

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年6月19日(2023.6.19)

【国際公開番号】WO2020/252383

【公表番号】特表2022-537140(P2022-537140A)

【公表日】令和4年8月24日(2022.8.24)

【年通号数】公開公報(特許)2022-155

【出願番号】特願2021-573446(P2021-573446)

【国際特許分類】

C 0 7 D 2 1 1 / 1 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 4 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 / 1 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 4 5 1 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 D 2 1 1 / 1 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 D 2 1 1 / 2 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 4 5 2 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 D 4 0 5 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 D 4 0 1 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 D 4 0 1 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

【 F I 】

C 0 7 D 2 1 1 / 1 4 C S P

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 3 / 0 0

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 3 / 0 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 3

A 6 1 K 3 1 / 4 5 1

C 0 7 D 2 1 1 / 1 8

C 0 7 D 2 1 1 / 2 2

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

A 6 1 K 3 1 / 4 5 2 5

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

C 0 7 D 4 0 5 / 0 6

C 0 7 D 4 0 1 / 0 6

C 0 7 D 4 0 1 / 1 0

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月9日(2023.6.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

10

20

30

40

50

【補正方法】変更

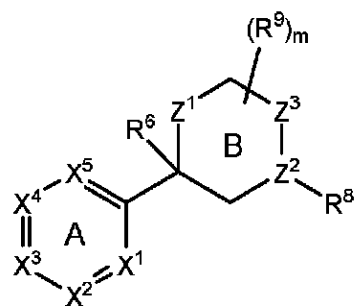
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 4 8】



10

式中、

環 A は、6 員の芳香環であり； $X^1$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は、独立して、N、CH または  $CR^1$  であり、 $X^2$  は N、CH または  $CR^2$  であり、そして  $X^3$  は N、CH または  $CR^3$  であり、ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  の 3 つ以下は N であり、そして  $X^2$  および  $X^3$  の少なくとも 1 つは N または CH 以外であり；

20

環 B は 6 員の非芳香環であり； $Z^1$  は  $CH_2$ 、 $CHR^9$ 、 $CR^9R^9$ 、NH、 $NR^9$ 、O または S であり、 $Z^2$  は CH、 $CR^{10}$  または N であり；そして  $Z^3$  は  $CHR^7$ 、 $CR^7R^9$ 、 $NR^7$ 、O または S であり；ただし、 $Z^2$  が N である場合、 $Z^3$  は  $CHR^7$  または  $CR^7R^9$  であり；

各  $R^1$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、CN または  $NH_2$  であり；

$m$  は、0、1、2、3 または 4 であり、 $Z^1$  または  $Z^3$  において  $R^9$  基を含まず；

$R^2$  および  $R^3$  の一方は、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、 $R^2$  および  $R^3$  の他方は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、CN、 $NH_2$ 、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されており；

30

各  $R^4$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $NH_2$  および CN から選択され；

$R^6$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、OH、CN または  $NH_2$  であり；

$R^7$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、OH、CN または  $NH_2$  であり；

40

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル -  $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール -  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヘテロアリール -  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはヘテロシクリル -  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；これらの各々は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロ、オキソ、 $=NR^{11}$ 、CN、 $NH_2$  および OH から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基が必要に応じて置換されており；あるいは

$R^8$  および  $R^7$  は、それらが結合している原子と一緒に、環 B と縮合した、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルもしくはヘテロシクリル環である環 C を形成し、環 C は、1 ~ 4 個

50

の  $R^{12}$  で必要に応じて置換されており；

$R^{11}$  は、H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

各  $R^{12}$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN からなる群から選択され；あるいは2個の  $R^{12}$  は、それらが結合している原子と一緒に、環Cと縮合した、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルもしくはヘテロシクリルである環Dを形成し；あるいは同一の炭素原子上の2つの  $R^{12}$  は  $=O$  または  $=NR^{11}$  を形成する、  
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項2】

