

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7565292号

(P7565292)

(45)発行日 令和6年10月10日(2024.10.10)

(24)登録日 令和6年10月2日(2024.10.2)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 21 (全142頁)

(21)出願番号	特願2021-551785(P2021-551785)	(73)特許権者	519464474
(86)(22)出願日	令和2年2月26日(2020.2.26)		ベイジン タイド ファーマシューティカル
(65)公表番号	特表2022-522486(P2022-522486		カンパニー リミテッド
	A)		Beijing Tide Pharma
(43)公表日	令和4年4月19日(2022.4.19)		ceutical Co., Ltd.
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/076723		中華人民共和国, 北京市北京経済技術
(87)国際公開番号	WO2020/177587		開発区栄京東街8号
(87)国際公開日	令和2年9月10日(2020.9.10)	(74)代理人	100107456
審査請求日	令和5年2月24日(2023.2.24)		弁理士 池田 成人
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/076688	(74)代理人	100162352
(32)優先日	平成31年3月1日(2019.3.1)		弁理士 酒巻 順一郎
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100123995
			弁理士 野田 雅一
		(72)発明者	ジャン, ユアンユアン
			中華人民共和国, 北京市北京経済技術
			最終頁に続く

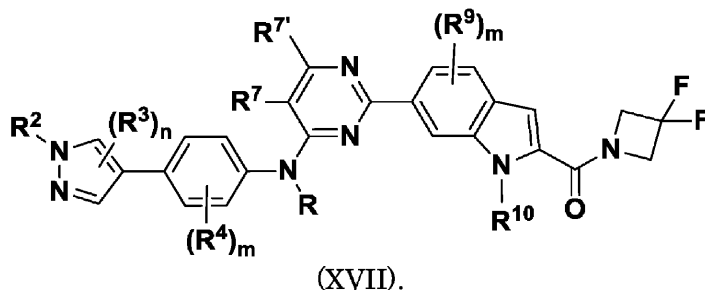
(54)【発明の名称】 脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎の処置方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効量の式 (XVII)

【化1】



[式中、

Rが、HおよびC₁-6アルキルからなる群から選択され、R²は、HおよびC₁-6アルキルからなる群から選択され、R³、R⁴、R⁷およびR^{7'}が、それぞれ存在毎に、それぞれH、ハロゲン、-NH₂、-OH、C₁-6アルキル、および-OR⁵からなる群から独立して選択され、R⁹およびR¹⁰が、それぞれ存在毎に、それぞれH、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₃-10環状ヒドロカルビル、3~10員のヘテロシクリル、C₆-1

0アリール、5～14員のヘテロアリール、 C_{6-12} アラルキル、 $-C(=O)R^5$ 、および $-C_{1-6}$ アルキレン- $OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択され、
前記アルキル、アルケニル、環状ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルが、それぞれ存在毎に、それぞれハロゲン、 C_{1-6} アルキル、および $-OR^5$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^5 が、それぞれ存在毎に、それぞれH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} 環状ヒドロカルビル、3～10員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～14員ヘテロアリールおよび C_{6-12} アラルキルからなる群から独立して選択され、

mが、それぞれ存在毎に、それぞれ独立して0、1、2、または3の整数であり、

nが0、1、または2の整数である。]

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物を含む、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎を予防、緩和および/または処置するための医薬組成物。

【請求項2】

前記脂肪性肝疾患は、アルコール性脂肪性肝疾患(AFLD)または非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)であり、前記脂肪性肝炎は、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)または非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

R^5 が、それぞれ存在毎に、それぞれH、メチル、およびエチルからなる群から独立して選択される、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

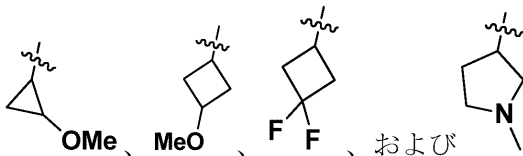
【請求項4】

R^3 、 R^4 、 R^7 および R^7 が、それぞれ存在毎に、それぞれH、F、Cl、Br、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、および $-CH_2OCH_3$ からなる群から独立して選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

R^9 および R^{10} が、それぞれ存在毎に、それぞれH、F、Cl、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ビニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アセチル、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 、

【化2】



からなる群から独立して選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物を含む、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎を予防、緩和および/または処置するための医薬組成物であって、前記化合物が以下のいずれかの構造：

10

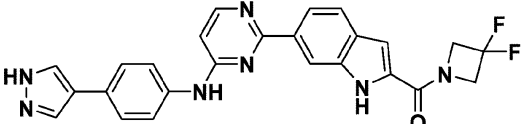
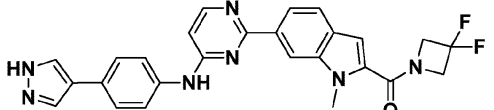
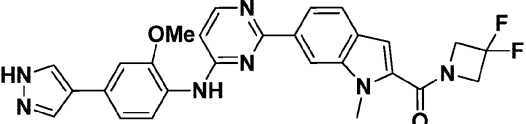
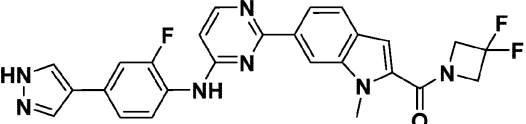
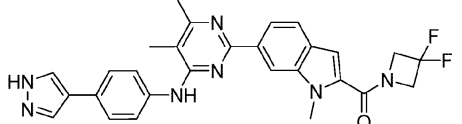
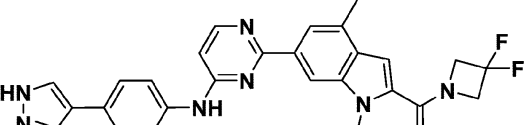
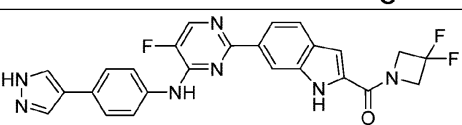
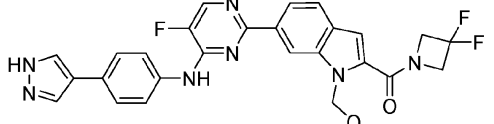
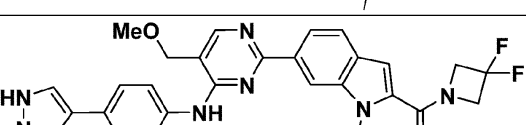
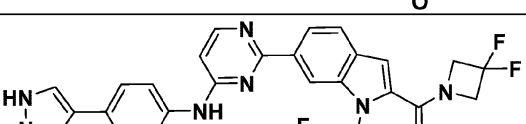
20

30

40

50

【表 1】

ナンバー	構造
295.	
331.	
388.	
389.	
396.	
433.	
436.	
459.	
479.	
486.	

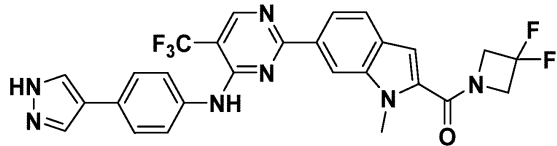
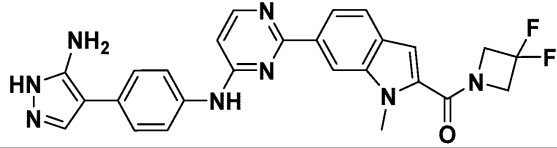
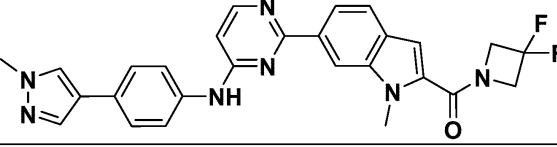
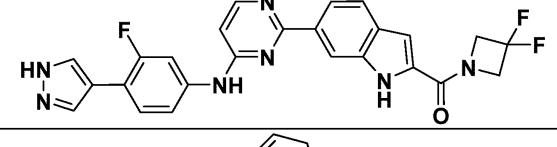
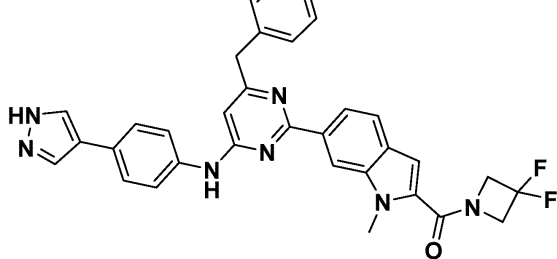
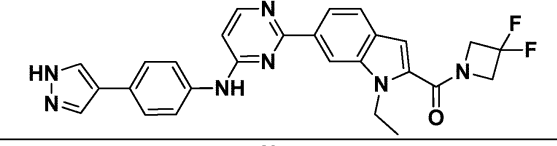
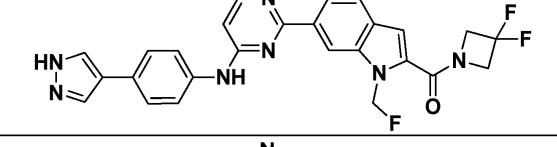
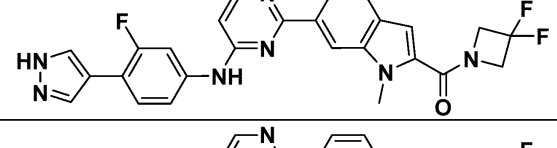
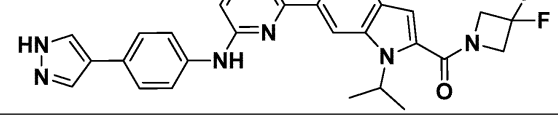
10

20

30

40

50

487.	
491.	
498.	
551.	
602.	
607.	
608.	
609.	
611.	

10

20

30

40

50

614.	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CN=C2N3C=CC=C3C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C(F)(F)CC5</chem>
618.	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C(OC)=CN=C2N3C=CC=C3C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C(F)(F)CC5</chem>
619.	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CN(C)C2N3C=CC=C3C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C(F)(F)CC5</chem>
621.	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CN=C2N3C=CC=C3C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C(F)(F)CC5</chem>
624.	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CN=C2N3C=CC=C3C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C(F)(F)CC5</chem>
625.	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CN=C2N3C=CC=C3C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C(F)(F)CC5</chem>
626.	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CN=C2N3C=CC=C3C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C(F)(F)CC5</chem>
627.	 <chem>CC(=O)N1C=CC=C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4C(F)(F)CC4</chem>
628.	 <chem>C1CC1N2C=CC=C2C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C(F)(F)CC5</chem>

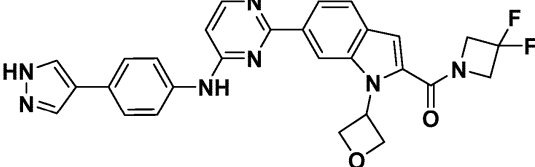
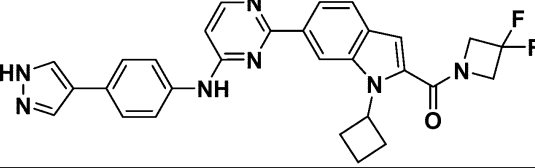
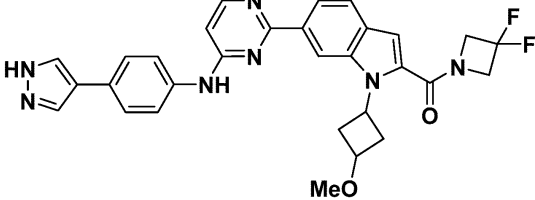
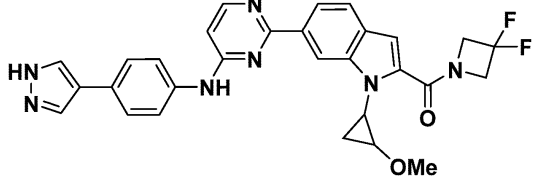
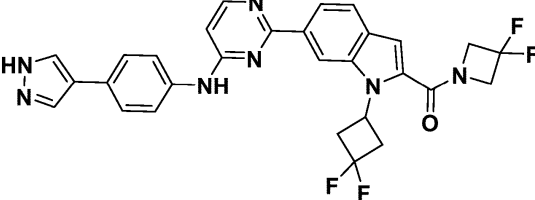
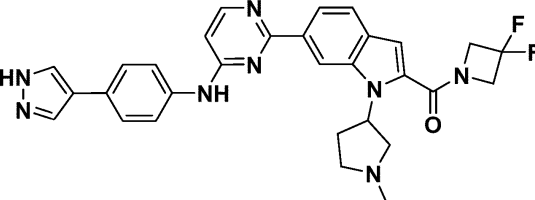
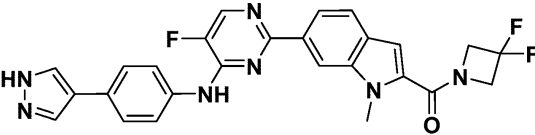
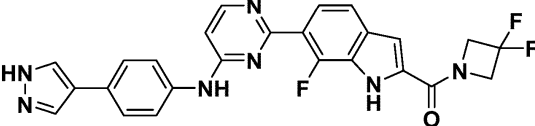
10

20

30

40

50

629.	
630.	
631.	
632.	
633.	
634.	
635.	
636.	

10

20

30

40

50

637.	
638.	
641.	
646.	
652.	
653.	
658.	
659.	

10

20

30

を有する化合物である、医薬組成物。

40

【請求項 7】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N - オキシドもしくは同位体標識化合物が、0.005 mg / 日 ~ 5000 mg / 日の量である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N - オキシドもしくは同位体標識化合物が、0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500ま

50

または5000mg/日の量で投与されるためのものである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、1日あたり1ng/kg体重～200mg/kg体重、1μg/kg体重～100mg/kg体重、または1mg/kg体重～50mg/kg体重の量で投与されるためのものである、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、単位用量あたり、1μg/kg体重、10μg/kg体重、25μg/kg体重、50μg/kg体重、75μg/kg体重、100μg/kg体重、125μg/kg体重、150μg/kg体重、175μg/kg体重、200μg/kg体重、225μg/kg体重、250μg/kg体重、275μg/kg体重、300μg/kg体重、325μg/kg体重、350μg/kg体重、375μg/kg体重、400μg/kg体重、425μg/kg体重、450μg/kg体重、475μg/kg体重、500μg/kg体重、525μg/kg体重、550μg/kg体重、575μg/kg体重、600μg/kg体重、625μg/kg体重、650μg/kg体重、675μg/kg体重、700μg/kg体重、725μg/kg体重、750μg/kg体重、775μg/kg体重、800μg/kg体重、825μg/kg体重、850μg/kg体重、875μg/kg体重、900μg/kg体重、925μg/kg体重、950μg/kg体重、975μg/kg体重、1mg/kg体重、5mg/kg体重、10mg/kg体重、15mg/kg体重、20mg/kg体重、25mg/kg体重、30mg/kg体重、35mg/kg体重、40mg/kg体重、45mg/kg体重、50mg/kg体重、60mg/kg体重、70mg/kg体重、80mg/kg体重、90mg/kg体重、100mg/kg体重、125mg/kg体重、150mg/kg体重、175mg/kg体重、200mg/kg体重、または300mg/kg体重の量で投与されるためのものである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物の1日用量が、一度に投与されるためのものであるか、または2、3もしくは4回の用量で投与されるためのものである、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、少なくとも14日間、少なくとも15日間、少なくとも16日間、少なくとも17日間、少なくとも18日間、少なくとも19日間、少なくとも20日間、少なくとも21日間、少なくとも22日間、少なくとも23日間、少なくとも24日間、少なくとも25日間、少なくとも30日間、少なくとも35日間、少なくとも40日間、少なくとも45日間または少なくとも50日間連続して投与されるためのものである、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、1回以上の処置コースで投与されるためのものであり、各処置コースが少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも8日、少なくとも9日、少なくとも10日、少なくとも11日、少なくとも12日、少なくとも13日、少なくとも14日、少なくとも15日、少なくとも16日、少なくとも17日、少なくとも18日、少なくとも19日、少なくとも

10

20

30

40

50

20日、少なくとも21日、少なくとも22日、少なくとも23日、少なくとも24日、少なくとも25日、少なくとも30日、少なくとも35日、少なくとも40日、少なくとも45日、または少なくとも50日続き、2回の処置コースの間隔が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10日、2週間、3週間、または4週間である、請求項1～1.1のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10回の処置コースで投与されるためのものである、請求項1.3に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、注射もしくは経皮投与によって投与されるためのものであるか、または経口投与、口腔投与、鼻腔内投与、経粘膜投与、局所投与、眼科用製剤としてもしくは吸入によって投与されるためのものである、請求項1～1.4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射によって投与されるためのものである、請求項1.5に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、点滴によって投与されるためのものである、請求項1.6に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシドもしくは同位体標識化合物が、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、ハードキャンディ、粉末、スプレー、クリーム、膏薬、坐剤、ゲル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁液、注射液、エリキシルおよびシロップからなる群から選択される剤形で投与されるためのものである、請求項1～1.7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記予防または処置が、脂肪変性の減少、コラーゲン蓄積の減少および/または膨化変性の減少を含む、請求項1～1.8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

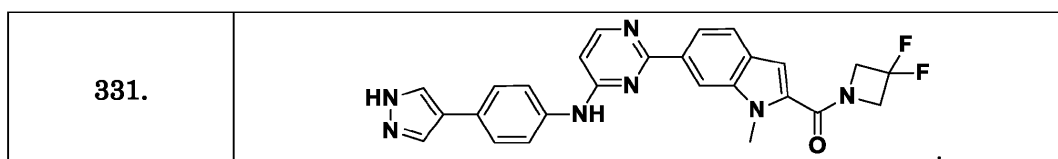
【請求項20】

1種以上の追加の治療薬と組み合わせて投与されるためのものである、請求項1～1.9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記化合物が、以下の構造を有する、請求項1～2.0のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【化3】



【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明の分野]

本開示は生物学的医療の分野の範囲に含まれ、具体的には、予防、緩和、および/または処置を必要とする対象に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る

10

20

30

40

50

塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N - オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグを投与するステップを含む、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎を予防、緩和および/または処置する方法に関する。

【 0 0 0 2 】

[発明の背景]

脂肪性肝疾患は、脂肪が肝細胞に蓄積して肝疾患を引き起こす疾患の総称である。脂肪性肝疾患には、アルコール性脂肪性肝疾患および非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D) が含まれる。

【 0 0 0 3 】

アルコール性脂肪性肝疾患は、長期間の大量飲酒によって引き起こされる肝疾患である。臨床症状は非特異的である。臨床症状無症候性であり得、または右上腹部膨張痛、食欲不振、疲労、体重減少などであり得る。

10

【 0 0 0 4 】

非アルコール性脂肪性肝疾患および非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) は、一般的な肝障害である。組織病理学的には、これらの障害はアルコール性肝疾患に似ているが、アルコールをほとんど摂取しないか、または全く摂取しない人々にも発生する。肝臓における病理変化としては、肝細胞における脂肪蓄積、肝細胞変性の証拠、炎症細胞の浸潤、肝細胞小結節形成、肝硬変および肝細胞癌が挙げられるが、これらに限定されない。今日まで、これらの障害に対する利用可能な特定の治療法はない。したがって、これらの障害を処置する方法を提供する必要がある。

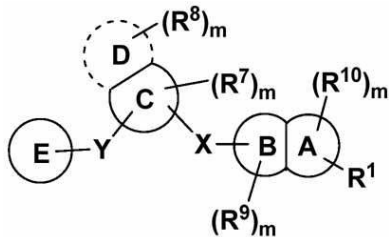
20

【 0 0 0 5 】

[発明の概要]

一態様では、本開示は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎の予防、緩和、処置を必要とする対象に、有効量の式 (I)

【 化 1 】



30

式 (I)

[式中、XおよびYが、それぞれ直接結合、C (= O)、O、S (= O)_i、およびN R からなる群から独立して選択され；

Rが、H、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、飽和または部分不飽和のC₃ - 10環状ヒドロカルビル、飽和または部分不飽和の3 ~ 10員ヘテロシクリル、C₆ - 10アリール、5 ~ 14員のヘテロアリールおよびC₆ - 12アラルキルからなる群から選択され、上記環状ヒドロカルビルおよびヘテロシクリル中の最大2個の環員はC (= O) であり；

40

環Aおよび環Bがそれぞれ、飽和または部分不飽和のC₃ - 10炭化水素環、飽和または部分不飽和の3 ~ 10員の複素環、C₆ - 10芳香環および5 ~ 14員のヘテロ芳香環からなる群から独立して選択され、上記炭化水素環および複素環中の最大2個の環員はC (= O) であり；ただし、環Bが窒素原子を含む複素環である場合、環Bは窒素原子を介してXと結合しておらず；

環Cが、飽和または部分不飽和のC₃ - 10炭化水素環、飽和または部分不飽和の3 ~ 10員の複素環、C₆ - 10芳香環および5 ~ 14員のヘテロ芳香環からなる群から選択され、上記炭化水素環および複素環中の最大2個の環員はC (= O) であり；

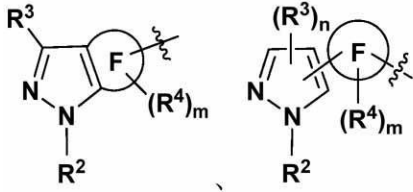
環Dが存在しないか、飽和または部分不飽和のC₃ - 10炭化水素環、飽和または部分不

50

飽和の3～10員の複素環、C₆-10芳香環および5～14員のヘテロ芳香環からなる群から選択され、上記炭化水素環および複素環中の最大2個の環員はC(=O)であり；

環Eが

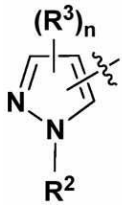
【化2】



10

および

【化3】

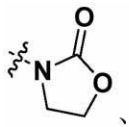


環Fが、飽和または部分不飽和のC₃-10炭化水素環、飽和または部分不飽和の3～10員の複素環、C₆-10芳香環および5～14員のヘテロ芳香環からなる群から選択され、上記炭化水素環および複素環中の最大2個の環員はC(=O)であり；

20

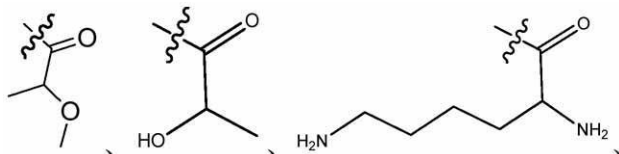
R¹は、H、-NH₂、C₁-6アルキル、C₆-10アリール、5～14員のヘテロアリール、N-メチルピロリジニル、N-メチルピペリジニル、

【化4】



アセチル、

【化5】



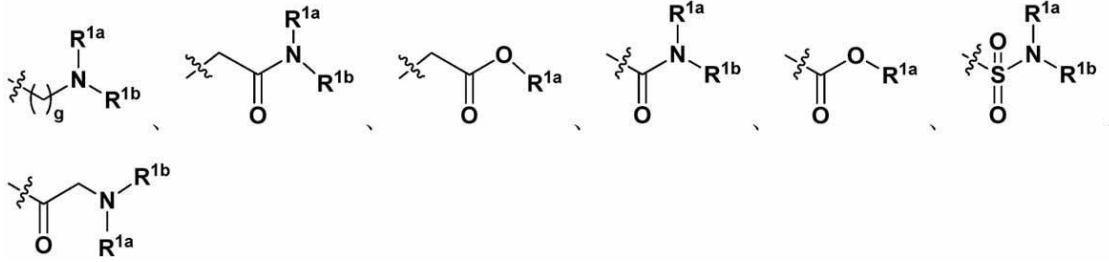
30

-C(=O)-(C₁-6アルキレン)_n-CF₃、-C(=O)-(C₁-6アルキレン)_n-CN、-C(=O)-(飽和または部分不飽和のC₃-10環状ヒドロカルビル)、
-NHC(=O)-(飽和または部分不飽和のC₃-10環状ヒドロカルビル)、-C(=O)-(飽和または部分不飽和の3～10員ヘテロシクリル)、-C(=O)-C₁-6アルキレン-(飽和または部分不飽和の3～10員ヘテロシクリル)、-C(=O)-(5～14員ヘテロアリール)、-C(=O)-C₁-6アルキレン-NH(C₁-6アルキル)、-C(=O)-C₁-6アルキレン-N(C₁-6アルキル)₂、N-メチルピペラジン置換アセチル、-S(=O)₂R^{1a}、-P(=O)R^{1a}R^{1b}、

40

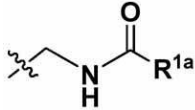
50

【化6】



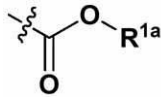
および

【化7】



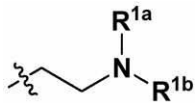
からなる群から選択され；ただし、 R^1 および R^{10} の一方が C_{1-6} アルキルで、もう一方がHまたは C_{3-10} 環状ヒドロカルビルである場合、XおよびYの少なくとも1個は直接結合であり、環Cは5員のヘテロ芳香環ではなく； R^1 および R^{10} の一方がHであり、もう一方が

【化8】



である場合、環Cは5員のヘテロ芳香環ではなく； R^1 および R^{10} がいずれもHである場合、環Aは少なくとも1個の窒素原子を含み、5員または6員環ではなく； R^1 および R^{10} の一方がHであり、もう一方が

【化9】



である場合、環Cは5員のヘテロ芳香環ではなく；また、 R^1 および R^{10} の一方がHで、もう一方がHまたはアセチルである場合、環Dは存在せず； R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ、H、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} 環状ヒドロカルビル、3~10員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5~14員のヘテロアリール、 C_{6-12} アラルキル、 $-C(=O)R^5$ 、 $-OC(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-S(=O)_2R^5$ 、 $-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5-S(=O)_2-R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- OR^5 および $-O-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 からなる群から独立して選択され、ただし、 R^{1a} および R^{1b} の一方がn-プロピルである場合、もう一方はHではなく；または R^{1a} および R^{1b} が、結合している原子と一緒に3~12員の複素環またはヘテロ芳香環を形成し；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が、それぞれ存在毎に、それぞれH、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} 環状ヒドロカルビル、3~10員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5~14員のヘテロアリール、 C_{6-12} アラルキル、 $-C(=O)R^5$ 、 $-OC(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-S(=O)$

10

20

30

40

50

$2R^5$ 、 $-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5-S(=O)_2-R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O(P=O)(OH)_2$ および $-O-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 からなる群から独立して選択され；

上記アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、環状ヒドロカルビル、炭化水素環、ヘテロシクリル、複素環、アリール、芳香環、ヘテロアリール、ヘテロ芳香環およびアラルキルが、それぞれ存在毎に、場合により、それぞれハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} 環状ヒドロカルビル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_{6-12} アラルキル、 $=N-OR^5$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-OC(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-S(=O)_2R^5$ 、 $-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5-S(=O)_2-R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 および $-O-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており、上記アルキル、環状ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、場合により更にハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} 環状ヒドロカルビル、3～10員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～14員のヘテロアリールおよび C_{6-12} アラルキルからなる群から独立して選択され；

R^5 および R^6 が、それぞれ存在毎に、それぞれH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} 環状ヒドロカルビル、3～10員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～14員ヘテロアリールおよび C_{6-12} アラルキルからなる群から独立して選択され；

mが、それぞれ存在毎に、それぞれ独立して0、1、2、または3の整数であり；

nが0、1、または2の整数であり；

iが0、1、または2の整数であり；

gが0、1、2、3、または4の整数である。]

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグを投与するステップを含む、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎を予防、緩和および/または処置する方法であって、上記脂肪性肝疾患は、好ましくは、アルコール性脂肪性肝疾患(AFLD)または非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)であり、上記脂肪性肝炎は、好ましくは、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)または非アルコール性脂肪性肝炎(NAASH)である、方法を提供する。

【0006】

別の態様では、本開示は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎を予防、緩和および/または処置するための医薬の製造における式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグの使用であって、脂肪性肝疾患が、好ましくはアルコール性脂肪性肝疾患(AFLD)または非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)であり、脂肪性肝炎が、好ましくはアルコール性脂肪性肝炎(ASH)または非アルコール性脂肪性肝炎(NAASH)である使用を提供する。

【0007】

さらに別の態様では、本開示は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎を予防、緩和および/または治療するための使用のための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグを提供し、脂肪性肝疾患は、好ましくはアルコール性脂肪性肝疾患(AFLD)または非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)であり、脂肪性肝炎は、好ましくはアルコール性脂肪性肝炎(ASH)または非アルコール性脂肪性肝炎

10

20

30

40

50

(NASH)である。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1A】図1Aは、試験中の動物の体重を示す。

【図1B】図1Bは、試験中の動物の体重変化を示す。

【図2A】図2Aは、動物の各群の平均体重を示す。

【図2A】図2Bは、投与終了時の肝臓重量/体重の割合を示す。

【図3A】図3Aは、投与後の肝組織における脂肪変性に対する阻害率を示す。

【図3B】図3Bは、投与後の肝組織におけるコラーゲン蓄積に対する阻害率を示す。

【図3C】図3Cは、投与後の肝組織における膨化変性に対する阻害率を示す。

【図4A】図4Aは、実施例2の肝組織のピクロシリウスレッド(100倍)染色像を示し、Aは正常群、Bはモデル群、Cは化合物C(100mg/kg)投与群、Dはテルミサルタン投与群である。

【図4B】図4Bは、実施例2の肝組織のコラーゲン蓄積を示す。

【図5A】図5Aは、実施例2のマウスモデルにおける血清コレステロールレベルを示す。

【図5B】図5Bは、実施例2のマウスモデルにおける血清低密度リポタンパク質レベルを示す。

【図6A】図6Aは、実施例2の肝組織中の内皮細胞の割合を示す。

【図6B】図6Bは、実施例2の肝組織中のマクロファージの割合を示す。

【図7A】図7Aは、実施例3の肝組織のピクロシリウスレッド染色(200倍)像を示し、Aは正常群、Bはモデル群、Cは化合物C(100mg/kg)投与群、Dはテルミサルタン投与群である。

【図7B】図7Bは、実施例3の肝組織のコラーゲン蓄積を示す。

【図8A】図8Aは、実施例3のマウスモデルにおける血清コレステロールレベルを示す。

【図8B】図8Bは、実施例3のマウスモデルにおける血清低密度リポタンパク質レベルを示す。

【図9A】図9Aは、実施例4の肝組織をピクロシリウスレッド(100x)染色した画像を示し、Aは正常群、Bはモデル群、Cは化合物C(300mg/kg)投与群、Dは化合物C(100mg/kg)投与群、Eはテルミサルタン投与群である。

【図9B】図9Bは、実施例4の肝組織のコラーゲン蓄積を示す。

【図10A】図10Aは、実施例5の肝組織をH&Eで染色した画像を示す図であり、Aは正常対照群であり、肝組織構造は完全であり、細胞は規則的に配置されており；Bは、肝組織が肝細胞の明らかな脂肪変性(透明な液胞であるように見える)、膨化変性および炎症細胞浸潤病変を有するモデル群であり；CはOCA(30mg/kg)投与群であり；Dは化合物C(50mg/kg)投与群であり；Eは化合物C(100mg/kg)投与群である。

【図10B】図10Bは、実施例5の肝組織のNASスコアを示す。

【0009】

[発明の詳細な説明]

定義

文脈において他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって通常に理解されるのと同じ意味を有することが意図される。本明細書で使用される技術への言及は、当業者に明らかであるうそれらの技術の変形または同等の技術の置換を含む、当技術分野で通常に理解される技術を指すことが意図される。以下の用語は当業者によって容易に理解されると考えられるが、以下の定義はそれにもかかわらず、本発明をよりよく説明するために示される。

【0010】

「含む」、「含む」、「有する」、「含有する」、または「含む」という用語、ならびに本明細書で使用される他の変形は、包括的または変更可能であり、列挙されていない要素または方法ステップを除外しない。

10

20

30

40

50

【0011】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、飽和二価ヒドロカルビルを指し、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する飽和二価ヒドロカルビル、例えばメチレン、エチレン、プロピレンまたはブチレンを指す。

【0012】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖または分岐の飽和脂肪族炭化水素を指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1～12個、例えば、1～6個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用される場合、「C₁₋₆アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルまたはn-ヘキシル）を指し、場合によりハロゲン（この場合、基は「ハロアルキル」と呼ばれ得る）などの1個以上（例えば、1～3）の適切な置換基で場合により置換されている（例えば、CH₂F、CHF₂、CF₃、CCl₃、C₂F₅、C₂Cl₅、CH₂CF₃、CH₂Clまたは-CH₂CH₂CF₃など）。「C₁₋₄アルキル」という用語は、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分岐の脂肪族炭化水素鎖（すなわち、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル）を指す。

10

【0013】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、二重結合および2～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐の一価ヒドロカルビル（「C₂₋₆アルケニル」）を指す。アルケニルは、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニルおよび4-メチル-3-ペンテニルである。本発明の化合物がアルケニレン基を含有する場合、該化合物は純粋なE (entgegen) 体、純粋なZ (zusammen) 体またはそれらの任意の混合物として存在し得る。

20

【0014】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、1個以上の三重結合を含有し、好ましくは2、3、4、5または6個の炭素原子を有する一価ヒドロカルビル、例えばエチニルまたはプロピニルを指す。

30

【0015】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、1個以上（例えば、1～3）の適切な置換基で場合により置換されている飽和単環式または多環式（例えば、二環式）炭化水素環（例えば、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、シクロオクチルもしくはシクロノニルなどの単環式、またはスピロ、縮合もしくは架橋環系を含む二環式（例えば、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチルもしくはビスシクロ[5.2.0]ノニル、またはデカヒドロナフタレンなど））を指す。シクロアルキルは、3～15個の炭素原子を有する。例えば、「C₃₋₆シクロアルキル」という用語は、1個以上（例えば、1～3）の適切な置換基で場合により置換されている、3～6個の環形成炭素原子（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）を有する飽和単環式または多環式（例えば、二環式）炭化水素環、例えばメチル置換シクロプロピルを指す。

40

【0016】

本明細書で使用される場合、「環状ヒドロカルビレン」、「環状ヒドロカルビル」および「炭化水素環」という用語は、例えば3～10個の環炭素原子を有する（好適には3～8個を有し、より好適には3～6個を有する）飽和（すなわち、「シクロアルキレン」および「シクロアルキル」）または不飽和（すなわち、環内に1個以上の二重結合および/または三重結合を有する）の単環式または多環式炭化水素環を指し、シクロプロピル（シクロプロピレン）（環）、シクロブチル（シクロブチレン）（環）、シクロペンチル（シ

50

クロペンチレン) (環)、シクロヘキシル(シクロヘキシレン) (環)、シクロヘプチル(シクロヘプチレン) (環)、シクロオクチル(シクロオクチレン) (環)、シクロノニル(シクロノニレン) (環)、シクロヘキセニル(シクロヘキセニレン) (環)などが挙げられるがこれらに限定されない。

【0017】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリレン」および「複素環」という用語は、3～10個の環原子を有し(適切には3～8個を有し、より適切には3～6個を有する)、少なくとも1個の環原子は、N、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCである、飽和(すなわち、ヘテロシクロアルキル)または部分不飽和(すなわち、環内に1個以上の二重結合および/または三重結合を有する)環状基を指す。例えば、「3～10員の複素環」の「3～10員のヘテロシクリル(ヘテロシクリレン)」は、2～9個(例えば、2、3、4、5、6、7、8または9個)の環炭素原子と、N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個以上(例えば、1、2、3、または4)のヘテロ原子とを有する、飽和もしくは部分不飽和のヘテロシクリル(ヘテロシクリレン)、または複素環を指す。ヘテロシクリレン、ヘテロシクリルおよび複素環の例としては、オキシラニル(オキシラニレン)、アジリジニル(アジリジニレン)、アゼチジニル(アゼチジニレン)、オキセタニル(オキセタニレン)、テトラヒドロフランリル(テトラヒドロフラニレン)、ジオキソリニル(ジオキソリニレン)、ピロリジニル(ピロリジニレン)、ピロリドニル(ピロリドニレン)、イミダゾリジニル(イミダゾリジニレン)、ピラゾリジニル(ピラゾリジニレン)、ピロリニル(ピロリニレン)、テトラヒドロピラニル(テトラヒドロピラニレン)、ピペリジニル(ピペリジニレン)、モルホリニル(モルホリニレン)、ジチアニル(ジチアニレン)、チオモルホリニル(チオモルホリニレン)、ピペラジニル(ピペラジニレン)またはトリチアニル(トリチアニレン)が挙げられるが、これらに限定されない。前記基はまた、スピロ系、縮合系または架橋系(例えば、8-アザスピロ[4.5]デカン、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2-アザピシクロ[2.2.2]オクタンなど)を含む二環系を包含する。ヘテロシクリレン、ヘテロシクリルおよび複素環は、場合により、1個以上(例えば、1、2、3または4個)の適切な置換基で置換されている。

【0018】

本明細書で使用される場合、「アリール(アリーレン)」または「芳香環」という用語は、共役電子系を有する全炭素単環式または縮合多環式芳香族基を指す。例えば、本明細書で使用される場合、「C₆₋₁₀アリール(アリーレン)」および「C₆₋₁₀芳香環」という用語は、6～10個の炭素原子を含む芳香族基、例えばフェニル(フェニレン)(ベンゼン環)またはナフチル(ナフチレン)(ナフタレン環)を指す。アリール(アリーレン)または芳香環は、場合により、1個以上の(例えば、1～3個)適切な置換基(例えば、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂およびC₁₋₆アルキルなど)で置換されている。

【0019】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール(ヘテロアリーレン)」および「ヘテロ芳香環」という用語は、5、6、8、9、10、11、12、13または14個の環原子、特に1または2または3または4または5または6または9または10個の炭素原子を有し、同じであっても異なってもよい少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、O、N、またはS)を含む単環式、二環式または三環式芳香環系を指す。さらに、いずれの場合も、ベンゾ縮合し得る。特に、「ヘテロアリール(ヘテロアリーレン)」または「ヘテロ芳香環」は、チエニル(チエニレン)、フリル(フリレン)、ピロリル(ピロリレン)、オキサゾリル(オキサゾリレン)、チアゾリル(チアゾリレン)、イミダゾリル(イミダゾリレン)、ピラゾリル(ピラゾリレン)、イソオキサゾリル(イソオキサゾリレン)、イソチアゾリル(イソチアゾリレン)、オキサジアゾリル(オキサジアゾリレン)、トリアゾリル(トリアゾリレン)、チアジアゾリル(チアジアゾリレン)など、およびそれらのベンゾ誘導体;またはピリジニル(ピリジニレン)、ピリダジニル(ピリダジニレン)

