】

30

本開示に有用な甲状腺ホルモン β アゴニストには、PCT出願第WO 0 2 / 1 5 8 4 5号および日本特許出願第JP 2 0 0 0 2 5 6 1 9 0号が含まれる。本開示に有用な特定の甲状腺ホルモン β アゴニストには、KB-2 6 1 1 (KarobioBMS) が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用な特定の脂肪酸シンターゼ (PAS) 阻害剤には、セルレニンおよびC 7 5が含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用な特定のホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害剤には、テオフィリン、ペントキシフィリン、ザブリナスト、シルデナフィル、アムリノン、ミルリノン、シロスタミド、ロリプラム、およびシロミラストが含まれるが、これらに限定されない。

【0 3 6 2】

本開示に有用なリパーゼ阻害剤には、PCT出願第WO 0 1 / 7 7 0 9 4号、ならびに米国特許第4, 5 9 8, 0 8 9号、同第4, 4 5 2, 8 1 3号、同第5, 5 1 2, 5 6 5号、同第5, 3 9 1, 5 7 1号、同第5, 6 0 2, 1 5 1号、同第4, 4 0 5, 6 4 4号、同第4, 1 8 9, 4 3 8号、および同第4, 2 4 2, 4 5 3号に開示されているものが含まれるが、これらに限定されない。本開示に有用な特定のリパーゼ阻害剤には、テトラヒドロリプスタチン (オルリスタット / Xenical (登録商標))、Triton WR 1 3 3 9、RHC 8 0 2 6 7、リプスタチン、ティーサポニン、およびリン酸ジエチルウンベリフェリル、FL-3 8 6、WAY-1 2 1 8 9 8、Bay-N-3 1 7 6、バリラクトン、エステラシン、エベラクトンA、エベラクトンB、およびRHC 8 0 2 6 7が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0 3 6 3】

50

HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の例には、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、およびフルバスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。HMG-CoAシンターゼ阻害剤の例は、米国特許第4,806,564号、同第4,816,477号、同第4,847,271号、および同第4,751,237号に開示されているベターラクトン誘導体、米国第4,983,597号および1990年6月20日に出願された米国第07/540,992号に開示されているベターラクタム誘導体、および欧州特許公開第EP 0 411 703号に開示されている置換オキサシクロプロパン類似体である。スクアレンエポキシダーゼ阻害剤の例は、欧州特許公開EP 0 318 860号および日本特許公開J02 169-571A号に開示されている。LDL-受容体遺伝子誘導因子分子の例は、1991年3月18日に出願された米国特許第5,182,298号に開示されている。投与され得る他のコレステロール降下薬には、ナイアシン、プロブコール、フィブリン酸（すなわち、クロフィブラートおよびゲムフィブロジル）、およびLDL-受容体遺伝子誘導因子が含まれる。

【0364】

PARP阻害剤の例には、ヨードニトクマリノ、5-ヨード-6-ニトクマリノ、3,4-ジヒドロ-5-メチル-イソキノリノ、4-アミノ-1,8-ナフタルイミド、3-メトキシベンズアミド、8-ヒドロキシ-2-メチル-3-ヒドロキナゾリン-4-オン、2-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロ-1(2h)-ピリジニル]プロピル}-8-メチル-4(3h)-キナゾリノ、5-フルオロ-1-[4-(4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(ブチル)キナゾリン-2,4(1h,3h)-ジオン、3-(4-クロロフェニル)キナゾリン-5-カルボキサミド、2-(3'-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール-4-カルボキサム、ベンズアミド、3-アミノベンズアミド、3-アミノフタルヒドラジド、および1,5-ジヒドロキシイソキノリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0365】

式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用され得る上記の化合物は、上で引用されている文書などの当該技術分野に記載されているように調製および投与することができる。

【0366】

上記の化合物は、本開示の組成物に使用され得るACMSD阻害剤、抗糖尿病薬、抗肥満薬、コレステロール降下薬、NAD⁺レベルを上昇させる化合物、NAD⁺消費を阻害する化合物の例証にすぎない。この化合物リストが包括的であるようには意図されていないため、本開示の方法は、任意の抗肥満薬および任意の抗糖尿病薬を用いてもよく、任意の特定の構造クラスの化合物に限定されない。

【0367】

本明細書で使用される場合、「併用療法」とは、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物と、少なくとも第2の薬剤との投与を、これらの治療薬の共作用からの有益な効果を提供するよう意図されている特定の治療レジメンの一部として含む。組み合わせの有益な効果には、治療薬の組み合わせから生じる、協調効果、例えば、相乗効果、および／または薬物動態学的もしくは薬力学的共作用、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。これらの治療薬の組み合わせでの投与は、典型的には、規定期間（通常、選択された組み合わせに応じて、数分間、数時間、数日、または数週間）にわたって行われる。「併用療法」は、本開示の組み合わせを偶発的かつ恣意的にもたらす別個の単剤療法レジメンの一部として、これらの治療薬のうちの2つ以上の投与を包含するよう意図されている場合があるが、一般的にはそのようには意図されていない。

【0368】

「併用療法」は、これらの治療薬の順次投与（治療薬が各々異なる時点で任意の順に、または交互に任意の順に投与される）、ならびにこれらの治療薬またはこれらの治療薬のうちの少なくとも2つの実質的に同時の投与を包含するよう意図されている。実質的に同

10

20

30

40

50

時の投与は、例えば、対象に、固定比率の各治療薬を有する1つのカプセル剤を投与するか、または治療薬毎に1つのカプセル剤を複数回に分けて投与することによって達成することができる。各治療薬の順次または実質的に同時の投与は、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織からの直接吸収を含むが、これらに限定されない任意の適切な経路によって達成することができる。治療薬は、同じ経路または異なる経路で投与することができる。例えば、選択された組み合わせの第1の治療薬は、静脈内注射によって投与され得る一方で、組み合わせの他の治療薬は、経口投与され得る。あるいは、例えば、全ての治療薬が経口投与され得るか、または全ての治療薬を静脈内注射によって投与することができる。治療薬が投与される順序は、ほとんど重要ではない。

【0369】

生物学的アッセイおよび動物研究

ACMSD1阻害をスクリーニングする方法

ACMSD1の阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ分光測光アッセイで決定される。アッセイ前混合物がインキュベートされ、その後、式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩およびACMSD1溶液が添加される。酵素活性に対するACMS濃度の影響は、アッセイ前混合物中の3-ヒドロキシアントラニル酸(3OH-HA)濃度を变化させることによって調査される。動態パラメータは、ラインウィーバー-バークプロットを使用して初期速度データから計算される。

【0370】

細胞アッセイ法

マウス肝細胞株が増殖し、プレーティングされる。細胞が37℃の培養下で維持され、細胞が付着した時点で、異なる濃度の式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩、またはDMSOが添加される。初代肝細胞は約24時間後に採取される。

HEK293T細胞におけるACMSD-1調節の決定。

【0371】

HEK293T細胞が播種され、トランスフェクトされて、ACMSDを一時的に発現させる。その後、細胞が異なる濃度の式(I)または(II)の化合物で刺激され、その後、溶解されて、ACMSD活性がインビトロ分光測光アッセイで測定される。細胞溶解物中の全タンパク質含有量がブラッドフォード分析によって検出され、これを使用して、全ての試料における正規化された酵素の特異性活性を得る。

【0372】

ヒト初代肝細胞中のNAD⁺含有量の決定

初代肝細胞は、播種後に、異なる濃度の式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩、またはMEHP(対照)で処理される。化合物が24時間毎に交換され、その後、細胞が直接採取され、溶解されて、LC-MS/MS(液体クロマトグラフィー質量分析/質量分析)によってNAD⁺含有量が検出される。

【0373】

AML12細胞およびマウス初代肝細胞におけるSOD2活性の調節

初代肝細胞またはAML-12細胞が溶解され、総タンパク質濃度がブラッドフォードアッセイを使用して測定される。SOD2活性が、SODアッセイキットを使用して、式(I)もしくは(II)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩で処理した後に指示された時点で決定される。吸光度が決定され、結果が標準曲線および測定されたタンパク質濃度に従ってU/mL/mgのタンパク質で表される。

【0374】

マウス初代肝細胞中のNAD⁺含有量の決定

NAD⁺が酸性抽出法を使用して抽出され、試料が収集され、ホモジナイズされる。不溶性タンパク質部分がペレット化された後、試料が高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分離され、質量分析によって分析される。ペレット中のタンパク質はブラッドフォードアッセイによって定量化され、正規化に使用される。

10

20

30

40

50

【0375】

細胞におけるACMSDおよびSIRT1制御遺伝子のRNA調製およびRT-qPCR分析

細胞（AML-12、Hepa-1.6、HEK-293、初代ヒトおよびマウス肝細胞）が異なる濃度の式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理され、ACMSD、Pgc1a、Sod1、およびSod2（MnSOD）の遺伝子発現がRT-qPCRを使用して決定される。全RNAが細胞から抽出され、抽出されたRNAがDNaseで処理され、逆転写（RT）に使用される。

【0376】

MDCK細胞におけるカスパーゼ3／7活性の調節

MDCK細胞が基本培地で最終濃度10％に培養される。細胞が96ウェルにプレーティングされ、細胞をプレーティングした24時間後に、培地が1％FBSを補充した新鮮な培地と交換される。その後、シスプラチンを使用して細胞傷害を誘発する。異なる濃度の式（I）もしくは（II）またはその薬学的に許容される塩（DMSO中）がシスプラチンと組み合わせて添加されるか、またはシスプラチンを添加する前に添加される。カスパーゼ3／7活性（Promega）が、プレートリーダー上での発光シグナル読み出しを使用して標準の手順に従って決定される。各実験／条件が三連で行われる。カスパーゼ活性が、シスプラチンのみで処理された細胞およびビヒクルで処理された細胞に対して正規化されたパーセント効果として分析される。

【0377】

細胞毒性およびhERGスクリーニング

HePG2細胞およびAML-12細胞が播種され、化合物の用量応答が様々な濃度で行われる。細胞が刺激され、上清を使用して壊死の手段としてLDH放出を行う一方で、細胞が溶解されてATPレベルが検出され、細胞生存率が決定される。

【0378】

Predictor hERGアッセイキットが、hERGカリウムチャネルおよび高親和性赤色蛍光hERGチャネルリガンドで安定的にトランスフェクトされ、式（I）もしくは（II）の化合物または薬学的に許容される塩のhERGチャネル親和性結合の測定に使用される。hERGチャネルタンパク質に結合する化合物（競合物）は、トレーサーを置き換えるそれらの能力によって特定され、それにより、より低い蛍光偏光がもたらされる。

【0379】

C. elegans 実験－ACMSD1サイレンシング、寿命アッセイ、移動度評価、およびGFP定量化

ACMSD1サイレンシング：遺伝子発現および生存に対するacmsd-1のダウンレギュレーションまたはサイレンシングの影響を決定するための細菌供給RNAi実験が、線虫Caenorhabditis elegans（C. elegans）で行われる。細胞供給実験に使用されるクローンは、acmsd-1、SIR-2.1、およびDAF-16である。全RNAが細胞から抽出され、抽出されたRNAがDNaseで処理され、逆転写（RT）に使用される。

【0380】

ミミズがカルベニシリンおよびIPTGをさらに含むNGM寒天プレート上で成長し、細菌培養物が播種される。RNAi処理後、ミミズがパラコートを含むプレートに移され、RNAi細菌が播種される。対照動物が空ベクター（対照）を含むRNAi細菌上で成長し、その後、パラコートを含むプレートに移され、RNAi細菌が播種される。RT-qPCRおよび生存分析を使用したmRNAレベルおよびタンパク質レベルでのsod-3の遺伝子発現の定量化が行われる。ミミズの動きが成虫の1、3、5日目に記録される。

【0381】

C57BL／6JおよびKK-Ayマウスにおける抗糖尿病効果の研究

マウスに通常の固形飼料または高脂肪食（HFD）が与えられる。式（I）の化合物ま

10

20

30

40

50

たはその薬学的に許容される塩が毎日投与され、血液および組織がRNA単離、脂質測定、および組織学のために採取される。酸素消費量が測定され、組織学的分析および透過電子顕微鏡検査が行われる。経口グルコース負荷試験および腹腔内インスリン負荷試験も行われ、グルコースを定量化し、血漿インスリン濃度を測定する。

【0382】

Lepr変異を有するdb/dbマウスにおける抗糖尿病および抗肥満研究

動物に高脂肪食(HFD)が与えられる。亜慢性介入の場合、動物が式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩で1日1回、14日間にわたって処理される。血液試料が収集され、各血液試料のグルコース濃度が決定される。急性介入の場合、初期血液試料が収集され、その後、式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩が投与される。その後、食餌へのアクセスが制限され、第2の血液試料が収集される。マウスは経口グルコース負荷試験を受け、血中グルコース濃度が決定される。

10

【0383】

正常血糖-高インスリンランブアッセイのために、動物は、プライムド連続[3-³H]グルコース注入を受け、その後、血液試料が収集されて、血漿インスリン、グルコース、および[3-³H]グルコース濃度が決定され、基礎内因性グルコース出現率が計算される。その後、マウスは、経管栄養法により、ビヒクル、または式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与される。その後、動物は、血漿インスリン濃度の中程度の純増加を引き起こすインスリンを含有する[3-³H]グルコース注入を受ける。血中グルコース濃度が測定され、グルコース注入速度を調整することによって目標血糖が確立される。その後、2-デオキシD-[1-¹⁴C]グルコースが静脈内投与され、血液試料が収集される。その後、マウスが殺される。腓腹筋および副睾丸脂肪組織が収集され、脱プロトン化血漿中の血漿[³H]-および[¹⁴C]-放射活性が決定される。

20

【0384】

体重が評価され、褐色脂肪組織(BAT)および性腺白色脂肪組織(WAT)が解剖され、秤量される。酸素産生量(VO_2)および二酸化炭素産生量(VCO_2)が測定され、体重に正規化された1時間あたりの平均 VO_2 (mL/時間/kg)として報告される。赤外線ビーム遮断による活動カウントおよび食餌摂取量が同時に測定される。

30

【0385】

雄C57BL/6Jマウスにおける非アルコール性脂肪肝臓疾患(NAFLD)および非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の研究

マウスに、対照として「西洋」HF-HSD(高脂肪-高ショ糖食)または通常の固形飼料食(NCD)が与えられる。その後、動物が式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩で4、12、または20週間にわたって処理され、その後、

殺される。体重および食餌摂取量が毎週監視され、総脂肪量が分析される。腹腔内グルコース負荷試験(IPGTT)も行われ、グルコース投与後に尾静脈グルコースレベルが測定される。インスリン抵抗性は、インスリン抵抗性のホメオスタシスモデルを使用して計算される。その後、マウスは心臓穿刺による血液試料採取によって殺される。血漿が得られ、組織が、さらなる生化学的分析および分子的分析または組織学的分析のために血漿と一緒に収集された。

40

【0386】

メチオニンおよびコリン欠乏マウスにおける非アルコール性脂肪肝臓疾患(NAFLD)および非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の研究

体重25gのマウスに、メチオニンおよびコリン欠乏食(NASHを誘発するMCD)または固形飼料食(対照として)のいずれかが与えられる。NAFLDおよびNASHの動物実験および評価は、高脂肪・高ショ糖食を与えたC57BL/6Jマウスについて上に記載されているように行われる。

【0387】

50

高コレステロール食を与えたLDL-Rノックアウトマウスにおけるアテローム性動脈硬化症の研究

LDL-Rノックアウト (KO) マウスは、アテローム発生食開始の約12週間後に殺され、その後、心臓および大動脈にPBSが灌流され、その後、固定される。アテローム性動脈硬化症および生化学パラメータは、適切な市販のキットを用いて測定される。インビボリポ多糖 (LPS) 研究の場合、マウスはLPSを腹腔内注射され、血液が尾静脈から採取される。TNF α レベルがMouse TNF α ELISAアッセイを用いて定量化される。血球数が決定される。

【0388】

Sc o 2 KO/KIマウスにおける遺伝性ミトコンドリア病の研究

式 (I) もしくは (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩が水中に溶解され、適切な濃度で標準の粉末食に添加される。給餌が3日毎に変更され、1ヶ月間自由に投与される。組織が組織学的分析のために収集される。大腿四頭筋試料の場合、c I、c I I、c I I I、およびc I V、ならびにCSの分光測光活性が測定される。NAD⁺が、それぞれ、酸性抽出法およびアルカリ性抽出法を使用して、組織から抽出され、質量分析を用いて分析される。

【0389】

Deletorマウスにおける遺伝性ミトコンドリア病の研究

DeletorおよびWT雄マウスに、固形飼料食 (CD)、またはCDと混合された式 (I) もしくは (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩のいずれかが投与される。マウスは、体重、食餌消費量、および身体的持久力について定期的に監視され、それらの運動能力が測定される。酸素消費量および二酸化炭素産生量、ならびに自発的な動きおよび摂食活動が記録される。組織切片が、大腿四頭筋、肝臓、およびBATから収集され、調製される。大腿四頭筋の凍結切片がin situ組織化学的COXおよびコハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH) 活性について分析され、BATおよび筋肉の両方のクリステ含有量が電子顕微鏡写真から決定され、骨格筋試料がクエン酸シンターゼ活性について分析される。

【0390】

腎臓疾患の研究

C57BL/6J WTマウスに標準の市販の食餌が与えられ、4つの群：対照、シスプラチン、式 (I) もしくは (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩のみに分けられる。マウスが殺され、組織試料および血清が収集される。血清クレアチニンおよびBUNレベルが測定され、血清由来の炎症誘発性サイトカインTNF- α 、IL-1b、およびIL-6、または腎臓組織由来のホモジネートが定量化される。マウスの腎臓が収集され、分析のために染色される。尿細管損傷が検査され、皮質尿細管壊死のパーセンテージに基づいてスコア化される。好中球浸潤が、高倍率視野あたりの好中球の数を計数することによって染色された組織で定量的に評価される。

【0391】

あるいは、C57BL/6J WTマウスが番号付けされ、ある期間にわたって順応させ、その後、マウスの体重に基づいて異なる処理群に無作為化される。異なる群が指定された食餌である期間にわたって維持される。体重測定が行われ、食餌消費量が評価される。血液が、軽度の麻酔下で後眼窩穿刺によって収集され、基礎血中尿素窒素レベル (BUN) の分析に使用される。

【0392】

マウスが麻酔され、手術台に置かれる。両方の腎臓が切開により露出され、腎茎が血管クランプを使用して閉塞される。その後、クランプが取り外され、手術部位が縫合される。偽手術群は、閉塞クランプが適用されないことを除いて、同様の外科的処置に供される。動物は麻酔から回復するまで監視され、ホームケージに戻される。動物は、一般的な臨床兆候および症状ならびに死亡について毎日観察される。

【0393】

10

20

30

40

50

終了の1日前に、動物は代謝ケージ内に個別に収容され、尿が収集されて、尿素、クレアチニン、ナトリウム、およびカリウムが推定される。血液も、軽度の麻酔下で後眼窩穿刺によって収集され、血漿が、血中尿素窒素レベル（BUN）および血清クレアチニンの分析に使用される。その後、動物を安楽死させ、臓器が収集される。一方の腎臓が固定され、他方は急速凍結され、脂質過酸化、GSH、MPO、およびSODレベルの推定に使用される。

【0394】

虚血／再灌流誘発性急性腎臓損傷の研究

CD-1（ICR）マウスが、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩で1日1回、経口経管栄養法によって処理される。CD-1マウスは、4つの群：（1）偽損傷を有する若齢マウス、（2）虚血性／再灌流（I/R）損傷を有する若齢マウス、（3）偽損傷を有する成体マウス、（4）I/R損傷を有する成体マウスに分けられる。追加の27匹の成体マウスが、2つの群：式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与されるマウスおよび対照としてビヒクルを投与されるマウスに無作為化される。血清クレアチニンレベルが測定され、BUN測定値が記録される。その後、腎臓組織が評価され、尿細管損傷が記録される。

【0395】

シスプラチン誘発性急性腎臓損傷の研究

C57BL6マウスが、式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩で1日1回、経口経管栄養法によって処理される。動物を回復させ、シスプラチン注射の48、72、および96時間後に動物が殺される。

【0396】

血清クレアチニンレベルが主要エンドポイントとして測定される。尿細管損傷が、壊死、拡張、または細胞腫脹を有する尿細管のパーセンテージに基づいて、0～4のスケール（0が5%未満であり、1が5～25%であり、2が25～50%であり、3が50～75%であり、4が75%超であり）でスコア化される。皮質および髄質外層における全ての高倍率視野（400倍）が、病理医によって盲検法で評価される。

【0397】

敗血症誘発性急性腎臓損傷に対する影響

C57BL6マウス（12～15週齢）が、盲腸結紮および穿刺誘発性敗血症後に腹腔内注射によって式（I）もしくは（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理される。

【0398】

血液および腎臓組織が殺時に収集され、主要エンドポイントおよび副次的エンドポイントが測定される。主要エンドポイント（48時間時点）：血清クレアチニン。副次的エンドポイント（48時間時点）には、マクロファージ表現型マーカー（IF染色）、血漿NGAL、血漿および腎臓炎症マーカー（IL-6、IL-18、TNF）、および腎臓損傷マーカー（KIM-1、NGAL、TIMP2、およびIGFBP7）が含まれる。追加のエンドポイントには、細胞死（IF：アネキシンVおよびヨウ化プロビジウム；カスパーゼ3/7）、オートファジー、生合成（PGC-1 α 、ミトコンドリアDNA）、OXPHOS（複合体I、II、IV活性）、Sirt1およびSirt3発現、AMPK（合計、P-AMPK、P-ACC、およびHIF-1 α ）が含まれる。

【0399】

組織学的分析が、標準のプロトコルを使用してH&EおよびPAS染色を用いて行われる。画像が、光学顕微鏡（IX71、Olympus、Tokyo、Japan）およびDPアナライザーソフトウェア（DP70-B SW、Tokyo、Japan）を使用して収集され、分析される。PAS染色腎臓切片における尿細管損傷が、皮質尿細管壊死のパーセンテージに基づいてスコア化される：0＝正常、1＝1～10、2＝11～25、3＝26～45、4＝46～75、および5＝76～100%。尿細管損傷スコアを使用して、腎臓損傷に対する保護が評価されるであろう。

【0400】

FoxO1リン酸化レベルに対する影響の決定

AML-12細胞が、異なる濃度の式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理される。その後、細胞が溶解され、SDS-PAGE／ウエスタンブロットによって分析される。その後、ブロッキングおよび抗体インキュベーションが行われ、存在する各タンパク質がその特異的抗体で検出される。

【0401】

阻害効果

本開示は、ACMSDの活性を阻害するための方法における、本明細書で定義される式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩にも関する。この方法は、細胞を式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。関連実施形態では、この方法は、本化合物が細胞中のACMSDを選択的に阻害するのに十分な濃度をもたらすのに有効な量で存在することをさらに提供する。

【0402】

したがって、好ましくは、ACMSD阻害のためのアッセイ（すなわち、本明細書に記載のACMSDアッセイ、例えば、生物学的実施例1、または文献で知られているACMSDアッセイ）において、式(I)もしくは(II)の好ましい化合物またはその薬学的に許容される塩は、ACMSDを減少させるか、または好ましくはそれを阻害し、NAD⁺レベルを増加させ、かつ／またはSIRTおよびSIRTの下流標的、例えば、PGC-1 α 、FoxO1、および／またはSODを活性化することができる化合物である。好ましくは、前述の阻害は、前述のACMSD阻害アッセイに関して、前述の式(I)もしくは(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩のIC₅₀として決定される。式(I)もしくは(II)の好ましい化合物またはその薬学的に許容される塩は、ACMSD阻害に関して、1 μ M未満、より好ましくは300nM未満、例えば、50nM未満などの100nM未満でIC₅₀を有する。

【0403】

例示的な実施形態

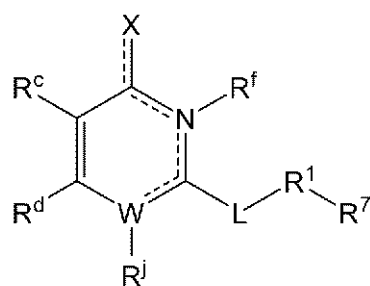
本開示のいくつかの実施形態は、以下の実施形態Iである。

【0404】

実施形態I-1. 式(I)で表される化合物であって、

【0405】

【化39】



(I)

【0406】

式中、

Xが、H、S、SR²、NR²、NR²R^{2'}、O、OH、OR^h、F、Br、またはClであり、

Wが、NまたはCであり、

(i) WがNである場合、

Lが、-(C(R⁵)₂)_mCH=CH(C(R⁵)₂)_p-、

【0407】

10

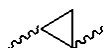
20

30

40

50

【化 4 0】



【0 4 0 8】

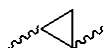
、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p -$ シクロプロピル、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m NR^3 C=O (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p -$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフエニル $(C(R^5)_2)_p -$ であり、

(i i) WがCである場合、

Lが、 $-(C(R^5)_2)_m CH=CH (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_o -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p -$ 、

【0 4 0 9】

【化 4 1】



【0 4 1 0】

、 $-(C(R^5)_2)_m Y^1 CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=O (CH_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=O O (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m C=O NR^3 (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m NR^3 C=O (C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p -$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p -$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフエニル $(C(R^5)_2)_p -$ であり、

Y^1 が、O、 NR^4 、または $S(O)_q$ であり、

Y^2 が各々独立して、O、NH、またはSであり、

R^1 が、不在または C_6-C_{10} アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含み、前記 C_6-C_{10} アリーレンまたは前記ヘテロアリーレンが、1～2つの R^e で任意に置換され、

R^2 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^2 が、H、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_7 シクロアルキルであるか、または R^2 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個の追加のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R^3 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^4 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^5 が各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^6 が各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^7 が、H、A、B、またはCであり、

Aが、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-(CH_2)_r$ テトラゾール、 $-(CH_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(CH_2)_r$ テトラゾロン、 $-(CH_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(CH_2)_r$ イソオキサゾール-3-オール、 $-(CH_2)_r P(O)(OH)OR^x$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NHCN$ 、または $-(CH_2)_r C(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾール、 $-(CH_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(CH_2)_r$ テトラゾロン、 $-(CH_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(CH_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールが、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換され、

Bが、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r C(O)NR^g R^g'$ 、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NHS(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(C$

10

20

30

40

50

$(R^6)_2)_r CO_2 R^i$ 、 $-(C(R^6)_2)_r NH_2 CO_2 R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ 、または $-O(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ であり、

C が、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_s OH$ 、ハロゲン、 $-(C(R^6)_2)_r C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r S-C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-O(C(R^6)_2)_r OH$ 、 $-OR^y$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHCN$ 、 $-CH=CHCO_2 R^x$ 、または $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHS(O)_2 C_1-C_4$ アルキルであり、前記アリールおよび前記ヘテロアリールが、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、および OH から独立して選択される1~3つの置換基で置換され、前記ヘテロシクロアルキルが、1~2つの $=O$ または $=S$ で置換され、

R^c が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、または $-CO_2 R^x$ であり、

R^d が、メチル、 CF_3 、 $CR^f F_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_t C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員シクロアルキル、任意に置換された C_6-C_{10} アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、

R^e が各々独立して、各出現時に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

R^f が、不在、 H 、またはメチルであり、

R^g が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 OH 、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ アルキル)、または $S(O)_2 N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^g が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 N 、 O 、および S から選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環、 C_6-C_{10} アリール、または N 、 O 、および S から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロアリールであり、前記アルキルが、ハロゲンおよび $-OH$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール、および前記ヘテロアリールが、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、および $-OH$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^h が、 H 、 C_1-C_4 アルキル、または N 、 O 、および S から選択される1~3個のヘテロ原子を含む3~7員ヘテロシクロアルキル環であり、前記アルキルが、各々 NH_2 、 C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_1-C_4 ジアルキルアミノ、および $C(O)NH_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、前記ヘテロシクロアルキルが、各々 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^i が、 $(i)-(CH_2)_s OC(O)C_1-C_6$ アルキル(前記アルキルが1つ以上の NH_2 で置換される)、 $(ii)(CH_2CH_2O)_n CH_2CH_2OH$ 、または (iii) 各々 OH 、および O 、 N 、または S から選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^j が、不在、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または $-CN$ であり、

R^x が各々独立して、各出現時に、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_6-C_{10} アリールであり、

R^y および R^z が各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

m 、 p 、 q 、 r 、および t が各々独立して、0、1、または2であり、

10

20

30

40

50

nが、0、1、2、または3であり、
 sが、1または2であり、
 oが、0、1、2、3、または4であり、
 【0411】
 【化42】

【0412】

が、単結合または二重結合を表すが、

但し、

XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-SCH₂-であり、かつR¹がフェニレンまたはピリジンである場合、R⁷が-COOHではなく、

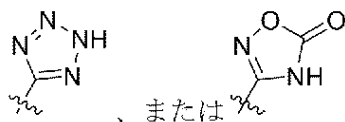
XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-SCH₂-であり、R¹がフェニレンまたはピリジンであり、かつR⁷がテトラゾールである場合、R^cがHではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-S-C(R⁵)₂または-SCH₂CH₂-であり、かつR¹が不在である場合、R⁷がCOOHまたはテトラゾールではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、R^dが、メチル、任意に置換された5～10員アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、Lが-SCH₂-または-OCH₂-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R⁷が、-COOH、-CH₂COOH、

【0413】

【化43】



【0414】

ではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、Lが、-NHCH₂-、-CH₂NH-、または-NH-C(O)-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R^dがフェニルではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【0415】

実施形態I-2. Xが、O、OH、OR^h、F、Br、またはClである、実施形態I-1に記載の化合物。

【0416】

実施形態I-3. Xが、H、S、SR²、NR²、またはNR²R^{2'}である、実施形態I-1に記載の化合物。

【0417】

実施形態I-4. R^fが不在である、実施形態I-1～I-3のいずれか1つに記載の化合物。

【0418】

実施形態I-5. R^fがHまたはメチルである、実施形態I-1～I-3のいずれか1つに記載の化合物。

【0419】

実施形態I-6. WがNである、実施形態I-1～I-5のいずれか1つに記載の化合

10

20

30

40

50

物。

【0420】

実施形態 I-7. R^j が不在である、実施形態 I-6 に記載の化合物。

【0421】

実施形態 I-8. W が C である、いずれか 1 つの実施形態 I-1 ~ I-5 に記載の化合物。

【0422】

実施形態 I-9. R^j が、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-CN$ である、実施形態 I-8 に記載の化合物。

【0423】

実施形態 I-10. R^j が $-CN$ である、実施形態 I-8 または I-9 に記載の化合物。

【0424】

実施形態 I-11. R^c が、 C_1-C_6 アルキル、 $-CN$ 、またはハロゲンである、実施形態 I-1 ~ I-10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0425】

実施形態 I-12. R^c が $-CN$ またはハロゲンである、実施形態 I-1 ~ I-11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0426】

実施形態 I-13. R^c が $-CN$ である、実施形態 I-1 ~ I-12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0427】

実施形態 I-14. R^d がメチルである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0428】

実施形態 I-15. R^d が任意に置換された 5 ~ 10 員アリールである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0429】

実施形態 I-16. R^d が任意に置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0430】

実施形態 I-17. R^d が任意に置換された 5 員もしくは 6 員シクロアルキルである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0431】

実施形態 I-18. R^d が、メチル、シクロヘキシル、ピリジニル、チアゾリル、フェニル、またはチエニルである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0432】

19. R^d が、メチル、シクロヘキシル、ピリジニル、チアゾリル、チエニル、または任意に置換されたフェニルである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0433】

実施形態 I-20. R^d がメチルである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0434】

実施形態 I-21. R^d が $-CF_3$ である、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0435】

実施形態 I-22. R^d が CR^fF_2 である、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0436】

実施形態 I-23. R^d が、 $-(C(R^6)_2)_rC_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6$

10

20

30

40

50

) 2) $r-5$ 員もしくは 6 員ヘテロアリール、 $-(C(R^6)_2)_r$ $r-5$ 員もしくは 6 員シクロアルキルである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0437】

実施形態 I-24. R^d が $-(C(R^6)_2)_r$ C_6-C_{10} アリールである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0438】

実施形態 I-25. L が $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ である、実施形態 I-1 ~ I-24 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0439】

実施形態 I-26. Y^1 が S である、実施形態 I-25 に記載の化合物。

10

【0440】

実施形態 I-27. L が、 $-(C(R^5)_2)_m NR^3 C=O (C(R^5)_2)_p$ または $-(C(R^5)_2)_m Y^1 (C(R^5)_2)_p$ シクロプロピルである、実施形態 I-1 ~ I-24 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0441】

実施形態 I-28. R^1 が C_6-C_{10} アリーレンである、実施形態 I-1 ~ I-27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0442】

実施形態 I-29. R^1 がヘテロアリーレンである、実施形態 I-1 ~ I-27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0443】

実施形態 I-30. R^1 が不在である、実施形態 I-1 ~ I-27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0444】

実施形態 I-31. R^7 が A である、実施形態 I-1 ~ I-30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0445】

実施形態 I-32. A が $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、前記 $-(CH_2)_r$ テトラゾールが C_1-C_6 アルキルで任意に置換される、実施形態 I-31 に記載の化合物。

30

【0446】

実施形態 I-33. R^7 が B である、実施形態 I-1 ~ I-30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0447】

実施形態 I-34. B が、 $-(CH_2)_r C(O) NR^g R^g$ または $-(CH_2)_r S(O)_2 NR^g R^g$ である、実施形態 I-31 に記載の化合物。

【0448】

実施形態 I-35. R^7 が C である、実施形態 I-1 ~ I-30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0449】

実施形態 I-36. C が、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_s OH$ 、または $-(C(R^6)_2)_r C_6-C_{10}$ アリールであり、前記アリールが、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、および OH から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換される、実施形態 I-31 に記載の化合物。

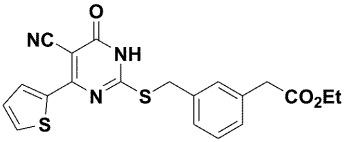
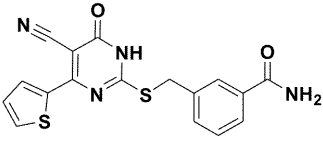
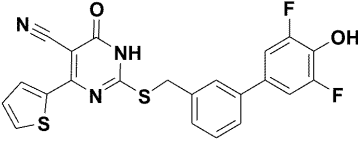
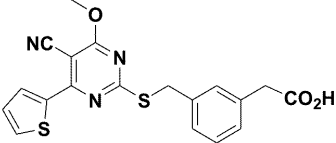
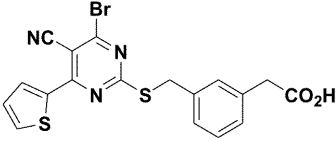
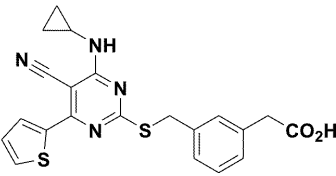
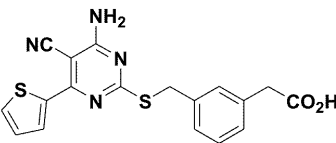
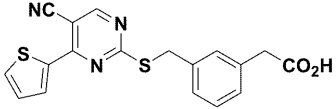
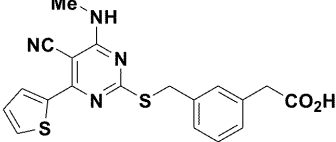
40

【0450】

実施形態 I-37. 以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体：

【0451】

【表 5 - 1】

化合物番号	構造
I - 1	
I - 2	
I - 3	
I - 4	
I - 5	
I - 6	
I - 7	
I - 8	
I - 9	

【 0 4 5 2】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物番号	構造
I - 1 0	
I - 1 1	
I - 1 2	
I - 1 3	
I - 1 4	
I - 1 5	
I - 1 6	
I - 1 7	

【 0 4 5 3】

10

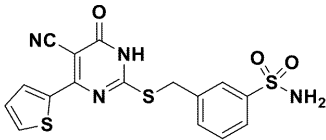
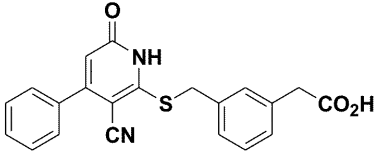
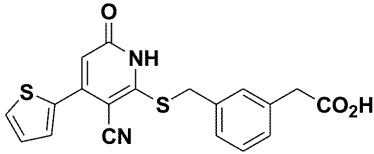
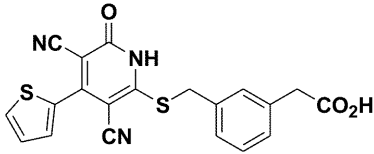
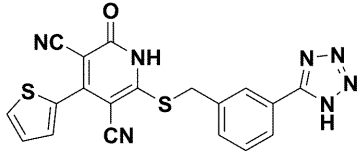
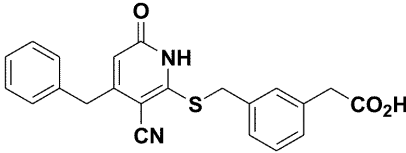
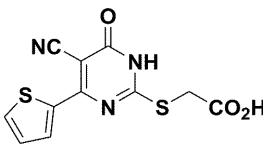
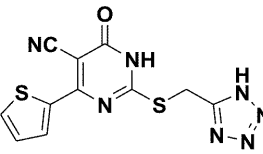
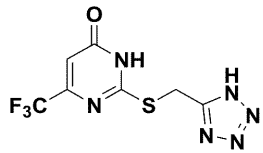
20

30

40

50

【表 5 - 3】

化合物番号	構造
I - 1 8	
I - 1 9	
I - 2 0	
I - 2 1	
I - 2 2	
I - 2 3	
I - 2 4	
I - 2 5	
I - 2 6	

【 0 4 5 4】

10

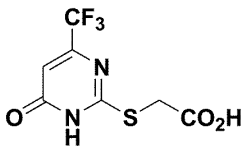
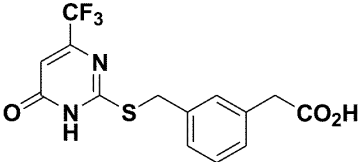
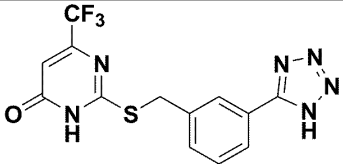
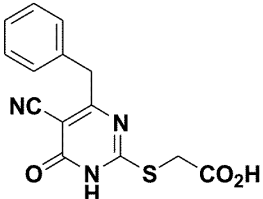
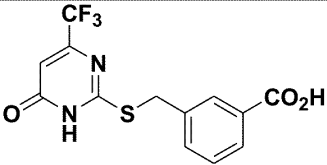
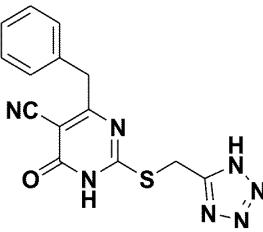
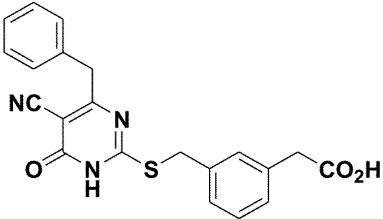
20

30

40

50

【表 5 - 4】

化合物番号	構造
I - 2 7	
I - 2 8	
I - 2 9	
I - 3 0	
I - 3 1	
I - 3 2	
I - 3 3	

【 0 4 5 5】

10

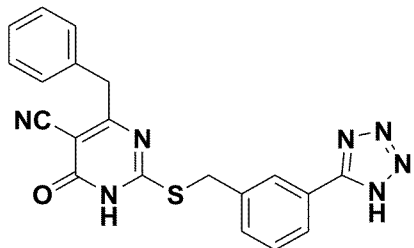
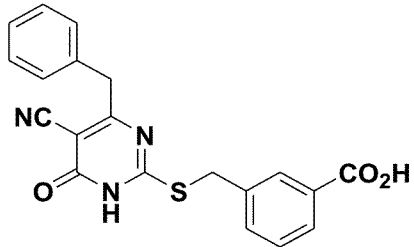
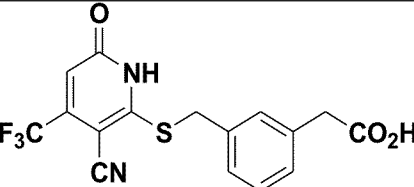
20

30

40

50

【表 5 - 5】

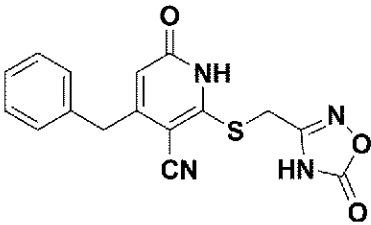
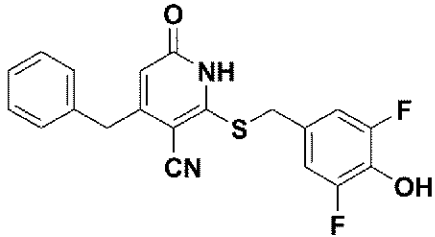
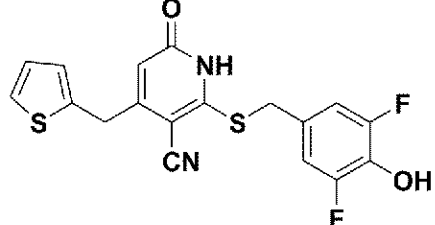
化合物番号	構造
I - 3 4	
I - 3 5	
I - 3 6	