$Z^3$  が  $CHR^7$  である、請求項1に記載の化合物。

10

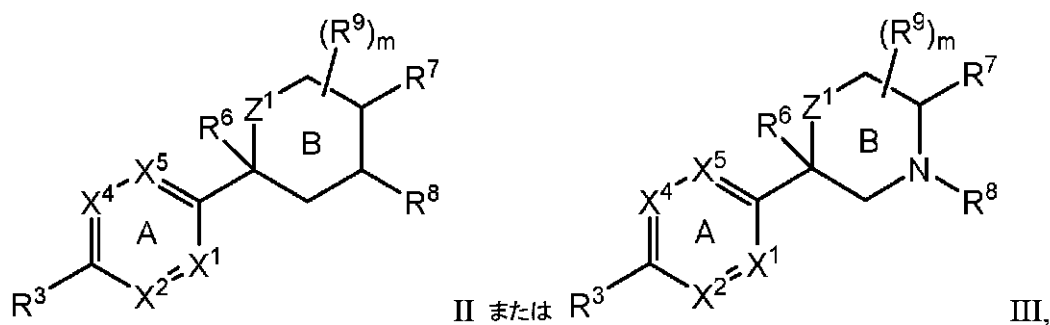
【請求項3】

$Z^3$  がOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式IIまたはIII：

【化49】



20

式中、

$R^3$  は、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリアルまたは5もしくは6員のヘテロシクリルであり、前記  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリアルまたは3～6員のヘテロシクリルは、1～5個の  $R^4$  で必要に応じて置換されており、

30

各  $R^4$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN から選択され；そして

環A、環B、m、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $Z^1$  は請求項1に定義されているとおりである、

の請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

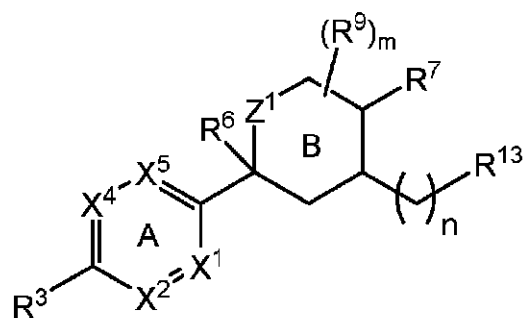
【請求項5】

式IVまたはV：

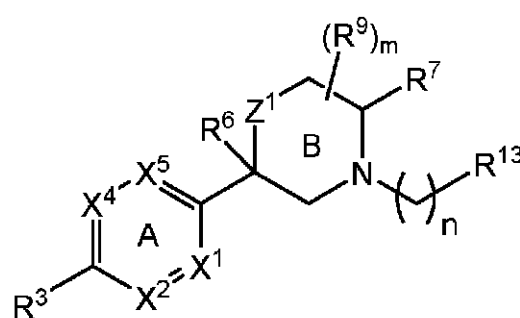
40

50

## 【化50】



IV, または



V,

10

式中、

$R^3$  は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは3～6員のヘテロシクリルであり、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは3～6員のヘテロシクリルは、1～5個の $R^4$ で必要に応じて置換されており、

各 $R^4$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $NH_2$ およびCNから選択され；  
nは、0、1または2であり；

$R^7$ は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、OH、CNまたは $NH_2$ であり；

$R^{13}$ は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは3～6員のヘテロシクリルであり、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは3～6員のヘテロシクリルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、オキソ、 $=NR^{11}$ 、CN、 $NH_2$ およびOHから独立して選択される1個または2個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

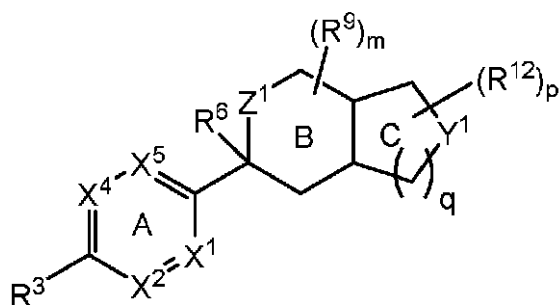
環A、環B、m、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ および $Z^1$ は請求項1に定義されているとおりである、

の請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

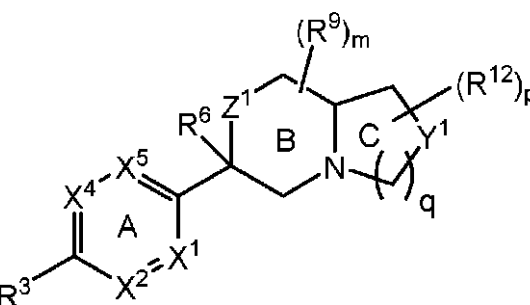
## 【請求項6】

式VIまたはVII：

## 【化51】



VIまたは



VII,

40

式中、

$R^3$  は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは5もしくは6員のヘテロシクリルであり、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは5もしくは6員のヘテロシクリルは、1～5個の $R^4$ で必要に応じて置換されており、

50

各  $R^4$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN から選択され；  
 $Y^1$  は、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}$ 、NH または  $NR^{12}$  であり；

$p$  は、0、1、2、3 または 4 であり、ただし、 $R^{12}$  の総数は 4 以下であり；

$q$  は、0、1 または 2 であり；そして

環 A、環 B、環 C、 $m$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$  および  $Z^1$  は請求項 1 に定義されているとおりである、