10

20

30

40

50

、ピリミジニル（ピリミジニレン）、ピラジニル（ピラジニレン）、トリアジニル（トリアジニレン）など、およびこれらのベンゾ誘導体からなる群から選択される。

【0020】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」という用語は、好ましくはアリールまたはヘテロアリール置換アルキルを意味し、アリール、ヘテロアリールおよびアルキルは本明細書で定義される通りである。通常、アリール基は6～14個の炭素原子を有し得、ヘテロアリール基は5～14個の環原子を有し得、アルキル基は1～6個の炭素原子を有し得る。例示的なアラルキル基としては、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、F、Cl、BrまたはIを含むと定義される。

【0022】

本明細書で使用される場合、「窒素含有複素環」という用語は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13個の炭素原子および環内に少なくとも1個の窒素原子を有する飽和または不飽和単環式または二環式基を指し、場合によりN、O、C=O、S、S=OおよびS(=O)₂からなる群から選択される1個以上（例えば、1、2、3または4個）の環員をさらに含み得る。窒素含有複素環は、前記窒素含有複素環中の任意の窒素原子および他の環原子を介して分子の残りの部分と結合している。窒素含有複素環は、場合によりベンゾ縮合しており、好ましくは、前記窒素含有複素環中の窒素原子および縮合ベンゼン環中の任意の炭素原子を介して分子の残りの部分と結合している。

【0023】

「置換された」という用語は、既存の状況下での指定された原子の通常の原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらすことを条件として、指定された原子上の1個以上（例えば、1、2、3、または4個）の水素が、示された群からの選択で置き換えられることを意味する。置換基および/または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0024】

置換基が「場合により...で置換されている」と記載されている場合、その置換基は、(1)置換されなくてもよいし、(2)置換されてもよい。置換基の炭素が置換基のリストの1以上で場合により置換されていると記載されている場合、炭素上の1個以上の水素（存在する限り）は、別々におよび/または一緒に独立して選択された任意の置換基で置換されてもよく、されなくてもよい。置換基の窒素が置換基のリストの1以上で場合により置換されていると記載されている場合、窒素上の1個以上の水素（存在する限り）は、それぞれ独立して選択された任意の置換基で置換されてもよく、されなくてもよい。

【0025】

置換基が群から「独立して選択される」と記載されている場合、各置換基は他と無関係に選択される。したがって、各置換基は、他の置換基と同一であっても異なってもよい。

【0026】

本明細書で使用される場合、「1以上」という用語は、合理的な1以上（例えば、2、3、4、5、または10）を意味する。

【0027】

本明細書で使用される場合、指定されない限り、置換基の結合点は、置換基の任意の適切な位置からのものであり得る。

【0028】

置換基への結合が環内の2個の原子を連結する結合を横切って示されている場合、そのような置換基は、置換可能なその環内の環形成原子のいずれかに結合していてもよい。

【0029】

本発明はまた、1個以上の原子が同じ原子番号を有するが、自然界で優勢である原子質

10

20

30

40

50

量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本発明のものと同一であるすべての薬学的に許容される同位体標識化合物を含む。本発明の化合物に含めるのに適した同位体の例としては、²H、³Hなどの水素；¹²C、¹³C、および¹⁴Cなどの炭素；³⁶Clなどの塩素；¹⁸Fなどのフッ素；¹²³Iおよび¹²⁵Iなどのヨウ素；¹³Nおよび¹⁵Nなどの窒素；¹⁵O、¹⁷O、および¹⁸Oなどの酸素；³²Pなどのリン；ならびに³⁵Sなどのイオウの同位体が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の特定の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだ化合物は、薬物および/または基質組織分布研究（例えば、アッセイ）に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち³H、および炭素-14、すなわち¹⁴Cは、導入の容易さおよび検出手段が容易であるとの観点から、この目的に特に有用である。10
¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nなどの陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放射断層撮影（PET）研究において有用であり得る。本発明の同位体標識化合物は、一般に、先に使用された非標識試薬に代え、適切な同位体標識試薬を使用することによって、添付のスキームおよび/または実施例、ならびに調製物に記載されているものと同様の方法によって調製し得る。本発明による薬学的に許容され得る溶媒和物としては、結晶化溶媒が同位体置換されてもよいもの、例えば、D₂O、アセトン-d₆またはDMSO-d₆が挙げられる。

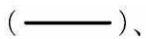
【0030】

「立体異性体」という用語は、少なくとも1個の不斉中心を有する異性体を指す。1個以上（例えば、1、2、3または4個）の不斉中心を有する化合物は、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーを生じ得る特定の個々の分子は、幾何異性体（シス/トランス）として存在し得る。同様に、本発明の化合物は、急速平衡で2個以上の構造的に異なる形態（一般的に互変異性体と呼ばれる）の混合物として存在し得る。互変異性体の代表例としては、ケト-エノール互変異性体、フェノール-ケト互変異性体、ニトロソ-オキシム互変異性体、イミン-エナミン互変異性体などが挙げられる。任意の割合（60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%など）のすべてのそのような異性体およびそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることを理解されたい。 20

【0031】

本発明の化合物の化学結合は、本明細書では実線

【化10】



実線くさび

【化11】



または破線くさび

【化12】



を使用して示し得る。不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、その炭素原子におけるすべての可能な立体異性体（例えば、特定のエナンチオマー、ラセミ混合物など）が含まれることを示すことを意味する。不斉炭素原子への結合を示すための実線または破線のくさびの使用は、示されている立体異性体が存在することを示すことを意味する。ラセミ化合物中に存在する場合、実線および破線のくさびを使用して、絶対立体化学ではなく相対立体化学が定義される。特に明記しない限り、本発明の化合物は、シスおよびトランス異性体、RおよびSエナンチオマーなどの光学異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、回転異性体、立体配座異性体、アトロプ異性体、およびそれらの混合物を含む立体異性体として存在し得る。本発明の化合物は、1種類以上の異性を示し、それらの混合物（ 40

10

20

30

40

50

ラセミ体およびジアステレオマー対など) からなり得る。

【0032】

本発明は、本発明の化合物のすべての可能な結晶形態または多形を、単一の多形として、または任意の比の2種以上の多形の混合物として含む。

【0033】

本発明の特定の化合物は、遊離形態で、または適切な場合には薬学的に許容される誘導体の形態で治療に使用し得ることも理解されるべきである。本発明において、薬学的に許容され得る誘導体としては、予防、緩和および/または処置を必要とする患者に投与した後、本発明の化合物またはその代謝産物もしくは残渣を直接的もしくは間接的に提供し得る薬学的に許容され得る塩、エステル、溶媒和物、N-オキシド、代謝産物またはプロ

10

【0034】

本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。

【0035】

適切な酸付加塩は、薬学的に許容され得る塩を形成する酸から形成される。具体例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナフチル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、キシナホ酸塩が挙げられる。

20

【0036】

適切な塩基付加塩は、薬学的に許容され得る塩を形成する塩基から形成される。具体例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩が挙げられる。

30

【0037】

適切な塩に関する総説については、StahlおよびWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (薬学的塩のハンドブック: 特性、選択、および使用)」(Wiley-VCH、2002)を参照されたい。本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩を調製するための方法は、当業者に公知である。

【0038】

本明細書で使用される場合、「エステル」という用語は、生理学的に加水分解可能なエステル(生理学的条件下で加水分解して、遊離酸またはアルコールの形態で本発明の化合物を放出することができるエステル)を含む、本出願の様々な式の化合物から誘導されるものを指す。本発明の化合物自体もエステルであり得る。

40

【0039】

本発明の化合物は溶媒和物(好ましくは水和物)として存在することができ、本発明の化合物は、化合物の結晶格子の構造要素として極性溶媒、特に例えば水、メタノールまたはエタノールを含む。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比または非化学量論比で存在し得る。

【0040】

当業者によって理解され得るように、窒素は酸化物への酸化のために利用可能な孤立電

50

子対を必要とするので、すべての窒素含有複素環がN - オキシドを形成し得るわけではない。当業者は、N - オキシドを形成し得る窒素含有複素環を認識するであろう。当業者はまた、第三級アミンがN - オキシドを形成し得ることを認識するであろう。複素環のN - オキシドおよび第三級アミンを調製するための合成方法は当業者に周知であり、これらには、過酢酸およびm - クロロ過安息香酸 (MCPBA) などのペルオキシ酸、過酸化水素、tert - ブチルヒドロペルオキシドなどのアルキルヒドロペルオキシド、過ホウ酸ナトリウム、およびジメチルジオキシランなどのジオキシランによる複素環および第三アミンの酸化が挙げられる。N - オキシドを調製するためのこれらの方法は、文献に広く記載され、概説されており、例えば、T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748 - 750; A. R. KatritzkyおよびA. J. Boulton, Eds., Academic Press; ならびにG. W. H. CheesemanおよびE. S. G. Werstiuik, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390 - 392, A. R. KatritzkyおよびA. J. Boulton, Eds., Academic Pressを参照されたい。

10

【0041】

本発明の化合物の代謝産物、すなわち本発明の化合物を投与することによりインビボで形成される物質も本発明の範囲に含まれる。そのような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、酵素分解などから生じ得る。したがって、本発明は、本発明の化合物を哺乳動物とその代謝産物をもたらすのに十分な期間接触させることを含む方法によって産生される化合物を含む、本発明の化合物の代謝産物を包含する。

20

【0042】

また、本発明の化合物のプロドラッグも本発明の範囲内であり、本発明の化合物の特定の誘導体は、それ自体薬理活性をほとんどまたは全く有さないものもあるが、体内または身体に投与されると、例えば加水分解的開裂によって所望の活性を有する本発明の化合物に変換し得る。一般的に、そのようなプロドラッグは、インビボで所望の治療活性を有する化合物に容易に変換される化合物の機能性誘導体である。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、Vol. 14, ACS Symposium Series (T. HiguchiおよびV. Stella)に見出し得る。本発明によるプロドラッグは、例えば、本発明の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、H. Bundgaard (Elsevier, 1985年)による「Design of Prodrugs」に記載されるような「プロ成分」として当業者に公知の特定の部分で置き換えることによって製造することができる。

30

【0043】

本発明はさらに、保護基を有する本発明の化合物を包含する。本発明の化合物を調製するためのプロセスのいずれかの間に、関連する分子のいずれかの感受性基または反応性基を保護することが必要および/または望ましい場合があり、それにより、本発明の化合物の化学的に保護された形態が得られる。これは、従来の保護基、例えば、参照により本明細書に組み込まれるT. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991に記載されているものによって達成され得る。保護基は、当技術分野で公知の方法を使用して、好都合な後の段階で除去することができる。

40

【0044】

「約」という用語は、指定された値の±10%以内、好ましくは±5%以内、より好ましくは±2%以内の範囲を指す。

【0045】

「非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)」は、アルコール摂取に関連しない肝疾患であり、小葉内の炎症および線維化を伴う肝細胞の脂肪変化を特徴とする。

50

【0046】

NASHはアルコール性肝疾患に似ているが、アルコールをほとんど摂取しないか、全く摂取しない人々に発症する。NASHは、肝臓内の脂肪と共に、炎症および損傷を主な特徴とする。NASHを有するほとんどの人は体調が良く、肝臓の問題を有することに気付いていない。NASHは重度であり得、肝臓が永続的に損傷を受けて癒痕化し、もはや適切に機能することができない肝硬変をもたらし得る。

【0047】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、慢性肝疾患対象に一般的な脂肪性肝疾患である。過剰な肝臓脂肪は、肝臓合併症をもたらし得る。アルコール関連ではないが、これらの状態は、肥満、食事、および他の健康関連の問題に関連し得る。

10

【0048】

肝臓酵素が増加している個体および/または脂肪肝（例えば、超音波または脂肪肝指数によって測定される）を有する個体は、NASHまたはNAFLDを有すると考えられる。酵素、脂肪または脂肪肝指数の減少は、改善または補正された状態の指標である。

【0049】

「有効量」という用語は、投与条件下で所望の治療効果を達成するのに十分な量、例えば空腹時血漿グルコース（FPG）を低下させ、体重を減少させ、コレステロールおよびトリグリセリド（TG）などの血中脂質を減少させ、肝臓酵素を減少させ、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）レベルを上昇させ、血圧を低下させるのに十分な量を指す。例えば、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NASHまたはNAFLD）を呈するか、罹患しているか、または罹患する傾向がある患者に投与される式（I）の化合物の「有効量」は、前述の障害に屈することに対する抵抗性に関連する病理学的症状、疾患進行、生理学的状態の改善を引き起こし、または誘導するような量である。

20

【0050】

本明細書で使用される「予防する」、「予防すること」または「予防」という用語は、疾患または障害の1以上の症状の出現を回避または予防するために薬剤を事前に投与することを指す。当業者は、「予防する」、「予防すること」または「予防」という用語が絶対的な用語ではないことを認識する。医療技術分野では、状態の頻度もしくは重症度、または状態の症状を実質的に減少させるための薬物の予防的投与を指すと理解され、これは本開示で意図される意味である。予防措置は、一次予防（疾患の発症を予防すること）と二次予防（それによって、疾患は既に発症しており、患者はこのプロセスの悪化から保護される）とに分けられる。

30

【0051】

特に明記しない限り、本明細書で使用される「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、そのような用語が適用される障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の1以上の症状を逆転させる、緩和する、進行を阻害する、または予防することを意味する。

【0052】

いくつかの実施形態では、処置は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NAFLDおよび/またはNASH）の少なくとも1個の測定可能な身体症状、例えば、体重減少、脱力感または疲労の改善をもたらす。他の実施形態では、処置は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NAFLDおよび/またはNASH）の少なくとも1個の臨床パラメータまたは所見、例えば、異常な肝脂肪蓄積、異常なレベルの肝臓酵素、脂肪変性（例えば、脂肪を含有する肝細胞の割合、または画像分析による等級付けによって評価される）、コラーゲン蓄積（例えば、コラーゲンの存在を示すピクロシリウスレッドによる肝臓組織の染色陽性率によって評価される）、または膨化変性（例えば、膨潤した肝細胞の割合によって評価される）の改善をもたらす。

40

【0053】

他の実施形態では、処置は、例えば、測定可能な症状もしくは一組の症状（疲労、体重減少または衰弱など）の安定化によって身体的に、または例えば、肝臓における異常な脂

50

肪蓄積、異常なレベルの肝臓酵素、肝生検における異常な所見、脂肪変性、コラーゲン蓄積もしくは膨化変性などの測定可能なパラメータの安定化により臨床的/生理学的に、またはその両方によって、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NAFLDおよび/またはNASH）の軽減、阻害または進行の遅延をもたらす。別の実施形態では、処置はまた、疾患または障害が完全に現れる前に、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NAFLDおよび/またはNASH）、または脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NAFLDおよび/またはNASH）の結果として発症する症状の1個の原因および/または効果または臨床症状の回避をもたらし得る。

【0054】

いくつかの実施形態では、処置は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NAFLDおよび/またはNASH）を有する患者における生存率または生存期間の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、処置は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NAFLDおよび/またはNASH）を有する患者について肝移植の必要可能性の低減をもたらす。別の実施形態では、処置は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎（例えば、NAFLDおよび/またはNASH）を有する患者が肝移植を受ける必要性の排除をもたらす。

10

【0055】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトまたは非ヒト動物を含む。例示的なヒト対象は、疾患（本明細書に記載のものなど）を有するヒト対象（患者と呼ばれる）または正常な対象を含む。本明細書で使用される「非ヒト動物」という用語は、非哺乳動物（例えば、鳥類、両生類、爬虫類）などのすべての脊椎動物、ならびに非ヒト霊長類、家畜および/または家畜（例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタなど）などの哺乳動物を含む。

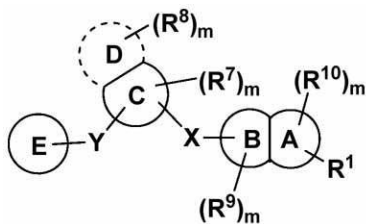
20

【0056】

[発明を実施するための形態]

いくつかの実施形態では、本開示は、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎の予防、緩和、処置を必要とする対象に、有効量の式（I）

【化13】



30

式（I）

[式中、XおよびYは、それぞれ直接結合、C(=O)、O、S(=O)_i、およびNRからなる群から独立して選択され；

Rは、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、飽和または部分不飽和のC₃₋₁₀環状ヒドロカルビル、飽和または部分不飽和の3~10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、5~14員のヘテロアリールおよびC₆₋₁₂アラルキルからなる群から選択され、上記環状ヒドロカルビルおよびヘテロシクリル中の最大2個の環員はC(=O)であり；

40

環Aおよび環Bはそれぞれ、飽和または部分不飽和のC₃₋₁₀炭化水素環、飽和または部分不飽和の3~10員の複素環、C₆₋₁₀芳香環および5~14員のヘテロ芳香環からなる群から独立して選択され、上記炭化水素環および複素環中の最大2個の環員はC(=O)であり；ただし、環Bが窒素原子を含む複素環である場合、環Bは窒素原子を介してXと結合しておらず；

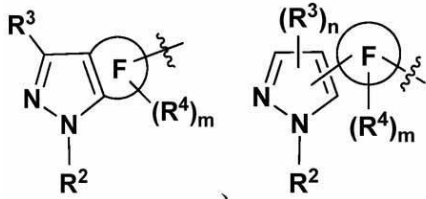
環Cは、飽和または部分不飽和のC₃₋₁₀炭化水素環、飽和または部分不飽和の3~10員の複素環、C₆₋₁₀芳香環および5~14員のヘテロ芳香環からなる群から選択され

50

、上記炭化水素環および複素環中の最大2個の環員はC(=O)であり；

環Dは存在しないか、飽和または部分不飽和のC₃₋₁₀炭化水素環、飽和または部分不飽和の3~10員の複素環、C₆₋₁₀芳香環および5~14員のヘテロ芳香環からなる群から選択され、上記炭化水素環および複素環中の最大2個の環員はC(=O)であり；環Eは

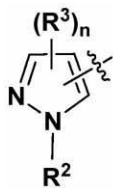
【化14】



10

および

【化15】



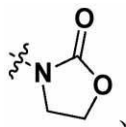
20

からなる群から選択され；

環Fは、飽和または部分不飽和のC₃₋₁₀炭化水素環、飽和または部分不飽和の3~10員の複素環、C₆₋₁₀芳香環および5~14員のヘテロ芳香環からなる群から選択され、上記炭化水素環および複素環中の最大2個の環員はC(=O)であり；

R¹は、H、-NH₂、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、5~14員のヘテロアリール、N-メチルピロリジニル、N-メチルピペリジニル、

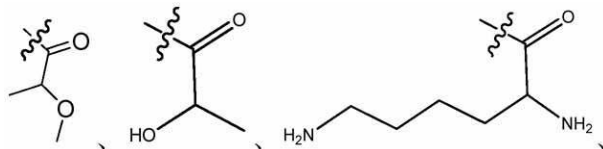
【化16】



30

アセチル、

【化17】

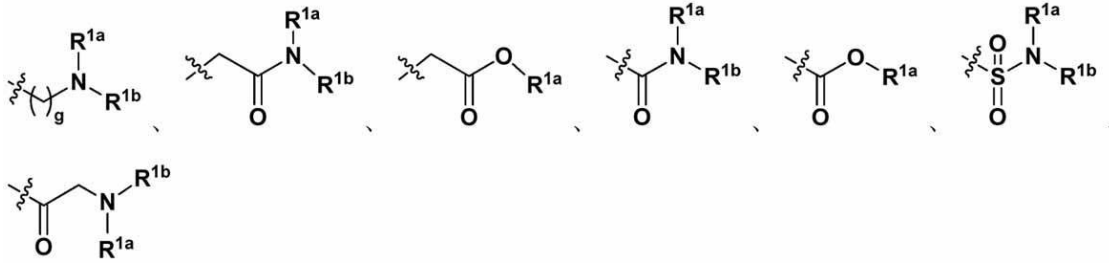


- C(=O) - (C₁₋₆アルキレン)_n - CF₃、 - C(=O) - (C₁₋₆アルキレン)_n - CN、 - C(=O) - (飽和または部分不飽和のC₃₋₁₀環状ヒドロカルビル)、
 - NHC(=O) - (飽和または部分不飽和のC₃₋₁₀環状ヒドロカルビル)、 - C(=O) - (飽和または部分不飽和の3~10員ヘテロシクリル)、 - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - (飽和または部分不飽和の3~10員ヘテロシクリル)、 - C(=O) - (5~14員ヘテロアリール)、 - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - NH(C₁₋₆アルキル)、 - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - N(C₁₋₆アルキル)₂、N-メチルピペラジン置換アセチル、 - S(=O)₂R^{1a}、 - P(=O)R^{1a}R^{1b}、

40

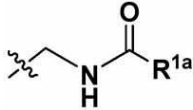
50

【化18】



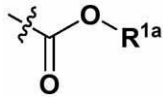
および

【化19】



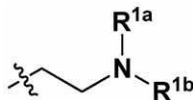
からなる群から選択され；ただし、R¹およびR¹⁰の一方がC₁₋₆アルキルで、もう一方がHまたはC₃₋₁₀環状ヒドロカルビルである場合、XおよびYの少なくとも1個は直接結合であり、環Cは5員のヘテロ芳香環ではなく；R¹およびR¹⁰の一方がHであり、もう一方が

【化20】



である場合、環Cは5員のヘテロ芳香環ではなく；R¹およびR¹⁰がいずれもHである場合、環Aは少なくとも1個の窒素原子を含み、5員または6員環ではなく；R¹およびR¹⁰の一方がHであり、もう一方が

【化21】



である場合、環Cは5員のヘテロ芳香環ではなく；また、R¹およびR¹⁰の一方がHで、もう一方がHまたはアセチルである場合、環Dは存在せず；R^{1a}およびR^{1b}はそれぞれ、H、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀環状ヒドロカルビル、3~10員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、5~14員のヘテロアリール、C₆₋₁₂アラルキル、-C(=O)R⁵、-OC(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁵、-S(=O)₂R⁵、-S(=O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵-C(=O)R⁶、-NR⁵-C(=O)OR⁶、-NR⁵-S(=O)₂-R⁶、-NR⁵-C(=O)-NR⁵R⁶、-C₁₋₆アルキレン-NR⁵R⁶、-C₁₋₆アルキレン-OR⁵および-O-C₁₋₆アルキレン-NR⁵R⁶からなる群から独立して選択され、ただし、R^{1a}およびR^{1b}の一方がn-プロピルである場合、もう一方はHではなく；またはR^{1a}およびR^{1b}が、結合している原子と一緒に3~12員の複素環またはヘテロ芳香環を形成し；

R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ存在毎に、それぞれH、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀環状ヒドロカルビル、3~10員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、5~14員のヘテロアリール、C₆₋₁₂アラルキル、-C(=O)R⁵、-OC(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁵、-S(=O)

$2R^5$ 、 $-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5-S(=O)_2-R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O(P=O)(OH)_2$ および $-O-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 からなる群から独立して選択され；上記アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、環状ヒドロカルビル、炭化水素環、ヘテロシクリル、複素環、アリール、芳香環、ヘテロアリール、ヘテロ芳香環およびアラルキルは、それぞれ存在毎に、場合により、それぞれハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} 環状ヒドロカルビル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_{6-12} アラルキル、 $=N-OR^5$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-OC(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-S(=O)_2R^5$ 、 $-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5-S(=O)_2-R^6$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 および $-O-C_{1-6}$ アルキレン- NR^5R^6 からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており、上記アルキル、環状ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、場合により更にハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} 環状ヒドロカルビル、3～10員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～14員のヘテロアリールおよび C_{6-12} アラルキルからなる群から独立して選択され；

10

20

R^5 および R^6 は、それぞれ存在毎に、それぞれH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} 環状ヒドロカルビル、3～10員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～14員ヘテロアリールおよび C_{6-12} アラルキルからなる群から独立して選択され；

m は、それぞれ存在毎に、それぞれ独立して0、1、2、または3の整数であり；

n は0、1、または2の整数であり；

i は0、1、または2の整数であり；

g は0、1、2、3、または4の整数である。]

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグを投与するステップを含む、脂肪性肝疾患および/または脂肪性肝炎を予防、緩和および/または処置する方法であって、上記脂肪性肝疾患は、好ましくは、アルコール性脂肪性肝疾患(AFLD)または非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)であり、上記脂肪性肝炎は、好ましくは、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)または非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である、方法を提供する。

30

【0057】

好ましい実施形態では、XおよびYは、それぞれ直接結合、 $C(=O)$ 、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、NHおよび NCH_3 からなる群から独立して選択され、好ましくは、XおよびYの少なくとも1個は直接結合である。

【0058】

好ましい実施形態では、環Aおよび環Bの少なくとも一方は、飽和または部分不飽和の3～10員の複素環および5～14員の複素芳香環からなる群から選択され、複素環内の最大2個の環員は $C(=O)$ である

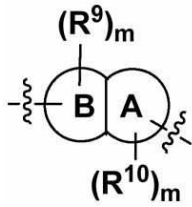
40

【0059】

いくつかの実施形態では、

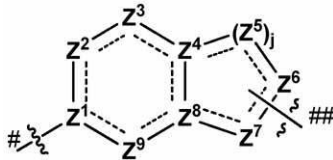
50

【化 2 2】



は

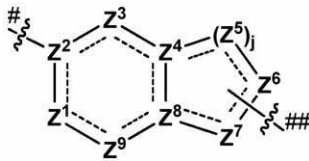
【化 2 3】



10

または

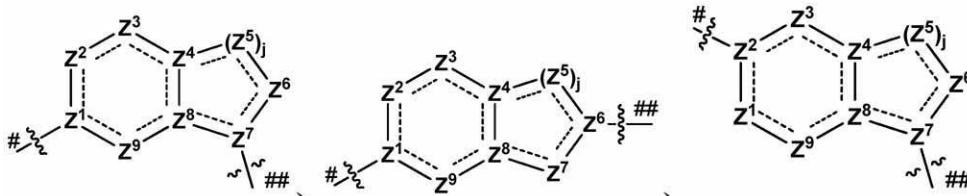
【化 2 4】



20

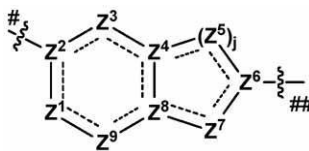
であり、好ましくは

【化 2 5】



または

【化 2 6】



30

であり、上記基は、#または##と標識された2個の位置のいずれかでXに結合し、他方の位置でR¹に結合する。

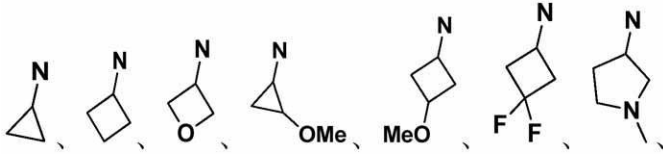
(式中、

【化 2 7】

は、単結合または二重結合のいずれかを表し、隣接する結合は同時に二重結合ではなく；
 Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶、Z⁷、Z⁸およびZ⁹は、それぞれ存在毎に、C、CR⁹、C(R⁹)₂、CR¹⁰、C(R¹⁰)₂、C(=O)、N、NR⁹、NR¹⁰、OおよびSからなる群からそれぞれ独立して選択され；好ましくは、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶、Z⁷、Z⁸およびZ⁹は、それぞれ存在毎に、C、CH、CF、CCl、CCH₃、CH₂、C(CH₃)₂、C-OCH₃、C(=O)、N、NH、NCH₃、NCH₂CH₃、NCH(CH₃)₂、NCH=CH₂、NCH₂F、NCHF₂、NCH₂CHF₂、NC(=O)CH₃、NCH₂OH、NCH₂OMe、NCH₂CH₂OMe、

50

$\text{NCH}_2 - \text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OH})_2$ 、
【化28】



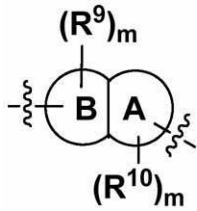
$\text{NCH}_2\text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、OおよびSからなる群からそれぞれ独立して選択され；
jは0、1、2、3または4であり；ただし、 $Z^1 \sim Z^9$ のうちの最大2個の基が同時に
C(=O)であり、Xに結合している原子が窒素原子ではないことを条件とする。）

10

【0060】

より好ましい実施形態では、

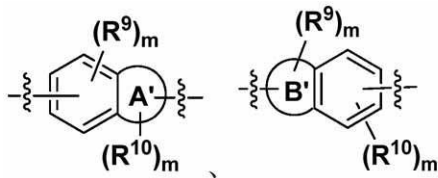
【化29】



20

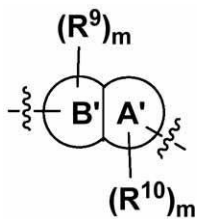
は

【化30】



または

【化31】



30

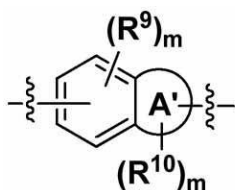
である。(式中、環A'および環B'は、それぞれ飽和または部分不飽和の3~10員の複
素環および5~14員の複素芳香環からなる群から独立して選択され、複素環内の最大2
個の環員はC(=O)である；ただし、環B'が窒素原子を含む複素環である場合、環B'
は窒素原子を介してXに結合していない。

40

【0061】

いくつかの実施形態では、

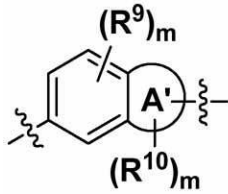
【化32】



50

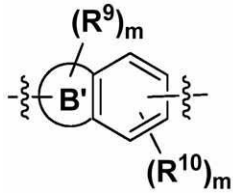
は好ましくは

【化 3 3】



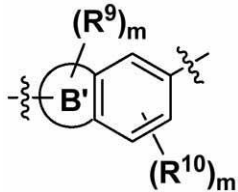
であり；

【化 3 4】



は好ましくは

【化 3 5】

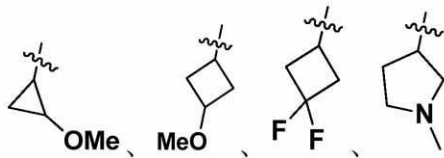


である。

【0062】

好ましい実施形態では、 R^9 および R^{10} は、それぞれ存在毎に、ハロゲン（例えば、F、Cl、または Br）、メチル、エチル、プロピル（例えば、n-プロピルまたはイソプロピル）、ビニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2CHF_2$ 、アセチル、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-O(P=O)(OH)_2$ 、

【化 3 6】

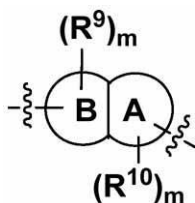


および $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【0063】

最も好ましい実施形態では、

【化 3 7】



は

10

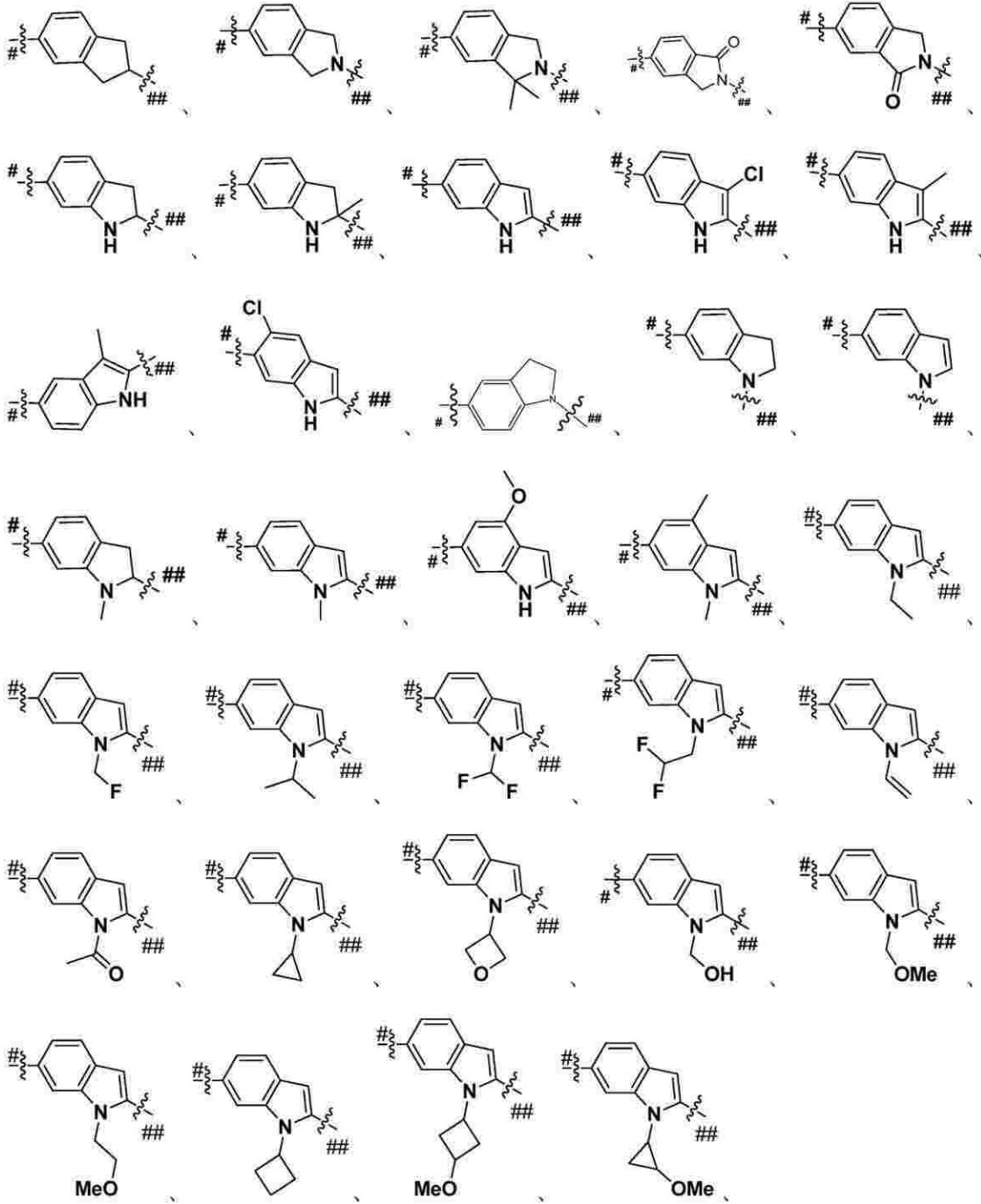
20

30

40

50

【化 3 8】



10

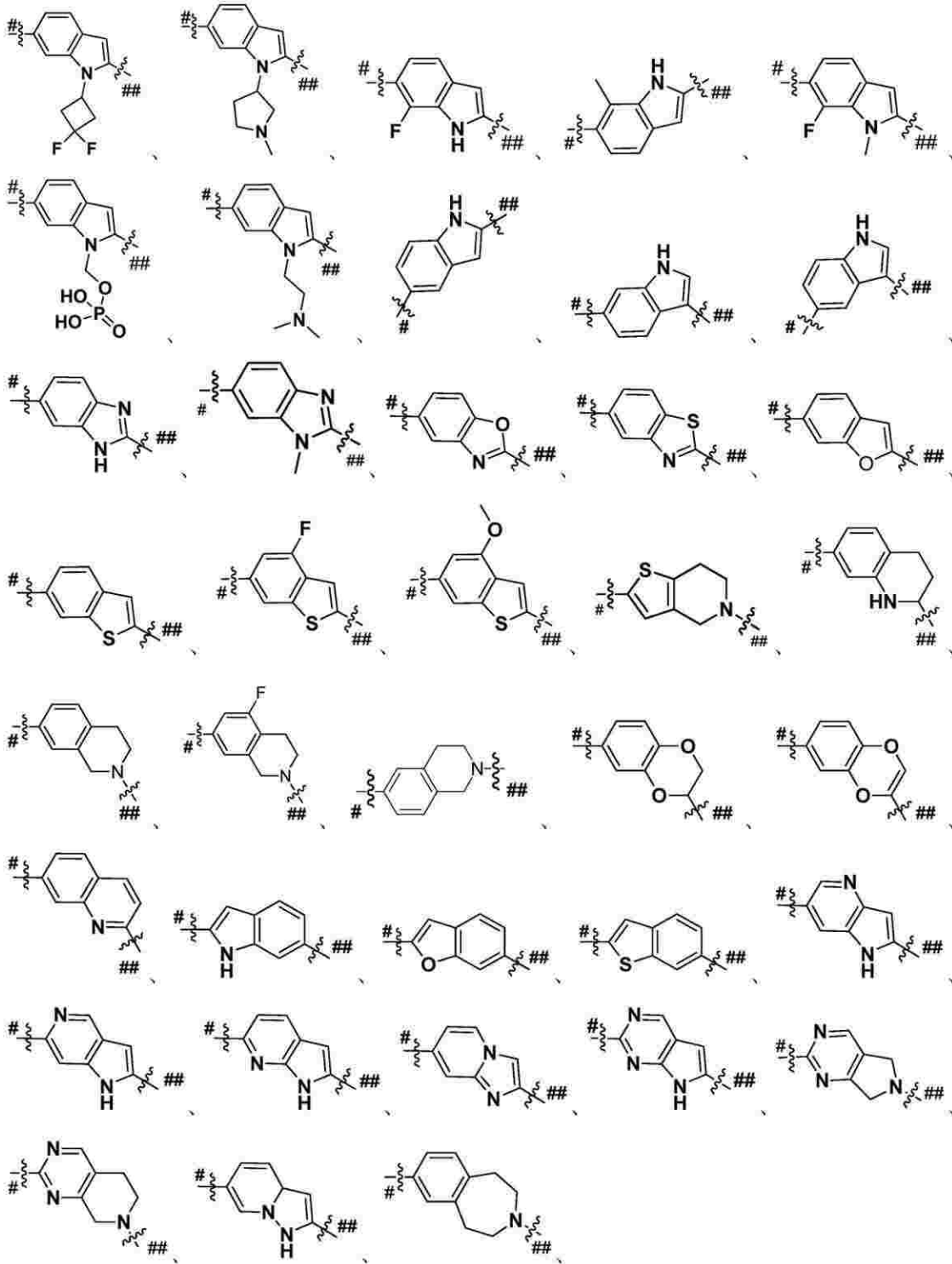
20

30

40

50

【化 3 9】



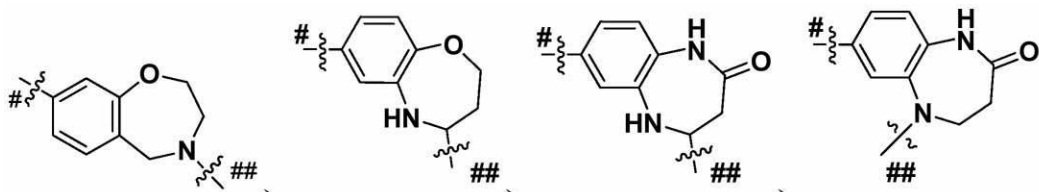
10

20

30

40

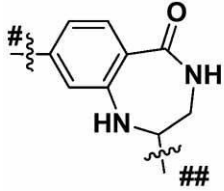
【化 4 0】



および

50

【化 4 1】



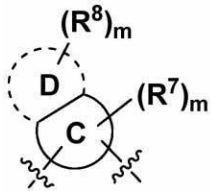
からなる群から選択され、上記の基は、# または # # と標識された 2 個の位置のいずれかで X に結合し、他の位置で R¹ に結合し、ただし、X に結合した原子は窒素原子ではない。