【 0 4 5 6】

実施形態 I - 3 8 . 以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体：

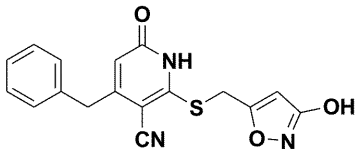
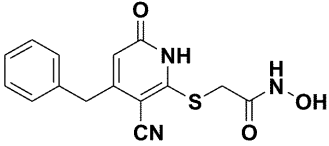
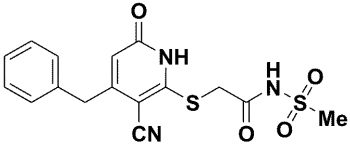
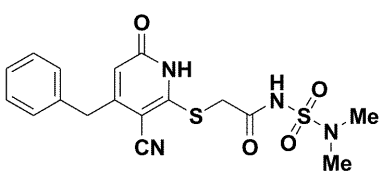
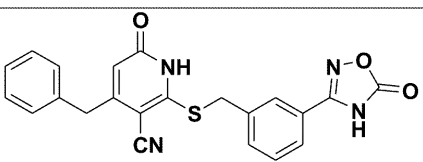
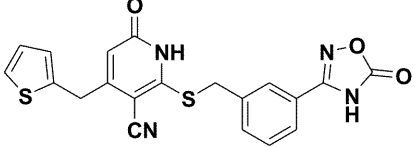
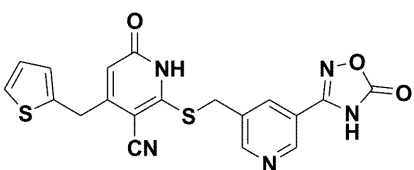
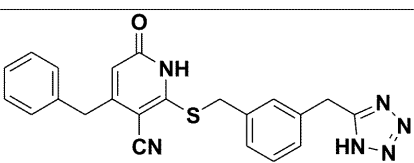
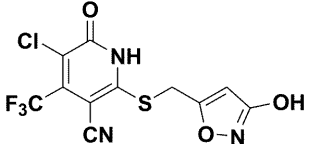
【 0 4 5 7】

【表 6 - 1】

【 0 4 5 8 】

【表 6 - 2】

10

20

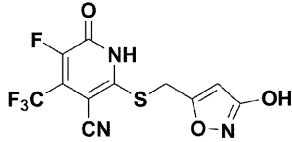
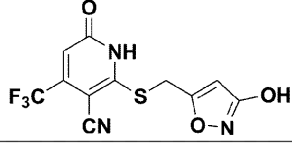
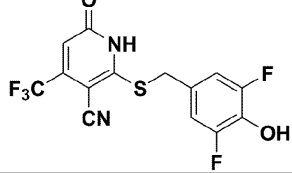
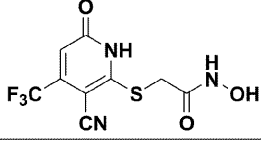
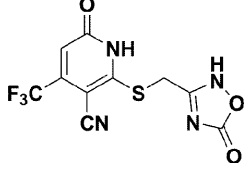
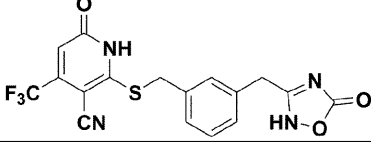
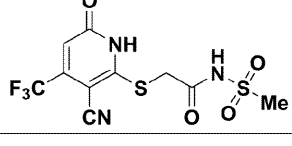
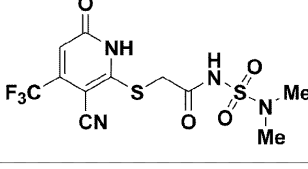
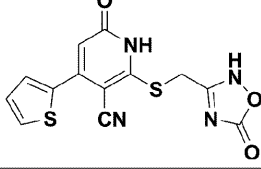
30

40

【 0 4 5 9 】

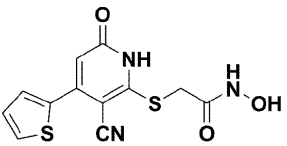
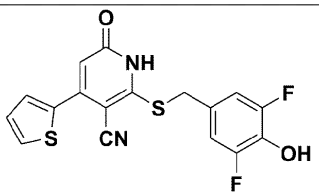
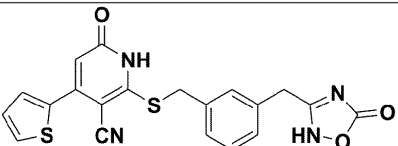
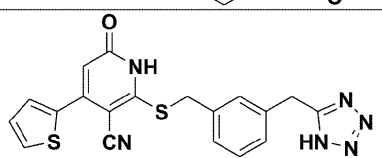
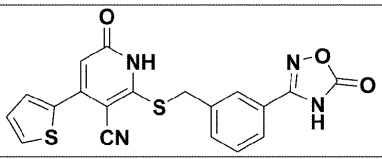
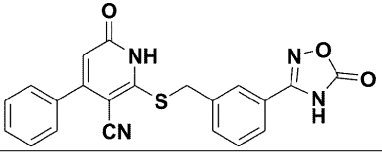
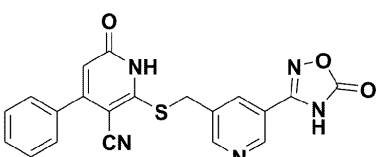
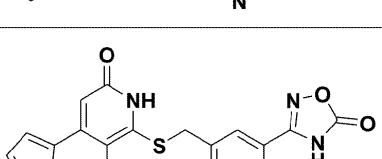
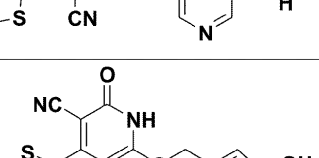
50

【表 6 - 3】

	
	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

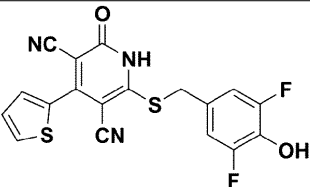
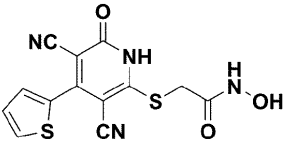
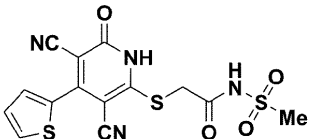
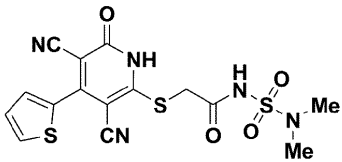
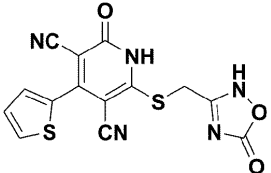
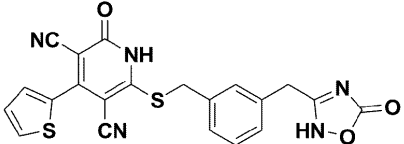
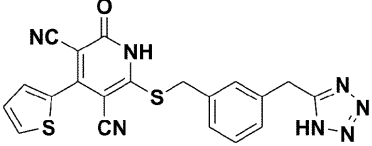
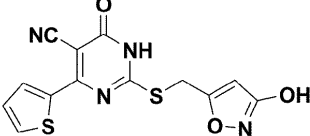
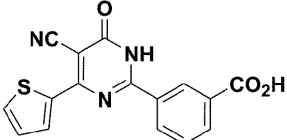
【 0 4 6 0】

【表 6 - 4】

	
	10
	
	
	20
	
	30
	
	40

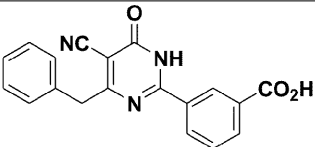
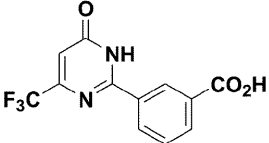
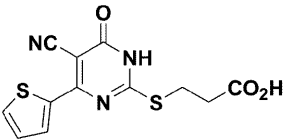
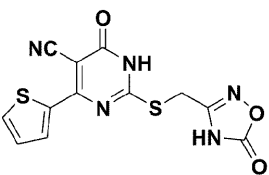
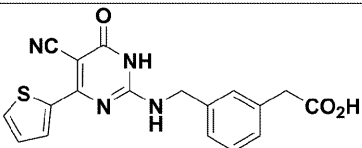
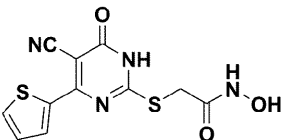
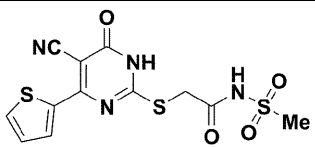
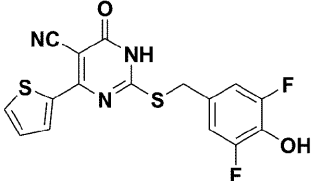
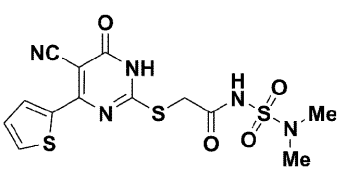
【 0 4 6 1】

【表 6 - 5】

	
	10
	
	20
	
	
	30
	
	40

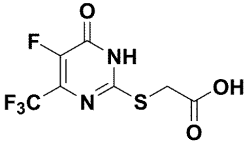
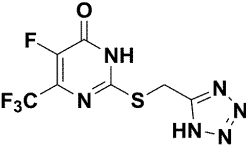
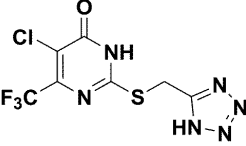
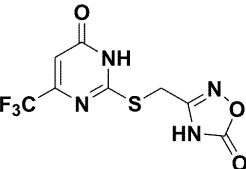
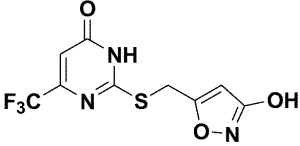
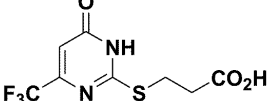
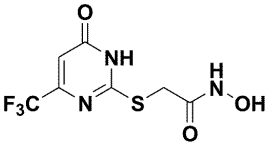
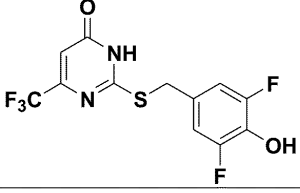
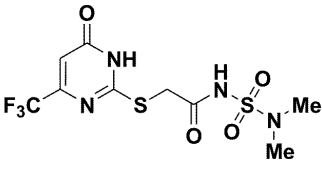
【 0 4 6 2】

【表 6 - 6】

	
	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

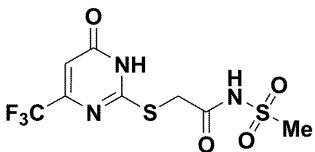
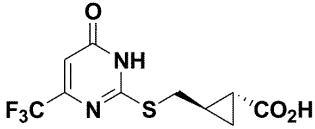
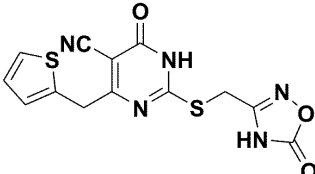
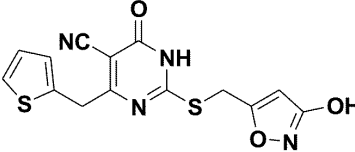
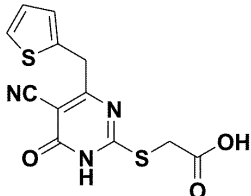
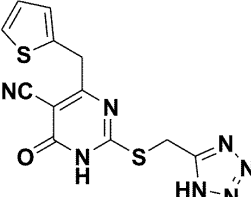
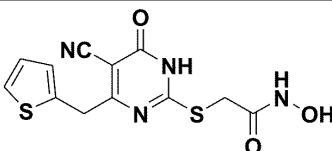
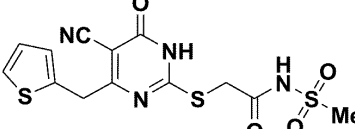
【 0 4 6 3】

【表 6 - 7】

	
	10
	
	
	20
	
	
	30
	40

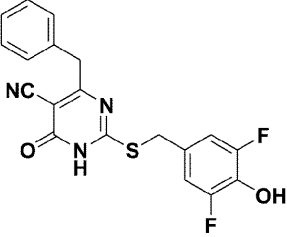
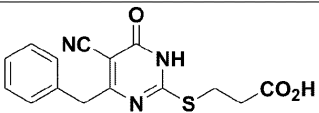
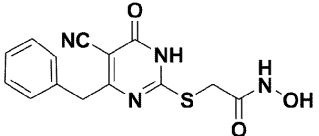
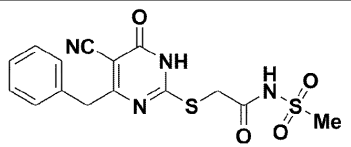
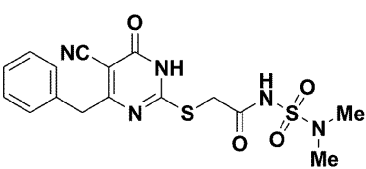
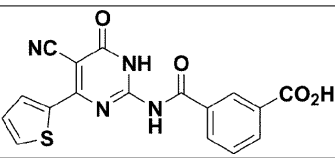
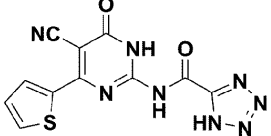
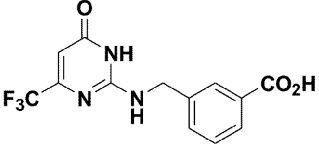
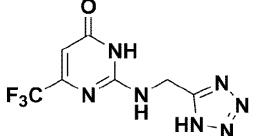
【 0 4 6 4】

【表 6 - 8】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

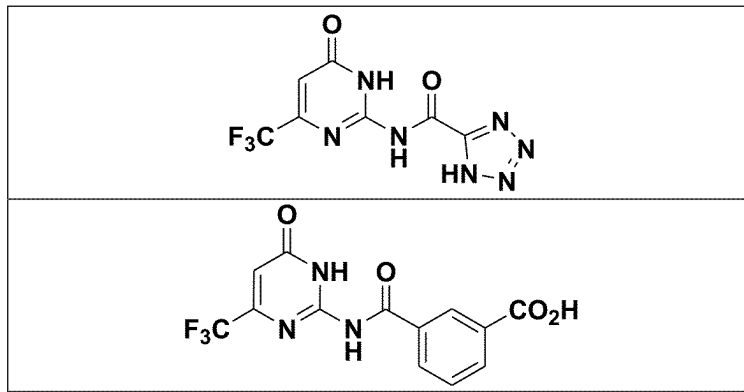
【 0 4 6 5】

【表 6 - 9】

	
	10
	
	20
	
	
	30
	
	40

【 0 4 6 6 】

【表 6 - 1 0】



。

10

【 0 4 6 7】

実施形態 I - 3 9 . 実施形態 I - 1 ~ I - 3 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも 1 つと、を含む、医薬組成物。

【 0 4 6 8】

実施形態 I - 4 0 . 1 つ以上のさらなる治療薬を含む、実施形態 I - 3 9 に記載の医薬組成物。

20

【 0 4 6 9】

実施形態 I - 4 1 . α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) によって阻害される疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させる方法であって、前記疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態 I - 1 ~ I - 3 8 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

【 0 4 7 0】

実施形態 I - 4 2 . ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させる方法であって、 NAD^+ レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態 I - 1 ~ I - 3 8 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

30

【 0 4 7 1】

実施形態 I - 4 3 . 前記疾患が、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、脳腱黄色腫症 (CTX)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞 (PNAC)、細菌異常増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝臓移植関連移植片対宿主病、生体ドナー移植肝臓再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝臓疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、およびアルファ 1-抗トリプシン欠乏症から選択される慢性肝臓疾患である、実施形態 I - 4 1 ~ I - 4 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【 0 4 7 2】

実施形態 I - 4 4 . ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる実施形態 I - 1 ~ I - 3 8 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

【 0 4 7 3】

実施形態 I - 4 5 . 前記ミトコンドリア機能不全に関連する障害が、遺伝性ミトコンド

50

リア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である、実施形態Ⅰ－４４に記載の方法。

【０４７４】

実施形態Ⅰ－４６．前記一般的な代謝障害が、肥満または２型糖尿病である、実施形態Ⅰ－４５に記載の方法。

【０４７５】

実施形態Ⅰ－４７．酸化的代謝を促進する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）を増加させる実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれか１つに記載の１つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

10

【０４７６】

実施形態Ⅰ－４８．薬剤として使用するための、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【０４７７】

実施形態Ⅰ－４９．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害の治療、予防、またはそのリスクの低下に使用するための、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【０４７８】

実施形態Ⅰ－５０．ミトコンドリア機能不全に関連する障害の治療、予防、またはそのリスクの低下に使用するための、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【０４７９】

実施形態Ⅰ－５１．酸化的代謝の促進に使用するための、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【０４８０】

実施形態Ⅰ－５２． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ ACMSD ）機能不全に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【０４８１】

実施形態Ⅰ－５３．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

30

【０４８２】

実施形態Ⅰ－５４．ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【０４８３】

実施形態Ⅰ－５５．酸化的代謝を促進するための、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

40

【０４８４】

実施形態Ⅰ－５６． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ ACMSD ）機能不全に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【０４８５】

実施形態Ⅰ－５７．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－３８のいずれかに記載の化合物またはその薬

50

学的に許容される塩の使用。

【0486】

実施形態Ⅰ-58. ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態Ⅰ-1～Ⅰ-38のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0487】

実施形態Ⅰ-59. 酸化的代謝を促進するための薬剤の製造における、実施形態Ⅰ-1～Ⅰ-38のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0488】

実施形態Ⅰ-60. α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) によって阻害される疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させる方法であって、前記疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態Ⅰ-39に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【0489】

実施形態Ⅰ-61. ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させる方法であって、 NAD^+ レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態Ⅰ-39に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【0490】

実施形態Ⅰ-62. 前記疾患が、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、脳腱黄色腫症 (CTX)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞 (PNAC)、細菌異常増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝臓移植関連移植片対宿主病、生体ドナー移植肝臓再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝臓疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、およびアルファ1-抗トリプシン欠乏症から選択される慢性肝臓疾患である、実施形態Ⅰ-60～Ⅰ-61のいずれか1つに記載の方法。

【0491】

実施形態Ⅰ-63. ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態Ⅰ-39に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【0492】

実施形態Ⅰ-64. 前記ミトコンドリア機能不全に関連する障害が、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である、実施形態Ⅰ-63に記載の方法。

【0493】

実施形態Ⅰ-65. 前記一般的な代謝障害が、肥満または2型糖尿病である、請求項64に記載の方法。

【0494】

実施形態Ⅰ-66. 酸化的代謝を促進する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態Ⅰ-39に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【0495】

実施形態Ⅰ-67. 薬剤として使用するための、実施形態Ⅰ-39に記載の医薬組成物。

【0496】

実施形態Ⅰ-68. ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害の治療、予防、またはそのリスクの低下に使用するための、実

10

20

30

40

50

施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物。

【０４９７】

実施形態Ⅰ－６９．ミトコンドリア機能不全に関連する障害の治療、予防、またはそのリスクの低下に使用するための、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物。

【０４９８】

実施形態Ⅰ－７０．酸化的代謝の促進に使用するための、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物。

【０４９９】

実施形態Ⅰ－７１． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ＡＣＭＳＤ）機能不全に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物の使用。

10

【０５００】

実施形態Ⅰ－７２．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物の使用。

【０５０１】

実施形態Ⅰ－７３．ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物の使用。

【０５０２】

実施形態Ⅰ－７４．酸化的代謝を促進するための、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物の使用。

20

【０５０３】

実施形態Ⅰ－７５． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ＡＣＭＳＤ）機能不全に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物の使用。

【０５０４】

実施形態Ⅰ－７６．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物の使用。

30

【０５０５】

実施形態Ⅰ－７７．ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物の使用。

【０５０６】

実施形態Ⅰ－７８．酸化的代謝を促進するための薬剤の製造における、実施形態Ⅰ－３９に記載の医薬組成物の使用。

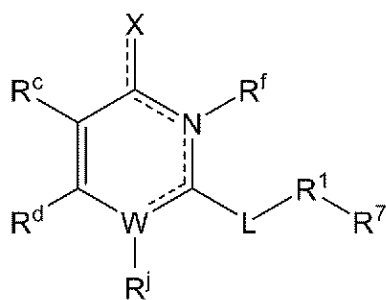
【０５０７】

実施形態ⅠⅠ－１．式（ⅠⅠ）で表される化合物であって、

【０５０８】

40

【化４４】



(ⅠⅠ)

50

【0509】

式中、

Xが、H、S、 SR^2 、 NR^2 、 NR^2R^2 、O、OH、 OR^h 、F、Br、またはC
Lであり、

Wが、NまたはCであり、

(i) WがNである場合、Lが、 $-(C(R^5)_2)_mCH=CH(C(R^5)_2)_p-$

【0510】

【化45】



10

【0511】

、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ -シクロプロピル-、 $-(C(R^5)_2)_mY^1CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mNR^3C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p$ -、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフェニル $(C(R^5)_2)_p-$ であり、

(ii) WがCである場合、Lが、 $-(C(R^5)_2)_mCH=CH(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_o-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ 、

【0512】

【化46】



20

【0513】

、 $-(C(R^5)_2)_mY^1CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mC=(O)(CH_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mC=(O)O(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mC=(O)NR^3(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mNR^3C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフェニル $(C(R^5)_2)_p-$ であり、

Y^1 が、O、 NR^4 、または $S(O)_q$ であり、

Y^2 が各々独立して、O、NH、またはSであり、

R^1 が、不在、 C_6-C_{10} アリーレン、ヘテロアリーレン、または C_3-C_8 シクロアルキレンであり、前記ヘテロアリーレンが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含み、前記 C_6-C_{10} アリーレン、前記ヘテロアリーレン、および前記 C_3-C_8 シクロアルキレンが、1～2つの R^e で任意に置換され、

R^2 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^2 が、H、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_7 シクロアルキルであるか、または

R^2 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個の追加のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R^3 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^4 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^5 が各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^6 が各々独立して、各出現時に、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^7 が、H、A、B、またはCであり、

Aが、 $-(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-Y^2(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾール、 $-(C(R^6)_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(C(R^6)_2)_r$ イソオキサゾール-3-オール、 $-(C(R^6)_2)_rP(O)(OH)OR^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r$

30

40

50

$rS(O)_2OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHCN$ 、または $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾール、 $-(C(R^6)_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ テトラゾロン、 $-(C(R^6)_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(C(R^6)_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールが、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換され、

Bが、 $-(C(R^6)_2)_rS(O)_2OC_1-C_4$ アルキル、 $-O(C(R^6)_2)_rS(O)_2OC_1-C_4$ アルキル、 $-Y^2(C(R^6)_2)_rC(O)NR^gR^g'$ 、 $-Y^2(C(R^6)_2)_rS(O)_2NR^gR^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_rC(O)NR^gR^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_rS(O)_2NR^gR^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHS(O)_2NR^gR^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_rCO_2R^i$ 、 $-(C(R^6)_2)_rNH_2CO_2R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_rP(O)(OR^x)_2$ 、 $-O(C(R^6)_2)_rP(O)(OR^x)_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_rS(O)_2OH$ 、 $-O(C(R^6)_2)_rS(O)_2OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_rP(O)_2OR^x$ 、または $-O(C(R^6)_2)_rP(O)_2OR^x$ であり、

Cが、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_sOH$ 、ハロゲン、 $-(C(R^6)_2)_rC_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_rS-C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-O(C(R^6)_2)_rOH$ 、 $-OR^y$ 、 $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHCN$ 、 $-CH=CHCO_2R^x$ 、または $-(C(R^6)_2)_rC(O)NHS(O)_2C_1-C_4$ アルキルであり、前記アリールおよび前記ヘテロアリールが、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1~3つの置換基で置換され、前記ヘテロシクロアルキルが、1~2つの=Oまたは=Sで置換され、

R^c が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、または $-CO_2R^x$ であり、

R^d が、メチル、 CF_3 、 CR^fF_2 、 $-(C(R^6)_2)_tC_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員ヘテロアリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは6員シクロアルキル、任意に置換された C_6-C_{10} アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、

R^e が各々独立して、各出現時に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

R^f が、不在、H、またはメチルであり、

R^g が、H、 C_1-C_6 アルキル、OH、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ アルキル)、または $S(O)_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^g が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、N、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環、 C_6-C_{10} アリール、またはN、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロアリールであり、前記アルキルが、ハロゲンおよびOHから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール、および前記ヘテロアリールが、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^h が、H、 C_1-C_4 アルキル、またはN、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む3~7員ヘテロシクロアルキル環であり、前記アルキルが、各々 NH_2 、 C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_1-C_4 ジアルキルアミノ、および $C(O)NH_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、前記ヘテロシクロアルキルが、各々 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^i が、(i) $-(CH_2)_sOC(O)C_1-C_6$ アルキル (前記アルキルが1つ以上の NH_2 で置換される)、(ii) $(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OH$ 、または (iii)

i) 各々OH、およびO、N、またはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたC₁～C₆アルキルであり、

R^jが、不在、H、C₁～C₆アルキル、または-CNであり、

R^xが各々独立して、各出現時に、H、C₁～C₆アルキル、またはC₆～C₁₀アリールであり、

R^yおよびR^zが各々独立して、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆ハロアルキルであり、

m、p、q、r、およびtが各々独立して、0、1、または2であり、

nが、0、1、2、または3であり、

sが、1または2であり、

oが、0、1、2、3、または4であり、

【0514】

【化47】

【0515】

が、単結合または二重結合を表すが、

但し、

XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-SCH₂-であり、かつR¹がフェニレンまたはピリジンである場合、R⁷が-COOHではなく、

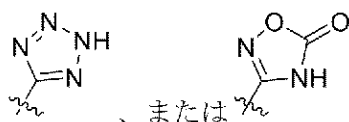
XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-SCH₂-であり、R¹がフェニレンまたはピリジンであり、かつR⁷がテトラゾールである場合、R^cがHではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがCであり、R^jが-CNであり、Lが-S-C(R⁵)₂または-SCH₂CH₂-であり、かつR¹が不在である場合、R⁷がCOOHまたはテトラゾールではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、R^dが、メチル、任意に置換された5～10員アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、Lが-SCH₂-または-OCH₂-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R⁷が、-COOH、-CH₂COOH、

【0516】

【化48】



【0517】

ではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、Lが、-NHCH₂-、-CH₂NH-、または-NH-C(O)-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R^dがフェニルではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【0518】

実施形態II-2. 式(I)で表される化合物であって、

【0519】

10

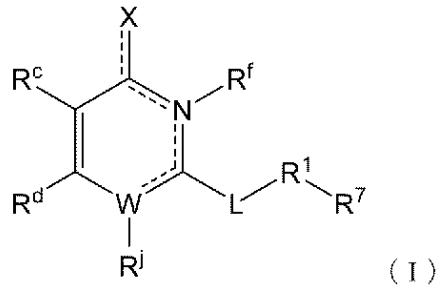
20

30

40

50

【化 4 9】



10

【0 5 2 0】

式中、

Xが、H、S、 SR^2 、 NR^2 、 NR^2R^2' 、O、OH、 OR^h 、F、Br、またはCであり、

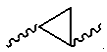
Wが、NまたはCであり、

(i) WがNである場合、

Lが、 $-(C(R^5)_2)_mCH=CH(C(R^5)_2)_p-$ 、

【0 5 2 1】

【化 5 0】



20

【0 5 2 2】

、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p$ -シクロプロピル-、 $-(C(R^5)_2)_mY^1CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mNR^3C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p$ -、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフェニル $(C(R^5)_2)_p-$ であり、

(ii) WがCである場合、

Lが、 $-(C(R^5)_2)_mCH=CH(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mO-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ 、

30

【0 5 2 3】

【化 5 1】



【0 5 2 4】

、 $-(C(R^5)_2)_mY^1CH=CH-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mC=(O)(CH_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mC=(O)O(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mC=(O)NR^3(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_mNR^3C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ フェニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、 $-(C(R^5)_2)_m$ ピリジニル $(C(R^5)_2)_p-$ 、または $-(C(R^5)_2)_m$ チオフェニル $(C(R^5)_2)_p-$ であり、

40

Y^1 が、O、 NR^4 、または $S(O)_q$ であり、

Y^2 が各々独立して、O、NH、またはSであり、

R^1 が、不在または C_6-C_{10} アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含み、前記 C_6-C_{10} アリーレンまたは前記ヘテロアリーレンが、1～2つの R^e で任意に置換され、

R^2 が、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^2 が、H、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_7 シクロアルキルであるか、または

R^2 と R^2' が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、およびSから

50

選択される 1～3 個の追加のヘテロ原子を含む 3～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R^3 が、H または C_1-C_4 アルキルであり、

R^4 が、H または C_1-C_4 アルキルであり、

R^5 が各々独立して、各出現時に、H または C_1-C_4 アルキルであり、

R^6 が各々独立して、各出現時に、H または C_1-C_4 アルキルであり、

R^7 が、H、A、B、または C であり、

A が、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-(CH_2)_r$ テトラゾール、 $-(CH_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(CH_2)_r$ テトラゾロン、 $-(CH_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(CH_2)_r$ イソオキサゾール-3-オール、 $-(CH_2)_r P(O)(OH)OR^x$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NHCN$ 、または $-(CH_2)_r C(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、 $-(CH_2)_r$ テトラゾール、 $-(CH_2)_r$ オキサジアゾロン、 $-(CH_2)_r$ テトラゾロン、 $-(CH_2)_r$ チアジアゾロール、 $-(CH_2)_r$ イソオキサゾール-3-オールが、 C_1-C_6 アルキルで任意に置換され、

B が、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OC_1-C_4$ アルキル、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r C(O)NR^g R^g'$ 、 $-Y^2 (C(R^6)_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NHS(O)_2 NR^g R^g'$ 、 $-(C(R^6)_2)_r CO_2 R^i$ 、 $-(C(R^6)_2)_r NH_2 CO_2 R^x$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r P(O)(OR^x)_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-O(C(R^6)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ 、または $-O(C(R^6)_2)_r P(O)_2 OR^x$ であり、

C が、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_s OH$ 、ハロゲン、 $-(C(R^6)_2)_r C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r S-C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^6)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-O(C(R^6)_2)_r OH$ 、 $-OR^y$ 、 $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHCN$ 、 $-CH=CHCO_2 R^x$ 、または $-(C(R^6)_2)_r C(O)NHS(O)_2 C_1-C_4$ アルキルであり、前記アリールおよび前記ヘテロアリールが、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、および OH から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換され、前記ヘテロシクロアルキルが、1～2 つの $=O$ または $=S$ で置換され、

R^c が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、または $-CO_2 R^x$ であり、

R^d が、メチル、 CF_3 、 $CR^f F_2$ 、 $-(C(R^6)_2)_t C_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは 6 員ヘテロアリール、 $-(C(R^6)_2)_t-5$ 員もしくは 6 員シクロアルキル、任意に置換された C_6-C_{10} アリール、任意に置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または任意に置換された 5 員もしくは 6 員シクロアルキルであり、

R^e が各々独立して、各出現時に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

R^f が、不在、H、またはメチルであり、

R^g が、H、 C_1-C_6 アルキル、OH、 $-S(O)_2 (C_1-C_6$ アルキル)、または $S(O)_2 N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^g が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4～7 員ヘテロシクロアルキル環、 C_6-C_{10} アリール、または N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員ヘテロアリールであり、前記アルキルが、ハロゲンおよび OH から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール、および前記ヘテロアリールが、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、および O

10

20

30

40

50

Hから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^h が、H、 C_1-C_4 アルキル、またはN、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル環であり、前記アルキルが、各々 NH_2 、 C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_1-C_4 ジアルキルアミノ、および $C(O)NH_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、前記ヘテロシクロアルキルが、各々 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^i が、 $(i)-(CH_2)_sOC(O)C_1-C_6$ アルキル（前記アルキルが1つ以上の NH_2 で置換される）、 $(ii)(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OH$ 、または (iii) 各々OH、およびO、N、またはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^j が、不在、H、 C_1-C_6 アルキル、または CN であり、

R^x が各々独立して、各出現時に、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_6-C_{10} アリールであり、

R^y および R^z が各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

m、p、q、r、およびtが各々独立して、0、1、または2であり、

nが、0、1、2、または3であり、

sが、1または2であり、

oが、0、1、2、3、または4であり、

【0525】

【化52】

【0526】

が、単結合または二重結合を表すが、

但し、

XがOであり、 R^f がHであり、WがCであり、 R^j が CN であり、Lが $-SCH_2-$ であり、かつ R^1 がフェニレンまたはピリジンである場合、 R^7 が $-COOH$ ではなく、

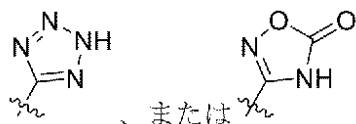
XがOであり、 R^f がHであり、WがCであり、 R^j が CN であり、Lが $-SCH_2-$ であり、 R^1 がフェニレンまたはピリジンであり、かつ R^7 がテトラゾールである場合、 R^c がHではなく、

XがOであり、 R^f がHであり、WがCであり、 R^j が CN であり、Lが $-S-C(R^5)_2$ または $-SCH_2CH_2-$ であり、かつ R^1 が不在である場合、 R^7 が $COOH$ またはテトラゾールではなく、

XがOであり、 R^f がHであり、WがNであり、 R^j が不在であり、 R^d が、メチル、任意に置換された5～10員アリール、任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリール、または任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルであり、Lが $-SCH_2-$ または $-OCH_2-$ であり、かつ R^1 がフェニレンである場合、 R^7 が、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、

【0527】

【化53】



【0528】

ではなく、

XがOであり、R^fがHであり、WがNであり、R^jが不在であり、Lが、-NHCH₂-、-CH₂NH-、または-NH-C(O)-であり、かつR¹がフェニレンである場合、R^dがフェニルではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【0529】

実施形態II-3. Xが、O、OH、OR^h、F、Br、またはClである、実施形態II-1またはII-2に記載の化合物。

【0530】

実施形態II-4. Xが、H、S、SR²、NR²、またはNR²R^{2'}である、実施形態II-1またはII-2に記載の化合物。

【0531】

実施形態II-5. R^fが不在である、実施形態II-1～II-4のいずれか1つに記載の化合物。

【0532】

実施形態II-6. R^fがHまたはメチルである、実施形態II-1～II-4のいずれか1つに記載の化合物。

【0533】

実施形態II-7. WがNである、実施形態II-1～II-6のいずれか1つに記載の化合物。

【0534】

実施形態II-8. R^jが不在である、実施形態II-7に記載の化合物。

【0535】

実施形態II-9. WがCである、いずれか1つの実施形態II-1～II-6に記載の化合物。

【0536】

実施形態II-10. R^jが、H、C₁-C₆アルキル、または-CNである、実施形態II-9に記載の化合物。

【0537】

実施形態II-11. R^jが-CNである、実施形態II-9またはII-10に記載の化合物。

【0538】

実施形態II-12. R^cが、C₁-C₆アルキル、-CN、またはハロゲンである、実施形態II-1～II-11のいずれか1つに記載の化合物。

【0539】

実施形態II-13. R^cが-CNまたはハロゲンである、実施形態II-1～II-12のいずれか1つに記載の化合物。

【0540】

実施形態II-14. R^cが-CNである、実施形態II-1～II-12のいずれか1つに記載の化合物。

【0541】

実施形態II-15. R^dがメチルである、実施形態II-1～II-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0542】

実施形態II-16. R^dが任意に置換された5～10員アリアルである、実施形態II-1～II-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0543】

実施形態II-17. R^dが任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルである、実施形態II-1～II-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0544】

実施形態II-18. R^dが任意に置換された5員もしくは6員シクロアルキルである

10

20

30

40

50

、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0545】

実施形態Ⅱ-19. R^d が、メチル、シクロヘキシル、ピリジニル、チアゾリル、フェニル、またはチエニルである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0546】

実施形態Ⅱ-20. R^d が、メチル、シクロヘキシル、ピリジニル、チアゾリル、チエニル、または任意に置換されたフェニルである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0547】

実施形態Ⅱ-21. R^d がメチルである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0548】

実施形態Ⅱ-22. R^d が $-CF_3$ である、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0549】

実施形態Ⅱ-23. R^d が CR^fF_2 である、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0550】

実施形態Ⅱ-24. R^d が、 $-(C(R^6)_2)_rC_6-C_{10}$ アリール、 $-(C(R^6)_2)_r-5$ 員もしくは6員ヘテロアリール、 $-(C(R^6)_2)_r-5$ 員もしくは6員シクロアルキルである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0551】

実施形態Ⅱ-25. R^d が $-(C(R^6)_2)_rC_6-C_{10}$ アリールである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-14のいずれか1つに記載の化合物。

【0552】

実施形態Ⅱ-26. L が $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ である、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-25のいずれか1つに記載の化合物。

【0553】

実施形態Ⅱ-27. Y^1 がSである、実施形態Ⅱ-26に記載の化合物。

【0554】

実施形態Ⅱ-28. L が、 $-(C(R^5)_2)_mNR^3C=(O)(C(R^5)_2)_p-$ または $-(C(R^5)_2)_mY^1(C(R^5)_2)_p-$ シクロプロピルである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-25のいずれか1つに記載の化合物。

【0555】

実施形態Ⅱ-29. R^1 が C_6-C_{10} アリーレンである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-28のいずれか1つに記載の化合物。

【0556】

実施形態Ⅱ-30. R^1 がヘテロアリーレンである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-28のいずれか1つに記載の化合物。

【0557】

実施形態Ⅱ-31. R^1 が不在である、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-28のいずれか1つに記載の化合物。

【0558】

実施形態Ⅱ-32. R^7 がAである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-31のいずれか1つに記載の化合物。

【0559】

実施形態Ⅱ-33. Aが $-(C(R^6)_2)_rCO_2R^x$ または $-(CH_2)_r$ テトラゾールであり、前記 $-(CH_2)_r$ テトラゾールが C_1-C_6 アルキルで任意に置換される、実施形態Ⅱ-32に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0560】

実施形態Ⅱ-34. R^7 がBである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-31のいずれか1つに記載の化合物。

【0561】

実施形態Ⅱ-35. Bが、 $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^8'$ または $-(CH_2)_rS(O)_2NR^8R^8'$ である、実施形態Ⅱ-32に記載の化合物。

【0562】

実施形態Ⅱ-36. R^7 がCである、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-31のいずれか1つに記載の化合物。

【0563】

実施形態Ⅱ-37. Cが、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_sOH$ 、または $-(C(R^6)_2)_rC_6-C_{10}$ アリールであり、前記アリールが、各々 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、およびOHから独立して選択される1～3つの置換基で置換される、実施形態Ⅱ-32に記載の化合物。

【0564】

実施形態Ⅱ-38. 以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体：

【0565】

10

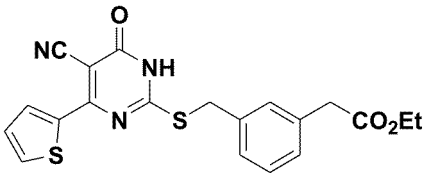
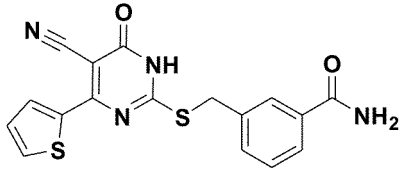
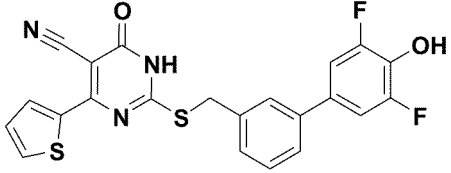
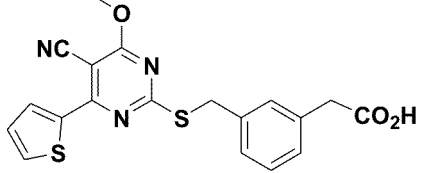
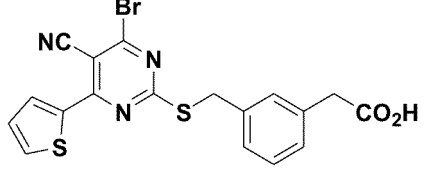
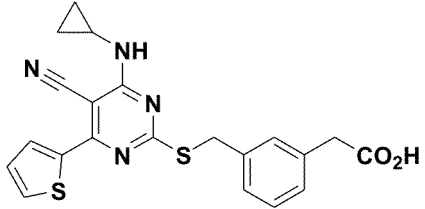
20

30

40

50

【表 7 - 1】

化合物番号	構造
I - 1	
I - 2	
I - 3	
I - 4	
I - 5	
I - 6	

【 0 5 6 6 】

10

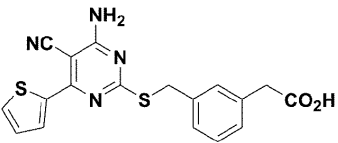
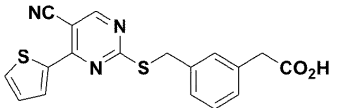
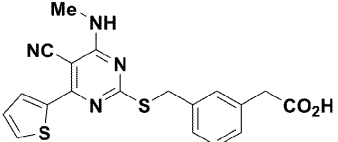
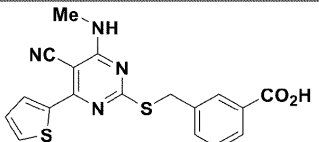
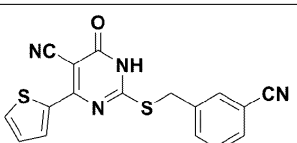
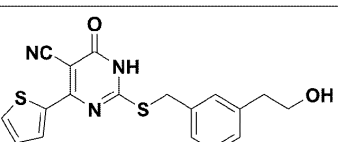
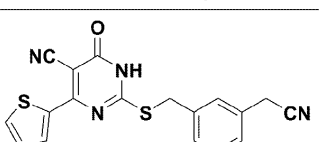
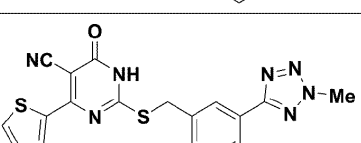
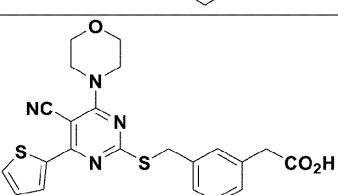
20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物番号	構造
I - 7	
I - 8	
I - 9	
I - 10	
I - 11	
I - 12	
I - 13	
I - 14	
I - 15	

