

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-505200
(P2025-505200A)

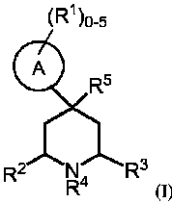
(43)公表日 令和7年2月21日(2025.2.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)		C 0 7 D 401/06		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/454(2006.01)		A 6 1 K 31/454			
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14			
C 0 7 D 409/14 (2006.01)		C 0 7 D 409/14			
A 6 1 K 31/501(2006.01)		A 6 1 K 31/501			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全66頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-546424(P2024-546424)		(71)出願人	598032106	
(86)(22)出願日	令和5年2月8日(2023.2.8)			バーテックス ファーマシューティカルズ	
(85)翻訳文提出日	令和6年9月19日(2024.9.19)			インコーポレイテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/012579			V E R T E X P H A R M A C E U T I	
(87)国際公開番号	WO2023/154310			C A L S I N C O R P O R A T E D	
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)			アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(31)優先権主張番号	63/307,933			2 1 0, ボストン, ノーザン アベニ	
(32)優先日	令和4年2月8日(2022.2.8)			ュー 5 0	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100078282	
	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ			弁理士 山本 秀策	
(81)指定国・地域	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		(74)代理人	100113413	
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(			弁理士 森下 夏樹	
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		(74)代理人	100181674	
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV			弁理士 飯田 貴敏	
	最終頁に続く		(74)代理人	100181641	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 A P O L 1 の阻害剤としての2-メチル-4-フェニルピペリジン-4-オール誘導体、及びそれを使用する方法

(57)【要約】

本開示は、式 I の化合物、その互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩、それらを含む組成物、ならびに膀胱がん、巣状分節性糸球体硬化症（F S G S）、及び／又は非糖尿病性腎疾患（N D K D）を含む、A P O L 1 介在性疾患の治療における使用を含む、それらを使用する方法を提供する。

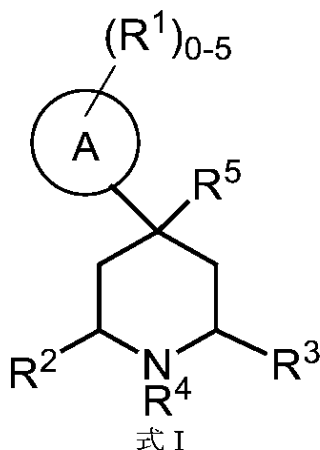


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式によって表される化合物、

【化 2 7】



10

その互変異性体、その化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩であって、式中、

20

環 A が、C₆ アリール、ならびに 5 員～12 員ヘテロシクリル、及び 5 員及び 12 員ヘテロアリール基から選択され、

R¹ が、各出現について、ハロゲン、-OH、オキソ、シアノ、フェニル、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ アルコキシ、C₃-C₆ カルボシクリル、4～6 員ヘテロシクリルから独立して選択され、

R¹ の前記 4～6 員ヘテロシクリルが、窒素及び酸素から選択される一つのヘテロ原子を含み、

R¹ の前記 C₁-C₆ アルキルが、ハロゲン、シアノ、-OH、-NH₂、-NH (C₁-C₄ アルキル)、-N (C₁-C₄ アルキル)₂、及び C₁-C₄ アルコキシ基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

30

R¹ の前記 C₁-C₆ アルコキシが、-OH、シアノ、及びハロゲン基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

R¹ の前記 C₃-C₆ カルボシクリルが、ハロゲン、シアノ、-OH、-NH₂、-NH (C₁-C₄ アルキル)、-N (C₁-C₄ アルキル)₂、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ アルコキシ、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH (C₁-C₄ アルキル)、及び

-C(=O)N (C₁-C₄ アルキル)₂ 基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

R¹ の前記フェニルが、ハロゲン、シアノ、-OH、-NH₂、-NH (C₁-C₄ アルキル)、-N (C₁-C₄ アルキル)₂、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ アルコキシ、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH (C₁-C₄ アルキル)、及び -C(=O)N (C₁-C₄ アルキル)₂ 基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

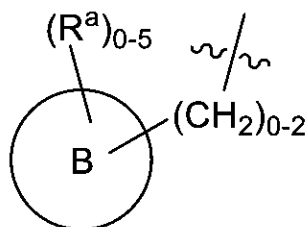
40

R² 及び R³ がそれぞれ、水素及び C₁-C₄ アルキル基から独立して選択され、

R⁴ が、C₁-C₆ アルキル、-C(=O)O (C₁-C₄ アルキル)、及び

50

【化 28】



基から選択され、式中、

R^4 の前記 $C_1 - C_6$ アルキルが、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-C(=O)NH$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-C(=O)N$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ カルボシクリル、 C_6 アリール、 $-O-$ (C_6 アリール)、5～10員ヘテロシクリル、及び5～10員ヘテロアリール基から独立して選択される1～5個の基で任意選択的に置換され、式中、

R^4 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルの前記 C_6 アリール及び $-O-$ (C_6 アリール) 基が各々、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基から独立して選択される1～3個の基で任意選択的に置換され、

R^4 の前記環 B が、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、3～12員ヘテロシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、ならびに5～10員ヘテロアリール基から選択され、環 B が、1、2、3、4、又は5個の R^a 基で任意選択的に置換され、

R^a が、各出現について、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) OR^k 、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $S(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $NR^hC(=O)R^k$ 、 $-C(=O)C(=O)R^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qCHR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qNR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) OR^k 、 $-NR^hC(=O)O(C_1 - C_4$ アルキレン) R^k 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $S(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_p(C_1 - C_4$ アルキレン) $C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1 - C_6$ アルキル) (1～3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 $-NR^hC(=O)(C_1 - C_6$ アルキレン) $[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1 - C_6$ アルキル) (1～3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 $-OR^k$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-S(=O)_pR^k$ 、及び $-S(=O)_pNR^hR^i$ 基から独立して選択され、式中、

R^a の $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $S(=O)_pR^k$ の各々における前記 $C_1 - C_4$ アルキレン、

$-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) OR^k 、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $S(=O)_pNR^hR^i$ 、

$-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキレン) $NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)O(C_1 - C_4$ アルキレン

) R^k 、 $-NR^hC(=O)$ (C_1-C_4 アルキレン) OR^k 、 $-NR^hS(=O)_p$ (C_1-C_4 アルキレン) $C(=O)OR^k$ 、及び $-NR^hC(=O)$ (C_1-C_4 アルキレン) $NR^iS(=O)_pR^k$ は、 $-OH$ から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換され、

R^a の前記 C_1-C_8 アルキル、前記 C_1-C_6 ハロアルキル、前記 C_1-C_6 アルコキシ、及び

前記 C_2-C_8 アルケニルの各々が、シアノ、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rOH$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-SR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ アルキル)、 $-O-(C_6$ アリールもしくは5~8員ヘテロアリール) (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 C_3-C_6 カルボシクリル (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 C_6-C_{10} アリール (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、5~10員ヘテロシクリル (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び5~10員ヘテロアリール (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換され、ならびに

R^a の前記 C_3-C_{12} カルボシクリル、前記3~12員ヘテロシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、ならびに前記5~10員ヘテロアリールが各々、ハロゲン、シアノ、オキソ、 C_1-C_6 アルキル (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 、 C_6 アリール (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び5~10員ヘテロシクリル基から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換され、式中、

R^h 、 R^i 、及び R^j が、各出現について、それぞれ、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_3-C_8 カルボシクリル (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、5~10員ヘテロアリール (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び5~10員ヘテロシクリル (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択され、式中、

R^h 、 R^i 、及び R^j のうちのいずれか一つの前記 C_1-C_6 アルキルが、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ アルキル)、 C_3-C_6 カルボシクリル (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、5~10員ヘテロアリール (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び5~10員ヘテロシクリル (1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択された1~3個の基で任意選択的に置換され、

R^k が、各出現について、水素、 C_1-C_6 アルキル、ベンジル、 C_6 アリール、 C_3-C_6 カルボシクリル、5~10員ヘテロシクリル、及び5~10員ヘテロアリール基から独立して選択され、式中、

R^k のいずれか一つの前記 C_1-C_6 アルキルが、ハロゲン、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル (1~3個のハロゲン基で任意選択的に置換される)、5~10員ヘテロシクリル (1~3個の $-OH$ 基で任意選択的に置換される)、及び5~10員ヘテロアリール (1~3個の $-OH$ 基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択される1~5個の基で任意選択的に置換され、

R^k のうちのいずれか一つの前記 C_3-C_6 カルボシクリル、ベンジル、及び C_6 アリールが、各々、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル (1~3個のハロゲン基で任意選択的に置換される)、 C_6 アリール (1~3個のハロゲン基で任意選択的に置換される)、及び5~10員ヘテロアリール (1~3個のハロゲン基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択

10

20

30

40

50

される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換され、

前記 $C_1 - C_4$ アルキルが、1 ～ 3 個の $-OH$ 基で任意選択的に置換され、

R^k のいずれか一つの前記 5 ～ 10 員ヘテロアリール及び前記 5 ～ 10 員ヘテロシクリルがそれぞれ、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換され、

前記 $C_1 - C_4$ アルキルが、1 ～ 3 個の $-OH$ 基で任意選択的に置換され、

R^m が、各出現について、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-(CH_2)_n C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C(=O)R^k$ 、 $-S(=O)_p R^k$ 、 $-OR^k$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び 5 ～ 10 員ヘテロシクリル基から独立して選択され、

R^m のいずれか一つの前記 $C_1 - C_6$ アルキル、前記 $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び前記 5 ～ 10 員ヘテロシクリルが、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R^5 が、 $-OH$ であり、

n が、0、1、及び 2 から選択される整数であり、

p が、各出現について、1 及び 2 から独立して選択される整数であり、

q 及び r が、各出現について、各々、0、1、2 及び 3 から独立して選択される整数である、化合物。

【請求項 2】

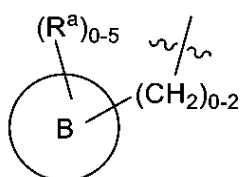
環 A が、 C_6 アリール、ならびに 5 員～12 員ヘテロシクリルから選択され、

R^1 が、各出現について、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル（ハロゲンから独立して選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換される）、及び $C_3 - C_6$ シクロアルキル基から独立して選択され、

R^2 及び R^3 が各々、水素及び $C_1 - C_4$ アルキル基から独立して選択され、

R^4 が

【化 29】



基から選択され、式中、

環 B が、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3 ～ 12 員ヘテロシクリル、 C_6 アリール、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリール基から選択され、環 B が、1、2、又は 3 個の R^a 基で任意選択的に置換され、

各 R^a が、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル（ $-C(=O)NR^h R^i$ 、 $-NR^h R^i$ 、及び $-S(=O)_p R^k$ から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換される）、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、3 ～ 12 員ヘテロシクリル（1 ～ 3 個のオキソ基で任意選択的に置換される）、5 ～ 10 員ヘテロアリール（ハロゲン及び C_6 アリール（1 ～ 3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される）基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換される）、 $-C(=O)NR^h R^i$ 、及び $-C(=O)OR^k$ から独立して選択され、式中

R^h 、 R^i 、及び R^k が、請求項 1 に定義される通りであり、

R^5 が $-OH$ である、請求項 1 に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は

薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R^2 及び R^3 のうちの 하나가 水素であり、他方が $C_1 - C_4$ アルキルから選択される、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

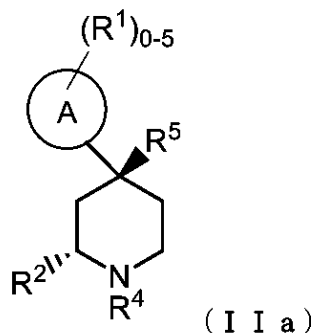
R^2 及び R^3 のうちの 하나가 水素であり、他方がメチルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

前記化合物が、以下の構造式 I I a 及び I I b によって表され、

10

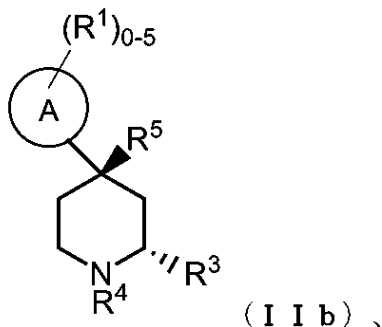
【化 3 0】



20

及び

【化 3 1】



30

式中、 R^2 及び R^3 が、 $C_1 - C_4$ アルキルから選択され、本明細書に具体的に定義されていない全ての変数が、請求項 1 に定義される通りである、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R^2 及び R^3 がメチルである、請求項 5 に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

環 A が C_6 アリールである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 8】

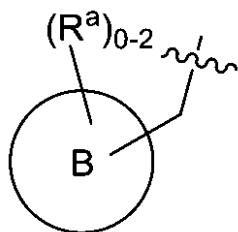
各 R^1 が、ハロゲン及び $C_1 - C_6$ アルキル（1 ～ 3 個のハロゲン基から任意選択的に置換される）から独立して選択される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

R^4 が、

50

【化 3 2】



から選択され、環 B 及び R^a が請求項 1 に定義される通りである、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 10】

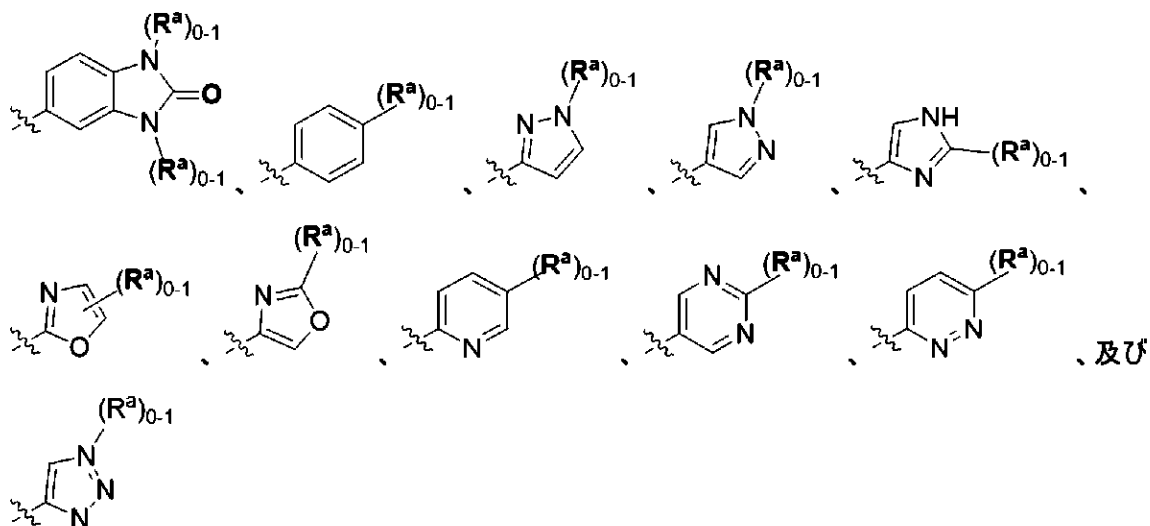
環 B が、3～12 員ヘテロシクリル、 C_6 アリール、及び 5～10 員ヘテロアリール基から選択され、環 B が、1、2、又は 3 個の R^a 基で任意選択的に置換され、 R^a が請求項 1 に定義される通りである、請求項 9 に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

R^4 の環 B が、

【化 3 3】

20



30

から選択され、環 B が、0～1 個の R^a 基で置換される、請求項 10 に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

各 R^a が、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、3～12 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリール、及び $-C(=O)NR^hR^i$ 基から独立して選択され、

40

R^a の前記 C_1-C_8 アルキル及び前記 C_1-C_6 ハロアルキルが各々、 $-C(=O)NR^hR^i$ 基、 $-NR^hR^i$ 基、及び $-S(=O)_pR^k$ 基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

R^a の前記 3～12 員ヘテロシクリルが、1～3 個のオキソ基で任意選択的に置換され、

R^a の 5～10 員ヘテロアリールが、ハロゲン及び C_6 アリール（1～3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される）基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、式中、

50

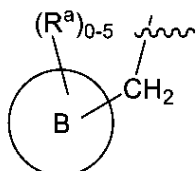
R^h 、 R^i 及び R^j が、各出現について、各々、水素及び $C_1 - C_6$ アルキル基から独立して選択され、

R^k が、各出現について、 $C_1 - C_6$ アルキル基から独立して選択される、請求項 9 又は 10 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

R^4 が

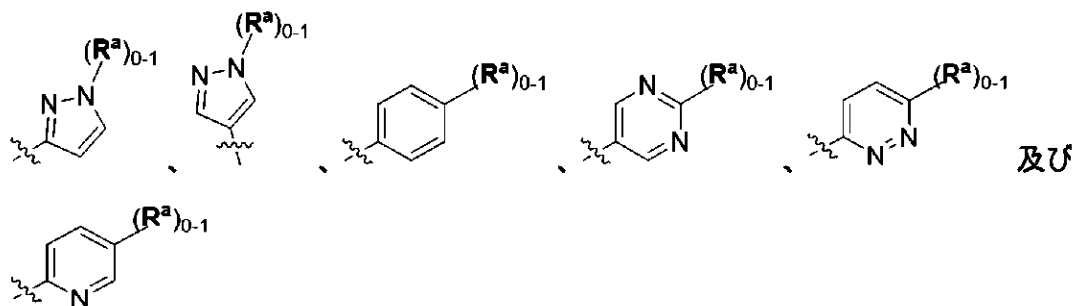
【化 34】



10

であり、式中、環 B が

【化 35】



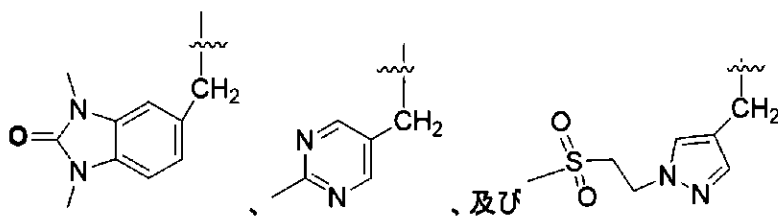
20

から選択され、式中、 R^a が、存在しないか、又はハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、及び $C_1 - C_4$ アルコキシから選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