【0 0 6 4】

10

好ましい実施形態では、

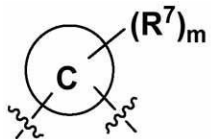
【化 4 2】



は

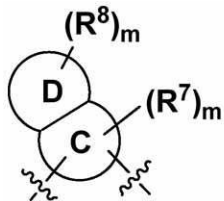
【化 4 3】

20



または

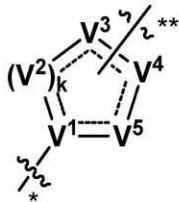
【化 4 4】



30

であり、より好ましくは

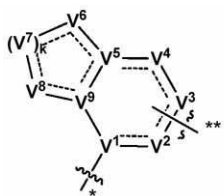
【化 4 5】



40

または

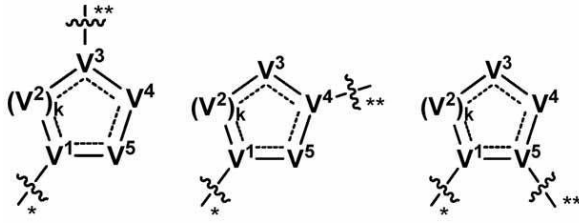
【化 4 6】



であり、より好ましくは

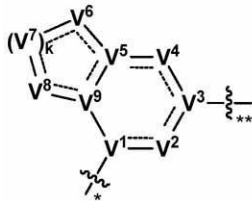
50

【化 4 7】



または

【化 4 8】



であり、上記基は、* または ** と標識された 2 個の位置のいずれかで Y に結合し、他の位置で X に結合する。

(式中、

【化 4 9】

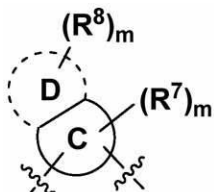
は、単結合または二重結合のいずれかを表し、隣接する結合は同時に二重結合ではなく；
 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 および V^9 は、それぞれ存在毎に、C、 CR^7 、 $C(R^7)_2$ 、 CR^8 、 $C(R^8)_2$ 、 $C(=O)$ 、N、 NR^7 、 NR^8 、O および S からなる群からそれぞれ独立して選択され；好ましくは、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 および V^9 は、それぞれ存在毎に、C、CH、CF、CCl、CCN、 CCH_3 、 $C-OCH_3$ 、 CCF_3 、 $C-CH_2-Ph$ 、 $C-NH-Ph$ 、 $C-O-Ph$ 、 $C-CH_2OCH_3$ 、 $C-CH_2-NHCH_3$ 、 $C-N(CH_3)_2$ 、 $C-CH_2NH_2$ 、 $C-C(=O)OH$ 、 $C-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $C-C(=O)NH_2$ 、 $-C-O-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CH_2 、 $C(=O)$ 、N、NH、 NCH_3 、 $N-C(=O)CH_3$ 、 $N-Ph$ 、 $-N-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、O および S からなる群からそれぞれ独立して選択され；

k は、0、1、2、3 または 4 であり；ただし、 $V^1 \sim V^9$ の最大 2 個の基が同時に $C(=O)$ である。）

【0065】

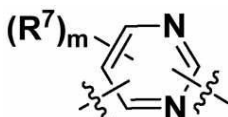
好ましい実施形態では、

【化 50】



は

【化 51】



10

20

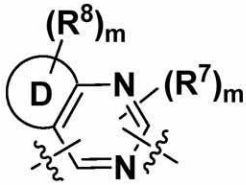
30

40

50

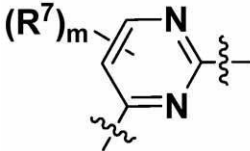
または

【化 5 2】



であり；より好ましくは

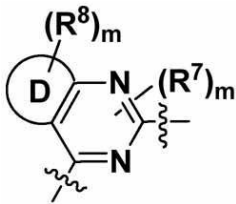
【化 5 3】



10

または

【化 5 4】



20

である。

【0066】

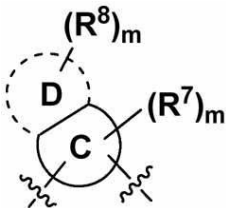
好ましい実施形態では、 R^7 および R^8 は、それぞれ存在毎に、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-N(CH_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、フェニル、 $-CH_2-Ph$ 、 $-NH-Ph$ 、 $-O-Ph$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2-NHCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-O-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ および $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される。

30

【0067】

最も好ましい実施形態では、

【化 5 5】

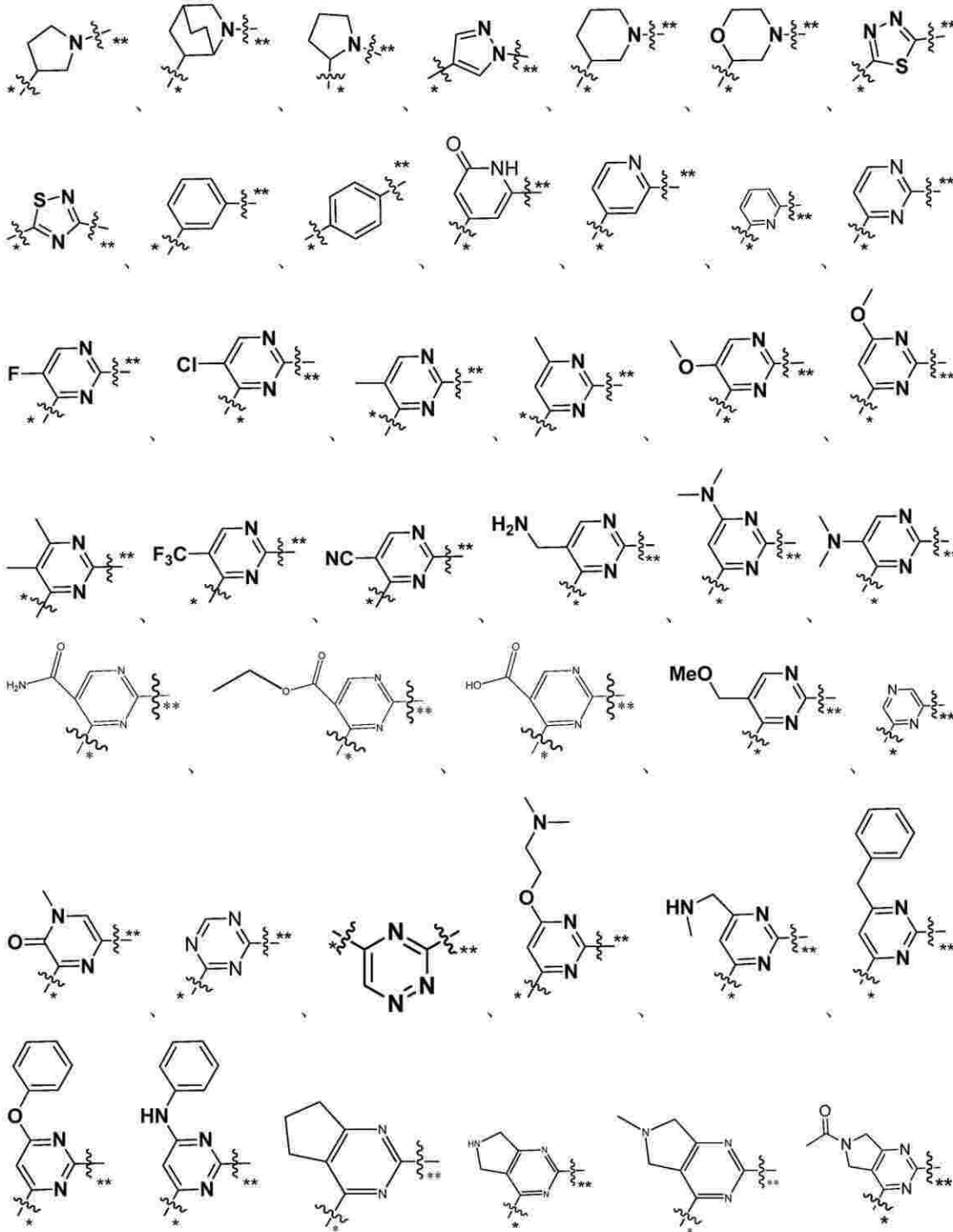


40

は

50

【化 5 6】



10

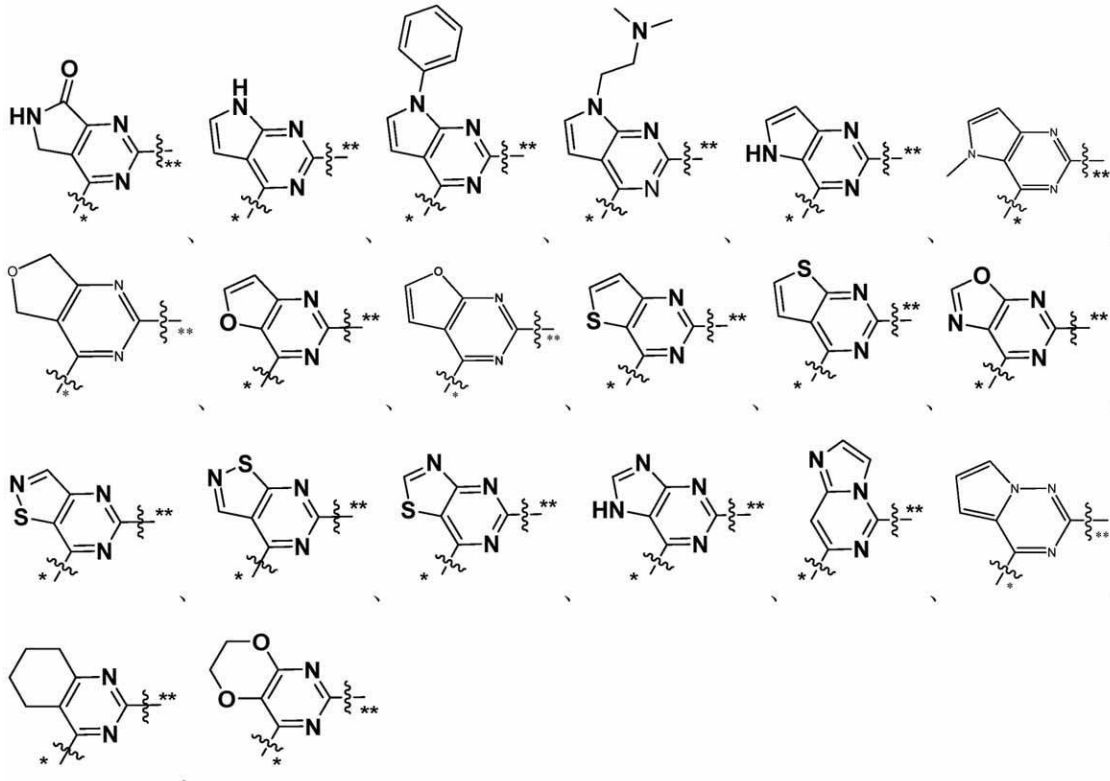
20

30

40

50

【化57】

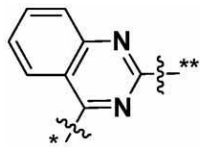


10

20

または

【化58】



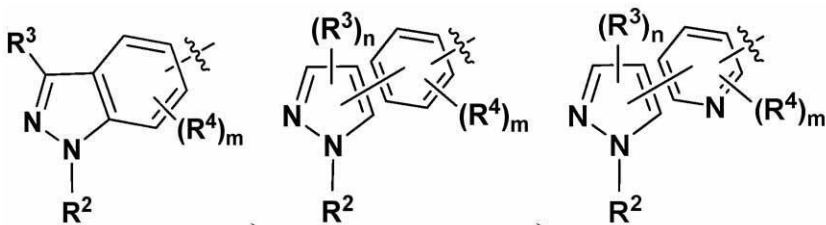
30

であり、上記の基は、*または**と標識された2個の位置のいずれかでYに結合し、他の位置でXに結合する。

【0068】

好ましい実施形態では、環Eは

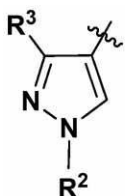
【化59】



40

または

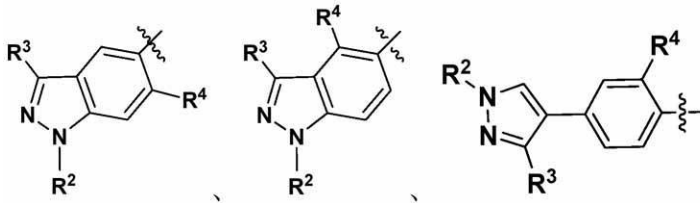
【化60】



50

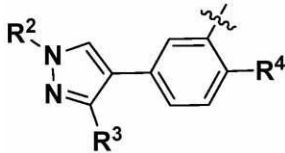
であり、好ましくは

【化61】



または

【化62】



10

である。

【0069】

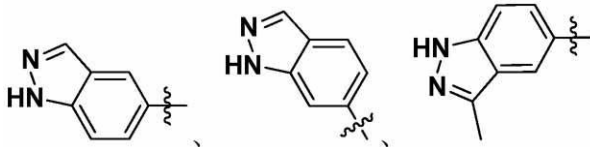
いくつかの実施形態では、R³およびR⁴は、それぞれ存在毎に、H、F、Cl、Br、I、-OH、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、-NH₂、-N(CH₃)₂、-O-エチレン-N(CH₃)₂からなる群からそれぞれ独立して選択される。

20

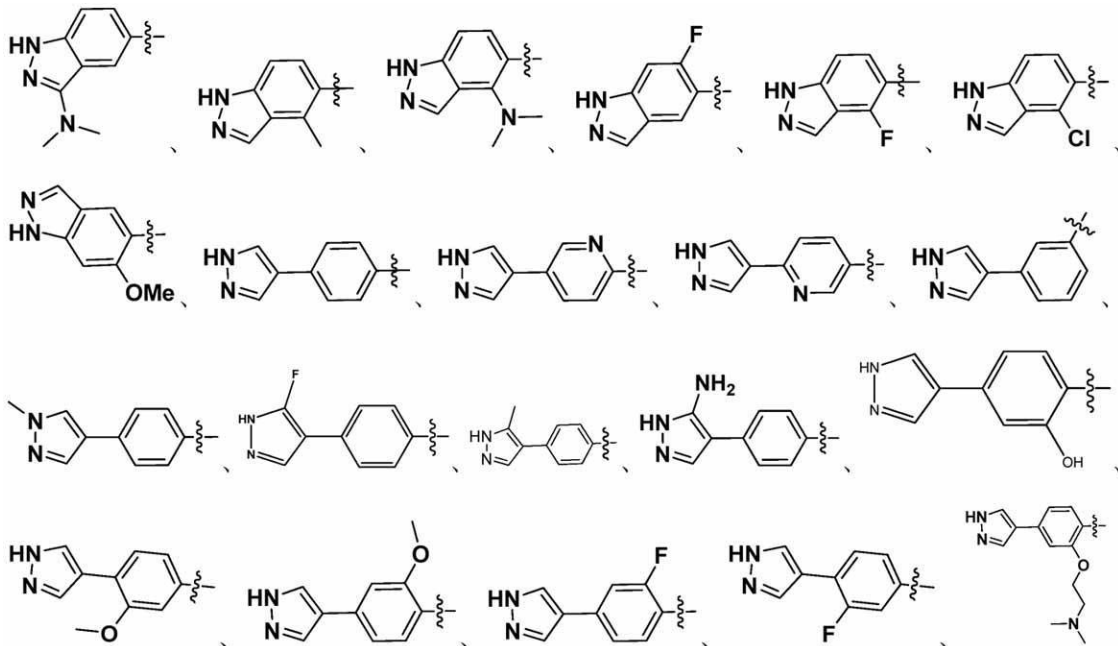
【0070】

好ましい実施形態では、環Eは、

【化63】



【化64】



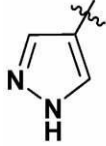
30

40

または

50

【化65】

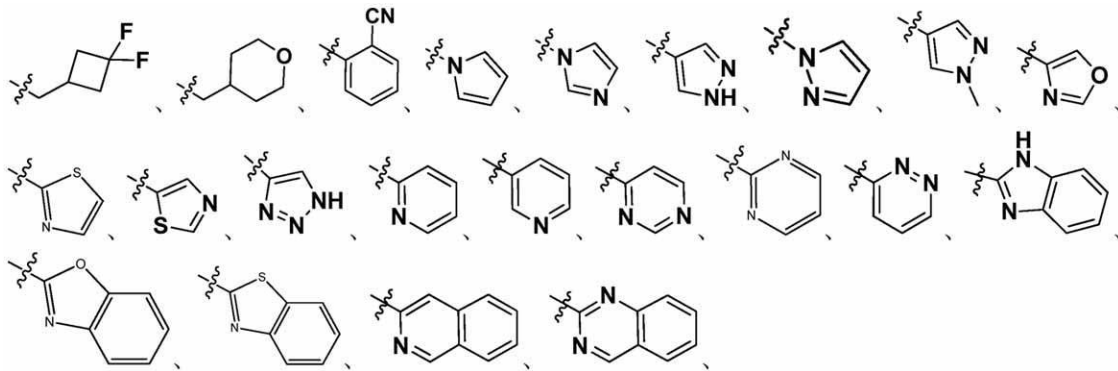


である。

【0071】

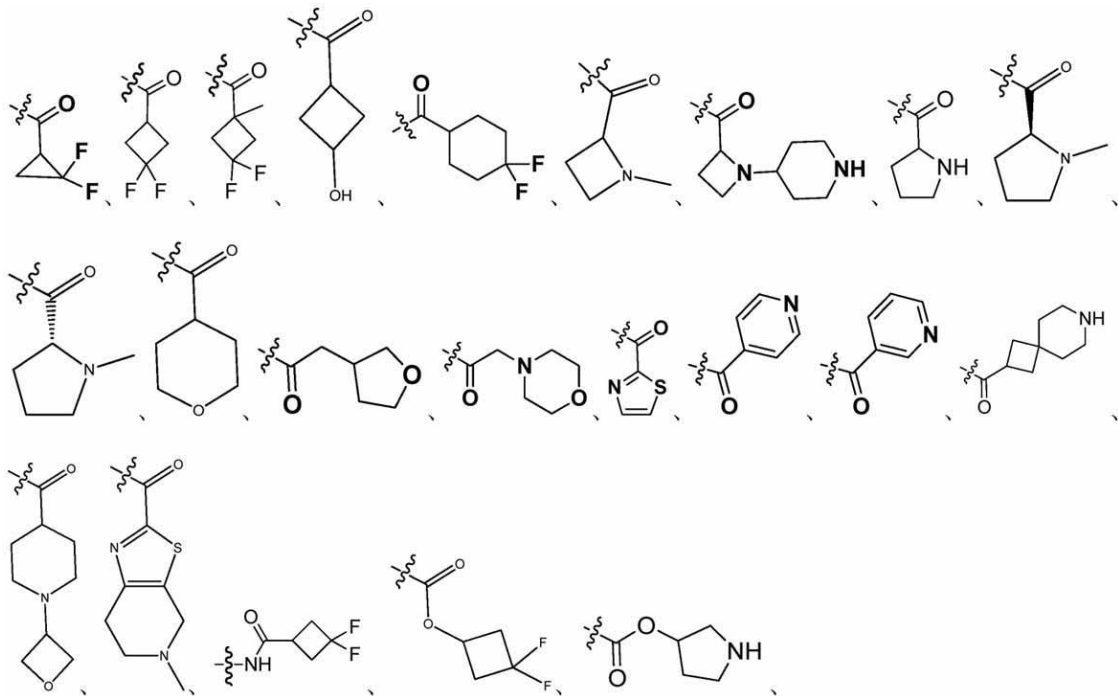
好ましい実施形態では、R¹は、メチル、-CH₂OH、

【化66】



-C(=O)CF₃、-C(=O)CH₂CF₃、-C(=O)CH₂CN、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、

【化67】



10

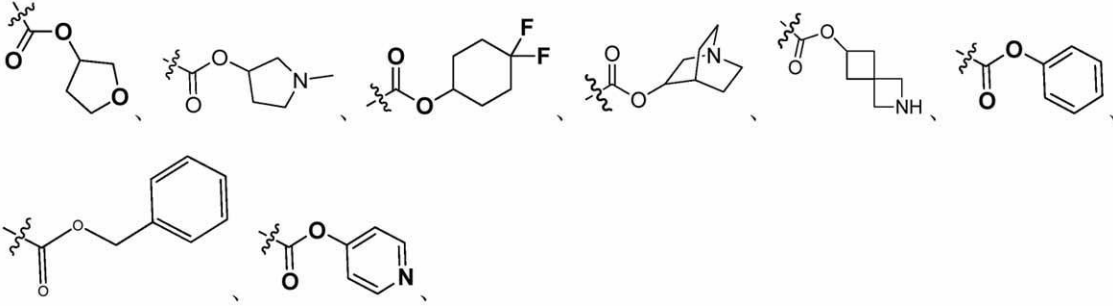
20

30

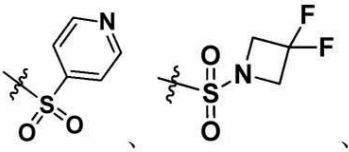
40

50

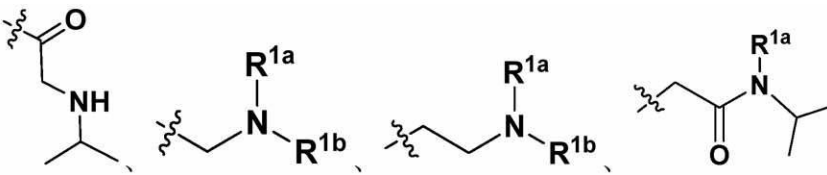
【化68】

- S(=O)₂CH₂CH₃,

【化69】

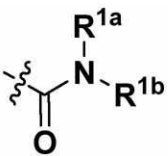
- C(=O)CH₂N(CH₃)₂,

【化70】



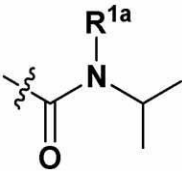
または

【化71】



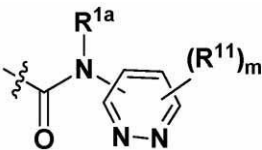
(例えば、

【化72】



または

【化73】



)であり、より好ましくは

10

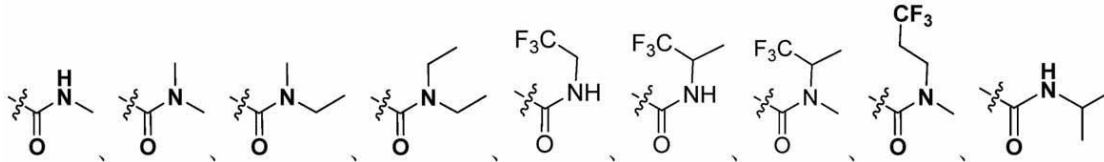
20

30

40

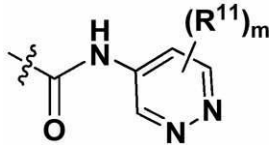
50

【化74】



または

【化75】



10

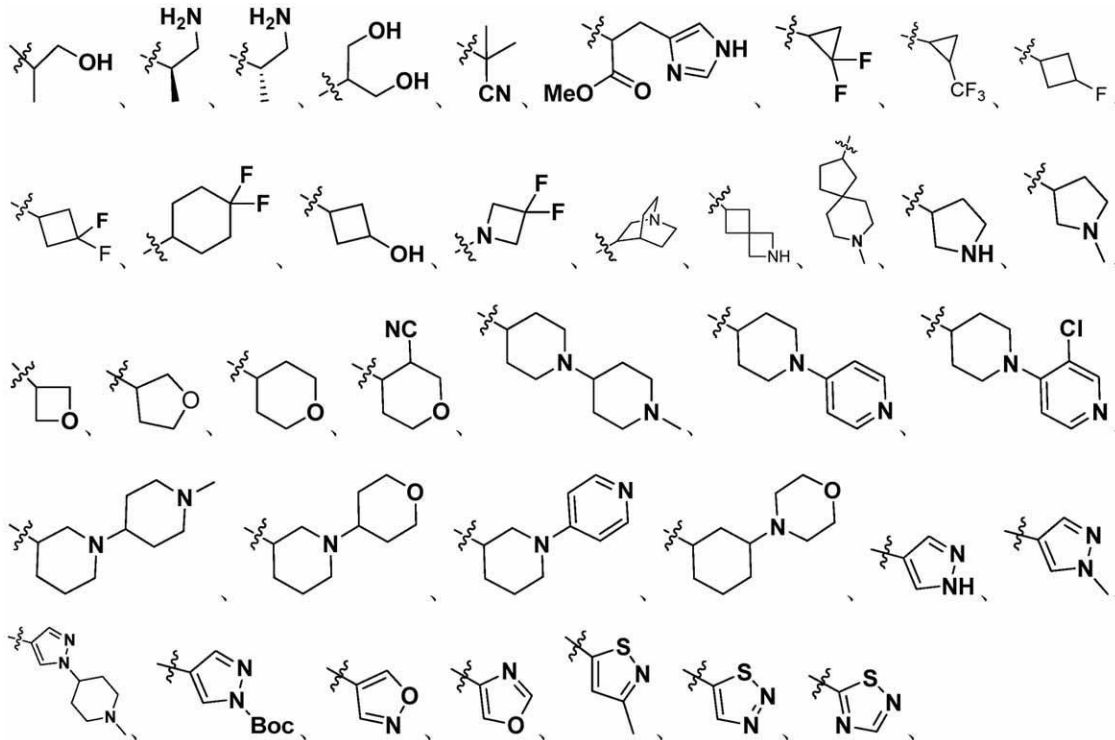
である[式中、R¹¹は、H、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-10環状ヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクリル、C₆-10アリール、5~14員ヘテロアリール、C₆-12アラルキル、-C(=O)R⁵、-OC(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁵、-S(=O)₂R⁵、-S(=O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵-C(=O)R⁶、-NR⁵-C(=O)OR⁶、-NR⁵-S(=O)₂-R⁶、-NR⁵-C(=O)-NR⁵R⁶、-C₁-6アルキレン-NR⁵R⁶または-O-C₁-6アルキレン-NR⁵R⁶である。]

20

【0072】

好ましい実施形態では、R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれH、メチル、-CF₃、エチル、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH(CH₃)CF₃、n-プロピル、イソプロピル、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、-エチレン-O-メチル、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂OH、

【化76】

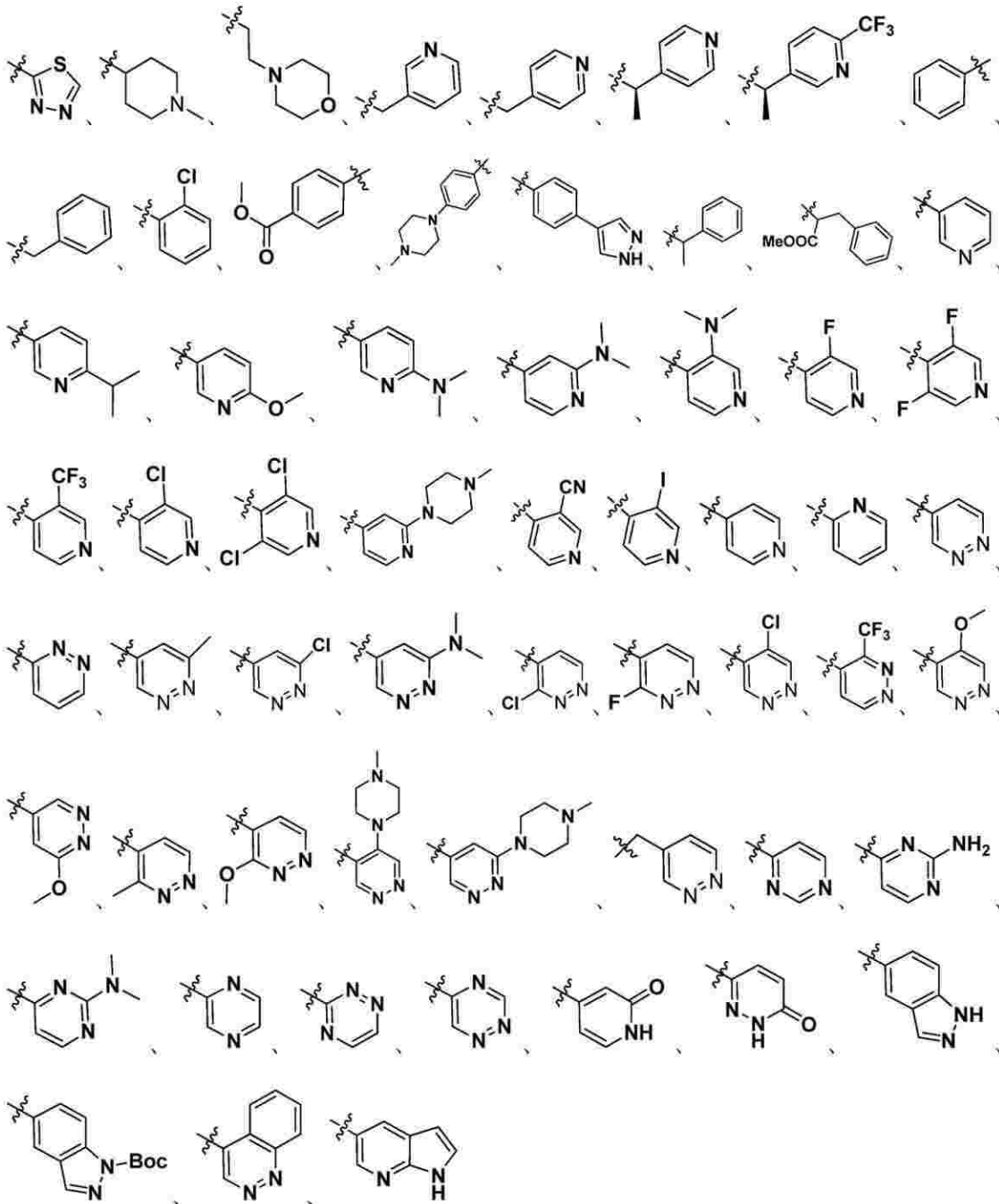


30

40

50

【化 7 7】



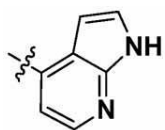
10

20

30

および

【化 7 8】

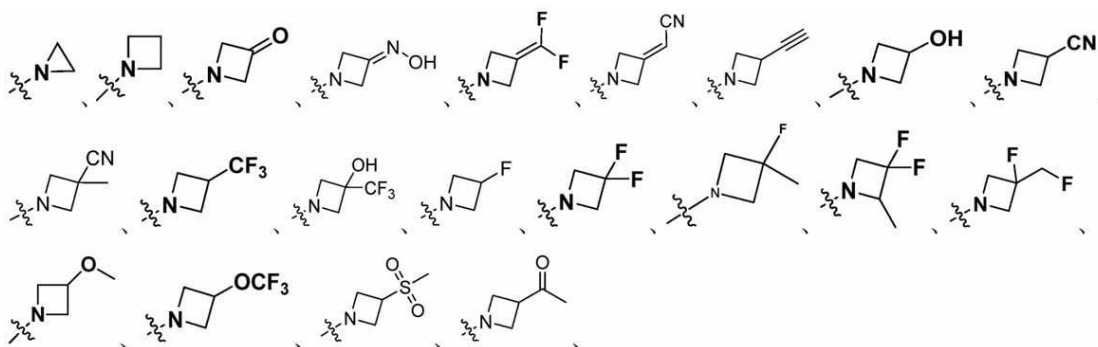


40

からなる群からそれぞれ独立して選択され；または R^{1a} および R^{1b} は、それらが結合している原子と一緒にあって、以下の基：

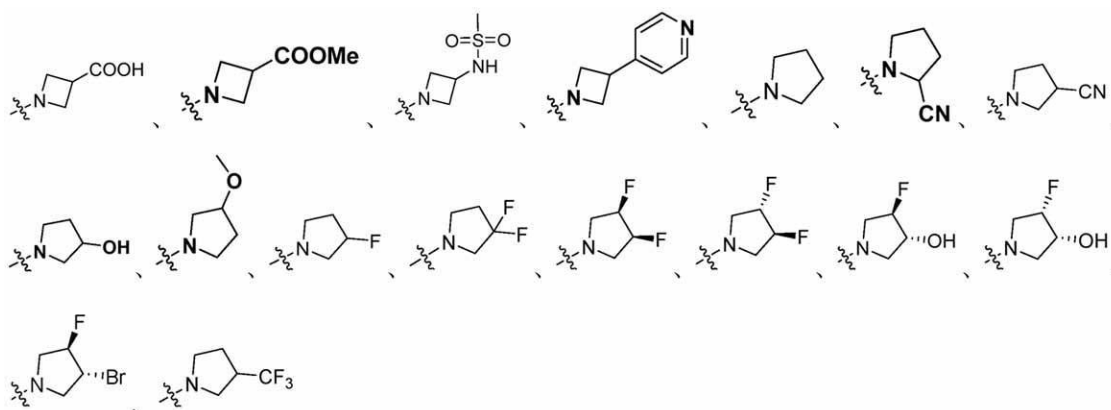
50

【化 7 9】



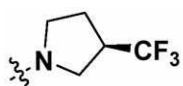
10

【化 8 0】



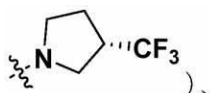
20

(例えば、
【化 8 1】



または

【化 8 2】

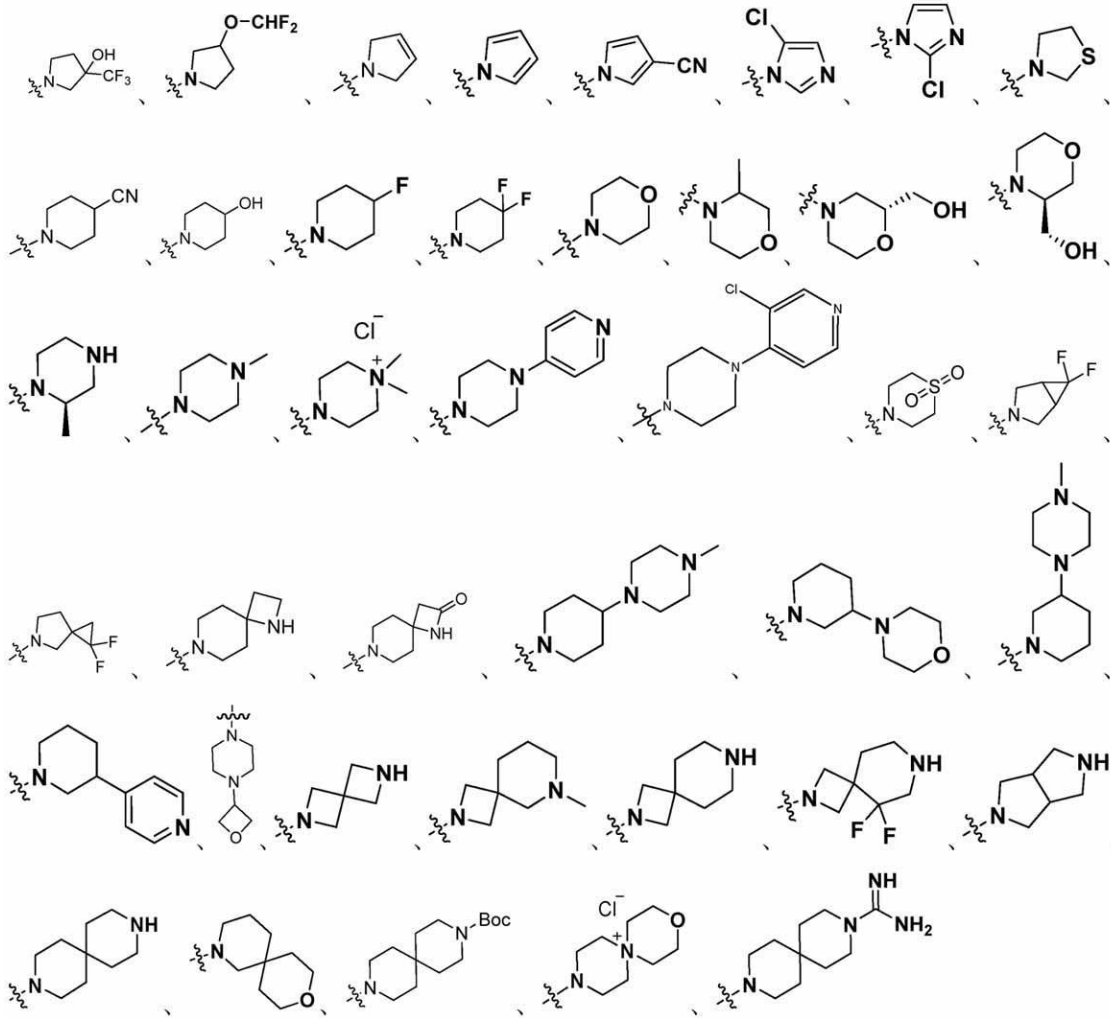


30

40

50

【化 8 3】

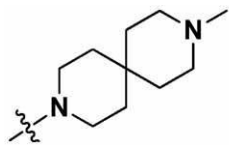


10

20

または

【化 8 4】



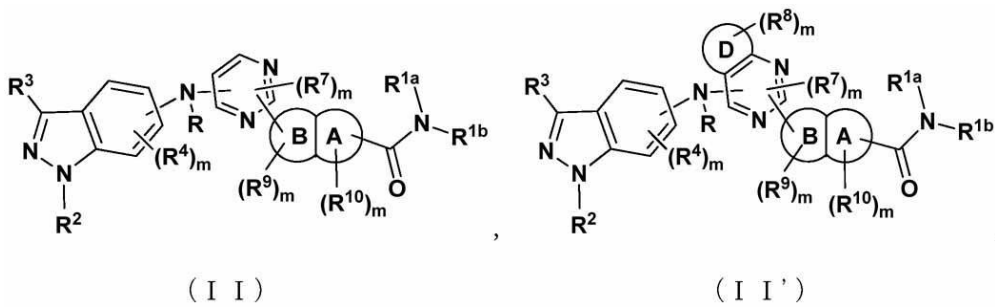
30

を形成する。

【 0 0 7 3】

好ましい実施形態では、化合物は、以下の式のいずれかの構造を有する。

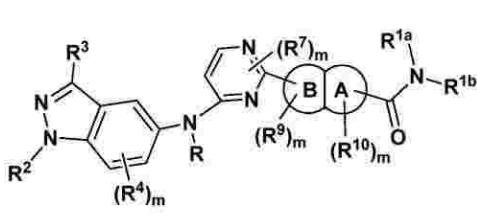
【化 8 5】



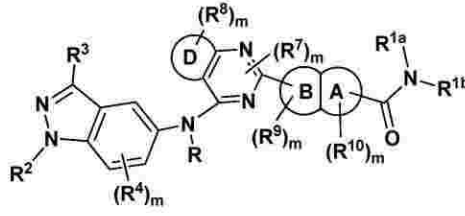
40

50

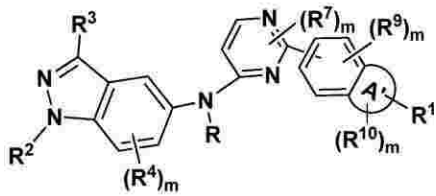
【化 8 6】



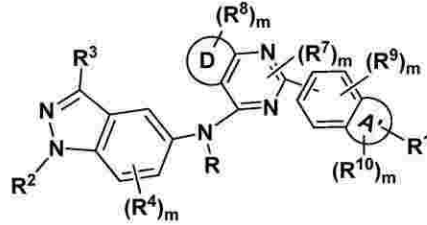
(III)