【 0 5 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

化合物番号	構造
I - 1 6	
I - 1 7	
I - 1 8	
I - 1 9	
I - 2 0	
I - 2 1	
I - 2 2	
I - 2 3	

【 0 5 6 8 】

10

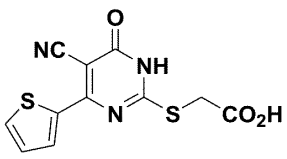
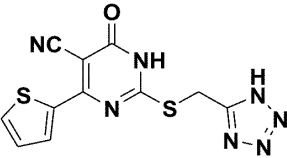
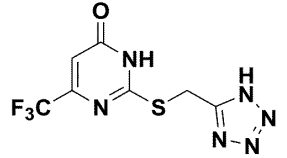
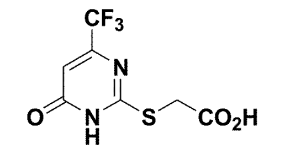
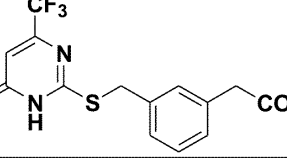
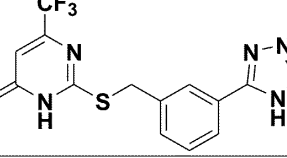
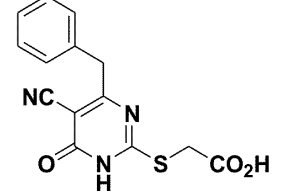
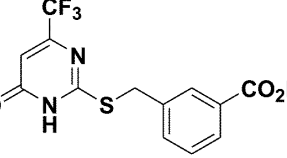
20

30

40

50

【表 7 - 4】

化合物番号	構造
I - 2 4	
I - 2 5	
I - 2 6	
I - 2 7	
I - 2 8	
I - 2 9	
I - 3 0	
I - 3 1	

【 0 5 6 9 】

10

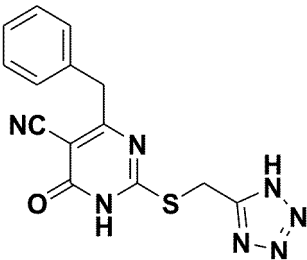
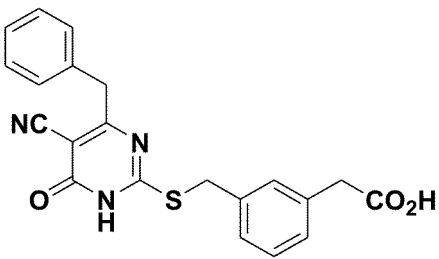
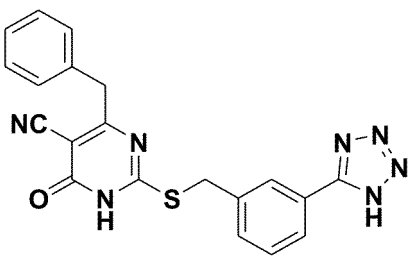
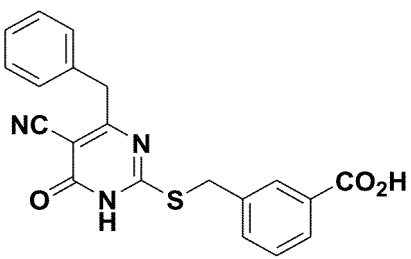
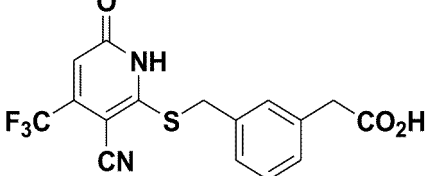
20

30

40

50

【表 7 - 5】

化合物番号	構造
I - 3 2	
I - 3 3	
I - 3 4	
I - 3 5	
I - 3 6	

【 0 5 7 0】

実施形態 I I - 3 9 . 以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体 :

【 0 5 7 1】

10

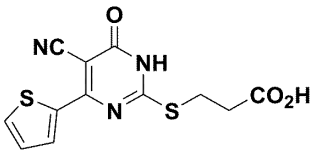
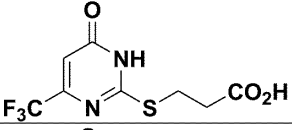
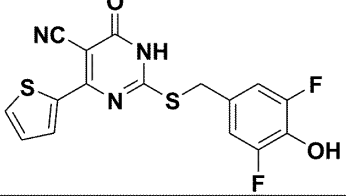
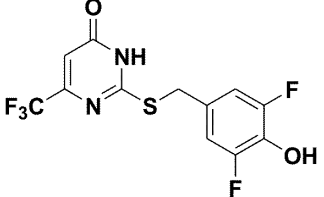
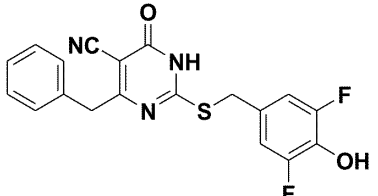
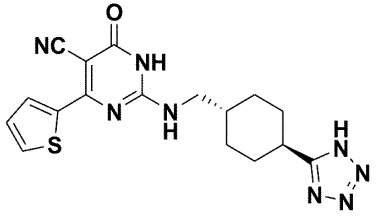
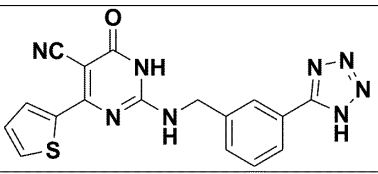
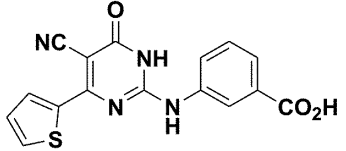
20

30

40

50

【表 8 - 1】

I - 3 7	
I - 3 8	
I - 3 9	
I - 4 0	
I - 4 1	
I - 4 2	
I - 4 3	
I - 4 4	

【 0 5 7 2】

10

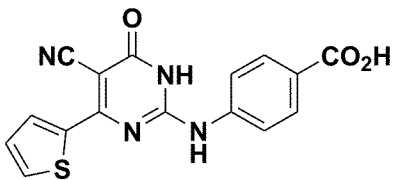
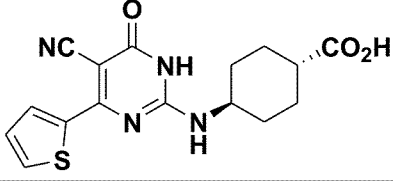
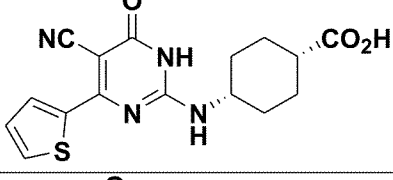
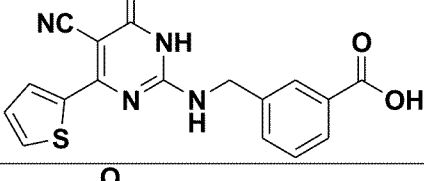
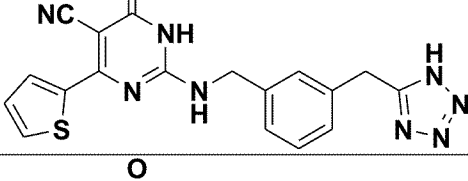
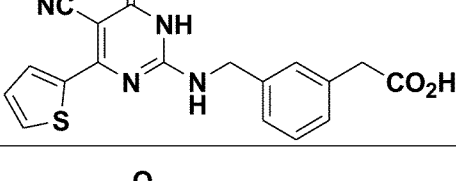
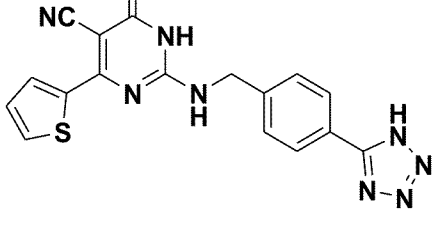
20

30

40

50

【表 8 - 2】

I - 4 5		、
I - 4 6		、
I - 4 7		、
I - 4 8		、
I - 4 9		、
I - 5 0		、 および
I - 5 1		。

【 0 5 7 3 】

実施形態 I I - 4 0 . 以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体 :

【 0 5 7 4 】

10

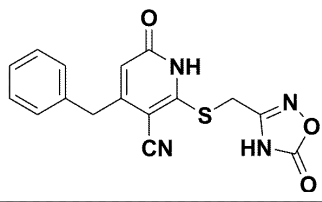
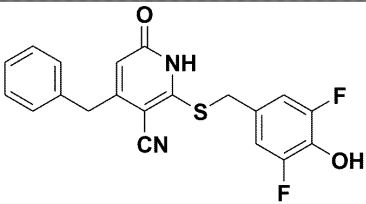
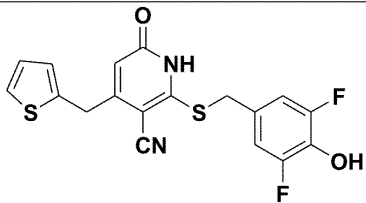
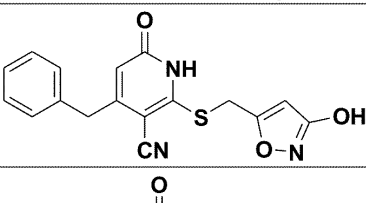
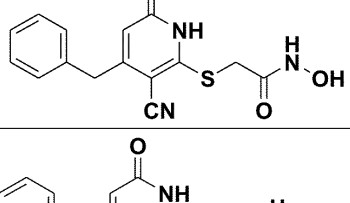
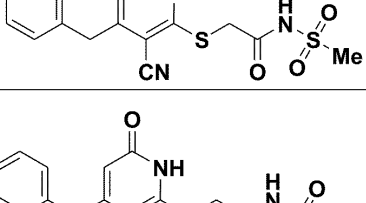
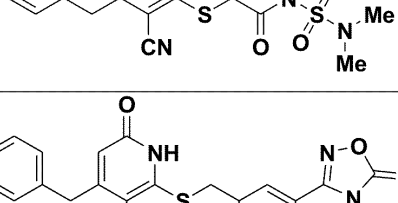
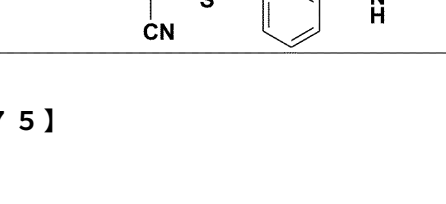
20

30

40

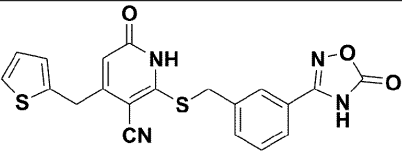
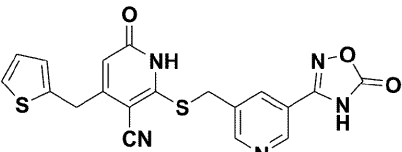
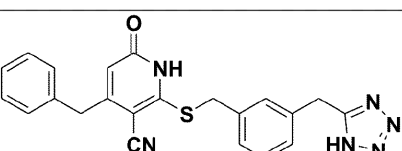
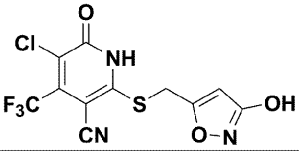
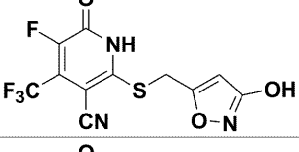
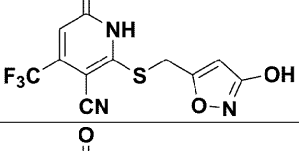
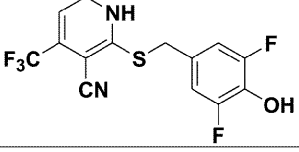
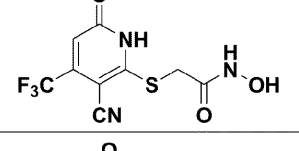
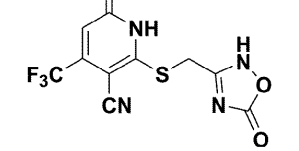
50

【表 9 - 1】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

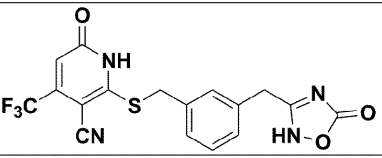
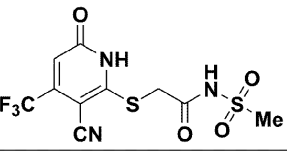
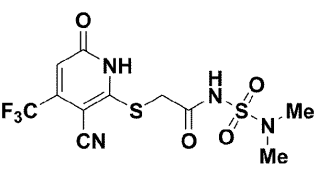
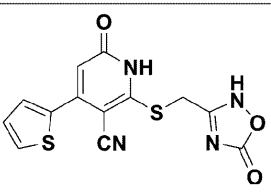
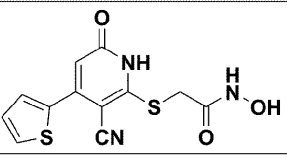
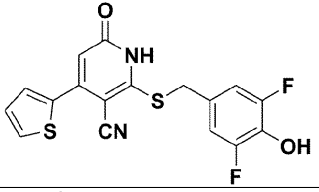
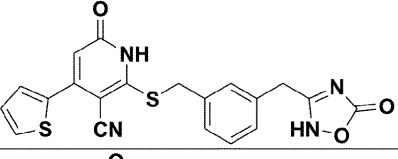
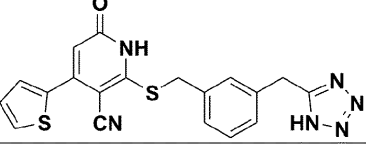
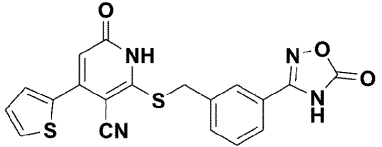
【 0 5 7 5】

【表 9 - 2】

	
	10
	
	
	20
	
	30
	
	40

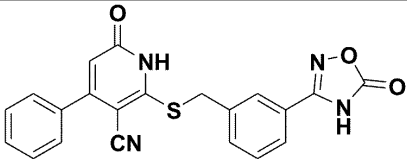
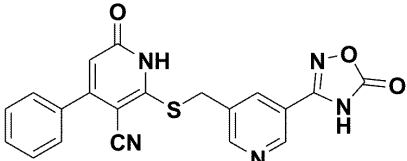
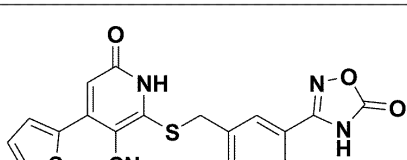
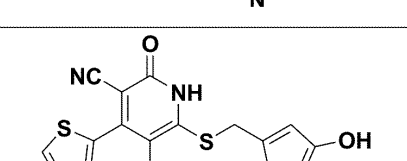
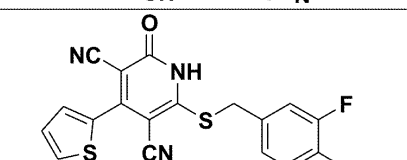
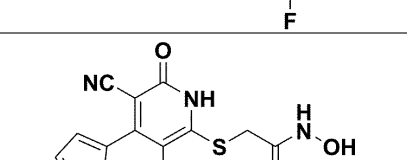
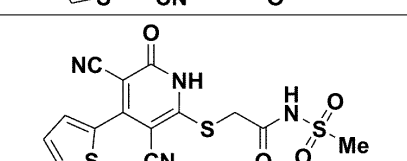
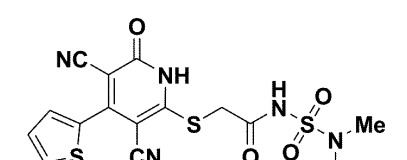
【 0 5 7 6 】

【表 9 - 3】

	
	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

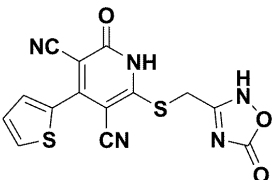
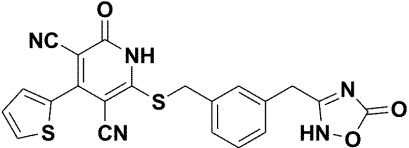
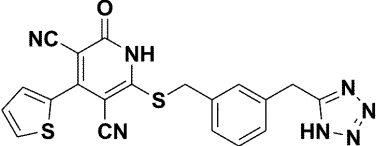
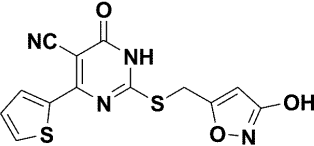
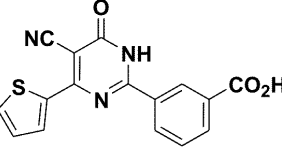
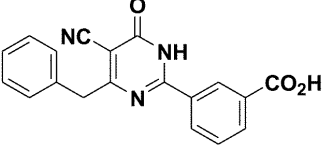
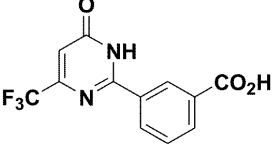
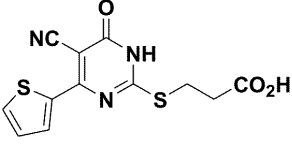
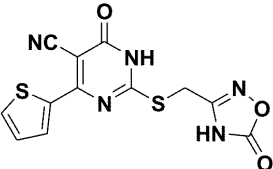
【 0 5 7 7 】

【表 9 - 4】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

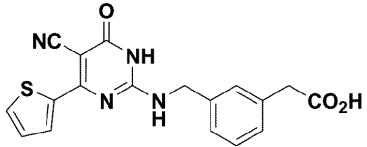
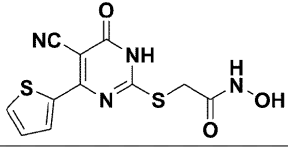
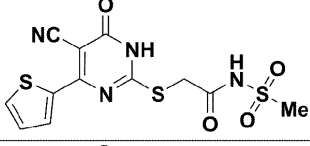
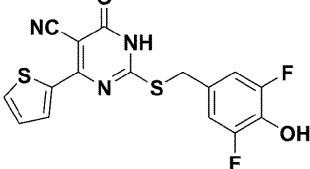
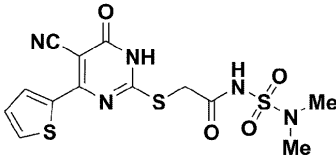
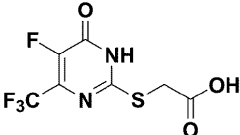
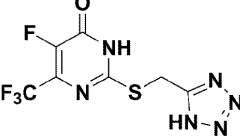
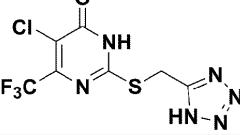
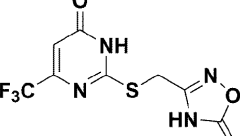
【 0 5 7 8 】

【表 9 - 5】

	
	10
	
	
	20
	
	30
	
	40

【 0 5 7 9】

【表 9 - 6】

10

20

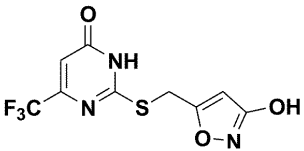
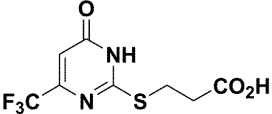
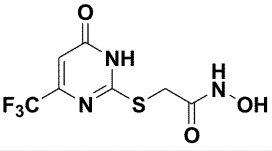
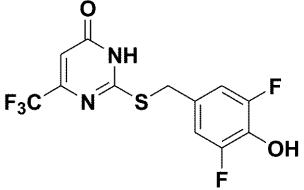
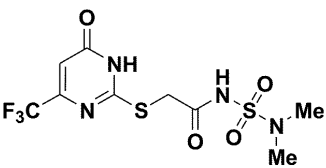
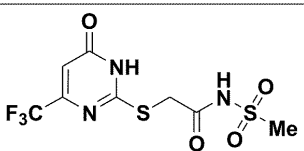
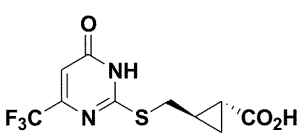
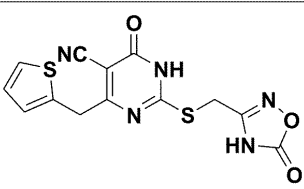
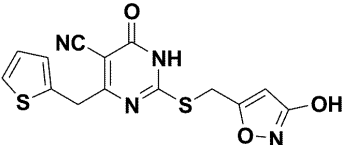
30

40

【 0 5 8 0 】

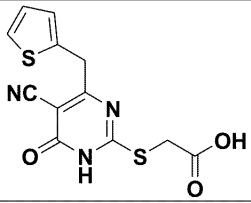
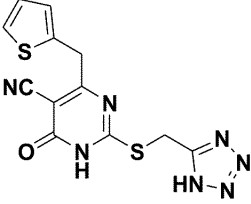
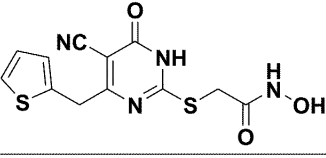
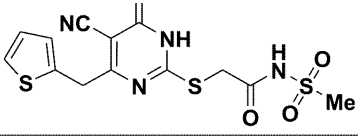
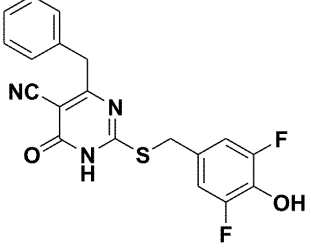
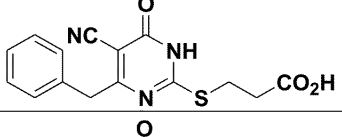
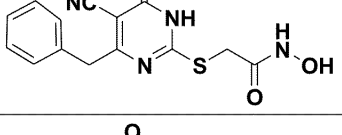
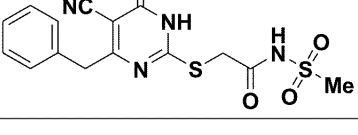
50

【表 9 - 7】

	
	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

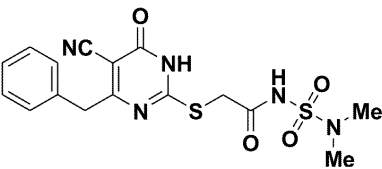
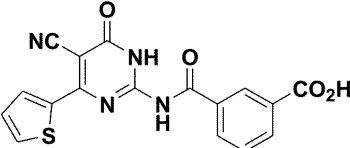
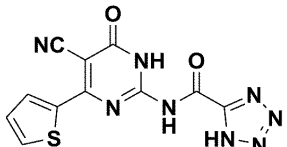
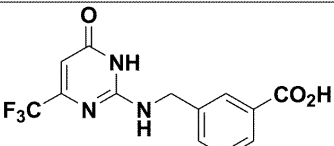
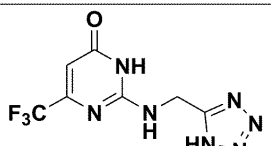
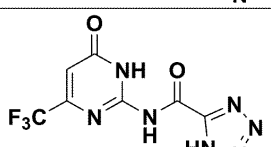
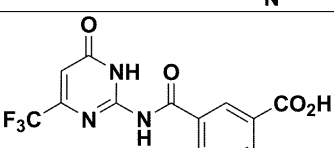
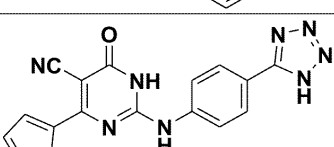
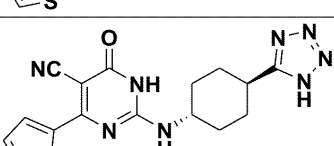
【 0 5 8 1】

【表 9 - 8】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

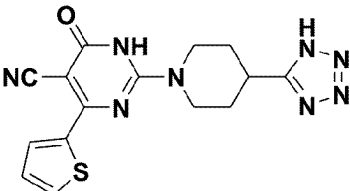
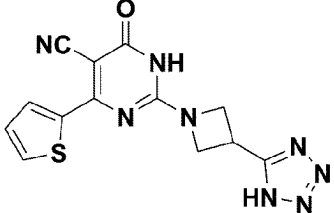
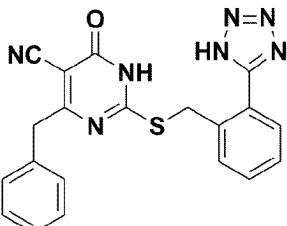
【 0 5 8 2】

【表 9 - 9】

	
	10
	
	20
	
	
	30
	
	40

【 0 5 8 3】

【表 9 - 1 0】

	、
	、および
	。

10

20

【 0 5 8 4】

実施形態Ⅱー４１．実施形態Ⅱー１～Ⅱー４０のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも１つと、を含む、医薬組成物。

【 0 5 8 5】

実施形態Ⅱー４２．１つ以上のさらなる治療薬を含む、実施形態Ⅱー４１に記載の医薬組成物。

【 0 5 8 6】

実施形態Ⅱー４３． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ACMSD）によって阻害される疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させる方法であって、前記疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態Ⅱー１～Ⅱー４０のいずれか１つに記載の１つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

30

【 0 5 8 7】

実施形態Ⅱー４４．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させる方法であって、 NAD^+ レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態Ⅱー１～Ⅱー４０のいずれか１つに記載の１つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

40

【 0 5 8 8】

実施形態Ⅱー４５．前記疾患が、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、脳腱黄色腫症（CTX）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞（PNAC）、細菌異常増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝臓移植関連移植片対宿主病、生体ドナー移植肝臓再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝臓疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシ

50

エ病、ヘモクロマトーシス、およびアルファ1-抗トリプシン欠乏症から選択される慢性肝臓疾患である、実施形態ⅠⅠ-43～ⅠⅠ-44のいずれか1つに記載の方法。

【0589】

実施形態ⅠⅠ-46. ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれか1つに記載の1つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

【0590】

実施形態ⅠⅠ-47. 前記ミトコンドリア機能不全に関連する障害が、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である、実施形態ⅠⅠ-46に記載の方法。

【0591】

実施形態ⅠⅠ-48. 前記一般的な代謝障害が、肥満または2型糖尿病である、実施形態ⅠⅠ-47に記載の方法。

【0592】

実施形態ⅠⅠ-49. 酸化的代謝を促進する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) を増加させる実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれか1つに記載の1つ以上の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

【0593】

実施形態ⅠⅠ-50. 薬剤として使用するための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0594】

実施形態ⅠⅠ-51. ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害の治療、予防、またはそのリスクの低下に使用するための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0595】

実施形態ⅠⅠ-52. ミトコンドリア機能不全に関連する障害の治療、予防、またはそのリスクの低下に使用するための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0596】

実施形態ⅠⅠ-53. 酸化的代謝の促進に使用するための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0597】

実施形態ⅠⅠ-54. α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) 機能不全に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0598】

実施形態ⅠⅠ-55. ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0599】

実施形態ⅠⅠ-56. ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-40のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0600】

10

20

30

40

50

実施形態ⅠⅠ－５７．酸化的代謝を促進するための、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－４０のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【０６０１】

実施形態ⅠⅠ－５８． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ＡＣＭＳＤ）機能不全に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－４０のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【０６０２】

実施形態ⅠⅠ－５９．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－４０のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【０６０３】

実施形態ⅠⅠ－６０．ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－４０のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【０６０４】

実施形態ⅠⅠ－６１．酸化的代謝を促進するための薬剤の製造における、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－４０のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【０６０５】

実施形態ⅠⅠ－６２． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ＡＣＭＳＤ）によって阻害される疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させる方法であって、前記疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【０６０６】

実施形態ⅠⅠ－６３．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させる方法であって、 NAD^+ レベルの低下に関連する疾患または障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【０６０７】

実施形態ⅠⅠ－６４．前記疾患が、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）、脳腱黄色腫症（ＣＴＸ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞（ＰＮＡＣ）、細菌異常増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝臓移植関連移植片対宿主病、生体ドナー移植肝臓再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝臓疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、およびアルファ１-抗トリプシン欠乏症から選択される慢性肝臓疾患である、実施形態ⅠⅠ－６２～ⅠⅠ－６３のいずれか１つに記載の方法。

【０６０８】

実施形態ⅠⅠ－６５．ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【０６０９】

実施形態ⅠⅠ－６６．前記ミトコンドリア機能不全に関連する障害が、遺伝性ミトコンドリア病、一般的な代謝障害、神経変性疾患、加齢性障害、腎臓障害、または慢性炎症性疾患である、実施形態ⅠⅠ－６５に記載の方法。

【０６１０】

10

20

30

40

50

実施形態ⅠⅠ－６７．前記一般的な代謝障害が、肥満または２型糖尿病である、実施形態ⅠⅠ－６６に記載の方法。

【０６１１】

実施形態ⅠⅠ－６８．酸化的代謝を促進する方法であって、代謝障害に罹患しているか、またはそれを発症しやすい対象に、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【０６１２】

実施形態ⅠⅠ－６９．薬剤として使用するための、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物。

【０６１３】

実施形態ⅠⅠ－７０．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害の治療、予防、またはそのリスクの低下に使用するための、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物。

【０６１４】

実施形態ⅠⅠ－７１．ミトコンドリア機能不全に関連する障害の治療、予防、またはそのリスクの低下に使用するための、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物。

【０６１５】

実施形態ⅠⅠ－７２．酸化的代謝の促進に使用するための、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物。

【０６１６】

実施形態ⅠⅠ－７３． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ ACMSD ）機能不全に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の使用。

【０６１７】

実施形態ⅠⅠ－７４．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の使用。

【０６１８】

実施形態ⅠⅠ－７５．ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の使用。

【０６１９】

実施形態ⅠⅠ－７６．酸化的代謝を促進するための、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の使用。

【０６２０】

実施形態ⅠⅠ－７７． α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドデカルボキシラーゼ（ ACMSD ）機能不全に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の使用。

【０６２１】

実施形態ⅠⅠ－７８．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ NAD^+ ）レベルの低下に関連する疾患または障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の使用。

【０６２２】

実施形態ⅠⅠ－７９．ミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療する、予防する、またはそのリスクを低下させるための薬剤の製造における、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の使用。

【０６２３】

実施形態ⅠⅠ－８０．酸化的代謝を促進するための薬剤の製造における、実施形態ⅠⅠ－４１に記載の医薬組成物の使用。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0624】

本明細書で使用される全てのパーセンテージおよび比率は、別途指示されない限り、重量によるものである。本開示の他の特徴および利点は、異なる実施例から明らかになるであろう。提供される実施例は、本開示の実施に有用な異なる成分および方法論を例証する。一般的に言えば、本開示は、本明細書（添付の特許請求の範囲および図面を含む）に開示される特徴の任意の新規のものまたはそれらの任意の新規の組み合わせにまで及ぶ。これらの実施例は、特許請求される本開示を限定するものではない。したがって、本開示の特定の態様、実施形態、または実施例と組み合わせて記載される特徴、整数、特性、化合物、または化学部分は、それらと互換性がない限り、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態、または実施例に適用可能であると理解されるべきである。本開示に基づいて、当業者であれば、本開示の実施に有用な他の成分および方法論を特定し、それらを用いることができる。さらに、別途明記されない限り、本明細書に開示される任意の特徴は、同じまたは同様の目的を果たす代替の特徴に置き換えられてもよい。

10

【0625】

これから、本開示が、以下の実施例を参照して、ほんの一例として説明される。

【0626】

例証

化合物の調製

一般的方法および材料

全ての化学物質を、Sigma-Aldrich, Alfa Aesarから購入した。以下に示す重水素化溶媒を使用して、 ^1H NMRスペクトルを200MHzおよび400MHzで記録し、 ^{13}C NMRスペクトルを100.6MHzおよび50.3MHzで記録した。TLCを、アルミニウムで裏打ちしたシリカプレート（シリカゲル60 F254）上で行った。全ての反応を、蒸留溶媒を使用して窒素雰囲気下で行った。試験した全ての化合物が、HPLC分析によって決定される95%超の純度を有することが見出された。HPLCグレード水をタンデムMilli-Ro/Milli-Q装置から得た。分析HPLC測定を、CBM-20A通信バスモジュール、2つのLC-20ADデュアルピストンポンプ、SPD-M20Aフォトダイオードアレイ検出器、および20 μL ステンレス鋼ループを有するRheodyne 7725iインジェクターを備えたShimadzu LC-20AProminenceで行った。

20

30

【0627】

以下の実施例および他の箇所で使用される略語は、以下の通りである。

【0628】

40

50

【表 10】

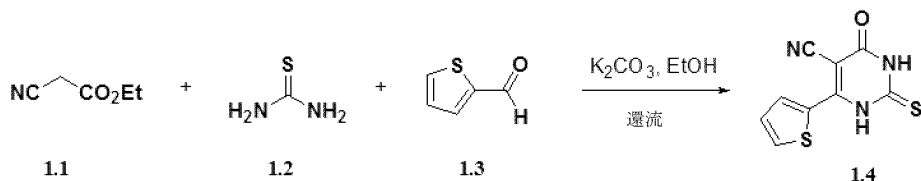
Ac ₂ O	無水酢酸	
AcOH	酢酸	
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル	
atm	雰囲気	
br	ブロード	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DCM	ジクロロメタン	
DME	ジメトキシエタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	10
BPO	過酸化ジベンゾイル	
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
EtO ₂	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
EtO ⁻ Na ⁺	ナトリウムエトキシド	
Et ₃ NH ⁺ Cl ⁻	トリエチルアミン塩酸塩	
h	時間(複数可)	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	
m	多重線	20
MeI	ヨウ化メチル	
MeOH	メタノール	
MHz	メガヘルツ	
min	分	
MS	分子篩	
MTBE	2-メトキシ-2-メチルプロパン	
MW	マイクロ波	
NBS	N-ブロモスクシンアミド	
NMR	核磁気共鳴	
PET	石油エーテル	
ppm	100 万分の 1	
p-TSA	パラ-トルエンスルホン酸	30
r.t.	室温	
TLC	薄層クロマトグラフィー	

【0629】

実施例 1：中間体 1. 4。4-オキソ-6-チオフェン-2-イル-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

【0630】

【化 54】



【0631】

化合物 1. 1 (0.96 g、8.8 mmol)、1. 2 (672 mg、8.8 mmol)、および 1. 3 (1 g、0.83 mL) のエタノール (55 mL) 攪拌溶液に、K₂CO₃ (1.57 g、11.44 mmol) を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。生じた黄色がかった固体を冷却後に収集し、温水中に取り込み、再度濾過した。水相を pH 1 に酸性化し、沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させた。表題化合物 1. 4 を黄色がかった固

10

20

30

40

50

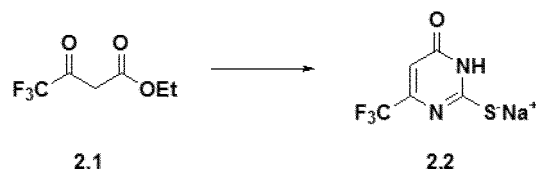
体として得た (1 g、4.25 mmol)。収率 49%。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)。

【0632】

実施例 2：中間体 2.2。ナトリウム 6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-チオレート

【0633】

【化 55】



10

【0634】

ナトリウム (0.35 g、16.29 mmol) を窒素雰囲気下で無水 EtOH (25 mL) 中に溶解させた。結果として生じた溶液に、トリフルオロアセト酢酸エチル 2.1 (1.59 mL、10.86 mmol) およびチオ尿素 1.2 (0.91 g、11.94 g) を添加した。混合物を 4 時間還流撹拌した。室温で冷却した後、得た沈殿物を真空下での濾過によって収集し、冷 EtOH (2×5 mL) で洗浄して、中間体 2.2 (1.34 g、6.14 mmol) を得た。収率 38%。MS-E SI (-) m/z : 194.8 [M-H]。

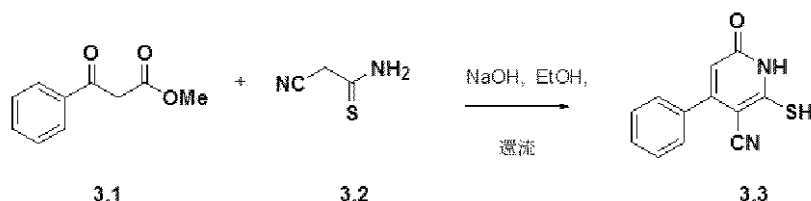
20

【0635】

実施例 3：中間体 3.3。2-メルカプト-6-オキソ-4-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【0636】

【化 56】



30

【0637】

KOH (0.58 g、10.41 mmol) の無水 EtOH (20 mL) 撹拌溶液に、3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル 3.1 (1.80 mL、10.41 mmol) および 2-シアノチオアセトアミド 3.2 (1.04 g、10.41 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を 3 時間還流撹拌した。その後、これを室温で冷却し、減圧下で濃縮した。粗物を H₂O (20 mL) 中に注ぎ、AcOEt (2×15 mL) で洗浄した。有機相を、HCl 水溶液 37% の添加によって pH 2 に酸性化し、結果として生じた沈殿物を真空下での濾過によって収集し、H₂O (2×5 mL) で洗浄した。その後、固体を AcMe で粉碎して、中間体 3.3 (0.49 g、2.14 mmol) を黄色がかった固体として得た。収率 21%。MS-E SI (-) m/z : 227.3 [M-H] -

40

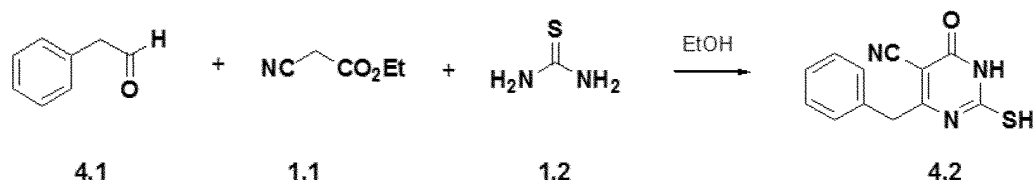
【0638】

実施例 4：中間体 4.2。4-ベンジル-2-メルカプト-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

【0639】

50

【化57】



【0640】

フェニルアセトアルデヒド 4.1 (1.5 g、16.65 mmol)、シアノ酢酸エチル 1.1 (1.41 g、16.65 mmol)、およびチオ尿素 1.2 (950 mg、16.65 mmol) の EtOH (35 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (2.2 g、21.6 mmol) を添加した。攪拌を還流下で 16 時間続けた。混合物を室温に冷却した。白色の固体を収集し、水中に溶解させた。pH を 3 N HCl の添加によって 3 に調整した。水相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。表題中間体 4.2 (800 mg、3.28 mmol) を薄黄色の固体として得た。収率 20%。 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (s, 2H), 7.26–7.41 (m, 5H), 13.15 (brs, 1H)。

10

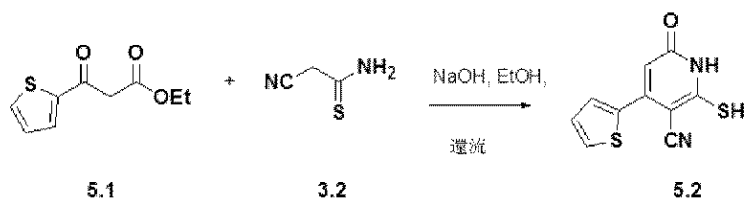
【0641】

実施例 5：中間体 5.2。2-メルカプト-6-オキソ-4-チオフエン-2-イル-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

【0642】

【化58】



【0643】

KOH (0.28 g、5.04 mmol) の無水 EtOH (10 mL) 攪拌溶液に、3-オキソ-3-チオフエン-2-イル-プロピオン酸エチル 5.1 (0.77 mL、5.04 mmol) および 2-シアノチオアセトアミド 3.2 (0.50 g、5.04 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を還流下で 8 時間攪拌した。その後、これを室温で冷却し、生じた沈殿物を真空下での濾過によって収集し、EtOH (2 × 5 mL) で洗浄して、中間体 5.2 (0.17 g、0.72) を黄色がかった固体として得た。収率 12%。MS-ESI (−) m/z : 233.3 [M-H] $^-$ 。

30

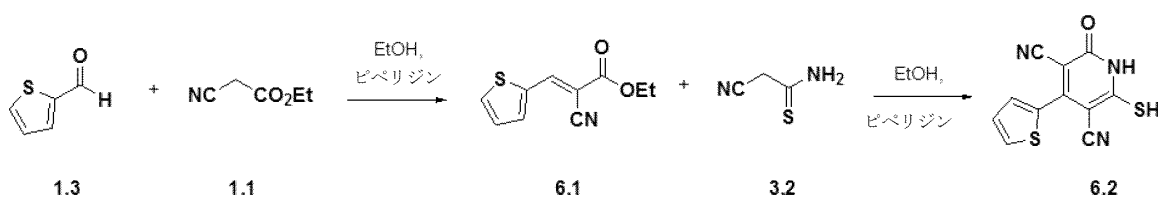
【0644】

実施例 6：中間体 6.4。6-メルカプト-2-オキソ-4-チオフエン-2-イル-1,2-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボニトリル