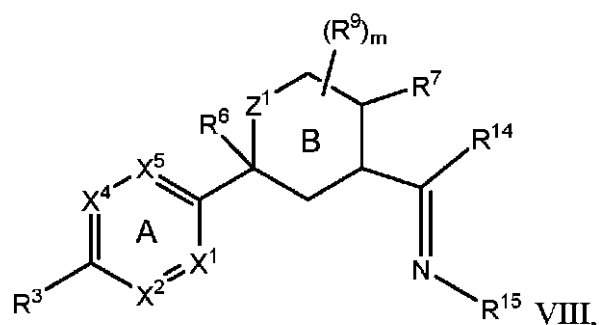
の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

10

【請求項 7】

式 VII I :

【化 5 2】



20

式中、

$R^3$  は、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリアルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルであり、前記  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリアルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルは、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されており、

各  $R^4$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN から選択され；

30

$R^7$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、OH、CN または  $NH_2$  であり；

$R^{14}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_1 \sim C_5$  ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルまたはヘテロアリアルであり；これらの各々は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロ、オキソ、 $=NR^{11}$ 、CN、 $NH_2$  および OH から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で必要に応じて置換されており；

$R^{15}$  は、H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；あるいは

$R^7$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 個もしくは 2 個の  $R^{12}$  で必要に応じて置換された、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

40

$R^{14}$  は H であり、そして  $R^7$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の  $R^{12}$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の  $R^{16}$  で必要に応じて置換された、5 もしくは 6 員のヘテロアリアルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^7$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、ならびに  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 個もしくは 2 個の  $R^{16}$  で必要に応じて置換された縮合二環式ヘテロシクリルを形成し；

50

各  $R^{16}$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN からなる群から選択され；そして

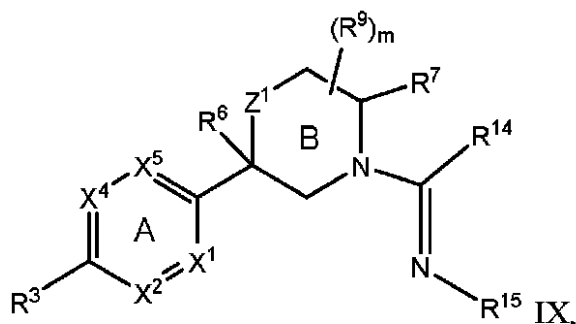
環 A、環 B、 $m$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^6$ 、 $Z^1$ 、 $R^9$  および  $R^{12}$  は請求項 1 に定義されているとおりである、

の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 8】

式 IX：

【化 53】



10

20

式中、

$R^3$  は、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリアルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルであり、前記  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリアルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルは、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されており、

各  $R^4$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN から選択され；

$R^7$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、OH、CN または  $NH_2$  であり；

$R^7$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 個もしくは 2 個の  $R^{12}$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

30

$R^{14}$  は H であり、そして  $R^7$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の  $R^{12}$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の  $R^{16}$  で必要に応じて置換された、5 もしくは 6 員のヘテロアリアルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^7$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、ならびに  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 個もしくは 2 個の  $R^{16}$  で必要に応じて置換された縮合二環式ヘテロシクリルを形成し；

40

各  $R^{16}$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN からなる群から選択され；そして

環 A、環 B、 $m$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^6$ 、 $Z^1$ 、 $R^9$  および  $R^{12}$  は請求項 1 に定義されているとおりである、

の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 9】

$R^3$  が、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されたフェニルまたは 1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一

50

項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^3$  が、1 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されたフェニルまたは 1 個の  $R^4$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^2$  が、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されたフェニルまたは 1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^2$  が、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、CN、 $NH_2$  または  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 13】

$R^4$  が、独立して、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、OH、F または Cl である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