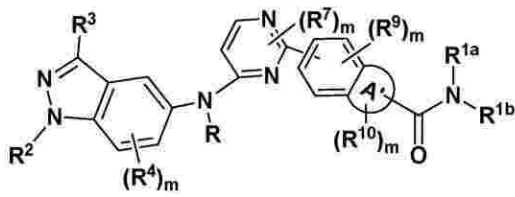
(III')



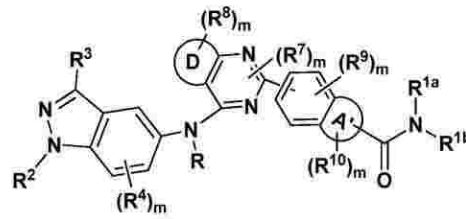
(IV)



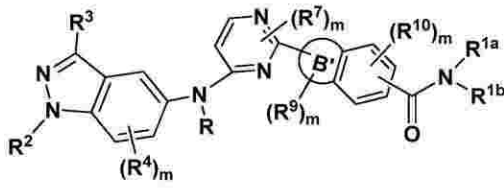
(IV')



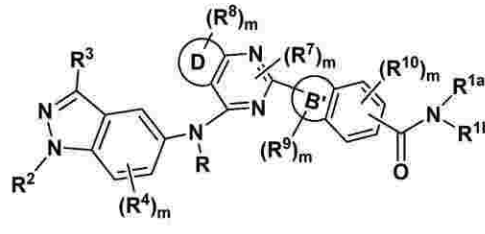
(V)



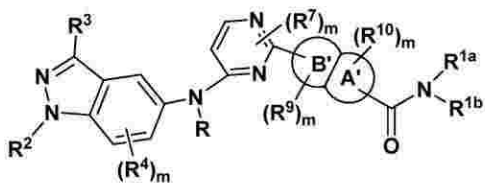
(V')



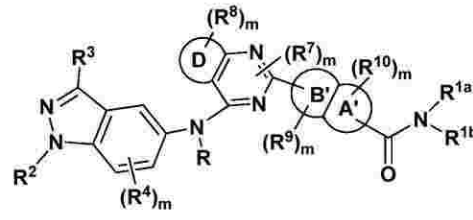
(VI)



(VI')



(VII)



(VII')

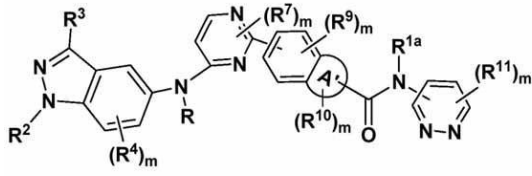
10

20

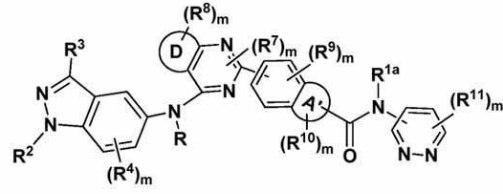
30

40

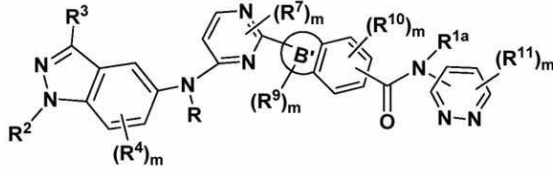
50



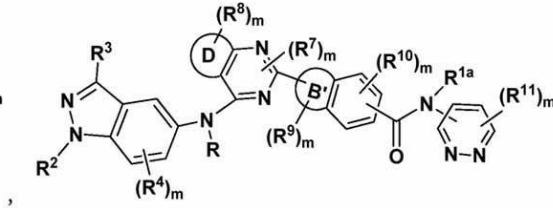
(VIII)



(VIII')

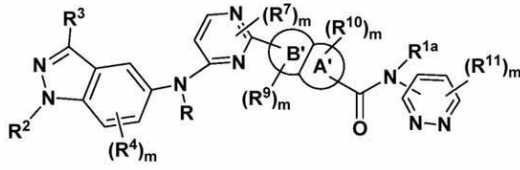


(IX)

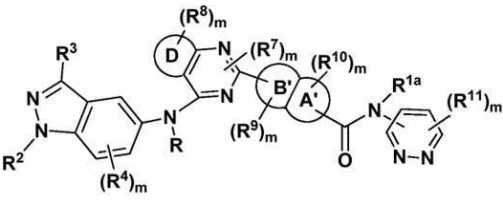


(IX')

10



(X)



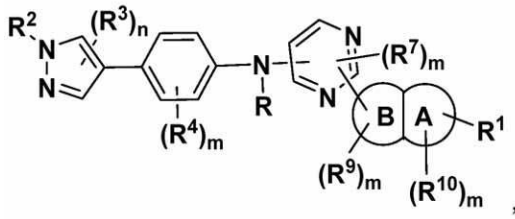
(X')

20

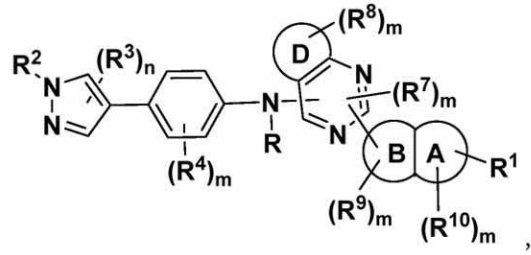
30

40

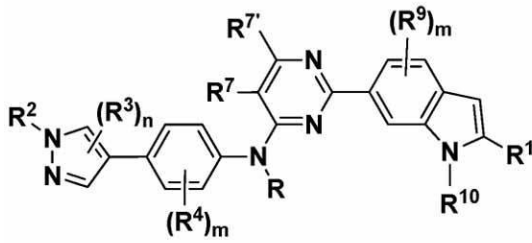
50



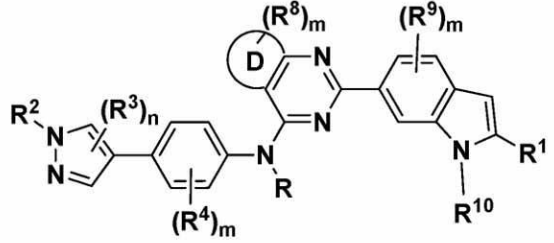
(XV)



(XV')

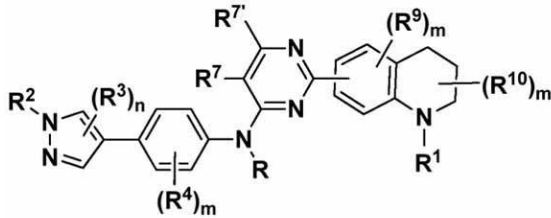


(XV) - 1

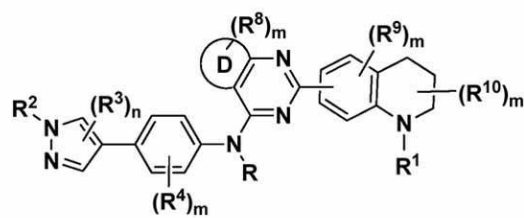


(XV') - 2

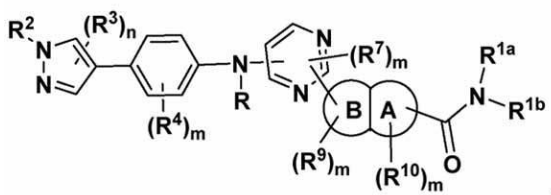
【化 8 8】



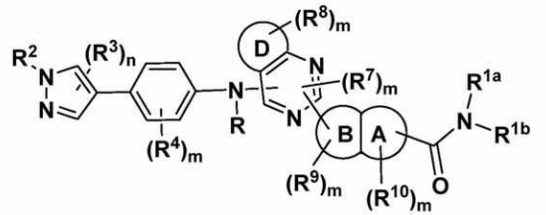
(XV) - 3



(XV') - 4



(XVI)



(XVI')

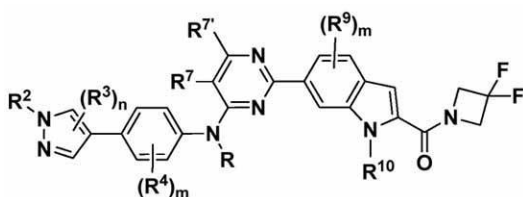
[式中、Zは、O、S (= O)_i および NRからなる群から選択され；

残りの各基は前記に定義した通りである。]

【 0 0 7 4】

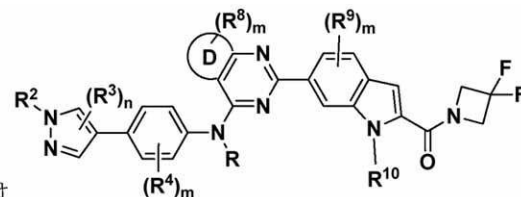
好ましい実施形態では、化合物は、式 (XVII) または式 (XVII') の構造を有する。

【化 8 9】



(XVII)

または



(XVII')

[式中、Rは、HおよびC₁-6アルキルからなる群から選択され；

10

20

30

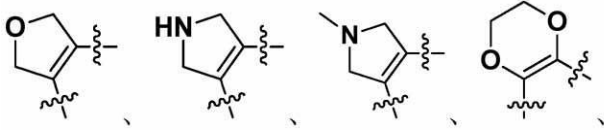
40

50

【0075】

環Dは、飽和または部分不飽和の3～10員の複素環、C₆-10アリールまたは5～10員のヘテロ芳香環であり、好ましくは、

【化90】



フェニル環、N-メチルピロール環、フラン環またはチオフェン環であり；

R²は、HおよびC₁-6アルキルからなる群から選択され；

R³、R⁴、R⁷、R^{7'}、およびR⁸は、それぞれ存在毎に、H、ハロゲン、-NH₂、-OH、C₁-6アルキル、および-OR⁵からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R⁹およびR¹⁰は、それぞれ存在毎に、H、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₃-10環状ヒドロカルビル、3～10員のヘテロシクリル、C₆-10アリール、5～14員のヘテロアリール、C₆-12アラルキル、-C(=O)R⁵および-C₁-6アルキレン-O(P=O)(OH)₂からなる群からそれぞれ独立して選択され；

上記のアルキル、アルケニル、環状ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ芳香環およびアラルキルは、それぞれ存在毎に、場合によりハロゲン、C₁-6アルキルおよび-OR⁵からなる群から独立して選択される1個以上の置換基でそれぞれ置換され；

R⁵およびR⁶は、それぞれ存在毎に、H、C₁-6アルキル、C₃-10環状ヒドロカルビル、3～10員のヘテロシクリル、C₆-10アリール、5～14員のヘテロアリールおよびC₆-12アラルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

mは、それぞれ存在毎に、それぞれ独立して0、1、2、または3の整数であり；

nは、0、1、または2の整数である。]

【0076】

好ましい実施形態では、R⁵およびR⁶は、それぞれ存在毎に、H、メチルおよびエチルからなる群からそれぞれ独立して選択される。

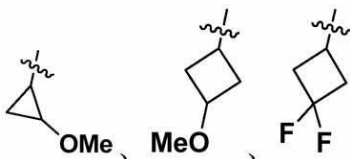
【0077】

好ましい実施形態では、R³、R⁴、R⁷、R^{7'}およびR⁸は、それぞれ存在毎に、H、F、Cl、Br、-NH₂、-OH、メチル、トリフルオロメチル、-CH₂-Ph、メトキシ、エトキシおよび-CH₂OCH₃からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【0078】

好ましい実施形態では、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ存在毎に、H、F、Cl、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ビニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アセチル、-CH₂CHF₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂-O(P=O)(OH)₂、

【化91】



および

10

20

30

40

50

【化 9 2】



からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【 0 0 7 9】

様々な実施形態の任意の組み合わせによって得られる技術的解決策が本開示に含まれる。

【 0 0 8 0】

好ましい実施形態では、化合物は以下の構造を有する。

10

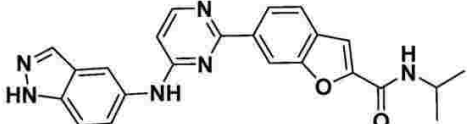
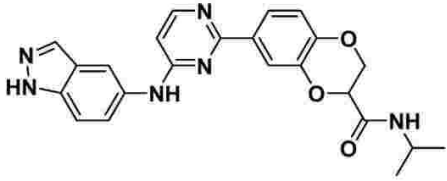
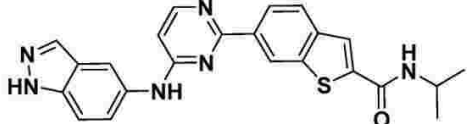
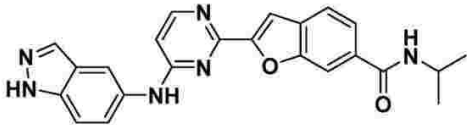
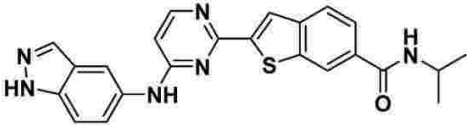
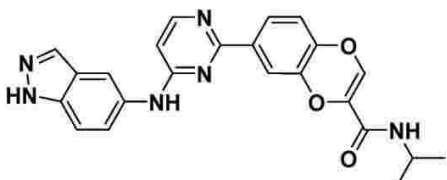
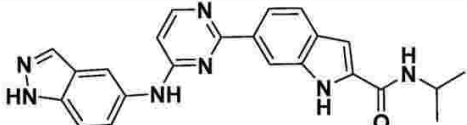
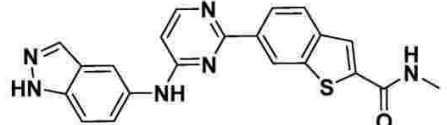
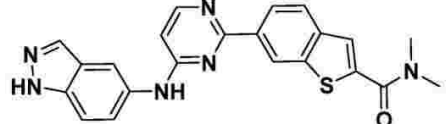
20

30

40

50

【表 1】

ナンバー	構造
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	

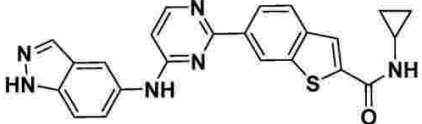
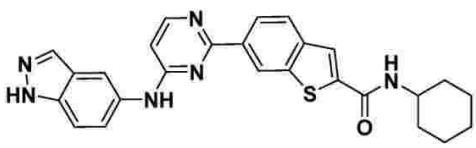
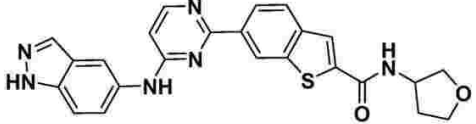
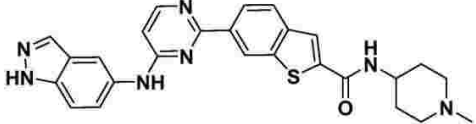
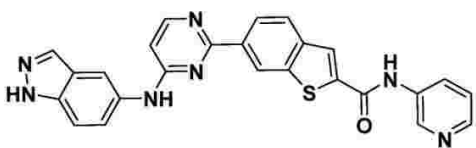
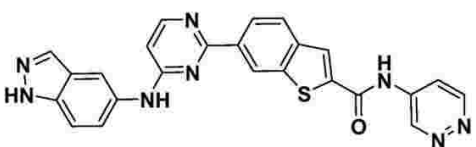
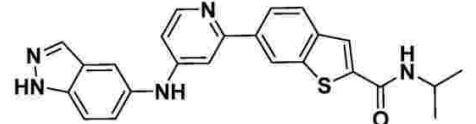
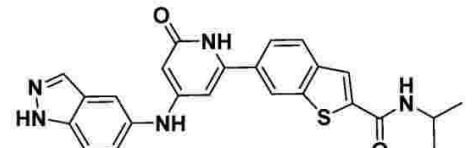
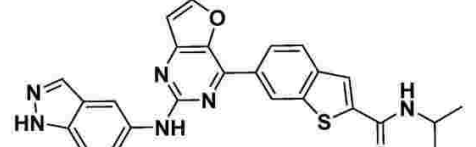
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	
17.	
18.	

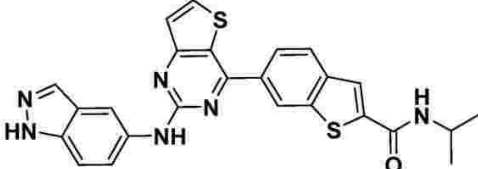
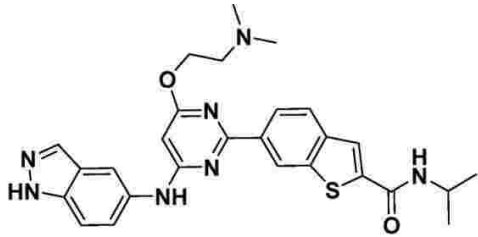
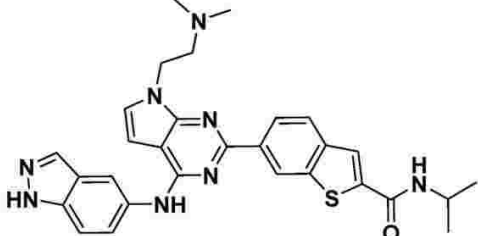
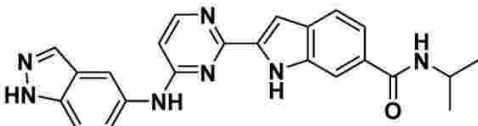
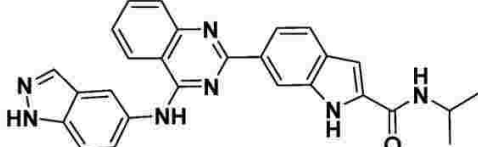
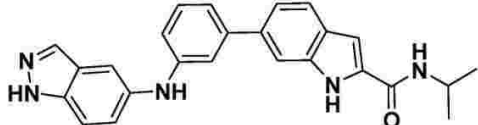
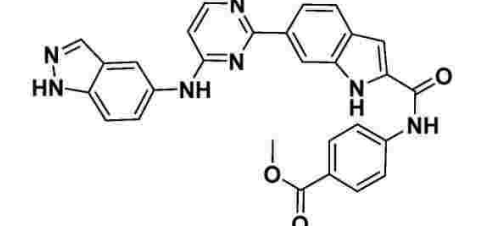
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	
25.	

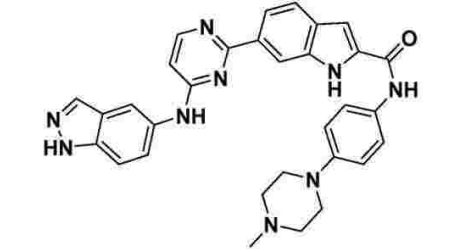
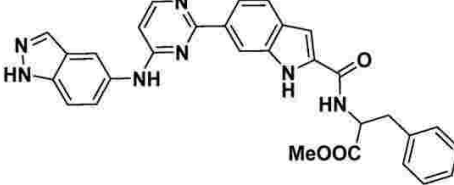
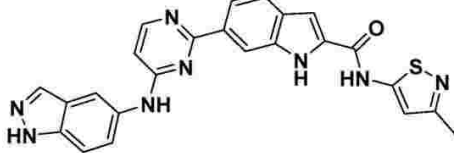
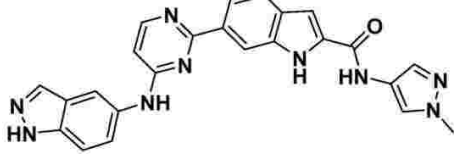
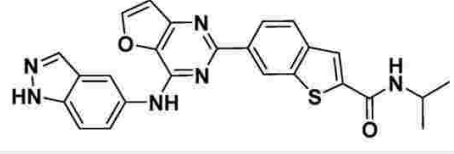
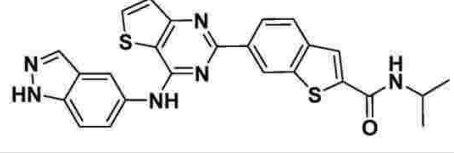
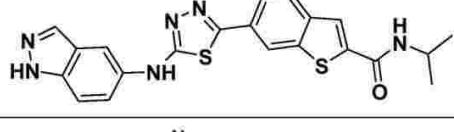
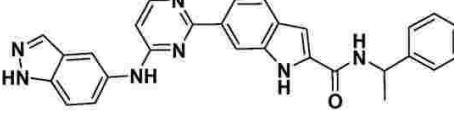
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	
32.	
33.	

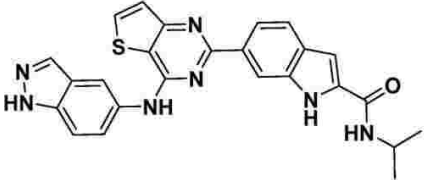
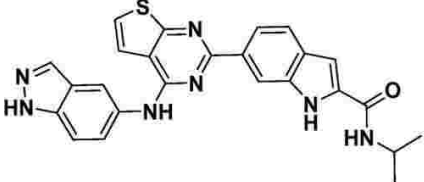
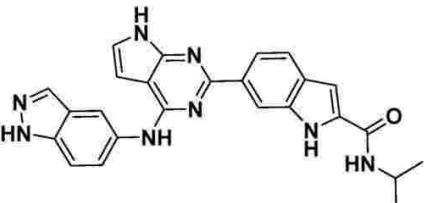
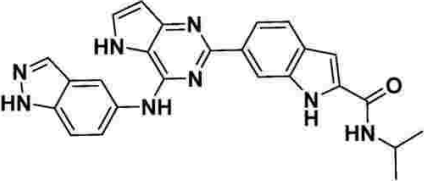
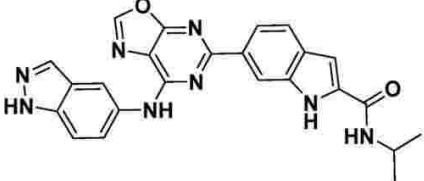
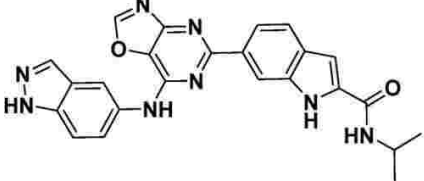
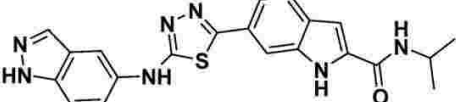
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
34.	
35.	
36.	
37.	
38.	
39.	
40.	

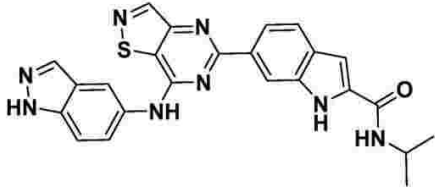
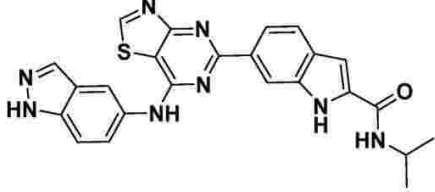
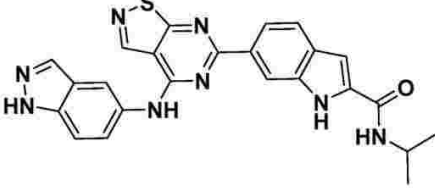
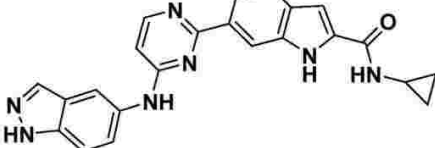
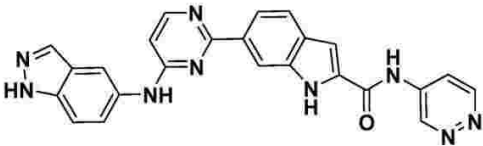
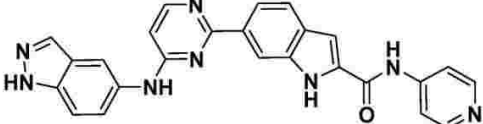
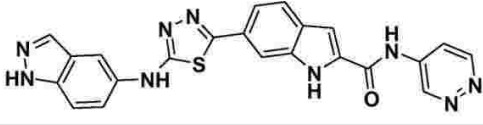
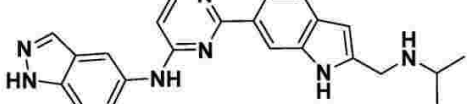
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
41.	
42.	
43.	
44.	
45.	
46.	
47.	
48.	

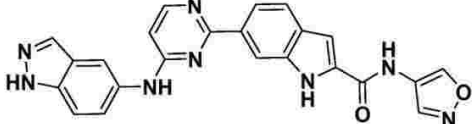
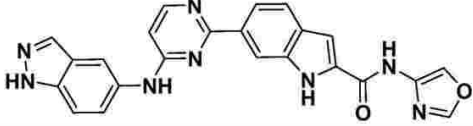
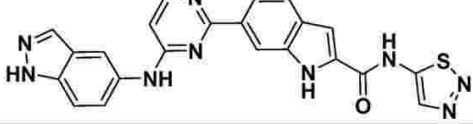
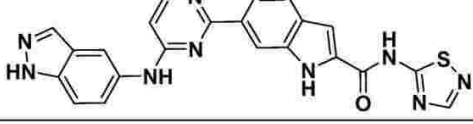
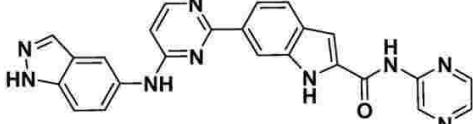
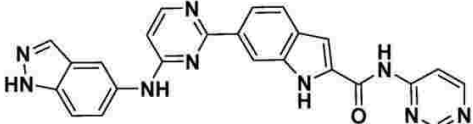
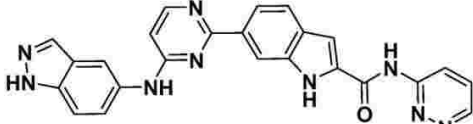
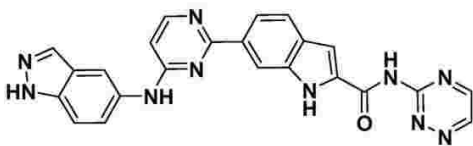
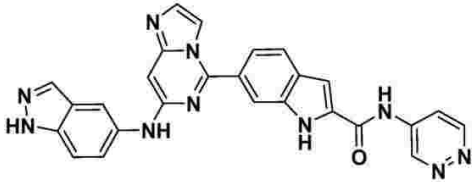
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
49.	
50.	
51.	
52.	
53.	
54.	
55.	
56.	
57.	

10

20

30

40

50

ナンバー	構造
58.	
59.	
60.	
61.	
62.	
63.	
64.	
65.	

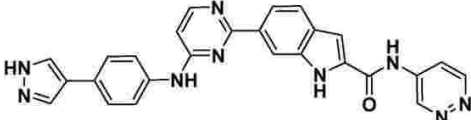
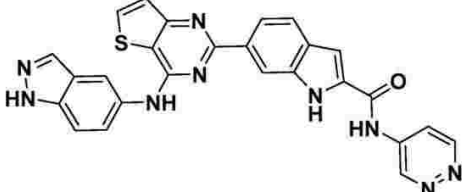
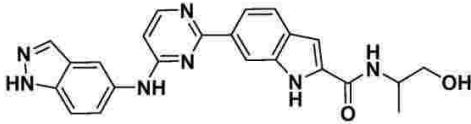
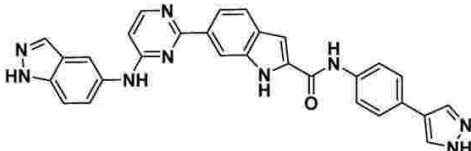
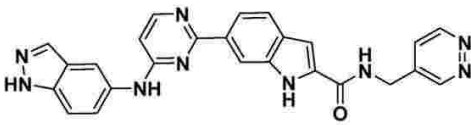
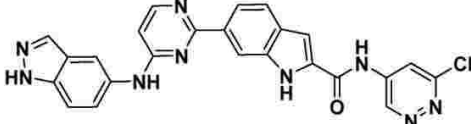
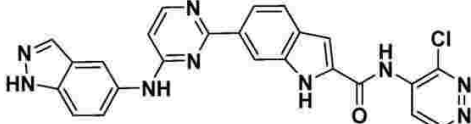
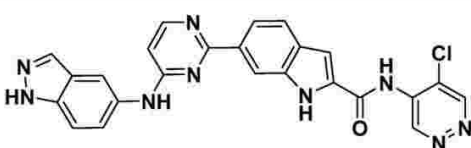
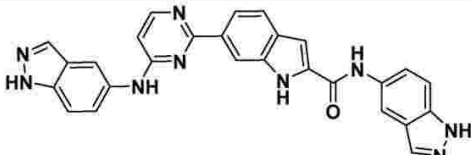
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
66.	
67.	
68.	
69.	
70.	
71.	
72.	
73.	
74.	

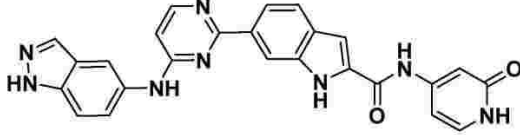
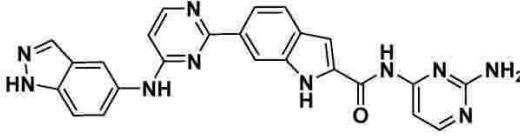
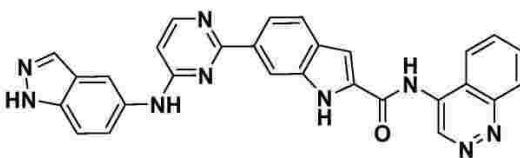
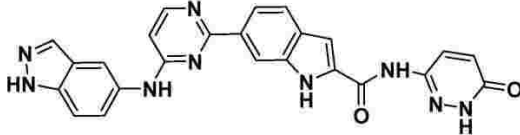
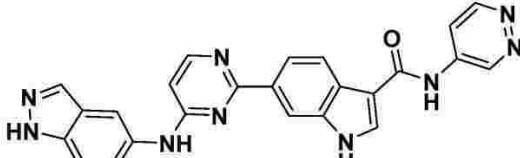
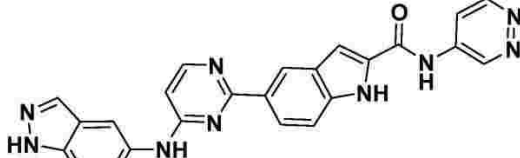
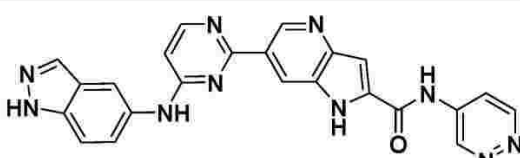
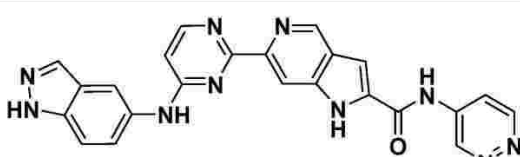
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
75.	
76.	
77.	
78.	
79.	
80.	
81.	
82.	

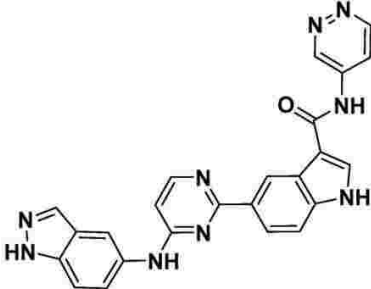
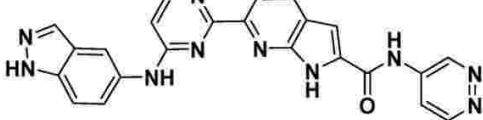
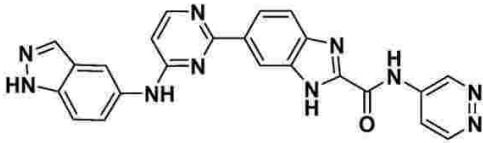
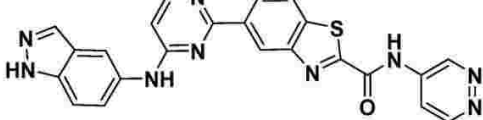
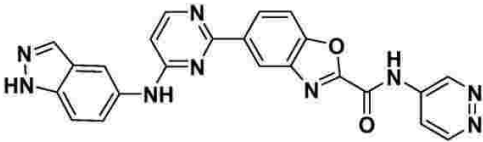
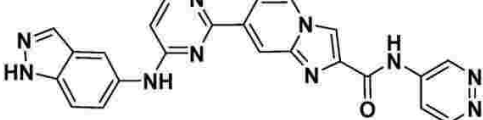
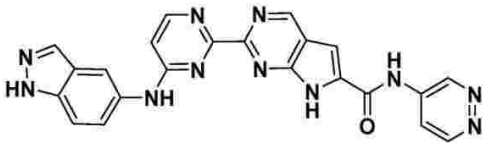
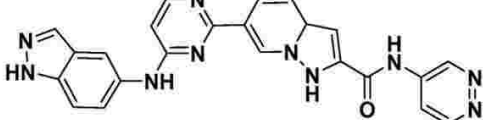
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
83.	
84.	
85.	
86.	
87.	
88.	
89.	
90.	

10

20

30

40

50

ナンバー	構造
91.	
92.	
93.	
94.	
95.	
96.	
97.	
98.	
99.	

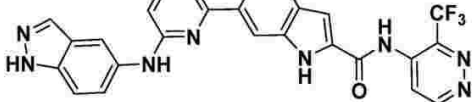
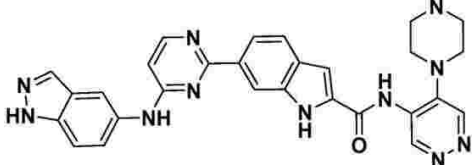
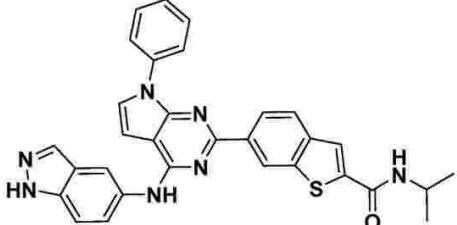
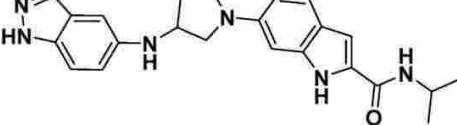
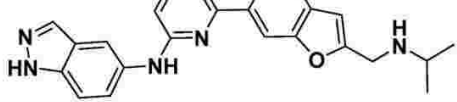
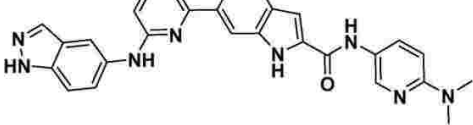
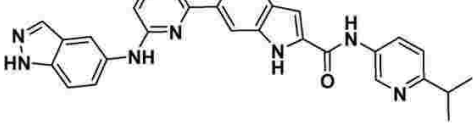
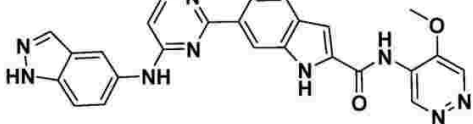
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
100.	
101.	
102.	
103.	
104.	
105.	
106.	
107.	

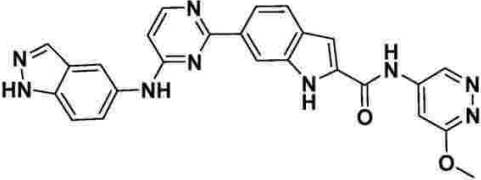
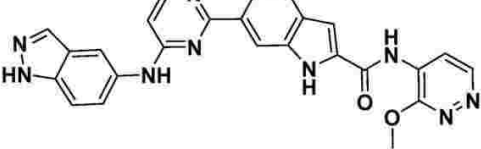
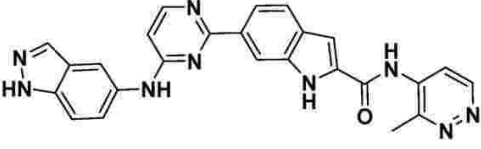
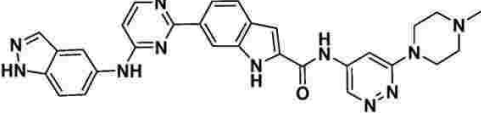
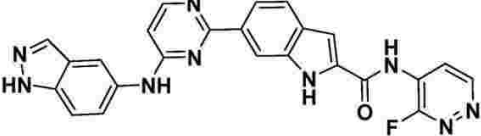
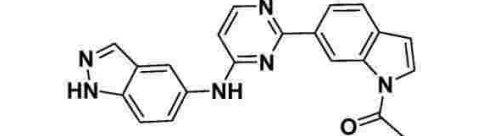
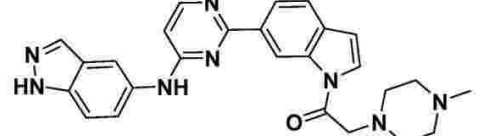
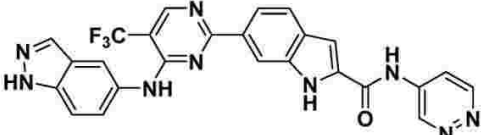
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
108.	
109.	
110.	
111.	
112.	
113.	
114.	
115.	