40

【0645】

【化59】



【0646】

ステップ 1：2-シアノ-3-チオフエン-2-イル-アクリル酸エチルエステル (6.1)

50

1)

チオフエン-2-カルボキシアルデヒド 1.3 (1 g、8.9 mmol)、シアノ酢酸エチル 1.1 (0.94 mL、8.9 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に、ピペリジン (3 滴) を添加した。攪拌を室温で 16 時間続けた。溶媒を真空下で除去した。粗物を水中に取り込み、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機相を収集し、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。表題中間体 6.1 (1.3 g、6.27 mmol) を白色の固体として得た。収率 70%。

【0647】

ステップ 2: 6-メルカプト-2-オキソ-4-チオフエン-2-イル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3,5-ジカルボニトリル (6.2)

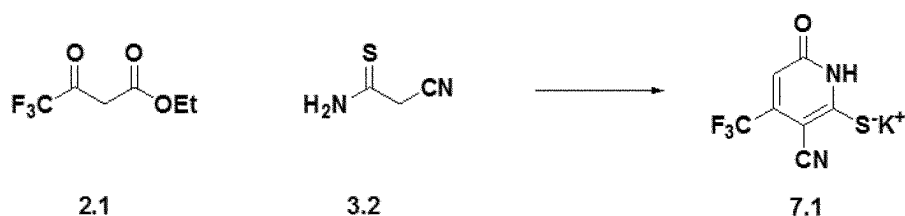
中間体 6.1 (1.2 g、5.79 mmol) の EtOH (15 mL) 溶液にピペリジン (4 滴) を添加した。攪拌を還流下で 16 時間続けた。冷却時に、赤色の沈殿物が生じた。沈殿物を収集し、冷 EtOH で洗浄し、真空下で乾燥させた。表題中間体 6.2 (640 mg、2.46 mmol) を赤色の粉末として得た。収率 42%。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24–7.27 (m, 1H), 7.53–7.55 (m, 1H), 7.94–7.95 (m, 1H), 13.0 (br s, 1H)。

【0648】

実施例 7: 中間体 7.1。カリウム 3-シアノ-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-チオレート

【0649】

【化 60】



【0650】

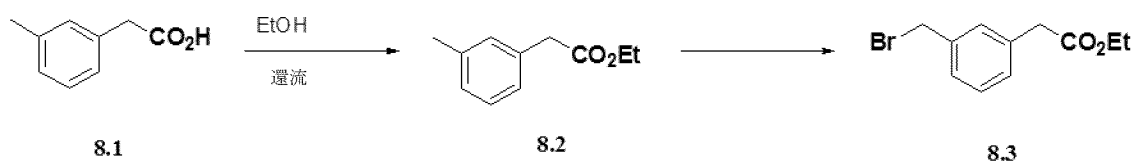
KOH (0.91 g、16.29 mmol) の無水 EtOH (32 mL) 攪拌溶液に、トリフルオロアセト酢酸エチル 2.1 (2.38 mL、16.29 mmol) および 2-シアノチオアセトアミド 3.2 (1.63 g、16.29 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を 7 時間還流攪拌した。その後、これを室温で冷却し、一晚放置した。そのようにして生じた大量の沈殿物を真空下での濾過によって収集し、EtOH (2×5 mL) で洗浄して、中間体 7.1 (2.01 g、7.78 mmol) を白色の固体として得た。収率 48%。MS-E SI (-) m/z: 218.9 [M-H]⁻

【0651】

実施例 8: 中間体 8.3。(3-ブロモメチルフェニル)-酢酸エチルエステル

【0652】

【化 61】



【0653】

ステップ 1: m-トリル-酢酸エチルエステル (8.2)

8.1 (15 g、99.88 mmol) の EtOH (無水) (400 mL) 溶液に H C

10

20

30

40

50

l (濃縮) (0.3 mL、9.9 mmol) を添加し、攪拌を還流下で4時間続けた。揮発性物質を減圧下で除去した。粗物をDCM (200 mL) 中に取り込み、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。表題化合物 8.2 を無色の油 (17 g、95.39 mmol) として得た。収率 96%。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20–7.35 (m, 4H)。GC/MS m/z 178.1 (M⁺)。

【0654】

ステップ2: (3-ブロモメチル-フェニル)-酢酸エチルエステル (8.3)

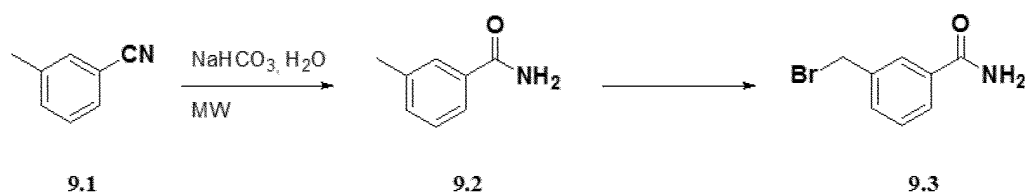
NBS (10.1 g、58.9 mmol) およびBPO (70%) (68 mg、0.28 mmol) を中間体 8.2 (10 g、56.11 mmol) のCH₃CN (300 mL) 溶液に添加した。攪拌を還流下で4時間続けた。揮発性物質を減圧下で除去した。粗残渣をEtOAc (300 mL) と飽和NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) との間に分配した。有機相を収集し、Na₂SO₄ で乾燥させた。粗生成物を、PET/Et₂O (生成物に対して2%から4%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (ドライロード) によって精製した。表題化合物 8.3 (10 g、38.89 mmol) を黄色がかった油として得た。収率 66%。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.09–7.13 (m, 3H), 7.21–7.28 (m, 1H)。

【0655】

実施例9: 中間体 9.3。3-ブロモメチル-ベンズアミド

【0656】

【化62】



【0657】

ステップ1: 3-メチル-ベンズアミド (9.2)

化合物 9.1 (1.54 mL、12.8 mmol) およびK₂CO₃ (707 mg、5.12 mmol) のH₂O (5 mL) 溶液をマイクロ波照射下で、130°C、200 psi、200 Wで20分間加熱した。冷却時に、結果として生じた白色の沈殿物を収集し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 9.2 (870 mg、6.4 mmol) を白色の結晶として得た。収率 50%。GC-MS (m/z) 135.1 (M⁺)。

【0658】

ステップ2: 3-ブロモメチル-ベンズアミド (9.3)

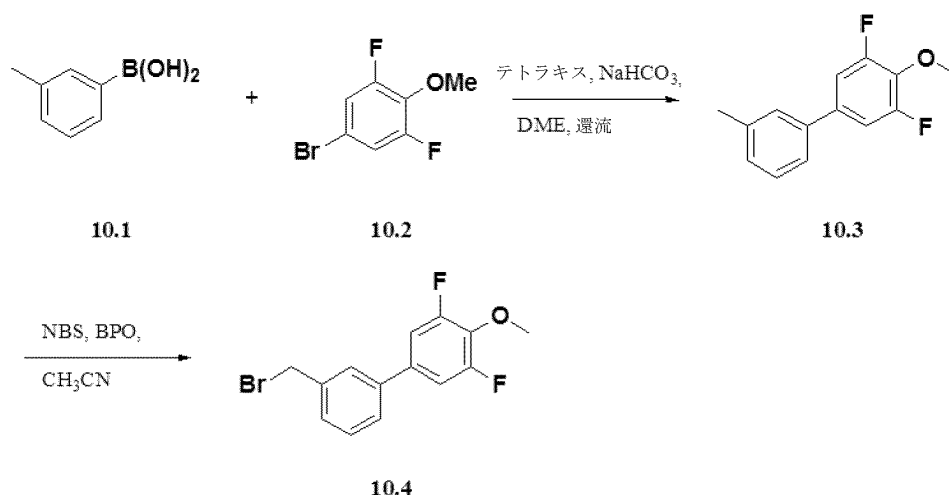
NBS (434.6 mg、2.4 mmol) およびBPO (70%) (8 mg、0.022 mmol) を中間体 9.2 (300 mg、2.22 mmol) のCH₃CN (20 mL) 溶液に添加した。攪拌を還流下で4時間続けた。揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物をEtOAc (300 mL) と飽和NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) との間に分配した。有機相を収集し、Na₂SO₄ で乾燥させた。表題化合物 9.3 (250 mg、1.16 mmol) を黄色がかった固体として得た。収率 53%。

【0659】

実施例10: 中間体 10.4。3'-ブロモメチル-3,5-ジフルオロ-4-メトキシ-ビフェニル

【0660】

【化 6 3】



【 0 6 6 1】

ステップ 1：3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-3'-メチル-ビフェニル (10.3)

化合物 10.1 (0.18 mL、1.33 mmol) の DME (15 mL) 溶液にパラジウムテトラキス (50 mg、0.039 mmol) を添加した。攪拌を室温で 5 分間続けた。m-トリルボロン酸 10.2 (202 mg、1.35 mmol) および K_2CO_3 (745 mg、3.56 mmol) を順に添加した。攪拌を還流下で 4 時間続けた。溶媒を減圧下で除去した。粗残渣を水中に取り込み、DCM (3×20 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。純粋な表題化合物 10.3 (282 mg、1.22 mmol) を無色の油として得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。収率 91%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.14 (d, J = 9.3, 2H), 7.32–7.33 (m, 4H)。

【 0 6 6 2】

ステップ 2：3'-ブロモメチル-3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-ビフェニル (10.4)

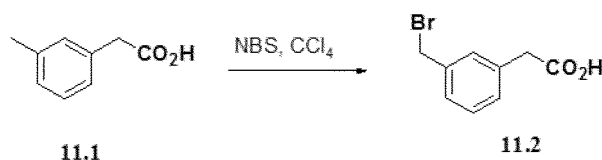
中間体 10.3 (260 mg、1.1 mmol) の CH_3CN (15 mL) 溶液に BPO_3 (4 mg、0.0055 mmol) および NBS (210 mg、1.22 mmol) を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。溶媒を減圧下で除去した。反応物を飽和 NaHCO_3 溶液と DCM との間に分配した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗物を PET/Et₂O で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 10.4 (250 mg、0.77 mmol) を黄色の油として得た。収率 72%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 4.55 (s, 2H), 7.14 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.41–7.47 (m, 3H), 7.54 (s, 1H)。

【 0 6 6 3】

実施例 11：中間体 11.2。(3'-ブロモメチル-フェニル)-酢酸

【 0 6 6 4】

【化 6 4】



【 0 6 6 5】

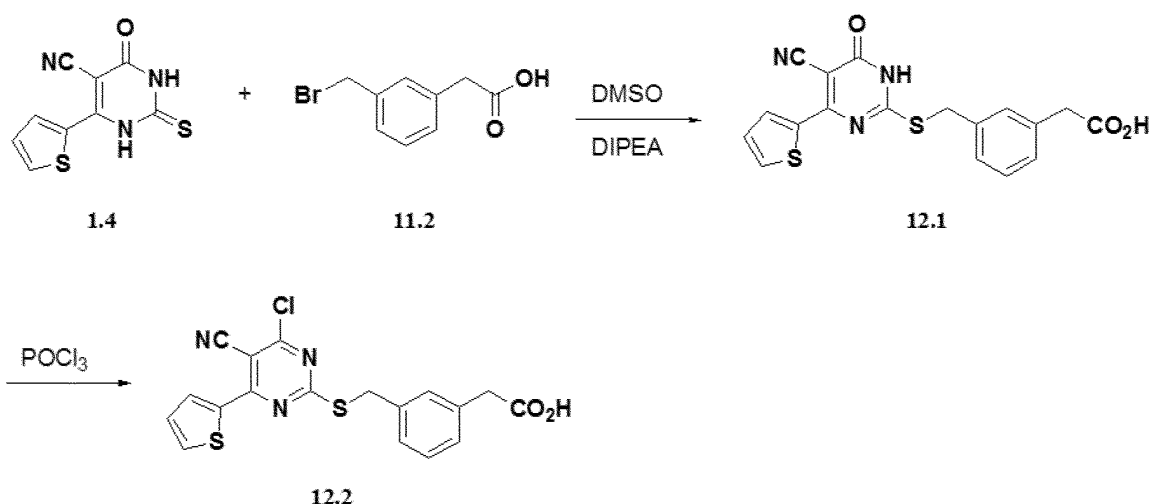
化合物 11.1 (750 mg、5 mmol) の CCl_4 (15 mL) 懸濁液に AIBN (41 mg、0.25 mmol) および NBS (933.7 mg、5.24 mmol) を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。溶媒を減圧下で除去した。反応物を水中に取り込み、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (生成物に対して 3%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題中間体 11.2 (800 mg、3.49 mmol) を白色の固体として得た。収率 70%。GC/MS (m/z) 227.9 (M^+)。

【0666】

実施例 12：中間体 12.2。[3-(4-クロロ-5-シアノ-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸

【0667】

【化65】



【0668】

ステップ 1：[3-(5-シアノ-6-オキソ-4-チオフエン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (12.1)

中間体 1.4 (500 mg、2.12 mmol) および DIPEA (0.4 mL、2.12 mmol) の DMSO (5 mL) 攪拌懸濁液に中間体 11.2 (487 mg、2.12 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。粗反応混合物を水中に注ぎ、結果として生じた水性混合物を EtOAc で洗浄し、pH 3 に酸性化し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (生成物に対して 10%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー精製および EtOAc/アセトン混合物での破碎後に、表題中間体 12.1 (200 mg、0.52 mmol) を純粋な黄色がかった固体として得た。収率 25%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.49 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.16 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 8.05 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 12.13 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.3, 40.9, 88.5, 116.8, 127.6, 128.9, 129.1, 129.8, 130.4, 131.9, 135.2, 135.8, 137.0, 139.9, 159.1, 161.6, 165.7, 172.9。HPLC 95.8%。

【0669】

ステップ 2：[3-(4-クロロ-5-シアノ-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (12.2)

中間体 12.1 (300 mg、0.78 mmol) および POCl_3 (6 mL) の混合物を 80°C で 4 時間加熱した。その後、粗反応混合物を氷中に注いだ。結果として生じた黄色の沈殿物を収集し、減圧下で乾燥させて、表題中間体 12.2 (250 mg、0.6

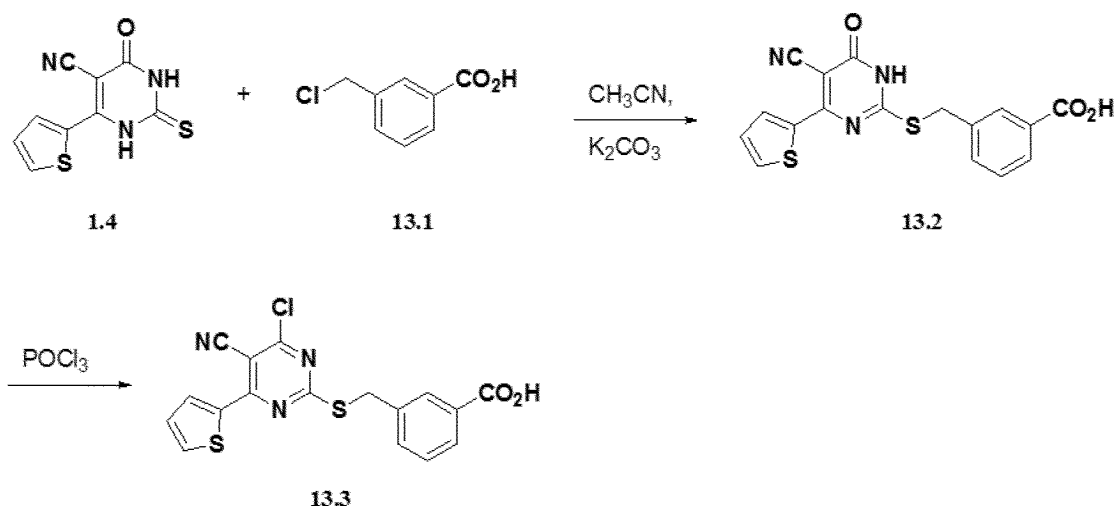
2 mmol) を黄色がかった固体として得た。収率 79%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.53 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.16 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.36–7.39 (m, 3H), 8.13 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.3 (d, J=3.9 Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 35.1, 40.9, 97.7, 115.5, 127.6, 128.8, 129, 130.2, 130.4, 133.3, 135.7, 136, 137, 138.6, 160.3, 163.2, 172.9, 174。

【0670】

実施例 13：中間体 13.3。[3-(4-クロロ-5-シアノ-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-安息香酸

【0671】

【化66】



【0672】

ステップ 1：3-(5-シアノ-6-オキソ-4-チオフエン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-安息香酸 (13.2)

中間体 1.4 (250 mg、1.06 mmol) および K₂CO₃ (440 mg、3.18 mmol) の CH₃CN (15 mL) 攪拌懸濁液に 3-(クロロメチル)安息香酸 13.1 (180 mg、1.06 mmol) を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。その後、揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物を水中に取り込み、EtOAc で洗浄し、pH 1 に酸性化し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。熱アセトンで破碎して、表題中間体 13.2 (45 mg、0.12 mmol) を黄色がかった固体として得た。収率 12%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.62 (s, 2H), 7.33 (t, J=4.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.26 (d, J=3.8 Hz, 1H), 12.99 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 33.9, 88.7, 116.5, 128.8, 129.3, 129.9, 130.2, 131.5, 132.1, 133.7, 135.4, 137.9, 139.7, 159.0, 161.2, 165.3, 167.4。HPLC: 97.2%

【0673】

ステップ 2：3-(4-クロロ-5-シアノ-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-安息香酸 (13.3)

中間体 13.2 (300 mg、0.81 mmol) および POCl₃ (6 mL) の混合物を 80℃ で 4 時間加熱した。その後、反応混合物を氷中に注いだ。結果として生じた黄

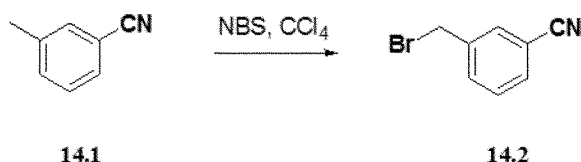
色の沈殿物を収集し、DCM/MeOH（生成物に対して3%）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、中間体13.3（120mg、0.3mmol）を黄色がかった固体として得た。収率79%。¹³C NMR（100MHz, DMSO-d₆）δ 33.8, 88.7, 116.5, 128.8, 129.3, 129.9, 130.2, 131.4, 132.1, 133.7, 135.5, 137.9, 139.6, 159, 161.1, 165.2, 167.3;

【0674】

実施例14：中間体14.2。3-ブロモメチル-ベンゾニトリル

【0675】

【化67】



【0676】

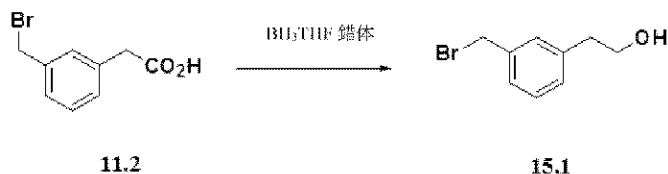
化合物14.1（2mL、17.07mmol）のCCl₄溶液にNBS（2.9g、17.1mmol）およびBPO（16mg、0.06mmol）の混合物を添加した。攪拌を還流下で16時間続け、その後、反応物を室温に加温させた。結果として生じた固体を収集し、CCl₄で洗浄し、減圧下で乾燥させた。表題化合物14.2（2.84g、14.5mmol）を白色の固体として得た。収率85%。GC- 196.9（M+）。

【0677】

実施例15：中間体15.1。2-（3-ブロモメチル-フェニル）-エタノール

【0678】

【化68】



【0679】

中間体11.2（500mg、2.17mmol）のTHF（10mL）溶液にBH₃-THF（THF中1M、2.8mL）を0℃で滴加した。混合物を0℃で1時間、その後、室温で12時間攪拌した。混合物をTHF/H₂O（1:1 v:v、15mL）で希釈し、飽和K₂CO₃水溶液で洗浄した。相を分離し、水層をEtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー精製（DCM/MeOHで溶出）により、表題中間体15.1（400mg、1.85mmol）を白色の固体として得た。収率85%。GC/MS（m/z）214（M+）。

【0680】

実施例16：中間体16.2。2-（3-ブロモメチル-フェニル）-アセトニトリル

【0681】

10

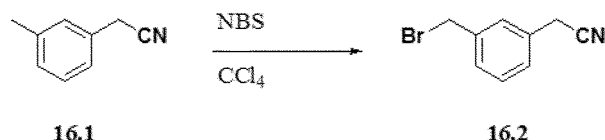
20

30

40

50

【化 6 9】



【0 6 8 2】

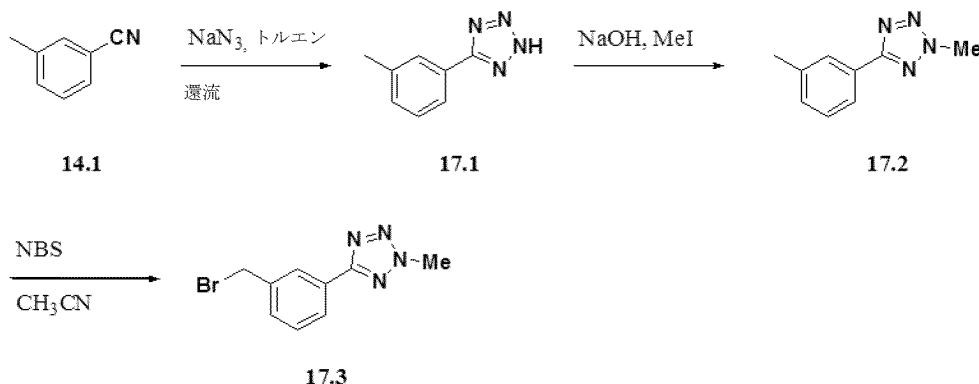
NBS (338 mg、1.9 mmol) および BPO (70%) (28.7 mg、0.11 mmol) を中間体 16.1 (0.5 mL、2.37 mmol) の CH₃CN (15 mL) 溶液に添加した。攪拌を還流下で 4 時間続けた。揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物を EtOAc (100 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) との間に分配した。有機相を収集し、Na₂SO₄ で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー精製 (PET/EtOAc で溶出) 後に、表題化合物 16.2 (250 mg、1.18 mmol) を黄色がかった固体として得た。収率 50%。

【0 6 8 3】

実施例 17：中間体 17.3。5-(3-ブロモメチルフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール

【0 6 8 4】

【化 7 0】



【0 6 8 5】

ステップ 1：5-メトリル-2H-テトラゾール (17.1)

化合物 14.1 (1.02 mL、8.54 mmol)、NaN₃ (832 mg、12.8 mmol)、および Et₃N·HCl (1.76 g、12.8 mmol) のトルエン (20 mL) 混合物を還流下で 4 時間加熱した。その後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を水中に注ぎ、結果として生じた水溶液を 3N HCl で pH 1 に酸性化し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。表題化合物 17.1 (1.22 g、7.6 mmol) を白色の固体として得た。収率 89%。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.39 (s, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.48 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (m, 1H); GC/MS (m/z) 160.1 (M⁺)。

【0 6 8 6】

ステップ 2：2-メチル-5-メトリル-2H-テトラゾール (17.2)

中間体 17.1 (1 g、6.2 mmol) の水 (5 mL) および NaOH (500 mg、12.5 mmol) 溶液に MeI (0.38 mL、6.1 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液を添加した。攪拌を還流下で 6 時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去し、結果として生じた残渣を EtOAc および H₂O 中に取り込んだ。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で蒸発乾固させた。粗生成物の精製により、表題中間体 17.2 (500 mg、2.87 mmol) を白色の固体として得た。収率 46%。¹H NM

R (400 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (s, 3H), 7.26–7.39 (m, 1H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.91–7.96 (m, 2H)。

【0687】

ステップ3：5-(3-ブロモメチル-フェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール (17.3)

化合物17.2 (200 mg、1.15 mmol) のCH₃CN (15 mL) 懸濁液にBPO (21 mg、0.057 mmol) およびNBS (163.5 mg、0.92 mmol) を添加した。攪拌を92℃で一晩続けた。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物を水中に取り込み、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。粗生成物をCH₂Cl₂/MeOH (生成物に対して7%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物17.3 (261 mg、1.03 mmol) を白色の固体として得た。収率90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.46–7.52 (m, 1H), 8.07–8.09 (m, 1H), 8.19 (s, 1H)。

【0688】

実施例18：中間体18.1。5-(3-ブロモメチル-フェニル)-1H-テトラゾール

【0689】

【化71】



【0690】

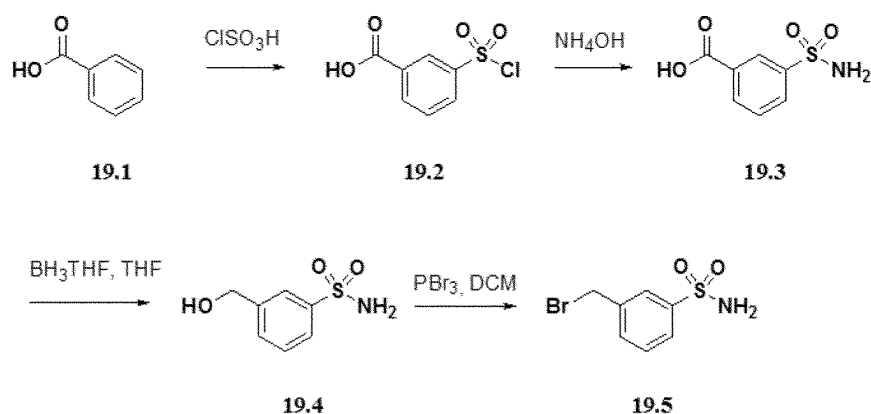
化合物17.1 (300 mg、1.87 mmol) のCH₃CN (15 mL) 懸濁液にAIBN (31 mg、0.18 mmol) およびNBS (333 mg、1.87 mmol) を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。溶媒を減圧下で除去した。反応物を水中に取り込み、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。粗物をCH₂Cl₂/MeOH (生成物に対して7%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物18.1 (150 mg、0.62 mmol) を薄黄色の固体として得た。収率34%。

【0691】

実施例19：中間体19.5。3-ブロモメチル-ベンゼンスルホンアミド

【0692】

【化72】



【0693】

ステップ1：3-クロロスルホニル-安息香酸（19.2）

化合物19.1（1g、8.13mmol）およびクロロスルホン酸（4mL）の混合物を125℃で2時間撹拌した。混合物を氷水中に一滴ずつ注いだ。結果として生じた固体を収集し、EtOAc中で可溶化し、水（3×20mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。表題中間体19.2（1.19g、5.39mmol）を白色の固体として得た。収率65%。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 7.45（t, J=7.69Hz, 1H）, 7.65（d, J=7.8Hz, 1H）, 7.86（d, J=7.6Hz, 1H）, 8.1（s, 1H）, 13.9（brs, 1H）。

【0694】

ステップ2：3-スルファモイル-安息香酸（19.3）

25%NH₄OH（10mL）の冷溶液に中間体19.2（1.10g、5.39mmol）を少量ずつに分けて添加した。撹拌を室温で2時間続け、結果として生じた混合物を濃縮した。粗生成物を水（4mL）中に懸濁させ、その後、37%HCl溶液を混合物に滴加した。結果として生じた沈殿物を収集し、減圧下で乾燥させて、表題中間体19.3（943mg、4.6mmol）を白色の固体として得た。収率87%。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 7.50（brs, 2H）, 7.71（t, J=7.78Hz, 1H）, 8.04（d, J=7.8Hz, 1H）, 8.13（d, J=7.7Hz, 1H）, 8.38（s, 1H）, 13.4（brs, 1H）。

【0695】

ステップ3：3-ヒドロキシメチル-ベンゼンスルホンアミド（19.4）

中間体19.3（940mg、4.67mmol）の撹拌溶液にBH₃-THF錯体（14mL、14.01mmol）を0℃で滴加し、撹拌を室温で4時間続けた。その後、反応混合物を0℃冷却し、MeOHの滴加によってクエンチした。15分後、3N HCl（37mL）溶液を混合物に添加し、揮発性物質を減圧下で除去した。水相をEtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、表題中間体19.4（785mg、4.2mmol）を無色の油として得た。収率89%。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 4.51（s, 2H）, 7.34（s, 2H）, 7.5（d, J=5Hz, 2H）, 7.68（t, J=5.2Hz, 1H）, 7.8（s, 1H）。

【0696】

ステップ4：3-ブロモメチル-ベンゼンスルホンアミド（19.5）

中間体19.4（200mg、1.07mmol）のDCM（3.5mL）撹拌懸濁液にPBr₃を添加し、撹拌を20℃で16時間続けた。その後、水を混合物に慎重に添加し、相を分離した。水相をDCM（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、表題中間体19.5（120mg、0.47mmol）を無色の油として得た。収率45%。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 4.53（s, 2H）, 7.54（t, J=10.7Hz, 1H）, 7.69（d, J=7.6Hz, 1H）, 7.88（d, J=7.8Hz, 1H）, 7.97（s, 1H）。

【0697】

実施例20：中間体20.2。4-ベンジル-2-メルカプト-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

【0698】

10

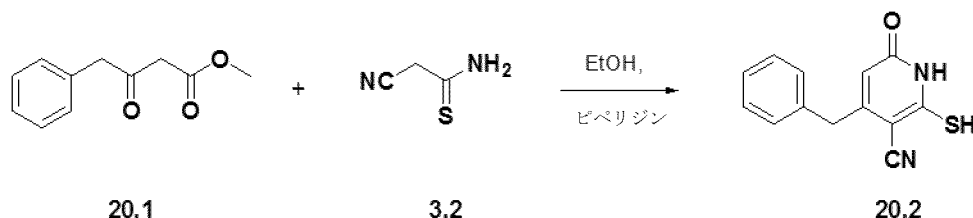
20

30

40

50

【化 7 3】



【0 6 9 9】

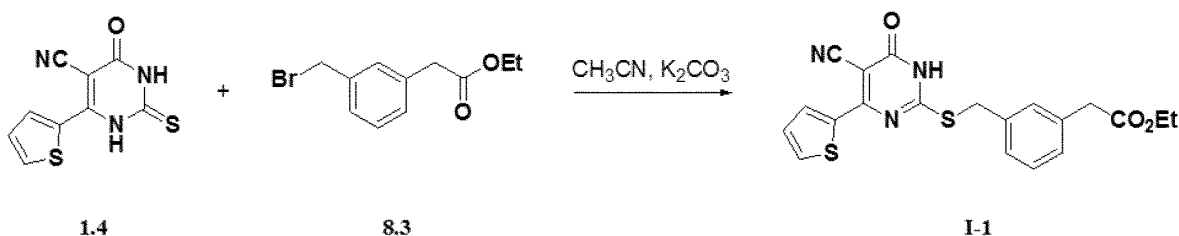
中間体 20.1 (1.2 g、6.24 mmol) およびカリウム *tert*-ブトキシド (764 mg、6.24 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に化合物 3.2 (31 mg、0.18 mmol) を添加した。攪拌を 85℃ で一晩続けた。反応物を水中に注ぎ、pH を AcOH の添加によって 5 に酸性化し、その後、EtOAc (3 × 20 mL) で洗浄した。その後、pH を 3 N HCl 溶液の添加によって 3 にした。水相を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。表題化合物 (600 mg、2.47 mmol) を薄黄色の固体として得た。収率 40%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.63 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.17–7.36 (m, 5H), 13.1 (br s, 1H)。

【0 7 0 0】

実施例 21: [3-(5-シアノ-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸エチルエステル (化合物 I-1)

【0 7 0 1】

【化 7 4】



【0 7 0 2】

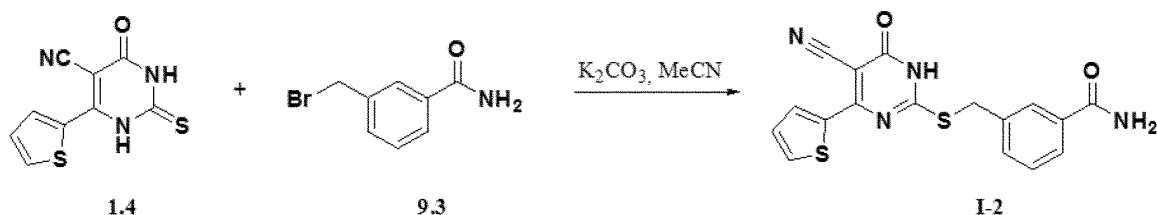
中間体 1.4 (2.13 g、9.1 mmol) および K₂CO₃ (1.88 g、13.6 mmol) の CH₃CN (80 mL) 攪拌懸濁液に中間体 8.3 (2.45 g、9.52 mmol) を添加し、攪拌を穏やかな還流下で 16 時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を水中に取り込み、結果として生じた水溶液を 3 N HCl 溶液で中和した。結果として生じた淡黄色の固体を収集し、氷冷水で洗浄し、減圧下で乾燥させた。Et₂O での粉碎後に、表題化合物 I-1 (3.1 g、7.46 mmol) を灰色の固体として得た。収率 82%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 8.1 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.35 Hz, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 14.4, 34.2, 60.7, 88.6, 116.6, 127.8, 129.1, 129.1, 129.9, 130.3, 132.1, 135.2, 135.5, 137.1, 139.7, 159.1, 161.1, 165.3, 171.4。HPLC > 97.9%。

【0 7 0 3】

実施例 22：3-（5-シアノ-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イルスルファニルメチル）-ベンズアミド（化合物 I-2）

【0704】

【化75】



10

【0705】

中間体 1.4（182 mg、0.78 mmol）および中間体 9.3（200 mg、0.65 mmol）の CH_3CN （20 mL）攪拌懸濁液に K_2CO_3 （119 mg、0.86 mmol）を添加し、攪拌を穏やかな還流下で 16 時間続けた。揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物を水中に取り込み、結果として生じた水性混合物を 3 N HCl 溶液で pH 3 に酸性化し、 EtOAc （3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、熱 Et_2O での粉碎後に、表題化合物 I-2（120 mg、0.24 mmol）を黄色がかった固体として得た。収率 42%。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 4.61（s, 2H）, 7.3（m, 1H）, 7.41（m, 2H）, 7.63（d, $J=7.12$ Hz, 1H）, 7.76（d, $J=7.3$ Hz, 1H）, 7.97（s, 2H）, 8.01（d, $J=4.47$ Hz, 1H）, 8.3（d, $J=2.8$ Hz, 1H）。 $^{13}\text{C NMR}$ （100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 34.5, 88.1, 117.1, 127.3, 129.1, 129.3, 130.4, 132.5, 132.5, 135.5, 135.9, 137.7, 140.2, 159.4, 161.6, 165.7, 168.4。HPLC > 94.2%。

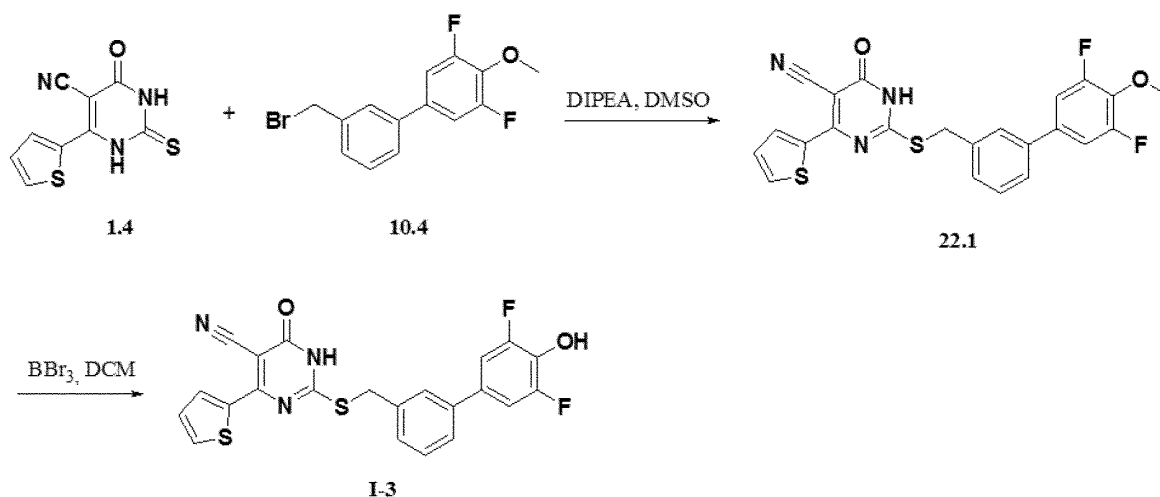
20

【0706】

実施例 23：2-（（[3-（3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）フェニル]メチル）スルファニル）-6-オキソ-4-（チオフェン-2-イル）-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル（化合物 I-3）

【0707】

【化76】



40

【0708】

50

ステップ1：2-（{[3-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）フェニル]メチル}スルファニル）-6-オキソ-4-（チオフェン-2-イル）-1，6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル（22.1）

中間体1.4（152mg、0.65mmol）および中間体10.4（250mg、0.77mmol）のDMSO（6mL）攪拌溶液にDIPEA（0.13mL、0.72mmol）を添加し、攪拌を室温で4時間続けた。粗混合物を水中に注ぎ、結果として生じた水性混合物をEtOAcで洗浄し、pH3に酸性化し、EtOAc（3×50mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、CH₂Cl₂/MeOH（生成物に対して4%）で溶出するフラッシュクロマトグラフィー精製後に、中間体22.1（180mg、0.038mmol）を淡黄色の粉末として得た。収率55%。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 3.93（s，3H），4.60（s，2H），7.34-7.43（m，4H），7.5（d，J=4.3Hz，1H），7.60（d，J=7.5Hz，1H），7.84（s，1H），8.0（d，J=4.9Hz，1H），8.29（d，J=4.9Hz，1H），13.9（br s，1H）。

【0709】

ステップ2：2-（{[3-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）フェニル]メチル}スルファニル）-6-オキソ-4-（チオフェン-2-イル）-1，6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル（化合物I-3）

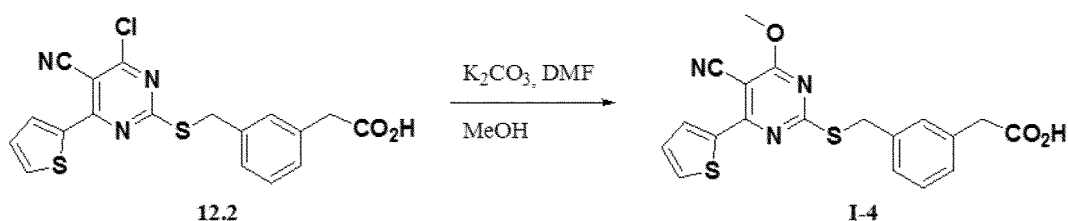
中間体22.1（170mg、0.36mmol）のDCM（25mL）攪拌懸濁液にBBr₃の1M DCM（0.72mL、0.72mmol）溶液を添加し、攪拌を還流下で16時間続けた。反応混合物をMeOHの添加によってクエンチし、揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物をDCM/MeOH（生成物に対して5%）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。熱Et₂Oでの粉碎後に、表題化合物I-3（90mg、0.2mmol）を白色の固体として得た。収率42%。¹H NMR（400MHz，DMSO） δ 4.59（s，3H），7.31（d，J=9.1Hz，2H），7.36（m，1H），7.39（d，J=7.6Hz，1H），7.45（d，J=7.7Hz，1H），7.56（d，J=7.5Hz，1H），7.81（s，1H），8.07（d，J=5Hz，1H），8.3（d，J=3.8Hz，1H），10.34（s，1H）。¹³C NMR（100MHz，DMSO-d₆） δ 88.7，110.3（²J_{CF}=15.1Hz），110.3（²J_{CF}=15.5Hz），125.8，127.4，128.5，129.7，130.5，132.1，133.5（³J_{CF}=16Hz），133.7（³J_{CF}=16Hz），135.3，138.1，138.4，139.7，152.9（¹J_{CF}=239.9Hz），153.01（¹J_{CF}=240.1MHz），159.0，161.3，165.5。HPLC：98.4%。

【0710】

実施例24：[3-（5-シアノ-4-メトキシ-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル）-フェニル]-酢酸（化合物I-4）

【0711】

【化77】



【0712】

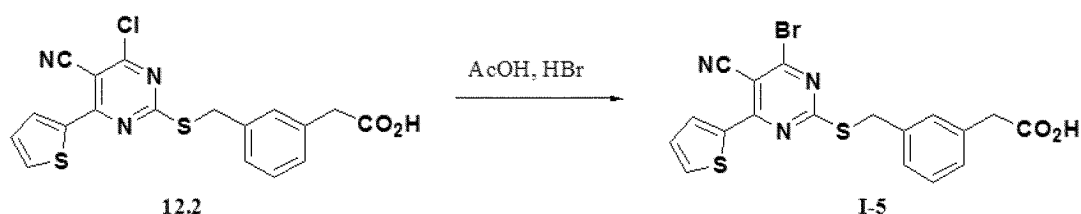
中間体 12.2 (80 mg、0.19 mmol) および MeOH (0.04 mL、0.95 mmol) の DMF (3 mL) 攪拌溶液に K_2CO_3 (60 mg、0.43 mmol) を添加し、攪拌を室温で 16 時間続けた。反応混合物を水中に注ぎ、結果として生じた水性混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー精製 (DCM/MeOH で溶出、生成物に対して 1.5%) により、表題化合物 I-4 (45 mg、0.11 mmol) を白色の固体として得た。収率 58%; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.56 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.17 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 3H), 8.07 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=3.6$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 34.2, 40.3, 52.1, 88.5, 116.6, 127.8, 129, 129.1, 129.8, 130.3, 132, 135.1, 135.3, 137.1, 139.8, 159.1, 161.4, 165.5, 171.8。HPLC > 97.1%。

【0713】

実施例 25: [3-(4-ブロモ-5-シアノ-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物 I-5)

【0714】

【化78】



【0715】

中間体 12.2 (30 mg、0.051 mmol) の AcOH (3.0 mL) 攪拌溶液に HBr (36% AcOH 溶液、0.17 mL、1.029 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を 60°C で 72 時間攪拌した。その後、反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、 H_2O (3×10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH/AcOH、99:1:0.1 から 92:8:0.1) によって精製して、表題化合物 I-5 (17 mg、0.038 mmol) を黄色の固体として得た。収率 75%。MS/MSESI (+): 447.8, 401.9, 338.3。 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.63 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.70 (brs, 1H), 8.45 (brs, 1H)。 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 29.3, 40.7, 100.1, 116.0, 127.9, 128.7, 128.9, 129.4, 130.1, 133.1, 133.6, 134.6, 136.6, 138.7, 155.8, 159.7, 174.3, 177.1。HPLC > 95%。

【0716】

実施例 26: [3-(5-シアノ-4-シクロプロピルアミノ-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物 I-6)

【0717】

10

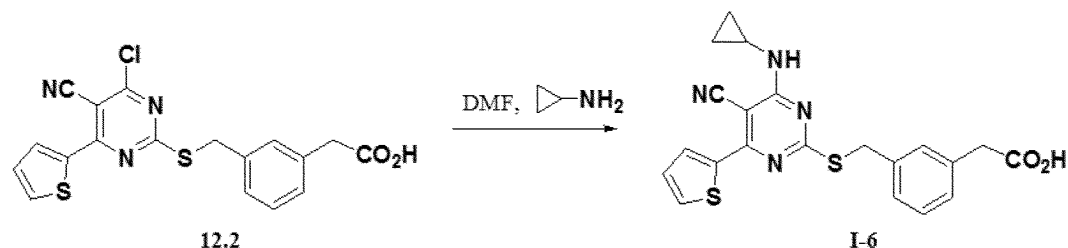
20

30

40

50

【化 7 9】



10

【0718】

中間体 12.2 (200 mg、0.49 mmol) の DMF (3 mL) 攪拌溶液にシクロプロピルアミン (0.037 mL、0.55 mmol) を添加し、攪拌を室温で 16 時間続けた。反応混合物をブラインでクエンチし、水中に注ぎ、結果として生じた水性混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。Et₂O での破碎後に、表題化合物 I-6 (80 mg、0.2 mmol) を白色の固体として得た。収率 39%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.33–7.35 (m, 2H), 7.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 12.3 (s, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 6.6, 6.6, 25, 34.3, 40.8, 79.7, 116.7, 127.3, 128.5, 128.6, 129.2, 130.1, 130.7, 133.2, 135.4, 138.3, 140.1, 158.7, 162.8, 172.8, 172.8。HPLC > 99.3%。

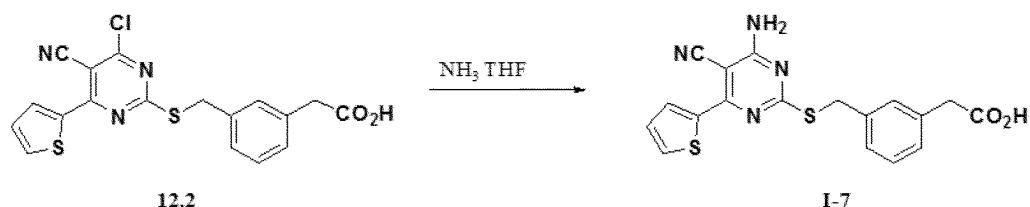
20

【0719】

実施例 27: [3-(4-アミノ-5-シアノ-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物 I-7)

【0720】

【化 8 0】



30

【0721】

[3-(4-クロロ-5-シアノ-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (12.2) (100 mg、0.248 mmol) を THF (18 mL、7.466 mmol) 中 0.4 M NH₃ 中に溶解させ、結果として生じた乳白色の溶液を室温で 72 時間攪拌した。その後、混合物を AcOEt (15 mL) 中に注ぎ、3 M HCl (5 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH、99:1:0.1 から 90:10:0.1) によって精製して、表題化合物 I-7 (86 mg、0.22 mmol) を白色の固体として得た。収率 94%；MS/MSESI (+): 382.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2

40

50

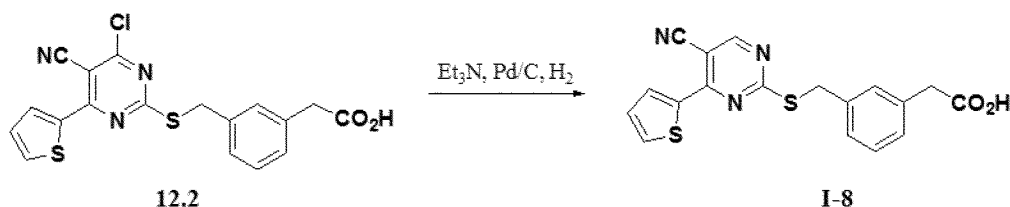
H), 7.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.8 (brs, 1H), 7.94 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 12.32 (brs, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 34.3, 40.9, 78.9, 116.9, 127.6, 128.6, 128.7, 129.3, 130.4, 130.8, 133.4, 135.5, 138.3, 140.4, 159.1, 163.7, 173. HPLC > 97.9%.

