

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-515062

(P2024-515062A)

(43)公表日 令和6年4月4日(2024.4.4)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 235/82 (2006.01)	C 0 7 C 235/82	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	4 C 0 6 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全106頁) 最終頁に続く		

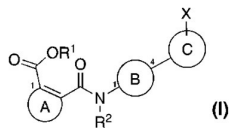
(21)出願番号	特願2023-561906(P2023-561906)	(71)出願人	520078237 イミュニク アクチェンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国, 8 2 1 6 6 , グレー フェルフィング, ロッホハマー シュラゲ 2 1
(86)(22)出願日	令和4年4月8日(2022.4.8)	(74)代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85)翻訳文提出日	令和5年12月5日(2023.12.5)	(74)代理人	100123582 弁理士 三橋 真二
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/059527	(74)代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(87)国際公開番号	WO2022/214691	(74)代理人	100141977 弁理士 中島 勝
(87)国際公開日	令和4年10月13日(2022.10.13)	(74)代理人	100138210 弁理士 池田 達則
(31)優先権主張番号	21167690.3		
(32)優先日	令和3年4月9日(2021.4.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(31)優先権主張番号	21181134.4		
(32)優先日	令和3年6月23日(2021.6.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 重水素化D H O D H阻害剤

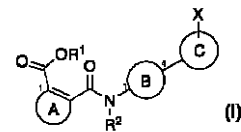
(57)【要約】

本発明は、式(I)の新規な重水素化化合物及び医薬品としてのそれらの使用に関する。

【化1】



【選択図】 図1

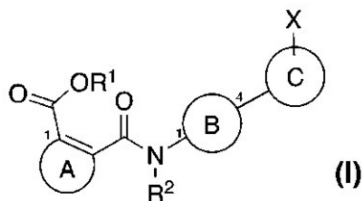


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) による化合物：

【化 1】



10

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩であって、式中

A は、5員ヘテロアリアル、シクロペンテニル、及びヘテロシクロペンテニルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

前記 A は、非置換であるか、又はハロゲン、CN、NO₂、オキソ、OH、C₁~4-アルキル、O-C₁~4-アルキル、フルオロ-C₁~4-アルキル、O-フルオロ-C₁~4-アルキル、CO₂H、及びSO₃Hからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

B は、5~10員シクロアルキル、N、O、及びSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~10員ヘテロシクロアルキル、6又は10員アリアル、並びにN、O、及びSから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を含有する5~10員ヘテロアリアルからなる群から選択され、

20

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、-NO₂オキソ、C₁~4-アルキル、C₀~6-アルキレン-OR²⁷、C₀~6-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-S(=O)_n(=NR²⁹)_mR²⁷、C₀~6-アルキレン-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yR²⁷、C₀~6-アルキレン-S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸、C₀~6-アルキレン-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸、C₀~6-アルキレン-CO₂R²⁷、C₀~6-アルキレン-O-COR²⁷、C₀~6-アルキレン-CONR²⁷R²⁸、C₀~6-アルキレン-NR²⁷-COR²⁷、C₀~6-アルキレン-NR²⁷-CONR²⁷R²⁸、C₀~6-アルキレン-O-CONR²⁷R²⁸、C₀~6-アルキレン-NR²⁷-CO₂R²⁷、C₀~6-アルキレン-NR²⁷R²⁸からなる群から独立して選択される1~4個の置換基で置換され、

30

アルキル、アルキレン、3~6員シクロアルキル、及び3~6員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

任意選択的に、アリアル又はヘテロアリアル部分における2つの隣接する置換基は、O、S、又はNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を任意選択的に含有する5~8員部分不飽和環を形成し、

40

この追加環は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル、及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され、

環B上の残基-NR²は、環Cに対して1,4-配向にあり、

環B又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

C は、5~10員シクロアルキル、N、O、及びSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~10員ヘテロシクロアルキル、6又は10員アリアル、並びにN、O、及びSから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を含有する5~10員ヘテ

50

ロアリアルからなる群から選択され、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、-NO₂オキソ、C₁~4-アルキル、C₀~6-アルキレン-OR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-S(=O)_n(=NR^{3 3})_mR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}S(=O)_x(=NR^{3 3})_yR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-S(=O)_x(=NR^{3 3})_yNR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}S(=O)_x(=NR^{3 3})_yNR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-CO₂R^{3 1}、C₀~6-アルキレン-O-COR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-CONR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}-COR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}-CONR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-O-CONR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}-CO₂R^{3 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}R^{3 2}からなる群から独立して選択される1~4個の置換基で置換され、

10

アルキル、アルキレン、3~6員シクロアルキル、及び3~6員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

任意選択的に、アリール又はヘテロアリール部分における2つの隣接する置換基は、O、S、又はNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を任意選択的に含有する5~8員部分不飽和環を形成し、

20

この追加環は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル、及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され、

環C又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

Xは、H、D、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁~6-アルキル、-O-C₁~6-アルキル、O-ハロ-C₁~6-アルキル、C₀~6-アルキレン-OR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-S(=O)_n(=NR^{4 3})_mR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}S(=O)_x(=NR^{4 3})_yR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-S(=O)_x(=NR^{4 3})_yNR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}S(=O)_x(=NR^{4 3})_yNR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-CO₂R^{4 1}、C₀~6-アルキレン-O-COR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-CONR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}-COR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}-CONR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-O-CONR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}-CO₂R^{4 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}R^{4 2}から選択され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、

30

アルキル、アルキレン、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル、及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

40

X又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

R¹は、H及びDから選択され、

R²は、H及びC₁~6アルキルから選択され、

アルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、3~6員シクロアルキル、ハロ-(3~6員シクロアルキル)、3~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O-C₁~4-アルキル、及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、

R²又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

50

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} は、H、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、3～6員シクロアルキル、又は3～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、 $C_{1\sim4}$ -アルキル、ハロ- $C_{1\sim4}$ -アルキル、3～6員シクロアルキル、ハロ-(3～6員シクロアルキル)、3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3～6員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- $C_{1\sim4}$ -アルキル、及び-O-ハロ- $C_{1\sim4}$ -アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、

R^{27} 及び/又は R^{28} 及び/又は R^{31} 及び/又は R^{32} 及び/又は R^{41} 及び/又は R^{42} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

10

又は R^{27} 及び R^{28} 、 R^{31} 及び R^{32} 、 R^{41} 、及び R^{42} はそれぞれ、それらが結合している窒素と一緒にあって、炭素原子を含有し、O、S、又はNから選択される1又は2個のヘテロ原子を任意選択的に含有する3～6員環を完成させ、

この環は、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、 $C_{1\sim4}$ -アルキル、ハロ- $C_{1\sim4}$ -アルキル、3～6員シクロアルキル、ハロ-(3～6員シクロアルキル)、3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3～6員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- $C_{1\sim4}$ -アルキル、及び-O-ハロ- $C_{1\sim4}$ -アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換され、

20

R^{27} 及び/又は R^{28} 及び/又は R^{31} 及び/又は R^{32} 及び/又は R^{41} 及び/又は R^{42} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

R^{29} 、 R^{33} 、 R^{43} は、H、-CN、-NO₂、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、-CO-O- $C_{1\sim6}$ -アルキル、3～6員シクロアルキル、又は3～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、 $C_{1\sim4}$ -アルキル、ハロ- $C_{1\sim4}$ -アルキル、3～6員シクロアルキル、ハロ-(3～6員シクロアルキル)、3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3～6員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- $C_{1\sim4}$ -アルキル、及び-O-ハロ- $C_{1\sim4}$ -アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、

30

R^{29} 及び/又は R^{33} 及び/又は R^{43} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

n、m、x、yは、0～2から独立して選択され、

ただし、同じ硫黄原子に結合している残基についての整数mとnの合計は、0～2から独立して選択され、

ただし、同じ硫黄原子に結合している残基についての整数x及びyの合計は、1又は2から独立して選択され、

40

ただし、A、B、C、 R^2 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、及び/又はX中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換され、

ただし、重水素として指定される各置換基における重水素取り込みのレベルは、少なくとも52.5%である、化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 はHであり、 R^2 はHである、請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項3】

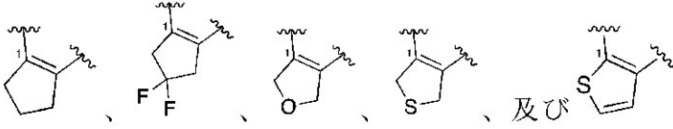
50

【化 2】



は、

【化 3】



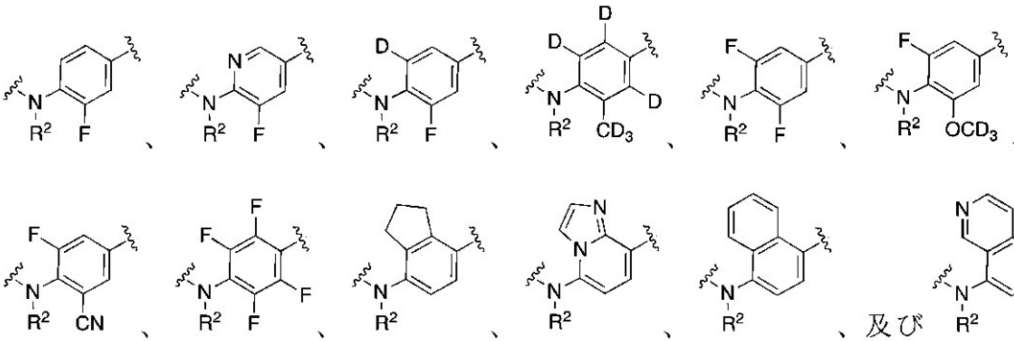
10

から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

- N R² B は、

【化 4】



20

から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

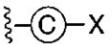
C は、フェニル、ピリジル、又はチアゾリルであり、

フェニル、ピリジル、又はチアゾリルは、非置換であるか、又は D 及び F からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換され、