R^4 が、

【化 36】



から選択される、実施形態 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

ApoL1 介在性疾患を治療する方法であって、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 15 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 15 に記載の医薬組成物を投与することを含む、巣状分節性系球体硬化症 (FSGS) を治療する方法。

【請求項 18】

50

非糖尿病性腎疾患（NDKD）を治療する方法であって、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１５に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項１９】

請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項１５に記載の医薬組成物を投与することを含む、Apol1介在性がんを治療する方法。

【請求項２０】

前記がんが膵臓がんである、請求項１９に記載のがんを治療する方法。

【請求項２１】

治療される前記患者がAPOL1遺伝子変異体を有する、請求項１６～２０のいずれか一項に記載の治療方法。

【請求項２２】

前記遺伝子変異体が、G1：S342G；I384M、及びG2：N388del；Y389delから選択される、請求項２１に記載の治療方法。

【請求項２３】

APOL1活性を阻害する方法であって、前記APOL1を、請求項１～１４のいずれか一項に記載の少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩、又は請求項１５に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項２４】

APOL1介在性疾患を治療するための医薬品の製造における請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２５】

FSGSを治療するための医薬品の製造における請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２６】

NDKDを治療するための医薬品の製造における請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２７】

APOL1介在性がんを治療するための医薬品の製造における請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２８】

APOL1介在性膵臓がんを治療するための医薬品の製造における請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２９】

それを必要とする患者におけるAPOL1の活性を阻害するための医薬品の製造における、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項３０】

それを必要とする患者におけるAPOL1の活性の阻害に使用するための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項３１】

APOL1介在性疾患の治療に使用するための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項３２】

FSGSの治療に使用するための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項３３】

NDKDの治療に使用するための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項３４】

APOL1介在性がんの治療に使用するための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項１５に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 35】

ApoL1 介在性膵臓がんの治療に使用するための、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 15 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2022 年 2 月 8 日に出願された米国特許仮出願第 63/307,933 号の利益を主張するものであり、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本開示は、アポリポタンパク質 L1 (ApoL1) を阻害し得る化合物、及び例えば、膵臓がん、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 及び／又は非糖尿病性腎疾患 (NDKD) などの、ApoL1 介在性疾患を治療するためにそれらの化合物を使用する方法を提供する。いくつかの実施形態では、FSGS 及び／又は NDKD は、2 つの一般的な ApoL1 遺伝子変異体 (G1:S342G:I384M 及び G2:N388del:Y389del) のうちの少なくとも一つと関連する。いくつかの実施形態では、膵臓がんは、ApoL1 値の上昇 (例えば、膵臓がん組織における ApoL1 値の上昇) と関連している。

【0003】

FSGS は希少な腎疾患であり、推定される世界での発生率は 0.2～1.1/100,000/年である。FSGS は、蛋白尿及び腎機能の進行性低下の原因となる有足細胞 (糸球体内臓上皮細胞) の疾患である。NDKD は、糖尿病に起因しない有足細胞又は糸球体血管床への損傷を伴う腎疾患である。NDKD は、高血圧及び腎機能の進行性低下を特徴とする疾患である。ヒトの遺伝子解析により、腎疾患誘発における G1 及び G2 ApoL1 バリエーションの因果的役割が裏付けられている。2 つの ApoL1 アレルを有する個体は、原発性 (特発性) FSGS、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 関連 FSGS、NDKD、細動脈性腎硬化症 (arterionephrosclerosis)、ループス腎炎、微量アルブミン尿 (microalbuminuria)、及び慢性腎疾患を含む、末期腎疾患 (ESKD) を発症するリスクが高い。P. Dummer et al., Semin Nephrol. 35 (3): 222-236 (2015) を参照されたい。

【0004】

FSGS 及び NDKD は、根底にある病因に基づいて、異なるサブグループに分けることができる。FSGS の一つの均質的なサブグループは、「ApoL1 リスクアレル」と称される、G1 及び G2 と呼ばれるアポリポタンパク質 L1 (ApoL1) 遺伝子中の独立した共通配列バリエーションの存在によって特徴付けられる。G1 は非同義アミノ酸変化の相関対 (S342G 及び I384M) をコードし、G2 はタンパク質の C 末端付近の 2 アミノ酸欠失 (N388del:Y389del) をコードし、G0 は祖先 (低リスク) アレルである。NDKD の明確な表現型は、ApoL1 遺伝的リスクバリエーションを有する患者においても同様に見出される。ApoL1 介在性の FSGS 及び NDKD の両方において、ApoL1 遺伝的リスクバリエーションを有しないか、又は 1 つのみ有する同じ疾患の患者と比較して、二つのリスクアレルを有する患者において、高レベルの蛋白尿、及び腎機能の急速な喪失が発生する。それとは別に AMKD では、一つのリスクアレルを有する患者でも、高レベルの蛋白尿と、急速な腎機能の喪失が発生し得る。G. Vajgel et al., J. Rheumatol., November 2019, jrheum.190684 を参照のこと。

【0005】

ApoL1 は、ヒト、ゴリラ、及びヒヒにおいてのみ発現される、44 kDa のタンパク質である。ApoL1 遺伝子は、ヒトにおいて、肝臓及び腎臓を含む複数の臓器におい

10

20

30

40

50

て発現される。A P O L 1 は、主に肝臓によって産生され、血流への分泌を可能にするシグナルペプチドを含有し、そこで高密度リポタンパク質のサブセットに結合されて循環する。A P O L 1 は、侵襲性寄生虫である *Trypanosoma Brucei Brucei* (T. b. Brucei) (ブルーストリパノソーマ) に対する防御にも寄与している。A P O L 1 は、T. b. brucei によってエンドサイトーシスされ、リソソームに輸送される。そこでリソソーム膜に挿入され、孔を形成し、その結果、寄生虫は膨張し、死亡する。

【0006】

T. b. brucei を溶解する能力は、3つのA P O L 1バリエーション (G 0、G 1、及びG 2) のすべてに共通しているが、A P O L 1のG 1バリエーション及びG 2バリエーションは、A P O L 1 G 0を阻害する血清抵抗性関連タンパク質 (S R A) を進化させた寄生虫種に対する追加的な防御を付与している。A P O L 1のG 1バリエーション及びG 2バリエーションは、睡眠病の原因であるトリパノソーマ種に対する追加的な防御も付与している。G 1バリエーション及びG 2バリエーションは、S R Aによる阻害を回避し、G 1はT. b. gambiense (西アフリカ睡眠病を引き起こす) に対する追加的な防御を付与し、一方で、G 2は、T. b. rhodesiense (東アフリカ睡眠病を引き起こす) に対する追加的な防御を付与する。

【0007】

腎臓では、A P O L 1 は、有足細胞、内皮細胞 (糸球体内皮細胞を含む)、及び一部の尿細管細胞において発現される。トランスジェニックマウスにおいて、有足細胞特異的にA P O L 1 G 1又はG 2 (G 0ではない) が発現することによって、アルブミン尿、腎機能低下、有足細胞異常、及び糸球体硬化症を含む、構造的及び機能的な変化が誘導される。これらのデータと一致して、A P O L 1のG 1及びG 2バリエーションは、ヒトにおいてF S G Sを誘導し、その進行を加速させる原因となる。A P O L 1リスクアレル (すなわち、A P O L 1のG 1アレル又はA P O L 1のG 2アレルに関してホモ接合性又は複合ヘテロ接合性) を有する個人はF S G Sを発症するリスクが増加しており、そして彼らがF S G Sを発症した場合には、腎機能が急速に低下するリスクもある。従って、A P O L 1の阻害は、A P O L 1リスクアレルを保有する個人において、良い影響を及ぼす可能性がある。

【0008】

A P O L 1の正常血漿濃度は比較的高く、ヒトでは少なくとも20倍変化する場合があるが、循環A P O L 1は、腎疾患との因果関係はない。しかし腎臓のA P O L 1は、F S G S及びN D K Dを含む腎疾患の発症の原因と考えられている。特定の状況下では、A P O L 1タンパク質の合成は、例えばインターフェロン又は腫瘍壊死因子- α などの炎症誘発性サイトカインによって約200倍まで増加する場合がある。加えて、A P O L 1タンパク質が細胞膜にp HでゲーティングされたNa⁺/K⁺細孔を形成し、結果として細胞内K⁺の正味排出が生じ、最終的に局所的及び全身性の炎症反応、細胞腫脹、及び死が活性化されることが、いくつかの研究で示されている。

【0009】

E S K Dのリスクは、欧州系の人々と比較して、最近のサハラ以南のアフリカ系の人々において実質的に高い。米国では、E S K Dは、女性では乳がんとはほぼ同数の損失生存年数、男性では結腸直腸がんよりも多くの損失生存年数の原因となっている。

【0010】

F S G S及びN D K Dは、糸球体濾過障壁の一部である有足細胞への損傷によって引き起こされ、その損傷によって蛋白尿が生じる。蛋白尿を有する患者は、末期腎疾患 (E S K D) を発症し、感染又は血栓塞栓事象などの蛋白尿関連合併症を発症する高いリスクにある。F S G S又はN D K Dに対し、標準化された治療レジメン又は承認薬は、存在しない。現在、F S G S及びN D K Dは、対症療法 (レニンアンジオテンシン系のブロッカーを使用した血圧制御を含む) で管理されており、F S G S及び重症蛋白尿を有する患者は、高用量ステロイドを処方される場合がある。N D K Dに対する現在の治療選択肢は、血

10

20

30

40

50

圧制御及びレニンアンジオテンシン系の遮断に固定されている。

【0011】

コルチコステロイドは、単独で、又は他の免疫抑制剤と組み合わせられて、少数の患者に寛解（例えば、少数の患者で蛋白尿の寛解）を誘導しているが、多数の副作用とも関連している。しかし、コルチコステロイド及び／又は免疫抑制治療に最初は応答した患者であっても、寛解は長続きしないことが多い。結果として、患者、特に2つのAPO L1リスクアレルを有する近年のサハラ以南のアフリカ系の人々は、急速に疾患が進行し、末期腎疾患（ESRD）となってしまう。従って、FSGS及びNDKDの治療に対し、医療的なアンメットニーズが存在する。具体的には、APO L1が腎疾患の誘導、及び進行の加速において原因的な役割を果たすという証拠を考慮すれば、APO L1の阻害は、APO L1介在性腎疾患の患者、特に、二つのAPO L1リスクアレルを担持する（すなわち、G1アレル又はG2アレルに関してホモ接合性又は複合ヘテロ接合性である）患者に、良い影響を及ぼすはずである。

10

さらに、APO L1は、複数のがんにおいて異常発現されている遺伝子である（Lin et al., Cell Death and Disease (2021), 12:760）。近年、APO L1は、ヒト膵臓がん組織において、隣接する組織と比較して異常に上昇することが判明しており、膵臓がん患者の予後不良と関連付けられている。インビボ及びインビトロでの実験では、APO L1のノックダウンによってがん細胞の増殖が阻害され、膵臓がん細胞のアポトーシスが促進されている。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】P. Dummer et al., Semin Nephrol. 35 (3): 222-236 (2015)

【非特許文献2】G. Vajgel et al., J. Rheumatol., November 2019, jrheum.190684

【非特許文献3】Lin et al., Cell Death and Disease (2021), 12:760

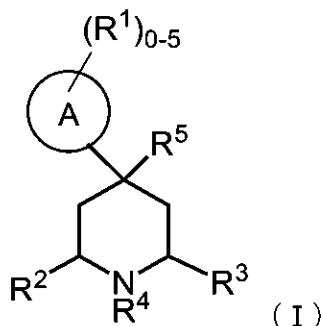
【発明の概要】

【0013】

本開示の一態様は、式Iの化合物、式Iの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を提供し、これらは、FSGS及びNDKDなどのAPO L1によって媒介される疾患の治療に用いられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、少なくとも一つの化合物は、式Iの化合物、

30

【化1】



40

その互変異性体、化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩であって、式中、

環Aは、C₆アリール、ならびに5員～12員ヘテロシクリル基、及び5員及び12

50

員ヘテロアリール基から選択され、

R^1 は、各出現について、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、フェニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_6 カルボシクリル、4～6 員ヘテロシクリルから独立して選択され、

R^1 の 4～6 員ヘテロシクリルは、窒素及び酸素から選択される一つのヘテロ原子を含み、

R^1 の C_1-C_6 アルキルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、及び C_1-C_4 アルコキシ基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

R^1 の C_1-C_6 アルコキシは、 $-OH$ 、シアノ、及びハロゲン基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

R^1 の C_3-C_6 カルボシクリルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、及び

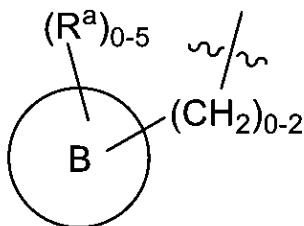
$-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

R^1 のフェニルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、及び $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

R^2 及び R^3 はそれぞれ、水素及び C_1-C_4 アルキル基から独立して選択され、

R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、 $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、及び

【化 2】



基から選択され、式中、

R^4 の C_1-C_6 アルキルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、

$-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 カルボシクリル、 C_6 アリール、 $-O-(C_6 \text{ アリール})$ 、5～10 員ヘテロシクリル、及び 5～10 員ヘテロアリール基から独立して選択される 1～5 個の基で任意選択的に置換され、式中、

各 C_6 アリール及び $-O-(C_6 \text{ アリール})$ 基は、ハロゲン及び C_1-C_4 ハロアルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、

環 B は、 C_3-C_{12} カルボシクリル、3～12 員ヘテロシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、ならびに 5～10 員ヘテロアリール基から選択され、環 B が、1、2、3、4、又は 5 個の R^a 基で任意選択的に置換され、

R^a は、各出現について、ハロゲン、シアノ、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_6 及び C_{10} ア

リール、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $C(=O)NR^hR^i$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、
 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})OR^k$ 、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})S(=O)_pR^k$ 、
 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})NR^hC(=O)R^k$ 、
 $-C(=O)C(=O)R^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qCHR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qNR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)O(C_1-C_4\text{アルキレン})R^k$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})NR^iS(=O)_pR^k$ 、
 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})S(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_p(C_1-C_4\text{アルキレン})C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1-C_6\text{アルキル})(1\sim3\text{個の}R^m\text{基で任意選択的に置換される})$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_6\text{アルキレン})[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1-C_6\text{アルキル})(1\sim3\text{個の}R^m\text{基で任意選択的に置換される})$ 、 $-OR^k$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、
 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、及び
 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 基から独立して選択され、式中、
 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})S(=O)_pR^k$ 、
 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})OR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})S(=O)_pNR^hR^i$ 、
 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})-NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})-NR^hC(=O)R^k$ 、
 $-NR^hC(=O)O(C_1-C_4\text{アルキレン})R^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})-OR^k$ 、
 $NR^hS(=O)_p(C_1-C_4\text{アルキレン})C(=O)OR^k$ 、及び
 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4\text{アルキレン})NR^iS(=O)_pR^k$ の各々における $C_1-C_4\text{アルキレン}$ は、 $-OH$ から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、
 $C_1-C_8\text{アルキル}$ 、 $C_1-C_6\text{ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6\text{アルコキシ}$ 、及び
 $C_2-C_8\text{アルケニル}$ の各 R^a は、シアノ、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、
 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、
 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rOH$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、
 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-SR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 、
 $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-O-(C_6\text{アリールもしくは}5\sim8\text{員ヘテロアリール})(1\sim3\text{個の}R^m\text{基で任意選択的に置換される})$ 、 $C_3-C_6\text{カルボシクリル}(1\sim3\text{個の}R^m\text{基で任意選択的に置換される})$ 、 $C_6-C_{10}\text{アリール}(1\sim3\text{個の}R^m\text{基で任意選択的に置換される})$ 、 $5\sim10\text{員ヘテロシクリル}(1\sim3\text{個の}R^m\text{基で任意選択的に置換される})$ 、及び $5\sim10\text{員ヘテロアリール}(1\sim3\text{個の}R^m\text{基で任意選択的に置換される})$ 基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換され、ならびに
 R^a の $C_3-C_{12}\text{カルボシクリル}$ 、 $3\sim12\text{員ヘテロシクリル}$ 、 C_6 及び $C_{10}\text{アリール}$ 、ならびに $5\sim10\text{員ヘテロアリール}$ は各々、ハロゲン、オキソ、シアノ、

$C_1 - C_6$ アルキル (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-OR^k$ 、 $S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 、 C_6 アリール (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び 5~10 員ヘテロシクリル基から独立して選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換され、式中、

R^h 、 R^i 、及び R^j は、各出現について、各々、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_3 - C_8$ カルボシクリル (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、5~10 員ヘテロアリール (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び 5~10 員ヘテロシクリル (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択され、