【0722】

実施例28: [3-(5-シアノ-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物I-8)

【0723】

【化81】



【0724】

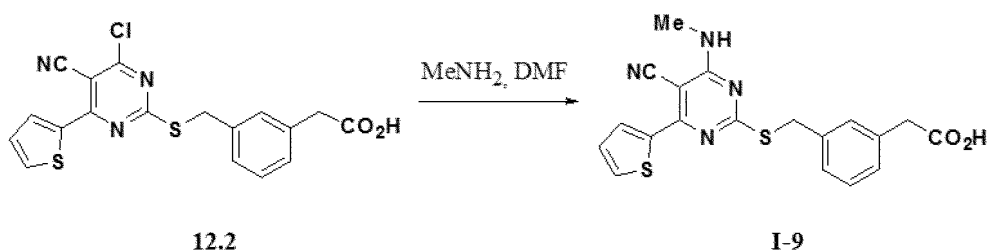
Et_3N (0.15 mL, 1.119 mmol) を中間体12.2 (150 mg, 0.373 mmol) の THF (3.7 mL) 攪拌溶液に添加した。結果として生じた溶液を、Thales Nano H-Cub Hydrogenator (カートリッジ: Pd/C 10%, H_2 圧: 8 バール、温度: 40°C、輸送溶媒: THF、流量: 1.0 mL/分) を使用して12時間にわたって連続して水素化した。結果として生じた反応混合物 (about 5 mL) を EtOAc (15 mL) で希釈し、3M HCl (5 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (カラム: RP-18、 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 80/20 から 10/90 で溶出) によって精製して、表題化合物I-8を白色の粉末として得た。収率34%。MS/MSESI(+): 368.1. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.60 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 8.06 (br-s, 1H), 8.30 (ps-s, 1H), 9.03 (s, 1H)。

【0725】

実施例29: [3-(5-シアノ-4-メチルアミノ-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物I-9)

【0726】

【化82】



【0727】

中間体12.2 (100 mg, 0.25 mmol) の DMF (3 mL) 攪拌溶液に33

10

20

30

40

50

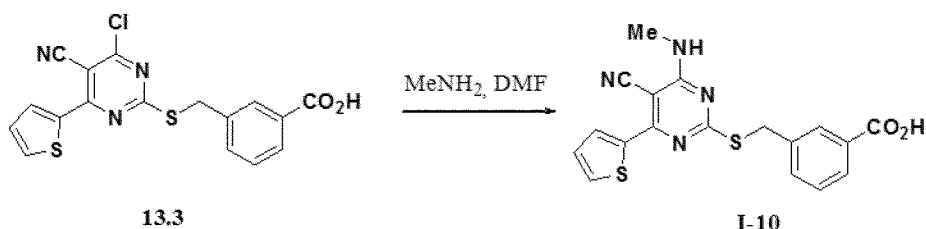
%MeNH₂ (0.03 mL、0.27 mmol) のエタノール溶液を添加し、攪拌を室温で16時間続けた。反応混合物をブラインでクエンチし、水中に注ぎ、3 M HCl 溶液の添加によってpH6に酸性化し、その後、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、表題化合物I-9 (80 mg、0.2 mmol) を白色の固体として得た。収率80%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93 (d, J=4.5 Hz, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.94 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.1 (q, J=4.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J=3.8 Hz, 1H), 12.33 (s, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 28.6, 34.5, 40.9, 79.6, 116.9, 127.4, 128.6, 128.7, 129.3, 130.2, 130.7, 133.3, 135.5, 138.3, 140.3, 158.5, 161.9, 172.9, 173.1。HPLC>98.1%。

【0728】

実施例30：3-（5-シアノ-4-メチルアミノ-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル）-安息香酸（化合物I-10）

【0729】

【化83】



【0730】

中間体13.3 (90 mg、0.23 mmol) のDMF (3 mL) 攪拌溶液に33% MeNH₂ (0.03 mL、0.25 mmol) のエタノール溶液を添加し、攪拌を室温で16時間続けた。反応混合物をブラインでクエンチし、水中に注ぎ、3 M HCl 溶液の添加によってpH6に酸性化し、その後、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗生成物をDCM/MeOH (生成物に対して4%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物I-10 (45 mg、0.12 mmol) を白色の固体として得た。収率51%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.94 (d, J=4.4 Hz, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.28 (t, J=4.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.04 (q, J=4.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.8 Hz, 1H), 12.92 (s, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 28.6, 34.2, 79.8, 116.8, 128.3, 129.1, 129.2, 130.7, 131.3, 133.3, 133.5, 139.3, 140.2, 158.5, 161.9, 167.4, 172.9。HPLC>95.1%。

【0731】

実施例31：2-（3-シアノ-ベンジルスルファニル）-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル（化合物I-11）

【0732】

10

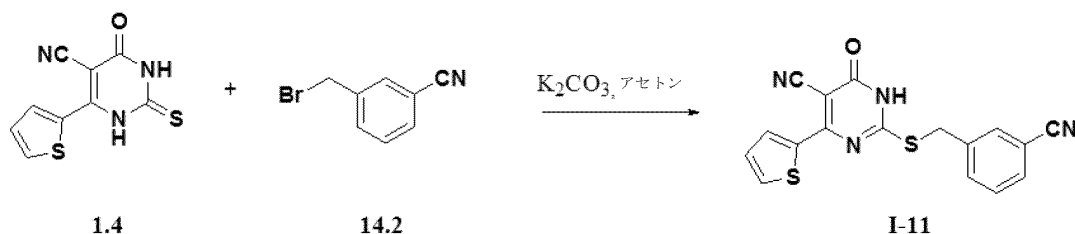
20

30

40

50

【化 8 4】



【0 7 3 3】

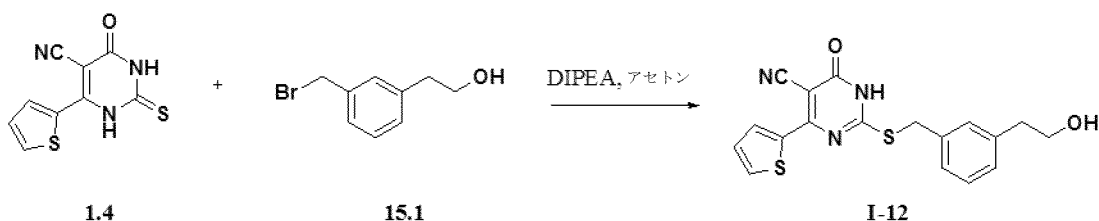
中間体 1.4 (200 mg、0.85 mmol) および K_2CO_3 (133 mg、0.93 mmol) のアセトン (20 mL) 攪拌溶液に中間体 14.2 (133 mg、0.93 mmol) を添加し、攪拌を室温で 16 時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。結果として生じた混合物を水中に注ぎ、3 M HCl 溶液の添加によって pH 6 に酸性化し、その後、 EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗生成物を DCM/MeOH で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 I-11 (50 mg、0.17 mmol) を白色の固体として得た。収率 17%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.60 (s, 2H), 7.35 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.1 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 13.80 (brs, 1H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.2, 88.8, 111.8, 116.5, 118.9, 130, 130.2, 131.6, 132.1, 132.8, 134.1, 135.4, 139.3, 139.6, 159, 161.2, 165.1。HPLC > 99.1%。

【0 7 3 4】

実施例 32: 2-[3-(2-ヒドロキシーエチル)-ベンジルスルファニル]-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 I-12)

【0 7 3 5】

【化 8 5】



【0 7 3 6】

中間体 1.4 (200 mg、0.85 mmol) および DIPEA (0.16 mL、0.93 mmol) のアセトン (15 mL) 攪拌溶液に中間体 15.1 (201 mg、0.93 mmol) を添加し、攪拌を室温で 16 時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。結果として生じた混合物を水中に注ぎ、3 M HCl 溶液の添加によって pH 6 に酸性化し、その後、 EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗生成物を DCM/MeOH で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 I-12 (120 mg、0.32 mmol) を白色の固体として得た。収率 38%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.47, (t, $J=8.35$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=7.01$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.51 (brs, 1H), 7.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.1 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 13.80 (brs, 1H)。

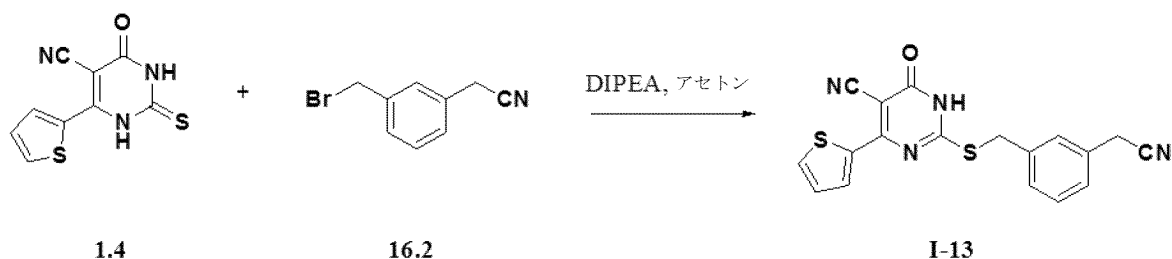
z, 1H), 7.32–7.36 (m, 2H), 8.06 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 13.80 (brs, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 34.3, 62.3, 62.3, 88.3, 116.9, 126.8, 128.5, 128.8, 129.8, 129.9, 131.8, 135.1, 136.9, 139.9, 140.3, 159, 162, 165.9. HPLC > 96.1%.

【0737】

実施例33：2-(3-シアノベンジルスルファニル)-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(化合物I-13)

【0738】

【化86】



【0739】

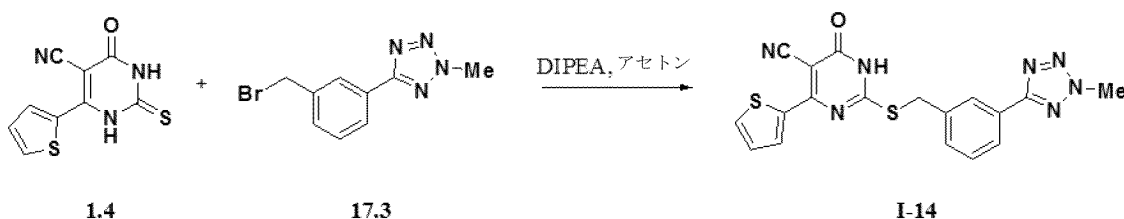
中間体1.4(200mg、0.85mmol)およびDIPEA(0.2mL、0.94mmol)のアセトン(20mL)攪拌溶液に中間体16.2(196mg、0.94mmol)を添加し、攪拌を室温で16時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。結果として生じた混合物を水中に注ぎ、3M HCl溶液の添加によってpH6に酸性化し、その後、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗生成物をDCM/MeOH(生成物に対して2.5%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物I-13(300mg、0.82mmol)を黄色の固体として得た。収率96%。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.01 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.24 (d, J = 7.49 Hz, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.43–7.45 (m, 2H), 8.0 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 13.80 (brs, 1H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 22.6, 33.9, 87.9, 117.5, 119.5, 127.5, 128.5, 128.9, 129.6, 129.6, 131.3, 131.9, 134.5, 138.6, 140.3, 159.1, 164.1, 166.7. HPLC > 97.7%.

【0740】

実施例34：2-[3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-ベンジルスルファニル]-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(化合物I-14)

【0741】

【化87】



【0742】

10

20

30

40

50

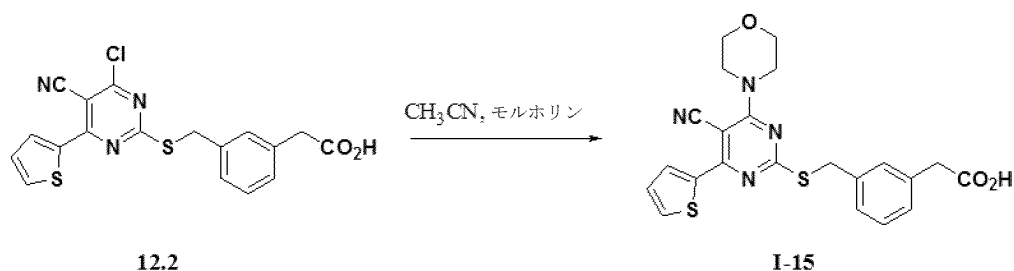
中間体 1.4 (200 mg、0.85 mmol) および DIPEA (0.17 mL、0.93 mmol) のアセトン (15 mL) 攪拌溶液に中間体 17.3 (236 mg、0.93 mmol) を添加し、攪拌を室温で 16 時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。結果として生じた固体を収集し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 I-14 (200 mg、0.49 mmol) を黄色がかった固体として得た。収率 58%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.40 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 33.9, 40.5, 88.7, 116.5, 125.7, 127.2, 127.5, 129.9, 130, 131.3, 132.1, 135.4, 138.6, 139.7, 159.1, 161.1, 164.2, 165.2。HPLC > 99.3%。

【0743】

実施例 35: [3-(5-シアノ-4-モルホリン-4-イル-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物 I-15)

【0744】

【化 88】



【0745】

中間体 12.2 (100 mg、0.25 mmol) の CH₃CN (10 mL) 攪拌懸濁液にモルホリン (0.023 mL、0.27 mmol) を添加し、攪拌を室温で 16 時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を水中に取り込み、結果として生じた水性混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、表題化合物 I-15 (80 mg、0.18 mmol) を白色の固体として得た。収率 71%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.93 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.23 Hz, 2H), 7.61 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J=3.5 Hz, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.1, 40.6, 47.7, 47.7, 66.5, 66.5, 80.6, 118.4, 127.7, 128.3, 128.6, 128.8, 129.7, 131.7, 132.4, 133.5, 137.6, 139.9, 161.6, 162.9, 172.6, 176.3。HPLC > 98.1%。

【0746】

実施例 36: [3-(5-シアノ-4-ピペラジン-1-イル-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物 I-16)

【0747】

10

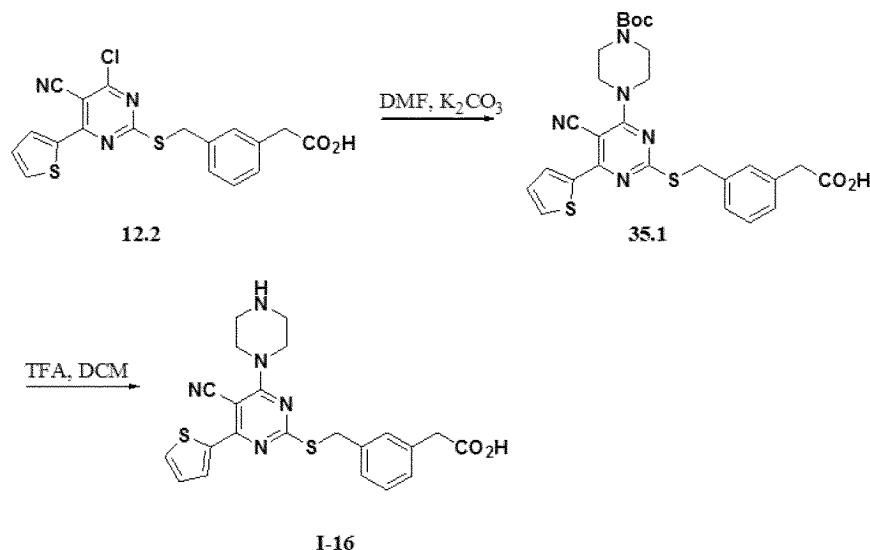
20

30

40

50

【化 8 9】



10

【0748】

ステップ1. 4-〔2-〔3-カルボキシメチル-ベンジルスルファニル〕-5-シアノ-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-4-イル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (36.1)。

20

中間体12.2 (250mg、0.62mmol) および K_2CO_3 (128mg、0.93mmol) の DMF (4mL) 攪拌懸濁液に 1-boc-ピペラジン (127mg、0.68mmol) を添加し、攪拌を室温で16時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。結果として生じた混合物を水中に取り込み、水性混合物を EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗生成物を DCM/MeOH (生成物に対して4%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題中間体35.1 (60mg、0.11mmol) を黄色がかった固体として得た。収率18%。

30

【0749】

ステップ2. 〔3-〔5-シアノ-4-ピペラジン-1-イル-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル〕-フェニル〕-酢酸 (I-16)。

中間体35.1 (65mg、0.12mmol) の DCM (15mL) 攪拌溶液に TFA (0.28mL、3.6mmol) を添加し、攪拌を室温で16時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。粗混合物を水中に取り込み、結果として生じた水性混合物を EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。熱 Et₂O での破碎後に、表題化合物 I-16 (20mg、0.044mmol) を白色の固体として得た。収率37%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 4.39 (s, 3H), 7.13 (d, J=7.03Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.95 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.8Hz, 1H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 34.6, 41.2, 45.5, 45.5, 48.4, 48.4, 118.7, 127.2, 128.6, 128.7, 129.2, 130.1, 131.8, 133.7, 135.8, 138.1, 140.1, 161.5, 162.4, 172, 173.1。HPLC > 90.9%。

40

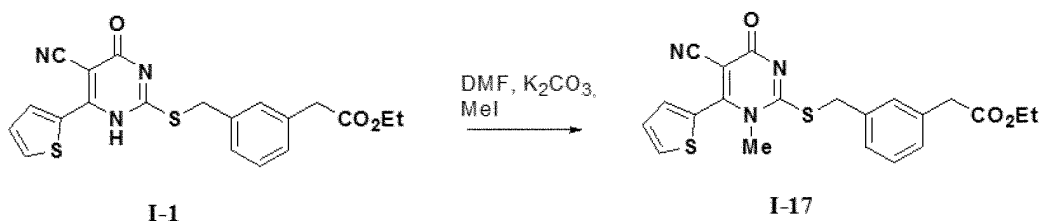
【0750】

実施例37. 〔3-〔5-シアノ-1-メチル-4-オキソ-6-チオフエン-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-2-イルスルファニルメチル〕-フェニル〕-酢酸エチルエステル (化合物 I-17)。

50

【0751】

【化90】



【0752】

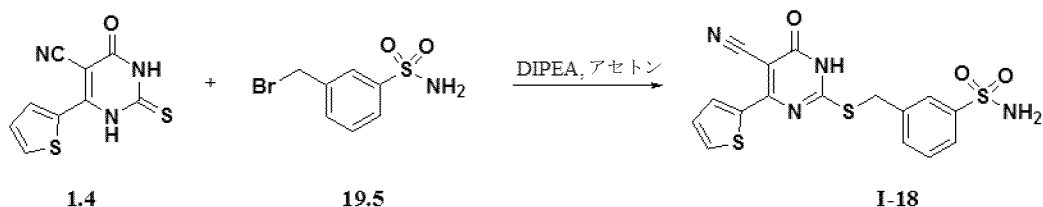
化合物I-1 (300mg、0.73mmol) および K_2CO_3 (151mg、1.09mmol) のDMF (15mL) 攪拌懸濁液にMeI (0.047mL、0.77mmol) を滴加し、攪拌を室温で16時間続けた。結果として生じた混合物を水中に注ぎ、その後、EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、表題化合物I-17 (298mg、0.7mmol) を黄色がかった固体として得た。収率96%。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.14 (t, $J=7.12$ Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.03 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.19 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.27–7.31 (m, 1H), 7.35 (t, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.08 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=3.8$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 14.4, 31.1, 36.1, 40.5, 60.6, 87.5, 116.5, 127.9, 129.1, 129.2, 130, 130.4, 132.1, 135.3, 135.4, 136.2, 139.5, 157.1, 160.1, 166.4, 171.3。HPLC > 95.1%。

【0753】

実施例38. 3-(5-シアノ-6-オキソ-4-チオフエン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-ベンゼンスルホンアミド (化合物I-18)

【0754】

【化91】



【0755】

中間体1.4 (107mg、0.45mmol) およびDIPEA (0.08mL、0.49mmol) のアセトン (15mL) 攪拌溶液に中間体19.5 (125mg、0.49mmol) を添加し、攪拌を室温で16時間続けた。その後、溶媒を減圧下で除去した。粗混合物を水中に取り込み、その後、EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。熱Et₂Oでの粉碎後に、表題化合物I-18 (50mg、0.12mmol) を黄色がかった固体として得た。収率28%。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.65 (s, 2H), 7.34 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 13.8

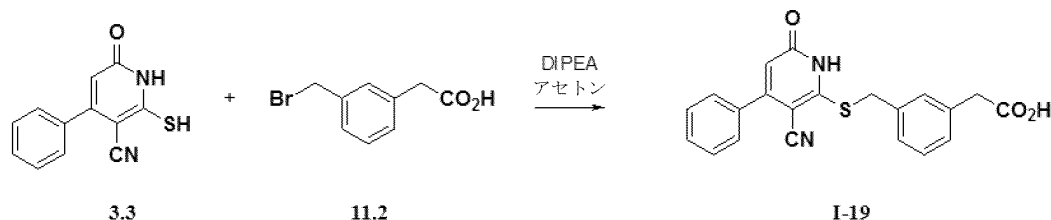
(s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 33.7, 88.6, 116.6, 125.2, 126.1, 129.7, 129.9, 132, 132.5, 135.4, 138.4, 139.7, 144.8, 159.1, 161.4, 165.3. HPLC > 95.1%.

【0756】

実施例39：[3-(3-シアノ-6-オキソ-4-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸(化合物I-19)

【0757】

【化92】



【0758】

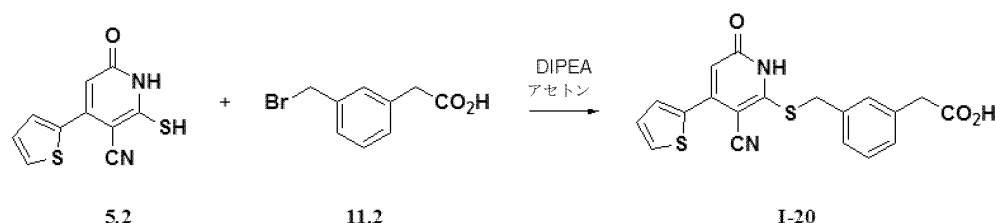
中間体3.3(100mg、0.44mmol)およびDIPEA(0.09mL、0.53mmol)のアセトン(15mL)攪拌懸濁液に中間体11.2(94mg、0.44mmol)を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pHをAcOHの添加によって5に調整した。沈殿物を収集し、冷水で洗浄し、真空中で乾燥させた。化合物I-19(60mg、0.16mmol)を茶色がかった粉末として得た。収率37%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.55 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.16 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.51–7.53 (m, 3H), 7.55–7.56 (m, 2H), 12.17 (brs, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 33.5, 40.6, 95.9, 108, 116.2, 127.6, 128.3, 128.3, 128.5, 128.5, 128.9, 128.9, 130, 130.3, 135.4, 135.9, 137.5, 155.9, 162.1, 164.9, 172.7; HPLC: 96.88%.

【0759】

実施例40：[3-(3-シアノ-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸(化合物I-20)

【0760】

【化93】



【0761】

中間体5.2(153mg、0.56mmol)およびDIPEA(0.12mL、0.67mmol)のDMSO/アセトン(15/4mL)攪拌懸濁液に中間体11.2(121mg、0.56mmol)を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pHをAcOHの添加によって5に調整した。沈殿物を収集し、冷水で洗浄し、真空中で乾燥させた。化合物I-20(90mg、0.22mmol)を茶色がかった粉末として得た。収率42%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.55 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.15 (

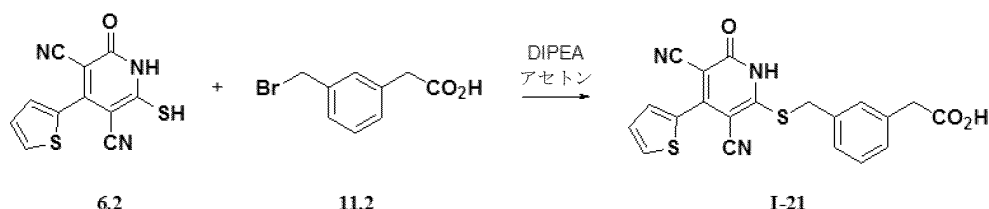
d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.28 (m, 2H), 7.35 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=3.5\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 12.1 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 33.6, 40.6, 93.8, 104.5, 116.5, 127.6, 128.6, 128.6, 128.7, 128.7, 129.5, 130.3, 130.3, 135.4, 136.6, 137.4, 147.4, 165.1, 172.7; HPLC: 96.5%。

【0762】

実施例41: [3-(3,5-ジシアノ-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物I-21)

【0763】

【化94】



【0764】

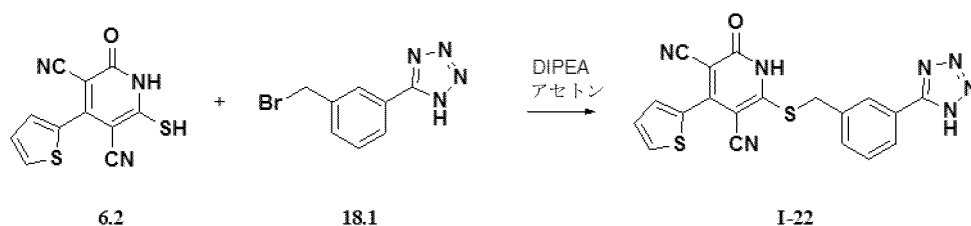
中間体6.2 (200 mg、0.77 mmol) およびDIPEA (0.16 mL、0.92 mmol) のアセトン (15 mL) 攪拌溶液に中間体11.2 (165 mg、0.77 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pHをAcOHの添加によって5に調整した。沈殿物を収集し、冷水で洗浄し、真空中で乾燥させた。化合物I-21 (110 mg、0.27 mmol) を茶色がかった粉末として得た。収率35%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.63 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.28 (m, 2H), 7.38–7.40 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.12 (brs, 1H), 12.29 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 33.3, 40.6, 85.8, 93.1, 115.5, 127.8, 128, 128, 128.6, 130.5, 130.9, 131.4, 131.4, 132.9, 135.3, 137.4, , 150.8, 159.8, 166.9, 172.8, ; HPLC: 97.5%。

【0765】

実施例42: 2-オキソ-6-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ベンジルスルファニル]-4-チオフェン-2-イル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3,5-ジカルボニトリル (化合物I-22)

【0766】

【化95】



【0767】

中間体6.2 (150 mg、0.57 mmol) およびDIPEA (0.18 mL、0

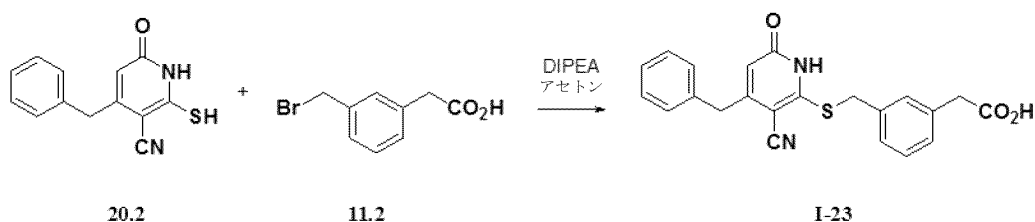
． 68 mmol) のアセトン (15 mL) 攪拌溶液に中間体 18.1 (138 mg、0.57 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pH を AcOH の添加によって 5 に調整した。沈殿物を収集し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させた。化合物 I-22 (90 mg、0.27 mmol) を黄色がかった粉末として得た。収率 38%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.6 (s, 2H), 7.26 (dd, J=5.0 Hz, J=3.6 Hz, 1H), 7.54–7.56 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.90–7.94 (m, 2H), 8.1 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 33.2, 86.2, 93.4, 115.7, 124.9, 126.2, 128.1, 128.2, 129.8, 131.2, 131.6, 131.6, 132.5, 133, 139.5, 151.1, 155.8, 160.1, 166.8; HPLC: 96.7%

【0768】

実施例 43: [3-(4-ベンジル-3-シアノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物 I-23)

【0769】

【化96】



【0770】

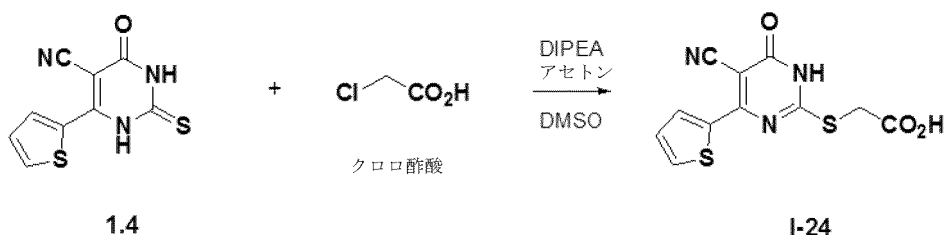
中間体 20.2 (154 mg、0.63 mmol) および DIPEA (0.12 mL、0.7 mmol) のアセトン (15 mL) 攪拌溶液に中間体 11.2 (150 mg、0.7 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pH を AcOH の添加によって 5 に調整した。沈殿物を収集し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させた。化合物 I-23 (100 mg、0.25 mmol) を黄色がかった粉末として得た。収率 40%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.37 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.13–7.32 (m, 9H), 12.1 (br s, 1H); HPLC: 98.5%。

【0771】

実施例 44: (5-シアノ-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イルスルファニル)-酢酸 (化合物 I-24)

【0772】

【化97】



【0773】

中間体 1.4 (200 mg、0.85 mmol) および DIPEA (0.18 mL、1.02 mmol) のアセトン/DMSO (20:2 mL) 攪拌溶液にクロロ酢酸 (80 mg、0.85 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。その後、追加の 0.3 当量の DIPEA および クロロ酢酸 を添加して、反応を完了させた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pH を 3 N HCl の添加によって 3 に調整した。沈殿物を収集し、H₂

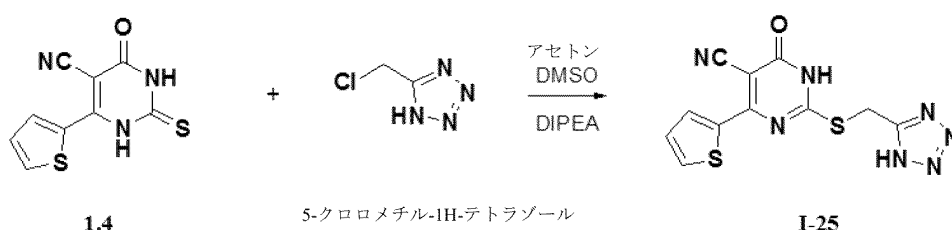
O／MeOH（10から80％）で溶出する逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物I-24（210mg、0.71mmol）を黄色がかった粉末として得た。収率83％。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 4.0（s，2H），7.33（t，J=4.7Hz，1H），8.1（d，J=4.9Hz，1H），8.25（d，J=3.8Hz，1H），12.8（brs，1H）；¹³C NMR（100MHz，DMSO-d₆） δ 33.4，88.5，116.5，129.8，132.3，135.6，139.5，159，161.1，165.2，169.3；HPLC：99.6％。

【0774】

実施例45：6-オキソ-2-（1H-テトラゾール-5-イルメチルスルファニル）-4-チオフエン-2-イル-1，6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル（化合物I-25）

【0775】

【化98】



【0776】

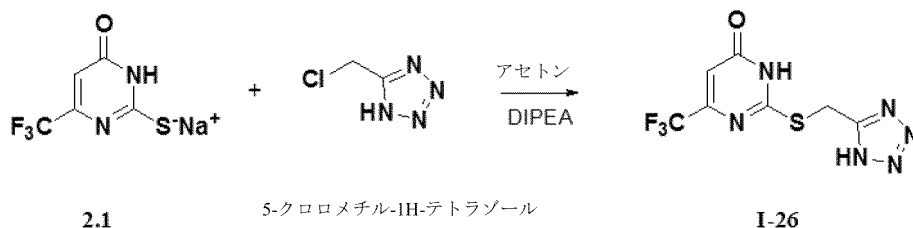
中間体1.4（200mg、0.85mmol）およびDIPEA（0.18mL、1.02mmol）のアセトン／DMSO（20：2mL）攪拌溶液に中間体5-クロロメチル-1H-テトラゾール（101mg、0.85mmol）を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。その後、追加の0.3当量のDIPEAおよび5-クロロメチル-1H-テトラゾールを添加して、反応を完了させた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pHを3N HClの添加によって3に調整した。沈殿物を収集し、H₂O／MeOH（10から80％）で溶出する逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物I-25（120mg、0.37mmol）を黄色がかった粉末として得た。収率44％。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 4.82（s，2H），7.31（t，J=4.2Hz，1H），8.0（d，J=4.9Hz，1H），8.22（d，J=3.8Hz，1H）；¹³C NMR（100MHz，DMSO-d₆） δ 23.6，88.7，116.4，129.9，132.2，135.6，139.4，157.1，159.0，161.4，164.4；HPLC：94.6％。

【0777】

実施例46：2-（1H-テトラゾール-5-イルメチルスルファニル）-6-トリフルオロメチル-3H-ピリミジン-4-オン（化合物I-26）

【0778】

【化99】



【0779】

中間体2.1（100mg、0.56mmol）およびDIPEA（0.13mL、0.73mmol）のアセトン（5mL）攪拌溶液に5-クロロメチル-1H-テトラゾール

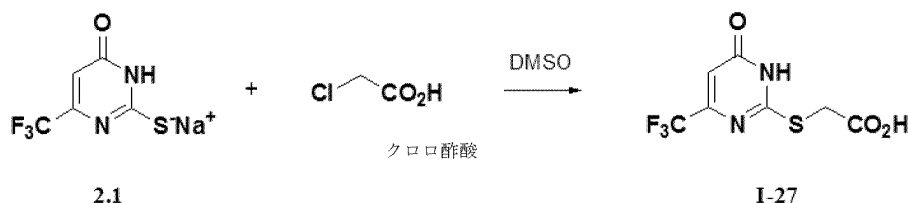
ル (87 mg、0.73 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pH を 3 N HCl の添加によって 3 に調整した。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。化合物 I-26 (60 mg、0.19 mmol) を白色の粉末として得た。収率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.69 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 15.1 (brs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 23.1, 107.7, 120.6 (q, J_{CF} = 2.7 Hz), 152, 154.3, 163.9, 164.8; HPLC: 97.9%

【0780】

実施例 47: (6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニル)-酢酸 (化合物 I-27)

【0781】

【化100】



【0782】

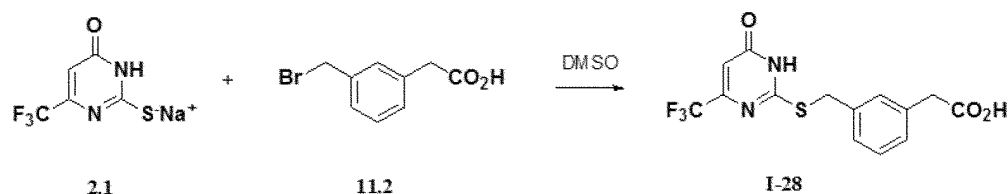
中間体 2.1 (200 mg、0.85 mmol) および DIPEA (0.16 mL、0.94 mmol) の DMSO (5 mL) 攪拌溶液にクロロ酢酸 (89 mg、0.94 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pH を 3 N HCl の添加によって 3 に調整した。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。粗反応物を H₂O / MeOH (生成物に対して 5 から 65%) で溶出する逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物 I-27 (125 mg、0.49 mmol) を白色の粉末として得た。収率 58%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.96 (s, 2H), 6.63 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 33.1, 108, 120.6 (q, J_{CF} = 2.7 Hz), 163.1, 165.4, 169.5; HPLC: 95.9%。

【0783】

実施例 48: [3-(6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸 (化合物 I-28)

【0784】

【化101】



【0785】

中間体 2.1 (150 mg、0.64 mmol) および DIPEA (0.12 mL、0.71 mmol) の DMSO (5 mL) 攪拌溶液に中間体 11.2 (152 mg、0.71 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pH を 3 N HCl の添加によって 3 に調整した。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。粗反応物