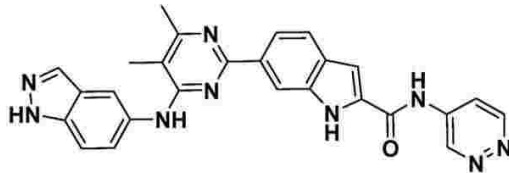
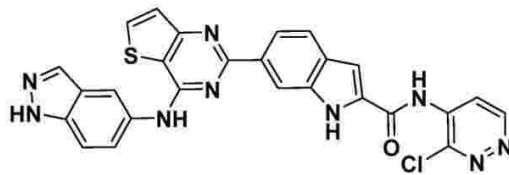
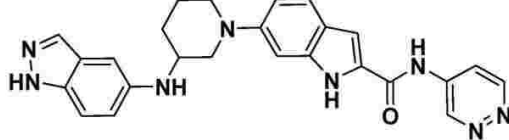
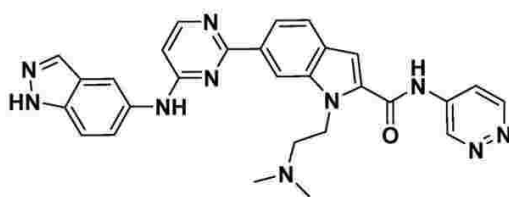
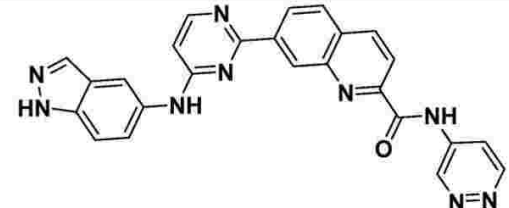
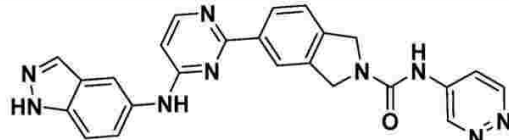
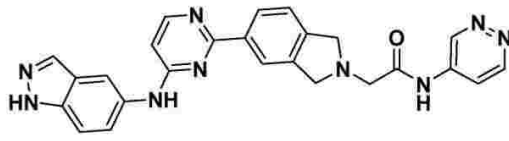
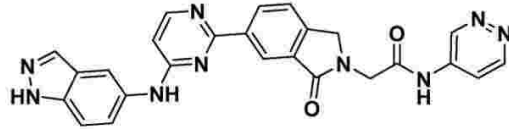
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
116.	
117.	
118.	
119.	
120.	
121.	
122.	
123.	

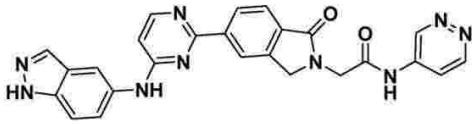
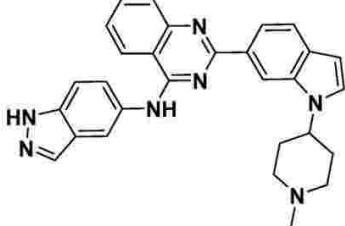
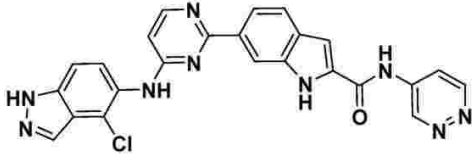
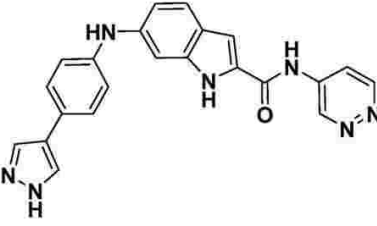
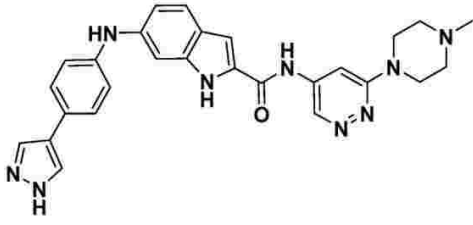
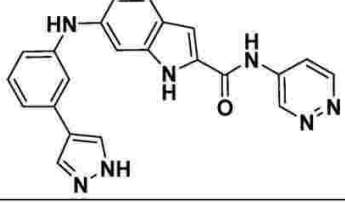
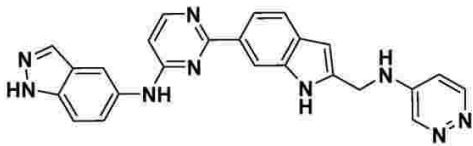
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
124.	
125.	
126.	
127.	
128.	
129.	
130.	

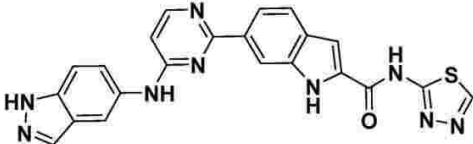
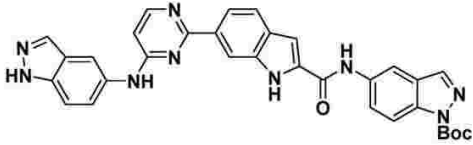
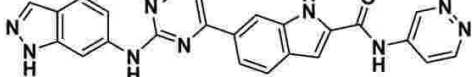
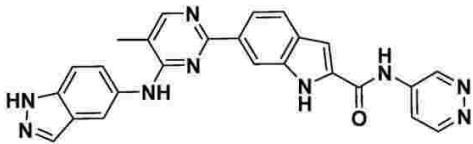
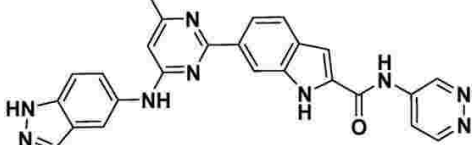
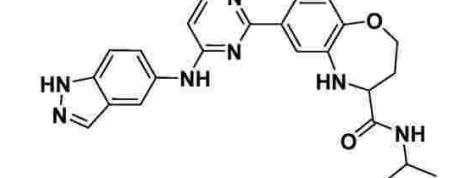
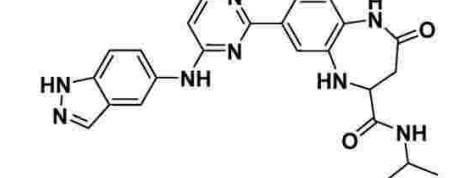
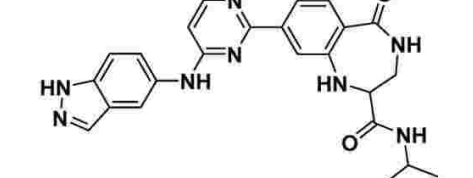
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
131.	
132.	
133.	
134.	
135.	
136.	
137.	
138.	

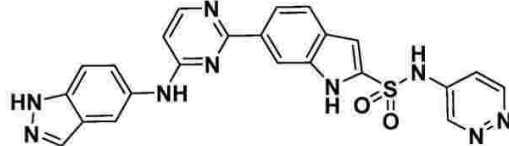
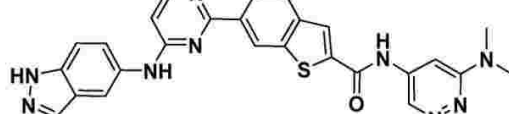
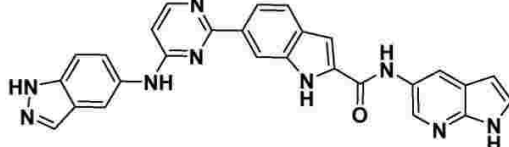
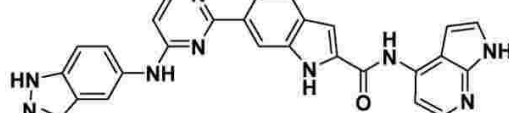
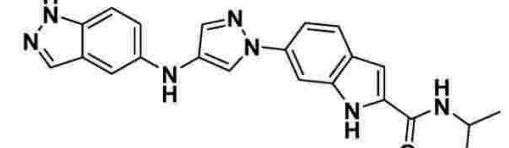
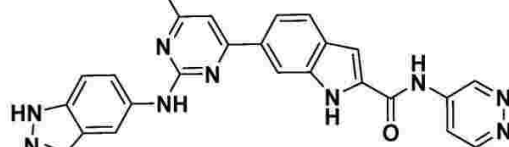
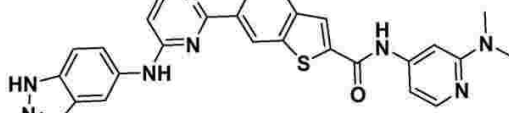
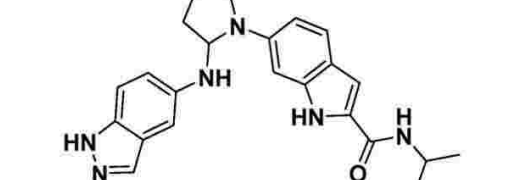
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
139.	
140.	
141.	
142.	
143.	
144.	
145.	
146.	

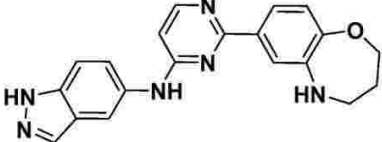
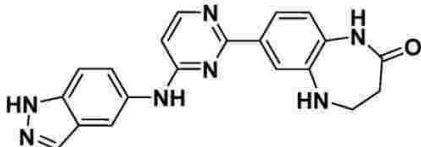
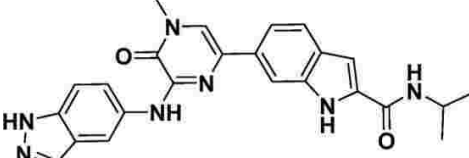
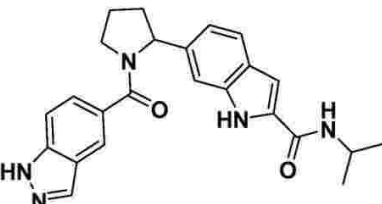

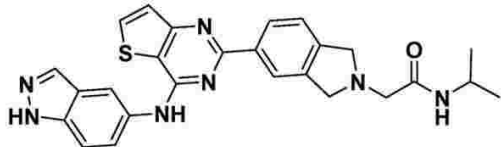
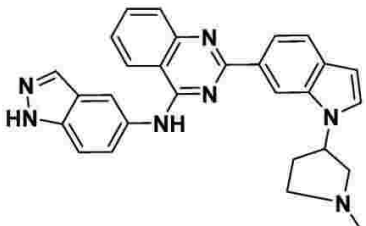
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
147.	
148.	
149.	
150.	
151.	
152.	
153.	

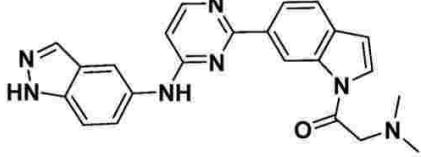
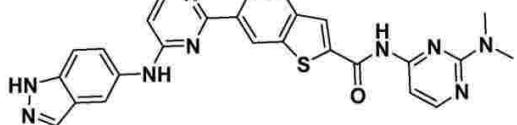
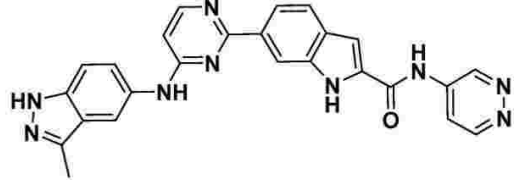
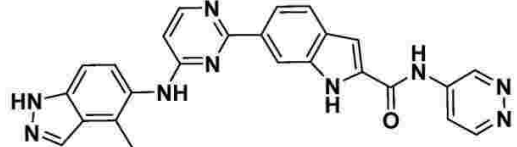
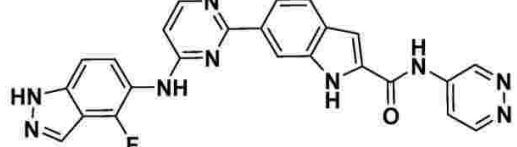
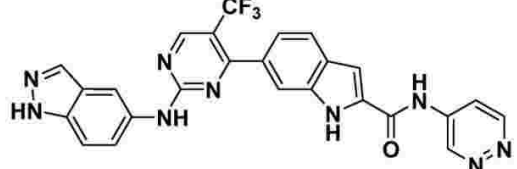
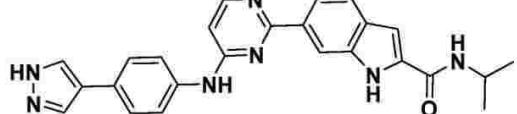
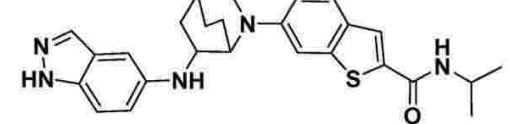
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
154.	
155.	
156.	
157.	
158.	
159.	
160.	
161.	

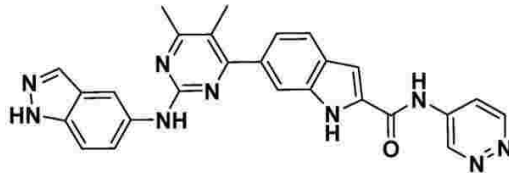
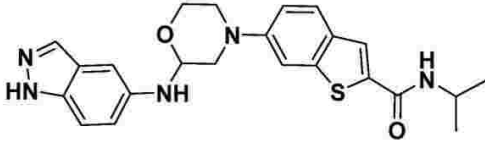
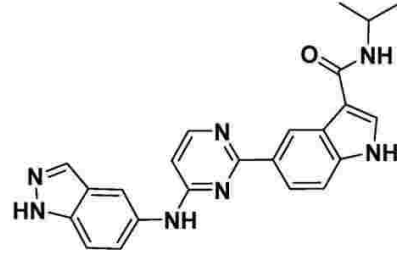
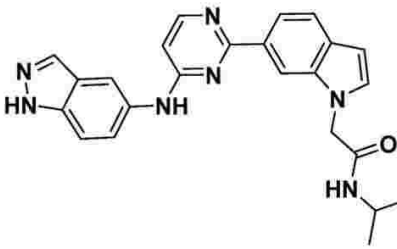
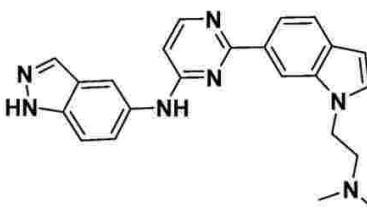
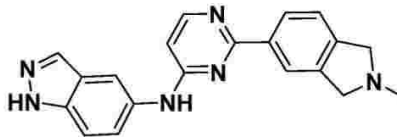
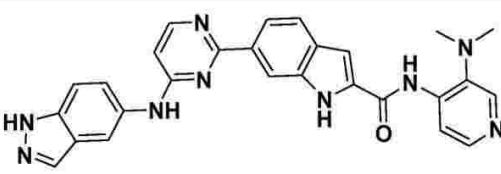
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
162.	
163.	
164.	
165.	
166.	
167.	
168.	

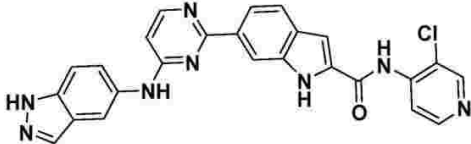
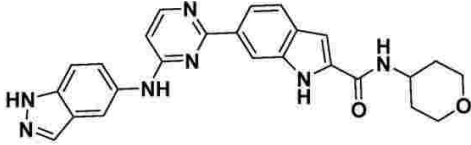
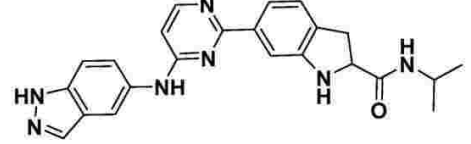
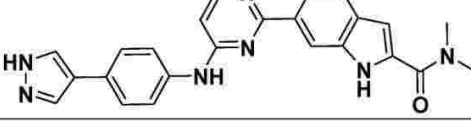
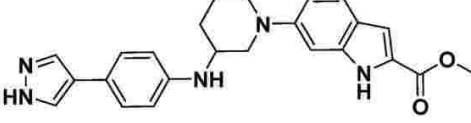
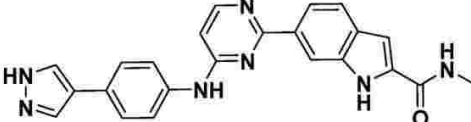
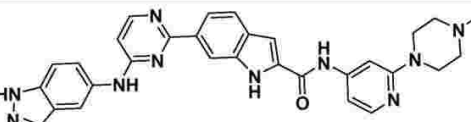
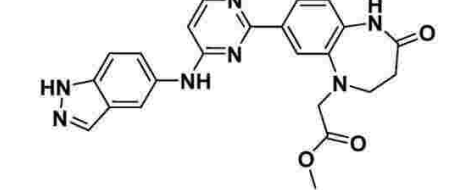
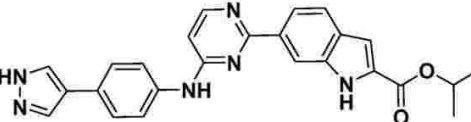
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
169.	
170.	
171.	
172.	
173.	
174.	
175.	
176.	
177.	

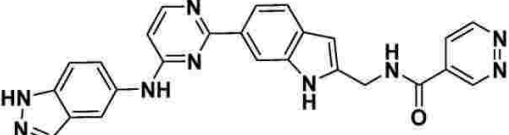
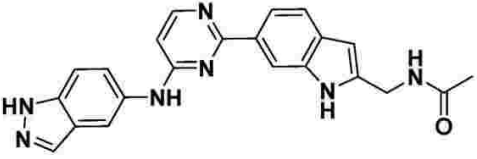
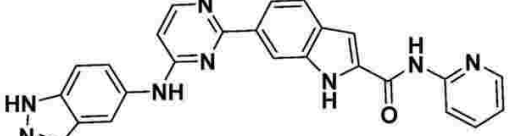
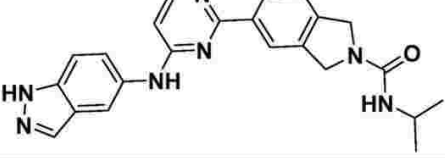
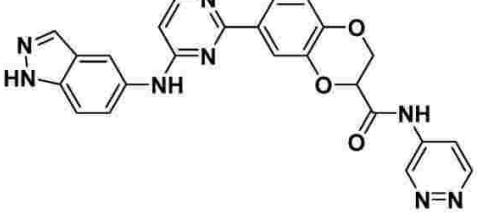
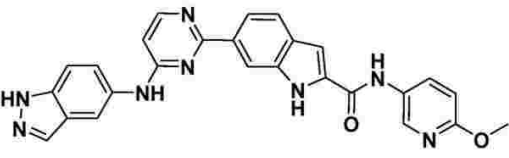
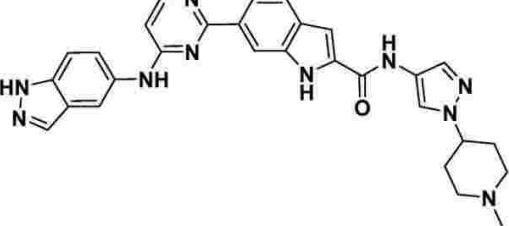
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
178.	
179.	
180.	
181.	
182.	
183.	
184.	

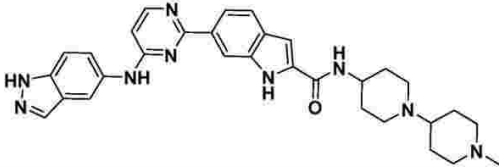
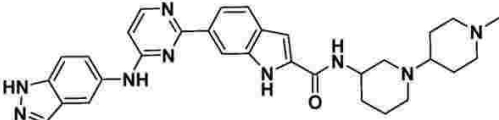
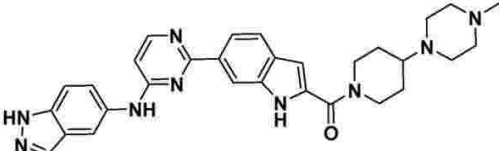

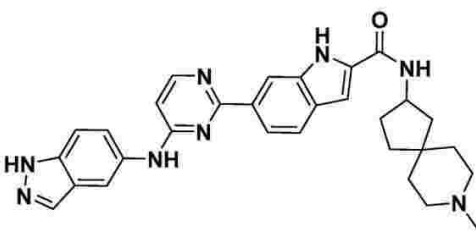
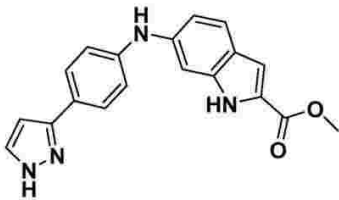
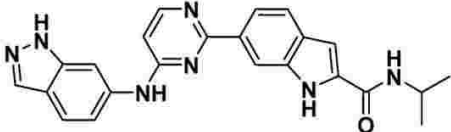
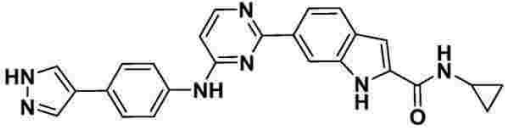
10

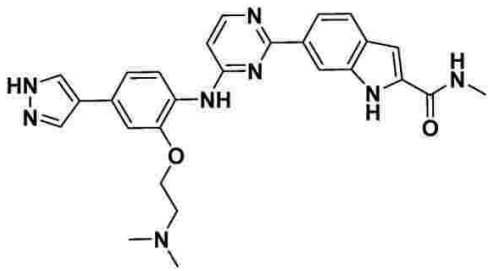
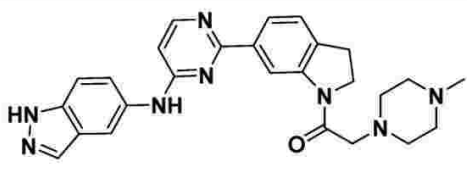
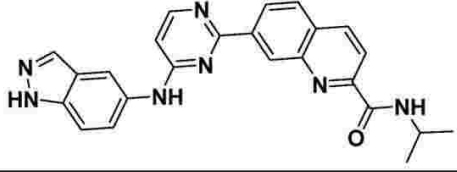
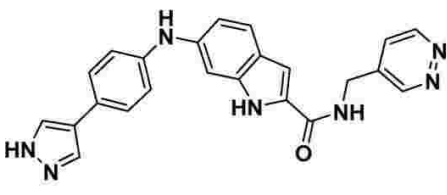
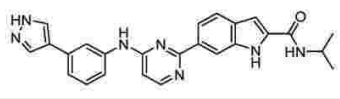
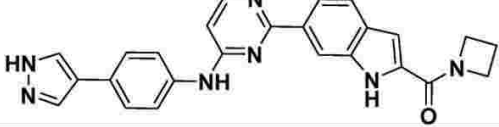
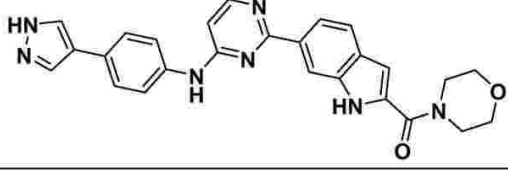
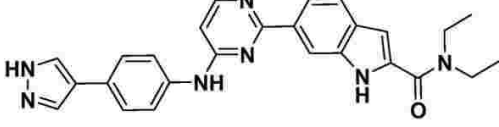
20

30

40

50

ナンバー	構造	
185.		
186.		10
187.		
188.		20
189.		
190.		30
191.		
192.		40

ナンバー	構造
193.	
194.	
195.	
196.	
197.	
198.	
199.	
200.	

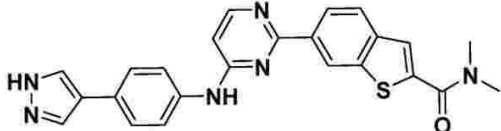
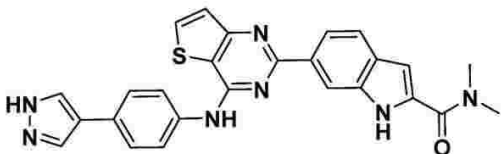
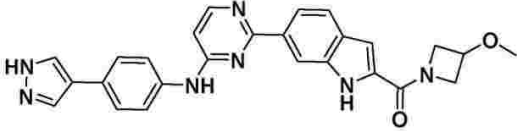
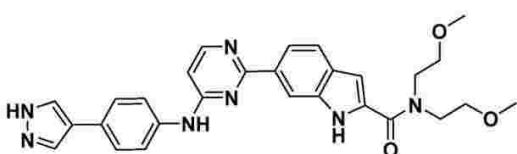
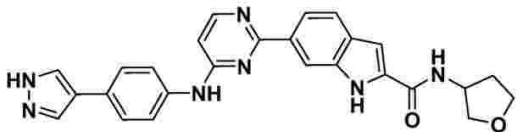
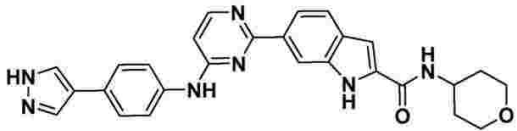
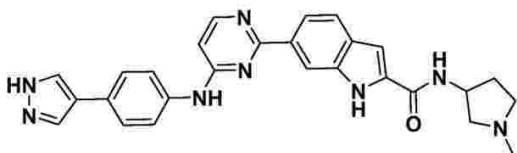
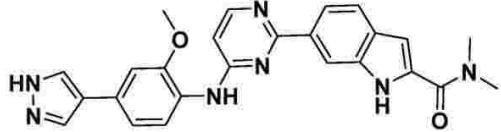
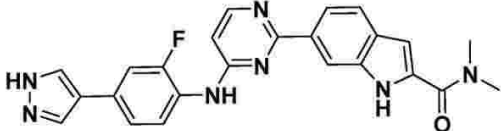
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
201.	
202.	
203.	
204.	
205.	
206.	
207.	
208.	
209.	

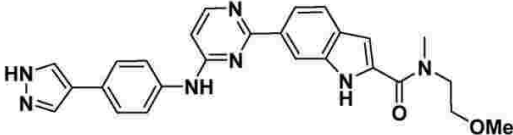
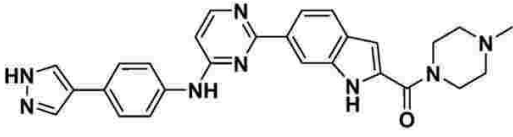
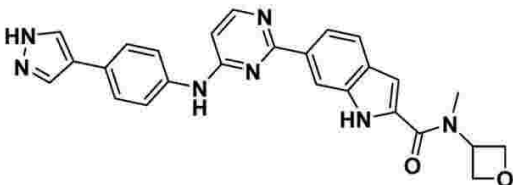
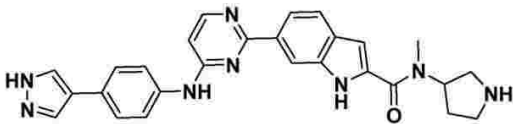
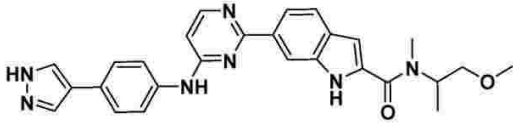
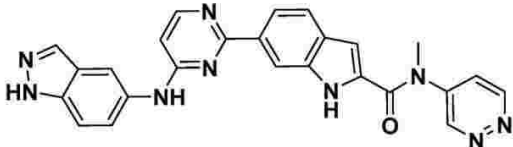
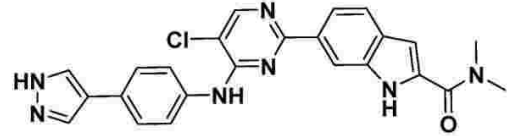
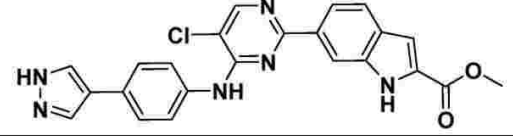
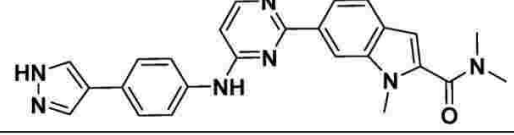
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
210.	
211.	
212.	
213.	
214.	
215.	
216.	
217.	
218.	

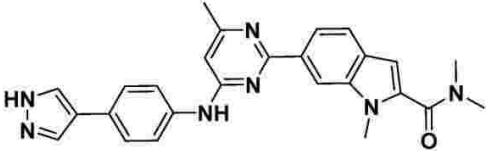
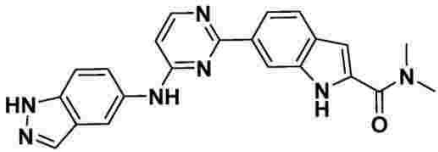
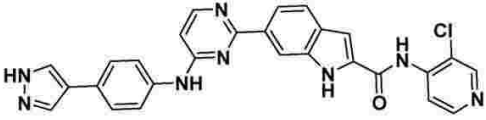
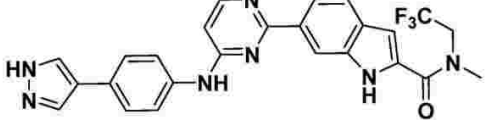
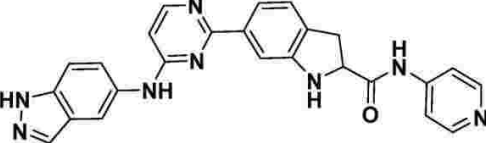
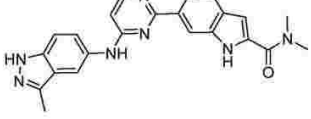
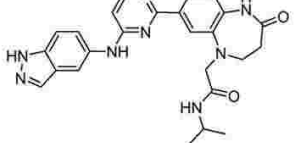
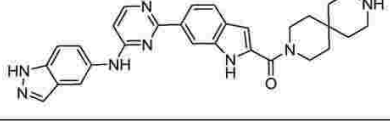
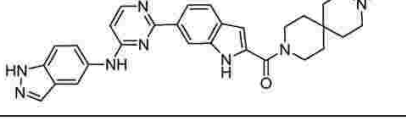
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
219.	
220.	
221.	
222.	
223.	
224.	
225.	
226.	
227.	

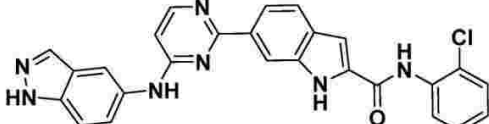
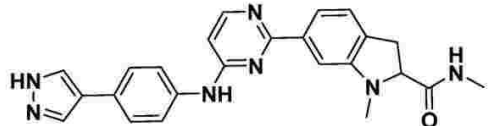
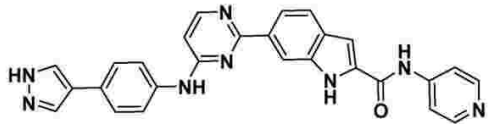
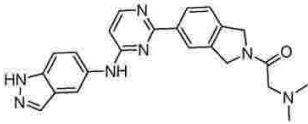
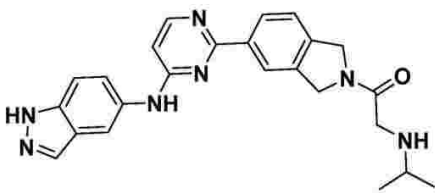
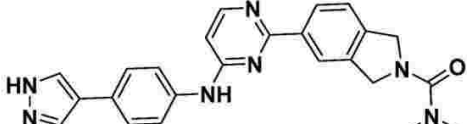
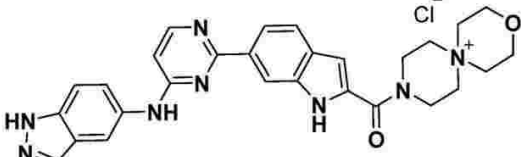
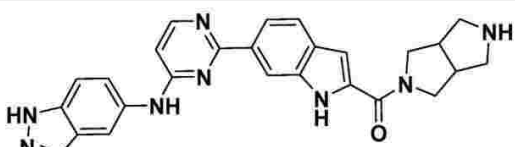
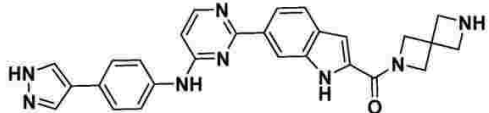
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
228.	
229.	
230.	
231.	
232.	
233.	
234.	
235.	
236.	

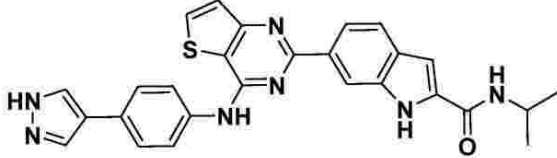
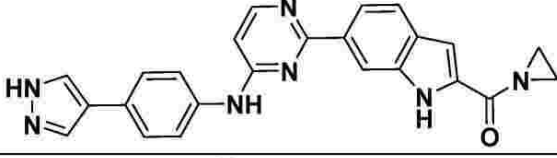
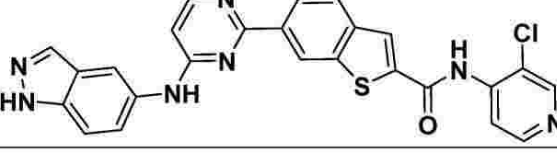
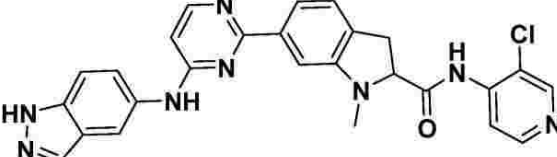
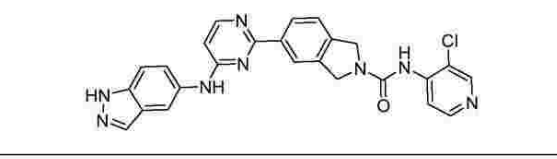
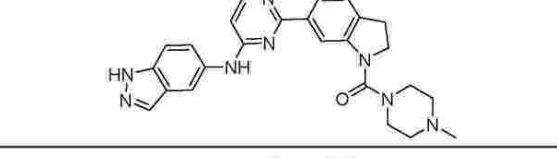
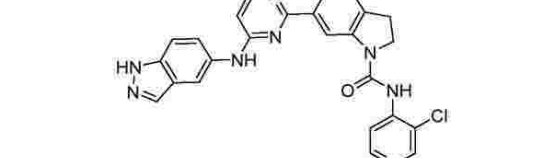
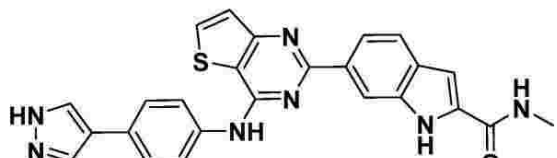
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
237.	
238.	
239.	
240.	
241.	
242.	
243.	
244.	

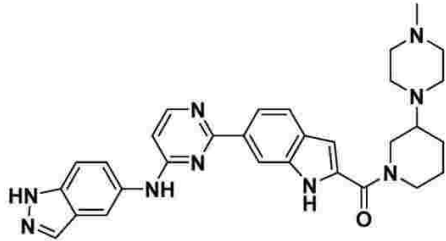
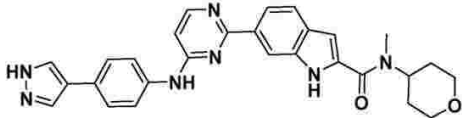
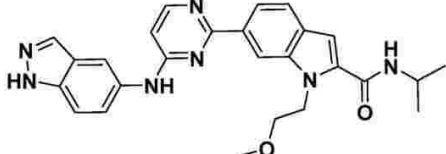
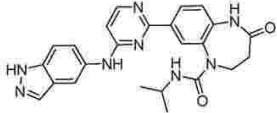
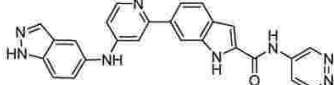
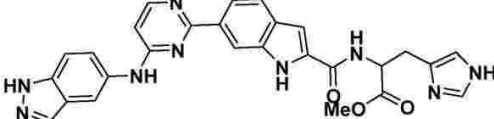
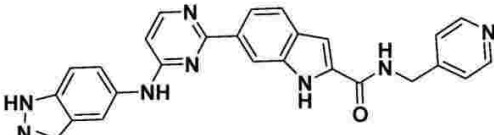
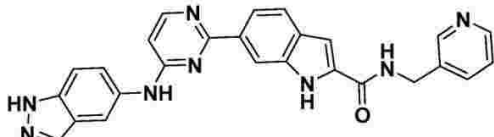
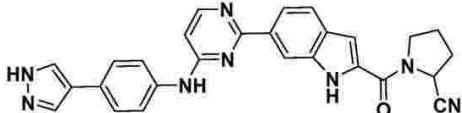
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
245.	
246.	
247.	
248.	
249.	
250.	
251.	
252.	
253.	

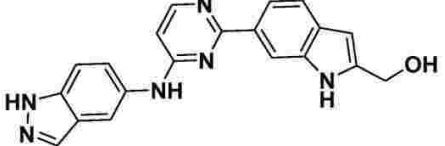
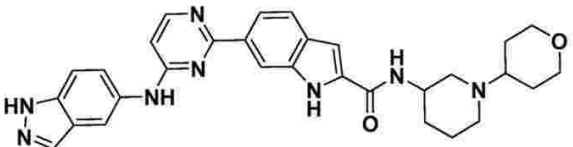
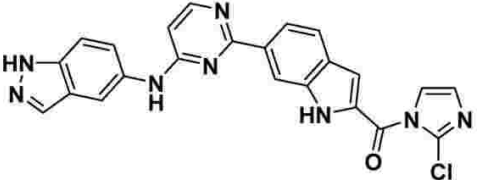
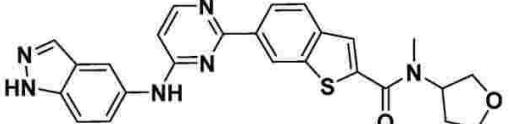
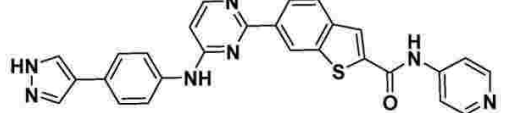
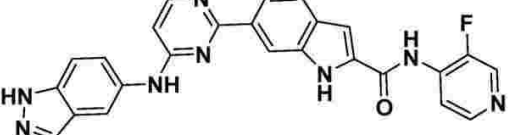
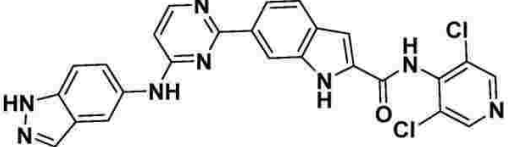
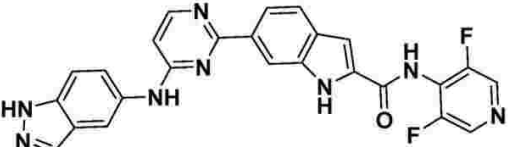
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
254.	
255.	
256.	
257.	
258.	
259.	
260.	
261.	