m が 0 である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

表 1、表 2、表 3 もしくは表 4 中の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

20

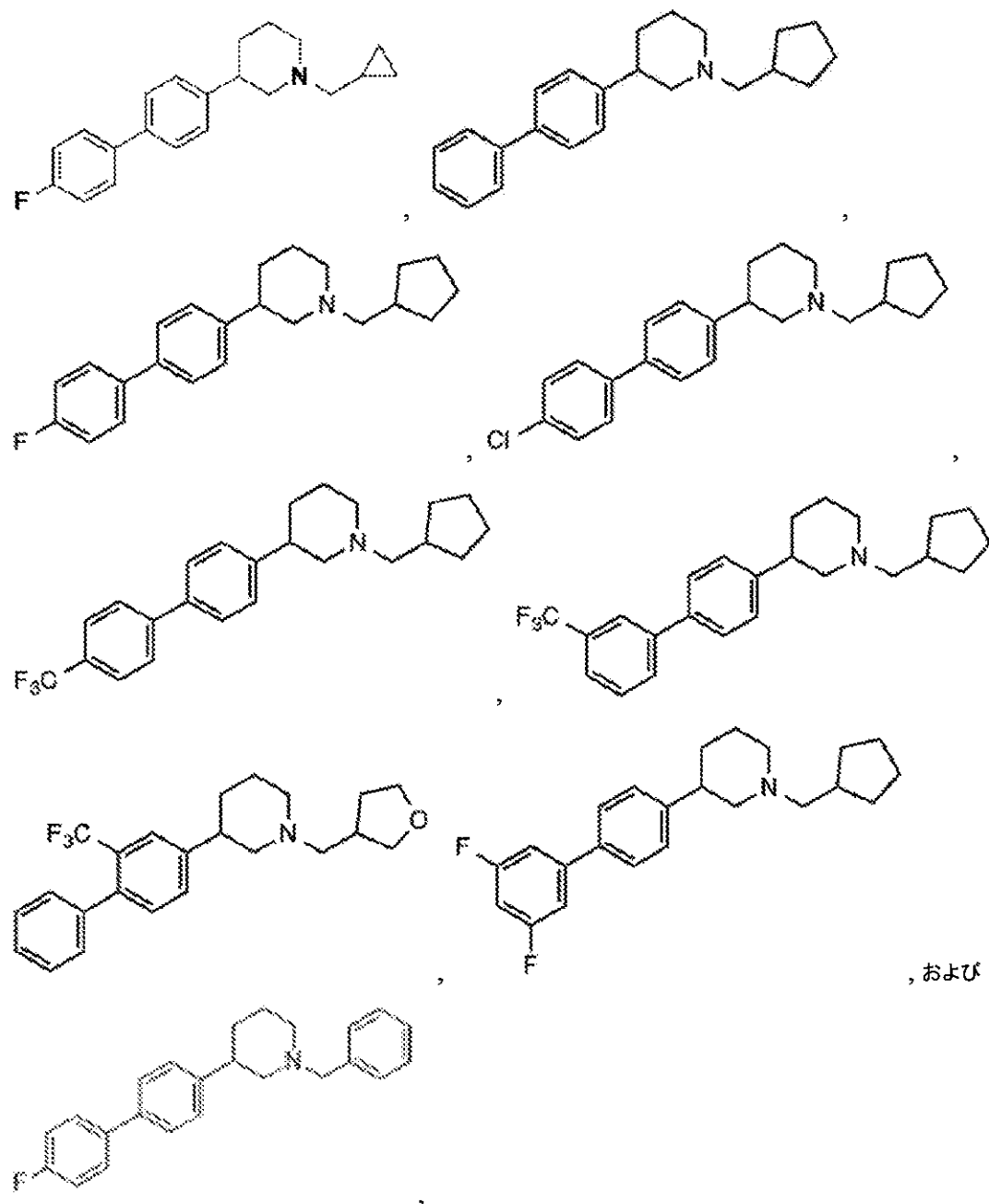
【請求項 16】

30

40

50

## 【化 5 4】



10

20

30

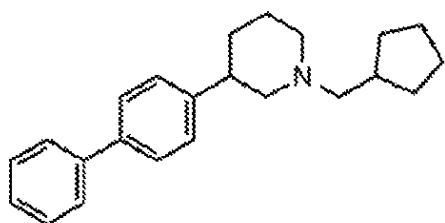
から選択される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

## 【請求項 17】

化合物

40

## 【化 5 5】



またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体

50

もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 18】

薬学的に許容され得る賦形剤と、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物とを含む薬学的組成物。

【請求項 19】

薬学的に許容され得る賦形剤と、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物と、1 またはそれを超える追加の医薬品とを含む薬学的組成物。

【請求項 20】

疾患または症状を処置することを必要とする患者において、PCSK9 によって少なくとも部分的に媒介される疾患または症状を処置するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 18 もしくは 19 に記載の組成物。

10

【請求項 21】

前記疾患または症状が心血管疾患、代謝疾患、肝疾患または高コレステロール血症である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

PCSK9 の活性を阻害する方法における使用のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を含む組成物であって、前記方法は、前記化合物、または前記その薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物と、PCSK9 と接触させ、それにより PCSK9 の活性を阻害することを含む、組成物。

20

【請求項 23】

PCSK9 活性の阻害において使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を含む組成物。

【請求項 24】

PCSK9 によって誘導される LDLR 分解の低減において使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を含む組成物。

30

【請求項 25】

高コレステロール血症の処置において使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0297

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0297】

40

本開示は上記実施形態に関連して説明されてきたが、前述の説明および実施例は、本開示の範囲を例示することを意図しており、限定することを意図するものではないことを理解すべきである。本開示の範囲内に属するその他の態様、利点および改変が、当業者には明らかであろう。