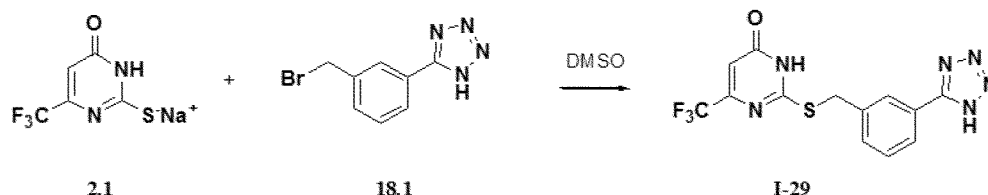
をH₂O／MeOH（生成物に対して5から80％）で溶出する逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物I-28（100mg、0.29mmol）を白色の粉末として得た。収率45％。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 3.54（s，2H），4.52（s，2H），6.87（s，1H），7.16（d，J=7.3Hz，1H），7.26（t，J=7.4Hz，1H），7.33-7.35（m，2H），12.18（brs，1H）；HPLC：98.1％。

【0786】

実施例49：2-〔3-（1H-テトラゾール-5-イル）-ベンジルスルファニル〕-6-トリフルオロメチル-3H-ピリミジン-4-オン（化合物I-29）

【0787】

【化102】



【0788】

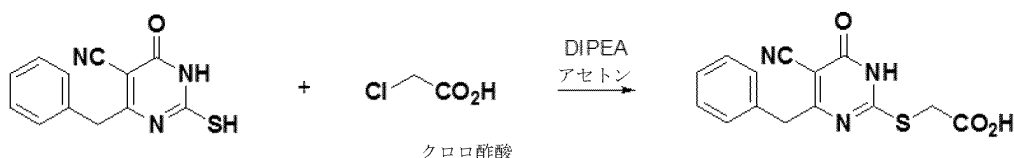
中間体2.1（150mg、0.64mmol）およびDIPEA（0.12mL、0.71mmol）のDMSO（5mL）攪拌溶液に中間体18.1（152mg、0.64mmol）を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pHを3N HClの添加によって3に調整した。白色の固体を収集し、表題化合物とみなした。化合物I-29（160mg、0.45mmol）を白色の粉末として得た。収率70％。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 4.50（s，2H），6.63（s，1H），7.54（t，J=7.7Hz，1H），7.64（d，J=7.5Hz，1H），7.9（d，J=7.6Hz，1H），8.13（s，1H），13.3（brs，1H）；HPLC：95.2％。

【0789】

実施例50：（4-ベンジル-5-シアノ-6-オキソ-1，6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニル）-酢酸（化合物I-30）

【0790】

【化103】



【0791】

中間体4.2（110mg、0.45mmol）およびDIPEA（0.086mL、0.5mmol）のアセトン（10mL）攪拌溶液に、クロロ酢酸（43mg、0.45mmol）を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。混合物を室温に冷却し、これを粉碎氷および水で希釈した。pHを3N HClの添加によって3に調整した。水相をEtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗反応物をH₂O／MeOH（生成物に対して5から80％）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物I-30（95mg、0.32mmol）を白色の粉末として得た。収率69％。¹H NMR（400MHz，DM

10

20

30

40

50

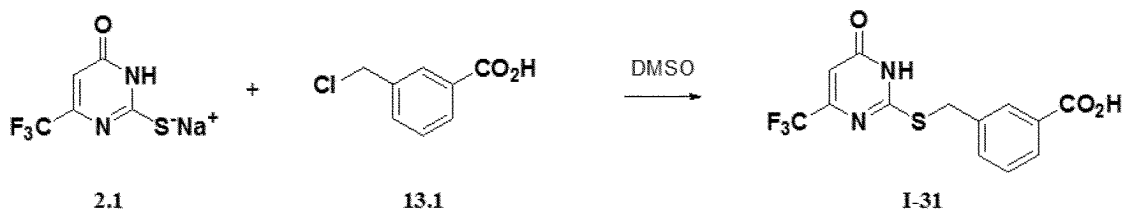
SO-d₆) δ 3.92 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.31–7.32 (4H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 33.4, 42.6, 95.0, 115.4, 127.4, 129, 129, 129.3, 129.3, 136.4, 160.7, 166.3, 169.4, 169.4; HPLC: 98.9%。

【0792】

実施例51: 3-(6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-安息香酸(化合物I-31)

【0793】

【化104】



【0794】

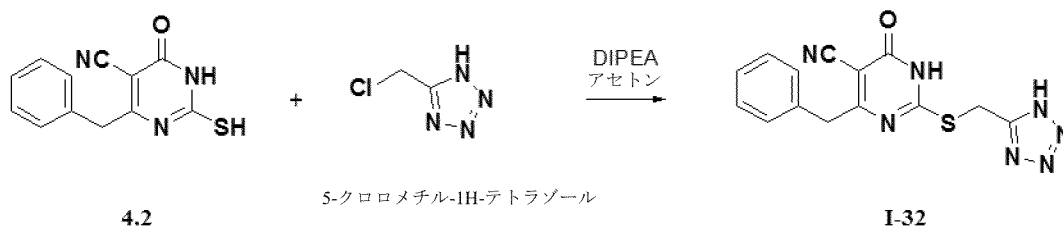
中間体2.1(200mg、0.92mmol)およびDIPEA(0.19mL、1.1mmol)のDMSO(5mL)攪拌溶液に3-(2-クロロメチル)安息香酸13.1(170mg、1mmol)を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pHを3N HClの添加によって3に調整した。白色の沈殿物を収集し、真空下で乾燥させた。粗物をH₂O/MeOH(4から80%)で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製した。化合物I-31(120mg、0.36mmol)を白色の粉末として得た。収率40%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.5 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.58Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 13.12 (brs, 1H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 33.8, 107.7, 120.6 (q, J_{CF}=2.7Hz), 128.6, 128.9, 130.4, 131.3, 134, 138.3, 150, 163, 165, 167.4; HPLC: 98.8%。

【0795】

実施例52: 3-(6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-安息香酸(化合物I-32)

【0796】

【化105】



【0797】

中間体4.2(200mg、0.92mmol)およびDIPEA(0.16mL、0.9mmol)のアセトン(10mL)攪拌溶液に、5-クロロメチル-1H-テトラゾール(97mg、0.82mmol)を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した。pHを3N HClの添加によって3に調整した。混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂S

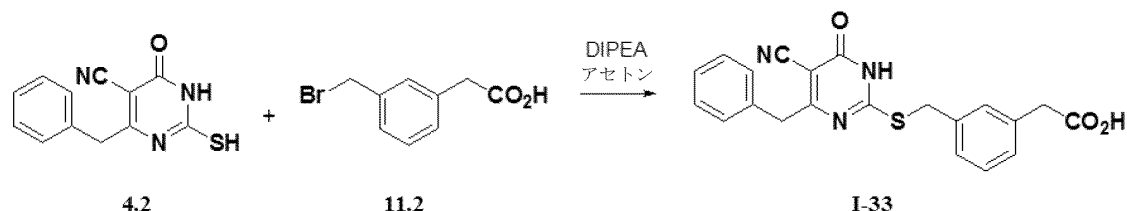
O₄で乾燥させた。H₂O／MeOH（5から80％）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製後に、化合物I-32（58mg、0.18mmol）を白色の粉末として得た。収率20％。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 3.90（s，2H），4.74（s，2H），7.13－7.21（m，5H）；HPLC：98.9％。

【0798】

実施例53：[3-（4-ベンジル-5-シアノ-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イルスルファニルメチル）-フェニル]-酢酸（化合物I-33）

【0799】

【化106】



【0800】

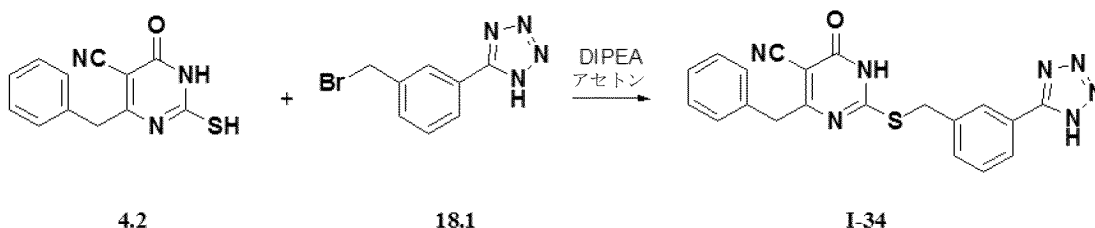
中間体4.2（150mg、0.62mmol）およびDIPEA（0.12mL、0.68mmol）のアセトン（10mL）攪拌溶液に中間体11.2（146mg、0.68mmol）を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。混合物を室温に冷却し、これを粉碎氷および水で希釈した。pHをAcOHの添加によって5に調整した。沈殿物を収集し、真空下で乾燥させた。表題化合物I-33（80mg、0.2mmol）を白色の固体として得た。収率33％。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 3.5（s，2H），4.0（s，2H），4.37（s，2H），7.12－7.32（m，9H）；¹³C NMR（100MHz，DMSO-d₆） δ 34.2，42.6，54.1，95.2，116，127.5，127.8，128.9，129，129.1，129.1，129.6，129.6，130.4，135.7，136.8，137.5，161，166.7，172.6，173.1；HPLC：90.2％

【0801】

実施例54：4-ベンジル-6-オキソ-2-[3-（1H-テトラゾール-5-イル）-ベンジルスルファニル]-1，6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル（化合物I-34）

【0802】

【化107】



【0803】

中間体4.2（150mg、0.62mmol）およびDIPEA（0.12mL、0.68mmol）のアセトン（10mL）攪拌溶液に中間体18.1（162mg、0.68mmol）を添加した。攪拌を還流下で一晩続けた。混合物を室温に冷却し、これを粉碎氷および水で希釈した。pHをAcOHの添加によって5に調整した。沈殿物を収集し、真空下で乾燥させた。粗物を水中に懸濁させ、3N HCl溶液の添加によってpH3に酸性化し、EtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。表題化合物I-34（125mg、0.31mmol）

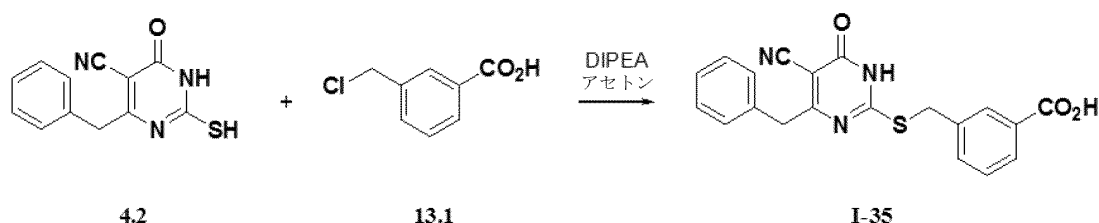
を薄黄色の固体として得た。収率50%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.0 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.17–7.28 (m, 5H), 7.41–7.47 (2H), 7.90 (d, $J=6.82\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.7, 42.5, 95.5, 115.5, 124.7, 126.2, 127.3, 128.8, 128.9, 128.9, 129.4, 129.4, 129.9, 132.1, 136.5, 139, 158, 160.6, 166.2, 172.7; HPLC: 93%。

【0804】

実施例55: 3-(4-ベンジル-5-シアノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-安息香酸(化合物I-35)

【0805】

【化108】



【0806】

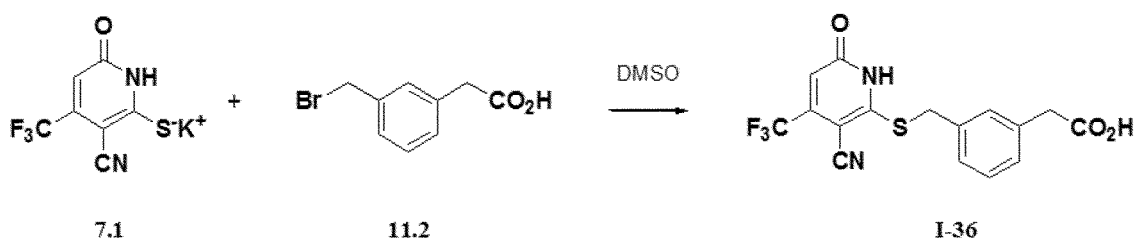
中間体4.2 (150 mg、0.62 mmol) およびDIPEA (0.14 mL、0.82 mmol) のアセトン (10 mL) 攪拌溶液に3-(2-クロロメチル)安息香酸13.1 (116 mg、0.68 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を室温に冷却し、これを粉碎氷および水で希釈した。pHを3 N HClの添加によって3に調整した。沈殿物を収集し、真空下で乾燥させた。表題化合物I-35 (160 mg、0.42 mmol) を薄黄色の固体として得た。収率68%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.0 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.25–7.36 (m, 5H), 7.44 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.0 (s, 1H), 13.1 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.7, 42.5, 95.5, 115.5, 127.4, 128.6, 129, 129, 129.1, 129.4, 129.4, 130.3, 131.2, 133.8, 136.5, 138.1, 160.5, 166.2, 167.4, 172.7; HPLC: 98%。HPLC: 98%。

【0807】

実施例56: [3-(3-シアノ-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イルスルファニルメチル)-フェニル]-酢酸(化合物I-36)

【0808】

【化109】



【0809】

中間体7.1 (164 mg、0.63 mmol) およびDIPEA (0.12 mL、0.71 mmol) のDMSO (5 mL) 攪拌溶液に中間体11.2 (150 mg、0.71 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈した

。pHを3N HClの添加によって3に調整し、その後、EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗物をH₂O/MeOH (生成物に対して8%から40%) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製した。表題化合物I-36 (85mg、0.23mmol) を白色の粉末として得た。収率37%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.55 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 12.2 (brs, 1H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 34.1, 40.8, 91.5, 105.3, 113.8, 121.5 (q, JCF=2.7Hz), 127.8, 128.8, 129, 130.6, 135.7, 137.1, 142 (q, JCF=0.3Hz), 164.6, 165.6, 173; HPLC: 97.8%。

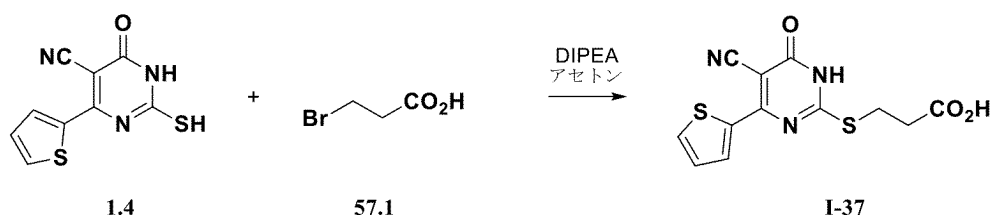
10

【0810】

実施例57: [3-(5-シアノ-6-オキソ-4-チオフエン-2-イル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物I-37)]

【0811】

【化110】



20

【0812】

中間体1.4 (200mg、0.84mmol) およびDIPEA (0.16mL、0.93mmol) のアセトン (10mL) 攪拌溶液に3-ブロモプロピオン酸 (57.1) (142mg、0.93mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。その後、混合物を粉碎氷および水で希釈し、pHを3N HClの添加によって3に調整した。結果として生じた沈殿物を収集し、真空下で乾燥させた。表題化合物I-37 (180mg、0.58mmol) を薄黄色の固体として得た。収率69%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.75-2.80 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 8.0-8.24 (m, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H), 13.72 (brs, 1H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 26.2, 33.8, 40.7, 88.4, 111.6, 130.1, 131.9, 135.4, 139.9, 158.9, 161.1, 165.6, 173.1; HPLC: 96.6%。

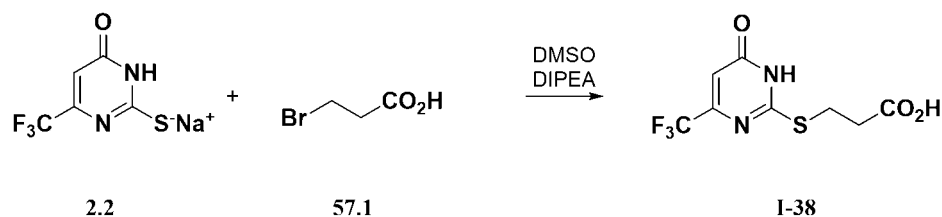
30

【0813】

実施例58: 3-(6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物I-38)

【0814】

【化111】



40

【0815】

中間体2.2 (150mg、0.69mmol) およびDIPEA (0.13mL、0

50

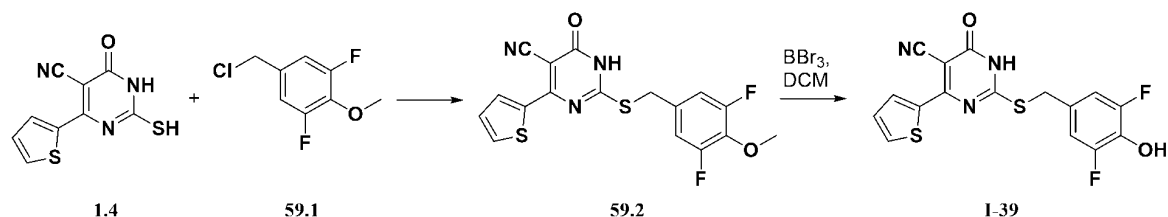
．75 mmol) の DMSO (5 mL) 攪拌溶液に 3-ブロモプロピオン酸 (57.1) (115 mg、0.75 mmol) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。混合物を粉碎氷および水で希釈し、pH を 3 N HCl の添加によって 3 に調整した。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。表題化合物 I-38 (65 mg、0.24 mmol) を白色の粉末として得た。収率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.69 (t, J = 6.68 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 12.9 (brs, 2H); HPLC: 98.8%。

【0816】

実施例 59: 2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジルスルファニル)-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 I-39)

【0817】

【化112】



【0818】

ステップ 1: 2-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンジルスルファニル)-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (59.2)

中間体 1.4 (150 mg、0.64 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液に DIPEA (0.12 mL、0.7 mmol) および中間体 59.1 (135 mg、0.7 mmol) を添加した。攪拌を室温で 16 時間続けた。粗物を水中に注ぎ、3 N HCl 溶液によって pH 3 に酸性化した。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。中間体 59.2 (168 mg、0.42 mmol) をオレンジ色の粉末として得た。収率 67%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.87 (s, 2H), 4.5 (s, 3H), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.8 Hz, 1H)。

【0819】

ステップ 2: 2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジルスルファニル)-6-オキソ-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (I-39)

中間体 59.2 (160 mg、0.41 mmol) の DCM (10 mL) 攪拌懸濁液に BBr₃ の 1 M DCM (0.5 mL、0.45 mmol) 溶液を 0°C で添加した。攪拌を室温で 16 時間室温で続けた。反応物を MeOH でクエンチし、溶媒を真空下で除去した。粗物を DCM/MeOH (生成物に対して 0 から 6%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。Et₂O での粉碎後に、表題化合物 I-39 (68 mg、0.18 mmol) を白色の粉末として得た。収率 44%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.47 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 13.9 (brs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 33.3, 88.7, 112.7 (d, J_{CF} = 28.6 Hz), 112.9 (d, J_{CF} = 28.6 Hz), 116.5, 127.8 (t, J_{CF} = 32.8 Hz), 130, 132.1, 133.4 (t, J_{CF} = 63.7 Hz), 135.4,

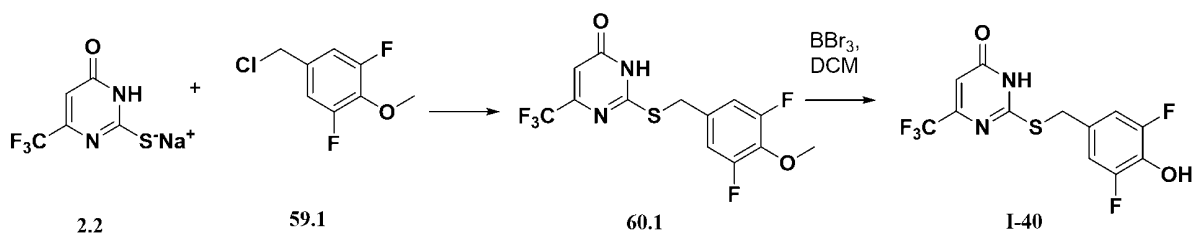
139.7, 151.0 (d, $J_{CF}=28.9$ Hz), 153.4 (d, $J_{CF}=28.6$ Hz), 158.9, 161.2, 165.2; HPLC: 95.7%。

【0820】

実施例60: 2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジルスルファニル)-6-トリフルオロメチル-3H-ピリミジン-4-オン(化合物I-40)

【0821】

【化113】



10

【0822】

ステップ1: 2-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンジルスルファニル)-6-トリフルオロメチル-3H-ピリミジン-4-オン(60.1)

実施例59(ステップ1)の手順に従い、かつDMSO(5mL)中、中間体2.2(200mg、0.91mmol)、59.1(211.8mg、1.1mmol)、およびDIPEA(0.19mL、1.1mmol)から開始して、表題中間体60.1(200mg、0.56mmol)を白色の粉末として得た。収率62%。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.88(s, 2H), 4.33(s, 3H), 6.63(s, 1H), 7.21(d, $J=9.2$ Hz, 2H)。

20

【0823】

ステップ2: 2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジルスルファニル)-6-トリフルオロメチル-3H-ピリミジン-4-オン(I-40)

中間体60.1(190mg、0.54mmol)のDCM(10mL)攪拌懸濁液にBBr₃の1M DCM(0.6mL、0.59mmol)溶液を0℃で添加した。攪拌を室温で16時間室温で続けた。反応物をMeOHでクエンチした。溶媒を真空下で除去した。粗物をDCM/MeOH(生成物に対して0から6%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。Et₂Oでの粉碎後に、表題化合物I-40(61mg、0.18mmol)を白色の粉末として得た。収率33%。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) 4.29(s, 2H), 6.63(s, 1H), 7.11(d, $J=7.82$ Hz, 2H), 10.19(s, 1H), 13.15(brs, 1H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.3, 113.1(d, $J_{CF}=28.2$ Hz), 113.2(d, $J_{CF}=28.4$ Hz), 119.6, 122.3, 128.2, 133.3(t, $J_{CF}=64.1$ Hz), 150.9(d, $J_{CF}=28.3$ Hz), 153.3(d, $J_{CF}=28.4$ Hz); HPLC: 98.3%。

30

【0824】

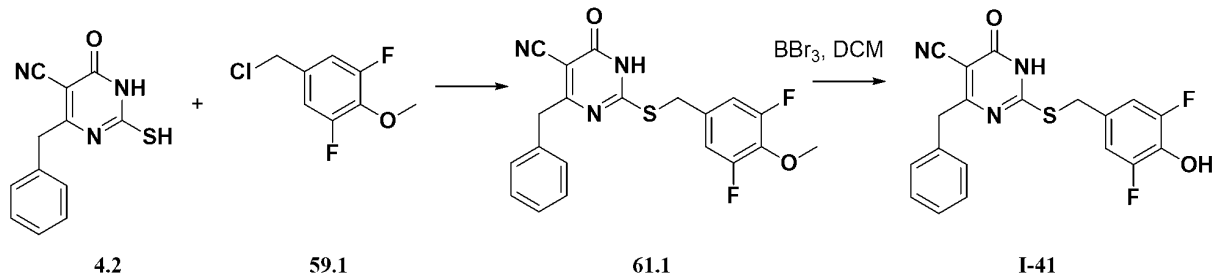
実施例61: 4-ベンジル-2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジルスルファニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(化合物I-41)

40

【0825】

50

【化 1 1 4】



【0 8 2 6】

ステップ 1：4-ベンジル-2-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンジルスルファニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (61.1)

実施例 59 (ステップ 1) の手順に従い、かつ DMSO (5 mL) 中、中間体 4.2 (200 mg、0.82 mmol)、59.1 (189.9 mg、0.98 mmol)、および DIPEA (0.17 mL、0.98 mmol) から開始して、表題中間体 60.1 (200 mg、0.5 mmol) を白色の粉末として得た。収率 61%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.87 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.0 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.3 (m, 5H)。

【0 8 2 7】

ステップ 2：4-ベンジル-2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジルスルファニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 I-41)

中間体 61.1 (190 mg、0.54 mmol) の DCM (10 mL) 攪拌懸濁液に、BBr₃ の 1M DCM (0.5 mL、0.52 mmol) 溶液を 0°C で添加した。攪拌を室温で 16 時間室温で続けた。反応物を MeOH でクエンチした。溶媒を真空中で除去した。粗物を DCM/MeOH (生成物に対して 0 から 6%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。Et₂O での粉碎後に、表題化合物 I-41 (40 mg、0.1 mmol) を白色の粉末として得た。収率 22%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.02 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.9 (br s, 1H), 10.2 (s, 1H), 13.92 (br s, 1H); HPLC 96.7%。

【0 8 2 8】

実施例 62：6-オキソ-2-{[4-(1H-テトラゾール-5-イル)-シクロヘキシルメチル]-アミノ}-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 I-42)

【0 8 2 9】

10

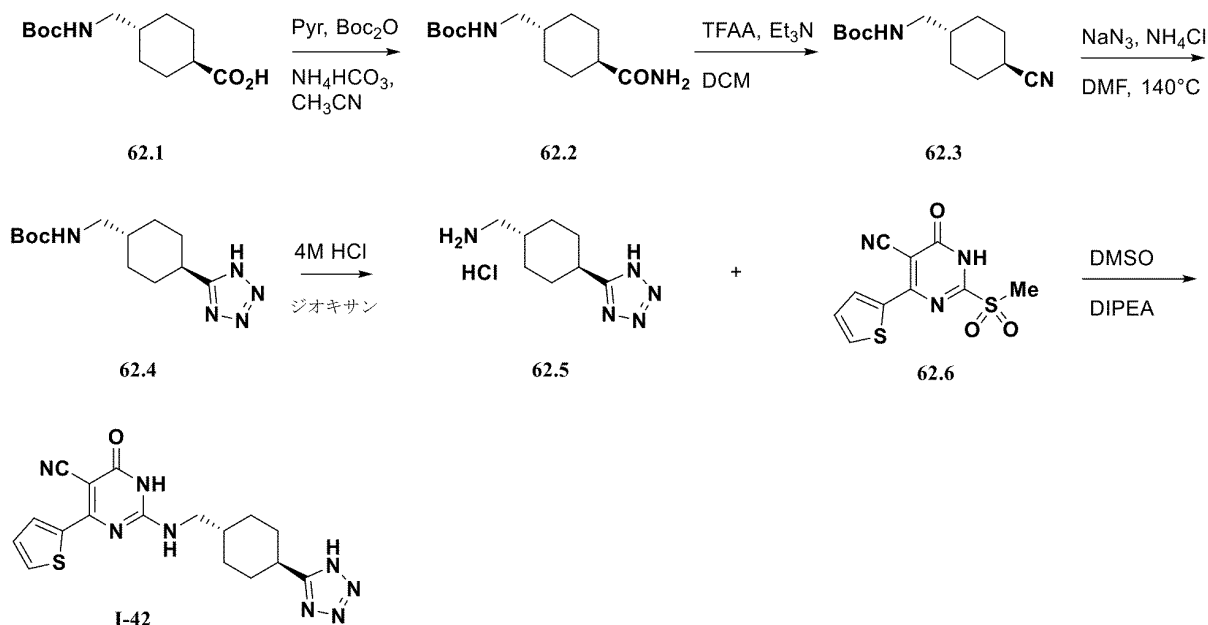
20

30

40

50

【化 1 1 5】



10

【0 8 3 0】

20

ステップ1：（4-カルバモイル-シクロヘキシルメチル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（62.2）

出発中間体62.1（1.3g、5.1mmol）のCH₃CN（20mL）溶液に、ピリジン（0.45mL、5.55mmol）、Boc₂O（1.67g、7.65mmol）、および重炭酸アンモニウム（605mg、7.65mmol）を添加した。攪拌を室温で16時間続けた。粗物を水中に注いだ。水相をEtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。表題化合物62.2（1g、3.9mmol）を白色の粉末として得た。収率76%。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 0.8（q, J=2.6Hz, 2H）, 1.45（s, 9H）, 1.63（s, 2H）, 1.86（d, J=13.3Hz, 2H）, 1.97（d, J=13.4Hz, 2H）, 2.11（t, J=3.4Hz, 1H）, 2.99（m, 2H）, 4.5（s, 1H）, 5.38（m, 2H）。

30

【0 8 3 1】

ステップ2：（4-シアノ-シクロヘキシルメチル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（62.3）

出発中間体62.2（200mg、0.78mmol）のDCM（10mL）溶液にEt₃N（0.3mL、1.95mmol）を添加した。混合物を0℃で冷却し、TFAA（0.14mL、0.98mmol）を滴加した。攪拌を室温で16時間続けた。反応物を水中に注ぎ、DCM（3×20mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、表題化合物62.3（150mg、0.62mmol）を黄色の油として得た。収率84%。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 0.98-1（m, 2H）, 1.46（s, 9H）, 1.52（m, 2H）, 1.57-1.61（m, 1H）, 1.75-1.77（m, 1H）, 1.83-1.87（m, 2H）, 2.12-2.16（m, 2H）, 2.35-2.42（m, 1H）, 2.98（t, J=6.4Hz, 2H）, 3.58（d, J=6.8Hz, 1H）, 4.61（brs, 1H）。

40

【0 8 3 2】

ステップ3：[4-（1H-テトラゾール-5-イル）-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル（62.4）

出発中間体62.3（200mg、0.84mmol）のDMF（3mL）溶液にアジ

50

化ナトリウム (164 mg、2.52 mmol) および NH_4Cl (135 mg、2.52 mmol) を添加した。攪拌を 140℃ で 25 時間続けた。粗物を水中に注ぎ、3 M HCl 溶液の添加によって pH 3 に酸性化した。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。表題化合物 62.4 (160 mg、0.56 mmol) を白色の粉末として得た。収率 67%。 ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.01 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.36–1.52 (m, 11H), 1.76 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.01 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.72–2.96 (m, 3H), 6.59–6.87 (m, 1H), 14.1 (brs, 1H)。

【0833】

ステップ 4: C-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)-シクロヘキシル]-メチルアミン (62.5)

中間体 62.4 (450 mg、1.60 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に HCl の 4 M ジオキサン (13.2 mL) 溶液を添加した。攪拌を室温で 16 時間続けた。溶媒を真空下で除去して、表題中間体 62.5 (378 mg、1.73 mmol) を白色の粉末クロロ水和物塩として得た。収率 95%。 ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.0–1.14 (m, 2H), 1.46–1.52 (m, 3H), 1.84 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 2.01 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 2.64–2.70 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 8.05 (brs, 3H)。

【0834】

ステップ 5: 6-オキソ-2-{[4-(1H-テトラゾール-5-イル)-シクロヘキシルメチル]-アミノ}-4-チオフェン-2-イル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 I-42)

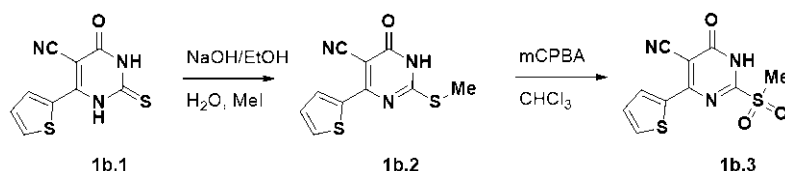
中間体 62.6 (250 mg、0.88 mmol) の DMSO (5 mL) 攪拌溶液に DIPEA (0.3 mL、1.76 mmol) および中間体 62.5 (211 mg、0.97 mmol) を添加した。攪拌を 80℃ で 4 時間続けた。粗物を水中に注ぎ、pH 3 に酸性化し、 EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。反応由来の粗生成物を DCM/MeOH (生成物に対して 6%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。表題化合物 I-42 (24 mg、0.06 mmol) を黄色がかった固体として得た。収率 7%。 $\text{MS}-\text{ESI}(-) m/z$: 381.4 ($\text{M}-\text{H}$)。HPLC: 88%

【0835】

実施例 63: 中間体 1b.3 の調製

【0836】

【化 116】



【0837】

ステップ 1: 中間体 1b.2 の調製

化合物 1b.1 (500 mg、2.13 mmol) の $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (2 mL + 4 mL) 混合物攪拌溶液に NaOH (85 mg、2.13 mmol) および MeI (0.12 mL、2.13 mmol) を添加した。攪拌を 60℃ で 30 分間続けた。反応媒体 (491 mg、4.9 mmol) からの濾過後に、表題化合物 1b.2 を黄色の粉末として収集した。収率 92%。

【0838】

ステップ 2: 中間体 1b.3 の調製

化合物 1b.2 (200 mg、0.8 mmol) の CHCl_3 (6 mL) 攪拌溶液に m

10

20

30

40

50

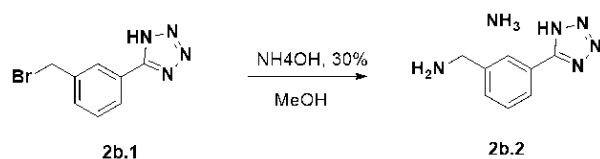
CPBA (207 mg、1.2 mmol) を添加した。攪拌を室温で16時間続けた。黄色の固体を収集し、DCMおよびEt₂Oで洗浄した。表題化合物1b.3 (190 mg、0.67 mmol) を淡黄色の固体として得た。収率84%。

【0839】

実施例64：中間体2b.2の調製

【0840】

【化117】



10

【0841】

ステップ1：中間体2b.2の調製

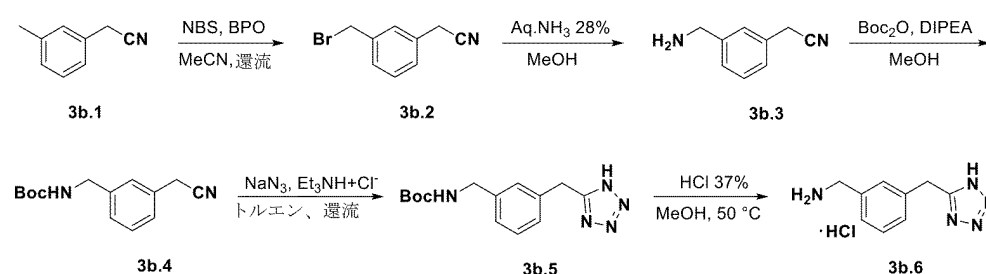
出発中間体2b.1 (200 mg、0.83 mmol) のMeOH (3 mL) 溶液に30%アンモニアの水 (2 mL) 溶液を添加した。攪拌を室温で24時間続けた。その後、溶媒を真空下で除去した。表題中間体2b.2 (143 mg、0.74 mmol) をさらに精製することなく黄色がかった粉末として得た。収率90%。

【0842】

実施例65：中間体3b.6の調製

【0843】

【化118】



20

30

【0844】

ステップ1：中間体3b.2の調製

3b.1 (1.00 g、7.62 mmol) のMeCN (30 mL) 攪拌沸騰溶液に、NBS (1.42 g) および70% BPO (13 mg、0.04 mmol) のMeCN (10 mL) 溶液を滴加した。30分後、混合物を室温に緩徐に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL) 中に注いだ。混合物をAcOEt (3×30 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。表題中間体3b.2 (1.60 g) を次のステップに直接使用した。

【0845】

ステップ2：中間体3b.3の調製

中間体3b.2 (1.60 g、前のステップの粗物) のMeOH (15 mL) 溶液を28% NH₃水溶液 (15 mL) で処理し、結果として生じた混合物を16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗物をH₂O (30 mL) 中に注ぎ、AcOEt (3×30 mL) で洗浄した。水相を減圧下で濃縮した。表題中間体3b.3 (1.17 g) を粗物として次のステップに使用した。

【0846】

ステップ3：中間体3b.4の調製

中間体3b.3 (1.17 g、前のステップの粗物) のCH₂Cl₂ (30 mL) 攪拌懸濁液にBoc₂O (1.99 g、9.14 mmol) およびDIPEA (3.32 mL、19.06 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間反応させて、乳白色の溶液を得

40

50

た。H₂O (20 mL) を添加し、2つの相を分離し、有機相を0.5 M クエン酸水溶液 (2×20 mL)、H₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物をクロマトグラフィー精製 (石油エーテル/AcOEt 9:1 から7:3) によって精製して、表題中間体3b.4を3.1から開始して収率28%で濃厚な油として得た。MS-E SI (+) m/z: 247.2 (M+H)。

【0847】

ステップ4：中間体3b.5の調製

中間体3b.4 (525 mg、2.13 mmol)、アジ化ナトリウム (415 mg、6.39 mmol)、および塩化トリエチルアンモニウム (880 mg、6.39 mmol) のトルエン (40 mL) 混合物を18時間還流撹拌した。室温で冷却した後、飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL) を添加し、混合物を10分間激しく撹拌した。2つの相を分離し、有機相をH₂O (3×30) で抽出した。全ての水相を一緒に収集し、0.5 M クエン酸の添加によって最大pH3に酸性化した。結果として生じた酸性水相をCH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。表題中間体3b.5 (214 mg、0.74 mmol) を白色の固体として得た。収率35%。MS-E SI (-) m/z: 288.2 (M-H)。

【0848】

ステップ5：中間体3b.6の調製

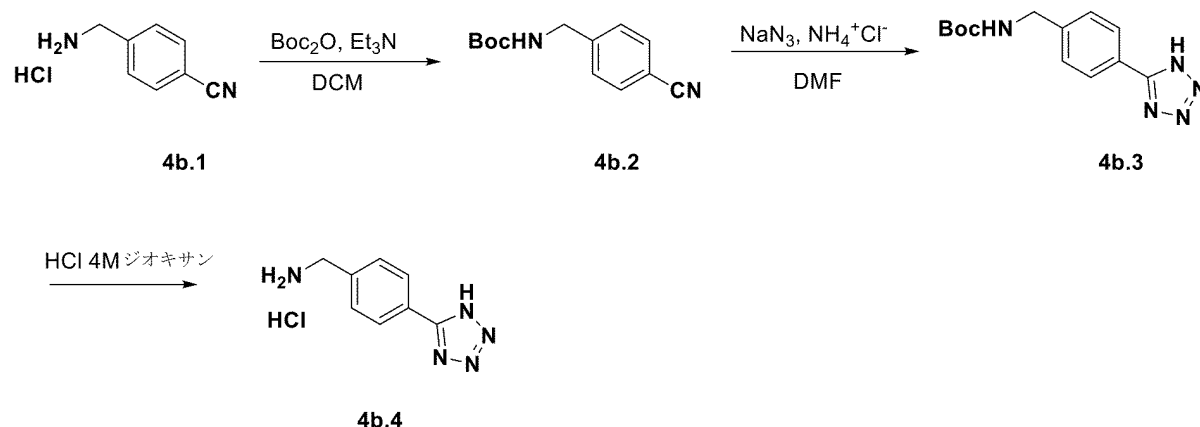
中間体3b.5 (205 mg、0.71 mmol) をMeOH (10 mL) 中に溶解させ、37% HCl (0.29 mL、3.35 mmol) で、50℃で2時間処理した。揮発性物質を減圧下で除去して、中間体3b.6をほぼ定量的収率で塩酸塩として得た。MS-E SI (+) m/z: 190.3 (M+H) ; MS-E SI (-) m/z: 188.2 (M-H)。

【0849】

実施例66：中間体4b.4の調製

【0850】

【化119】



【0851】

ステップ1：中間体4b.2の調製

中間体4b.1 (2 g、11.86 mmol) のDCM (20 mL) 溶液にTEA (1.99 mL、14.2 mmol) およびBOC₂O (2.717 g、12.45 mmol) を添加した。撹拌を室温で5時間続けた。粗物を水中に注ぎ、DCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。表題中間体4b.2 (2 g、8.61 mmol) を白色の固体として得た。収率72%。

【0852】

ステップ2：中間体4b.3の調製

出発中間体4b.2 (2 g、7.26 mmol) のDMF (6 mL) 溶液にNaN₃ (

839 mg、12.91 mmol) および塩化アンモニウム (689 mg、12.91 mmol) を添加した。攪拌を140℃で6時間続けた。粗物を水およびブライン中に注ぎ、その後、pH3のEtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させた。表題中間体4b.3 (2.2 g、8.0 mmol) を白色の固体として得た。収率93%。

【0853】

ステップ3：中間体4b.4の調製

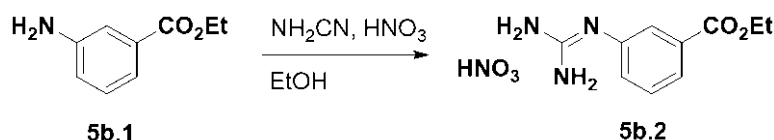
出発中間体4b.3 (1.5 g、5.48 mmol) をHClの4Mジオキサン溶液 (10 mL) 中で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去した。表題中間体4b.4 (1.14 g、5.38 mmol) を白色の固体として得た。収率98%。

【0854】

実施例67：中間体5b.2の調製

【0855】

【化120】



【0856】

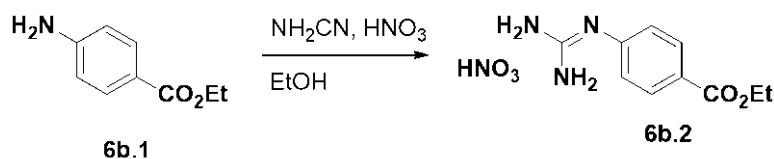
中間体5b.1 (1 g、6.1 mmol) のEtOH (10 mL) 溶液にNH₂CN (0.7 mL、9.1 mmol) およびHNO₃ (0.25 mL、6.1 mmol) を添加した。攪拌を還流下で16時間続けた。混合物を0℃に冷却し、Et₂Oを添加した。白色の沈殿物を収集した。このように表題中間体5b.2 (1 g、3.7 mmol) をHNO₃ 塩としての白色の固体として得た。収率60%。