10

20

30

40

50

ナンバー	構造
262.	
263.	
264.	
265.	
266.	
267.	
268.	
269.	

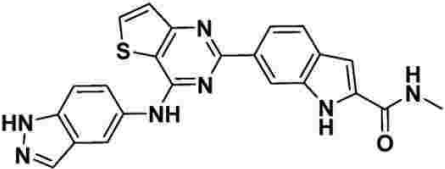
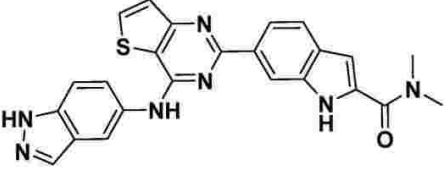
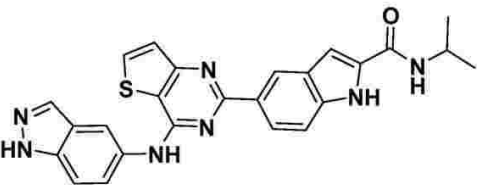
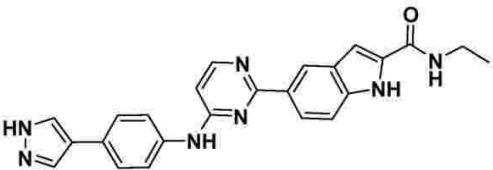
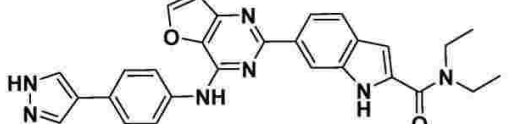
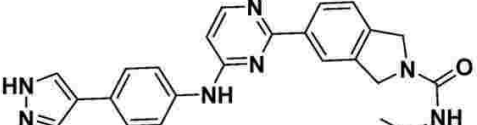
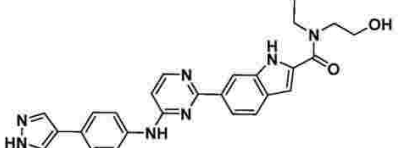
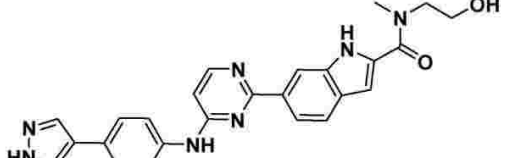
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
270.	
271.	
272.	
273.	
274.	
275.	
276.	
277.	

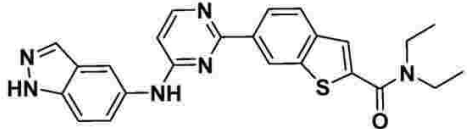
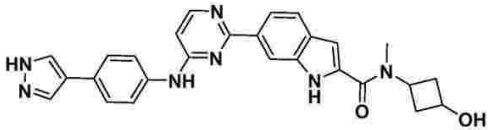
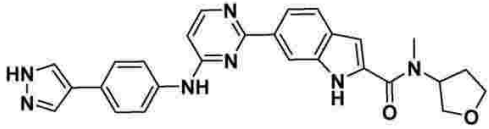
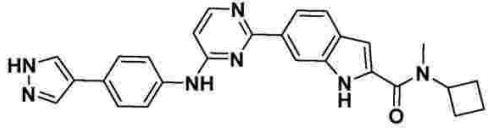
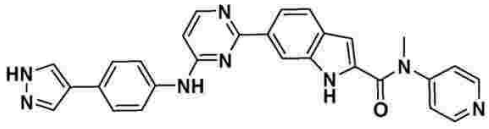
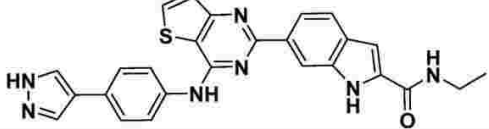
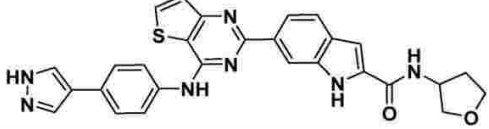
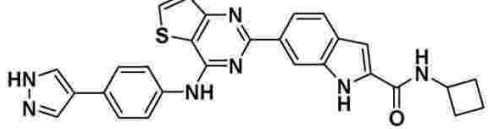
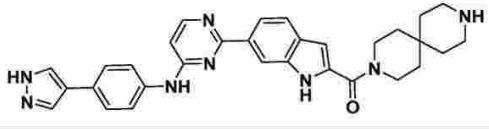
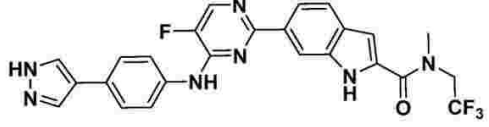
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
278.	
279.	
280.	
281.	
282.	
283.	
284.	
285.	
286.	
287.	

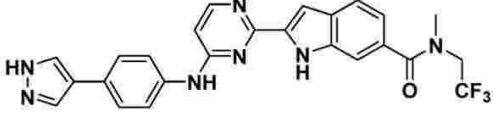
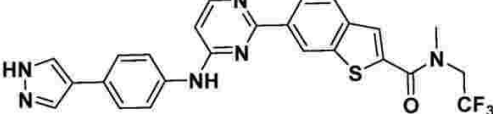
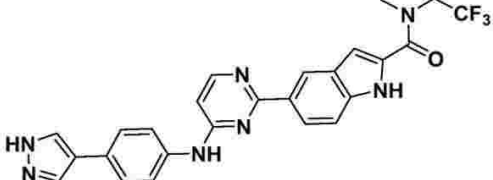
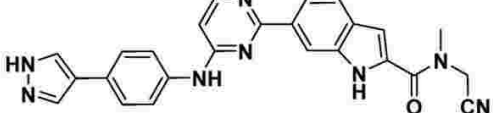
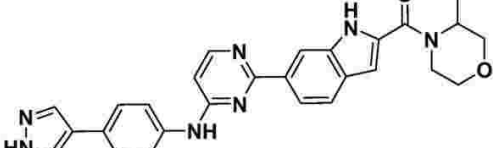
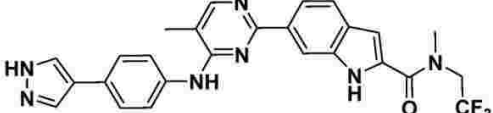
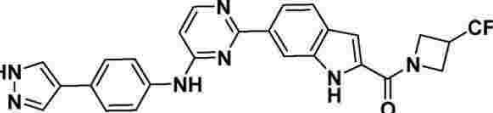
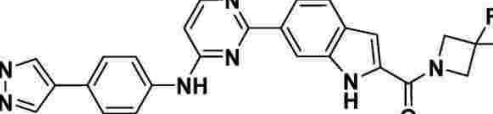
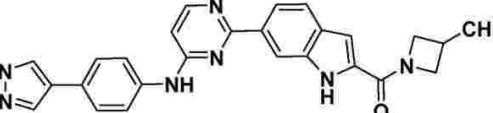
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
288.	
289.	
290.	
291.	
292.	
293.	
294.	
295.	
296.	

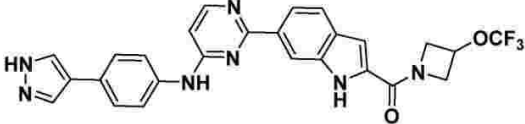
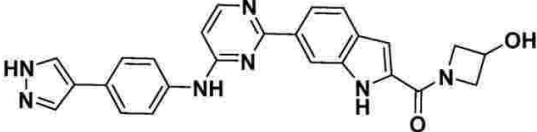
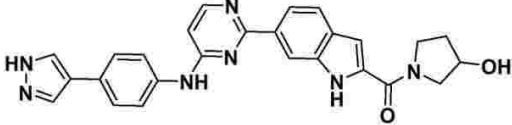
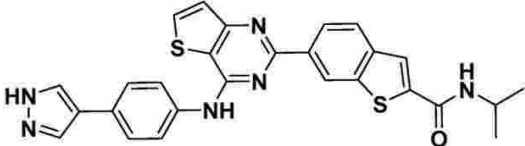
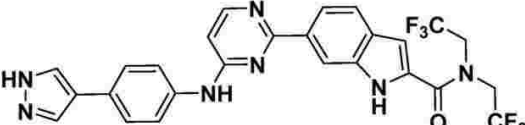
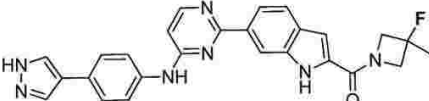
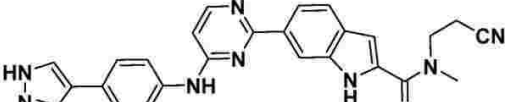
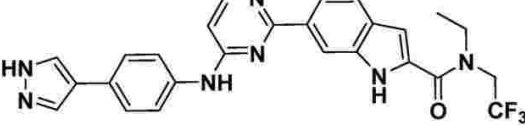
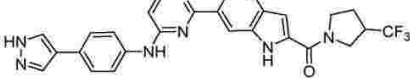
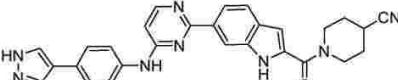
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
297.	
298.	
299.	
300.	
301.	
302.	
303.	
304.	
305.	
306.	

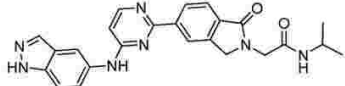
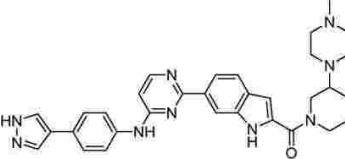
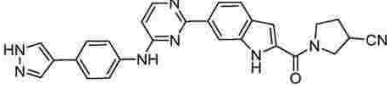
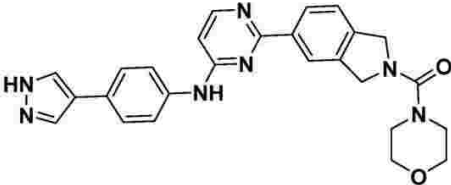
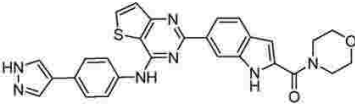
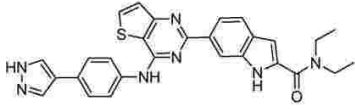
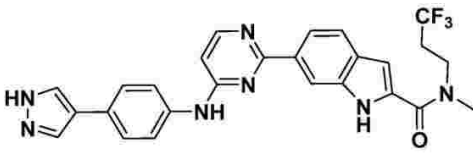
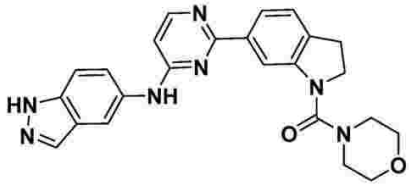
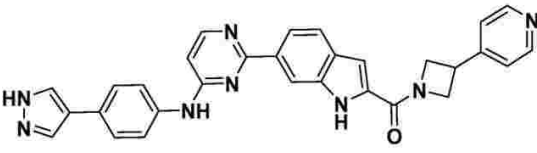
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
307.	
308.	
309.	
310.	
311.	
312.	
313.	
314.	
315.	

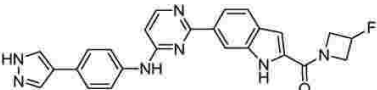
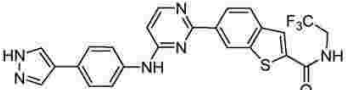
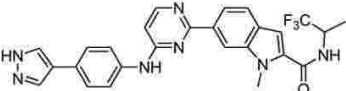
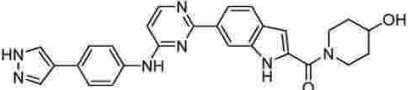
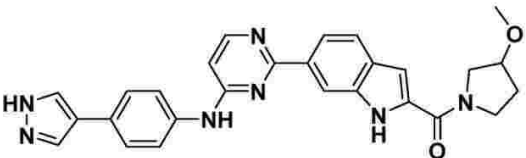
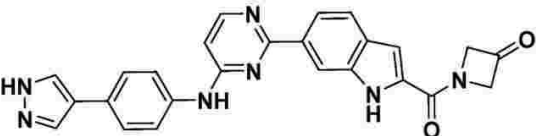
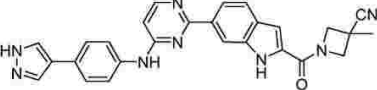
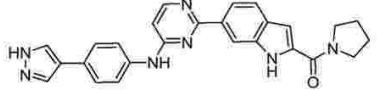
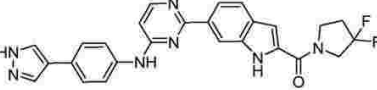
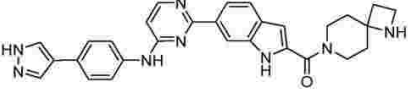
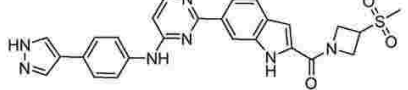
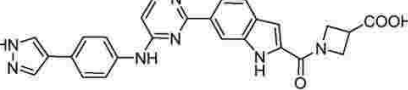
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
316.	
317.	
318.	
319.	
320.	
321.	
322.	
323.	
324.	
325.	
326.	
327.	

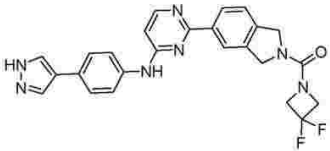
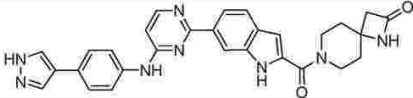
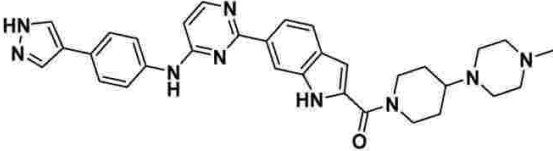
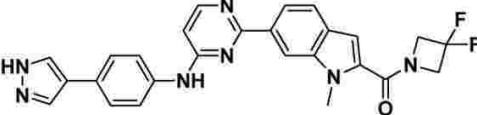
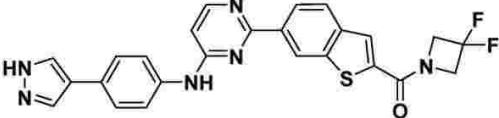
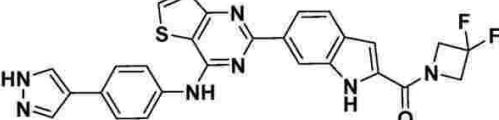
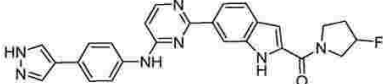
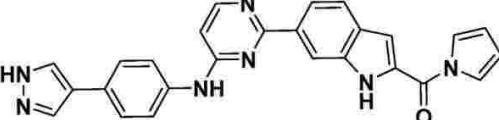
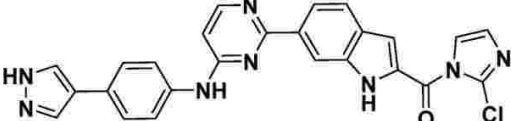
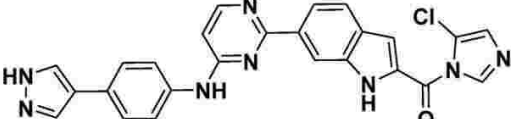
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
328.	
329.	
330.	
331.	
332.	
333.	
334.	
335.	
336.	
337.	

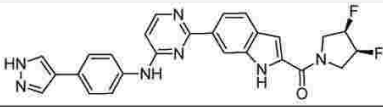
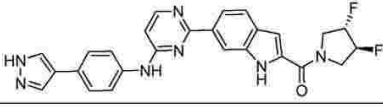
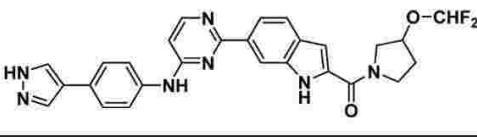
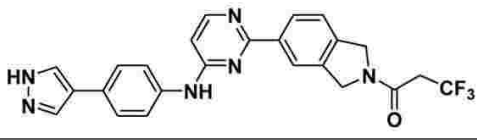
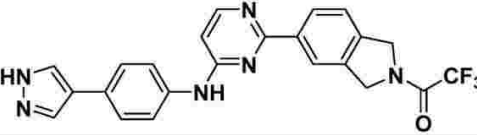
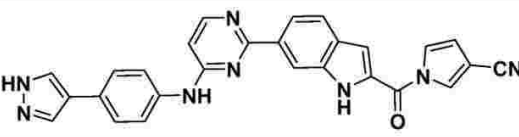

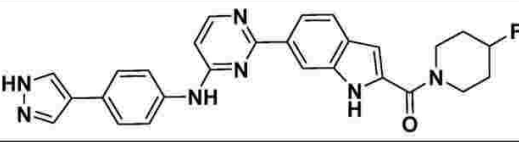
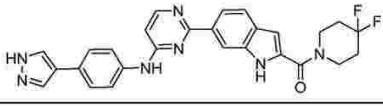
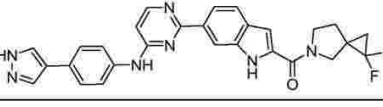
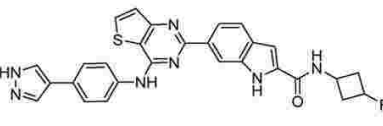
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
338.	
339.	
340.	
341.	
342.	
343.	
344.	
345.	
346.	
347.	
348.	

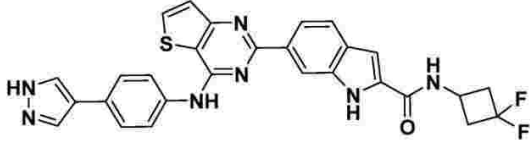
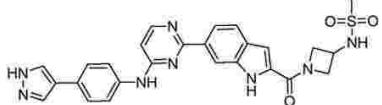
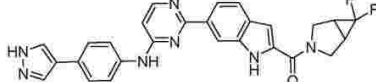
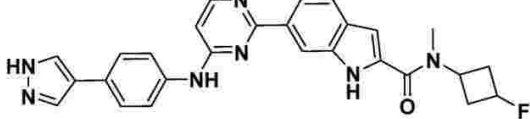
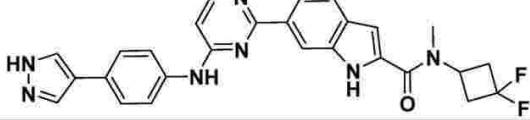
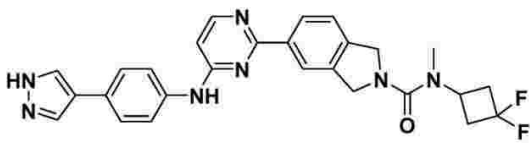
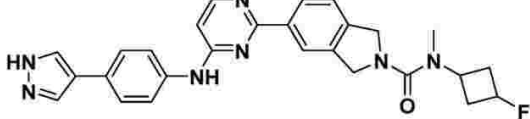
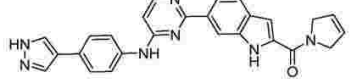
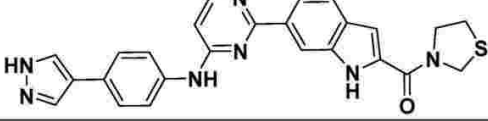
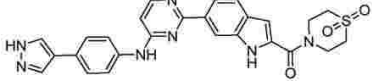
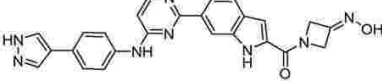
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
349.	
350.	
351.	
352.	
353.	
354.	
355.	
356.	
357.	
358.	
359.	

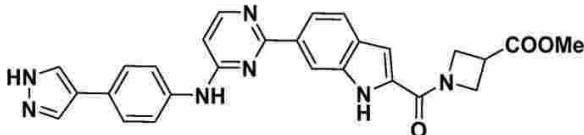
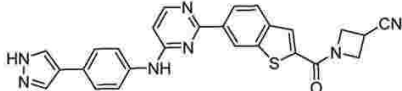
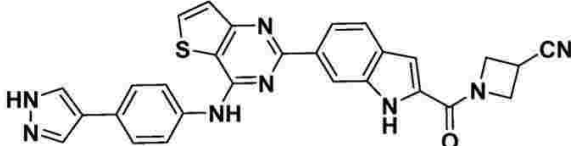
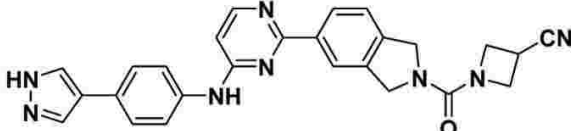
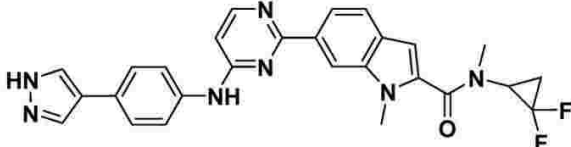
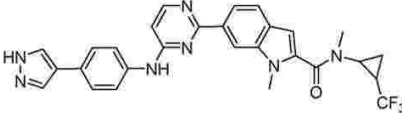
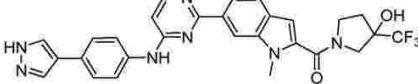
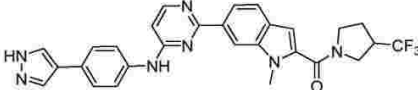
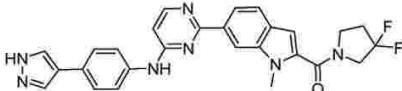
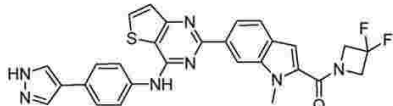
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
360.	
361.	
362.	
363.	
364.	
365.	
366.	
367.	
368.	
369.	

10

20

30

40

50

ナンバー	構造
370.	
371.	
372.	
373.	
374.	
375.	
376.	
377.	
378.	
379.	
380.	
381.	

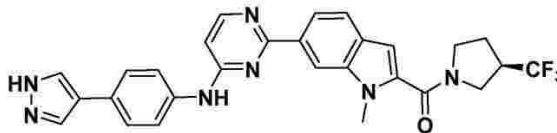
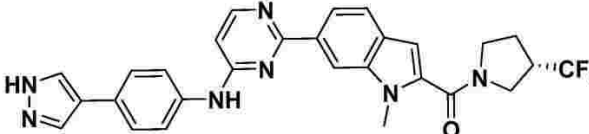
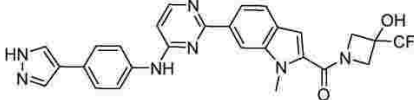
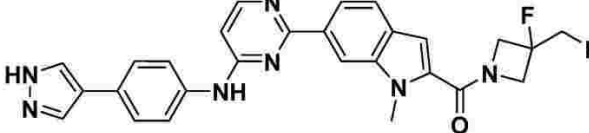
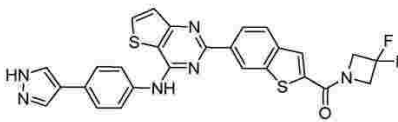
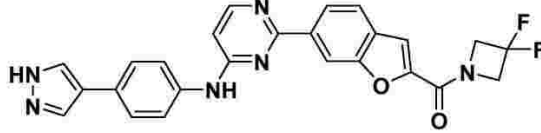
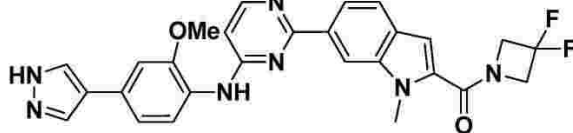
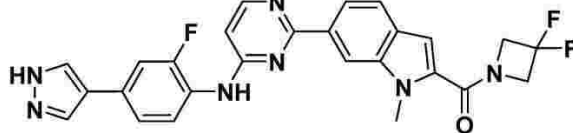
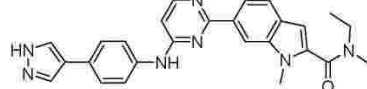
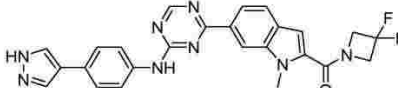
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
382.	
383.	
384.	
385.	
386.	
387.	
388.	
389.	
390.	
391.	

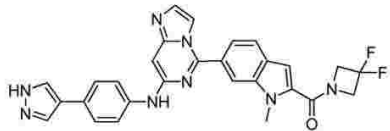
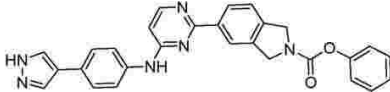
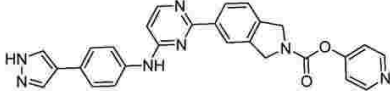
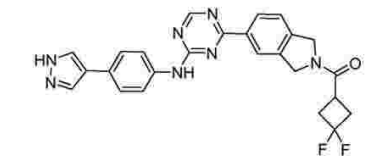
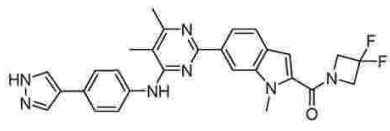
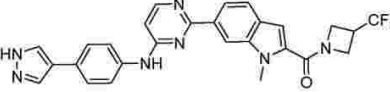
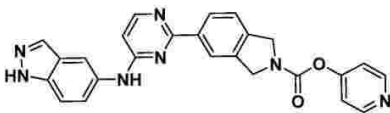

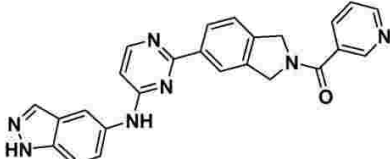
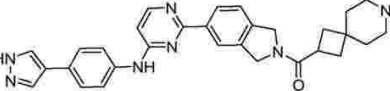
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
392.	
393.	
394.	
395.	
396.	
397.	
398.	
399.	
400.	
401.	

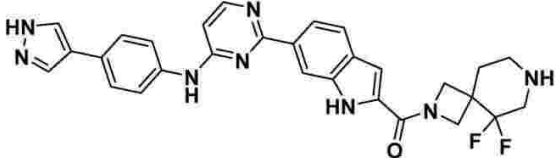
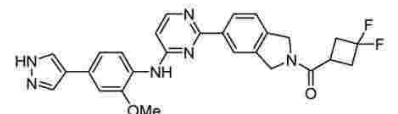
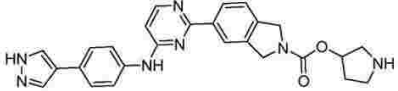
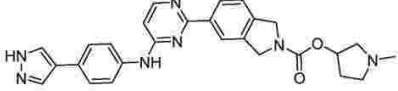
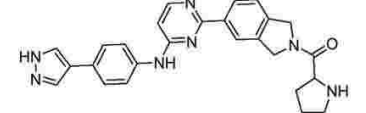
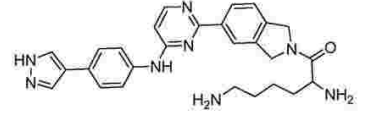
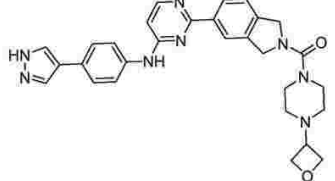
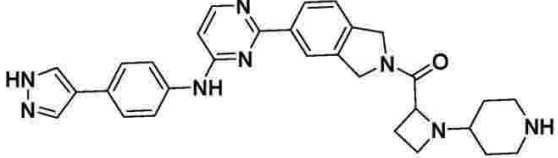
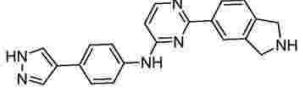
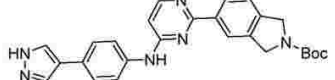
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
402.	
403.	
404.	
405.	
406.	
407.	
408.	
409.	
410.	
411.	

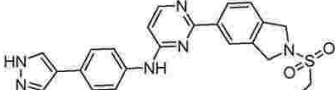
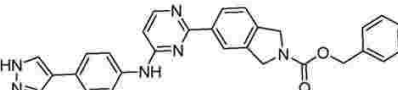
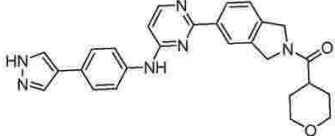
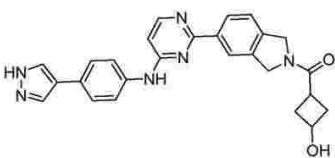
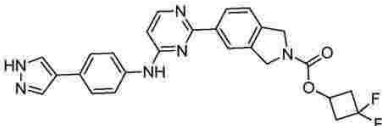
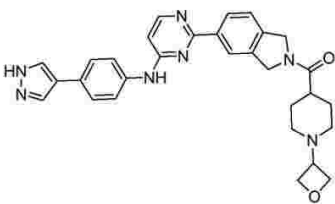
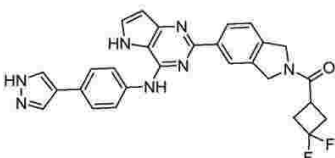
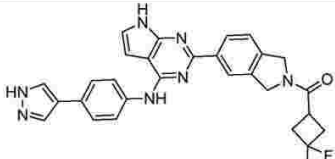
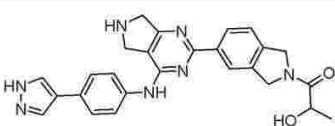
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
412.	
413.	
414.	
415.	
416.	
417.	
418.	
419.	
420.	

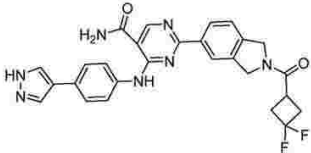
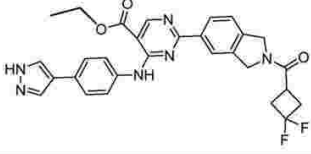
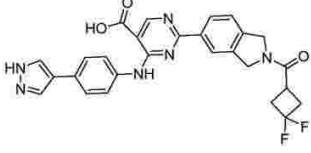
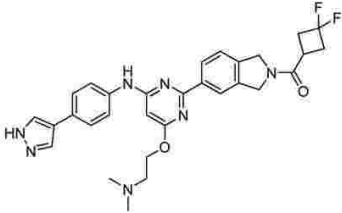
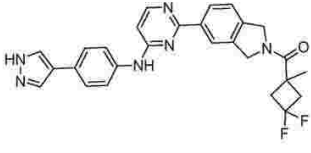
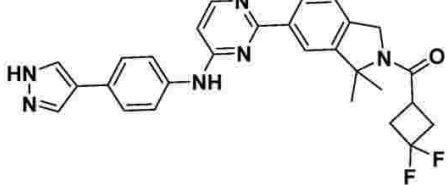
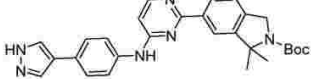
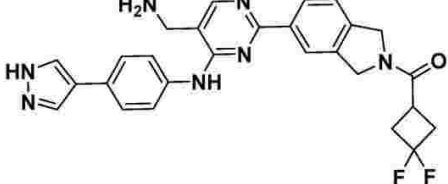
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
421.	
422.	
423.	
424.	
425.	
426.	
427.	
428.	

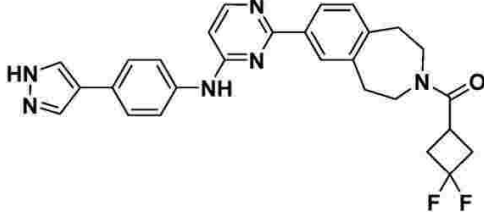
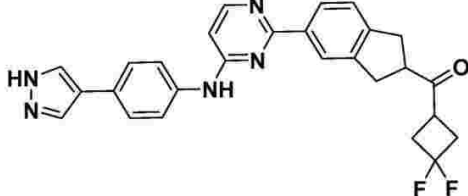
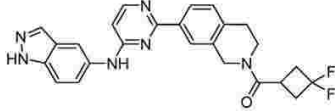
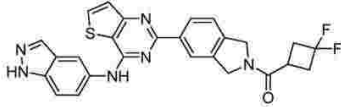
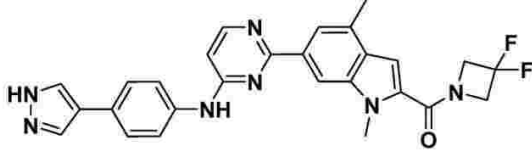
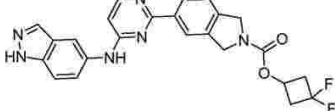
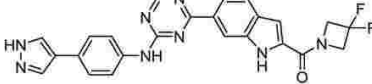
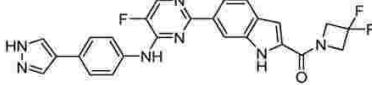
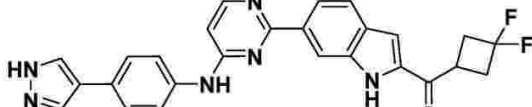
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
429.	
430.	
431.	
432.	
433.	
434.	
435.	
436.	
437.	

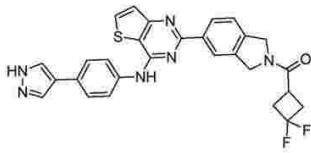
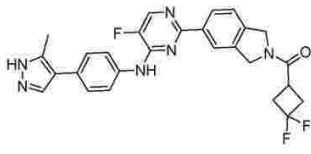
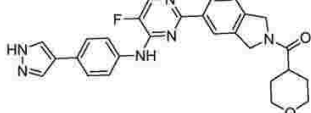
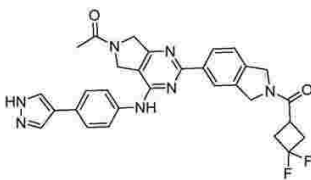
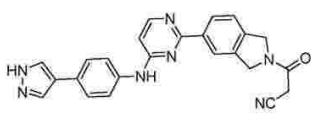
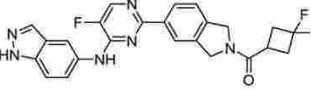
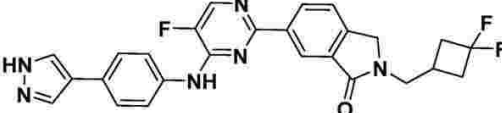
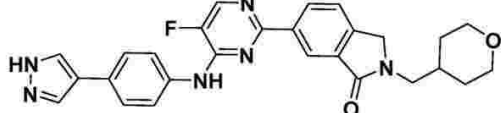
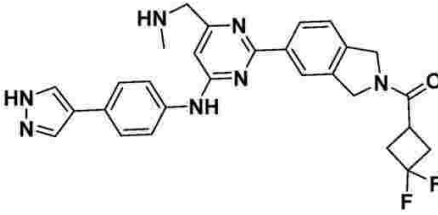
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
438.	
439.	
440.	
441.	
442.	
443.	
444.	
445.	
446.	

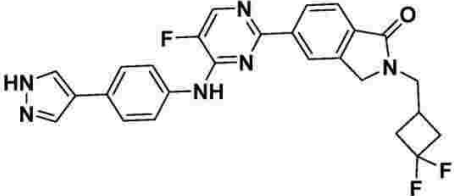
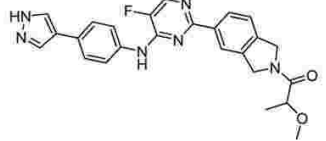
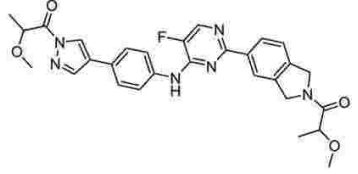
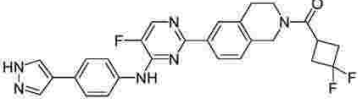
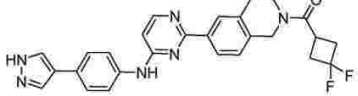
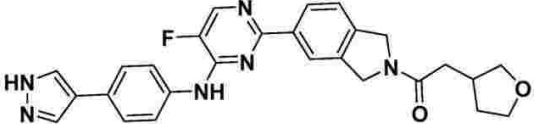
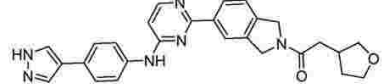
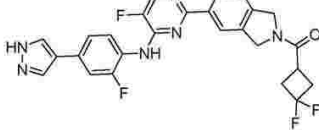
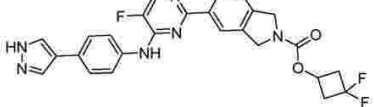
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
447.	
448.	
449.	
450.	
451.	
452.	
453.	
454.	
455.	

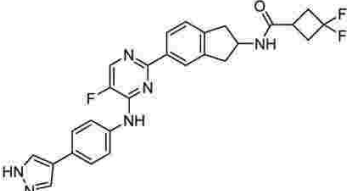
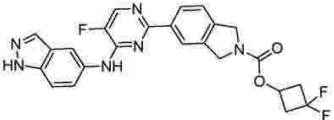
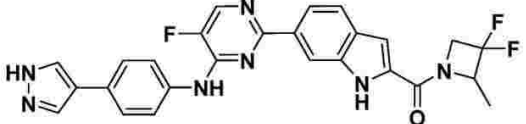
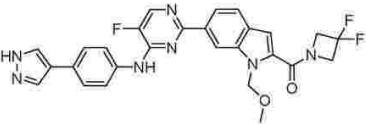
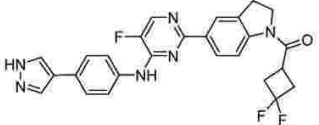
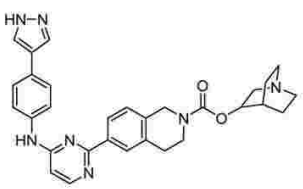
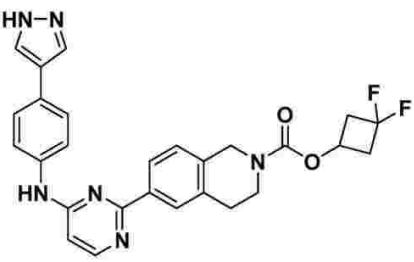
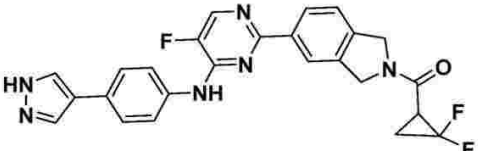
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
456.	
457.	
458.	
459.	
460.	
461.	
462.	
463.	