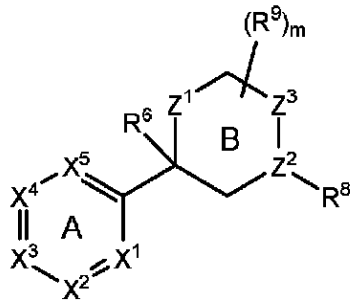
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I :

50

## 【化 4 8】



10

式中、

環Aは、6員の芳香環であり； $X^1$ 、 $X^4$ および $X^5$ は、独立して、N、CHまたは $CR^1$ であり、 $X^2$ はN、CHまたは $CR^2$ であり、そして $X^3$ はN、CHまたは $CR^3$ であり、ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ の3つ以下はNであり、そして $X^2$ および $X^3$ の少なくとも1つはNまたはCH以外であり；

環Bは6員の非芳香環であり； $Z^1$ は $CH_2$ 、 $CHR^9$ 、 $CR^9R^9$ 、NH、 $NR^9$ 、OまたはSであり、 $Z^2$ はCH、 $CR^{10}$ またはNであり；そして $Z^3$ は $CHR^7$ 、 $CR^7R^9$ 、 $NR^7$ 、OまたはSであり；ただし、 $Z^2$ がNである場合、 $Z^3$ は $CHR^7$ または $CR^7R^9$ であり；

20

各 $R^1$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、CNまたは $NH_2$ であり；

mは、0、1、2、3または4であり、 $Z^1$ または $Z^3$ において $R^9$ 基を含まず；

$R^2$ および $R^3$ の一方は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、 $R^2$ および $R^3$ の他方は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、CN、 $NH_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、1～5個の $R^4$ で必要に応じて置換されており；

30

各 $R^4$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $NH_2$ およびCNから選択され；

$R^6$ は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、OH、CNまたは $NH_2$ であり；

$R^7$ は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、OH、CNまたは $NH_2$ であり；

$R^8$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはヘテロシクリル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；これらの各々は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、オキソ、 $=NR^{11}$ 、CN、 $NH_2$ およびOHから独立して選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており；あるいは

40

$R^8$ および $R^7$ は、それらが結合している原子と一緒に、環Bと縮合した、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルもしくはヘテロシクリル環である環Cを形成し、環Cは、1～4個の $R^{12}$ で必要に応じて置換されており；

$R^{11}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 $R^{12}$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $NH_2$ およびCNからなる群から選択され；あるいは2個の $R^{12}$ は、それらが結合している原子と一緒に、環Cと

50

縮合した、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルもしくはヘテロシクリルである環Dを形成し；あるいは同一の炭素原子上の2つの $R^{1,2}$ は $=O$ または $=NR^{1,1}$ を形成する、  
 の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、  
 立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目2)

$Z^3$ が $CHR^7$ である、項目1に記載の化合物。

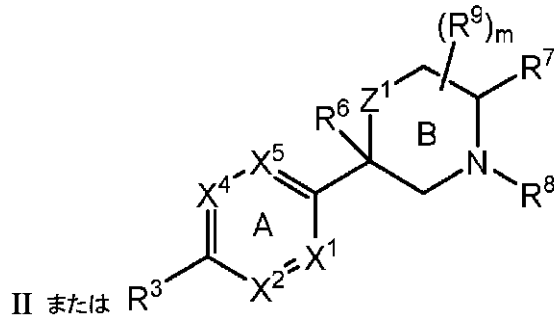
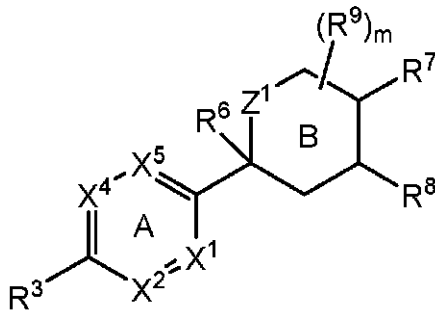
(項目3)

$Z^3$ が $O$ である、項目1に記載の化合物。

(項目4)

式IIまたはIII:

【化49】



II または

III,

10

20

式中、

$R^3$ は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは5もしくは6員のヘテロシクリルであり、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは3～6員のヘテロシクリルは、1～5個の $R^4$ で必要に応じて置換されており、

各 $R^4$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $NH_2$ およびCNから選択され；  
 そして