X は、D、F、Cl、-CN、OH、C₁~4-アルキル、O-C₁~4-アルキル、フルオロ-C₁~4-アルキル、O-フルオロ-C₁~4-アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

【化 5】

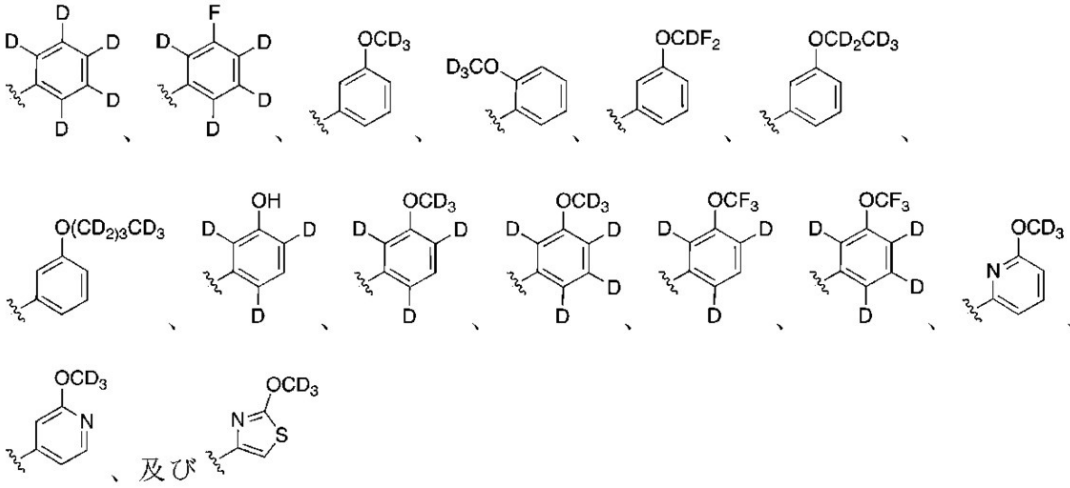


40

は、

50

【化 6】

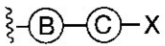


10

から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

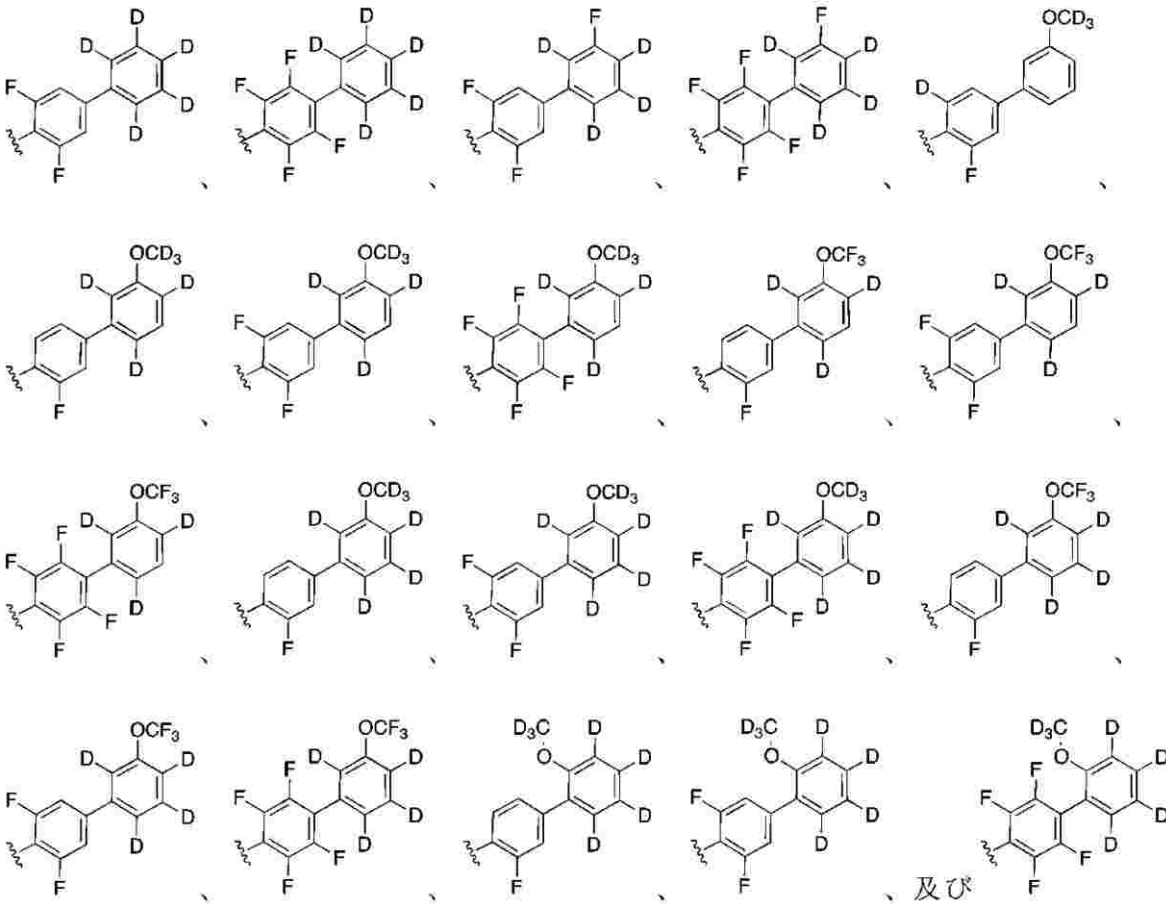
【化 7】



20

は、

【化 8】



30

40

から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

R¹ は H であり、R² は H であり、

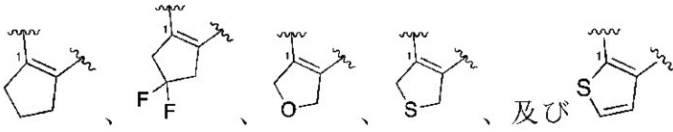
50

【化 9】



は、

【化 10】

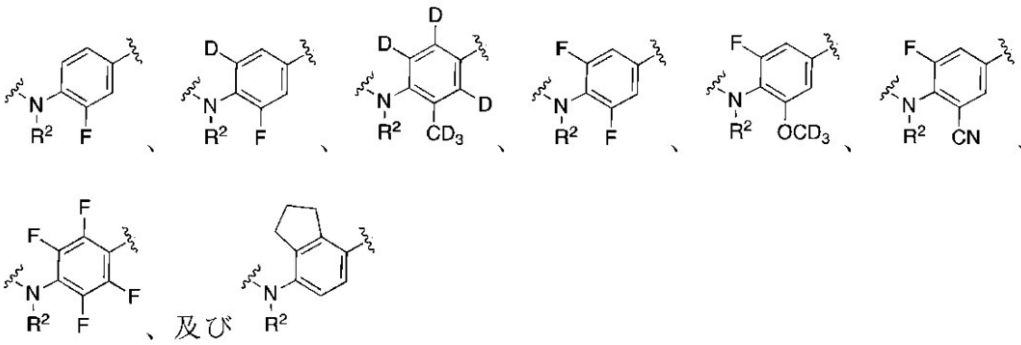


10

から選択され、

- N R² B は、

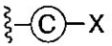
【化 11】



20

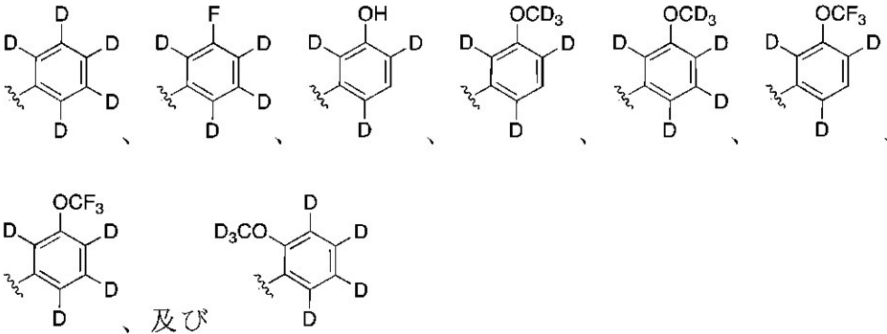
から選択され、

【化 12】



は、

【化 13】

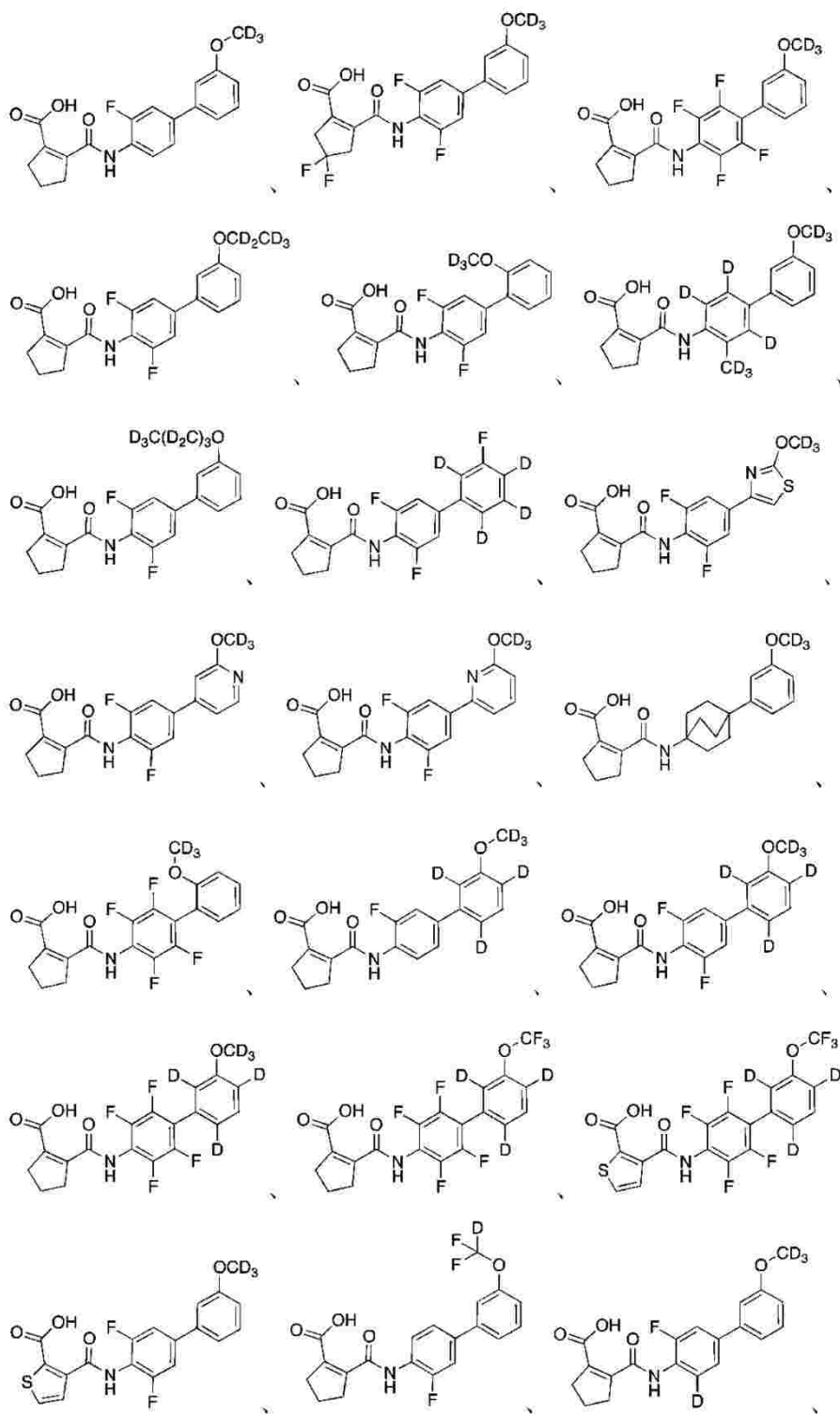


40

から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 9】

【化 1 4】



10

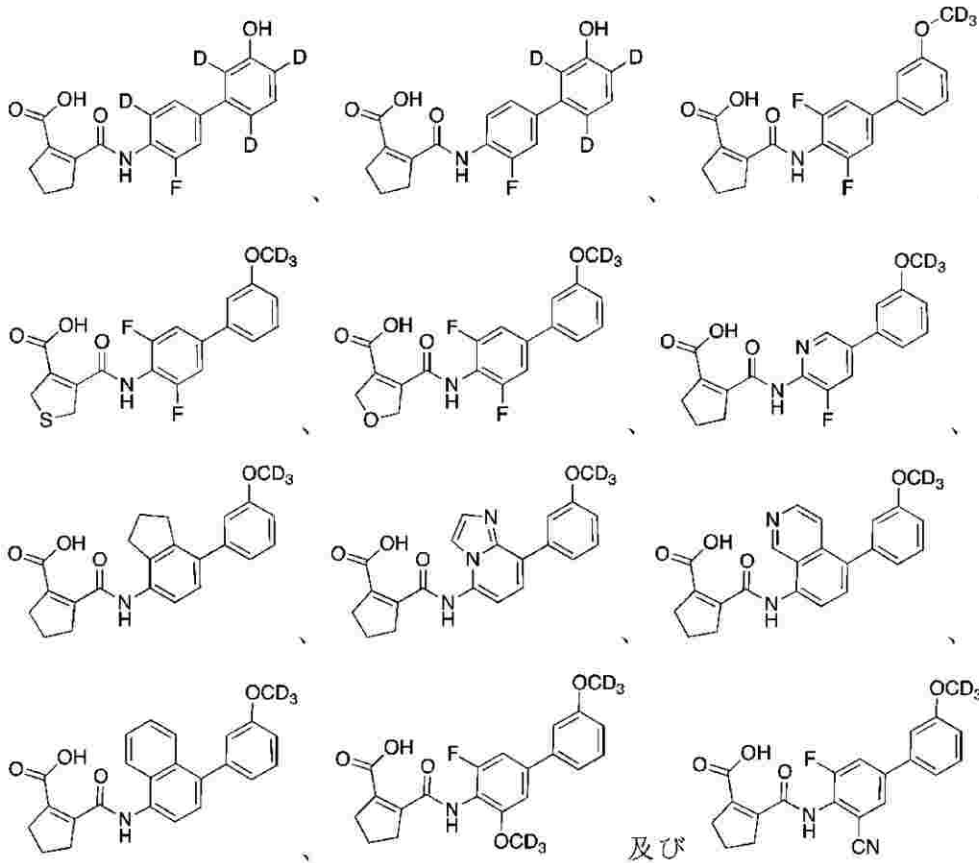
20

30

40

50

【化 15】



10

20

から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

DHODH 阻害剤による治療に適した疾患、障害、治療適応症、又は医学的状態の予防及び / 又は治療において使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 12】

前記疾患、障害、治療適応症、又は医学的状態は、リウマチ、急性免疫障害、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって引き起こされる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物における原虫感染によって引き起こされる疾患、ウイルス感染及びニューモシスティス・カリニによって引き起こされる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、移植、又は関節症を含む群から選択される、請求項 11 に記載の使用のための化合物。

【請求項 13】

前記疾患、障害、又は治療適応症は、移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、エリテマトーデス、炎症性大腸炎、癌、COVID-19、インフルエンザ、潰瘍性結腸炎、クローン病、原発性硬化性胆管炎、及び乾癬を含む群から選択される、請求項 12 に記載の使用のための化合物。

40

【請求項 14】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 15】