【0857】

実施例68：中間体6b.2の調製

【0858】

【化121】



【0859】

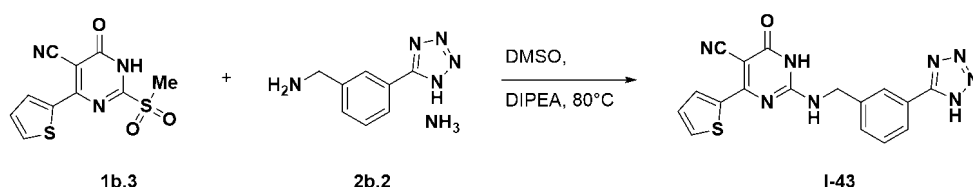
中間体6b.1 (1 g、6.1 mmol) のEtOH (10 mL) 溶液にNH₂CN (0.7 mL、9.1 mmol) およびHNO₃ (0.25 mL、6.1 mmol) を添加した。攪拌を還流下で16時間続けた。混合物を0℃に冷却し、Et₂Oを添加した。白色の沈殿物を収集した。表題中間体6b.2 (1.2 g、4.4 mmol) をHNO₃ 塩としての黄色がかった固体として得た。収率72%。

【0860】

実施例69：化合物I-43の調製

【0861】

【化122】



10

20

30

40

50

【0862】

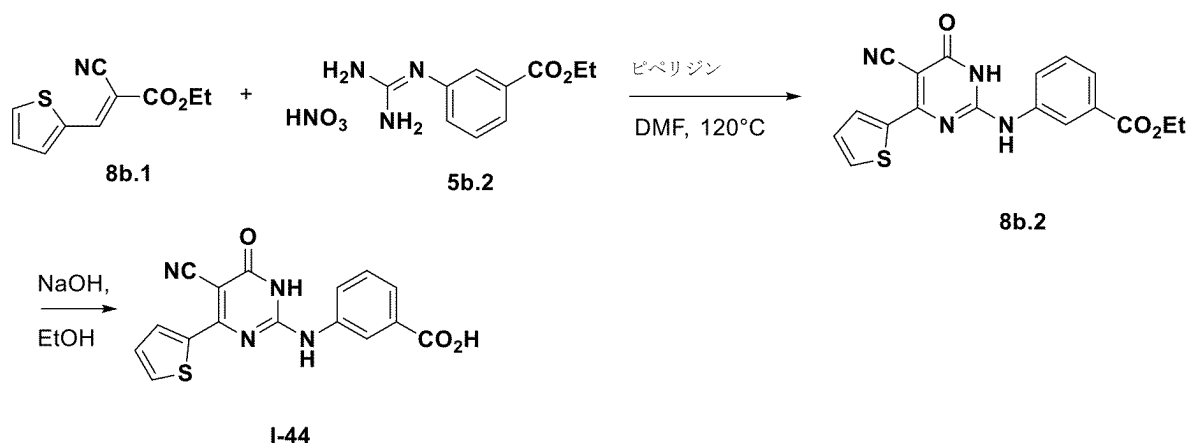
中間体1b.3 (200mg、0.85mmol) のDMSO (5mL) 攪拌懸濁液にDIPEA (0.29mL、1.7mmol) および中間体2b.2 (164mg、0.94mmol) を添加した。攪拌を80℃で4時間続けた。粗物を水中に注ぎ、pH3に酸性化し、EtOAc (3×20mL) で抽出した。粗反応物をDCM/MeOH (生成物に対して3%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。表題化合物I-43 (50mg、0.13mmol) を黄色がかった固体として得た。収率15%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.69 (2H), 7.25 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 11.94 (brs, 1H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 44.2, 81.8, 117.8, 124.6, 126.1, 126.3, 129.3, 129.9, 130.7, 130.9, 130.9, 133.9, 140.5, 141.1, 154.4, 161.6, 162.1。HPLC 96.3%。

【0863】

実施例70：化合物I-44の調製

【0864】

【化123】



【0865】

ステップ1：中間体8b.2の合成

中間体8b.1 (195mg、0.72mmol) および中間体5b.2 (150mg、0.72mmol) のDMF (2mL) 溶液にピペリジン (0.14mL、1.45mmol) を添加した。混合物をQ管装置内に密封し、120℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、EtOAcで抽出し、DCM/MeOH (生成物に対して5%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。表題中間体8b.2 (200mg、0.39mmol) を茶色がかった粉末として得た。収率54%

【0866】

ステップ2：化合物I-54の合成

中間体8b.2 (150mg、0.41mmol) のEtOH (10mL) 溶液に1M NaOH (1.2mL) 溶液を添加した。攪拌を還流下で穏やかに16時間続けた。沈殿物を濾過によって収集し、これを水中に溶解させた。pHを3N HCl溶液の添加によって3に調整した。沈殿物を収集し、真空下で乾燥させて、表題化合物I-44 (100mg、0.295mmol) を茶色の固体として得た。収率72%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (t, J=4.22Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.48Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 10.1 (s, 1H), 11.9 (brs, 1H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 83.5, 117.4, 122.4, 125.3, 125.7, 12

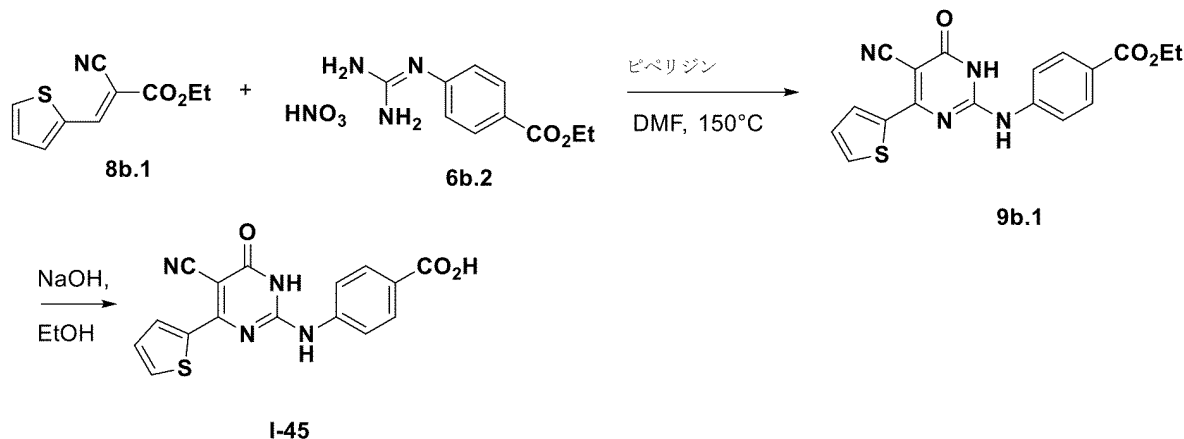
9. 5, 129. 6, 131. 2, 131. 8, 134. 3, 137. 9, 140. 8, 152. 5, 161. 4, 161. 9, 167. 3. HPLC: 98. 4%

【0867】

実施例71：化合物I-45の調製

【0868】

【化124】



【0869】

ステップ1：中間体9b.1の合成

中間体8b.1 (990mg、0.72mmol) および中間体6b.2 (1.18g、4.34mmol) のDMF (10mL) 溶液にピペリジン (0.86mL、8.68mmol) を添加した。混合物を150℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、pHをHCl (3N) の添加によって3に調整した。固体を収集し、アセトンで洗浄した。表題中間体9b.1 (250mg、0.68mmol) を灰色の粉末として得た。収率14%

【0870】

ステップ2：化合物I-45の合成

中間体9b.1 (150mg、0.41mmol) のEtOH (10mL) 溶液に1M NaOH (1.2mL) 溶液を添加した。攪拌を還流下で穏やかに16時間続けた。溶媒を真空下で除去した。固体をEtOH (5mL) 中に懸濁させ、超音波処理し、濾過した。ナトリウム塩を水および氷中に溶解させ、pHを3N HCl溶液の添加によって3に調整した。ゴム状沈殿物を収集し、真空下で乾燥させて、表題化合物I-45 (90mg、0.21mmol) を茶色の固体として得た。収率65%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.0 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.24 (d, J=3.8Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 11.9 (brs, 1H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 83.9, 117.2, 120.5, 120.5, 126.2, 129.7, 130.7, 130.7, 131.3, 134.5, 140.7, 141.9, 152.5, 161.3, 167.2; HPLC: 95.56%。

【0871】

実施例72：化合物I-46の調製

【0872】

10

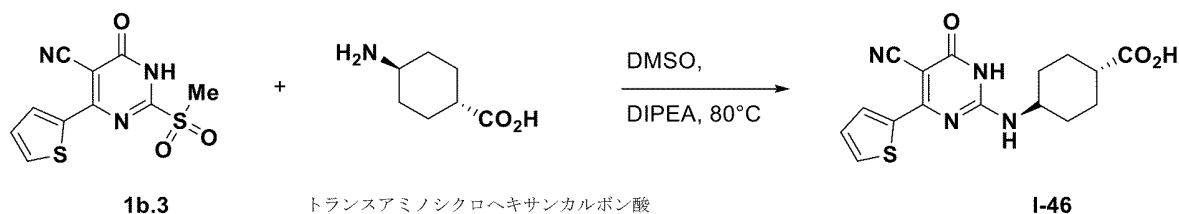
20

30

40

50

【化125】



【0873】

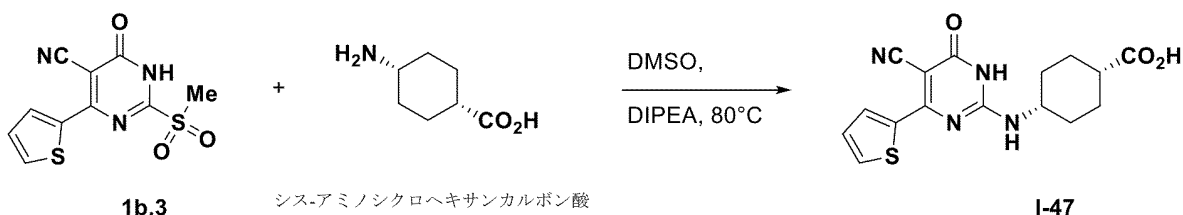
中間体1b.3 (100mg、0.36mmol) のDMSO (3mL) 溶液に1,4-トランスアミノシクロヘキサン (51mg、0.36mmol) を添加した。攪拌を80℃で16時間続けた。混合物を水中に注ぎ、pHをHCl (3N溶液) の添加によって3に調整した。ゴム状沈殿物を収集し、真空下で乾燥させた。粗物をDCM/MeOH 15%およびアセトン (化合物の溶解度が低いため) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。表題化合物I-46 (40mg、0.12mmol) を黄色がかった粉末として得た。収率32%。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 2.20 (brs, 1H), 3.73 (brs, 1H), 7.27 (t, J=4.2Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 12.0 (brs, 1H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 27.8, 27.8, 31.1, 31.1, 41.7, 41.7, 50.2, 81.05, 118.0, 129.4, 130.7, 133.9, 141.3, 153.9, 161.6, 176.8; HPLC: 96.3%。

【0874】

実施例73: 化合物I-47の調製

【0875】

【化126】



【0876】

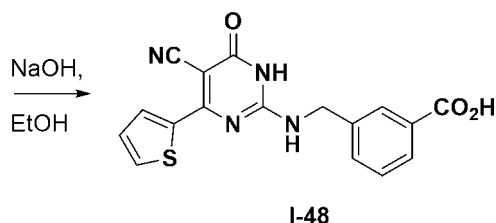
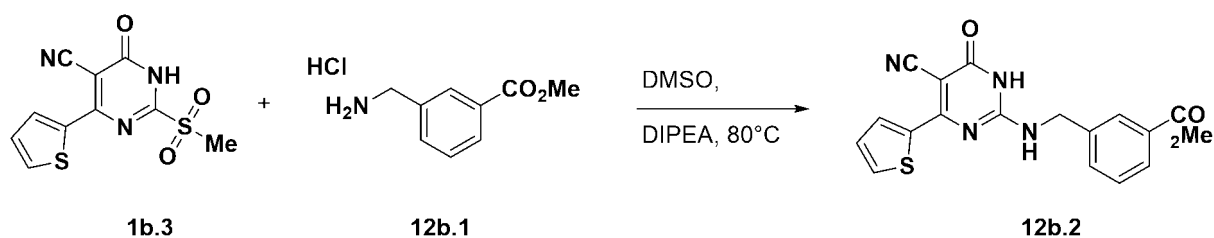
中間体1b.3 (150mg、0.53mmol) のDMSO (5mL) 溶液に1,4-シスアミノシクロヘキサン (76mg、0.53mmol) を添加した。攪拌を80℃で16時間続けた。攪拌しながら氷を混合物に添加した。白色の固体を収集し、その後、DCM/MeOHで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。表題化合物I-47 (70mg、0.2mmol) を白色の固体として得た。収率38%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 8H), 2.4 (brs, 1H), 4.05 (s, 1H), 7.28 (t, J=4.2Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.93 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.18 (d, J=3.23Hz, 1H), 10.9 (brs, 1H), 12.1 (brs, 1H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 24.6, 28.8, 47.6, 48.9, 55.3, 55.3, 81.2, 117.8, 129.4, 130.8, 133.9, 141.2, 153.6, 161.6, 161.7, 176.5; HPLC: 98.51%。

【0877】

実施例74: 化合物I-48の調製

【 0 8 7 8 】

【 化 1 2 7 】



10

【 0 8 7 9 】

ステップ 1：中間体 1 2 b . 2 の合成

出発中間体 1 b . 3 (4 0 0 m g 、 1 . 4 2 m m o l) の D M S O (5 m L) 溶液に D I P E A (0 . 3 6 m L 、 2 . 1 3 m m o l) および中間体 1 2 b . 1 (3 4 4 m g 、 1 . 7 m m o l) を添加した。攪拌を 8 0 ° C で 1 6 時間続けた。粗物を水中に注いだ。溶液を H C l (3 N 溶液) の添加によって p H 3 に調整した。水相を E t O A c で抽出した。混合物を D C M / M e O H で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。表題中間体 1 2 b . 2 (2 0 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を黄色がかった粉末として得た。収率 3 8 %。

20

【 0 8 8 0 】

ステップ 2：化合物 I - 4 8 の合成

中間体 1 2 b . 2 (2 0 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l) の M e O H (1 5 m L) 溶液に 1 M N a O H (3 m L) 溶液を添加した。攪拌を還流下で穏やかに 1 6 時間続けた。溶媒を真空下で除去した。ナトリウム塩を水および氷中に溶解させ、p H を 3 N H C l 溶液の添加によって 3 に調整した。ゲル状沈殿物を収集し、真空下で乾燥させて、E t ₂ O での粉碎後に、表題化合物 I - 4 8 (1 5 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) を黄色がかった固体として得た。収率 8 2 %。MS - E S I (+) m / z : 3 5 3 . 3 (M + H) 。

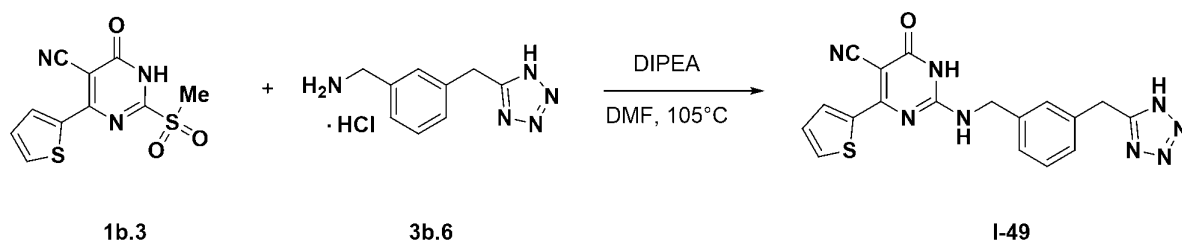
30

【 0 8 8 1 】

実施例 7 5：化合物 I - 4 9 の調製

【 0 8 8 2 】

【 化 1 2 8 】



40

【 0 8 8 3 】

中間体 1 b . 3 (1 5 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) の D M F (1 0 m L) 攪拌溶液に中間体 3 b . 6 (1 2 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) および D I P E A (0 . 4 6 m L 、 2 . 6 5 m m o l) を添加し、混合物を 1 0 5 ° C で 6 時間反応させた。室温で冷却した後、これを H ₂ O (2 5 m L) 中に注ぎ、E t ₂ O (2 × 2 0 m L) で洗浄した。3 . 0 M H C l を水溶液に添加して最大 p H 1 にし、混合物を C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 : 1 (体積 /

50

体積、 $3 \times 30 \text{ mL}$) で抽出した。収集した有機相を減圧下で濃縮し、粗物を逆相フラッシュクロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 8:2 から 1:9) によって精製した。収集した不純化合物 (15 mg) を冷アセトンで粉碎して、10 mg の純粋な化合物 I-49 を得た (収率 5%)。MS-ESI (-) m/z : 389.4 (M-H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.25 (s, 2H), 4.55 (d, $J=4.74 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.91 (d, $J=4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.94 (brs, 1H), 8.16 (d, $J=3.3 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 29.4, 44.3, 81.5, 117.9, 126.5, 127.9, 128.2, 129.1, 129.3, 130.8, 133.9, 136.8, 139.4, 141.1, 154.6, 155.8, 161.6, 162.4; HPLC: 99.5%。

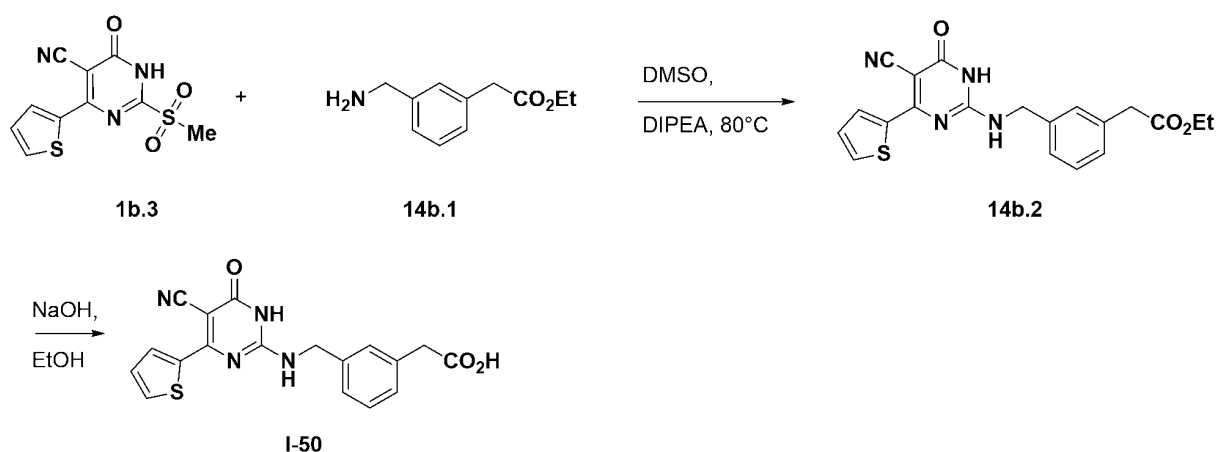
10

【0884】

実施例 76: 化合物 I-50 の調製

【0885】

【化129】



20

【0886】

ステップ 1: 中間体 14b.2 の合成

30

中間体 1b.3 (200 mg、0.71 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液に DIPEA (0.18 mL、1.07 mmol) および中間体 14b.1 (164 mg、0.85 mmol) を添加した。攪拌を 80°C で 16 時間続けた。混合物を水中に注ぎ、 EtOAc ($3 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。混合物を DCM/MeOH (生成物に対して 1.5%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。表題中間体 14b.2 (173 mg、0.43 mmol) を黄色の固体として得た。収率 62%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H), 3.63 (s, 2H), 4.02 (q, $J=7.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.56 (d, $J=5.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.93 (m, 1H), 7.94 (d, $J=4.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=3.8 \text{ Hz}$, 1H), 11.91 (brs, 1H)。

40

【0887】

ステップ 2: 化合物 I-50 の合成

中間体 14b.2 (165 mg、0.42 mmol) の EtOH (6 mL) 溶液に 1 M NaOH (1.3 mL) 溶液を添加した。攪拌を還流下で穏やかに 16 時間続けた。混合物を室温に冷却し、沈殿物を収集した。ナトリウム塩を水および氷中に溶解させ、pH を 3 N HCl 溶液の添加によって 1 に調整した。沈殿物を収集し、真空下で乾燥させて、表題化合物 I-50 (75 mg、0.21 mmol) を白色の固体として得た。収率 49%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.55 (s, 2H), 4.57 (d, $J=5.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.8

50

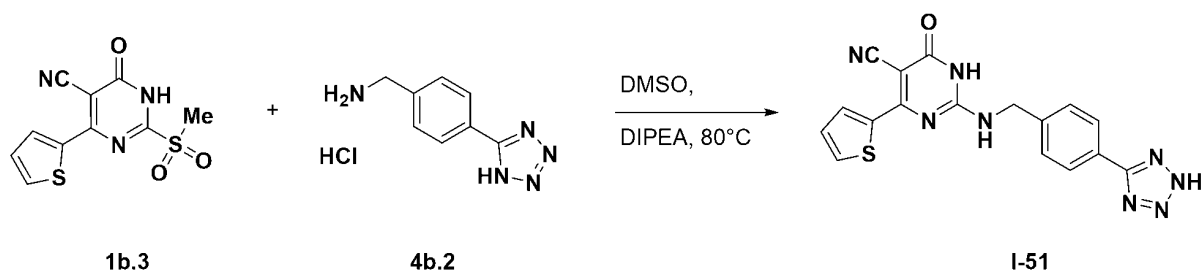
4 (m, 1H), 7.92 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 11.73 (brs, 1H), 12.49 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 41.0, 44.3, 81.6, 117.8, 126.3, 128.7, 129.1, 129.1, 129.3, 130.9, 134.0, 135.5, 138.8, 141.1, 154.3, 161.7, 161.9, 173.0; HPLC: 95.2%.

【0888】

実施例 77: 化合物 I-51 の調製

【0889】

【化130】



【0890】

中間体 4b.2 (211.6 mg, 1 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液に DIPEA を添加し、攪拌を室温で 10 分間続けた。その後、化合物 1b.3 の DMSO 溶液を添加した。攪拌を 90°C で 16 時間続けた。粗物を収集し、乾燥させ、DCM/MeOH (生成物に対して 6%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。EtOAc での粉碎後に、表題化合物 I-51 (25 mg, 0.06 mmol) を黄色の固体として得た。収率 7%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.68 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.9 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 12.1 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 44.2, 53.9, 81.7, 117.8, 123.6, 127.4, 127.4, 128.7, 129.3, 130.9, 134.0, 141.0, 142.2, 154.5, 155.7, 161.6, 162.1; HPLC: 96.6%.

【0891】

生物学的活性

生物学的実施例 1: ACMSD1 阻害の決定

ACMSD1 阻害剤としての化合物 1-36 の活性を、インビトロ分光測光アッセイにおいて 3OH-アントラニル酸の生成物 (すなわち、ACMS) への変換を測定することによって決定した。

【0892】

3-ヒドロキシアントラニル酸 (3OH-HA)、3-ヒドロキシアントラニル酸、3,4-ジオキシゲナーゼ (HAO)、および組換え酵素を発現する *E. coli* BL21 (DE3) 細胞の透析粗抽出物からなるアッセイ前混合物を、3OH-HA からの ACMS の形成による 360 nm での吸光度の増加を監視しながら、25°C でインキュベートした。反応が約 2 分以内に完了した後、ACMSD1 溶液 (組換え酵素を過剰発現する *Pichia Pastoris* から調製および精製したもの) のアリコートを追加し、360 nm での吸光度の減少を 15 秒間隔で追跡した。酵素活性に対する ACMS 濃度の影響を、3OH-HA 濃度を 2 μM から 20 μM まで変化させることによって調査した。動態パラメータを、ラインウィーバーバークプロットプロットを使用して初期速度データから計算した。

【0893】

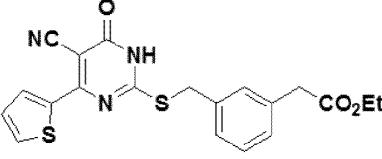
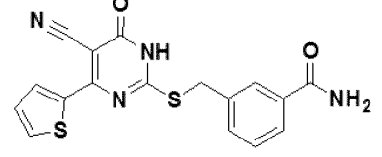
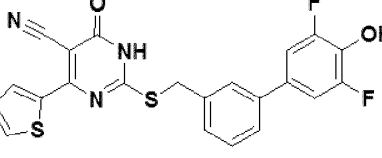
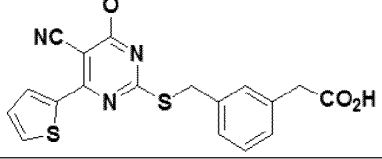
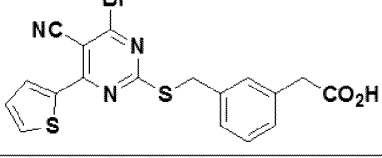
ACMSD 1によって引き起こされる吸光度の減少率を、ACMSDを含まない対照反応混合物の減少率を上記のものから差し引くことによって計算した。ACMSD活性の1単位を、25℃で1分あたり1mmolのACMSを変換する酵素の量として示した。ACMSD 1活性の不在または減少（例えば、ACMSD阻害剤の使用による）により、遅いACMS自発的分解（すなわち、キノリン酸を形成するための環化）がもたらされる。
【0894】

酵素活性を、以下の表1中の化合物の存在下で10μMのHAA濃度で決定した。化合物を約5μMおよび10μMの濃度で試験し、50%超の阻害活性を示す化合物のIC₅₀を計算した。結果を表1に示す。表1中、Aは0.1μM未満であり、Bは0.1～1μMであり、Cは1～10μMであり、Dは10μM超である。

【0895】

【表11-1】

表1：

化合物番号	構造	活性	
		hACMSD	IC ₅₀
I-1			C
I-2			B
I-3			A
I-4			C
I-5			B

【0896】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

化合物番号	構造	活性 h A C M S D I C ₅₀
I - 6		C
I - 7		B
I - 8		B
I - 9		B
I - 10		C
I - 11		C
I - 12		C
I - 13		C
I - 14		C

【 0 8 9 7】

10

20

30

40

50

【表 11-3】

化合物番号	構造	活性 hACMSD IC ₅₀
I-15		C
I-16		D
I-17		D
I-18		B
I-19		A
I-20		A
I-21		A
I-22		A

【0898】

10

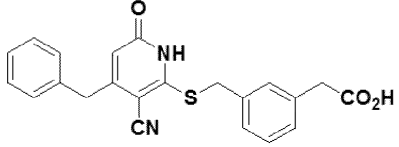
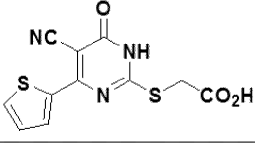
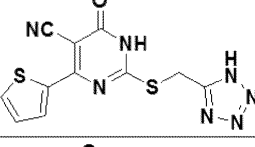
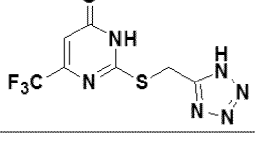
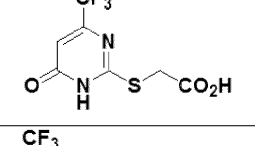
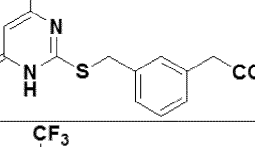
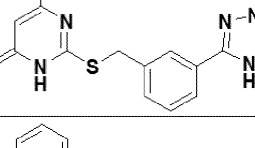
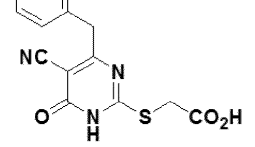
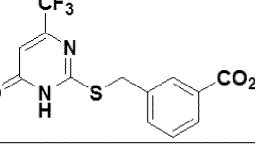
20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

化合物番号	構造	活性 h A C M S D I C 5 0
I - 2 3		C
I - 2 4		C
I - 2 5		A
I - 2 6		A
I - 2 7		B
I - 2 8		B
I - 2 9		A
I - 3 0		B
I - 3 1		C

【 0 8 9 9 】

10

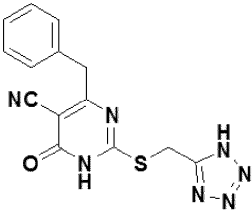
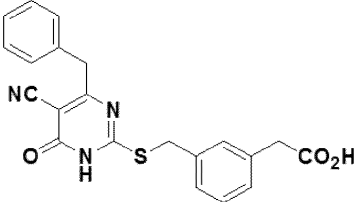
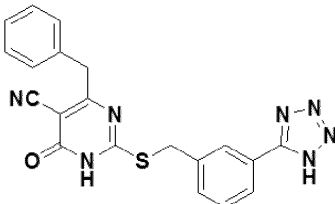
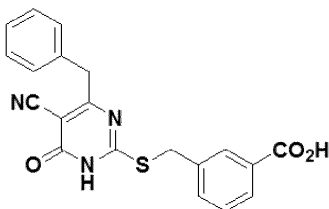
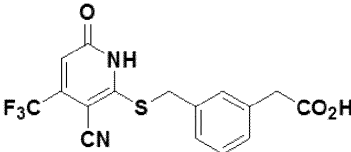
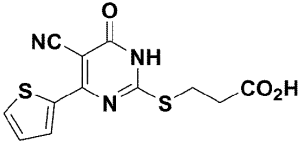
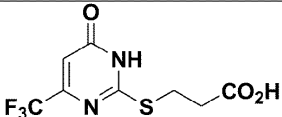
20

30

40

50

【表 11-5】

化合物番号	構造	活性 hACMSD IC ₅₀
I-32		A
I-33		A
I-34		A
I-35		B
I-36		B
I-37		C
I-38		該当せず

【0900】

10

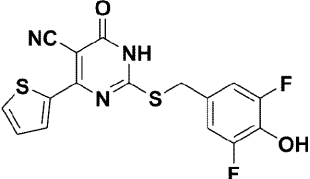
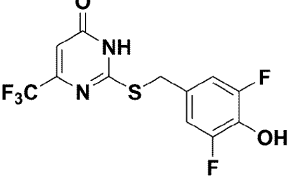
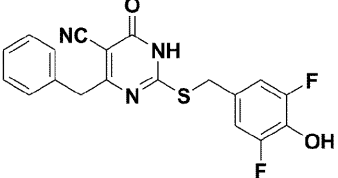
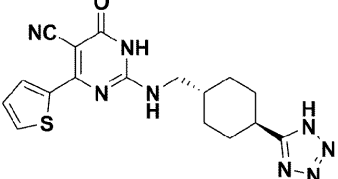
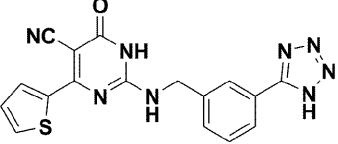
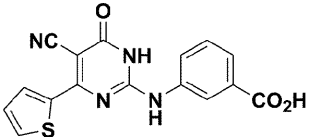
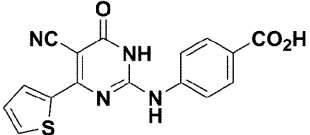
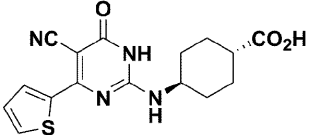
20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

化合物番号	構造	活性 h A C M S D I C 5 0
I - 3 9		C
I - 4 0		該当せず
I - 4 1		C
I - 4 2		該当せず
I - 4 3		A
I - 4 4		該当せず
I - 4 5		該当せず
I - 4 6		D

【 0 9 0 1】

10

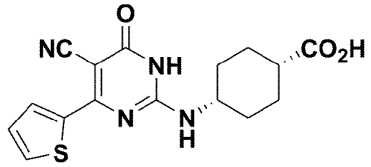
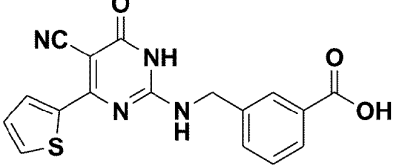
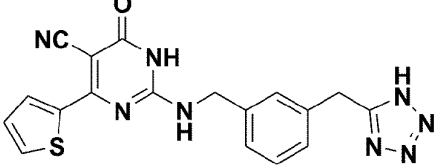
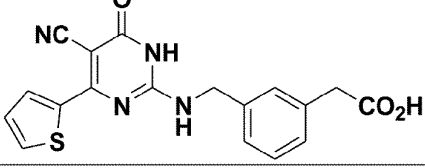
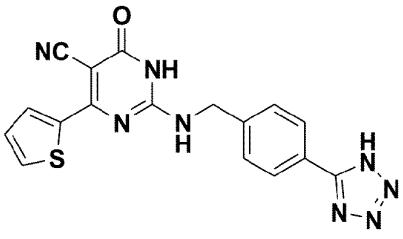
20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

化合物番号	構造	活性 h A C M S D I C 5 0
I - 4 7		該当せず
I - 4 8		C
I - 4 9		A
I - 5 0		C
I - 5 1		B

【0902】

生物学的実施例 2：HEK293T細胞におけるACMSD-1調節の決定

HEK293T細胞(ATCC)を6ウェルプレートに播種し、Fugene HDを使用してトランスフェクトして、ACMSDを一時的に発現させる。トランスフェクトした24時間後、細胞を異なる濃度の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩で48時間～72時間にわたって刺激し、その後、溶解させて、インビトロ分光測光アッセイにおいて3OH-アントラニル酸の生成物(すなわち、 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒド、ACMS)への変換を測定することにより、ACMSD活性を測定する。細胞溶解物中の全タンパク質含有量がブラッドフォード分析によって検出される。この値を使用して、全ての試料における正規化された酵素の特異性活性を得る(mU/mL または $\Delta E/\Delta t/\text{mg}$ 総タンパク質)。

【0903】

ACMSD-1酵素が、肝臓、腎臓、および脳で発現することが知られているため、これらの細胞型に利用可能な細胞株を試験して、ACMSDの発現レベルを決定した。我々は、ACMSD-1が、HepG2、HEK293T、Hep3Bなどの肝臓および腎臓由来の形質転換細胞株で発現されないかを決定する。ACMSDのトランスフェクションを行い、COS-7、HEK293T、およびHepG2などの異なる細胞バックグラウンドで酵素を発現させた。HEK293T細胞バックグラウンドが最良の系であることが証明され、最高タンパク質生産によりACMSD1酵素活性のロバストな測定が可能になった。これは、恐らく、HEK293Tで観察されたより良好なトランスフェクション効

率のためである。

【0904】

最適刺激時間およびトランスフェクションプロトコルを決定した後、細胞を異なる濃度の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩（約50 nM～約5 μM）で刺激する。

【0905】

生物学の実施例3：本開示の化合物で処理したヒト初代肝細胞中のNAD⁺含有量の決定式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理したヒト初代肝細胞中のNAD⁺濃度または含有量を決定する。ビヒクル（NT）を対照として使用した。

【0906】

播種の48時間後に、異なる濃度の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩（0.5 μMおよび5 μM）で初代肝細胞を処理する少なくとも3つの実験を行う。化合物を24時間毎に交換し、その後、細胞を直接採取し、ACN/H₂O（5：1比）で溶解させる。LCMS/MSを使用して、NAD⁺濃度/含有量を検出および測定する。

【0907】

生物学の実施例4：本開示の化合物で処理したヒト初代肝細胞中のNAD⁺含有量の決定式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、および既知のACMSD阻害剤であるMEHPで処理したヒト初代肝細胞中のNAD⁺濃度または含有量を決定する。MEHPを対象として使用する。

【0908】

播種の48時間後に、異なる濃度の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩（0.5 μM、5 μM、および50 μM）で初代肝細胞を処理する少なくとも3つの実験を行う。化合物を24時間毎に交換し、その後、細胞を直接採取し、ACN/H₂O（5：1比）で溶解させる。LCMS/MSを使用して、NAD⁺濃度/含有量を検出および測定する。

【0909】

生物学の実施例5：AML-12細胞およびマウス初代肝細胞におけるSOD2活性の調節式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理したAML-12細胞およびマウス初代肝細胞におけるSOD-2活性の調節を測定する。

【0910】

マウス肝細胞株AML-12（アルファマウス肝臓12）をATCCから入手し、0.005 mg/mLインスリン、0.005 mg/mLトランスフェリン、5 ng/mLセレン、40 ng/mLデキサメタゾン、および1%ゲンタマイシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地/栄養素混合物F-12（DMEM/F-12）中、5%CO₂/95%空気の加湿雰囲気下で、37℃で成長させる。ACMSD阻害剤を、最初にDMSO中の粉末から1 mMのストック濃度に希釈する。このストックを水で100 μMの濃度にさらに希釈し、細胞処理に使用した。

【0911】

初代肝細胞を、8～12週齢のC57BL/6Jマウスからコラゲナーゼ灌流法によって調製する。マウス肝臓にハンクス平衡塩溶液（HBSS、KCl 5.4 mM、KH₂PO₄ 0.45 mM、NaCl 138 mM、NaHCO₃ 4.2 mM、Na₂HPO₄ 0.34 mM、グルコース5.5 mM、HEPES 1 M、EGTA 50 mM、CaCl₂ 50 mM、pH 7.4）を灌流させる。その後、肝臓を、門脈を通して5 mL/分の速度で洗浄する。洗浄後、肝臓にコラゲナーゼ（0.025%）溶液を灌流させる。細胞生存率をトリパンブルー法によって評価する。単離した初代肝細胞を、10%FCS、10単位/mLのペニシリン、および緩衝用HEPESを含むDMEM培地（Gibco）でプレティングする。細胞を、5%CO₂/95%空気の加湿雰囲気下で、37℃の培養下で維持する。付着の6～8時間後、この培地を、異なる濃度のACMSD阻害剤（すなわち、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を含む培地または対応する濃度のDMSO（対照として）と交換する。別途指示されない限り、初代肝細胞を約24

10

20

30

40

50

時間後に採取する。

【0912】

その後、初代肝細胞またはAML-12細胞を、1mM EGTA (Sigma)、210mMマンニトール (Sigma)、および70mMスクロース (AMRESCO)を含む20mM HEPES緩衝液 (Gibco) (pH7.2)中に溶解させる。総タンパク質濃度を、ブラッドフォードアッセイ (BioRad)を使用して決定する。SODアッセイキット (Cayman Chemical)によって製造業者の指示に従ってACMSD阻害剤で処理した後に、SOD-2活性を様々な時点で測定する。SOD2活性を特異的に検出するために、Cu/Zn-SODおよび細胞外SODの両方を阻害するシアン化カリウム2mMをアッセイに追加し、Mn-SOD (SOD-2)活性のみが検出される。吸光度を、Victor X4マルチラベルプレートリーダー (Perkin-Elmer)を用いて450nmで測定する。結果を、標準曲線および測定したタンパク質濃度に従ってU/mL/mgタンパク質で表す。

10

【0913】

酸化ストレス耐性経路を、SOD2の活性を測定することによって調査する。

【0914】

生物学的実施例6：マウス初代肝細胞中のNAD⁺含有量の決定

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理したヒト初代肝細胞中のNAD⁺レベルを決定する。

【0915】

20

NAD⁺を、酸性抽出法を使用して抽出する。試料を収集し、70%氷冷過塩素酸(HClO₄)中でホモジナイズする。炭酸カリウム(K₂CO₃)を添加することによって不溶性タンパク質部分をペレット化した後、試料を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分離し、質量分析によって分析する。ペレット中のタンパク質をブラッドフォードアッセイによって定量化し、正規化に使用した。

【0916】

5nM、10nM、および50nMの式(I)のACMSD阻害剤またはその薬学的に許容される塩への初代肝細胞の24時間曝露を、細胞内NAD⁺レベルの有意かつ用量依存的な増加について調べる。

【0917】

30

生物学的実施例7：本開示の化合物で処理したAML-12細胞、Hepa-1.6細胞、および初代マウス肝細胞におけるSIRT1制御遺伝子のRT-qPCR分析

ACMSD、およびPgcl a、Sod1、Sod2 (MnSOD)などのSIRT1 (厳密にNAD⁺依存性である酵素)によって制御されることが知られている遺伝子の遺伝子発現を、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理したAML-12細胞、Hepa-1.6細胞、および初代マウス肝細胞で分析する。

【0918】

細胞(AML-12、Hepa-1.6、HEK-293、初代ヒトおよびマウス肝細胞)を、異なる濃度の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理する。全RNAを、TRIzol (Invitrogen)を製造業者の指示に従って使用して細胞から抽出する。RNAをDNaseで処理し、2μgのRNAを逆転写(RT)に使用する。50倍希釈cDNAを、RT定量PCR(RT-qPCR)反応に使用する。RT-qPCR反応を、Light-Cyclerシステム(Roche Applied Science)およびqPCR Supermix (QIAGEN)を指定したプライマーとともに使用して行う。生物学的データポイント毎に少なくとも3回の技術的反復の平均を使用する。

40

【0919】

遺伝子のmRNA発現レベルの用量依存的増加は、Pgcl a、Sod2 (MnSOD)などのSIRT1 (厳密にNAD⁺依存性である酵素)によって制御されるが、Sod1 (Cu-Zn SOD)によっては制御されないことが知られている。マウス肝細胞を