R^h 、 R^i 、及び R^j のうちのいずれか一つの $C_1 - C_6$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-C(=O)NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_6$ カルボシクリル (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、5~10 員ヘテロアリール (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び 5~10 員ヘテロシクリル (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択された 1~3 個の基で任意選択的に置換され、

R^k は、各出現について、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ベンジル、 C_6 アリール、 $C_3 - C_6$ カルボシクリル、5~10 員ヘテロシクリル、及び 5~10 員ヘテロアリール基から独立して選択され、式中、

R^k のいずれか一つの $C_1 - C_6$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル (1~3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される)、5~10 員ヘテロシクリル (1~3 個の $-OH$ 基で任意選択的に置換される)、及び 5~10 員ヘテロアリール (1~3 個の $-OH$ 基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択される 1~5 個の基で任意選択的に置換され、

R^k のいずれか一つの $C_3 - C_6$ カルボシクリル、ベンジル、及び C_6 アリールは各々、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、

$C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル (1~3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される)、 C_6 アリール (1~3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される)、及び 5~10 員ヘテロアリール (1~3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換され、式中、

$C_1 - C_4$ アルキルは、1~3 個の $-OH$ 基で任意選択的に置換され、

R^k のいずれか一つの 5~10 員ヘテロアリール及び 5~10 員ヘテロシクリルは各々、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基から独立して選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換され、

$C_1 - C_4$ アルキルは、1~3 個の $-OH$ 基で任意選択的に置換され、

R^m は、各出現について、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-(CH_2)_n C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C(=O)R^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び 5~10 員ヘテロシクリル基から独立して選択され、

R^m のいずれか一つの $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び 5~10 員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基から独立して選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換され、

R^5 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^nR^o$ 、 $-NR^nR^o$ 、 $-NR^o C(=O)RP$ 、 $-NR^n S(=O)_p RP$ 、 $-(CH_2)_n OR$

10

20

30

40

50

R^p 、 $-S(=O)_p R^p$ 、 $-S(=O)_p N R^n R^o$ 、
 $-OS(=O)_p N R^n R^o$ 、及び $-(CH_2)_n C(=O)OR^p$ 基から選択され、式
 中、

R^n 及び R^o は、各出現について、各々、水素及び C_1-C_4 アルキル基から独立して選択され、

R^p は、各出現について、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_1-C_4 ハロアルキル基から独立して選択され、

n が、0、1、及び2から選択される整数であり、

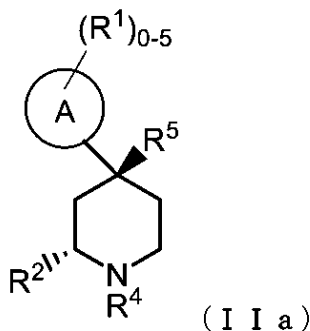
p は、各出現について、1及び2から独立して選択される整数であり、

q 及び r は、各出現について、各々、0、1、2及び3から独立して選択される整数である。 10

【0014】

式Iのいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも一つは水素であり、他方は C_1-C_4 アルキル基から選択される。これらの実施形態では、式Iの化合物は、式IIa及び式IIbのエナンチオマー構造によって表される化合物：

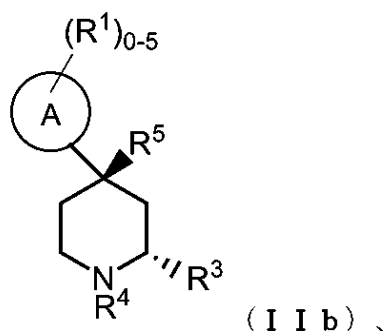
【化3】



20

及び

【化4】



30

又はその互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩であり、式中、 R^2 及び R^3 は、 C_1-C_4 アルキル基から選択され、環A、 R^1 、 R^4 、及び R^5 は、式Iについて上記に定義したとおりである。 40

【0015】

本開示の一態様では、式I、IIa、及びIIbの化合物は、化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される。

【0016】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I、IIa、及びIIbの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素 50

化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 1～26 から選択される少なくとも一つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩を含み得る。これらの組成物は、少なくとも一つの追加の医薬有効成分及び／又は少なくとも一つの担体をさらに含み得る。

【0017】

本開示の別の態様は、式 I、II a、及び II b の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、APO L1 介在性疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

10

【0018】

本開示の別の態様は、式 I、II a、及び II b の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、APO L1 介在性がん（例えば、膵臓がん）を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

20

【0019】

本開示の別の態様は、式 I、II a、及び II b の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、APO L1 介在性腎疾患（例えば、ESKD、FSGS 及び／又は NDKD）を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

30

【0020】

いくつかの実施形態では、治療方法は、式 I、II a、及び II b の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩と同じ医薬組成物中で、又は別個の組成物として、それを必要とする対象に少なくとも一つの追加の活性薬剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を、少なくとも一つの追加の活性薬剤とともに、同じ医薬組成物又は別個の組成物のいずれかで投与することを含む。

40

【0021】

50

また、A P O L 1を阻害する方法も提供され、それを必要とする対象に、式 I、I I a、及び I I bの化合物、その互変異性体、これらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、A P O L 1を阻害する方法は、化合物 1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を投与することを含む。

10

【発明を実施するための形態】

【0022】

定義

本明細書で使用される場合の「A P O L 1」という用語は、アポリポタンパク質 L 1 タンパク質を意味し、「A P O L 1」という用語は、アポリポタンパク質 L 1 遺伝子を意味する。

【0023】

「A P O L 1 介在性疾患」という用語は、異常な A P O L 1（例えば、特定の A P O L 1 遺伝子変異体、A P O L 1 レベルの上昇）に関連する疾患又は状態を指す。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性疾患は、A P O L 1 介在性腎疾患である。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性疾患は、例えば、G 1 アレル又は G 2 アレルについてホモ接合性又は複合ヘテロ接合性である、二つの A P O L 1 リスクアレルを有する患者と関連している。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性疾患は、一つの A P O L 1 リスクアレルを有する患者と関連している。

20

【0024】

「A P O L 1 介在性腎疾患」という用語は、腎臓機能を損ない、A P O L 1 に起因し得る疾患又は状態を指す。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性腎疾患は、例えば、G 1 アレル又は G 2 アレルについてホモ接合性又は複合ヘテロ接合性である、二つの A P O L 1 リスクアレルを有する患者と関連している。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性腎疾患は、E S K D、N D K D、F S G S、H I V 関連腎症、細動脈性腎硬化症、ループス腎炎、微量アルブミン尿、及び慢性腎疾患から選択される。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性腎疾患は、慢性腎疾患又は蛋白尿である。

30

【0025】

本明細書で使用される場合、用語「F S G S」は、蛋白尿及び腎機能の進行性低下の原因であり、かつ2つの共通 A P O L 1 遺伝子変異体（G 1：S 3 4 2 G：I 3 8 4 M及び G 2：N 3 8 8 d e l：Y 3 8 9 d e l）に関連する、有足細胞（糸球体内臓上皮細胞）の疾患である、巣状分節性糸球体硬化症を意味する。

【0026】

本明細書で使用される場合の「N D K D」という用語は、重度の高血圧及び腎機能の進行性低下を特徴とし、かつ2つの共通 A P O L 1 遺伝子変異体（G 1：S 3 4 2 G：I 3 8 4 M及び G 2：N 3 8 8 d e l：Y 3 8 9 d e l）に関連する、非糖尿病性腎疾患を意味する。

40

【0027】

「E S K D」及び「E S R D」という用語は、本明細書において相互互換可能に使用され、末期腎疾患又は末期腎臓病を指す。E S K D／E S R Dは、末期の腎疾患、すなわち、腎不全であり、腎臓が十分に機能せず、透析又は腎臓移植を行わずに患者は生存できないことを意味する。いくつかの実施形態では、E S K D／E S R Dは、二つの A P O L 1 リスクアレルと関連している。

【0028】

50

「化合物」という用語は、本開示の化合物に言及する場合、分子の構成原子間に同位体変動が存在し得ることを除いては、立体異性体の集合（例えば、ラセミ化合物の集合、シス／トランス立体異性体の集合、又は（E）及び（Z）立体異性体の集合）として別途指示がない限り、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。従って、示される重水素原子を含む特定の化学構造によって表される化合物はまた、その構造中の指定された重水素位置のうちの一つ又は複数に水素原子を有するより少ない量の同位体置換体を含むことが、当業者には明らかであろう。本開示の化合物中のそのような同位体置換体の相対量は、化合物を作製するために使用される試薬の同位体純度、及び化合物を調製するために使用される様々な合成工程における同位体の取り込みの効率を含む、いくつかの要因に依存するであろう。しかしながら、上記に記載されるように、全体としてのそのような同位体置換体の相対量は、化合物の49.9%未満であろう。他の実施形態では、全体としてのそのような同位体置換体の相対量は、化合物の47.5%未満、40%未満、32.5%未満、25%未満、17.5%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、又は0.5%未満であろう。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換される」は、語句「置換される又は置換されない」と置き換え可能である。一般的に、「置換される」という用語は、「任意選択的に」という用語によって先行されるか否にかかわらず、特定の置換基のラジカルによる所定の構造中の水素ラジカルの置き換えを指す。別途指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、基の各置換可能な位置に置換基を有してもよく、任意の所与の構造内の一つより多くの位置が、特定の基から選択される一つより多くの置換基で置換され得るとき、置換基は、全ての位置で同じであるか、又は異なるかのいずれかであり得る。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

20

【0030】

用語「同位体置換体」は、化学構造が、その同位体組成物においてのみ参照化合物とは異なる種を指す。加えて、別途明記されない限り、本明細書で描写される構造はまた、一つ又は複数の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置き換え、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C による炭素の置き換えを除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

30

【0031】

別途指示がない限り、本明細書で描写される構造はまた、構造の全ての異性体形態、例えば、ラセミ混合物、シス／トランス異性体、（Z）及び（E）二重結合異性体、ならびに（Z）及び（E）立体配座異性体などの幾何（又は立体配座）異性体を含むことも意図されている。従って、本化合物の幾何及び立体配座混合物は、本開示の範囲内である。別途明記されない限り、本開示の化合物の全ての互変異性型は、本開示の範囲内である。

【0032】

本明細書で使用される場合の「互変異性体」という用語は、平衡状態でともに存在し、分子内の原子、例えば、水素原子、又は基の遊走によって容易に交換される、化合物の二つ以上の異性体のうちの一つを指す。

40

【0033】

本明細書で使用される場合の「立体異性体」は、エナンチオマー及びジアステレオマーを指す。

【0034】

本明細書で使用される場合、「重水素化誘導体」は、参照化合物と同じ化学構造を有するが、重水素原子（「D」又は ^2H ）によって置き換えられた一つ又は複数の水素原子を有する化合物を指す。天然同位体存在度のいくらかの変動は、合成に使用される化学物質の起源に応じて、合成された化合物において生じることが認識されるであろう。天然に存在する安定した水素同位体の濃度は、この変動にもかかわらず、本明細書に記載される重水素化誘導体の安定した同位体置換の程度と比較して、小さくかつ重要ではない。従

50

って、別途明記されない限り、本開示の化合物の「重水素化誘導体」が参照されるとき、少なくとも一つの水素は、その天然同位体存在度（典型的には約 0.015 % である）を十分に上回って重水素で置き換えられる。いくつかの実施形態では、本開示の重水素化誘導体は、各重水素原子について、少なくとも 3500（各指定重水素における 52.5 % の重水素組み込み）、少なくとも 4500（67.5 % の重水素組み込み）、少なくとも 5000（75 % の重水素組み込み）、少なくとも 5500（82.5 % の重水素組み込み）、少なくとも 6000（90 % の重水素組み込み）、少なくとも 6333.3（95 % の重水素組み込み）、少なくとも 6466.7（97 % の重水素組み込み）、又は少なくとも 6600（99 % の重水素組み込み）の同位体濃縮係数を有する。

【0035】

本明細書で使用される場合の「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との間の比を意味する。

【0036】

本明細書で使用される場合の「アルキル」又は「脂肪族」という用語は、完全に飽和している直鎖（すなわち、線形若しくは非分岐）又は分岐状の置換又は非置換炭化水素鎖を意味する。別途明記されない限り、アルキル基は、1～20 個のアルキル炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～10 個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～8 個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6 個のアルキル炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4 個のアルキル炭素原子を含み、他の実施形態では、アルキル基は、1～3 個のアルキル炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、アルキル基は、1又は2 個のアルキル炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、線形又は直鎖又は非分岐である。いくつかの実施形態では、アルキル基は、分岐である。

【0037】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」及び「環状アルキル」という用語は、完全に飽和している単環式 $C_3 - 8$ 炭化水素、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式若しくは三環式 $C_8 - 14$ 炭化水素を指し、該二環式環系内の任意の個々の環は、3～7 員を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0038】

本明細書で使用される場合、用語「カルボシクリル」又は「シクロ脂肪族」は、用語「シクロアルキル」又は「環状アルキル」を包含し、完全に飽和しているか、又は一つ又は複数の飽和単位を含有するように部分的に飽和しているが芳香族ではない、単環式 $C_3 - 8$ 炭化水素、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式もしくは三環式 $C_8 - 14$ 炭化水素を指し、該二環式環系の任意の個々の環は 3～7 員を有する。二環式カルボシクリルは、フェニルに縮合された単環式炭素環の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、 $C_3 - C_{10}$ カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、 $C_3 - C_8$ カルボシクリルである。

【0039】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」又は「ヘテロ脂肪族」という用語は、一つ又は二つの炭素原子が独立して、一つ又は複数の酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素によって置き換えられた、上記で定義されたアルキル又は脂肪族基を意味する。

【0040】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、一つ又は複数の二重結合を含む、直鎖（すなわち、線形若しくは非分岐）又は分岐炭化水素鎖を意味する。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、直鎖である。いくつかの実施形態では、アルケニル基

10

20

30

40

50

は、分岐鎖である。

【0041】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、及び「複素環式」という用語は、本明細書において、一つ又は複数の環員が独立して選択されたヘテロ原子である非芳香族（すなわち、完全に飽和しているか、又は一つ又は複数の不飽和単位を含むので部分的に飽和しているが、芳香族ではない）、単環式、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式若しくは三環式環系を指すために互換的に使用される。二環式ヘテロシクリルには、単環式環の以下の組み合わせが含まれる：単環式ヘテロシクリルに縮合された単環式ヘテロアリアル；別の単環式ヘテロシクリルに縮合された単環式ヘテロシクリル；フェニルに縮合された単環式ヘテロシクリル；単環式カルボシクリル／シクロアルキルに縮合された単環式ヘテロシクリル；及び単環式カルボシクリル／シクロアルキルに縮合された単環式ヘテロアリアル。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、又は「複素環式」基は、一つ又は複数の環員が、酸素、硫黄、窒素、ケイ素、及びリンから独立して選択されるヘテロ原子である、3～14個の環員を有する。いくつかの実施形態では、二環式又は三環式環系内の各環は、3～7個の環員を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、少なくとも一つの不飽和炭素－炭素結合を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、少なくとも一つの不飽和炭素－窒素結合を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、酸素、硫黄、窒素、ケイ素、及びリンから独立して選択される1つのヘテロ原子、任意の塩基性窒素の四級化形態、又は複素環の置換可能な窒素、例えば、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合)、NH(ピロリジニルの場合)又はNR⁺(N-置換ピロリジニルの場合)を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、窒素原子である、一つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、酸素原子である、一つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、窒素及び酸素からそれぞれ独立して選択される、二つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、窒素及び酸素からそれぞれ独立して選択される三つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3～12員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3～8員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、5～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、5～8員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、5又は6員ヘテロシクリルである。単環式ヘテロシクリルの非限定的な例としては、ペリジニル、ペラジニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、テトラヒドロチオフエニル1, 1-ジオキシドなどが挙げられる。

20

30

【0043】

本明細書で使用される場合の「不飽和」という用語は、ある部分が一つ又は複数の不飽和単位又は程度を有することを意味する。不飽和とは、化合物中の利用可能な原子価結合の全てが置換基によって満たされているわけではなく、従って、化合物が二重結合又は三重結合を含む状態である。

【0044】

本明細書で使用される場合の「アルコキシ」又は「チオアルキル」という用語は、既に定義されているように、アルキル基を指し、アルキル基の一つの炭素は、それぞれ、酸素（「アルコキシ」）又は硫黄（「チオアルキル」）原子によって置き換えられているが、酸素及び硫黄原子が二つの炭素原子の間で連結されていることを条件とする。「環状アルコキシ」は、少なくとも一つのアルコキシ基を含むが、芳香族ではない、単環式、スピロ環式、二環式、架橋二環式、三環式、又は架橋三環式炭化水素を指す。環状アルコキシ基の非限定的な例としては、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、及びオキセパニルが挙げられる。

40

【0045】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアル

50

コキシ」という用語は、それぞれ、一つ又は複数のハロゲン原子で置換された直鎖若しくは分岐アルキル、アルケニル、又はアルコキシを意味する。ハロアルキル基の非限定的な例としては、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、及び、例えば $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ などのペルハロアルキルが挙げられる。ハロアルコキシ基の非限定的な例としては、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、及び $-\text{OCF}_2$ が挙げられる。

【0046】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、及びI、すなわち、それぞれ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【0047】

「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されるか、又はアミノ基を含むアルキル基を意味する。

10

【0048】

本明細書で使用される場合、「アミノ」は、一級、二級、又は三級アミンである基を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合、「オキシ」及び「=O」という用語は、二重結合によって別の原子に結合される置換酸素原子を指す。