抗ウイルス剤、抗炎症剤、免疫抑制剤及び / 又は免疫調節剤、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、及びそれらの適切な混合物から選択される 1 つ

50

以上の追加の治療剤を更に含む、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

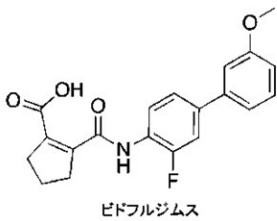
本開示は、新規な重水素化ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）阻害剤、それらを含む医薬製剤、それらの調製方法、及びDHODHの阻害が望ましい様々な疾患を治療するための、単独での又は1個以上の追加の薬剤と組み合わせた医薬品としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ビドフルジムスカルシウム（IMU-838）は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）を含むいくつかの慢性炎症性疾患の治療のために開発されている、選択的かつ強力な第2世代ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）経口免疫調節薬である。

【化1】



小分子選択的免疫調節薬であるビドフルジムスカルシウムの作用機序は、酵素DHODHを遮断することによる活性化免疫T細胞及びB細胞の細胞内代謝の阻害である。DHODH酵素の阻害は、代謝的に活性化されたリンパ球における代謝性ストレスを導く結果、炎症促進性サイトカインの減少をもたらす。続いて、活性化された免疫細胞のアポトーシスをもたらす。DHODH酵素活性の遮断は、代謝的に活性化された免疫細胞、悪性細胞及びウイルス感染細胞に対して選択的効果を有する。従って、DHODH阻害は、他の細胞における全般的な抗増殖効果を導かないものとなる。第2世代DHODH阻害剤としてのIMU-838は、好中球減少症、脱毛症、及び下痢のようなオフターゲット効果によって引き起こされる望ましくない副作用プロファイルから所望の免疫調節効果を分離するために開発されている。IMU-838などのDHODH阻害剤の更なる利点は、それらの直接的な抗ウイルス効果である。免疫抑制薬による長期治療中に、潜伏ウイルスの再活性化が観察されている。これは、致死的転帰を有し得る進行性多巣性白質脳症などの重篤な感染症をもたらす得る。

【0003】

PP-001は、現在臨床試験中のブドウ膜炎、糖尿病黄斑浮腫、及び網膜静脈閉塞症のような網膜疾患の治療のための同じ構造クラス内の別のDHODH阻害剤である。動物モデルでは、ドライアイ疾患及びウイルス性結膜炎を治療する高い有効性が既に実証されている。

【0004】

新規なDHODH阻害剤を開発する必要がある。特に、改善された薬物動態特性を有するDHODH阻害剤を開発する必要がある。共有C-H結合は、反応速度同位体効果のため、他の点では同一のC-D結合よりも弱い。C-H結合の切断は、薬物代謝の共通の特徴であり、類似のC-D結合の切断は、より困難であり得、従って、代謝速度を減少させる。小分子におけるHのDでの置換は、代謝における有意な減少をもたらす得、薬物の生物学的効果における有益な変化をもたらす。置換はまた、毒性代謝産物の形成を減少させることによって毒性を低下させる効果を有し得る（J. Med. Chem. 2019; 62: 5276）。重水素化類似体は、有益な作用機序を共有するが、重水素化されていない対応する対と比較して、代謝が遅く、患者間変動性が少ないと予想される。概して、差次的薬物動態プロファイルは、潜在的に改善された効力、より低い頻度の投薬、改善され