環A、環B、m、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $Z^1$ は項目1

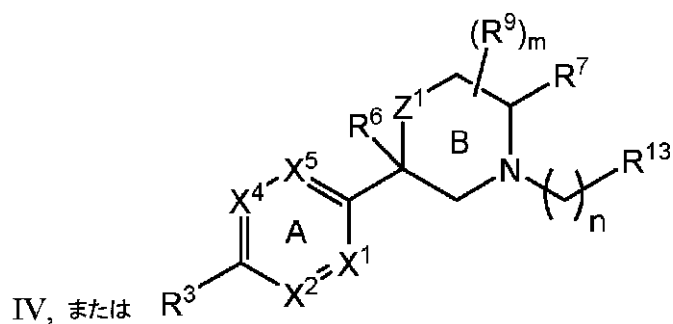
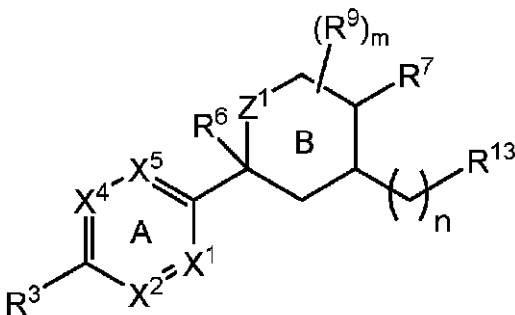
30

に記載されているとおりである、  
 の項目1に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目5)

式IVまたはV:

【化50】



IV, または

V,

40

式中、

$R^3$ は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは3～6員のヘテロシクリルであり、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5もし

50

くは6員のヘテロアリーールまたは3~6員のヘテロシクリルは、1~5個のR<sup>4</sup>で必要に応じて置換されており、

各R<sup>4</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、NH<sub>2</sub>およびCNから選択され；  
nは、0、1または2であり；

R<sup>7</sup>は、H、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、OH、CNまたはNH<sub>2</sub>であり；

R<sup>13</sup>は、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリーールまたは3~6員のヘテロシクリルであり、前記C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリーールまたは3~6員のヘテロシクリルは、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロ、オキソ、=NR<sup>11</sup>、CN、NH<sub>2</sub>およびOHから独立して選択される1個または2個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

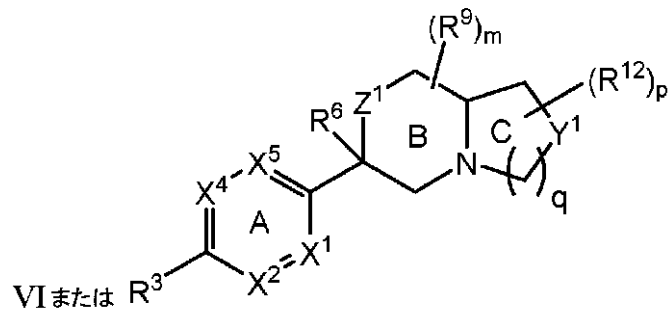
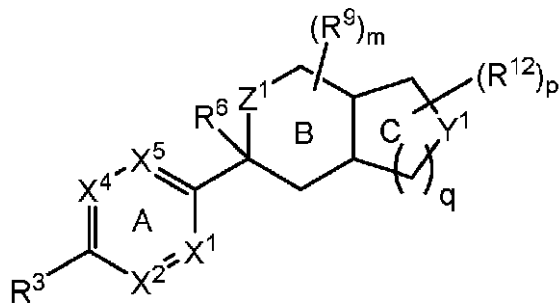
環A、環B、m、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>およびZ<sup>1</sup>は項目1に定義されているとおりである、

の項目1に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目6)

式VIまたはVII；

【化51】



VIまたは R<sup>3</sup> VII,

式中、

R<sup>3</sup>は、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリーールまたは5もしくは6員のヘテロシクリルであり、前記C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリーールまたは5もしくは6員のヘテロシクリルは、1~5個のR<sup>4</sup>で必要に応じて置換されており、

各R<sup>4</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、NH<sub>2</sub>およびCNから選択され；  
Y<sup>1</sup>は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>12</sup>、CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、NHまたはNR<sup>12</sup>であり；

pは、0、1、2、3または4であり、ただし、R<sup>12</sup>の総数は4以下であり；

qは、0、1または2であり；そして

環A、環B、環C、m、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>およびZ<sup>1</sup>は項目1に定義されているとおりである、

の項目1に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目7)

式VIII；

10

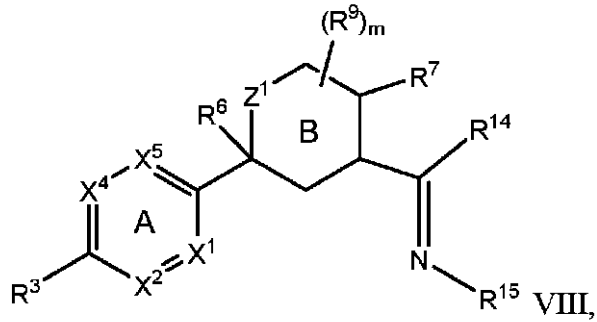
20

30

40

50

## 【化 5 2】



10

式中、

$R^3$  は、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリーールまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルであり、前記  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリーールまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルは、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されており、