【0050】

本明細書で使用される場合、「カルボニル」基は、 $\text{C}=\text{O}$ を指す。

【0051】

20

本明細書で使用される場合、「シアノ」又は「ニトリル」基は、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ を指す。

【0052】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」基は、 $-\text{OH}$ を指す。

【0053】

本明細書で使用される場合、「チオール」基は、 $-\text{SH}$ を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、「tert」及び「t-」はそれぞれ、三級を指す。

【0055】

本明細書で使用される場合、「芳香族基」又は「芳香族環」は、 $[4n+2]$ p軌道電子からなる非局在化パイ電子軌道を有する共役平面環系を含む化学基を指し、式中、nは、0～6の範囲の整数である。芳香族基の非限定的な例としては、アリール及びヘテロアリール基が挙げられる。

30

【0056】

単独で、又は「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、若しくは「アリールオキシアルキル」のように、より大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計5～14個の環員を有する単環式、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式、若しくは三環式環系を指し、系内の全ての環は、炭素原子のみを含む芳香族環であり、二環式又は三環式環系の各環は、3～7個の環員を含む。アリール基の非限定的な例としては、フェニル(C_6)及びナフチル(C_{10})環が挙げられる。

【0057】

40

単独で、又は「ヘテロアリールアルキル」若しくは「ヘテロアリールアルコキシ」のように、より大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、合計5～14個の環員を有する単環式、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式、若しくは三環式環系を指し、系内の少なくとも一つの環は、芳香族であり、系内の少なくとも一つの環は、一つ又は複数のヘテロ原子を含み、二環式及び三環式環系内の各環は、3～7個の環員を含む。二環式ヘテロアリールは、単環式環の以下の組み合わせを含む：別の単環式ヘテロアリールに縮合された単環式ヘテロアリール；及びフェニルに縮合された単環式ヘテロアリール。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される一つ又は複数のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、一つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、二

50

つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、五つの環員を有する単環式環系である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、六つの環員を有する単環式環系である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、3～12員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、3～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、3～8員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5～8員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員又は6員ヘテロアリールである。単環式ヘテロアリールの非限定的な例は、ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、チアゾリル、イソキサゾリルなどである。

10

【0058】

アミン基などの窒素含有基のための有用な保護基の非限定的な例としては、例えば、*t*-ブチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、ベンジルカルバメート (Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、及び *p*-トルエンスルホンアミドが挙げられる。そのようなアミン保護基を添加（一般に「保護する」と称されるプロセス）及び除去（一般に「脱保護する」と称されるプロセス）する方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994、及び Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999) 及び 4th Edition (John Wiley & Sons, New Jersey, 2014) において利用可能である。

20

【0059】

本開示で使用され得る好適な溶媒の非限定的な例としては、水、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、ジクロロメタン若しくは「塩化メチレン」(CH_2Cl_2)、トルエン、アセトニトリル (MeCN)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸メチル (MeOAc)、酢酸エチル (EtOAc)、ヘプタン、酢酸イソプロピル (IPAc)、酢酸 *tert*-ブチル (*t*-BuOAc)、イソプロピルアルコール (IPA)、テトラヒドロフラン (THF)、2-メチルテトラヒドロフラン (2-Me THF)、メチルエチルケトン (MEK)、*tert*-ブタノール、ジエチルエーテル (Et_2O)、メチル-*tert*-ブチルエーテル (MTBE)、1,4-ジオキサン、及び *N*-メチルピロリドン (NMP) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0060】

本開示で使用され得る好適な塩基の非限定的な例としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン (DBU)、カリウム *tert*-ブトキシド (KOtBu)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、*N*-メチルモルホリン (NMM)、トリエチルアミン (Et_3N ; TEA)、ジイソプロピル-エチルアミン (*i*-Pr₂EtN; DIPEA)、ピリジン、水酸化カリウム (KOH)、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化リチウム (LiOH) 及びナトリウムメトキシド (NaOMe ; NaOCH_3) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0061】

本開示は、開示された化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。化合物の塩は、酸とアミノ官能基などの化合物の塩基性との間、又は塩基とカルボキシル官能基などの化合物の酸性基のとの間で形成される。

【0062】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト及び他の哺乳動物の組織

50

と接触しての使用に適し、合理的な利益／リスク比に見合った構成成分を指す。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物を直接的又は間接的のいずれかで提供することが可能である、任意の非毒性の塩を意味する。好適な薬学的に許容可能な塩は、例えば、S. M. Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1~19に開示されているものである。

【0063】

薬学的に許容可能な塩を形成するために一般的に採用される酸としては、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸などの無機酸、ならびにp-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸 (besylic acid)、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸及び酢酸などの有機酸、ならびに関連する無機酸及び有機酸が挙げられる。従って、そのような薬学的に許容可能な塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリ酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、ヘキシン-1, 6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、β-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、及び他の塩が含まれる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸付加塩は、塩酸及び臭化水素酸などのミネラル酸で形成されるもの、ならびにマレイン酸などの有機酸で形成されるものを含む。

【0064】

適切な塩基に由来する薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩を含む。本開示はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。アルカリ及びアルカリ土類金属塩の好適で非限定的な例には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムが含まれる。薬学的に許容可能な塩のさらなる非限定的な例には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれる。薬学的に許容可能な塩の他の好適で非限定的な例には、ベシル酸塩及びグルコサミン塩が含まれる。

【0065】

「患者」及び「対象」という用語は、本明細書で互換的に使用され、ヒトを含む動物を指す。

【0066】

「有効用量」及び「有効量」という用語は、本明細書では互換的に使用され、それが投与される目的である望ましい効果（例えば、FSGS及び／若しくはNDKDの症状の改善、FSGS及び／若しくはNDKDの重症度の低下、又はFSGS及び／若しくはNDKDの症状の軽減、ならびに／又はFSGS及び／若しくはNDKDの進行の低下、又はFSGS及び／若しくはNDKDの症状の進行の低下）を生じさせる当該化合物の量を指す。有効用量の正確な量は、治療目的に応じ、公知の技法を使用して、当業者によって確認可能であろう（例えば、Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compo

10

20

30

40

50

undingを参照)。

【0067】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語及びその同族語は、疾患進行の減速又は停止を指す。本明細書で使用される場合、「治療」及びその同族語は、完全寛解又は部分寛解、腎不全（例えば、ESRD）のより低いリスク、及び疾患関連合併症（例えば、浮腫、感染に対する感受性、又は血栓塞栓事象）を含むが、これらに限定されない。これらの症状のうちのいずれかの改善又は重症度の軽減は、当該技術分野で公知であるか、又はその後に開発される方法及び技法に従って容易に評価されることができる。

【0068】

「約」及び「およそ」という用語は、組成物又は剤形の成分の用量、量又は重量パーセントに関連して使用されると、特定の用量、量、又は重量パーセントから得られるものと同等の薬理効果を提供すると当業者によって認識される、特定の用量、量、若しくは重量パーセントの値、又は用量、量、若しくは重量パーセントの範囲を含む。

【0069】

式I、IIa、及びIIbの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩は、例えば、FSGS及び／又はNDKDを含む、AMKDの治療のために、1日1回、1日2回、又は1日3回投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物1～26から選択される少なくとも一つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩は、例えば、FSGS及び／又はNDKDを含む、AMKDの治療のために、1日1回、1日2回、又は1日3回投与され得る。いくつかの実施形態では、式I、IIa、及びIIbの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩が、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1～26から選択される少なくとも一つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩が、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、式I、IIa、及びIIbの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩が、1日2回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1～26から選択される少なくとも一つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩が、1日2回投与される。いくつかの実施形態では、式I、IIa、及びIIbの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩が、1日3回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1～26から選択される少なくとも一つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩が、1日3回投与される。

【0070】

いくつかの実施形態では、2mg～1500mg又は5mg～1000mgの式I、IIa、及びIIbから選択される少なくとも一つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩が、1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、2mg～1500mg又は5mg～1000mgの少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩は、1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。

【0071】

当業者は、化合物の量が開示される場合、化合物の薬学的に許容可能な塩形態の相対量が、化合物の遊離塩基の濃度と同等の量であることを認識するであろう。本明細書で開示される化合物、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、及び重水素化誘導体の量は、参照化合物の遊離塩基形態に基づく。例えば、「式Ⅰの化合物及びその薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物又は薬学的に許容可能な塩1000mg」は、式Ⅰの化合物1000mg及び式Ⅰの化合物1000mgに相当する濃度の式Ⅰの化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。

【0072】

本明細書で使用される場合、「周囲条件」という用語は、室温、外気条件、及び制御されていない湿度条件を意味する。

10

【0073】

化合物及び組成物

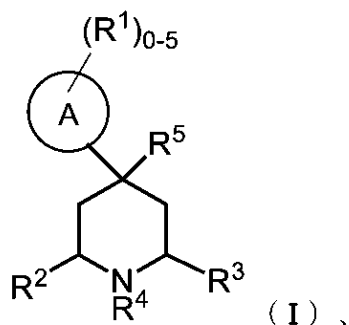
いくつかの実施形態では、式Ⅰ、ⅠⅠa、及びⅠⅠbから選択される少なくとも一つの化合物、その互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩が、FSGS及びNDKDを含む、AMKDの治療に用いられ得る。いくつかの実施形態では、式Ⅰ、ⅠⅠa、及びⅠⅠbの化合物は、化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択され得る。いくつかの実施形態では、式Ⅰ、ⅠⅠa、及びⅠⅠbから選択される少なくとも一つの化合物、その互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物が、FSGS及びNDKDを含む、AMKDの治療に用いられ得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物1～26から選択される少なくとも一つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩を含み得る。

20

【0074】

式Ⅰのいくつかの実施形態では、

【化5】



30

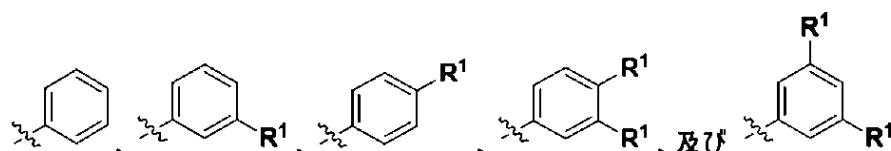
環Aは、1、2、3、4、又は5個のR¹基で任意選択的に置換される、C₆アリール、5～12員ヘテロシクリル、並びに5～12員ヘテロアリールから選択され、

40

【0075】

式Ⅰのいくつかの実施形態では、環Aは、C₆アリールである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、

【化6】



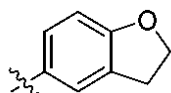
50

から選択される。

【0076】

式Iのいくつかの実施形態では、環Aは、5～12員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、環Aは

【化7】



である。

10

【0077】

式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、 R^1 は、各出現について、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、フェニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_6 カルボシクリル、及び4～6員ヘテロシクリルから独立して選択される。

【0078】

式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、各出現について、ハロゲンから独立して選択される。式Iのいくつかの実施形態では（変数環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、Fである。式Iのいくつかの実施形態では（変数環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、Clである。

20

【0079】

式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、各出現について、 C_1-C_6 アルキルから独立して選択される。式Iのいくつかの実施形態では（変数環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、各出現について、 C_1 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では（変数環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、各出現について、 $-CH_3$ である。

【0080】

式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、各出現について、 C_3-C_6 カルボシクリルから独立して選択される。式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、 C_3 カルボシクリルである。式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^1 は、

30

【化8】



である。

【0081】

式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、 R^1 の4～6員ヘテロシクリルは、窒素及び酸素から選択される1個のヘテロ原子を含む。

40

【0082】

式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、 R^1 の C_1-C_6 アルキルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （ C_1-C_4 アルキル）、 $-N$ （ C_1-C_4 アルキル）₂、及び C_1-C_4 アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、 R^1 の C_1-C_6 アルキルは、ハロゲンから独立して選択される1～3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を含む）、 R^1 の C_1-C_6 アルキルは、3個のハロゲンで任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では（環Aを定義する上述の実施形態を

50

含む)、 R^1 の C_1-C_6 アルキルは、3個のFで任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では(環Aを定義する上述の実施形態を含む)、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0083】

式Iのいくつかの実施形態では(環Aを定義する上述の実施形態を含む)、 R^1 の C_1-C_6 アルコキシは、 $-OH$ 、シアノ及びハロゲン基から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

【0084】

式Iのいくつかの実施形態では(環Aを定義する上述の実施形態を含む)、 R^1 の C_3-C_6 カルボシクリルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ アルキル)、及び $-C(=O)N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 基から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

10

【0085】

式Iのいくつかの実施形態では(環Aを定義する上述の実施形態を含む)、 R^1 のフェニルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ アルキル)、及び $-C(=O)N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 基から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

20

【0086】

式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^2 及び R^3 は各々、水素及び C_1-C_4 アルキル基から独立して選択される。式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^2 は水素である。式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^2 は C_1-C_4 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^3 は水素である。式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^3 は C_1-C_4 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^2 は水素であり、 R^3 は C_1-C_4 アルキルから選択される。式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^2 は C_1-C_4 アルキルであり、 R^3 は水素である。式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^2 は水素であり、変数 R^3 は $-CH_3$ である。式Iのいくつかの実施形態では(環A及び R^1 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^2 は $-CH_3$ であり、変数 R^3 は水素である。

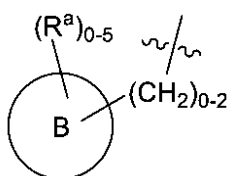
30

【0087】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ アルキル)、及び

40

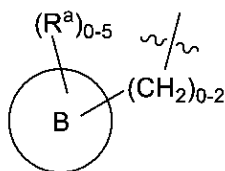
【化9】



基から選択される。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^4 は

50

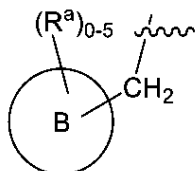
【化 1 0】



から選択される。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^4 は

【化 1 1】

10



から選択される。

【0088】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^4 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 カルボシクリル、 C_6 アリール、 $-O-(C_6 \text{ アリール})$ 、5～10 員ヘテロシクリル、及び 5～10 員ヘテロアリール基から独立して選択される 1～5 個の基で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 の C_1-C_6 アルキルの C_6 アリール基及び $-O-(C_6 \text{ アリール})$ 基は各々、ハロゲン基及び C_1-C_4 ハロアルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換される。

20

【0089】

30

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^4 の環 B は、 C_3-C_{12} カルボシクリル、3～12 員ヘテロシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、ならびに 5～10 員ヘテロアリール基から選択される。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^4 の環 B は、3～12 員ヘテロシクリルである。式 I のいくつかの実施形態では（変数環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^4 の環 B は C_6 アリールである。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^4 の環 B は、5～10 員ヘテロアリール基である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^4 の環 B は、1、2、3、4、又は 5 個の R^a 基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^4 の環 B は、1、2、又は 3 個の R^a 基で任意選択的に置換される。

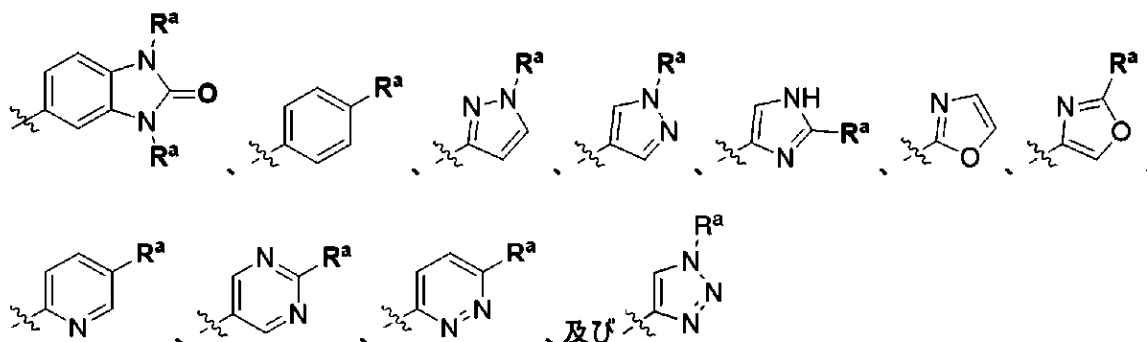
40

【0090】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、環 B の R^4 は、

50

【化 1 2】



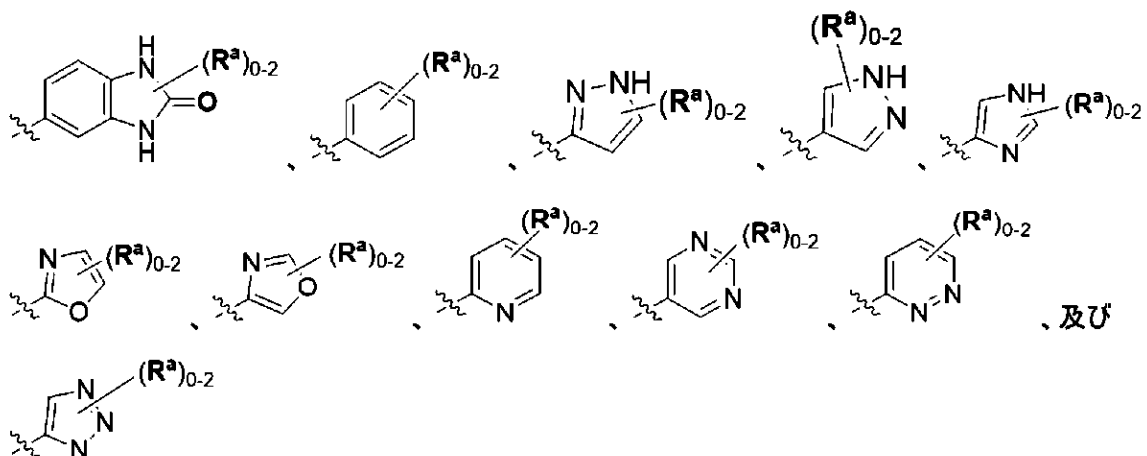
10

から選択される。

【0091】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する、上述の実施形態を含む）、環 B の R^4 は、