50

、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩（5 nM～500 nMの範囲）で24時間処理し、Pgcl1aおよびSod2（MnSOD）の発現レベルおよびmRNAレベルの変化について観察する。mRNA発現の変化は、ACMSD1活性の阻害によるNAD⁺レベルの誘導に続く、SIRT1の活性化と互換性がある。

【0920】

生物学の実施例8：MDCK細胞におけるカスパーゼ3／7活性の調節

MDCK細胞における急性腎臓損傷に対する式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するためのインビトロ研究を行う。

【0921】

MDCK細胞（MDCK（NBL-2）ATCC（登録商標）CCL-34（商標））を、ウシ胎児血清（FBS）を含む基本培地であるATCC製剤化イーグル最小必須培地（カタログ番号30-2003）中で培養して、最終濃度10%にする。10,000個の細胞を96ウェルにプレATINGし、細胞をプレATINGした24時間後に、培地を、1%FBSを補充した新鮮な培地と交換する。その後、シスプラチン（50 μMで16時間）を使用して、細胞損傷を誘導する。（1%DMSO中）異なる濃度（約1 μM～約125 μM）の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を、シスプラチンと組み合わせて添加するか、またはシスプラチンを添加する1時間前に添加する。

【0922】

カスパーゼ3／7活性（Promega）を、Victor Vプレートリーダー（PerkinElmer）上での発光シグナル読み出しを使用して標準の手順に従って決定する。各実験／条件を三連で行う。

【0923】

カスパーゼ活性を、シスプラチンのみで処理した細胞（100%）およびビヒクルで処理した細胞（カスパーゼ活性0%）に対して正規化されたパーセント効果として分析する。データをGraphPadソフトウェアによって分析する。一元配置分散分析（ダネットの多重比較検定）を統計分析に使用する。

【0924】

MDCK細胞を異なる濃度の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩で処理する。

【0925】

生物学の実施例9：細胞毒性およびhERGスクリーニング

細胞毒性：20000個のHePG2細胞およびAML-12細胞を96ウェルプレート（Viewplate PerkinElmer）に播種する。式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩の用量応答を、培地中一定の1%DMSOを保ちながら、10 nM～300 μMの範囲で、HPD300デジタルディスペンサーを使用して行う。細胞を37℃で4時間刺激し、上清を使用して壊死の手段としてLDH放出（Cytotox-one、Promega）を行う一方で、細胞を溶解させてATPレベルを検出し、細胞生存率（Celltiter-glo、Promega）を製造業者の指示に従って決定する。

【0926】

hERGカリウムチャネルおよび高親和性赤色蛍光hERGチャネルリガンド（トレーサー）で安定的にトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巢細胞由来の膜調製物を含むPredictor hERGアッセイキット（Invitrogen）を、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩のhERGチャネル親和性結合の決定に使用する。hERGチャネルタンパク質に結合する化合物（競合物）を、トレーサーを置き換えるそれらの能力によって特定し、それにより、より低い蛍光偏光がもたらされる。各ウェル中のDMSOの最終濃度を1%で維持する。アッセイを製造業者のプロトコル（Invitrogen）に従って行う。

【0927】

生物学の実施例10：C57BL／6JおよびKK-Ayマウスにおける抗糖尿病効果

グルコース負荷試験を雄 C57BL/6J および KK-Ay マウスに行い、グルコースレベルおよびインスリンレベルに対する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定する。

【0928】

6~7週齢の雄 C57BL/6J および KK-Ay マウスを、例えば、それぞれ、Charles River Laboratories France および CLEA Japan から入手する。マウスに、8週齢以降、通常の固形飼料 (CD-Harlan 2018)、高脂肪食 (HFD-Harlan 06414) を与える。式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を、 180mg kg^{-1} 食餌で HFD と混合する。マウスの 1 日食餌摂取量に基づいて、これは、約 15mg kg^{-1} 体重の 1 日量になる。マウスを 4 時間絶食させた後に、血液および組織を RNA 単離、脂質測定、および組織学のために採取する。酸素消費量を、Oxymax 装置 (Columbus Instruments) を用いて測定する。組織学的分析および透過電子顕微鏡検査を行う。

10

【0929】

経口グルコース負荷試験を一晩絶食させた動物に行う。グルコースを 2g/kg の用量で経管栄養法によって投与する。腹腔内インスリン負荷試験を 4 時間絶食した動物に行う。インスリンを 0.75U/kg 体重の用量で注射する。グルコースを、Maxi Kit Glucometer 4 (Bayer Diagnostic) または Glucose RTU (bioMerieux Inc.) を用いて定量化し、血漿インスリン濃度を ELISA (Cristal Chem Inc.) によって測定する。統計的差異を、ANOVA または スチューデント t 検定のいずれかによって決定する。

20

【0930】

生物学の実施例 11: LepR 変異を有する db/db マウスにおける抗糖尿病および肥満効果

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の抗糖尿病効果の研究を、遺伝性肥満 Leprddb/J (db/db) マウスに行う。

【0931】

動物を、FELASA プロトコルに準拠して、温度および湿度を制御した環境下で飼育および収容する。3 週齢以降、マウスに高脂肪食 (HFD) (Harlan 06414) を与える。大半の薬理学的研究を、糖尿病性 8 週齢 db/db および野生型 (wt) 参照で開始する。

30

【0932】

亜慢性介入

db/db マウスを、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩で 1 日 1 回、暗期開始 (午後 6 時) 前の午後 5 時から 6 時まで 14 日間にわたって処理する。血液試料を、初回投与前にマウスを 4 時間絶食させた後および最終投与の 18 ± 2 時間後に収集する。各血液試料のグルコース濃度を決定する。

【0933】

急性介入グルコース

初期血液試料を、明期開始 (午前 6 時) 後の午前 6 時から 8 時まで無作為に給餌させた db/db マウスから収集し、その後、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与し、食餌アクセスを制限し、第 2 の血液試料を処理の 4 時間後に収集する。その後、マウスに経口グルコース負荷試験 (OGTT 1: 1g グルコース/ kg 体重) を受けさせ、血中グルコース濃度を各グルコース負荷の 0.5、1、2、3、および 4 時間後に測定する。

40

【0934】

正常血糖-高インスリン血症クランプアッセイ

db/db マウスは、ケタミン/キシラジン麻酔下で永久頸静脈カテーテルを受ける。6~7 日間にわたって、後の (午前 6 時以降の) 食餌アクセスを制限する。意識のあるマウスを特大ラット拘束具内に入れ、加温パッドで加温する。その後、カテーテル末端を C

50

MA402-ポンプ (Axel Semrau, Sprockhoevel, Germany) 内のシリンジに接続する。プライムド連続 $[3-^3\text{H}]$ グルコース注入 (1.85 kBq/分) の110分後、血液試料を収集して、血漿インスリン、グルコース、および $[3-^3\text{H}]$ グルコース濃度を決定し、基礎内因性グルコース出現率を計算する。その後、マウスに、経管栄養法により、ビヒクルまたは式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を投与する。

【0935】

その後、グルコース-1クランプを、血漿インスリン濃度の中程度の純増加を引き起こすインスリン ($36 \text{ pmol/kg} \cdot \text{min}^{-1}$; Humulin R, Lilly, USA) を含む $[3-^3\text{H}]$ グルコース注入 (3.7 kBq/分) で開始する。血中グルコース濃度を10分毎に測定し、20%グルコース注入 (GIR) 速度を調整することによって目標血糖を確立する。120分時点で、2-デオキシ-D- $[1-^{14}\text{C}]$ グルコース (370 kBq) を静脈内投与する。血液試料を、30、60、90、100、110、120、122、125、130、および140分時点で収集する。その後、マウスを殺する (すなわち、静脈内ケタミン/キシラジン過剰摂取により)。腓腹筋および副睾丸脂肪組織を収集し、液体窒素中で直ちに急速凍結させ、 -80°C で保管する。2- $[^{14}\text{C}]$ デオキシグルコース-6-リン酸を組織から抽出し、グルコース取り込み速度 (Rg) を計算する。

【0936】

$[^3\text{H}_2\text{O}]$ 蒸発後に脱プロトン化血漿中のプラズマ $[^3\text{H}]$ -および $[^{14}\text{C}]$ -放射活性を決定する。基本条件下および60~90分と90~120分とのグルコースクランプ間のグルコースフラックスを以下のように推定する：全身グルコース消失率 (RD) = $[3-^3\text{H}] \text{ GIR (dpm/分)} / \text{血漿 } [3-^3\text{H}] \text{ グルコース特異的活性 (dpm/分} \times \text{mol)}$ ；基礎内因性 $\text{Ra} = [3-^3\text{H}] \text{ GIR (dpm/分)} / \text{血漿 } [3-^3\text{H}] \text{ グルコース特異的活性 (dpm/分} \times \text{mol)}$ ；グルコースクランプ内因性 $\text{Ra} = \text{GIR} - \text{RD}$ 。Ultima-Goldシンチレーションカクテル、放射性同位体、およびTri-Carb 2910TRを、Perkin Elmer (Germany) から入手する。

【0937】

血液、血漿、尿からのアッセイ

血液試料を外側尾静脈から収集する。血中グルコースを血糖値計 (Contour, Bayer Vital, Germany) で測定し、尿および血漿グルコースを比色グルコースLabAssay (Wako, Germany) で測定し、HbA1cをA1cNow+ (Bayer Vital) またはClover Analyzer (Inopia, South Korea) で測定する。

【0938】

疾患発症および生存の分析

疾患発症は、徐々に減少する前の個体のピーク体重の最終日として定義される。疾患の段階を以下のように定義する：疾患の初期段階を、ピーク体重からピーク体重の10%の減少までの期間として定義する。疾患の後期段階を、ピーク体重の10%の減少から疾患の末期段階までの期間として定義する。疾患の末期段階を、動物を横向きに置いたときに3回の連続試験で30秒以内に正しい位置に戻ることができなくなった日として定義する。動物を病気の末期段階で安楽死させる。

【0939】

身体組成測定

体重を少なくとも13週間にわたって毎週評価する。褐色脂肪組織 (BAT) および性腺白色脂肪組織 (WAT) を解剖し、指定した月齢で秤量する。WATおよびBMDの総除脂肪量 (骨ミネラル濃度) %を、DEXA (PIXImus DEXA, GE) によって決定する。

【0940】

間接熱量測定、食餌摂取量、および活動

動物を最初に秤量し、試験ケージに順応させる。酸素産生量 (VO_2) および二酸化炭素産生量 (VCO_2) を、Oxymax Comprehensive Laboratory Animal Monitoring System (CLAMS) (Columbus Instruments) を使用して20分毎に測定し、体重に対して正規化した1時間あたりの平均 VO_2 ($mL/時間/kg$) として報告する。CLAMSマシンを使用して、赤外線ビーム遮断による活動カウントおよび食餌摂取量を同時に測定する。より具体的には、食餌摂取量を、実験開始時の開始重量から実験終了時の粉末食餌ペレットの重量を差し引くことによって測定する。この実験を補完し、かつ摂食挙動に影響を与え得る新たな環境を制御するために、我々はより「手動」の実験も行い、この実験では、設定重量の食餌ペレットを、マウスを収容する清潔なホームケージに毎日同じ時間に入れる。翌日、残りのペレットの重量を記録し、開始重量から差し引く。この実験を14日間続けて行う。各マウスの体重も毎日記録する。各遺伝子型の結果は、CLAMSから取得したものと同様である。

10

【0941】

統計分析。

0.9超の $1-\beta$ を統計的に強力であるとみなして、我々は、予備研究から適切な群数を先験的に推定する。一元配置または二元配置分散分析 (ボンフェローニ事後検定) または t 検定を行う。

【0942】

生物学的実施例12: マウスにおける非アルコール性脂肪肝臓疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に対する影響

20

高脂肪・高ショ糖食を与えた雄C57BL/6Jにおける非アルコール性脂肪肝臓疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に対する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。

【0943】

雄C57BL/6Jマウス (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA) を $21\sim 23^\circ C$ で14時間明/10時間暗サイクルで収容し、前実験期間を通して水を自由に摂取させる。6週齢以降、マウスに、 $kcal$ の44.6%が脂肪由来 (そのうち、61%飽和脂肪酸) であり、 $kcal$ の40.6%が炭水化物由来 (主にショ糖 $340g/kg$ 食餌) である「西洋」HF-HSD (TD, 08811、45% $kcal$ 脂肪食、Harlan Laboratories Inc., Madison, Wisconsin, USA)、または対照として通常の固形飼料食 (NCD) (V1534-000 ssniff R/M-H, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Germany) を与える。その後、動物を式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または対照で4、12、または20週間にわたって処理し (全ての時点で1群あたり $n=8$)、その後、動物を殺する。

30

【0944】

体重および食餌摂取量を毎週同じ日に監視する。ペントバルビタールナトリウムによる鎮静 (腹腔内注射、 $50mg/kg$ 体重) 後、総脂肪量を二重エネルギーX線吸収測定法 (DEXA) (PIXImus密度計、Lunar Corp., Madison, Wisconsin, USA) によって分析する。腹腔内グルコース負荷試験 (IPGTT) を6時間絶食したマウスに行う。尾静脈グルコースレベルを、グルコース投与の直前 (0分時点)、ならびにグルコース投与の15、30、60、90、および150分後にBayer Contour血糖計を用いて測定する ($1g$ グルコース/ kg 体重)。インスリン抵抗性を、インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル (HOMA-IR) インデックスを使用して計算す: (空腹時インスリン (ng/mL) $\times$ 空腹時グルコース (mg/dL)) / 405。

40

【0945】

殺

6時間の絶食期間後に、マウスをペントバルビタールナトリウム (腹腔内注射、 $50m$

50

g / k g 体重)で麻酔し、心臓穿刺による血液試料採取によって 殺する。血漿を、ヘパリン化シリジ中に収集した血液の遠心分離 (4℃で5分間にわたって6000rpm)によって得る。組織を、液体窒素中に急速凍結させるか、またはさらなる生化学的および分子的分析まで血漿と一緒に-80℃で保管するか、または組織学的分析のために保存されるかのいずれかである。

【0946】

組織学的分析

通例的に、肝臓試料を緩衝ホルマリン (4%) で固定し、パラフィンに包埋する。4mm厚の連続切片をH&Eおよびピクロシリウスレッドで染色して、線維症を評価する。凍結させた肝臓切片をオイルレッドOで染色して、脂質蓄積を評価する。全ての肝生検を、食餌条件または外科的介入を知らされていない専門の肝臓病理医が分析する。脂肪症、活動、および線維症を、NASH-Clinical Research Network基準に従って半定量的にスコア化する。脂肪症の量 (脂肪滴を含む肝細胞のパーセンテージ) を、0 (5%未満)、1 (5~33%)、2 (33超~66%)、および3 (66%超) にスコア化する。肝細胞バラーニングを、0 (なし)、1 (少数)、または2 (多くの細胞/顕著なバラーニング) に分類する。小葉炎症病巣を、0 (病巣なし)、1 (200倍視野あたり2未満の病巣)、2 (200倍視野あたり2~4の病巣)、および3 (200倍視野あたり4超の病巣) にスコア化する。線維症を、ステージF0 (線維症なし)、ステージF1a (軽度、ゾーン3、類洞周囲線維症)、ステージF1b (中程度、ゾーン3、類洞周囲線維症)、ステージF1c (門脈/門脈周囲線維症)、ステージF2 (類洞周囲および門脈/門脈周囲線維症)、ステージF3 (架橋線維症)、およびステージF4 (肝硬変) にスコア化する。NASHの診断は、認められている組織学的基準に基づく。疾患の重症度を、脂肪症、肝細胞バラーニング、および小葉炎症の重み付けされていない合計スコアとしてNAS (NAFLD活動スコア) を使用して評価する。線維症のパーセンテージを、視覚的制御下で線維症検出の閾値を調整した後にAperiioシステムを使用してデジタル化したシリウスレッド染色切片から形態計測によって定量化する。結果をコラーゲン比例面積として表す。

【0947】

生物学の実施例13: メチオニンおよびコリン欠乏マウスにおける非アルコール性脂肪肝臓疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に対する影響

メチオニンおよびコリン欠乏食を与えた雄野生型マウスにおける非アルコール性脂肪肝臓疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に対する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。

【0948】

12時間明/暗サイクルで収容し、かつ食餌および水を自由に摂取させた野生型マウスを使用する。1時点あたり少なくとも5匹の動物を分析する。全ての実験を少なくとも3回繰り返す。食餌療法の場合、体重25gの8~12週齢の雄マウスに、メチオニンおよびコリン欠乏食 (NASHを誘発するMCD) または固形飼料食 (対照として) のいずれかを与える。高脂肪・高ショ糖食を与えたマウスについて上の実施例55に記載のNAFLDおよびNASHの動物実験および評価。

【0949】

生物学の実施例14: 高コレステロールを与えたLDL-Rノックアウトマウスにおけるアテローム性動脈硬化化症に対する影響

高コレステロールを与えたLDL-Rノックアウトマウスにおけるアテローム性動脈硬化化症に対する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。

【0950】

LDL-Rノックアウト (KO) マウスをC57BL/6J系統と10世代戻し交配させ、コンジェニックC57BL/6J動物を得る。使用する対照は全ての実験において同腹子である。動物を、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または対照で

10

20

30

40

50

処理する。マウスをアテローム発生食 (TD94059、Harlan) 開始の12週間後に 殺し、その後、心臓および大動脈にPBSを灌流させ、その後、固定する (Shandon Formal Fixx、Thermo Scientific)。アテローム性動脈硬化症を大動脈起始部のオイルレッドO染色によって評価し、MetaMorphソフトウェアを用いて定量化する。生化学パラメータを、COBAS C111 (Roche) の適切なキットを用いて測定する。インビボリポ多糖 (LPS) 研究の場合、マウスに100mgのLPSを腹腔内注射し、血液を尾静脈から採取する。TNF α レベルを、Mouse TNF α ELISA Ready-SET-Go! (eBioscience) アッセイを用いて定量化する。血球数を、Advia 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics) を用いて決定する。

10

【0951】

スチューデントt検定を使用して、統計的有意性を計算する。多重検定 (すなわち、3つ以上の群の比較) の場合、この検定の前にANOVA検定を行う。P<0.05を統計的に有意であるとみなす。結果は平均±標準誤差を表す。

【0952】

生物学の実施例15: Sco2^{KO/KI}マウスにおける遺伝性ミトコンドリア病に対する影響

Sco2^{KO/KI}マウスにおける遺伝性ミトコンドリア病に対する式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。

【0953】

20

抗COI、抗COX5a、抗Ndufa9、抗SDH-HA、および抗Core2はInvitrogen製のものであり、抗GAPDHはMillipore製のものであり、抗FoxO1および抗アセチル化FoxO1は、それぞれ、Cell Signaling製およびSanta Cruz製のものである。抗マウス二次抗体はAmersham製のものである。化学物質はSigma製のものである。オリゴヌクレオチドはPRIMM (Italy) 製のものである。

【0954】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を水中に溶解し、50mg/Kg/日の適切な濃度で標準の粉末食 (Mucedola, Italy) に添加する。式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはビヒクルを含むペレットを手で再構成し、必要になるまで-20℃で凍結保存する。給餌を3日毎に変更し、必要な量のみ毎回復凍し、1ヶ月間にわたって自由に投与する。Sco2^{KO/KI}マウスを、12時間の明/暗サイクルで水および食餌を自由に摂取することができる温度および湿度を制御した動物管理施設内で維持する。動物を頸椎脱臼によって 殺する。

30

【0955】

形態学的分析

組織化学的分析の場合、組織を液体窒素予冷イソペンタン中で凍結させる。8mm厚の一連の切片をCOXおよびSDHのために染色する。

【0956】

MRC複合体の生化学的分析

40

液体窒素中に保管した大腿四頭筋試料を10mMリン酸緩衝液 (pH7.4) 中でホモジナイズし、cI、cII、cIII、およびcIV、ならびにCSの分光測光活性を前述のように測定する。全てのパネルにおいて、視覚化を明確にするために、cIIの活性に10を乗じていることに留意されたい。

【0957】

NAD⁺の決定

NAD⁺を、それぞれ、酸性抽出法およびアルカリ性抽出法を使用して抽出する。組織NAD⁺を、前述のように質量分析を用いて分析する。

【0958】

生物学の実施例16: Deletorマウスにおける遺伝性ミトコンドリア病に対する影響

50

Deletorマウスにおける遺伝性ミトコンドリア病に対する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。

【0959】

DeletorマウスモデルをC57BL/6コンジェニックバックグラウンドで生成し、以前に特徴付けられており (Tyynismaa et al, 2005)、WTマウスは同じコンジェニックマウス系統C57BL/6J由来の同腹仔である。DeletorおよびWT雄マウスに、固形飼料食 (CD)、または適切な濃度でCDと混合した式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩のいずれかを投与する。食餌ペレットを、実施例58でSco2^{KO}/K^Iマウスについて記載されているように式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を粉末食餌中に混合することによって手動で調製し、-20℃で保管する。マウスを、12時間の暗/明サイクルの標準の動物施設内で収容する。マウスに食餌および水を自由に摂取させる。兆候発症前群は、12匹のDeletorマウスおよび12匹のWTマウスからなり、兆候発症後群は、24匹のDeletorマウスおよび24匹のWTマウスからなり、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはCD食のいずれかを投与する。介入中、マウスを、体重、食餌消費量、および身体的持久力について定期的に監視する。マウスの運動能力を、食餌開始時および食餌終了時にトレッドミル運動テスト (Exer-6M Treadmill, Columbus Instruments) によって2回測定する。運動試験プロトコルは、2分毎に2m/秒増加させる7m/秒の初期走行速度からなり、動物が走ることができなくなるか、または刺激部位でベルトから繰り返し落ちるまで続ける。

【0960】

酸素消費量および二酸化炭素生成量、ならびに自発的な動きおよび摂食活動を、Oxy max Lab Animal Monitoring System (CLAMS, Columbus Instruments, OH, USA) によって記録する。マウスをCLAMSチャンバー内の個々のケージに3日間維持し、最初日の昼夜は非記録調整期間であり、その後、熱中性 (+30℃) で24時間記録する。O₂消費量およびCO₂生成量の結果を使用して呼吸交換率を計算し、1日の明期 (非活動) および暗期 (活動) とは別に分析する。

【0961】

形態学的分析

組織切片を、大腿四頭筋、肝臓、およびBATから調製する。試料をOCT化合物包埋培地 (Tissue-Tek) に包埋し、液体窒素中の2-メチルブタンで急速凍結させる。大腿四頭筋由来の凍結切片 (12 μm) をin situ組織化学的COXおよびコハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH) 活性について同時に分析する。COX陰性およびCOX陰性プラスSDH陽性および正常線維である大腿四頭筋切片からの活動を計算する。各マウス試料からおよそ2000本の繊維を計数する。酸化繊維および非酸化繊維の両方の大腿四頭筋からのCOX組織化学的活性の強度を、Image Jソフトウェアを用いて測定する。肝臓およびBAT由来の凍結切片 (8 μm) をオイルレッドOで染色する。プラスチック包埋の場合、大腿四頭筋、肝臓、およびBAT試料を2.5%グルタルアルデヒドで固定し、1%四酸化オスミウムで処理し、エタノールで脱水し、エポキシ樹脂に包埋する。半薄 (1 μm) 切片をメチルブルー (0.5 w/v%) およびホウ酸 (1 w/v%) で染色する。微細構造分析の興味深い領域を光学顕微鏡用切片の検査によって選択する。透過電子顕微鏡検査の場合、極薄 (60~90 nm) 切片をグリッド上で切断し、酢酸ウラニルおよびクエン酸鉛で染色し、透過電子顕微鏡で観察する。BATおよび筋肉の両方のクリステ含有量を、クリステに対して垂直に配置された1 μmの「ミトコンドリア内測定スティック」を利用して、電子顕微鏡写真から決定する。骨格筋試料もクエン酸シンターゼ活性について分析する。

【0962】

生物学の実施例17：腎臓疾患に対する影響

C57BL/6J WTマウスにおける腎臓疾患に対する式 (I) の化合物またはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。(Wei, Q., et al., "Mouse model of ischemic acute kidney injury: technical notes and tricks" American Journal of Physiology-Renal Physiology, 303 (11), F1487-F1494)

【0963】

C57BL/6J WTマウスをCharles-Riverから購入する。特定病原体を含まない施設内で12/12時間の明/暗サイクルで20~22℃の周囲温度および50±5%の相対湿度で収容している間、全てのマウスに標準の市販の食餌を与える。実験マウスは8週齢であり、4つの群：(1)対照(n=5)、(2)シスプラチン(20 mg/kg、Sigma Chemical, St Louis, MO、n=5)、(3)式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩およびシスプラチン(n=5)、および(4)式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩のみ(40 mg/kg、n=5)に分ける。腎毒性に対するシスプラチン治療の用量および時間を公開されている方法に従って選択する。式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を1日1回、4日間にわたって経口投与する。式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の最初の投与の12時間後にシスプラチンを1回注射する。マウスをシスプラチンの単回注射の72時間後に殺する。

【0964】

腎機能マーカーおよび炎症誘発性サイトカインのアッセイ

腎機能分析のために、血清を単離し、使用するまで-80℃で保管する。血清クレアチニンおよびBUNレベルを、アッセイキットを製造業者の指示(BioVision, Milpitas, CA)に従って使用して測定する。さらに、血清由来の炎症誘発性サイトカインTNF-α、IL-1b、およびIL-6、または腎臓組織由来のホモジネートを、ELISA(Quantikine Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN)を製造業者の指示に従って用いて定量化する。サイトカインを測定するために、腎臓組織を、0.05%Tween-20を含むリン酸緩衝生理食塩水中でホモジナイズする。300mgの総タンパク質を含むアリコートを使用する。代謝ケージを使用して尿を収集して、尿中サイトカインレベルを分析する。各群の試料サイズは5である。

【0965】

腎臓疾患に対する影響の代替研究

あるいは、C57BL/6J WTマウスを番号付けし、実験開始前に5~7日間順応させる。(Wei, Q., et al., "Mouse model of ischemic acute kidney injury: technical notes and tricks" American Journal of Physiology-Renal Physiology, 303 (11), F1487-F1494)。マウスをマウスの体重に基づいて異なる処理群に無作為化する。異なる群をHarlan食餌2916で維持する。その後、両側虚血性腎臓損傷前に、マウスをそれぞれの食餌で10日間維持する。体重測定を、無作為化時に1回、7日目に1回行う。食餌消費量を7日目に1回評価する。血液を、軽度のイソフルラン麻酔下で後眼窩穿刺によって収集し、9日目の基礎血中尿素窒素レベル(BUN)の分析に使用する。

【0966】

マウスをケタミン(80 mg/kg、腹腔内)および/またはキシラジン(10 mg/kg、腹腔内)で麻酔し、背臥位で手術台に置く。両方の腎臓を側腹切開により露出させ、腎莖を、血管クランプを使用して25分間閉塞する。その後、クランプを取り外し、手術部位を縫合する。脱水症を予防するために、創傷を閉じた後に1mLの生理食塩水を腹腔内投与する。偽手術群を、閉塞クランプを適用しないことを除いて、同様の外科的処置に供する。動物を麻酔から回復するまで監視し、ホームケージに戻す。動物を、一般的な臨床兆候および症状ならびに死亡について毎日観察する。

【0967】

終了の1日前に、動物を代謝ケージ内に12時間にわたって個別に収容し、尿を収集して、尿素、クレアチニン、ナトリウム、およびカリウムを推定する。

【0968】

12、14、および16日目に、血液も、軽度のイソフルレン麻酔下で後眼窩穿刺によって収集し、血漿を、血中尿素窒素レベル（BUN）および血清クレアチニンの分析に使用する。その後、動物をCO₂吸入によって安楽死させ、臓器を収集する。一方の腎臓を10%中性緩衝ホルマリンで固定し、他方を急速凍結させ、-80℃で保管し、脂質過酸化、GSH、KIM1、MPO、NGAL、およびSODレベルの推定に使用する。

【0969】

組織学的分析および好中球計数

マウス腎臓を4%ホルムアルデヒドで固定し、パラフィンワックスに包埋する。5 mm 厚の切片をキシレンで脱パラフィン処理し、段階的濃度のエタノールで再水和する。H & E およびPAS染色を、標準のプロトコルを使用して行う。画像を、光学顕微鏡（IX71、Olympus、Tokyo、Japan）およびDPアナライザーソフトウェア（DP70-B SW、Tokyo、Japan）を使用して収集し、分析する。PAS染色腎臓切片における尿細管損傷を光学顕微鏡で検査し、皮質尿細管壊死のパーセンテージに基づいてスコア化する：0 = 正常、1 = 1 ~ 10、2 = 11 ~ 25、3 = 26 ~ 45、4 = 46 ~ 75、および5 = 76 ~ 100%。スライドを盲目法でスコア化し、結果は10の代表的な視野／群の平均±標準偏差である。近位尿細管刷子縁の喪失および円柱形成を呈する尿細管壊死の重症度基準を使用して、試料を分類する。各群の試料サイズは10である。好中球浸潤を、高倍率視野（400倍）あたりの好中球数を計数することにより、腎病理学者がPAS染色組織で定量的に評価する。各スライドの髓質外層の外帯で少なくとも10の視野を計数する。

【0970】

全ての値を平均±標準偏差として表す。一元配置分散分析を使用して全てのアッセイの結果の統計的有意性を計算し、0.05未満のP値を統計的に有意であるとみなす。

【0971】

生物学的実施例18：虚血／再灌流誘発性急性腎臓損傷に対する影響

CD-1（ICR）マウスにおける虚血／再灌流誘発性I/R誘発性）急性腎臓損傷に対する式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。

【0972】

CD-1（ICR）マウスをCharles River Laboratory（Wilmington, MA）から購入する。マウスを、12／12時間の明／暗サイクルで温度および湿度を制御した環境内に収容し、標準のげっ歯類固形飼料（TekLad、Madison, WI）および水道水を自由に摂取させる。

【0973】

マウスを正中後方切開に供し、両方の腎莖を微細動脈瘤クランプ（00396-01、Fine Science Tools、Foster City, CA）で45分間クランプする。クランプを取り外した後、腎臓を血流の回復について検査する。動物を回復させ、再灌流の48時間後に殺する。マウスを、100mg/kgの式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩で1日1回、経口経管栄養法によって処理する。CD-1マウスを、4つの群：（1）偽損傷を有する若齢マウス（n=4）（6～7週齢）、（2）I/R損傷を有する若齢マウス（n=8）、（3）偽損傷を有する成体マウス（n=4）（20～24週齢）、（4）I/R損傷を有する成体マウス（n=11）に分ける。追加の27匹の成体マウス（20～24週齢）を、2つの群：式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与した13匹のマウスおよび対照としてビヒクルを投与した14匹のマウスに無作為化する。

【0974】

血清クレアチニンレベルを、QuantiChrom Creatinine Assay Kit (DICT-500、BioAssay Systems、Hayward, CA) を使用して測定する。BUN測定値を、Infinity Urea (Nitrogen) Liquid Stable Reagent (TR12421、ThermoTrace、Victoria, AU) を使用して記録する。

【0975】

腎臓組織の評価

腎臓を4%パラホルムアルデヒドで固定し、パラフィンに包埋し、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色する(4mm厚)。尿細管損傷を、壊死、拡張、または細胞腫脹を有する尿細管のパーセンテージに基づいて、0~4のスケール(0が5%未満であり、1が5~25%であり、2が25~50%であり、3が50~75%であり、4が75%超であり)でスコア化する。皮質および髄質外層における全ての高倍率視野(400倍)を、病理医が盲検法で評価する。

10

【0976】

全ての値を平均±標準誤差として表す。統計分析を、GraphPad Prism 4.00 (San Diego, CA) を使用して、2つのデータセットの場合には対応のないスチューデントt検定を用いて行い、複数の群の場合にはボンフェローニ事後検定による分散分析を用いて行う。 $P < 0.05$ を有意であるとみなした。

【0977】

生物学的実施例19：シスプラチン誘発性急性腎臓損傷に対する影響

20

C57BL6マウスにおけるシスプラチン誘発性急性腎臓損傷に対する式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。

【0978】

C57BL6マウスをCharles River Laboratory (Wilmington, MA) から購入する。マウスを、12/12時間の明/暗サイクルで温度および湿度を制御した環境内に収容し、標準のげっ歯類固形飼料(TekLad、Madison, WI) および水道水を自由に摂取させる。

【0979】

マウスを正中後方切開に供し、両方の腎莖を微細動脈瘤クランプ(00396-01、Fine Science Tools、Foster City, CA) で45分間クランプする。シスプラチンを20mg/kg体重で腹腔内注射した。動物を回復させ、シスプラチン注射の48、72、および96時間後に動物が殺される。マウスを、100mg/kgの式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩で1日1回、経口経管栄養法によって処理する。C57BL6マウスを、4つの群：(1)偽損傷を有する若齢マウス($n=4$) (6~7週齢)、(2)シスプラチン損傷を有する若齢マウス($n=8$)、(3)偽損傷を有する成体マウス($n=4$) (20~24週齢)、(4)シスプラチン損傷を有する成体マウス($n=11$)に分ける。追加の27匹の成体マウス(20~24週齢)を、2つの群：式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与した13匹のマウスおよび対照としてビヒクルを投与した14匹のマウスに無作為化する。

30

【0980】

血清クレアチニンレベルを、QuantiChrom Creatinine Assay Kit (DICT-500、BioAssay Systems、Hayward, CA) を使用して測定する。BUN測定値を、Infinity Urea (Nitrogen) Liquid Stable Reagent (TR12421、ThermoTrace、Victoria, AU) を使用して記録する。

40

【0981】

腎臓組織の評価

腎臓を4%パラホルムアルデヒドで固定し、パラフィンに包埋し、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色する(4mm厚)。尿細管損傷を、壊死、拡張、または細胞腫脹を有する尿細管のパーセンテージに基づいて、0~4のスケール(0が5%未満であり、1が5

50

～25%であり、2が25～50%であり、3が50～75%であり、4が75%超であり)でスコア化する。皮質および髄質外層における全ての高倍率視野(400倍)を、病理医が盲検法で評価する。

【0982】

全ての値を平均±標準誤差として表す。統計分析を、GraphPad Prism 4.00 (San Diego, CA)を使用して、2つのデータセットの場合には対応のないスチューデントt検定を用いて行い、複数の群の場合にはボンフェローニ事後検定による分散分析を用いて行う。P<0.05を有意であるとみなした。

【0983】

生物学的実施例20：敗血症誘発性急性腎臓損傷に対する影響

10

C57BL6マウス(12～15週齢)における敗血症誘発性急性腎臓損傷に対する式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の影響を決定するための研究を行う。

【0984】

C57BL6マウスをCharles River Laboratory (Wilmington, MA)から購入する。マウスを、12/12時間の明/暗サイクルで温度および湿度を制御した環境内に収容し、標準のげっ歯類固形飼料(Teklad, Madison, WI)および水道水を自由に摂取させる。敗血症を盲腸結紮穿刺(CLP)によって誘発する。CLPの手順は以下の通りである。下腹部を剃毛し、70%エタノールで洗浄し、1cm開腹術を行い、それにより、盲腸を特定して外面化する。盲腸を回盲弁から先端まで測定し、約50%マークで結紮し、21ゲージ針で1回穿刺(貫通)し、搾出後に腹部に戻して糞便を押し出させる。その後、腹壁を、連続Silk 4-0を使用して平面に閉じる。対照動物は、同じ開腹術、盲腸の特定および外面化を受けるが、結紮または穿孔は受けない。その後、動物に1mLの生理食塩水およびブプレノルフィンを首筋に皮下投与し、監視下で、熱ブランケット上で回復させる。動物を、アンピシリンスルバクタム(250mg/kgで1日2回、腹腔内で3日間)および鎮痛薬(ブプレノルフィン、0.05mg/kgで3日間)で処理する。

20

【0985】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、2つの異なる時点：A. CLP時点(初期段階)およびB. IP注射によるCLPの24時間後に投与する。

【0986】

血液および腎臓組織を 殺時に収集し、主要エンドポイントおよび副次的エンドポイントを測定する。

30

【0987】

主要エンドポイント(48時間時点)：血清クレアチニン。副次的エンドポイント(48時間時点)には、マクロファージ表現型マーカー(IF染色)、血漿NGAL、血漿および腎臓炎症マーカー(IL-6、IL-18、TNF)、および腎臓損傷マーカー(KIM-1、NGAL、TIMP2、およびIGFBP7)が含まれる。追加のエンドポイントには、細胞死(IF：アネキシンVおよびヨウ化プロピジウム；カスパーゼ3/7)、オートファジー、生合成(PGC-1 α 、ミトコンドリアDNA)、OXPHOS(複合体I、II、IV活性)、Sirt1およびSirt3発現、AMPK(合計、P-AMPK、P-ACC、およびHIF-1 α)が含まれる。

40

【0988】

組織学的分析

マウス腎臓を4%ホルムアルデヒドで固定し、パラフィンワックスに包埋する。5mm厚の切片をキシレンで脱パラフィン処理し、段階的濃度のエタノールで再水和する。H&EおよびPAS染色を、標準のプロトコルを使用して行う。画像を、光学顕微鏡(IX71、Olympus, Tokyo, Japan)およびDPアナライザーソフトウェア(DP70-B SW, Tokyo, Japan)を使用して収集し、分析する。PAS染色腎臓切片における尿細管損傷を光学顕微鏡で検査し、皮質尿細管壊死のパーセンテージに基づいてスコア化する：0=正常、1=1～10、2=11～25、3=26～45、4

50

= 46 ~ 75、および 5 = 76 ~ 100%。スライドを盲目法でスコア化し、結果は 10 の代表的な視野／群の平均 ± 標準偏差である。近位尿管刷子縁の喪失および円柱形成を呈する尿管壊死の重症度基準を使用して、試料を分類する。各群の試料サイズは以下の通りである（第 2、4 ~ 9 群の場合は 1 群あたり n = 6、第 1 群の場合は n = 3、合計 45）。尿管損傷スコアを使用して、腎臓損傷に対する保護が評価されるであろう。

【0989】

生物学の実施例 21：FoxO1 リン酸化レベルに対する影響

AML-12 細胞を、異なる濃度の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩で 24 時間処理する。その後、細胞をプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含む溶解緩衝液 (50mM Tris、150mM KCl、1mM EDTA、1% NP40) 中に溶解させ、SDS-PAGE／ウエスタンブロットによって分析する。ブロッキングおよび抗体インキュベーションを 5% 乳中で行った。存在する各タンパク質をその特異的抗体で検出する。チューブリン抗体を Sigma Inc から入手し、FoxO1 および phospho-FoxO1 (Ser256) 抗体を Cell Signaling から入手した。抗体検出反応を、X 線フィルムを使用した化学発光の増強 (Advantax, CA, USA) によって現像する。

【0990】

別途定義されない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書では、別途文脈が明確に指示しない限り、単数形は複数形も含み得る。本明細書に記載の方法および材料と同様または同等の方法および材料が本開示の試験の実施に使用され得るが、好適な方法および材料が以下に記載される。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照により本明細書に明確に組み込まれる。本明細書で引用される参考文献は、特許請求される本開示の先行技術であるとは認められない。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が優先される。加えて、材料、方法、および実施例は、例証にすぎず、限定することを意図するものではない。

【0991】

等価物

当業者であれば、本明細書に記載の特定の実施形態および方法の多くの等価物を認識するか、または日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。かかる等価物は、本開示の範囲に包含されるよう意図されている。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	213/84 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	409/04 (2006.01)	C 0 7 D	213/84	Z
A 6 1 K	31/4412(2006.01)	C 0 7 D	409/04	
A 6 1 K	31/4418(2006.01)	A 6 1 K	31/4412	
A 6 1 K	31/4436(2006.01)	A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4436	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
		A 6 1 K	31/5377	

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 ロベルト ペッリッチャリ

イタリア国, 0 6 1 2 1 ペルージャ, コルソ バンヌッチ, 4 7, チ/オ ティエエッセ ファルマ
ソチエタ レスポンサビリタ リミタータ

(72)発明者 パリデ リスチヨ

イタリア国, 0 6 1 2 1 ペルージャ, コルソ バンヌッチ, 4 7, チ/オ ティエエッセ ファルマ
ソチエタ レスポンサビリタ リミタータ

(72)発明者 ニコラ ジャッケ

イタリア国, 0 6 1 2 1 ペルージャ, コルソ バンヌッチ, 4 7, チ/オ ティエエッセ ファルマ
ソチエタ レスポンサビリタ リミタータ

(72)発明者 フランチェスカ デ フランコ

イタリア国, 0 6 1 2 1 ペルージャ, コルソ バンヌッチ, 4 7, チ/オ ティエエッセ ファルマ
ソチエタ レスポンサビリタ リミタータ

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 2 9 3 8 9 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 5 / 1 3 8 3 2 6 (W O, A 1)

中国特許出願公開第 1 0 3 8 6 4 6 9 9 (C N, A)

特開 2 0 0 4 - 2 5 0 4 0 0 (J P, A)

米国特許第 0 2 5 3 0 5 7 0 (U S, A)

国際公開第 2 0 1 1 / 0 0 6 1 5 8 (W O, A 2)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 2 5 9 8 3 (W O, A 1)

J. Med. Chem., 2018年01月18日, Vol.61, pp.745-759

RN 951908-78-4, file REGISTRY (STN) , [online], 2007年10月30日, [2023年12月12日
検索]

Asian Journal of Chemistry, 2008年, Vol.20, No.8, pp.6208-6212

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

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