各  $R^4$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN から選択され；

$R^7$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、OH、CN または  $NH_2$  であり；

20

$R^{1,4}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_1 \sim C_5$  ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；これらの各々は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロ、オキソ、 $=NR^{1,1}$ 、CN、 $NH_2$  および OH から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で必要に応じて置換されており；

$R^{1,5}$  は、H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；あるいは

$R^7$  および  $R^{1,4}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 個もしくは 2 個の  $R^{1,2}$  で必要に応じて置換された、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^{1,4}$  は H であり、そして  $R^7$  および  $R^{1,5}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の  $R^{1,2}$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

30

$R^{1,4}$  および  $R^{1,5}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の  $R^{1,6}$  で必要に応じて置換された、5 もしくは 6 員のヘテロアリーールまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^7$  および  $R^{1,4}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、ならびに  $R^{1,4}$  および  $R^{1,5}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 個もしくは 2 個の  $R^{1,6}$  で必要に応じて置換された縮合二環式ヘテロシクリルを形成し；

各  $R^{1,6}$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN からなる群から

40

選択され；そして

環 A、環 B、 $m$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^6$ 、 $Z^1$ 、 $R^9$  および  $R^{1,2}$  は項目 1 に定義されているとおりである、

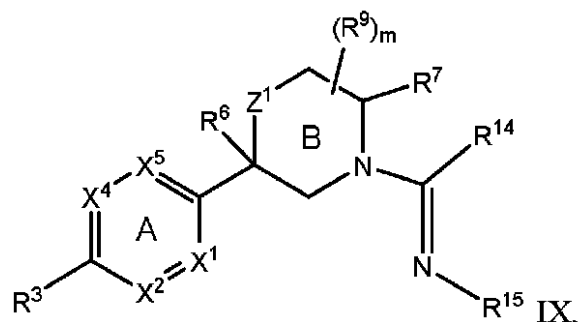
の項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目 8)

式 IX：

50

## 【化 5 3】



10

式中、

$R^3$  は、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリーールまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルであり、前記  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリーールまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルは、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されており、

各  $R^4$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN から選択され；

$R^7$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、OH、CN または  $NH_2$  であり；

20

$R^7$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 個もしくは 2 個の  $R^{12}$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^{14}$  は H であり、そして  $R^7$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の  $R^{12}$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の  $R^{16}$  で必要に応じて置換された、5 もしくは 6 員のヘテロアリーールまたは 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルを形成し；あるいは

$R^7$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、ならびに  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 個もしくは 2 個の  $R^{16}$  で必要に応じて置換された縮合二環式ヘテロシクリルを形成し；

30

各  $R^{16}$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $NH_2$  および CN からなる群から選択され；そして

環 A、環 B、m、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^6$ 、 $Z^1$ 、 $R^9$  および  $R^{12}$  は項目 1 に定義されているとおりである、

の項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目 9)

$R^3$  が、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されたフェニルまたは 1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロアリーールである、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 10)

$R^3$  が、1 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されたフェニルまたは 1 個の  $R^4$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロアリーールである、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

$R^2$  が、1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換されたフェニルまたは 1 ~ 5 個の  $R^4$  で必要に応じて置換された 5 または 6 員のヘテロアリーールである、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

50

(項目 1 2)

R<sup>2</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、CN、NH<sub>2</sub>またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルである、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 3)

R<sup>4</sup>が、独立して、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OH、FまたはClである、項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 4)

mが0である、項目 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 5)

表 1、表 2、表 3 もしくは表 4 中の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目 1 6)