【化 1 3】



20

から選択される。

【0092】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する、上述の実施形態を含む）、変数 R^a は、各出現について、ハロゲン、シアノ、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、3～12 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリール、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキレン})OR^k$ 、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキレン})S(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキレン})S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキレン})NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキレン})NR^hC(=O)R^k$ 、 $-C(=O)C(=O)R^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qCHR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qNR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキレン})OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)O(C_1-C_4 \text{ アルキレン})R^k$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキレン})NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4 \text{ アルキレン})S(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_p(C_1-C_4 \text{ アルキレン})C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ （1～3 個の R^m 基で任意選択的に置換される）、 $-$

40

30

50

$\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})[\text{O}(\text{CH}_2)_q]_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$
 $(\text{CH}_2)_q[\text{O}(\text{CH}_2)_q]_r(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})(1\sim 3\text{個の}\text{R}^m\text{基で任意選択的に置換される})$ 、 $-\text{OR}^k$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q]_r\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^k$ 、及び $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^h\text{R}^i$ 基から独立して選択される。

【0093】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、少なくとも一つの R^a は、オキソである。

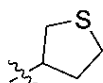
【0094】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^a は、 C_1-C_8 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^a は C_1 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^a は $-\text{CH}_3$ である。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^a は C_2 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^a は C_3 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^a は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0095】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a は3～12員ヘテロシクリルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a は5員ヘテロシクリルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a は

【化14】

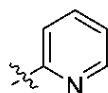


である。

【0096】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a は5～10員ヘテロアリールである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a は6員ヘテロアリールである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^a は

【化15】



である。

【0097】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a は $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$ である。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i は、各出現について各々、水素及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i は水素である。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び

R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i は、 C_1-C_6 アルキルから独立して選択される。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i のうち一方は水素であり、他方は C_1-C_6 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i のうち一方は水素であり、他方は $-CH_3$ である。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i は各々、 $-CH_3$ である。

【0098】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a の $-C(=O)(C_1-C_4$ アルキレン) $S(=O)_pR^k$ の各々における C_1-C_4 アルキレン、

$-C(=O)(C_1-C_4$ アルキレン) OR^k 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ アルキレン) $S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ アルキレン) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ アルキレン) $NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)O(C_1-C_4$ アルキレン) R^k 、

$-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ アルキレン) OR^k 、 $-NR^hS(=O)_p(C_1-C_4$ アルキレン) $C(=O)OR^k$ 、及び $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ アルキレン) $NR^iS(=O)_pR^k$ は、 $-OH$ から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

【0099】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a の C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、及び C_2-C_8 アルケニルの各々は、シアノ、 $-C(=O)R^k$ 、

$-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$

、 $-OR^k$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rOH$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-SR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 、

$-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ アルキル)、 $-O-(C_6$ アリール又は5~8員ヘテロアリール)(1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 C_3-C_6 カルボシクリル(1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 C_6-C_{10} アリール(1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、5~10員ヘテロシクリル(1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び5~10員ヘテロアリール(1~3個の R^m 基で任意選択的に置換される)基から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

【0100】

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a の C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、及び C_2-C_8 アルケニルはそれぞれ、1~3個の $-C(=O)NR^hR^i$ 基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i は、各出現について各々、水素及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する、上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i は、水素である。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i のうち一方は水素であり、他方は C_1-C_6 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 及び R^i のうち一方は水素であり、他方は $-CH_3$ である。式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)

式Iのいくつかの実施形態では(環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)

)、変数 R^h 及び R^i は各々、 $-CH_3$ である。

【0101】

式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a の C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_2-C_8 アルケニルは各々、1~3 個の $-S(=O)_p R^k$ 基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 p は、各出現について、1 及び 2 から独立して選択される整数である。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 p は 2 である。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^k は、 C_1-C_6 アルキルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^k は、 C_1 アルキルである。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^k は、 $-CH_3$ である。

10

【0102】

式 I のいくつかの実施形態では (変数環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a の C_3-C_{12} カルボシクリル、3~12 員ヘテロシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、及び 5~10 員ヘテロアリールは各々、ハロゲン、シアノ、オキソ、 C_1-C_6 アルキル (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^h R^i$ 、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_p R^k$ 、 $-S(=O)_p NR^h R^i$ 、 C_6 アリール (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び 5~10 員ヘテロシクリル基から独立して選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、 R^a の C_3-C_{12} カルボシクリル、3~12 員ヘテロシクリル、 C_6 及び C_{10} アリール、及び 5~10 員ヘテロアリールは各々、1~3 個のオキソで任意選択的に置換される。

20

【0103】

式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 、 R^i 、及び R^j は、各出現について、各々、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_3-C_8 カルボシクリル (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、5~10 員ヘテロアリール (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される)、及び 5~10 員ヘテロシクリル (1~3 個の R^m 基で任意選択的に置換される) 基から独立して選択される。

30

【0104】

式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 、 R^i 、及び R^j は、各出現について、各々、水素及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 、 R^i 、及び R^j は、各出現について、各々、水素及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 、 R^i 、及び R^j は各々、水素である。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 、 R^i 、及び R^j は、 C_1-C_6 アルキルから独立して選択される。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 、 R^i 、及び R^j のうち一つは水素であり、他の二つは C_1-C_6 アルキルである。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 、 R^i 、及び R^j のうちの二つは水素であり、他の一つは C_1-C_6 アルキルである。式 I のいくつかの実施形態では (環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む)、変数 R^h 、 R^i 、及び R^j は、各出現について、各々、水素及び $-CH_3$ から独立して選択される。

40

50

【0105】

式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^h 、 R^i 、及び R^j のうちのいずれか一つの C_1-C_6 アルキルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ アルキル)、 C_3-C_6 カルボシクリル（1～3個の R^m 基で任意選択的に置換される）、5～10員ヘテロアリアル（1～3個の R^m 基で任意選択的に置換される）、及び5～10員ヘテロシクリル（1～3個の R^m 基で任意選択的に置換される）基から独立して選択された1～3個の基で任意選択的に置換される。

【0106】

式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^k は、各出現について、水素、 C_1-C_6 アルキル、ベンジル、 C_6 アリアル、 C_3-C_6 カルボシクリル、5～10員ヘテロシクリル、及び5～10員ヘテロアリアル基から独立して選択される。式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^k は、 C_1-C_6 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^k は、 C_1 アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^k は、 $-CH_3$ である。

10

【0107】

式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^k のうちのいずれか一つの C_1-C_6 アルキルは、ハロゲン、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル（1～3個のハロゲン基で任意選択的に置換される）、5～10員ヘテロアリアル（1～3個の $-OH$ 基で任意選択的に置換される）、及び5～10員ヘテロシクリル（1～3個の $-OH$ 基で任意選択的に置換される）基から独立して選択された1～5個の基で任意選択的に置換される。

20

【0108】

式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^k のうちのいずれか一つの C_3-C_6 カルボシクリル、ベンジル、及び C_6 アリアルは各々、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル（1～3個のハロゲン基で任意選択的に置換される）、 C_6 アリアル（1～3個のハロゲン基で任意選択的に置換される）、及び5～10員ヘテロアリアル（1～3個のハロゲン基で任意選択的に置換される）基から独立して選択される1～3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^k のうちのいずれか一つの C_3-C_6 カルボシクリル、ベンジル、及び C_6 アリアルは各々、 C_1-C_6 アルキルで任意選択的に置換され、 C_1-C_6 アルキルは、1～3個の $-OH$ 基で任意選択的に置換される。

30

【0109】

式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^k のうちのいずれか一つの5～10員ヘテロアリアル及び5～10員ヘテロシクリルは各々、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び C_1-C_4 アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では（環A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^k のうちのいずれか一つの5～10員ヘテロアリアル及び5～10員ヘテロシクリルは、 C_1-C_4 アルキルで任意選択的に置換され、 C_1-C_4 アルキルは、1～3個の $-OH$ 基で任意選択的に置換される。

40

【0110】

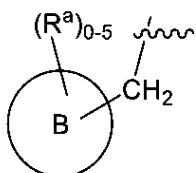
50

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^m は、各出現について、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-(CH_2)_n C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-C(=O)R^k$ 、 $-S(=O)_p R^k$ 、 $-OR^k$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、及び 5～10 員ヘテロシクリル基から独立して選択される。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、 R^m のうちのいずれか一つの $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$ 、及び 5～10 員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、及び $C_1-C_4 \text{ アルコキシ}$ 基から独立して選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換される。

【0111】

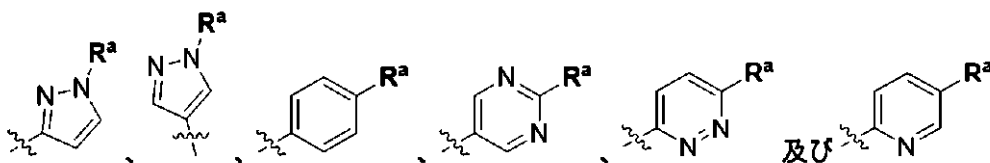
式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^4 は

【化 16】



であり、環 B は、

【化 17】

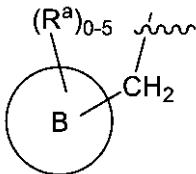


から選択され、 R^a は、ハロゲン、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、及び $C_1-C_4 \text{ アルコキシ}$ から選択される。

【0112】

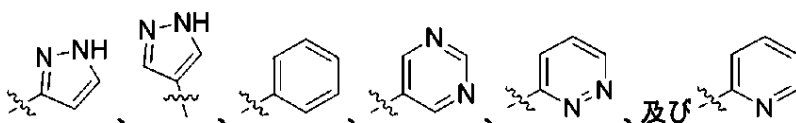
式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^4 は

【化 18】



であり、環 B は

【化 19】



から選択され、 R^a は存在しない。

【0113】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 を定義する、上述の実施形態を含む）、変数 R^4 は、

10

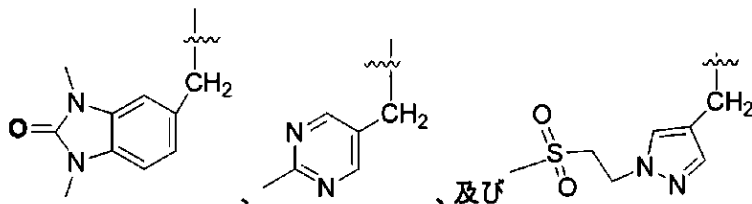
20

30

40

50

【化 20】



から選択される。

【0114】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^5 は OH である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^5 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^n R^o$ 、 $-NR^n R^o$ 、 $-NR^o C(=O)R^p$ 、 $-NR^n S(=O)_p R^p$ 、 $-(CH_2)_n O R^p$ 、 $-S(=O)_p R^p$ 、 $-S(=O)_p NR^n R^o$ 、 $-OS(=O)_p NR^n R^o$ 、及び $-(CH_2)_n C(=O)OR^p$ 基から選択され、式中、変数 R^n 及び R^o は、各出現について、各々、水素及び C_1-C_4 アルキル基から独立して選択され、変数 R^p は、各出現について、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_1-C_4 ハロアルキル基から独立して選択される。

【0115】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^5 は、 $-(CH_2)_n O R^p$ である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 n は 0 である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 R^p は、水素である。

【0116】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 m は、0、1、2、3、4、及び 5 から選択される整数である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 m は、0、1、及び 2 から選択される整数である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 m は 0 である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 m は 1 である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 を定義する上述の実施形態を含む）、変数 m は 2 である。

【0117】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び m を定義する上述の実施形態を含む）、変数 n は、0、1、及び 2 から選択される整数である。式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び m を定義する上述の実施形態を含む）、 n は 0 である。

【0118】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、及び n を定義する上述の実施形態を含む）、変数 p は、各出現について、1 及び 2 から独立して選択される整数である。式 I のいくつかの実施形態では（変数環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、及び n を定義する上述の実施形態を含む）、 p は 2 である。

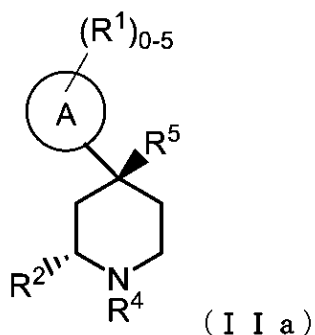
【0119】

式 I のいくつかの実施形態では（環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 n 、及び p を定義する上述の実施形態を含む）、変数 q 及び r は、各出現について、0、1、2、及び 3 から独立して選択される整数である。

【0120】

式Ⅰのいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも一つは水素であり、他方は $C_1 - C_4$ アルキル基から選択される。これらの実施形態では、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠa 及び式ⅠⅠb のエナンチオマー構造によって表される化合物：

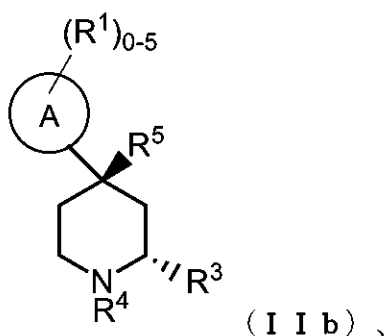
【化21】



10

及び

【化22】



20

又はその互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩であり、式中、 R^2 及び R^3 は、 $C_1 - C_4$ アルキル基から選択され、環A、 R^1 、 R^4 、及び R^5 は、式Ⅰについて上記に定義したとおりである。

30

【0121】

いくつかの実施形態では、本開示の少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩は、表1に示された化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される。表1の化合物中の波線（すなわち、

【化23】



40

) は、2つの原子間の結合を描写し、ラセミ混合物、シス／トランス異性体、又は (E)／(Z) 異性体などの分子の集合に対する混合立体化学の位置を示す。表1の化合物中の原子に隣接するアスタリスク（例えば、

【化24】



) は、分子中のキラル位置を示す。

【0122】

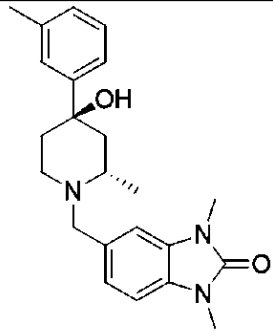
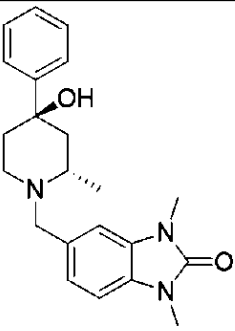
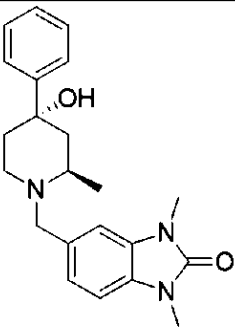
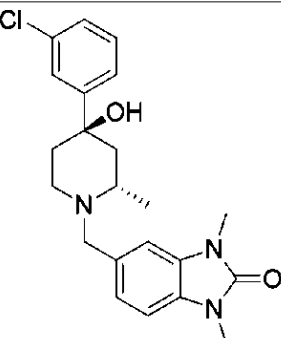
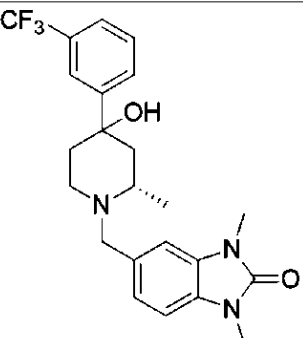
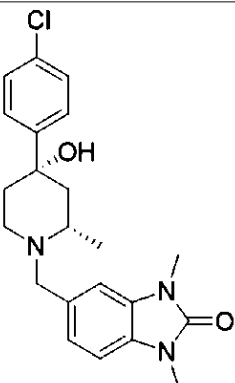
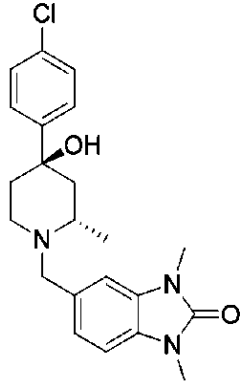
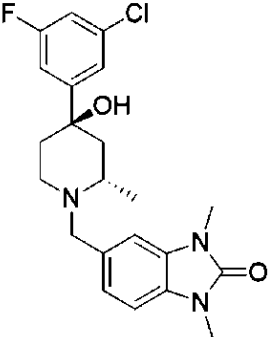
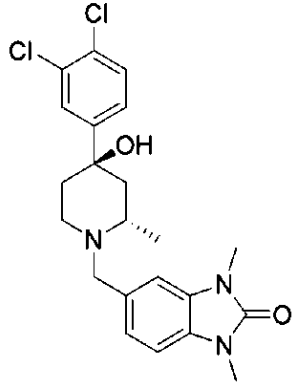
本発明のいくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物は、以下の表1に示される化合物、そ