10

20

30

40

50

た忍容性、薬物代謝における低減された患者間変動性、及び低減された薬物間相互作用を可能にし得ると考えられている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

式(I)の非重水素化合物は、国際公開第2004/056746号、国際公開第2004/056747号、国際公開第2004/056797号、国際公開第2010/052027号、国際公開第2010/128050号、国際公開第2012/001148号、国際公開第2012/001151号、国際公開第2015/169944号、国際公開第2015/154820号、国際公開第2019/170848号、国際公開第2019/101888号、国際公開第2019/175396号、並びにBioorg. Med. Chem. Lett. 2004; 14: 55, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005; 15: 4854, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006; 16: 267及びJ. Med. Chem. 2006; 49: 1239に記載されている。式(I)の重水素化合物は、まだ記載されていない。

10

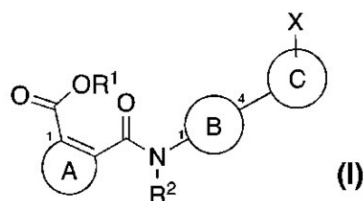
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、式(I)による化合物、

【化2】

20



又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩であって、式中

環A、環B、環C、X、R¹、及びR²は、請求項1に定義されている通りであり、ただし、A、B、C、R²、及びX中の少なくとも1個の水素は重水素で置換され、重水素として指定される各置換基における重水素取り込みのレベルは少なくとも52.5%である。

30

【0007】

本発明の化合物は、既知のDHODH阻害剤と比較して、同様の又はより良好なDHODH阻害活性を有する、化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩に関する。更に、本発明の化合物は、医薬品として使用される場合、水素の重水素への置換により、有利な安定性又は薬物動態プロファイルを示す。

【0008】

したがって、本発明は更に、式(I)による化合物と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む、医薬組成物に関する。

40

【0009】

本発明は更に、DHODHによって媒介される疾患の予防及び/又は治療において使用するための、式(I)による化合物に関する。

【0010】

したがって、本発明は、疾患、障害、治療適応症、又は医学的状態であって、リウマチ、急性免疫障害、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって引き起こされる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物における原虫感染によって引き起こされる疾患、ウイルス感染及びニューモシスティス・カリニによって引き起こされる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、移植、又は関節症を含む群から選択される、疾患、障害、治療適応症、又は医学的状態の予防及び/又は治療に関する。より詳細には、疾患、障害、又は治療適応症は、移植片対

50

宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、エリテマトーデス、炎症性大腸炎、癌、COVID-19、潰瘍性結腸炎、クローン病、原発性硬化性胆管炎、及び乾癬を含む群から選択される。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】実施例9をヌクレオシド類似体EIDD-1931(CAS:3258-02-4)と組み合わせた実験の代表的な結果を示す。データは、様々な用量でのSARS-CoV-2に対する相乗的抗ウイルス効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

ビドフルジムスとしても知られている化合物2 - ((3-フルオロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペンタ-1-エン-1-カルボン酸は、経口投与されるDHODH阻害剤である。ビドフルジムスのカルシウム塩は、IMU-838として知られている。IMU-838は、現在、rRMS、潰瘍性結腸炎、原発性硬化性胆管炎、及びCOVID-19の治療のための第2相臨床試験中である。

【0013】

PP-001としても知られている化合物3 - ((2,3,5,6-テトラフルオロ-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸は、局所投与されるDHODH阻害剤である。PP-001は、現在、角結膜炎及び非感染性ブドウ膜炎の治療のための臨床試験中である。

【0014】

ビドフルジムス、IMU-838、及びPP-001は、概して、いくつかの臨床試験において耐受性が良好であった。ビドフルジムス、IMU-838、及びPP-001の潜在的な有益な活性にもかかわらず、改善された薬物代謝及び薬物動態(DMPK)特性を有する、前述の疾患及び状態を治療するための新規な化合物が引き続き必要とされている。改善されたDMPK特性は、化合物の安全性プロファイル、有効性、及び忍容性におけるプラスの変化をもたらす可能性を有する。

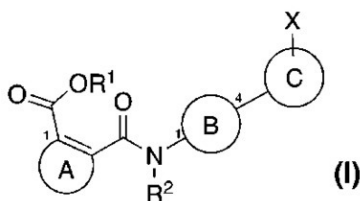
【0015】

ここで、本発明の特定の実施形態を詳細に参照し、その例を添付の構造及び式に示す。本発明は、列挙された実施形態と併せて説明されるが、それらは、本発明をそれらの実施形態に限定することを意図しないことが理解されるであろう。むしろ、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替形態、修正形態、及び均等物を包含することが意図される。本発明は、本明細書中に記載される方法及び材料に限定されず、本発明の実施において使用され得る、本明細書中に記載されるものと類似又は等価な任意の方法及び材料を含む。定義された用語、用語の用法、記載された技術などを含むがこれらに限定されない、組み込まれた参考文献、特許、又は類似の資料のうちの1つ以上が本出願と異なるか又は矛盾する場合、本出願が優先される。

【0016】

DHODH阻害剤の所望の特性は、式(I)によって表される構造パターンに従う化合物、

【化3】



又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩を用いて得ることができ、式中

10

20

30

40

50

Aは、5員ヘテロアリール、シクロペンテニル、及びヘテロシクロペンテニルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

当該Aは、非置換であるか、又はハロゲン、CN、NO₂、オキソ、OH、C₁₋₄-アルキル、O-C₁₋₄-アルキル、フルオロ-C₁₋₄-アルキル、O-フルオロ-C₁₋₄-アルキル、CO₂H、及びSO₃Hからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

Bは、5~10員シクロアルキル、N、O、及びSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~10員ヘテロシクロアルキル、6又は10員アリール、並びにN、O、及びSから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を含有する5~10員ヘテ

10

ロアリールからなる群から選択され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、-NO₂オキソ、C₁₋₄-アルキル、C₀₋₆-アルキレン-OR²⁷、C₀₋₆-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀₋₆-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀₋₆-アルキレン-S(=O)_n(=NR²⁹)_mR²⁷、C₀₋₆-アルキレン-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yR²⁷、C₀₋₆-アルキレン-S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸、C₀₋₆-アルキレン-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸、C₀₋₆-アルキレン-CO₂R²⁷、C₀₋₆-アルキレン-O-COR²⁷、C₀₋₆-アルキレン-CONR²⁷R²⁸、C₀₋₆-アルキレン-NR²⁷-COR²⁷、C₀₋₆-アルキレン-NR²⁷-CONR²⁷R²⁸、C₀₋₆-アルキレン-O-CONR²⁷R²⁸、C₀₋₆-アルキレン-NR²⁷-CO₂R²⁷、C₀₋₆-アルキレン-NR²⁷R²⁸からなる群から独立して選択される1~4個の置換基で置換され、

20

アルキル、アルキレン、3~6員シクロアルキル、及び3~6員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁₋₄-アルキル、ハロ-C₁₋₄-アルキル、-O-C₁₋₄-アルキル及び-O-ハロ-C₁₋₄-アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

任意選択的に、アリール又はヘテロアリール部分における2つの隣接する置換基は、O、S、又はNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を任意選択的に含有する5~8員部分不飽和環を形成し、

30

この追加環は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁₋₄-アルキル、ハロ-C₁₋₄-アルキル、-O-C₁₋₄-アルキル、及び-O-ハロ-C₁₋₄-アルキルから独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され、

環B上の残基-NR²は、環Cに対して1,4-配向にあり、

環B又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

Cは、5~10員シクロアルキル、N、O、及びSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~10員ヘテロシクロアルキル、6又は10員アリール、並びにN、O、及びSから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を含有する5~10員ヘテロアリールからなる群から選択され、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、-NO₂オキソ、C₁₋₄-アルキル、C₀₋₆-アルキレン-OR³¹、C₀₋₆-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀₋₆-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀₋₆-アルキレン-S(=O)_n(=NR³³)_mR³¹、C₀₋₆-アルキレン-NR³¹S(=O)_x(=NR³³)_yR³¹、C₀₋₆-アルキレン-S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³²、C₀₋₆-アルキレン-NR³¹S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³²、C₀₋₆-アルキレン-CO₂R³¹、C₀₋₆-アルキレン-O-COR³¹、C₀₋₆-アルキレン-CONR³¹R³²、C₀₋₆-アルキレン-NR³¹-COR³¹、C₀₋₆-アルキレン-NR³¹-CONR³¹R³²、C₀₋₆-アルキレン-O-CONR³¹R³²、C₀₋₆-アルキレン-NR³¹-CO₂R³¹、C₀₋₆-アルキレン-NR³¹R³²からなる群か

40

50

ら独立して選択される1~4個の置換基で置換され、

アルキル、アルキレン、3~6員シクロアルキル及び3~6員ヘテロシクロアルキルが、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、-O- C_{1-4} -アルキル及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

任意選択的に、アリール又はヘテロアリール部分における2つの隣接する置換基は、O、S、又はNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を任意選択的に含有する5~8員部分不飽和環を形成し、

ここで、この更なる環は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、-O- C_{1-4} -アルキル及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され、