10

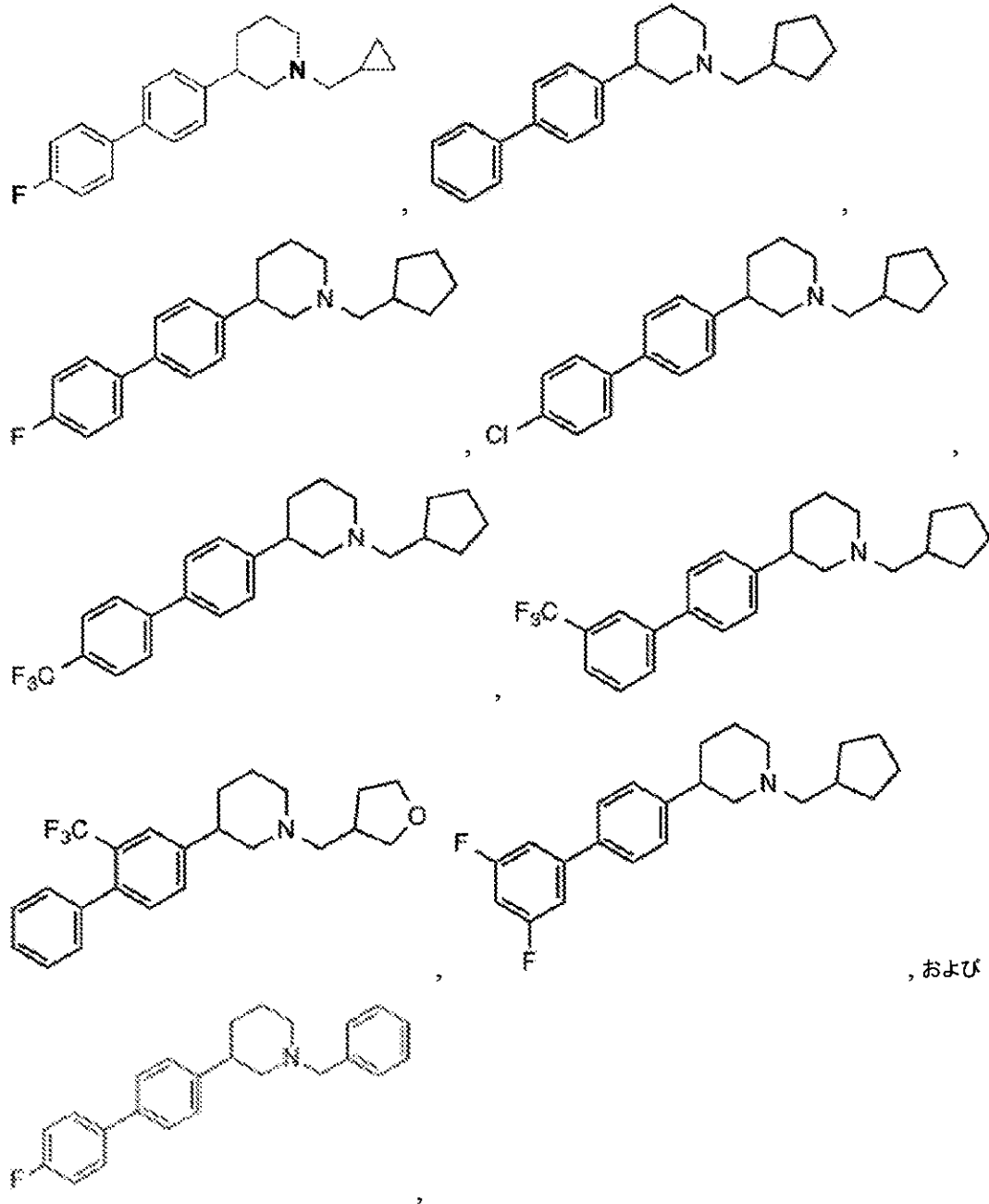
20

30

40

50

【化54】



10

20

30

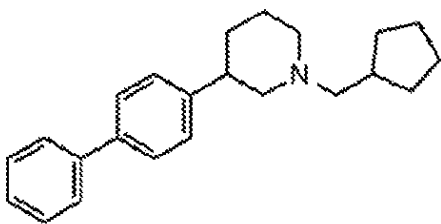
から選択される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目17)

化合物

40

【化55】



またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体

50

もしくは立体異性体の混合物。

(項目 18)

薬学的に許容され得る賦形剤と、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物とを含む薬学的組成物。

(項目 19)

薬学的に許容され得る賦形剤と、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物と、1 またはそれを超える追加の医薬品とを含む薬学的組成物。

(項目 20)

PCSK9 によって少なくとも部分的に媒介される疾患または症状を処置する方法であって、前記方法が、前記疾患または症状を処置することを必要とする患者に、有効量の、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物または項目 18 もしくは 19 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

10

(項目 21)

前記疾患または症状が心血管疾患、代謝疾患、肝疾患または高コレステロール血症である、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

PCSK9 の活性を阻害する方法であって、前記方法が、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を PCSK9 と接触させ、それにより PCSK9 の活性を阻害することを含む、方法。

20

(項目 23)

PCSK9 活性の阻害において使用するための、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目 24)

PCSK9 によって誘導される LDLR 分解の低減において使用するための、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

(項目 25)

高コレステロール血症の処置において使用するための、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、重水素化された類似体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

30

40

50