50

これらの化合物の互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される。

【表 1 - 1】

表 1. 化合物 1~26

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

10	11	12
13	14	15
16	17	18

10

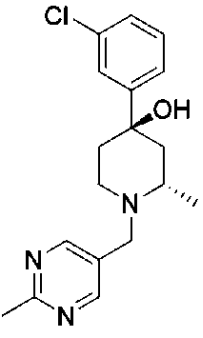
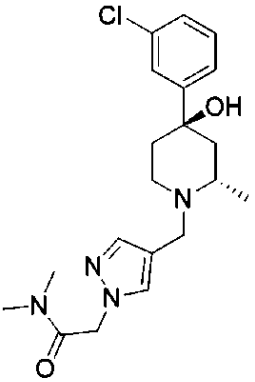
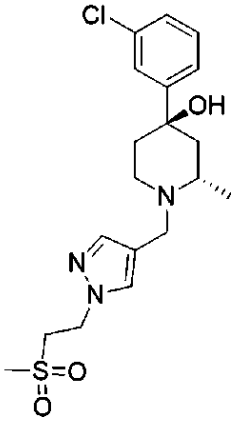
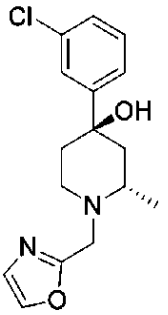
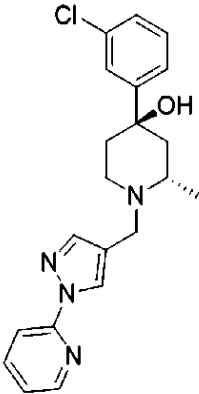
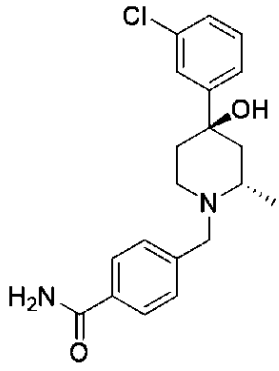
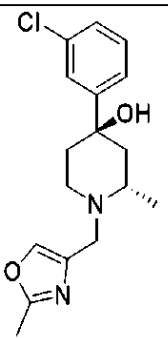
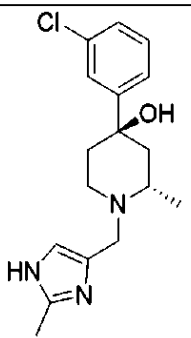
20

30

40

50

【表 1 - 3】

19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	
		

10

20

30

40

【0123】

本開示のいくつかの実施形態は、化合物 1～26 の誘導体、又は式 I、II a、及び II b の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩を含む。いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物 1～26 又は式 I、II a、及び II b の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩中の少なくとも一つの炭素原子が、ケイ素によって置き換えられている、ケイ素誘導体である。いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物 1～26 又は式 I、

50

II a、II bの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩中の少なくとも一つの炭素原子が、ホウ素によって置き換えられている、ホウ素誘導体である。他の実施形態では、誘導体は、化合物1～26又は式I、II a、II bの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩中の少なくとも一つの炭素原子が、リンによって置き換えられている、リン誘導体である。

【0124】

いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物1～26、又は式I、II a、及びII bの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩中の一つの炭素原子が、ケイ素又はケイ素誘導体（例えば、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$ 又は $-\text{Si}(\text{OH})_2-$ ）によって置き換えられている、ケイ素誘導体である。ケイ素で置換された炭素は、非芳香族炭素であってもよい。他の実施形態では、フッ素は、ケイ素誘導体（例えば、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ）によって置換されている。いくつかの実施形態では、本開示のケイ素誘導体は、重水素によって置換されている一つ又は複数の水素原子を含んでもよい。いくつかの実施形態では、化合物1～26、又は式I、II a、及びII bの化合物、その互変異性体、その化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩のケイ素誘導体は、複素環に組み込まれたケイ素を有し得る。

【0125】

いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物1～26又は式I、II a、II bの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩中の一つの炭素原子が、ホウ素又はホウ素誘導体によって置き換えられている、ホウ素誘導体である。

【0126】

いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物1～26又は式I、II a、II bの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩中の一つの炭素原子が、リン又はリン誘導体によって置き換えられている、リン誘導体である。

【0127】

本開示の別の態様は、式I、II a、及びII bから選択される任意の1つの式に従う少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩と、化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩と、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、式I、II a、II b、化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、それを必要とする患者に投与される。

【0128】

医薬組成物は、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体は、薬学的に許容可能なビヒクル及び薬学的に許容可能なアジュバントから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの薬学的に許容可能なものは、薬学的に許容可能な充填剤、崩壊剤、界

10

20

30

40

50

面活性剤、結合剤、及び滑沢剤から選択される。

【0129】

本開示の医薬組成物は、併用療法で採用され得る、すなわち、本明細書に記載される医薬組成物は、少なくとも一つの追加の活性治療薬をさらに含み得ることも理解されるであろう。あるいは、式Ⅰ、ⅠⅠa、及びⅠⅠbの化合物、それらの互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、少なくとも一つの他の活性治療剤を含む組成物と同時に、その前に、又はその後に、別個の組成物として投与することができる。いくつかの実施形態では、化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、少なくとも一つの他の活性治療剤を含む組成物と同時に、その前に、又はその後に、別個の組成物として投与することができる。

10

【0130】

上記のように、本明細書に開示される医薬組成物は、任意選択的に、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体をさらに含み得る。少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体は、アジュバント及びビヒクルから選択され得る。本明細書で使用される場合、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体には、望まれる特定の剤形に適した、あらゆる溶媒、希釈剤、他の液体ビヒクル、分散補助剤、懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、保存剤、固体結合剤、及び滑沢剤が含まれる。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2,005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia、及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988 to 1999, Marcel Dekker, New Yorkは、医薬組成物の製剤化に使用される種々の担体及びその調製のための公知の技法を開示している。任意の従来の担体が、何らかの望ましくない生物学的効果を生じるか、又は別様に医薬組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどによって、本開示の化合物と不適合であることを除いて、その使用は、本開示の範囲内であると企図される。好適な薬学的に許容可能な担体の非限定的な例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物脂肪酸、水、塩、及び電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩など）の部分的グリセリド混合物、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコース及びスクロースなど）、デンプン（例えば、コーンスターチ及びジャガイモデンプンなど）、セルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース）、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（例えば、カカオバター及び坐薬ワックスなど）、油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油など）、グリコール（例えば、プロピレングリコール及びポリエチレングリコールなど）、エステル（例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど）、寒天、緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど）、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、非毒性適合性潤滑剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど）、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

50

化合物及び組成物の使用

【0131】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物は、FSGS及び／又はNDKDを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、FSGSは、APOL1によって媒介される。いくつかの実施形態では、NDKDは、APOL1によって媒介される。

【0132】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物は、がんを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、がんは、APOL1によって媒介される。

【0133】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物は、膵臓がんを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、膵臓がんは、APOL1によって媒介される。

【0134】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、式I、IIa、及びIIbの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩は、化合物1～26、その互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される。いくつかの実施形態では、その必要のある当該患者は、APOL1遺伝子変異体、すなわち、G1；S342G；I384M、及びG2；N388del；Y389delを保有する。

【0135】

本開示の別の態様は、APOL1を、式I、IIa、及びIIbの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、ならびに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む、APOL1活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、APOL1活性を阻害する方法は、当該APOL1を、化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む。

【実施例】

【0136】

本明細書に記載される本開示が、より完全に理解され得るために、以下の実施例が記載される。これらの実施例は、例示のみを目的としており、いかなる方法でも本開示を制限するものとして解釈されるべきではないことを理解されたい。

【0137】

本開示の化合物は、標準的な化学の慣例に従って、又は本明細書に記載されるように、作製され得る。以下の合成スキームの全体及び式I、IIa、及びIIbの化合物、化合物1～26、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩を調製するための説明において、以下の略語が使用される。

【0138】

略語

n-BuLi = n-ブチルリチウム

DCM = ジクロロメタン

10

20

30

40

50

DMF = ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

EtOAc = 酢酸エチル

Et₃N = トリエチルアミン

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

KI = ヨウ化カリウム

K₂CO₃ = 炭酸カリウム

LaCl₃ · (LiCl)₂ = ランタン (III) 塩化ビス (塩化リチウム) 錯体

LCMS = 液体クロマトグラフィー質量分析

MeCN = アセトニトリル

MeOH = メタノール

NaHCO₃ = 重炭酸ナトリウム

Na₂SO₄ = 硫酸ナトリウム

NH₄Cl = 塩化アンモニウム

NMR = 核磁気共鳴

PMB-Cl = p-メトキシベンジルクロリド、4-メトキシベンジルクロリド

rt = 室温

SFC = 超臨界流体クロマトグラフィー

SiO₂ = 二酸化ケイ素

tet = テトラサイクリン

THF = テトラヒドロフラン

10

20

【0139】

実施例 1. 化合物の合成

全ての具体的かつ一般的な化合物、及びそれらの化合物を作製するために開示される中間体は、本明細書に開示される本開示の一部であるとみなされる。

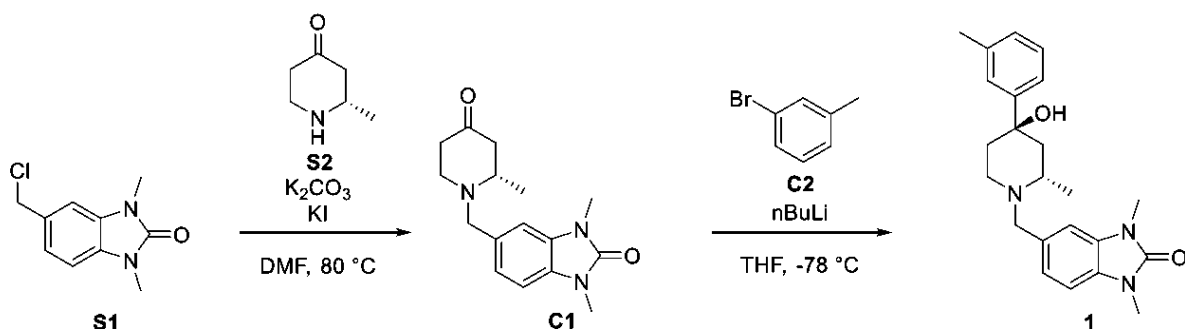
【0140】

化合物 1

5-[[(2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチル-4-(m-トリル)-1-ペリジル]メチル]-1, 3-ジメチル-ベンズイミダゾール-2-オン (1)

【化25】

30



40

【0141】

工程 1. 1, 3-ジメチル-5-[[(2S) -2-メチル-4-オキソ-1-ペリジル]メチル]ベンズイミダゾール-2-オン (C1) の合成

5-(クロロメチル)-1, 3-ジメチル-ベンズイミダゾール-2-オン (S1) (5.5 g、22.2 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、(2S) -2-メチルピペリジン-4-オン (S2) (7.5 g、59.9 mmol) 及び K₂CO₃ (15.3 g、110 mmol) 及び KI (365 mg、2.2 mmol) を添加し、室温で、反応混合物を 80 °C に加温させ、80 °C で 16 時間攪拌した。この時点で、反応混合物を氷冷水 (500 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出し、ブライン (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物をカラムク

50

ロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、メタノール中の５％ＤＣＭで溶出）により精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して、黄色のゴムとして表題化合物Ｃ１（１．２ｇ、１６％）を得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-d₆）δ 7.12（s，１H），7.09（m，２H），3.93-3.90（m，１H），3.93（s，１H），3.55-3.51（m，１H），3.35-3.30（m，６H），3.01-2.99（m，１H），2.88-2.74（m，１H），2.56-2.51（m，１H），2.49（m，１H），2.30-2.27（m，１H），2.18-2.14（m，１H），1.08（s，３H）。

【０１４２】

工程２． ５－[[（２S，４R）－４－ヒドロキシ－２－メチル－４－（m-トリル）－１－ピペリジル]メチル]－１，３－ジメチル－ベンズイミダゾール－２－オン（１）の合成

１－ブロモ－３－メチル－ベンゼン（Ｃ２）（３００mg、１．７mmol）及びＣ１（５００mg、１．６mmol）のTHF（１０mL）溶液に、n-BuLi（１．４mLの２．５M、３．５mmol）を－７８℃で添加した。反応温度を、２時間かけて室温に加温した。この時点で、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc（２×８０mL）で抽出し、組み合わせた有機物をブライン（４０mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗物を得た。粗化合物を、分取HPLC（移動相A：１０mM重炭酸アンモニウム（Aq）、移動相B：アセトニトリル、カラム：Xbridge C18、２５０mm×１９mm×５μm、流量：１４mL／分、水中１５～９８％MeCN、室温）によって精製した。組み合わせた画分を減圧下で濃縮し、分取SFC（Chiralpak(c) IC、２５０mm×３０mm×５μm、移動相：メタノール中４５％３０mMアンモニア、６５％二酸化炭素、７０mL／分、１００．０バルブ、３０℃）により精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して、表題化合物１（２５mg、４％）を白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ 7.28-7.24（m，２H），7.19（t，J = 7.2 Hz，１H），7.059-6.99（m，４H），4.76（s，１H），3.85（d，J = 13.2 Hz，１H），3.32（s，６H），3.20（d，J = 13.2 Hz，１H），2.73-2.69（m，１H），2.60-2.51（m，１H），2.30（s，３H），2.24-2.20（m，１H），2.11-2.07（m，１H），2.03-1.98（m，１H），1.63-1.58（m，２H），1.20（d，J = 6.4 Hz，３H）。LCMS m/z 380.2 [M+H]⁺。

【０１４３】

化合物２～１６を、適切に選択された２－（R）メチルピペリドン又は２－（S）メチルピペリドン出発物質を試薬Ｓ２として使用して、化合物１と類似の様式で調製した。

10

20

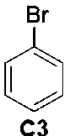
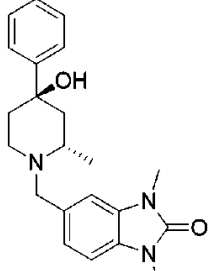
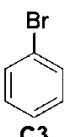
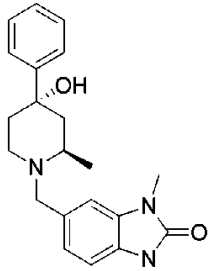
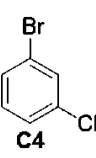
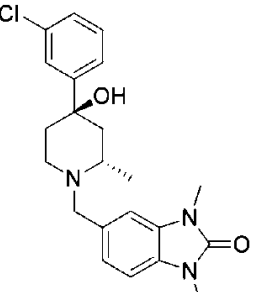
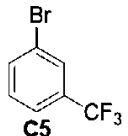
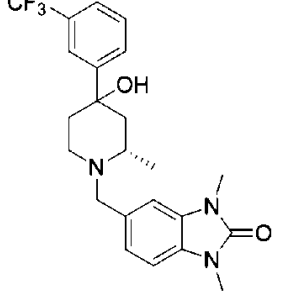
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 化合物 2~15 の構造及び物理化学データ

化合物	ハロゲン化アリール	構造	¹ H NMR, LCMS M+1
2	 C3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 366.23 [M+H] ⁺
3	 C3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.13 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 366.2 [M+H] ⁺
4	 C4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.50 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 4.94 (s, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.41 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 1.79 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.64 (q, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 1.47 (dd, <i>J</i> = 2 Hz, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 400.19 [M+H] ⁺
5	 C5		¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 7.84 - 7.42 (m, 4H), 7.16 - 6.84 (m, 3H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 89.1, 13.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.5 Hz, 6H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 31.8, 13.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.70 (m, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.75 (m, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.31 (dd, <i>J</i> = 11.0, 6.3 Hz, 3H).; ¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃) δ -62.49, -62.50.; LCMS <i>m/z</i> 434.1 [M+H] ⁺ シス異性体及びトランス異性体の 1.4:1 混合物

10

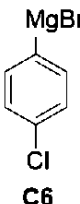
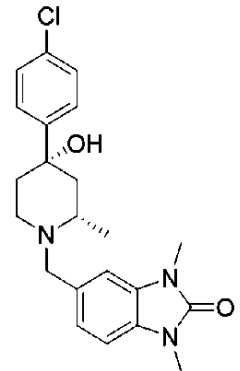
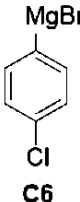
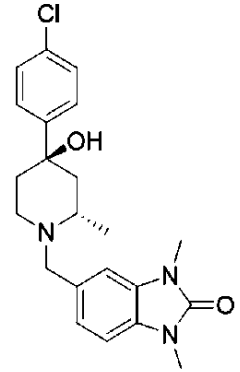
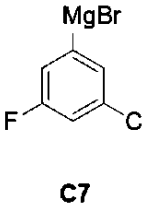
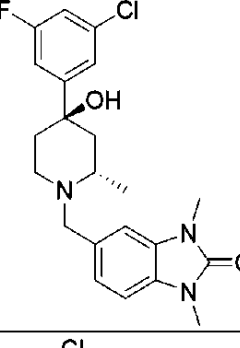
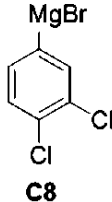
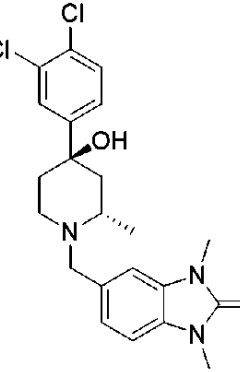
20