環C又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

Xは、H、D、ハロゲン、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -アルキル、-O- C_{1-6} -アルキル、O-ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{0-6} -アルキレン-OR⁴¹、 C_{0-6} -アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、 C_{0-6} -アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、 C_{0-6} -アルキレン-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹、 C_{0-6} -アルキレン-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹、 C_{0-6} -アルキレン-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -アルキレン-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -アルキレン-CO₂R⁴¹、 C_{0-6} -アルキレン-O-COR⁴¹、 C_{0-6} -アルキレン-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -アルキレン-NR⁴¹-COR⁴¹、 C_{0-6} -アルキレン-NR⁴¹-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -アルキレン-O-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -アルキレン-NR⁴¹-CO₂R⁴¹、 C_{0-6} -アルキレン-NR⁴¹R⁴²から選択され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、

アルキル、アルキレン、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、-O- C_{1-4} -アルキル、及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

X又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

R¹は、H及びDから選択され、

R²は、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

アルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、3~6員シクロアルキル、ハロ-(3~6員シクロアルキル)、3~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- C_{1-4} -アルキル、及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、

R²又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

R²⁷、R²⁸、R³¹、R³²、R⁴¹、R⁴²は、H、 C_{1-6} -アルキル、3~6員シクロアルキル、又は3~6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、3~6員シクロアルキル、ハロ-(3~6員シクロアルキル)、3~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- C_{1-4} -アルキル、及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、

R²⁷及び/又はR²⁸及び/又はR³¹及び/又はR³²及び/又はR⁴¹及び/又はR⁴²又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

10

20

30

40

50

又は R^{27} 及び R^{28} 、 R^{31} 及び R^{32} 、 R^{41} 、及び R^{42} はそれぞれ、それらが結合している窒素と一緒にあって、炭素原子を含有し、O、S、又はNから選択される1又は2個のヘテロ原子を任意選択的に含有する3～6員環を完成させ、

この環は、非置換であるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、3～6員シクロアルキル、ハロ-(3～6員シクロアルキル)、3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3～6員ヘテロシクロアルキル)、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル、及び $-O$ -ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換され、

R^{27} 及び / 又は R^{28} 及び / 又は R^{31} 及び / 又は R^{32} 及び / 又は R^{41} 及び / 又は R^{42} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

10

R^{29} 、 R^{33} 、 R^{43} は、H、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} -アルキル、 $-CO-O-C_{1-6}$ -アルキル、3～6員シクロアルキル、又は3～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、3～6員シクロアルキル、ハロ-(3～6員シクロアルキル)、3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3～6員ヘテロシクロアルキル)、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル、及び $-O$ -ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、

20

R^{29} 及び / 又は R^{33} 及び / 又は R^{43} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

n 、 m 、 x 、 y は、0～2から独立して選択され、

ただし、同じ硫黄原子に結合している残基についての整数 m と n の合計は、0～2から独立して選択され、

ただし、同じ硫黄原子に結合している残基についての整数 x 及び y の合計は、1又は2から独立して選択され、

ただし、 A 、 B 、 C 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、及び / 又は X 中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換され、

30

ただし、重水素として指定される各置換基における重水素取り込みのレベルは、少なくとも52.5%である。

【0017】

より具体的な実施形態では、化合物は、式(I)、その溶媒和物又は薬学的に許容される塩によって表され、式中

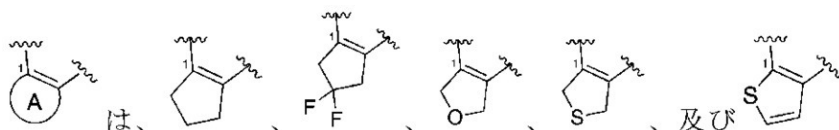
R^1 はHであり、 R^2 はHである。

【0018】

上記又は下記の実施形態のいずれかと組み合わせたより具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表され、式中

【化4】

40



から選択される。

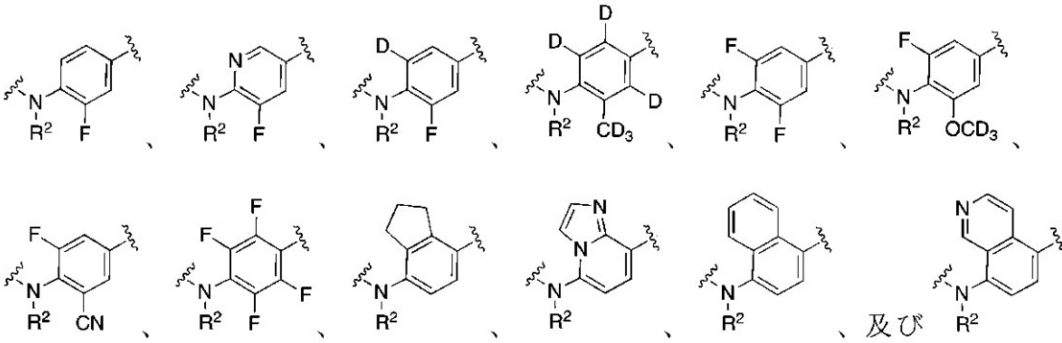
【0019】

上記又は下記の実施形態のいずれかと組み合わせた類似の具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表され、式中

$-NR^2B$ は、

50

【化5】



10

から選択される。

【0020】

上記又は下記の実施形態のいずれかと組み合わせた類似の具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表され、式中

Cは、フェニル、ピリジル、又はチアゾリルであり、

フェニル、ピリジル、又はチアゾリルは、非置換であるか、又はD及びFからなる群から独立して選択される1~4個の置換基で置換され、

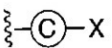
Xは、D、F、Cl、-CN、OH、C₁~4-アルキル、O-C₁~4-アルキル、フルオロ-C₁~4-アルキル、O-フルオロ-C₁~4-アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する。

20

【0021】

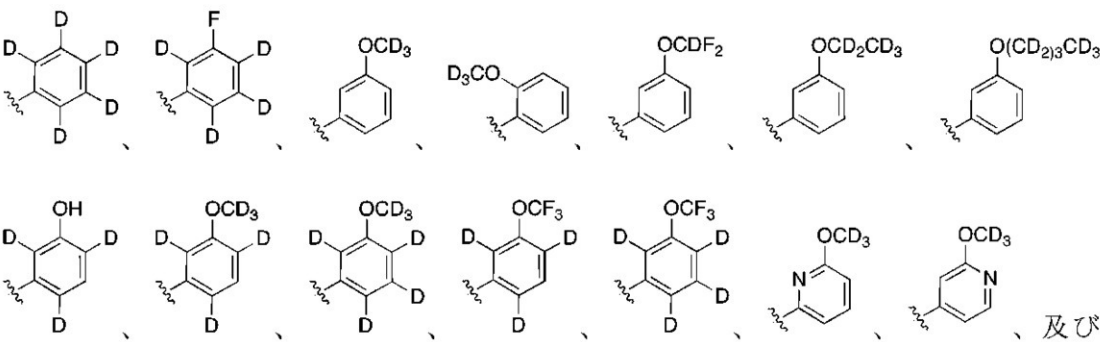
上記又は下記の実施形態のいずれかと組み合わせたより具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表され、式中

【化6】

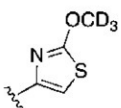


は、

【化7】



30



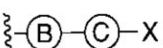
40

から選択される。

【0022】

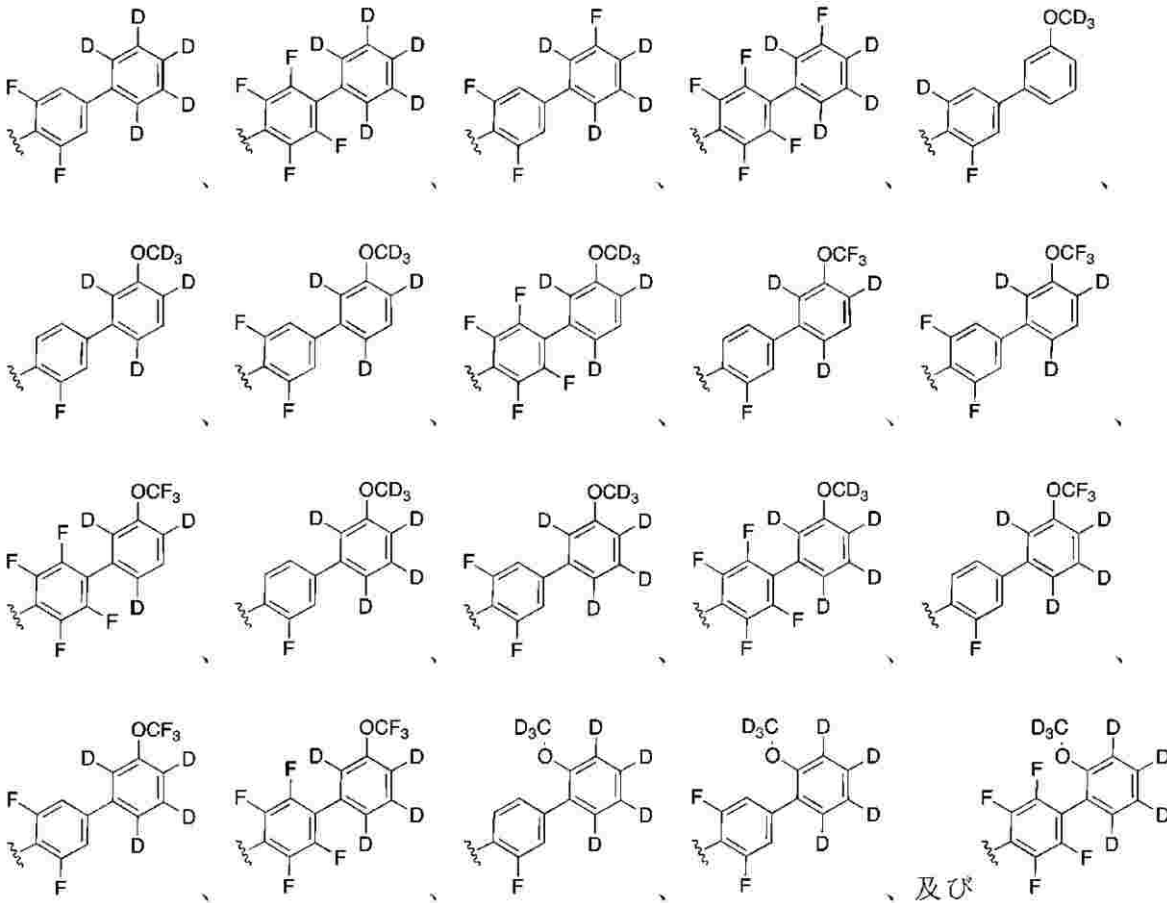
上記又は下記の実施形態のいずれかと組み合わせたより具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表され、式中