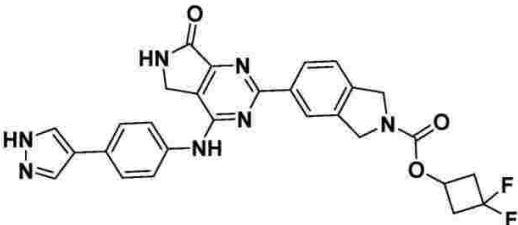
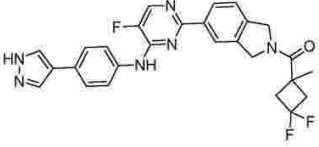
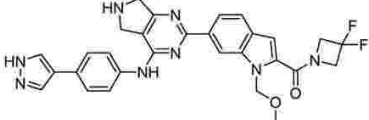
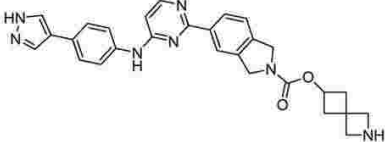
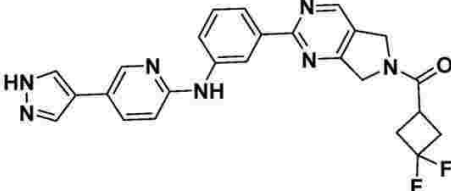
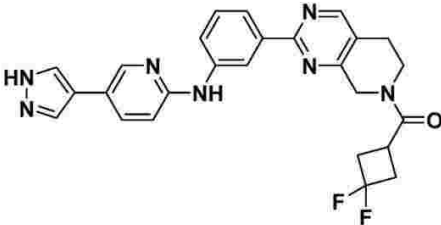
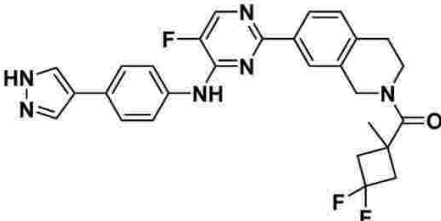
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
464.	
465.	
466.	
467.	
468.	
469.	
470.	

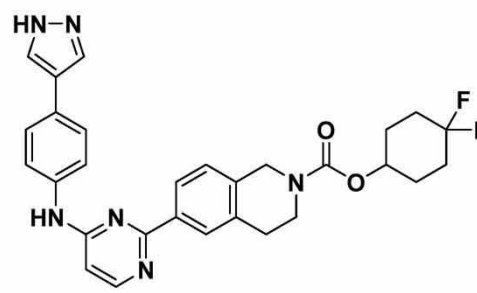
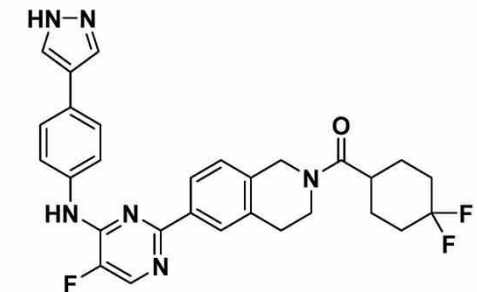
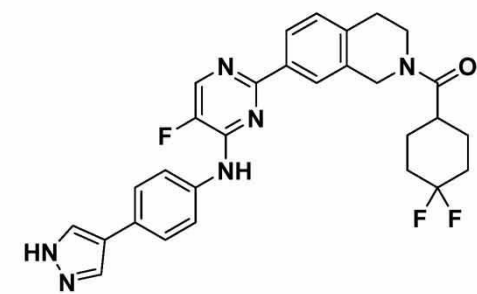
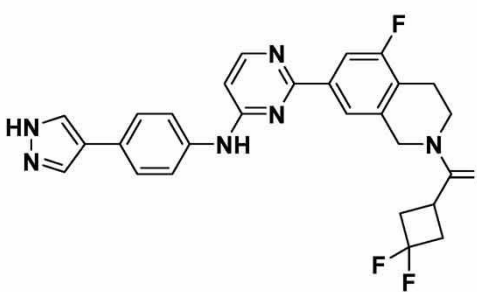
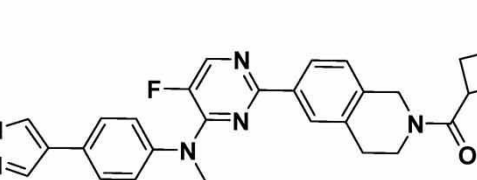
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
471.	
472.	
473.	
474.	
475.	

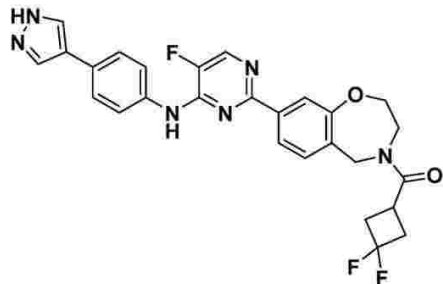
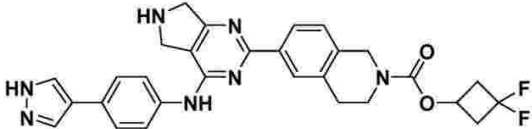
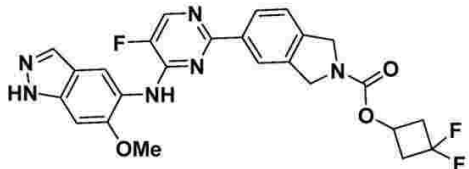
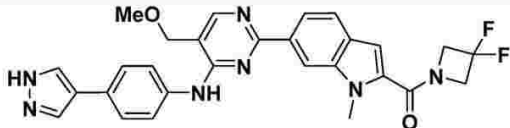

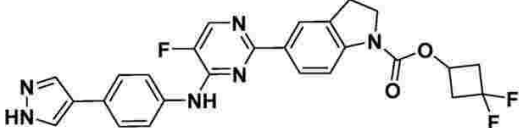
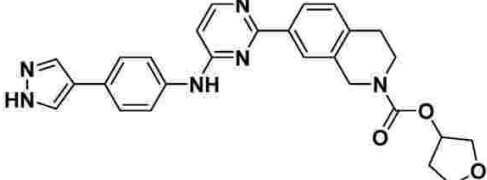
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
476.	
477.	
478.	
479.	
480.	
481.	
482.	

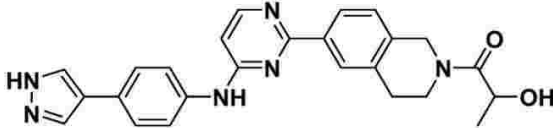
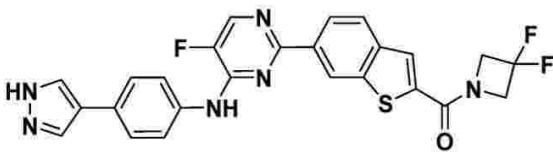
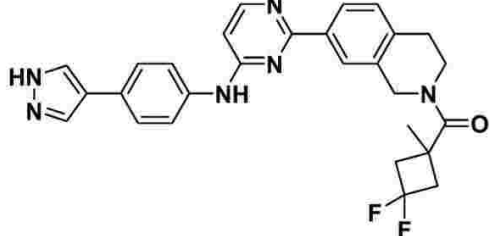
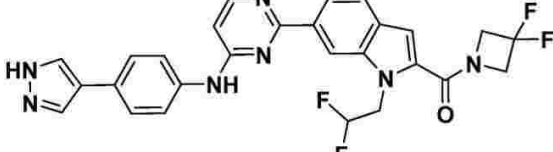
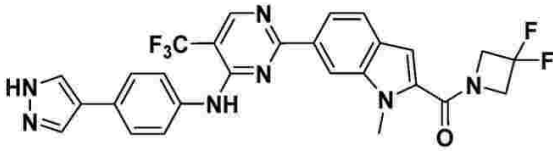
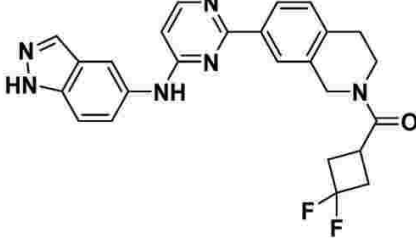
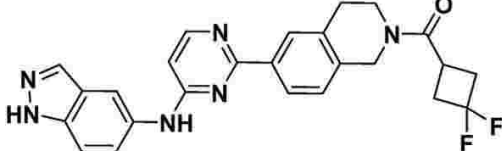
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
483.	
484.	
485.	
486.	
487.	
488.	
489.	

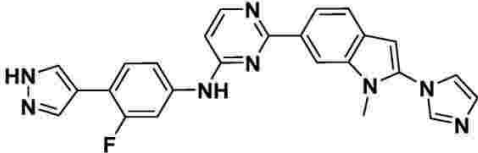
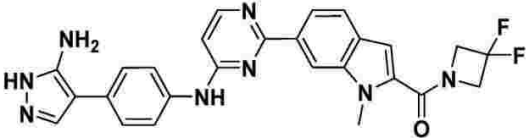
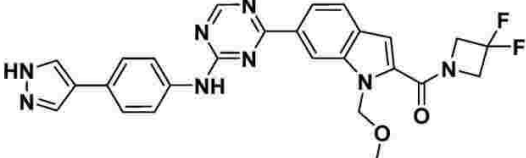
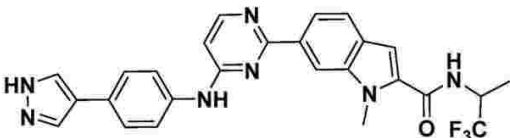
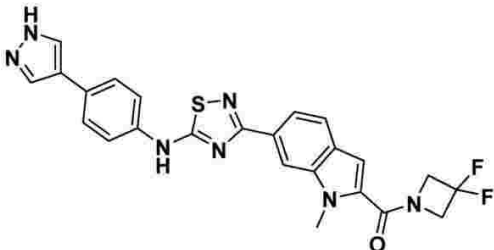

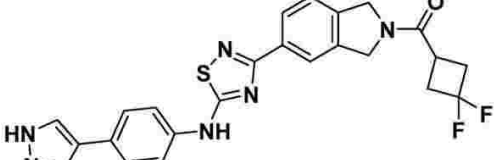
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
490.	
491.	
492.	
493.	
494.	
495.	
496.	

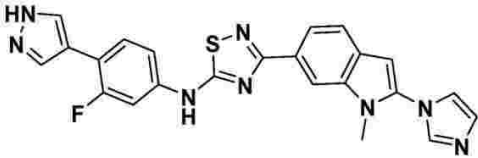
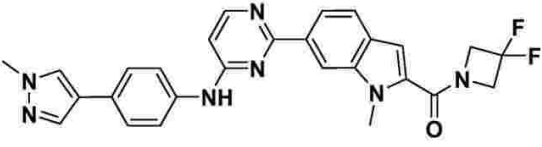
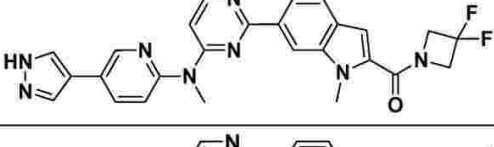
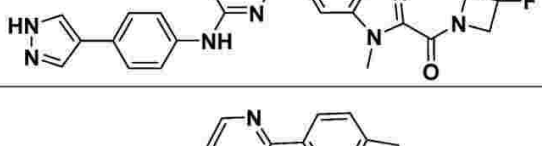
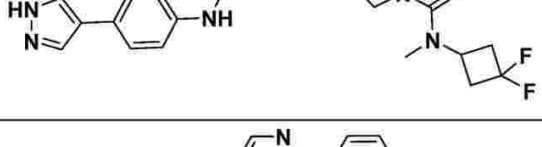
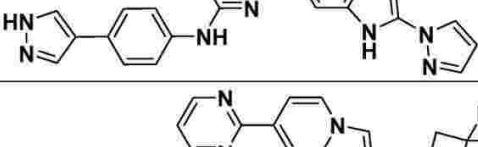
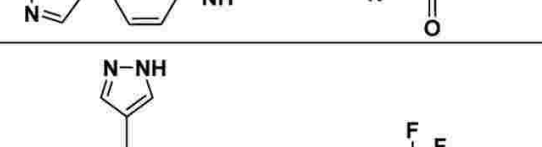
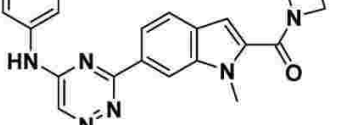
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
497.	
498.	
499.	
500.	
501.	
502.	
503.	
504.	

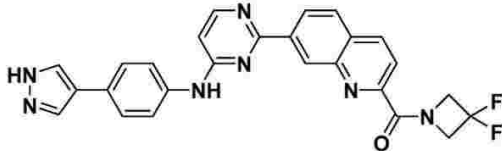
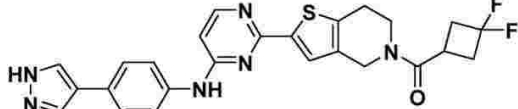
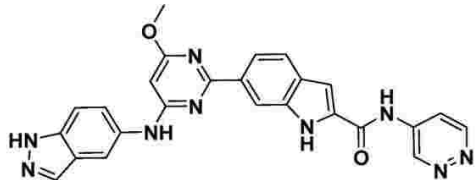

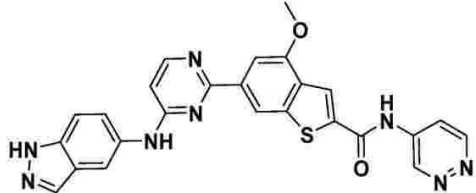
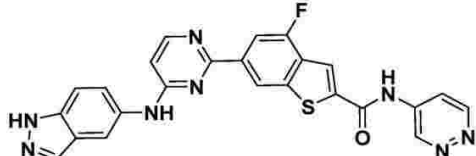
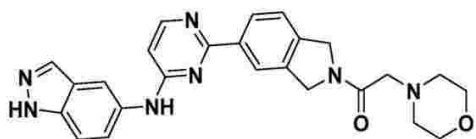
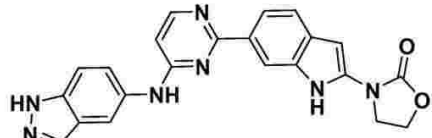
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
505.	
506.	
507.	
508.	
509.	
510.	
511.	
512.	

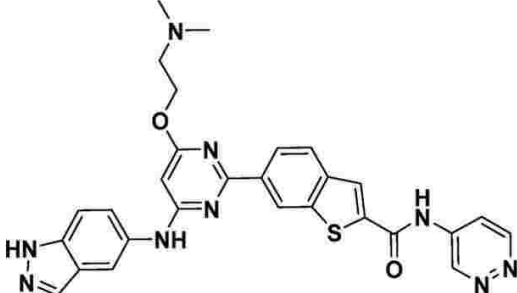
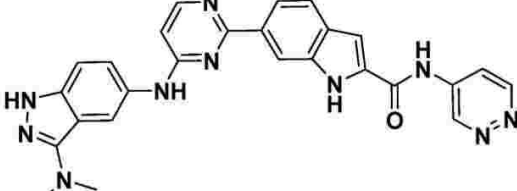
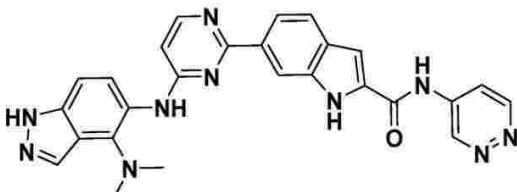
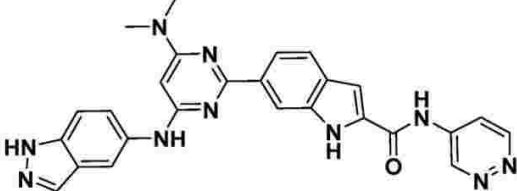
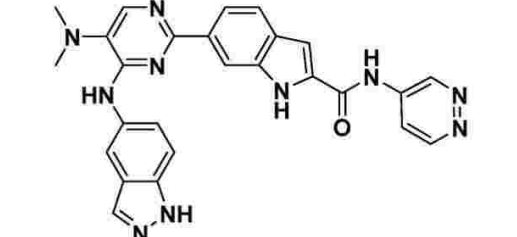
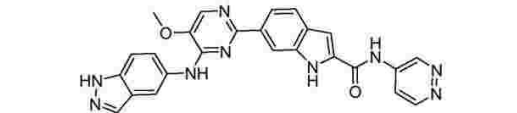
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
513.	
514.	
515.	
516.	
517.	
518.	

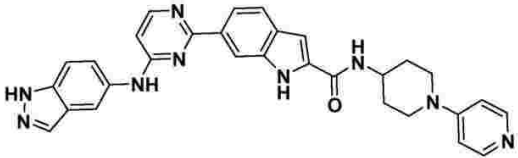
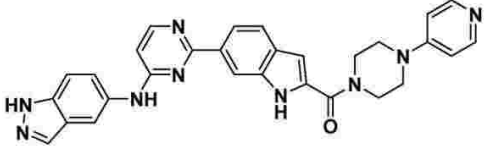
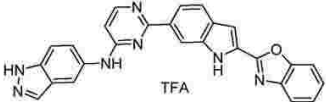
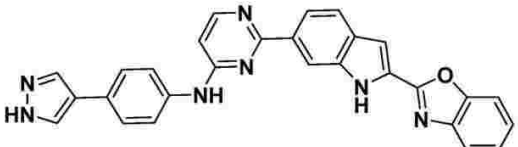
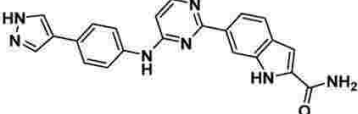
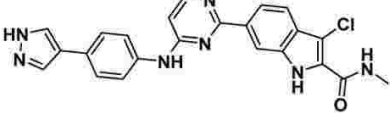
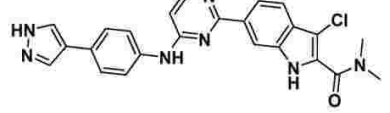
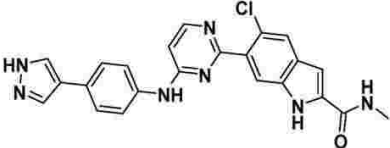
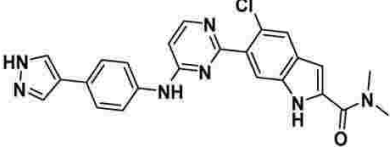
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
519.	
520.	
521.	
522.	
523.	
524.	
525.	
526.	
527.	

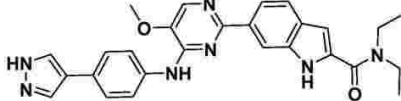
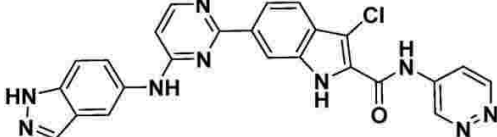
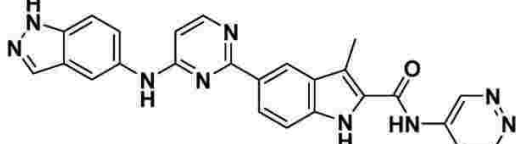
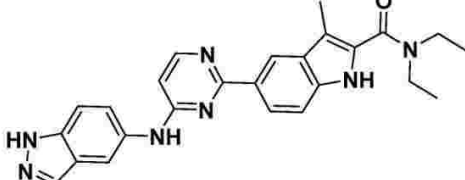
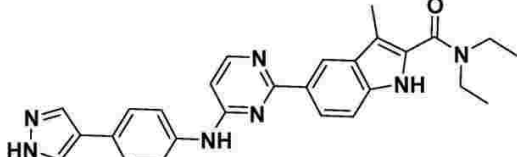
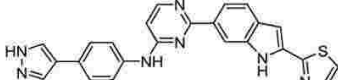
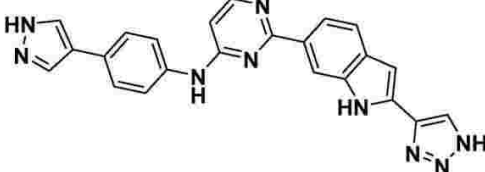
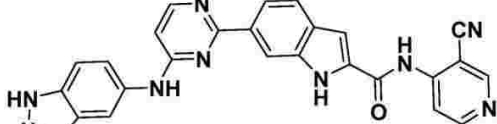
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
528.	
529.	
530.	
531.	
532.	
533.	
534.	
535.	

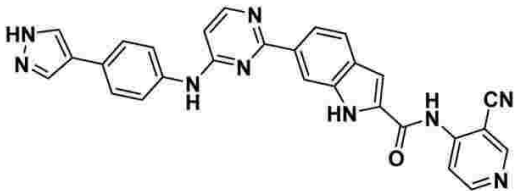
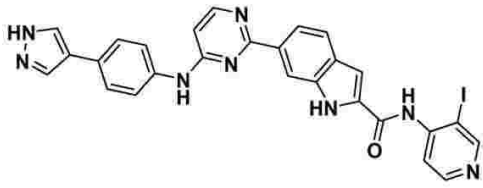
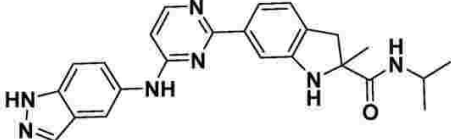
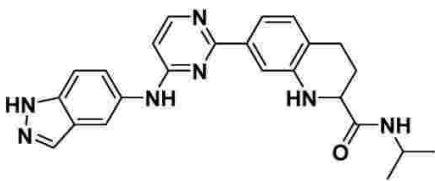
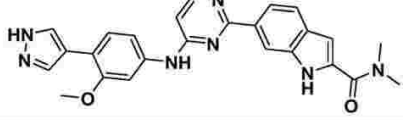
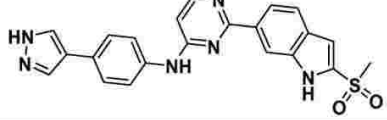
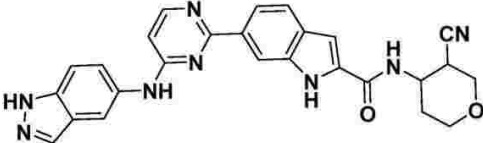
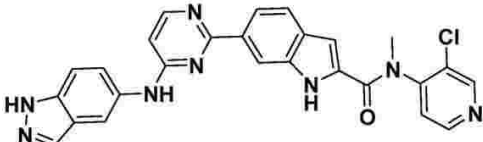
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
536.	
537.	
538.	
539.	
540.	
541.	
542.	
543.	

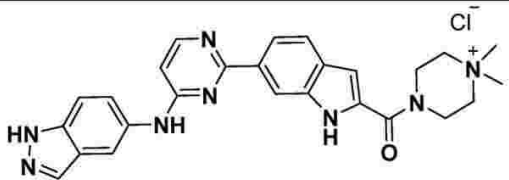
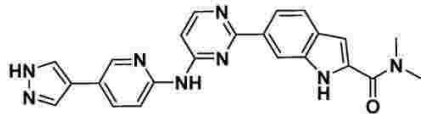
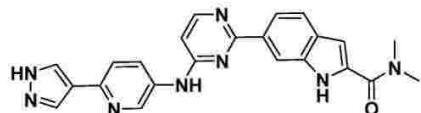
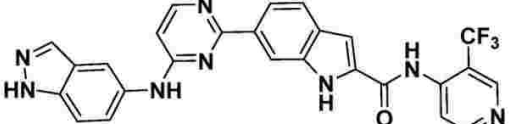
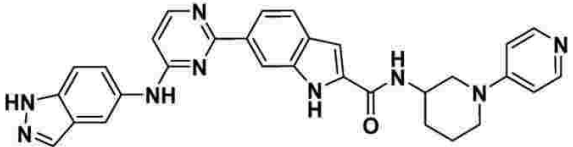
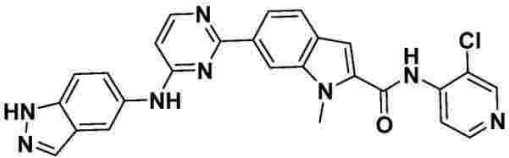
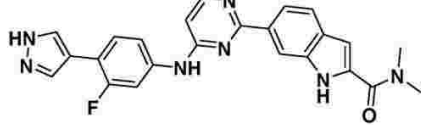
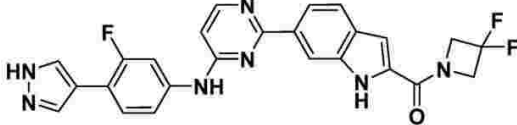
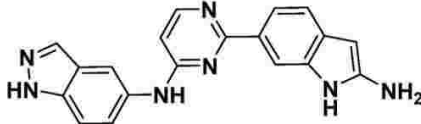
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
544.	
545.	
546.	
547.	
548.	
549.	
550.	
551.	
552.	

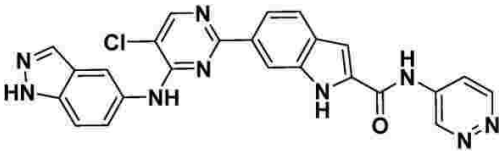
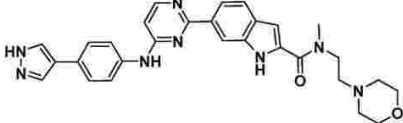
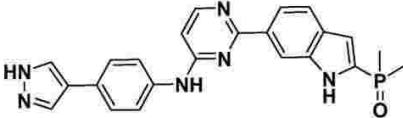
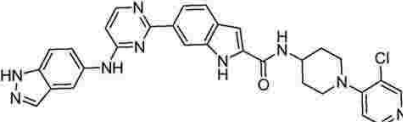
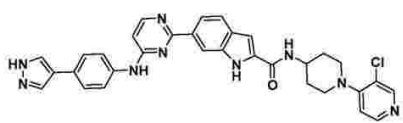
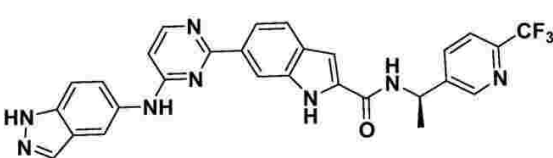
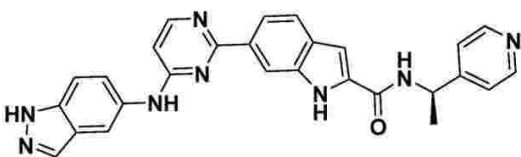
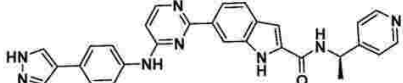
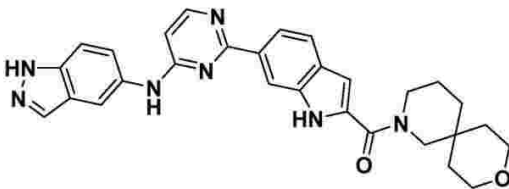
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
553.	
554.	
555.	
556.	
557.	
558.	
559.	
560.	
561.	

10

20

30

40

50

ナンバー	構造
562.	
563.	
564.	
565.	
566.	
567.	
568.	
569.	
570.	
571.	

10

20

30

40

50

ナンバー	構造
572.	
573.	
574.	
575.	
576.	
577.	
578.	
579.	
580.	
581.	

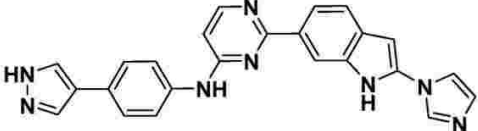
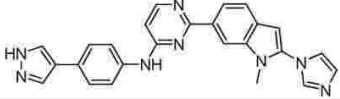
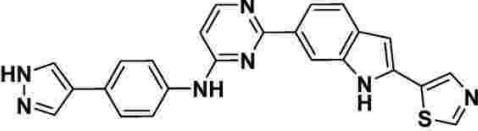
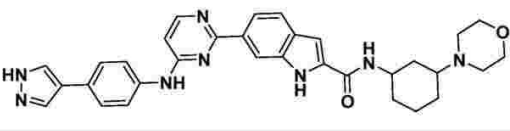
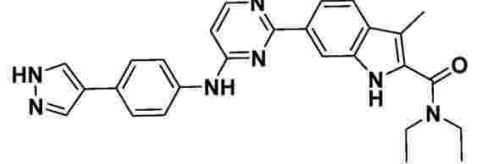
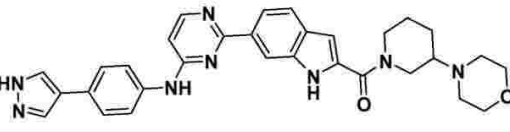
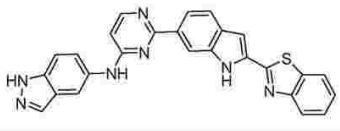
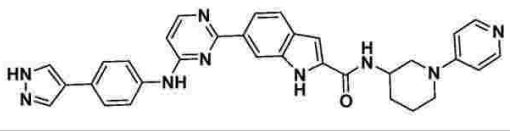
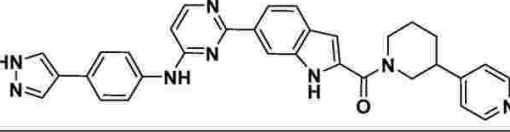
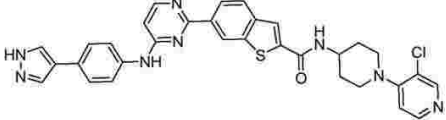
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
582.	
583.	
584.	
585.	
586.	
587.	
588.	
589.	
590.	
591.	

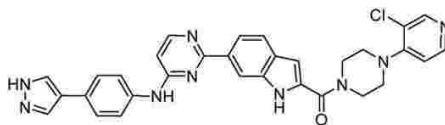
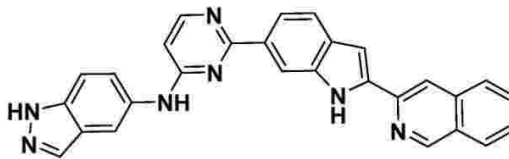
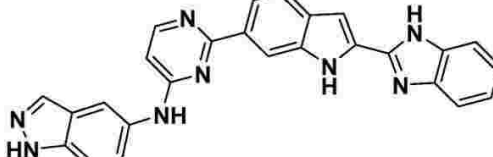
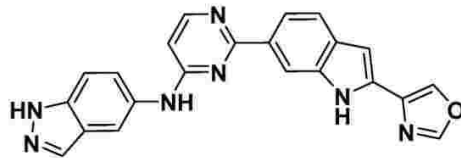
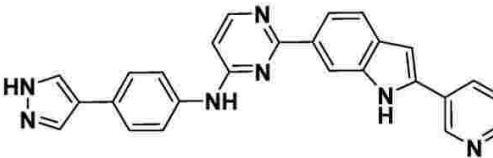
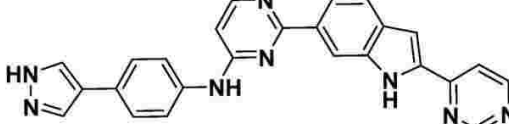
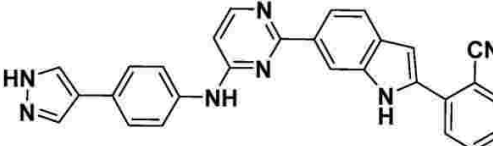
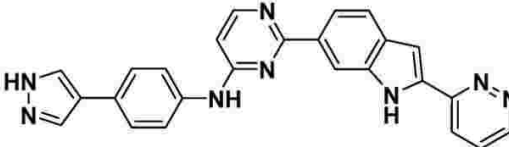
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
592.	
593.	
594.	
595.	
596.	
597.	
598.	
599.	

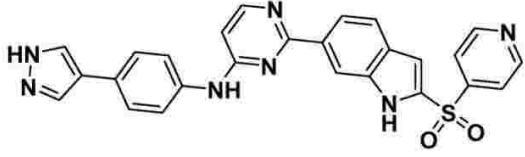
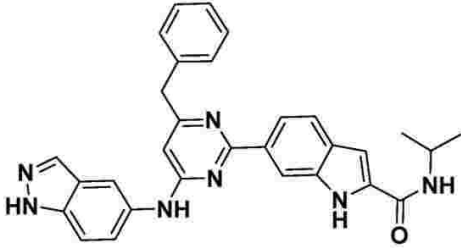
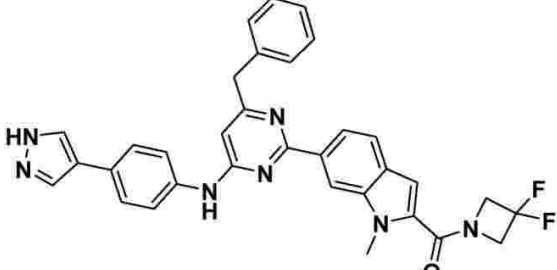
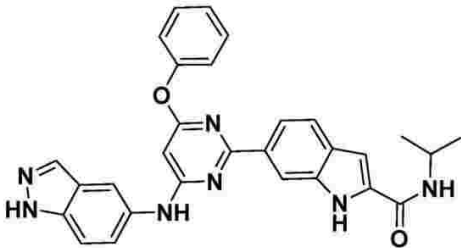
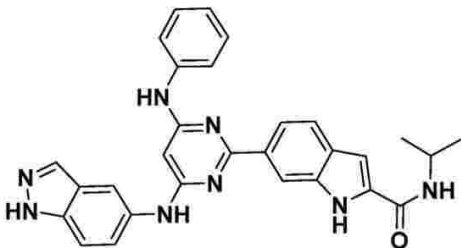
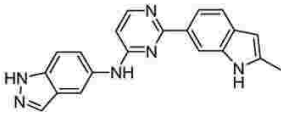
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
600.	
601.	
602.	
603.	
604.	
605.	

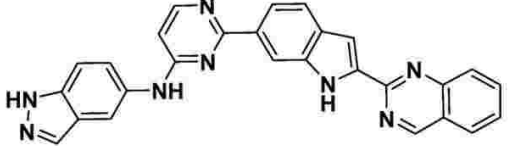
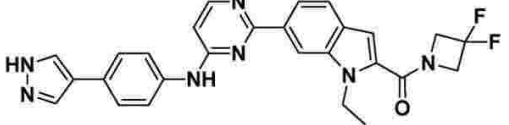
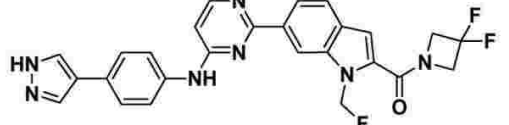
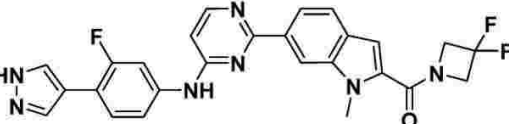
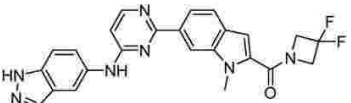
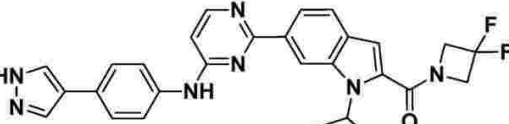
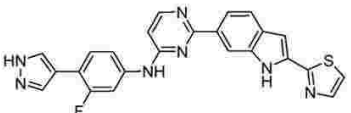
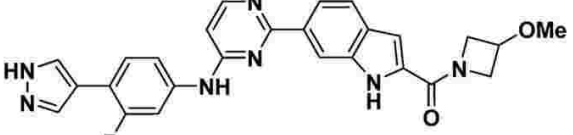
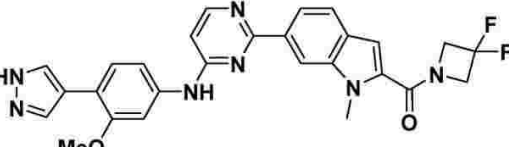
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
606.	
607.	
608.	
609.	
610.	
611.	
612.	
613.	
614.	

10

20

30

40

50

ナンバー	構造
615.	
616.	
617.	
618.	
619.	
620.	
621.	
622.	
623.	

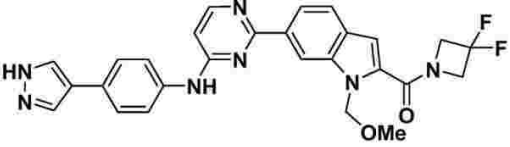
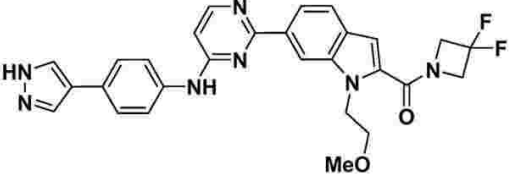
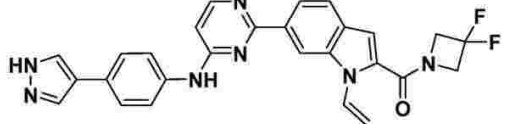
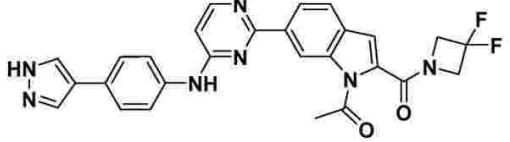
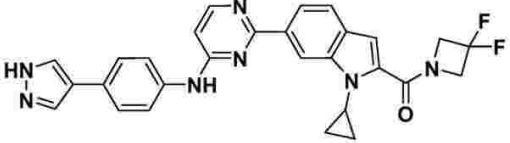
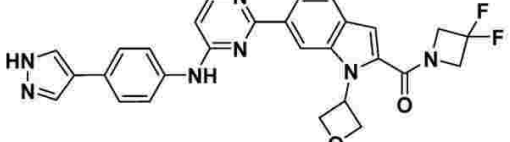
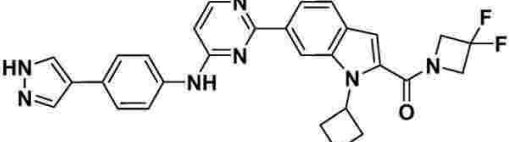
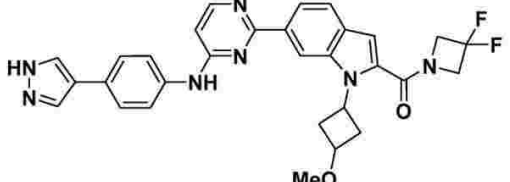
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
624.	
625.	
626.	
627.	
628.	
629.	
630.	
631.	