30

40

50

【表 2 - 2】

6 ^a	 MgBr Cl C6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 22.2 Hz, 3H), 5.32 - 4.90 (m, 2H), 4.29 - 3.79 (m, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 6H), 2.89 (s, 2H), 2.37 - 2.00 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.31 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> 400.38 [M+H] ⁺
7 ^a	 MgBr Cl C6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.01 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 7H), 2.67 (d, <i>J</i> = 29.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.46 (m, 4H), 1.22 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> 400.29 [M+H] ⁺
8 ^a	 MgBr F Cl C7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.35 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.7 Hz, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 5.18 (s, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.32 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 6H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.84 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.44 (m, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 418.31 [M+H] ⁺
9 ^a	 MgBr Cl Cl C8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 14.9, 8.0 Hz, 3H), 5.11 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 6H), 3.15 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.38 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.41 (m, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 434.29 [M+H] ⁺

10

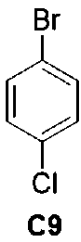
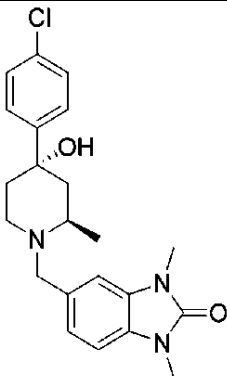
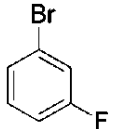
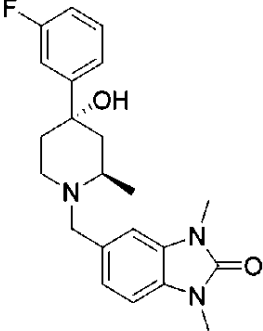
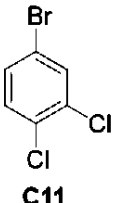
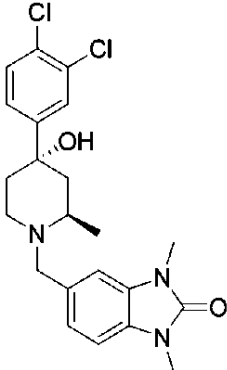
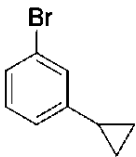
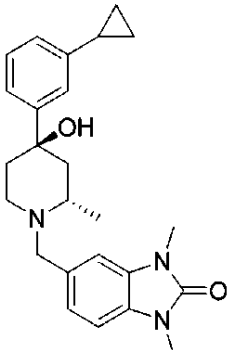
20

30

40

50

【表 2 - 3】

10	 C9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.02 (m, 3H), 4.89 (brs, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.11 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.71 (brs, 1H), 2.55 (brs, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.67 (brs, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.48 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> 400.1 [M+H] ⁺
11	 C10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 4.94 (brs, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.31-3.25 (s, 6H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.71 (brs, 1H), 2.55 (brs, 1H), 2.23-2.20 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.23 (brs, 3H). LCMS <i>m/z</i> 384.2 [M+H] ⁺
12	 C11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.67 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 4.89 (brs, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 3.14 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.67 (brs, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.48 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> 434.1 [M+H] ⁺
13	 C12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.23-7.15 (m, 3H), 7.06-6.85 (m, 3H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.85-3.82 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.36-3.20 (m, 7H), 2.71 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.23-1.89 (m, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 406.2 [M+H] ⁺

10

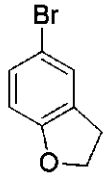
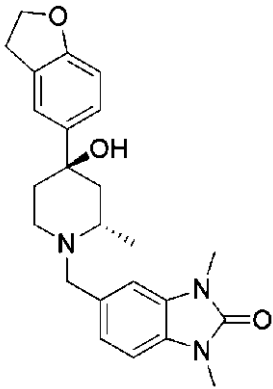
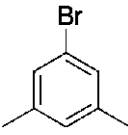
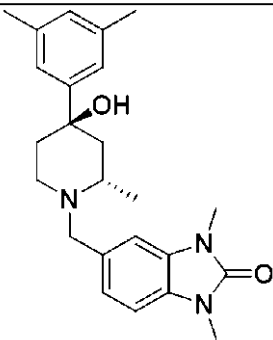
20

30

40

50

【表 2 - 4】

14	 C13		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 3H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.53 (brs, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 408.2 [M+H] ⁺
15	 C14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.07-7.02 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.33 (m, 6H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.52 (brs, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.45-1.43 (m, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 394.43 [M+H] ⁺

10

20

^a代替条件：グリニャール試薬 1.25 当量、LaCl₃ (LiCl) ₂ 1.25 当量、n-BuLi なし、0°C

【0144】

化合物 16

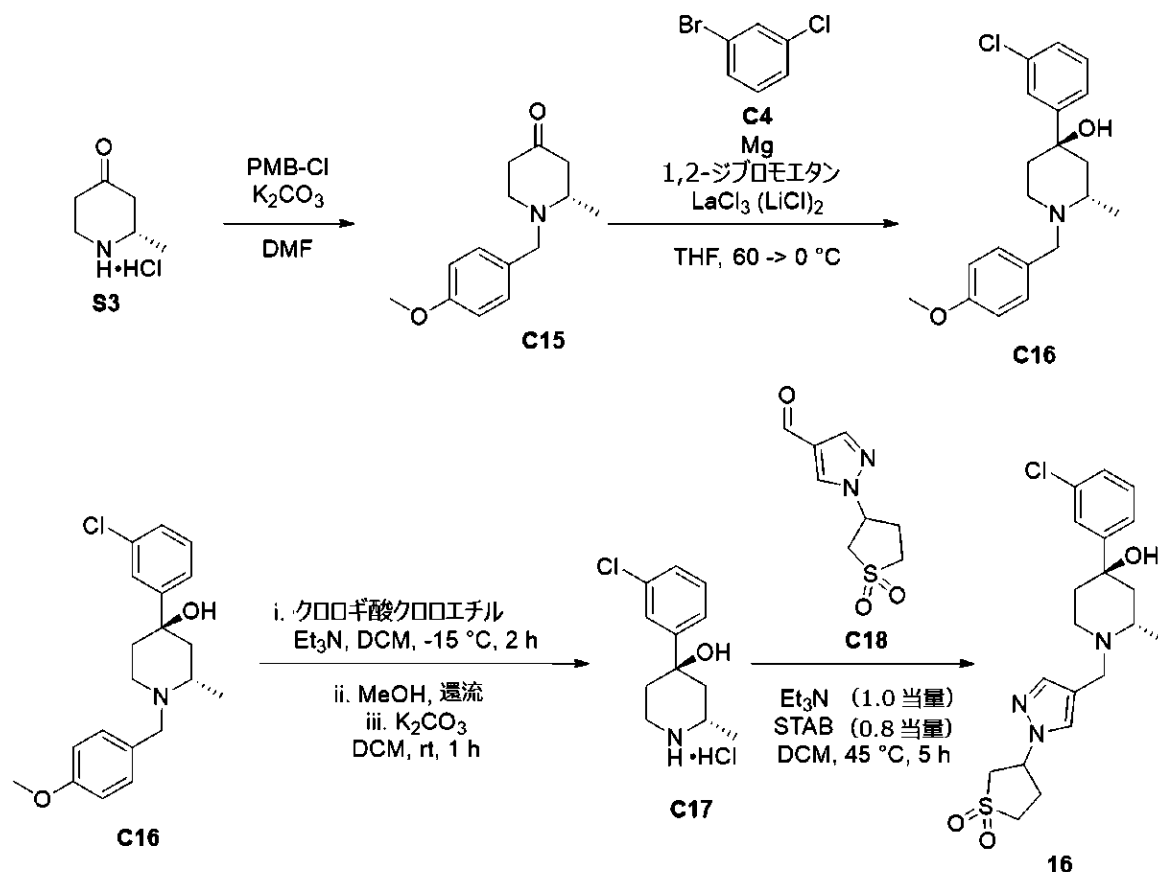
(2S, 4R) - 4 - (3-クロロフェニル) - 1 - [[1 - (1, 1-ジオキソチオラン-3-イル) ピラゾール-4-イル] メチル] - 2-メチル-ピペリジン-4-オール (16)

30

40

50

【化 2 6】



10

20

【0145】

工程 1. (2S)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-ピペリジン-4-オン (C15) の合成

(2S)-2-メチルピペリジン-4-オンの塩酸塩 **S3** (6.8 g、45 mmol) の **DMF** (50 mL) 溶液に、**PMB-Cl** (8.6284 g、7.5 mL、54 mmol) を添加し、続いて、 K_2CO_3 (34.9 g、247.5 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この時点で、反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗物を得た (12 g)。粗化合物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、30–40% ヘキサン中酢酸エチル) により精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して、表題化合物 **C15** (7 g、67%) を褐色のガムとして得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.83–3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69–3.45 (m, 1H), 2.99–2.85 (m, 2H), 2.55–2.44 (m, 2H), 2.35–2.10 (m, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). LCMS m/z 234.39 $[M+H]^+$.

30

40

【0146】

工程 2. (2S,4R)-4-(3-クロロフェニル)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチルピペリジン-4-オール (C16) の合成

マグネシウム (1.6 g、64.5 mmol) の **THF** (70 mL) 溶液に、1,2-ジブプロモエタン (50 mg、0.26 mmol) を添加し、続いて、**THF** (70 mL) 中の 1-ブプロモ-3-クロロベンゼン (**C4**) (13.1 g、10 mL、67.2 mmol) を室温で 75 分間添加した。反応物を $0^\circ C$ まで冷却し、この時点で、ランタン (III) 塩化ビス (塩化リチウム) 錯体の **THF** 溶液 (57 mL の 0.6 M、34.200

50

mmol) を 15 分間かけて添加し、0℃で 30 分間攪拌させた。C15 (7 g、26.1 mmol) の THF (70 mL) 溶液を、0℃で反応混合物に添加し、反応物を 1 時間攪拌した。この時点で、反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、粗混合物を得た。粗化合物を、(SiO₂、DCM から DCM 中 10% MeOH に溶出) を使用したカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して、表題化合物 C16 (3 g、25%) を褐色のガムとして得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.50–7.49 (m, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.0 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.67–2.65 (m, 1H), 2.52–2.49 (m, 1H), 2.40–2.34 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.62–1.60 (m, 2H), 1.49–1.46 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H), LCMS m/z 346.47 [M+H]⁺.

10

[0147]

工程 3. (2S, 4R)–4–(3–クロロフェニル)–2–メチル–ピペリジン–4–オール塩酸塩 (C17) の合成

20

C16 (6.4 g、13.9 mmol) の DCM (140 mL) 溶液に、トリエチルアミン (10 mL、68.4 mmol) 及び 1–クロロギ酸クロロエチル (7 mL、68.2 mmol) を –15℃で添加した。反応混合物を –15℃まで 2 時間冷却した。反応混合物を真空中で蒸発させて、粗残渣を得て、これを MeOH (300 mL) 中に再溶解し、3 時間還流させた。この時点で、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて、粗茶色の残渣を得た。粗化合物を DCM (400 mL) 中に溶解させ、K₂CO₃ (30 g、212.7 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、粗褐色のガムを得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0~10% MeOH で溶出) により精製して粗固体を得、これを MeCN (50 mL) から再結晶して、白色固体として表題化合物 C17 (1.4 g、38%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.85 (br s, 2H), 7.50–7.49 (m, 1H), 7.43–7.32 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 3.48–3.44 (m, 1H), 3.32–3.18 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 1H), 2.01–1.95 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), LCMS m/z 226.11 [M+H]⁺.

30

[0148]

工程 4. (2S, 4R)–4–(3–クロロフェニル)–1–[[1–(1,1–ジオキソチオラン–3–イル)ピラゾール–4–イル]メチル]–2–メチル–ピペリジン–4–オール (16) の合成

40

1–(1,1–ジオキソチオラン–3–イル)ピラゾール–4–カルバルデヒド (17.2 mg、0.083 mmol) を含有するバイアルに、C17 (15 mg、0.057 mmol) の DCM (1 mL) / Et₃N (8 μL、0.057 mmol) 溶液を添加した。このスラリーに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10 mg、0.047 mmol) を添加し、反応物を一晩攪拌した。この時点で、反応物を、45℃まで加熱し、5 時間攪拌した。この時点で、反応物を、相分離器に通した飽和 NaHCO₃ (1 mL) でクエンチし、DCM (1 mL) で抽出し、その後、相分離器に通した。有機物を窒素流下で濃縮した。濃縮した粗残渣を、逆相 HPLC による精製のために DMSO (1 mL) 中に再溶解した。(方法: Waters XSelect CSH C18 OBD 分取カラム; 30 × 150 mm、5 ミクロン。勾配: 10 mM 水酸化アンモニウムを含む水中

50

アセトニトリル) によって精製し、表題化合物 16 (5.1 mg、20%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.23 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 13.9, 9.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.25 (dt, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 2.69 – 2.39 (m, 3H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.56 (p, J = 13.4 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H). *2H under DMSO. LCMS m/z 424.23 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

【0149】

化合物 17 ~ 26 を、化合物 16 の調製について記載する方法に従って調製した。

20

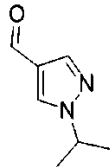
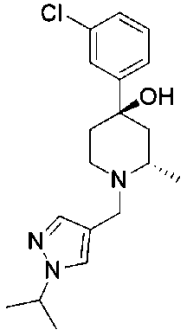
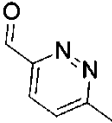
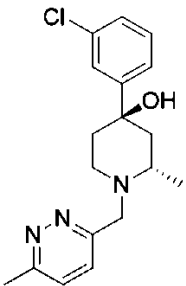
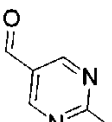
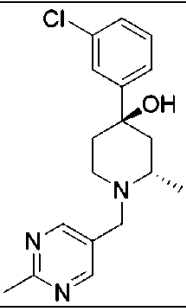
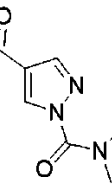
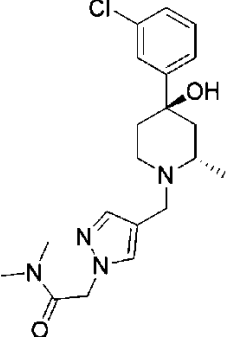
30

40

50

【表 3 - 1】

表 3. 化合物 17~26 の構造及び物理化学データ

化合物	アルデヒド	構造	¹ H NMR, LCMS M+1
17	 C18		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.64 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.45 (hept, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.66 - 2.35 (m, 2H), 1.87 (td, <i>J</i> = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 348.32 [M+H] ⁺
18	 C19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 232.4, 14.1 Hz, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 1.86 (td, <i>J</i> = 12.9, 4.7 Hz, 1H), 1.69 - 1.46 (m, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 332.29 [M+H] ⁺
19	 C20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 3H), 5.00 (s, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.56 - 2.34 (m, 2H), 1.85 (td, <i>J</i> = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 1.70 - 1.44 (m, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 332.29 [M+H] ⁺
20	 C20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.20 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 115.5, 14.5 Hz, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.70 - 2.45 (m, 2H), 1.88 (td, <i>J</i> = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 391.31 [M+H] ⁺

10

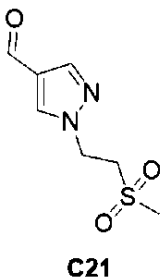
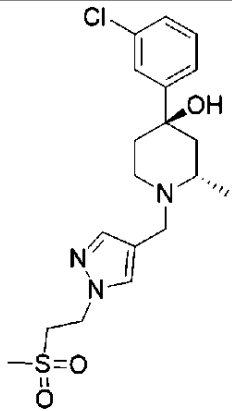
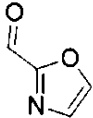
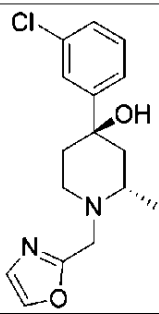
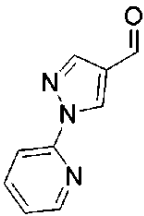
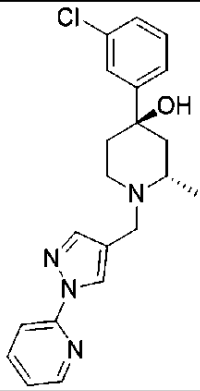
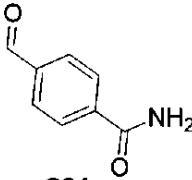
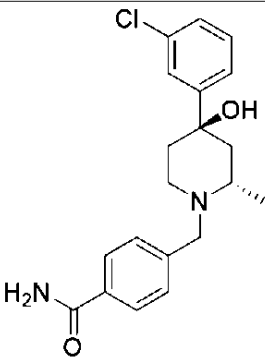
20

30

40

50

【表 3 - 2】

21	 C21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.82 - 3.46 (m, 5H), 2.78 (s, 3H), 2.65 - 2.33 (m, 2H), 1.87 (td, <i>J</i> = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 1.72 - 1.42 (m, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 412.26 [M+H] ⁺
22	 C22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.70 (d, <i>J</i> = 34.5 Hz, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 307.24 [M+H] ⁺
23	 C23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (td, <i>J</i> = 7.8, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 58.6, 14.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 1.90 (td, <i>J</i> = 12.6, 4.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 383.23 [M+H] ⁺
24	 C24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.37 - 7.18 (m, 3H), 4.99 (s, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 1.84 (td, <i>J</i> = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 1.71 - 1.45 (m, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 359.25 [M+H] ⁺

10

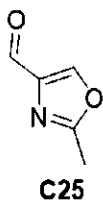
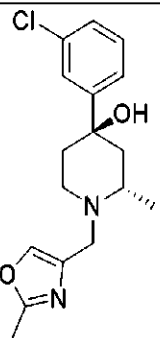
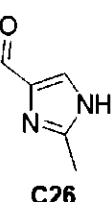
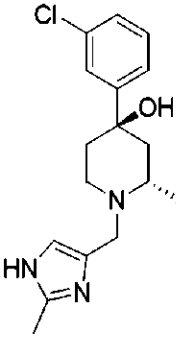
20