【化8】



50

は、
【化 9】



10

20

から選択される。

【0023】

上記又は下記の実施形態のいずれかと組み合わせたより具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表され、式中

30

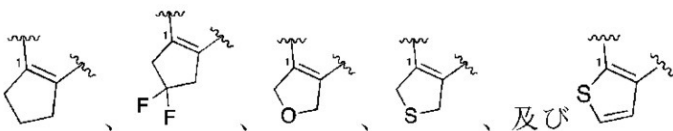
R¹はHであり、R²はHであり、

【化10】



は、

【化11】



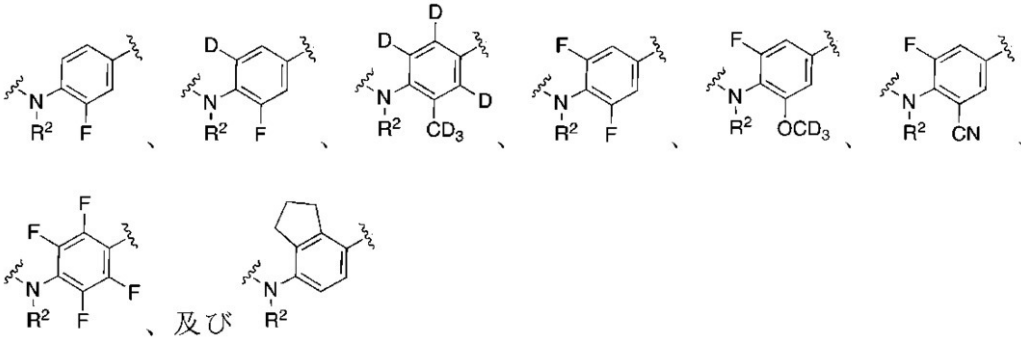
40

から選択され、

- NR²Bは、

50

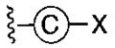
【化 1 2】



10

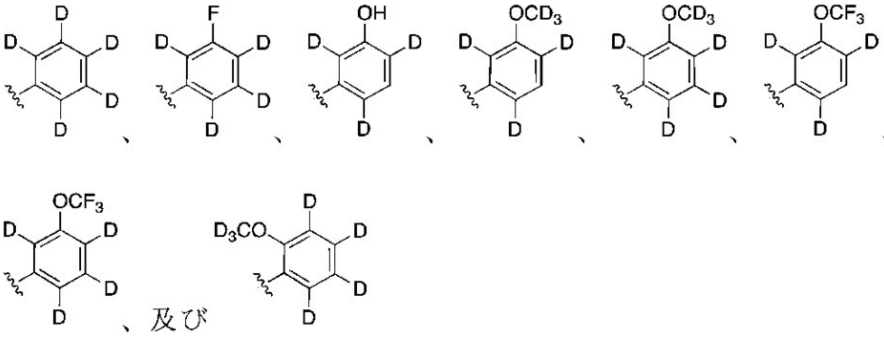
から選択され、

【化 1 3】



は、

【化 1 4】



20

から選択される。

【0024】

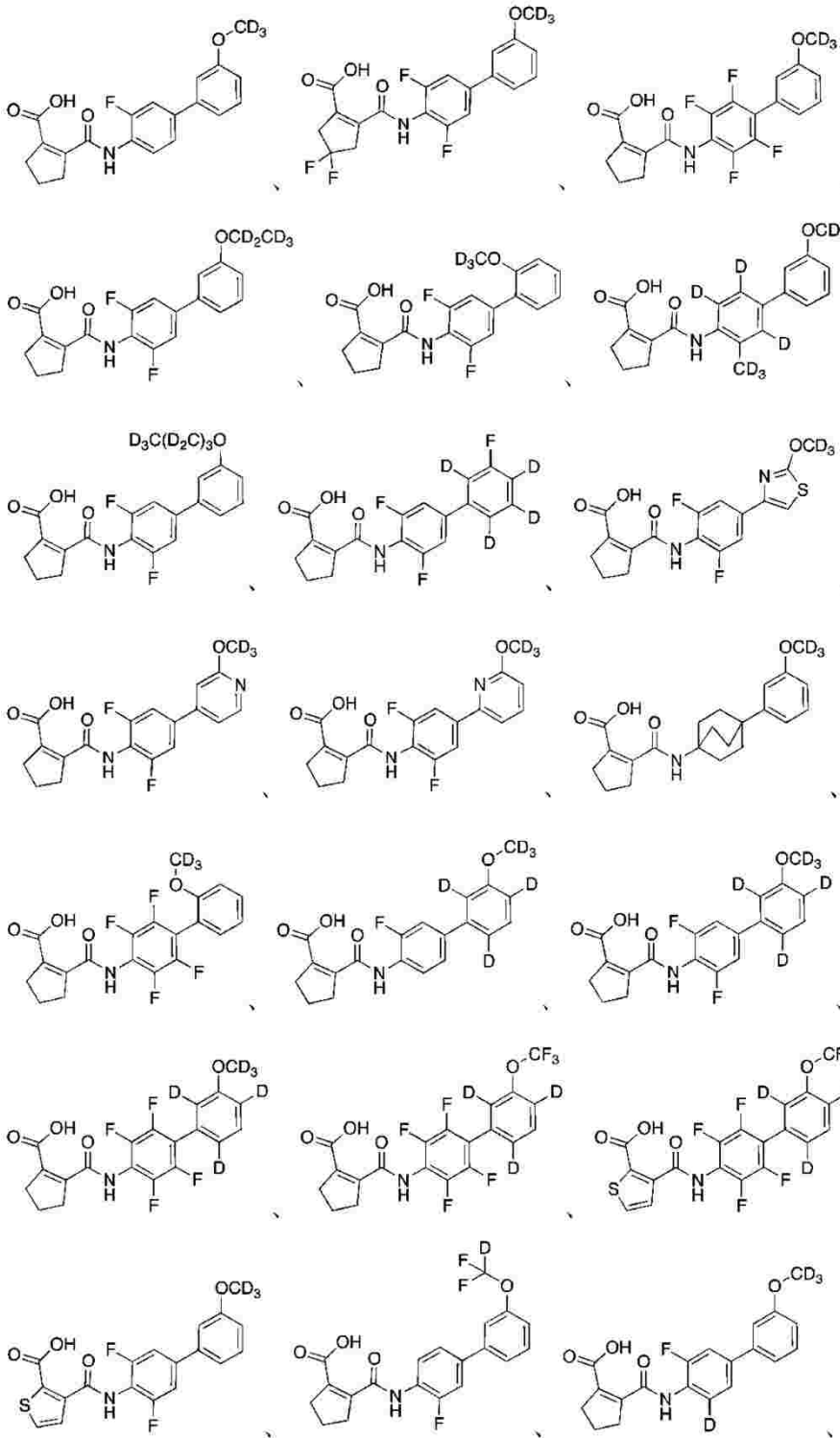
最も具体的な実施形態では、化合物は、以下から選択される。

30

40

50

【化 15】



10

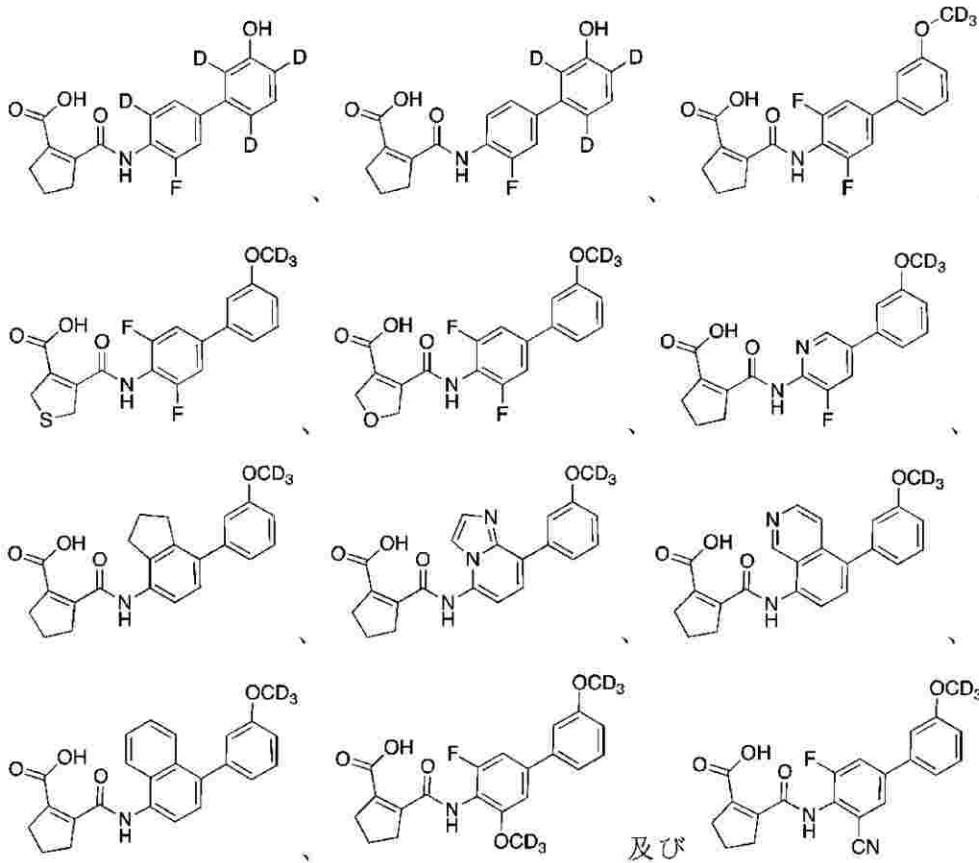
20

30

40

50

【化 1 6】



10

20

又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【0025】

本開示はまた、医薬品として使用するための、本開示の化合物を提供する。

【0026】

また、DHODH阻害剤による治療に適した疾患、障害、治療適応症、又は医学的状態の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の化合物が提供される。

30

【0027】

また、リウマチ、急性免疫障害、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって引き起こされる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物における原虫侵襲によって引き起こされる疾患、ウイルス感染及びニューモシステイス・カリニによって引き起こされる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、移植、又は関節症から選択されるDHODH媒介疾患の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の化合物が提供される。

【0028】

より詳細には、本発明は、疾患、障害、又は治療適応症が、移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ性関節炎、多発性硬化、筋萎縮性側索硬化症、エリテマトーデス、炎症性大腸炎、癌、COVID-19、インフルエンザ、潰瘍性結腸炎、クローン病、原発性硬化性胆管炎、及び乾癬を含む群から選択される、使用のための本発明の化合物に関する。

40

【0029】

本発明の化合物と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む、医薬組成物も提供される。

【0030】

本発明の化合物と薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含み、更に、抗ウイルス剤、抗炎症剤、免疫抑制剤及び/又は免疫調節剤、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、及びそれらの適切な混合物から選択される1つ以上の追加の治療

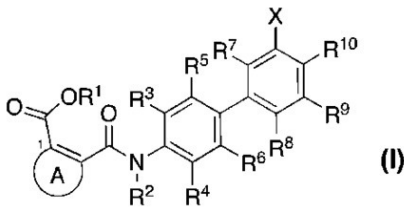
50

剤を含む、医薬組成物も提供される。

【0031】

更に、DHODH阻害剤の所望の特性は、式(I)によって表される構造パターンに従う化合物、

【化17】



10

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩を用いて得ることができ、式中

R^1 及び R^2 は、H又はDから独立して選択され、

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、H、D、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ -アルキル、O- $C_1 \sim 4$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、及びO-フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキルから独立して選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H、D、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ -アルキル、O- $C_1 \sim 4$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、及びO-フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキルから独立して選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

20

Xは、H、D、OH、OD、 $S(=O)_y R^{11}$ 、及びOR¹¹から選択され、

R^{11} は、 $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $C_3 \sim 4$ -シクロアルキル、及びフルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

yは、0~2であり、

【化18】



30

は、5員ヘテロアリアル、シクロペンテニル、及びヘテロシクロペンテニルから選択され、

重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

当該Aは、非置換であるか、又はハロゲン、CN、NO₂、オキソ、OH、 $C_1 \sim 4$ -アルキル、O- $C_1 \sim 4$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル及びO-フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、CO₂H及びSO₃Hからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

40

ただし、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、及び/又はA中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている。

【0032】

特定の実施形態では、化合物は、式(I)によって表されるか、又はそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物である。

R^1 及び R^2 は、H又はDから独立して選択され、

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、D、F、及びClから独立して選択され、

R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、H、D、及びFから独立して選択され、

Xは、H、D、OH、OD、及びOR¹¹から選択され、

50

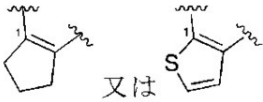
R^{11} は、 C_{1-4} -アルキル及びフルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

【化19】



は、

【化20】



10

から選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、
ただし、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び/又はA中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている。

【0033】

具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表されるか、又はそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物であり、式中

R^3 は、Fであり、

20

R^4 、 R^5 、及び R^6 は、H、D、及びFから独立して選択され、

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H及びDから独立して選択され、