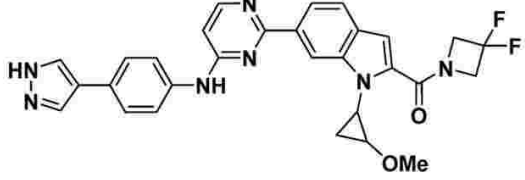
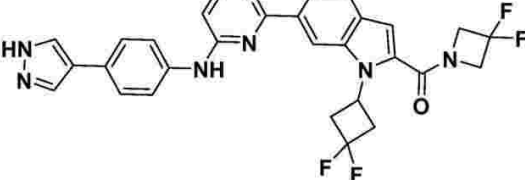
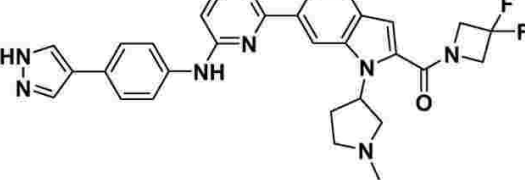
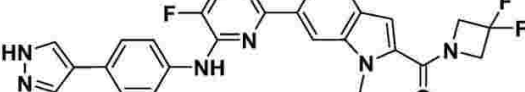
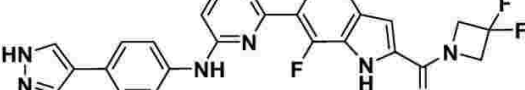
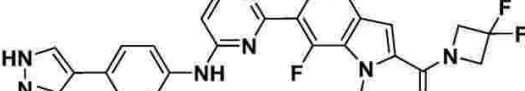
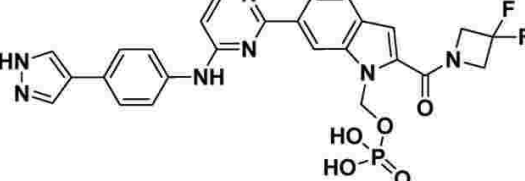
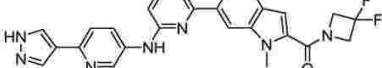
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
632.	
633.	
634.	
635.	
636.	
637.	
638.	
639.	

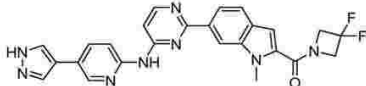
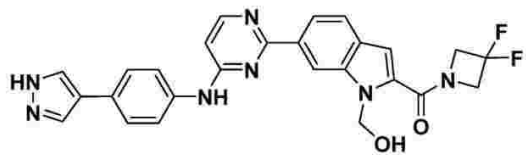
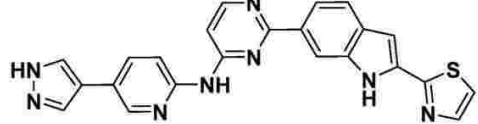
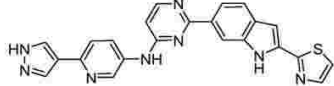
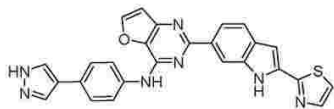
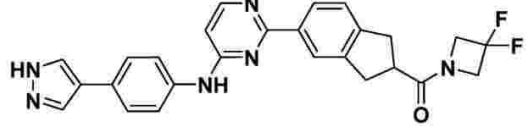
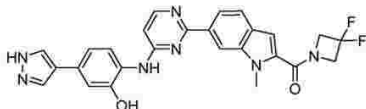
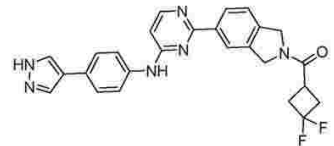
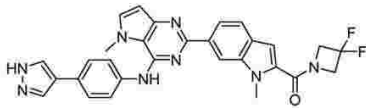
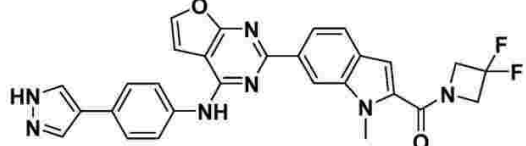
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
640.	
641.	
642.	
643.	
644.	
645.	
646.	
647.	
648.	
649.	

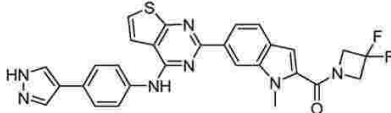
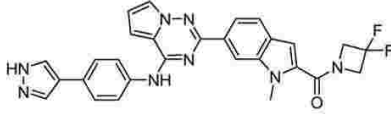
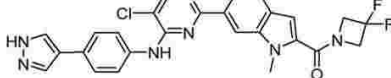
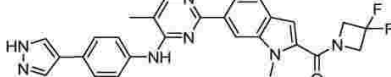
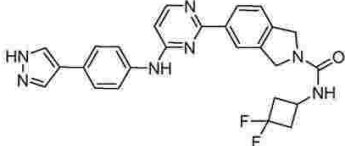
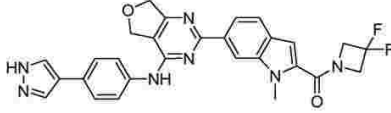
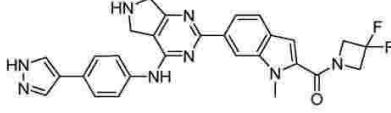
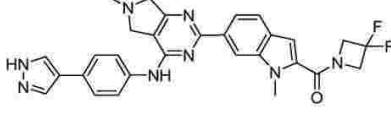
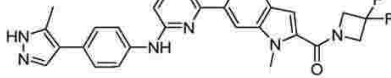
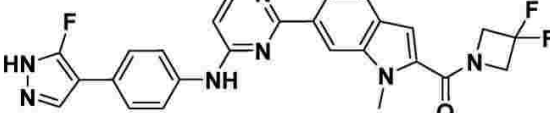
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
650.	
651.	
652.	
653.	
654.	
655.	
656.	
657.	
658.	
659.	

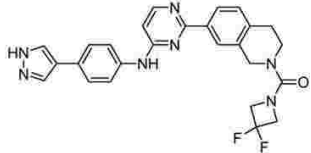
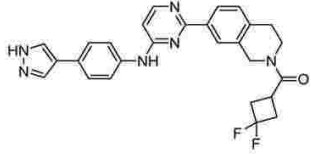
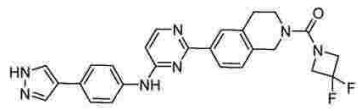
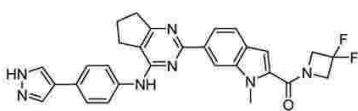
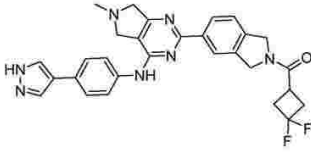
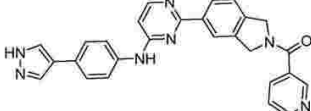
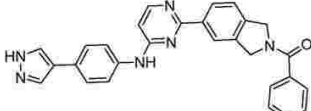
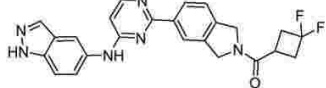
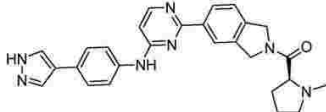
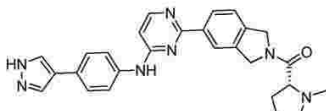
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
660.	
661.	
662.	
663.	
664.	
665.	
666.	
667.	
668.	
669.	

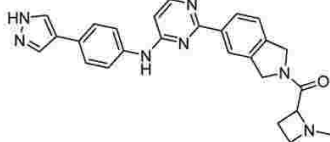
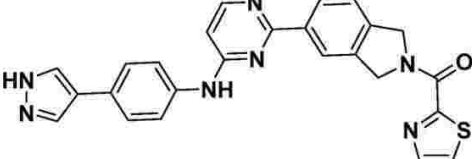
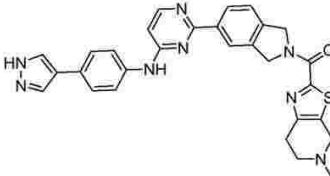
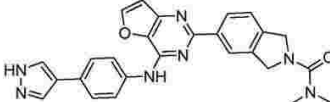
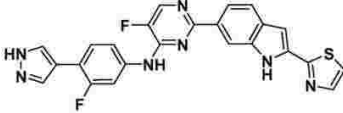
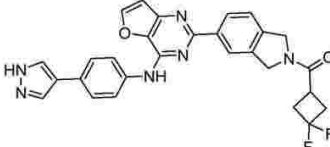
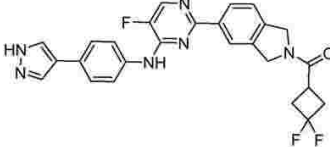
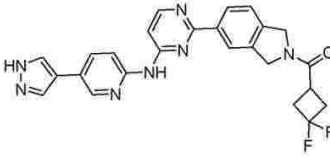
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
670.	
671.	
672.	
673.	
674.	
675.	
676.	
677.	

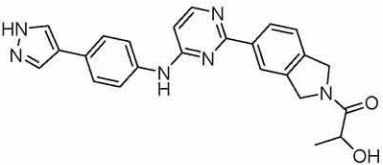
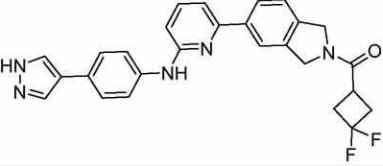
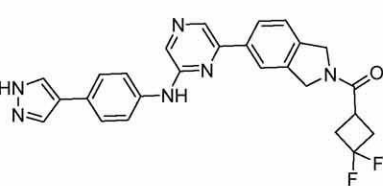
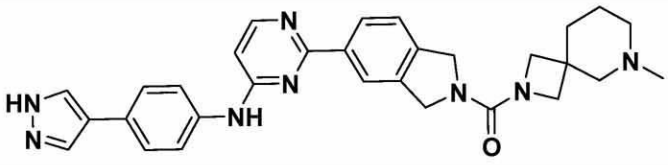
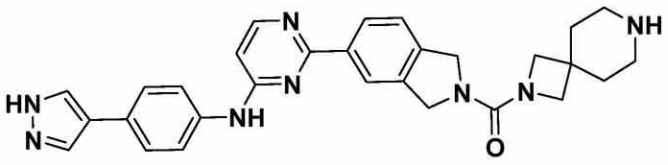
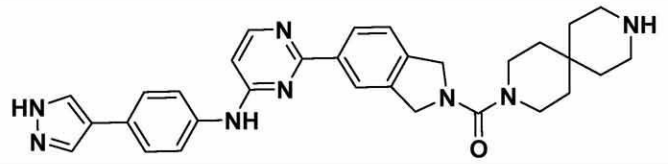
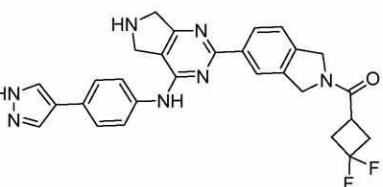
10

20

30

40

50

ナンバー	構造
678.	
679.	
680.	
681.	
682.	
683.	
684.	

10

20

30

【0081】

いくつかの実施形態では、化合物は、国際公開第2019/001572号（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている方法に従って調製される。

40

【0082】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグは、約0.005mg/日～約5000mg/日の量、例えば、約0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500または5000mg/日の量で投与される。

【0083】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エス

50

テル、立体異性体、多形、溶媒和物、N - オキシド、同位体標識化合物、代謝産物またはプロドラッグは、1日あたり、約1 ng / kg体重 ~ 約200 mg / kg体重、約1 μg / kg体重 ~ 約100 mg / kg体重、または約1 mg / kg体重 ~ 約50 mg / kg体重の量で投与され、単位用量あたり、約1 μg / kg体重、約10 μg / kg体重、約25 μg / kg体重、約50 μg / kg体重、約75 μg / kg体重、約100 μg / kg体重、約125 μg / kg体重、約150 μg / kg体重、約175 μg / kg体重、約200 μg / kg体重、約225 μg / kg体重、約250 μg / kg体重、約275 μg / kg体重、約300 μg / kg体重、約325 μg / kg体重、約350 μg / kg体重、約375 μg / kg体重、約400 μg / kg体重、約425 μg / kg体重、約450 μg / kg体重、約475 μg / kg体重、約500 μg / kg体重、約525 μg / kg体重、約550 μg / kg体重、約575 μg / kg体重、約600 μg / kg体重、約625 μg / kg体重、約650 μg / kg体重、約675 μg / kg体重、約700 μg / kg体重、約725 μg / kg体重、約750 μg / kg体重、約775 μg / kg体重、約800 μg / kg体重、約825 μg / kg体重、約850 μg / kg体重、約875 μg / kg体重、約900 μg / kg体重、約925 μg / kg体重、約950 μg / kg体重、約975 μg / kg体重、約1 mg / kg体重、約5 mg / kg体重、約10 mg / kg体重、約15 mg / kg体重、約20 mg / kg体重、約25 mg / kg体重、約30 mg / kg体重、約35 mg / kg体重、約40 mg / kg体重、約45 mg / kg体重、約50 mg / kg体重、約60 mg / kg体重、約70 mg / kg体重、約80 mg / kg体重、約90 mg / kg体重、約100 mg / kg体重、約125 mg / kg体重、約150 mg / kg体重、約175 mg / kg体重、約200 mg / kg体重または約300 mg / kg体重の量で投与される。

【0084】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N - オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグの1日用量は、一度に投与されるか、または2、3もしくは4回で投与される。

【0085】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N - オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグは、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、少なくとも14日間、少なくとも15日間、少なくとも16日間、少なくとも17日間、少なくとも18日間、少なくとも19日間、少なくとも20日間、少なくとも21日間、少なくとも22日間、少なくとも23日間、少なくとも24日間、少なくとも25日間、少なくとも30日間、少なくとも35日間、少なくとも40日間、少なくとも45日間または少なくとも50日間連続的に投与される。

【0086】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N - オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグは、1回以上の処置コース(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10回)で投与され、各処置コースが少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも8日、少なくとも9日、少なくとも10日、少なくとも11日、少なくとも12日、少なくとも13日、少なくとも14日、少なくとも15日、少なくとも16日、少なくとも17日、少なくとも18日、少なくとも19日、少なくとも20日、少なくとも21日、少なくとも22日、少なくとも23日、少なくとも24日、少なくとも25日、少なくとも30日、少なくとも35日、少なくとも40日、少なくとも45日、または少なくとも50日続き; 2回の処置コースの間隔が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10日、2週間、3週間、または4

10

20

30

40

50

週間である。

【0087】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグは、注射(例えば、点滴を含む静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内注射)もしくは経皮投与によって投与されるか、または経口投与、口腔投与、鼻腔内投与、経粘膜投与、局所投与、眼科用製剤としてもしくは吸入によって投与される。

【0088】

いくつかの実施形態では、上記式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、多形、溶媒和物、N-オキシド、同位体標識化合物、代謝産物もしくはプロドラッグは、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、ハードキャンディ、粉末、スプレー、クリーム、膏薬、坐剤、ゲル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁液、注射液、エリキシルおよびシロップからなる群から選択される剤形で投与される。

10

【0089】

いくつかの実施形態では、予防または処置は、脂肪変性の減少、コラーゲン蓄積の減少および/または風船様変性の減少を含む。

【0090】

いくつかの態様では、方法は、1種以上の追加の治療薬を投与する工程をさらに含む。

【実施例】

【0091】

本発明の目的および技術的解決策をより明確にするために、本発明を具体例を参照して以下にさらに説明する。以下の実施例は、本発明を例示することのみを意図しており、本発明の範囲を限定するものとして理解されるべきではないことを理解されたい。さらに、以下の実施例で言及されていない特定の試験方法は、従来の実験方法に従って行われる。

20

【0092】

実施例で使用した化合物Cは化合物331であり、国際公開第2019/001572号に開示されている方法に従って調製した。

【0093】

実施例1

高脂肪+ストレプトゾトシン誘導マウスモデルにおける化合物Cの治療効果

30

妊娠マウスは、Shanghai Lingchang Laboratory Animal Co., Ltd. から購入した。30匹の2日齢の新生雄マウスを試験のために選択した。各マウスに200 μ gのストレプトゾトシン(STZ、Sigma社から購入)を注射し、4週齢から2週間高脂肪食を与えて脂肪性肝炎モデルを誘発した。一方、別の10匹のマウスを、STZを注射せずに通常の食餌を与えた正常群として選択した。2週間の高脂肪食摂取後、マウスを体重および空腹時血糖値に従って3つの群:モデル群、化合物C投与群およびテルミサルタン(東京ケミカル株式会社から購入)投与群に分けた。各群に、対応する物質の1日1回の経口投与を21日間連続して行った。動物のグループ分けを表1に列挙する。マウスの体重を毎日記録し(図1Aおよび図1B参照)、最終投与後、絶食後のマウスの体重を記録した(表2ならびに図2Aおよび図2B参照)。動物を安楽死させ、肝組織を採取した。肝組織を秤量し、膨化変性、脂肪変性およびコラーゲン蓄積などに関する組織学的スコアリング(盲検評価)に供した。肝組織のヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)染色、オイルレッドO染色およびピクロシリウスレッド染色によって組織学的変化を評価し、H&E染色を肝細胞の膨化変性の評価に使用し、オイルレッドO染色を肝臓の脂肪変性の反映に使用し、ピクロシリウスレッド染色をコラーゲン蓄積の評価に使用した。関連するスコアを図3A、図3Bおよび図3Cに示し、様々な組織学的変化の阻害率を表3に示す。

40

【0094】

スコアリングの基準:脂肪変性を0~3のスケールでスコアリングし、病変面積が5%未満の場合、0としてスコアリングし、病変面積5~33%の場合、1としてスコアリン

50

グし、病変面積が33～66%の場合、2としてスコアリングし、病変面積が66%超の場合、3としてスコアリングする。肝細胞の膨化変性を0～2のスケールでスコアリングし、膨化変性がない場合を0、膨化変性がわずかな場合を1、大部分の細胞が膨化変性しているか、膨化変性が著しい場合を2としてスコアリングする。Brunts EM,ら、Hepatology (2011)に報告されているスコアリング基準を参照して、0～4のスケールでコラーゲン蓄積をスコアリングする。

【0095】

表3に示す肝細胞の脂肪変性、膨化変性および肝組織へのコラーゲン蓄積に対する阻害率(%)をそれぞれ下記式により算出した(正常群を0とした)：

脂肪変性に対する阻害率(%) = 100% × (モデル群の平均スコア - 投与群の平均スコア) / (モデル群の平均スコア - 正常群の平均スコア)

肝細胞の膨化変性に対する抑制率(%) = 100% × (モデル群の平均スコア - 投与群の平均スコア) / (モデル群の平均スコア - 正常群の平均スコア)

肝組織におけるコラーゲン蓄積抑制率(%) = 100% × (モデル群の平均スコア - 投与群の平均スコア) / (モデル群の平均スコア - 正常群の平均スコア)

【0096】

【表2】

表1 被験動物のグループ分け

グループ	動物数	投与量 (mg / kg 体重)	投与容量 (ml / kg 体重)	投与経路	投与頻度
正常群	10	なし*	5	経口投与	1日1回、21日間連続
モデル群	10	なし*	5	経口投与	1日1回、21日間連続
化合物C投与群	10	100	5	経口投与	1日1回、21日間連続
テルミサルタン投与群	10	50	5	経口投与	1日1回、21日間連続

*正常群およびモデル群の動物には、溶媒(PEG400、Tween-80および水から構成される)を投与した。

【0097】

【表3】

表2 試験終了時の動物の体重変化および肝臓重量変化

グループ	体重 (g)	肝臓重量 (mg)	肝臓重量 / 体重 (%)
正常群	20.3 ± 0.33	805.8 ± 25.27	4.0 ± 0.11
モデル群	16.0 ± 0.27	862.4 ± 13.46	5.4 ± 0.13
化合物C投与群	17.1 ± 0.59	872.3 ± 17.91	5.1 ± 0.15
テルミサルタン投与群	15.7 ± 0.84	760.1 ± 48.78	4.9 ± 0.39

【0098】

【表4】

表3 肝細胞の脂肪変性、膨化変性およびコラーゲン蓄積に対する化合物Cの阻害率

グループ	脂肪変性に対する阻害率 (%)	肝細胞の膨化変性に対する阻害率 (%)	肝臓組織中のコラーゲン蓄積に対する阻害率 (%)
化合物C投与群	66.67	60.00	44.44
テルミサルタン投与群	-11.17	11.12	38.27

【 0 0 9 9 】

試験結果によれば、化合物 C は、S T Z および高脂肪誘導マウスモデルにおいて良好な耐性および有意な治療効果を示した。化合物 C は、主に肝組織の脂肪変性、膨化変性およびコラーゲン蓄積を改善することによって治療効果を発揮した。

【 0 1 0 0 】

実施例 2

高脂肪 + 高コレステロール + 高糖 + 四塩化炭素誘発マウスモデルにおける化合物 C の治療効果

8 ~ 10 週齢のマウス (Jiangsu GemPharmatech Co., Ltd . から購入) に西洋食 (Beijing Hfk Bioscience Co., Ltd . から購入した高脂肪 + 高コレステロール飼料) および高糖溶液 (23 . 1 g / L D - フルクトースおよび 18 . 9 g / L D - グルコース) を与え、四塩化炭素を腹腔内注射して、脂肪性肝炎モデルを誘発した。西洋食 + 高糖溶液の摂食の 7 日目 (D 7) から開始して、マウスに、0 . 05 ml の 20 % 四塩化炭素を 12 週間にわたって週に 1 回腹腔内注射した。動物を 28 日目に群 (各群 8 匹) : モデル群 (PEG 400、Tween - 80 および脱イオン水からなる溶媒を投与)、化合物 C (100 mg / kg) 投与群、およびテルミサルタン (10 mg / kg) 投与群に分けた。28 日目から開始して、溶媒、化合物 C およびテルミサルタンをそれぞれ 1 日 1 回、1 週間間隔で 21 日間の治療コースで 3 回経口投与した。一方、マウスに通常の飲料水と組み合わせた通常の食餌を与えた通常の正常群を設定した。最終投与の 2 時間後に動物から末梢血を採取し、血清を単離した。動物を安楽死させ、肝組織を採取した。血清は、主にコレステロールおよび低密度リポタンパク質のレベルを測定するために使用された。肝臓組織をピクロシリウスレッドで染色してコラーゲン蓄積を評価し、内皮細胞対マクロファージの比をフローサイトメトリーによって測定して肝臓損傷を反映した。

【 0 1 0 1 】

図 4 A および図 4 B に示すように、モデル群のマウスは、正常対照群と比較して有意に増加していた。モデル群と比較して、化合物 C 投与群 ($p < 0 . 01$) およびテルミサルタン投与群 ($p < 0 . 01$) では、肝臓組織へのコラーゲン蓄積が有意に減少した。

【 0 1 0 2 】

図 5 A および図 5 B に示すように、モデル群のマウスは、正常対照群と比較して、血清中のコレステロール ($p < 0 . 01$) および低密度リポタンパク質 ($p < 0 . 001$) のレベルが有意に増加していた。モデル群と比較して、化合物 C 投与群では、血清中のコレステロール ($p < 0 . 05$) および低密度リポタンパク質 ($p < 0 . 05$) のレベルが有意に低下していた。テルミサルタンは両方で影響を及ぼさなかった。

【 0 1 0 3 】

図 6 A および図 6 B に示すように、モデル群のマウスは、正常対照群と比較して、肝臓組織の内皮細胞が減少し、マクロファージのレベルが増加していた。モデル群と比較して、化合物 C 投与群ではマウス肝臓中の内皮細胞の割合 ($p < 0 . 01$) が上昇し、マクロファージの割合がある程度減少した。テルミサルタン投与群と比較して、化合物 C は内皮細胞に対してテルミサルタンよりも強い効果を有し、テルミサルタンに対するマクロファージ減少に対して同等の効果を有した。

【 0 1 0 4 】

実施例 3

高脂肪 + 高コレステロール + 四塩化炭素誘発マウスモデルにおける化合物 C の治療効果

8 ~ 10 週齢のマウス (Jiangsu GemPharmatech Co., Ltd . から購入) に西洋食 (Beijing Hfk Bioscience Co., Ltd . から購入した高脂肪 + 高コレステロール飼料) を与え、四塩化炭素を腹腔内注射して脂肪性肝炎モデルを誘発した。実験動物を体重に従いランダムに 3 群 (各群 8 匹) : モデル群 (PEG 400、Tween - 80 および脱イオン水からなる溶媒を投与)、化合物 C (100 mg / kg) 投与群、およびテルミサルタン (10 mg / kg) 投与群に分けた

。各群は、西洋飼料の摂取の5日目(D5)から開始して、12週間、週に1回、0.05 mlの20% CCl₄の腹腔内注射を受けた。21日目から開始して、溶媒、化合物Cおよびテルミサルタンをそれぞれ1日1回、1週間間隔で21日間の処置コースで3回経口投与した。一方、マウスに通常の飲料水と組み合わせた通常の食餌を与えた通常の正常群を設定した。最終投与の2時間後に動物から末梢血を採取し、血清を単離した。動物を安楽死させ、肝組織を採取した。血清は、主にコレステロールおよび低密度リポタンパク質のレベルを測定するために使用された。コラーゲン蓄積を評価するために、肝臓組織をピクロシリウスレッドで染色した。

【0105】

図7Aおよび図7Bに示すように、モデル群の西洋食+四塩化炭素誘導脂肪性肝炎マウスモデルは、正常対照群と比較してコラーゲン蓄積が有意に増加した。モデル群と比較して、化合物C投与群では肝組織中のコラーゲン蓄積が有意に減少した($p < 0.01$)。テルミサルタン投与群ではコラーゲン蓄積は阻害されず、モデル群と有意差はなかった($p > 0.05$)。

10

【0106】

図8Aおよび図8Bに示すように、正常対照群と比較して、モデル群のマウスでは、血清中のコレステロール($p < 0.001$)および低密度リポタンパク質($p < 0.001$)のレベルが有意に増加した。モデル群と比較して、化合物C投与群では、血清中のコレステロール($p < 0.01$)および低比重リポタンパク質($p < 0.01$)のレベルが有意に低下していた。テルミサルタンは両方で影響を及ぼさなかった。

20

【0107】

実施例4

四塩化炭素誘発マウスモデルにおける化合物Cの治療効果

8~10週齢(Jiangsu GemPharmatech Co., Ltd.から購入)のマウスを、体重に応じて、モデル群(溶媒、0.5% CMC-Na投与)、化合物C(300 mg/kg)投与群、化合物C(100 mg/kg)投与群、およびテルミサルタン(10 mg/kg)投与群の4群(各群8匹)に無作為に分けた。各マウスに、0.05 mlの40% CCl₄を週に2回、6週間連続して腹腔内注射した。15日目から開始して、各群に対応する物質の胃内投与を1日に一回、28日間連続して行った。一方、この群のマウスに、通常の飲料水と組み合わせた通常の食餌を与えた通常の対照群を設定した。最終投与の2時間後に動物を安楽死させ、それらの肝組織を採取し、ピクロシリウスレッドで染色してコラーゲン蓄積を評価した。

30

【0108】

図9Aおよび図9Bに示すように、正常対照群と比較して、四塩化炭素誘導マウスモデルでは、マウスのコラーゲン蓄積が有意に増加した。モデル群と比較して、化合物C(300 mg/kg)投与群($p < 0.001$)、化合物C(100 mg/kg)投与群($p < 0.001$)では、両者とも肝組織へのコラーゲン蓄積は有意に減少し、高用量群は低用量群よりも効果が良好であった。テルミサルタン投与群ではコラーゲン蓄積は阻害されず、モデル群と有意差はなかった($p > 0.05$)。

【0109】

実施例5

高脂肪+高コレステロール食およびN-ジエチルニトロソアミン誘発ラットモデルにおける化合物Cの治療効果

妊娠SDラットは、Shanghai Jihui Laboratory Animal Care Co., Ltd.から購入し、そのラットから得られた新生仔ラットを本試験で使用した。40匹の雄新生仔ラットを選択して、2週齢でN-ジエチルニトロソアミン(DEN、Sigma社から購入)の単回注射を行った。新生仔ラットにラット乳を2週間与えた後、体重に応じて、モデル群(0.5% CMC-Na)、化合物C(50 mg/kg)投与群、化合物C(100 mg/kg)投与群、オベチコール酸(OCA、Wuxi AppTec社(Wuhan)から購入、30 mg/kg)投与群の4群(各群

40

50

10匹)に無作為に分けた。各新生仔ラットに西洋飼料(高脂肪+高コレステロール飼料、Trophic Animal Feed High-Tech Co., Ltd, Chinaから購入、SuSi認証番号(2014)06092)を8週間与えた。一方、別の8匹の雄新生仔ラットを正常群として選択し、この雄新生仔ラットにラットミルクを4週間与えた後、高脂肪+高コレステロール食の代わりに通常食を与えた。高脂肪+高コレステロール食の摂食の8日目から開始して、溶媒(0.5% CMC-Na)、化合物CおよびOCAをそれぞれ胃内に1日1回、49日間連続して投与した。投薬レジメンを表4に示す。

【0110】

最終投与の2時間後に動物を安楽死させ、肝組織を採取した。固定し、包埋した後、肝組織をH&Eで染色し、NASスコアリングを行った(染色画像については図10Aを参照)。関連するスコアリング基準を表5に示す。

【0111】

【表5】

表4 投与レジメン

グループ	動物数	高脂肪+高コレステロール食を与えるか否か	投与	投与経路	投与経過
グループ1	8	なし	溶媒(0.5% CMC-Na)	経口投与	1日1回、49日間連続
グループ2	10	あり	溶媒(0.5% CMC-Na)	経口投与	1日1回、49日間連続
グループ3	10	あり	OCA-30mg/kg	経口投与	1日1回、49日間連続
グループ4	10	あり	化合物C-50mg/kg	経口投与	1日1回、49日間連続
グループ5	10	あり	化合物C-100mg/kg	経口投与	1日1回、49日間連続

【0112】

【表6】

表5 NASスコアリング基準

病理学的所見	スコアリング基準	スコア
	なし	0
肝細胞の膨化変性	少数の細胞の膨化変性	1
	多数の細胞の膨化変性	2
	なし	0
小葉炎症:炎症性細胞浸潤病変	200倍の視野に存在する炎症細胞浸潤病変が2個未満	1
	200倍の視野内に存在する炎症細胞浸潤病変が2~4個	2
	200倍の視野に存在する炎症細胞浸潤病変が4個超	3
	<5%	0
肝細胞の脂肪変性:全切片面積の割合	5%-33%	1
	>33%-66%	2
	>66%	3

10

20

30

40

50

【 0 1 1 3 】

N A Sスコアは、肝臓の脂肪変性に関するスコア、炎症細胞浸潤に関するスコア、および肝細胞の膨化変性に関するスコアの和である。N A Sスコアは、正常対照群と比較してモデル群（6であった）で有意に増加した。動物の肝組織のN A Sスコアは、化合物C投与群で約4.2に有意に低下した（図10B参照）。

【 0 1 1 4 】

本明細書に記載されたものに加えて、本発明に対する様々な変更は、前述の説明から当業者には明らかになるであろう。そのような修正は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されている。本明細書で言及されるすべての特許、出願、雑誌記事、書籍および任意の他の開示を含む各参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

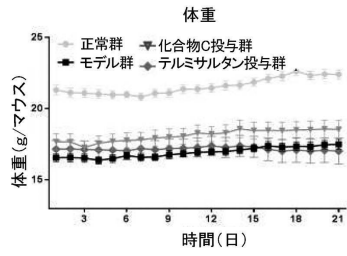
30

40

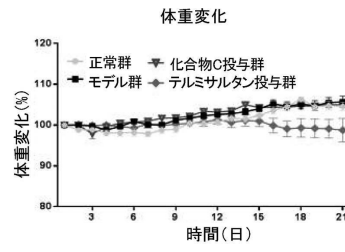
50

【図面】

【図 1 A】



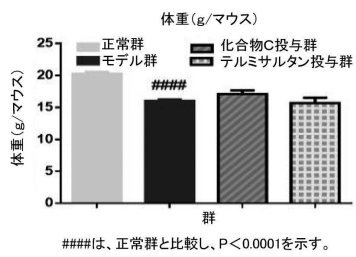
【図 1 B】



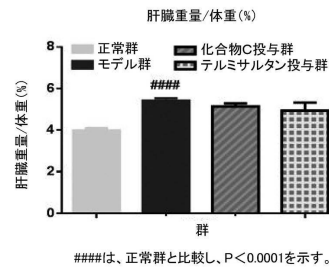
10

20

【図 2 A】



【図 2 B】

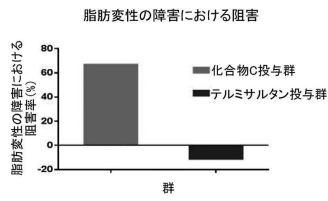


30

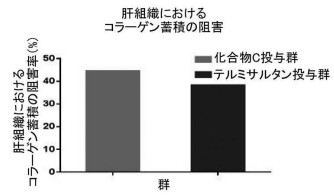
40

50

【 図 3 A 】



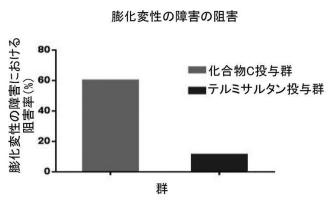
【 図 3 B 】



10

20

【 図 3 C 】



【 図 4 A 】

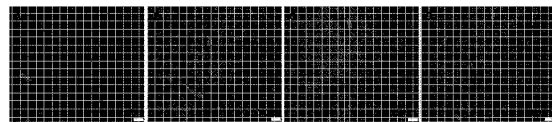


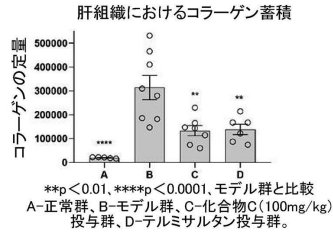
図 4A

30

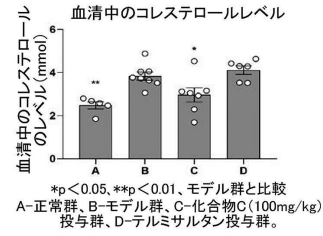
40

50

【 図 4 B 】



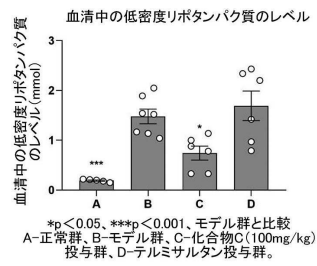
【 図 5 A 】



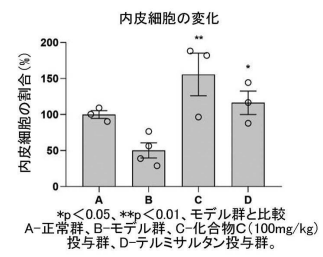
10

20

【 図 5 B 】



【 図 6 A 】

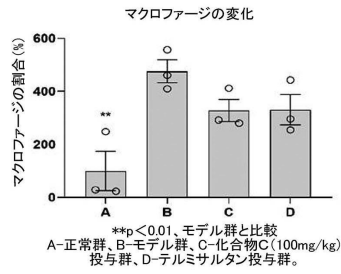


30

40

50

【 図 6 B 】



【 図 7 A 】

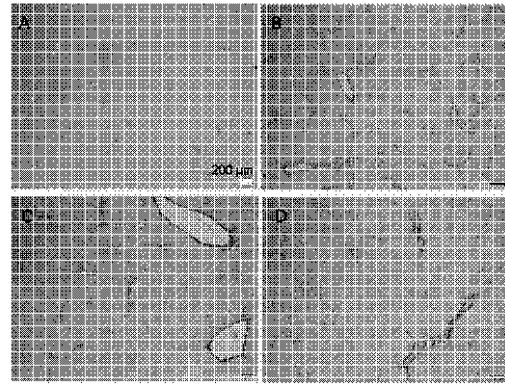
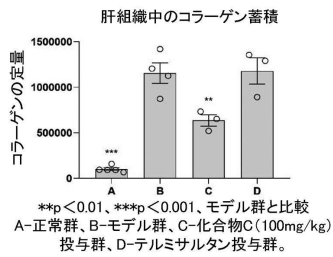


図 7A

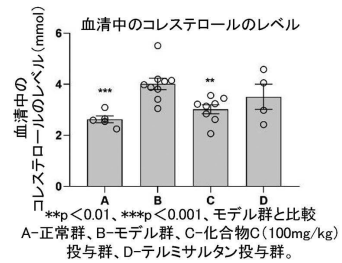
10

20

【 図 7 B 】



【 図 8 A 】

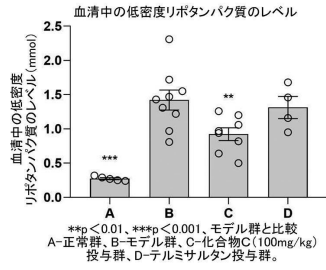


30

40

50

【 図 8 B 】



【 図 9 A 】

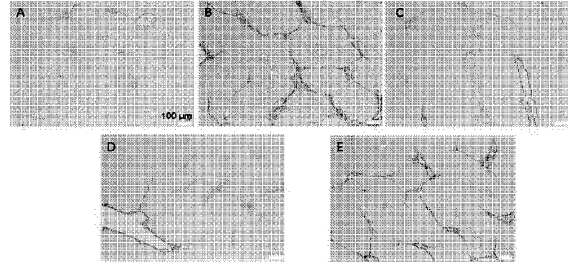
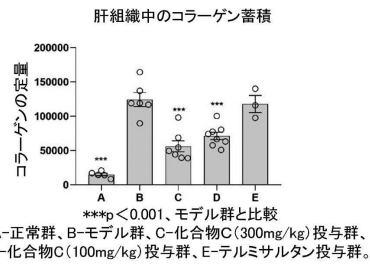


図 9A

10

【 図 9 B 】



【 図 1 0 A 】

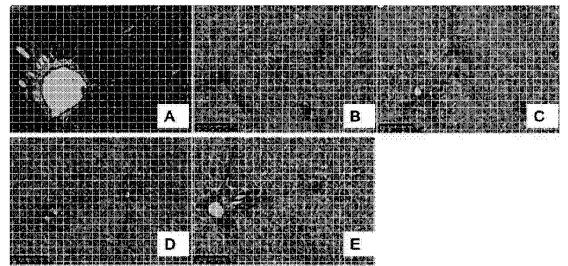


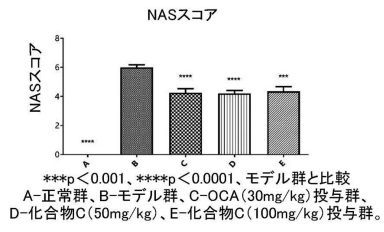
図 10A

30

40

50

【 10 B 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 開発区栄京東街8号
- (72)発明者 ゾン, ウェイティン
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 チャオ, ヤンピン
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 ワン, ホンジュン
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 チャオ, ジン
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 リ, ジン
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 リウ, ウェイナ
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 チョウ, リイン
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 リウ, ヤンアン
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- 審査官 春日 淳一
- (56)参考文献 国際公開第2019/001572(WO, A1)
The Journal of Clinical Investigation, 2018年, Vol.128, No.12, p.5335-5350
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K, A61P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)