30

40

50

【表 3 - 3】

25			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 3.72 - 3.46 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.55 (q, <i>J</i> = 12.5, 10.8 Hz, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 321.28 [M+H] ⁺
26			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.48 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.26 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> = 30.1 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.42 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (td, <i>J</i> = 13.5, 12.5, 7.2 Hz, 1H), 1.72 - 1.42 (m, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 320.28 [M+H] ⁺

10

20

【0150】

実施例 2. 化合物の A P O L 1 阻害剤の特性を検出及び測定するためのアッセイ

M u l t i T o x - F l u o r マルチプレックス細胞毒性アッセイ

M u l t i T o x - F l u o r マルチプレックス細胞毒性アッセイは、培養ウェル中の生細胞及び死細胞の数を同時に測定する、単一試薬添加、均質な蛍光アッセイである。アッセイは、二つの別個のプロテアーゼ活性を検出することによって、細胞生存率及び細胞傷害性を測定する。生細胞プロテアーゼ活性は、インタクトな生細胞に限定され、蛍光発生性細胞浸透性ペプチドグリシルフェニルアラニルアミノフルオロクマリン (G F - A F C) 基質を使用して測定される。基質はインタクトな細胞に入り、そこで切断されて生細胞の数に比例する蛍光シグナルを生成する。この生細胞プロテアーゼ活性マーカーは、膜の完全性の喪失、及び周囲の培養培地への漏出時に不活性になる。第二の細胞不透過性蛍光ペプチド基質 (ビス-A A F - R 1 1 0 基質) を使用して、膜の完全性を失った細胞から放出された死細胞プロテアーゼを測定する。死細胞と生細胞との比を使用して、データを正規化する。

30

【0151】

簡潔に述べると、t e t 誘導性トランスジェニック A P O L 1 T - R E x - H E K 2 9 3 細胞株を、5 0 n g / m L の t e t と共に、3 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - ((3 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) プロペンアミド 1 0 . 0 3 、 3 . 2 4 、 1 . 1 3 、 0 . 3 5 6 、 0 . 1 2 9 、 0 . 0 4 2 、 0 . 1 2 9 、 0 . 0 0 4 5 、 0 . 0 0 1 5 、 0 . 0 0 0 5 μ M の存在下で、加湿した 3 7 ° C のインキュベーター内で 2 4 時間二重にインキュベートして、A P O L 1 を誘導した。M u l t i T o x 試薬を各ウェルに加え、インキュベーター内に戻してさらに 3 0 分間置いた。プレートを E n V i s i o n プレートリーダーで読み取った。死細胞と生細胞との比を使用して正規化し、G e n e d a t a S c r e e n e r (スイス、バーゼル) ソフトウェアを使用してデータをインポート、分析、及び適合させた。データは、対照、t e t なし (生存率 1 0 0 %) 、及び 5 0 n g / m L t e t 処理 (生存率 0 %) の割合を使用して正規化され、S m a r t F i t を使用して適合された。M u l t i T o x アッセイの試薬、方法、及び完全なプロトコルを以下に記載する。

40

50

【表 4】

表 4. Multi-Tox アッセイで使用される試薬

試薬	カタログ番号	ベンダー	
384 ウェル、透明、平底組織培養処理、ポリ-D リジンコーティング	356663	Corning (ニューヨーク州コーニング)	10
384 ウェル丸底ポリプロピレンプレート	3656	CoStar (ニューヨーク州コーニング)	
ユニバーサルプレートリッド	250002	Thermo Fisher (ウォルサム)	
Bravo 384 ウェル用の Axygen 30 μ L チップ	VT-384-31UL-R-S	Corning (ニューヨーク州コーニング)	
MultiTox-Fluor マルチプレックス細胞毒性アッセイ	G9202	Promega (ウィスコンシン州マディソン)	
225cm ² フラスコ、アングルネック、処理済み、通気キャップ	431082	Corning (ニューヨーク州コーニング)	20
ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (DPBS)、カルシウム、及びマグネシウムを含まない	14190-136	Thermo Fisher (ウォルサム)	
ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM)、高グルコース、グルタミンなし、ピルビン酸ナトリウムなし	11960-077	Thermo Fisher (ウォルサム)	
ウシ胎仔血清 (FBS)、テトラサイクリンを含まない、米国産	631368	タカラ (日本、草津)	
L-グルタミン、200mM	25030-081	Thermo Fisher (ウォルサム)	
ペニシリン-ストレプトマイシン、10,000 単位/mL	15140-122	Thermo Fisher (ウォルサム)	30
ブラストサイジン S HCl、10mg/mL	A11139-03	Thermo Fisher (ウォルサム)	
テトラサイクリン塩酸塩	T7660 -5G	Sigma (ミズーリ州、セントルイス)	
ピューロマイシン二塩酸塩、10mg/mL	A11138-03	Thermo Fisher (ウォルサム)	
トリプシン-EDTA	25300-054	Thermo Fisher (ウォルサム)	
			40

【表 5】

表 5. Multi-Tox アッセイで使用される装置

機器	モデル	供給業者	所在地
Bravo	16050-101	Agilent Technologies	カリフォルニア州、 サンタクララ
Multidrop Combi	N/A	Thermo Scientific	マサチューセッツ州、 ウォルサム
EnVision	N/A	PerkinElmer	マサチューセッツ州、 ウォルサム

10

【0152】

多毒性アッセイプロトコル

tet 誘導性発現系 (T-REx (商標)、Invitrogen、カリフォルニア州、カールスバッド)、ならびにアデノ随伴ウイルス部位 1 pAAVS1-Puro-APOL1 G0 又は pAAVS1-Puro-APOL1 G1 又は pAAVS1-Puro-APOL1 G2 クローンを含有するヒト胚性腎臓 (HEK293) 細胞株 G0 DC2.13、G1 DC3.25、及び G2 DC4.44 を、細胞増殖培地 (DMEM 溶液、10% Tet を含まない FBS、2mM L-グルタミン、100 単位/mL ペニシリン-ストレプトマイシン、5 µg/mL ブラストサイジン SHC1、1 µg/mL ピューロマイシンニ塩酸塩) 中、T-225 フラスコ中約 90% の培養密度で増殖させた。細胞を DPBS で洗浄し、次いでトリプシン処理してフラスコから解離させた。培地を使用してトリプシンをクエンチし、次いで細胞を 200 g でペレット化し、新鮮な細胞アッセイ培地 (DMEM 溶液、2% Tet を含まない FBS、2mM L-グルタミン、100 単位/mL ペニシリン-ストレプトマイシン) 中に再懸濁した。細胞を計数し、 1.17×10^6 細胞/mL に希釈した。20 µL の細胞 (23, 400/ウェル) を、Multidrop ディスペンサーを使用して 384 ウェルポリ-ド-リジンコーティングプレートの各ウェルに分注した。次いで、プレートを室温で一時間インキュベートした。

20

30

【0153】

テトラサイクリンは、APOL1 発現を誘導するために必要である。水中の 1 mg/mL の tet ストックを、細胞アッセイ培地中の 250 ng/mL (5x) に希釈した。60 µL の細胞アッセイ培地 (tet 対照なし) を、カラム 1 及び 24 に分注し、384-PP-丸底プレート中の 60 µL の 5X tet を、Multidrop ディスペンサーでカラム 2 ~ 23 に分注した。

【0154】

グローバル化合物アーカイブからのアッセイレディプレートを、テンプレート 384-APOL1 Cell-DR10n2-50 µM-v3 を使用して注文した。化合物を DM SO 中 200 nL で分注した。最終最高濃度は 10 µM で、MultiTox アッセイでは、10 点 3 倍希釈を二重に行った。

40

【0155】

20 µL を 5X tet プレートから ARP に移し、混合し、次いで 5 µL の 5X tet と化合物を細胞プレートに移し、Bravo を使用して混合した。細胞プレートを、加湿 37 °C の 5% CO₂ インキュベーターに 24 時間置いた。

【0156】

MultiTox-Fluor Multiplex Cytotoxicity Assay を、製造業者のプロトコルにしたがって行った。細胞を tet 及び化合物と 24 時間インキュベートした後、25 µL の 1x MultiTox 試薬を、Multidrop ディスペンサーを使用して各ウェルに添加し、プレートをプレート振盪器 (600 rpm

50

m) 上に 2 分間置き、次いで短時間遠心分離し、37℃のインキュベーターに 30 分間戻した。細胞生存率（励起：400 nm、発光：486 nm）及び細胞傷害性（励起：485 nm、発光：535 nm）を、EnVisionプレートリーダーを使用して読み取った。死細胞（細胞傷害性）と生細胞（生存率）の比が報告された。データをエクスポートし、Genedataで分析した。データは、対照、tettなし（生存率100%）、及び50 ng/mL tett処理（生存率0%）の割合を使用して正規化され、GenedataのSmart Fit設定を使用して適合された。

【0157】

化合物 1～26 の効力データ

式 I の化合物は、APOL1 活性の阻害剤として有用である。以下の表 6 は、上記の手順を使用して、化合物 1～26 の IC₅₀ を説明する。上記の手順を使用して、式 I の任意の化合物の効力を決定してもよい。以下の表 6 では、以下の意味が適用される。IP₅₀（すなわち、細胞増殖の IC₅₀）については、「+++」は ≤ 100 nM を意味し、「++」は 100 nM～500 nM を意味し、「+」は > 500～5000 nM を意味する。N.D. = 決定せず。

10

【表 6】

表 6. 化合物 1～26 の効力データ

化合物番号	IP ₅₀ (nM)
1	++
2	++
3	+
4	+++
5	++
6	+
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	++
12	++
13	+++
14	+
15	+++
16	++
17	+
18	+
19	+
20	++
21	+++
22	+
23	+++
24	++
25	+
26	+

20

30

40

【0158】

50

他の実施形態

本開示は、開示される主題の非限定的で例示的な実施形態を提供するにすぎない。当業者は、本開示及び特許請求の範囲から、様々な変更、修正、及び変形が、以下の特許請求で定義される本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく行われ得ることを容易に認識するであろう。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10275-0215-00304	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2023/012579	International filing date (day/month/year) 8 February 2023 (08-02-2023)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 8 February 2022 (08-02-2022)
Applicant VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED		

10

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

20

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:
2-METHYL-4-PHENYLPYPERIDIN-4-OL DERIVATIVES AS INHIBITORS OF APOL1 AND METHODS OF USING SAME

30

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

40

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/012579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/52 C07D401/06 C07D401/14 C07D405/14 C07D409/14
C07D413/06 A61P13/12 A61P35/00 A61K31/445 A61K31/4545
A61K31/4523 A61K31/506 A61K31/501

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NITTA A ET AL: " (3R)-3-Amino-4- (2,4,5-trifluorophenyl)-N- {4-[6-(2-methoxyethoxy)benzothiazol-2-yl]t etrahydropyran-4-yl}butanamide as a potent dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 18, no. 20, 15 October 2008 (2008-10-15), pages 5435-5438, XP025562079, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.09.042 [retrieved on 2008-09-12] compounds 4b, 4d ----- -/--	1, 2, 7, 9-11, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2023

Date of mailing of the international search report

25/04/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moriggi, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/012579

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN WIJNGAARDEN INEKE ET AL: "2-Phenylpyrroles as conformationally restricted benzamide analogs. A new class of potential antipsychotics. 1", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 30, no. 11, 1 November 1987 (1987-11-01), pages 2099-2104, XP093039139, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm00394a028 compound 11 -----	1, 7, 8
X	CN 106 749 330 A (CHANGCHUN HAIPURUNSI TECH CO LTD) 31 May 2017 (2017-05-31) the final compound of paragraph [0042] -----	1
X	WO 2005/115983 A1 (KALYPSYS INC [US]; ZHAO CUNXIANG [US] ET AL.) 8 December 2005 (2005-12-08) page 53; compound XC -----	1, 7, 8
X	FR 2 315 272 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 21 January 1977 (1977-01-21) claim 1; example 20 -----	1, 2, 7, 9, 10
X	EP 2 905 278 A1 (CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA [BR]) 12 August 2015 (2015-08-12) claims 5, 11 -----	1, 2, 7, 8, 15
X	US 2008/249128 A1 (OBERBOERSCH STEFAN [DE] ET AL) 9 October 2008 (2008-10-09) paragraph [0484] -----	1, 9-11, 13
X	CAMPBELL KENNETH N. ET AL: "STUDIES ON [gamma]-PYRONES. II. SYNTHESIS OF 4-PIPERIDINOLS FROM PYRONES 1", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 15, no. 2, 1 March 1950 (1950-03-01), pages 337-342, XP093022184, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo01148a016 1,2,6-trimethyl-4-phenyl-piperidin-4-ol; page 340 -----	1, 7
X	CASY A. F. ET AL: "Diastereoisomeric esters of 1,2-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol and related compounds", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1 January 1972 (1972-01-01), page 726, XP093039167, Cambridge, UK ISSN: 0300-922X, DOI: 10.1039/p19720000726 compounds 9, 10 -----	1, 3-7
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/012579

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/216665 A1 (ANIMA BIOTECH INC [US]) 28 October 2021 (2021-10-28) page 61; claims 9, 46; compound 267 -----	1, 9, 10, 15
X	HARRIMAN G C B ET AL: "Synthesis of 4-substituted 4-arylpiperidines", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 41, no. 46, 11 November 2000 (2000-11-11), pages 8853-8856, XP004236147, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)01610-5 page 8854; compound 9 -----	1, 2, 7-11, 13
X	EP 0 934 941 A1 (EISAI CO LTD [JP]) 11 August 1999 (1999-08-11) page 402 - page 403; example 296 -----	1, 2, 7, 9-11, 13
X	WO 2020/186220 A1 (IMMUNOPHAGE BIOMEDICAL CO LTD [CN]; FONG KIN CHIU [US] ET AL.) 17 September 2020 (2020-09-17) page 187; claims 1, 15, 16, 19, 20; compound 211 -----	1-35
X	WO 2021/252849 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 16 December 2021 (2021-12-16) claims 1, 21, 26, 27 -----	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/012579

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 106749330	A	31-05-2017	NONE
WO 2005115983	A1	08-12-2005	AR 048523 A1 03-05-2006
		AU 2005247855 A1 08-12-2005	
		BR PI0508791 A 04-09-2007	
		CA 2564638 A1 08-12-2005	
		EP 1735280 A1 27-12-2006	
		JP 2007532563 A 15-11-2007	
		KR 20060133095 A 22-12-2006	
		TW 200607491 A 01-03-2006	
		US 2005234046 A1 20-10-2005	
		WO 2005115983 A1 08-12-2005	
FR 2315272	A1	21-01-1977	AT 350569 B 11-06-1979
		AU 502667 B2 02-08-1979	
		BE 843241 A 22-12-1976	
		DE 2627616 A1 13-01-1977	
		FR 2315272 A1 21-01-1977	
		GB 1544647 A 25-04-1979	
		JP S523073 A 11-01-1977	
		NL 7606856 A 27-12-1976	
		US 4039676 A 02-08-1977	
		US 4104396 A 01-08-1978	
		US 4140781 A 20-02-1979	
EP 2905278	A1	12-08-2015	BR 102012024778 A2 19-08-2014
		BR 112015006063 A2 04-07-2017	
		EP 2905278 A1 12-08-2015	
		US 2015266864 A1 24-09-2015	
		WO 2014047707 A1 03-04-2014	
US 2008249128	A1	09-10-2008	CA 2666406 A1 24-04-2008
		EP 2086935 A1 12-08-2009	
		JP 5406722 B2 05-02-2014	
		JP 2010506868 A 04-03-2010	
		US 2008249128 A1 09-10-2008	
		WO 2008046573 A1 24-04-2008	
WO 2021216665	A1	28-10-2021	AU 2021259580 A1 24-11-2022
		CA 3171950 A1 28-10-2021	
		CN 115427404 A 02-12-2022	
		EP 4139291 A1 01-03-2023	
		IL 296423 A 01-11-2022	
		WO 2021216665 A1 28-10-2021	
EP 0934941	A1	11-08-1999	AU 3784997 A 06-03-1998
		CA 2262569 A1 19-02-1998	
		EP 0934941 A1 11-08-1999	
		JP 4028894 B2 26-12-2007	
		US 6518423 B1 11-02-2003	
		US 2004092737 A1 13-05-2004	
		WO 9806720 A1 19-02-1998	
		ZA 977103 B 08-02-1999	
WO 2020186220	A1	17-09-2020	US 2022144838 A1 12-05-2022
		WO 2020186220 A1 17-09-2020	
		ZA 202106766 B 27-07-2022	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/012579

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021252849 A1	16-12-2021	AU 2021286666 A1	19-01-2023
		CA 3185144 A1	16-12-2021
		CN 115867532 A	28-03-2023
		EP 4165023 A1	19-04-2023
		US 2023014907 A1	19-01-2023
		WO 2021252849 A1	16-12-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	413/06 (2006.01)	C 0 7 D	413/06	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
C 0 7 D	211/44 (2006.01)	C 0 7 D	211/44	
A 6 1 K	31/451 (2006.01)	A 6 1 K	31/451	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV, SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 センター, ティモシー ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 デーキン, レスリー エー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ドルギフ, エレナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 オルセン, ジェシカ エイチ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 シミズ, アキラ ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ストーン, スティーブン ディー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC39 BC41 BC42 BC69 GA02

GA04 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA81 ZB26 ZC41