X は、OH、OD、及びOR¹¹から選択され、

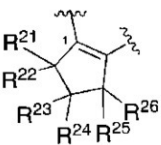
R^{11} は、 CH_3 、 CD_3 、 CHF_2 、 CDF_2 、及び CF_3 から選択され、

【化21】



は、

【化22】



30

であり、

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、H及びDから独立して選択され、

ただし、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び/又は R^{26} 中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている。

40

【0034】

より具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表されるか、又はそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物であり、式中

R^4 、 R^5 、及び R^6 は、H及びDから独立して選択され、

X は、OR¹¹であり、

R^{11} は、 CH_3 及び CD_3 から選択され、

ただし、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び/又は R^{26} 中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されて

50

いる。

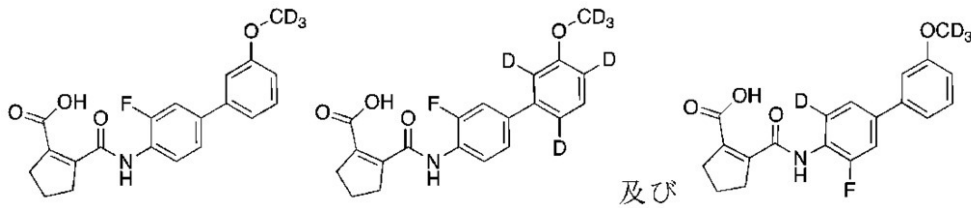
【0035】

上記又は下記の実施形態のいずれかと組み合わせたより具体的な実施形態では、 R^{11} は、 CD_3 である。

【0036】

より具体的な実施形態では、化合物は、以下から選択される。

【化23】



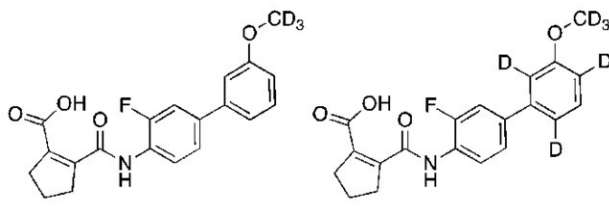
10

又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【0037】

最も具体的な実施形態では、化合物は、以下から選択される。

【化24】



20

又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【0038】

同様の具体的な実施形態では、化合物は、式(I)によって表されるか、又はそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物であり、式中

R^1 及び R^2 は、H又はDから独立して選択され、

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、H、D、F、及びClから独立して選択され、

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H、D、及びFから独立して選択され、

Xは、 OR^{11} であり、

R^{11} は、 C_{1-4} -アルキル及びフルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

30

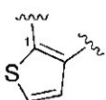
【化25】



40

は

【化26】



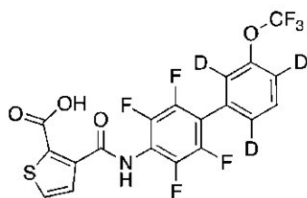
であり、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

ただし、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び/又はA中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている。

【0039】

50

同様の最も具体的な実施形態では、化合物は、
【化 27】



又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩である。

【0040】

本開示はまた、医薬品として使用するための、本開示の化合物を提供する。

10

【0041】

また、DHODH阻害剤による治療に適した疾患、障害、治療適応症、又は医学的状态の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の化合物が提供される。

【0042】

また、リウマチ、急性免疫障害、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって引き起こされる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物における原虫侵襲によって引き起こされる疾患、ウイルス感染及びニューモシスティス・カリニによって引き起こされる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、移植、又は関節症から選択されるDHODH媒介疾患の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の化合物が提供される。

20

【0043】

より詳細には、本発明は、疾患、障害又は治療適応症が、移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ性関節炎、多発性硬化、筋萎縮性側索硬化症、エリテマトーデス、炎症性大腸炎、癌、COVID-19、潰瘍性結腸炎、クローン病、原発性硬化性胆管炎及び乾癬を含む群から選択される、使用のための本発明の化合物に関する。

【0044】

本発明の化合物と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む、医薬組成物も提供される。

【0045】

本発明の化合物と薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含み、更に、抗炎症剤、免疫抑制剤及び/又は免疫調節剤、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、及びそれらの適切な混合物から選択される1つ以上の追加の治療剤を含む、医薬組成物も提供される。

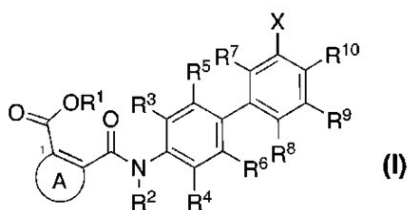
30

【0046】

特定の実施形態では、本発明は、以下の項目に記載の式(I)の化合物に関する。

1. 式(I)による化合物:

【化 28】



40

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩であって、式中

R¹及びR²は、H又はDから独立して選択され、

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、H、D、ハロゲン、CN、C₁~4-アルキル、O-C₁~4-アルキル、フルオロ-C₁~4-アルキル、及びO-フルオロ-C₁~4-アルキルから独立して選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキ

50

ル中に有し、

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H、D、ハロゲン、CN、 C_{1-4} -アルキル、O- C_{1-4} -アルキル、フルオロ- C_{1-4} -アルキル、及びO-フルオロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

Xは、H、D、OH、OD、 $S(=O)_y R^{11}$ 、及びOR¹¹から選択され、

R^{11} は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-4} -シクロアルキル、及びフルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

yは、0~2であり、

10

【化29】



は、5員ヘテロアリアル、シクロペンテニル、及びヘテロシクロペンテニルから選択され、

重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

当該Aは、非置換であるか、又はハロゲン、CN、NO₂、オキソ、OH、 C_{1-4} -アルキル、O- C_{1-4} -アルキル、フルオロ- C_{1-4} -アルキル及びO-フルオロ- C_{1-4} -アルキル、CO₂H及びSO₃Hからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

20

ただし、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、及び/又はA中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている、化合物。

【0047】

2.

R^1 及び R^2 は、H又はDから独立して選択され、

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、H、D、F、及びClから独立して選択され、

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H、D、及びFから独立して選択され、

30

Xは、H、D、OH、OD及びOR¹¹から選択され、

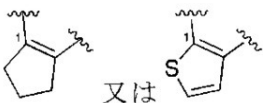
R^{11} は、 C_{1-4} -アルキル及びフルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

【化30】



は、

【化31】



又は

40

から選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

ただし、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び/又はA中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている、式(I)を有する項目1に記載の化合物、又はそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物。

【0048】

3.

50

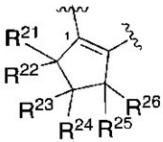
R³ は、F であり、
 R⁴、R⁵、及び R⁶ は、H、D、及び F から独立して選択され、
 R⁷、R⁸、R⁹、及び R¹⁰ は、H 及び D から独立して選択され、
 X は、OH、OD 及び OR¹¹ から選択され、
 R¹¹ は、CH₃、CD₃、CHF₂、CDF₂、及び CF₃ から選択され、

【化32】



は、

【化33】



であり、

R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、及び R²⁶ は、H 及び D から独立して選択され、

ただし、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、及び / 又は R²⁶ 中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている、式(I)を有する項目2に記載の化合物、又はそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物。

【0049】

4.

R⁴、R⁵、及び R⁶ は、H 及び D から独立して選択され、

X は、OR¹¹ であり、

R¹¹ は、CH₃ 及び CD₃ から選択され、

ただし、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、及び / 又は R²⁶ 中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている、式(I)を有する項目3に記載の化合物、又はそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物。

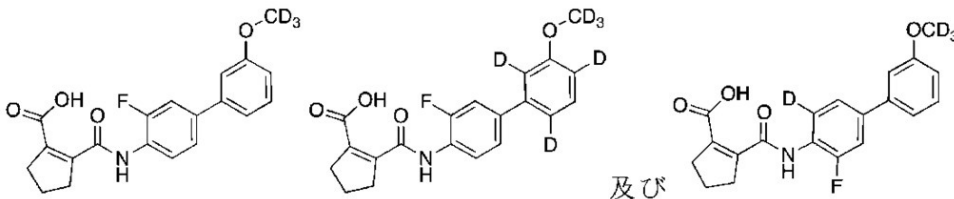
【0050】

5. R¹¹ は、CD₃ である、項目1～4に記載の化合物。

【0051】

6.

【化34】



から選択される、先行する項目のいずれか1つに記載の化合物、又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【0052】

7.

R¹ 及び R² は、H 又は D から独立して選択され、

R³、R⁴、R⁵、及び R⁶ は、H、D、F、及び Cl から独立して選択され、

10

20

30

40

50

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H、D、及びFから独立して選択され、

Xは、OR¹¹であり、

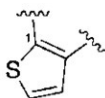
R¹¹は、C₁~4-アルキル及びフルオロ-C₁~4-アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

【化35】



は

【化36】



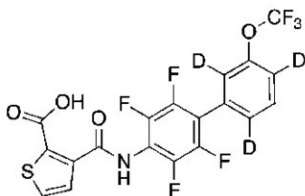
であり、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

ただし、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び/又はA中の少なくとも1個の水素は、重水素で置換されている、式(I)を有する項目1又は2に記載の化合物又はそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物。

【0053】

8. 先行する項目のいずれか1つに記載の化合物、

【化37】



又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【0054】

9. 医薬品として使用するための、先行する項目のいずれか1つに記載の化合物。

【0055】

10. DHODH阻害剤による治療に適した疾患、障害、治療適応症、又は医学的状態の予防及び/又は治療において使用するための、項目1~9のいずれか1つに記載の化合物。

【0056】

11. 当該疾患、障害、治療適応症又は医学的状態は、リウマチ、急性免疫障害、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって引き起こされる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物における原虫感染によって引き起こされる疾患、ウイルス感染及びニューモシスティス・カリニによって引き起こされる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、移植、又は関節症を含む群から選択される、項目10に記載の使用のための化合物。

【0057】

12. 疾患、障害、又は治療適応症は、移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、エリテマトーデス、炎症性大腸炎、癌、COVID-19、潰瘍性結腸炎、クローン病、原発性硬化性胆管炎、及び乾癬を含む群から選択される、項目11に記載の使用のための化合物。

【0058】

13. 実施形態1~8のいずれか1つに記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【0059】

10

20

30

40

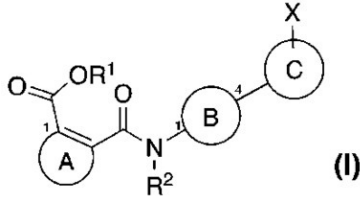
50

14. 抗炎症剤、免疫抑制剤及び/又は免疫調節剤、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、及びそれらの適切な混合物から選択される1つ以上の追加の治療剤を更に含む、項目13に記載の医薬組成物。

【0060】

15. 式(I)による化合物：

【化38】



10

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩であって、式中

Aは、5員ヘテロアリール、シクロペンテニル、及びヘテロシクロペンテニルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

当該Aは、非置換であるか、又はハロゲン、CN、NO₂、オキソ、OH、C₁₋₄-アルキル、O-C₁₋₄-アルキル、フルオロ-C₁₋₄-アルキル、O-フルオロ-C₁₋₄-アルキル、CO₂H、及びSO₃Hからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、

20

Bは、5~10員シクロアルキル、N、O、及びSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~10員ヘテロシクロアルキル、6又は10員アリール、並びにN、O、及びSから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を含有する5~10員ヘテロアリールからなる群から選択され、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、-NO₂オキソ、C₁₋₄-アルキル、C₀₋₆-アルキレン-OR^{2,7}、C₀₋₆-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀₋₆-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀₋₆-アルキレン-S(=O)_n(=NR^{2,9})_mR^{2,7}、C₀₋₆-アルキレン-NR^{2,7}S(=O)_x(=NR^{2,9})_yR^{2,7}、C₀₋₆-アルキレン-S(=O)_x(=NR^{2,9})_yNR^{2,7}R^{2,8}、C₀₋₆-アルキレン-NR^{2,7}S(=O)_x(=NR^{2,9})_yNR^{2,7}R^{2,8}、C₀₋₆-アルキレン-CO₂R^{2,7}、C₀₋₆-アルキレン-O-COR^{2,7}、C₀₋₆-アルキレン-CONR^{2,7}R^{2,8}、C₀₋₆-アルキレン-NR^{2,7}-COR^{2,7}、C₀₋₆-アルキレン-NR^{2,7}-CONR^{2,7}R^{2,8}、C₀₋₆-アルキレン-O-CONR^{2,7}R^{2,8}、C₀₋₆-アルキレン-NR^{2,7}-CO₂R^{2,7}、C₀₋₆-アルキレン-NR^{2,7}R^{2,8}からなる群から独立して選択される1~4個の置換基で置換され、

30

アルキル、アルキレン、3~6員シクロアルキル、及び3~6員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁₋₄-アルキル、ハロ-C₁₋₄-アルキル、-O-C₁₋₄-アルキル及び-O-ハロ-C₁₋₄-アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

40

任意選択的に、アリール又はヘテロアリール部分における2つの隣接する置換基は、O、S、又はNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を任意選択的に含有する5~8員部分不飽和環を形成し、

この追加環は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁₋₄-アルキル、ハロ-C₁₋₄-アルキル、-O-C₁₋₄-アルキル、及び-O-ハロ-C₁₋₄-アルキルから独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され、

環B上の残基-NR²は、環Cに対して1,4-配向にあり、

環B又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

Cは、5~10員シクロアルキル、N、O、及びSから独立して選択される1~4個の

50

ヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、6 又は 10 員アリール、並びに N、O、及び S から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、-NO₂ オキソ、C₁~4-アルキル、C₀~6-アルキレン-OR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-S(=O)_n(=NR^{3 3})_mR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}S(=O)_x(=NR^{3 3})_yR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-S(=O)_x(=NR^{3 3})_yNR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}S(=O)_x(=NR^{3 3})_yNR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-CO₂R^{3 1}、C₀~6-アルキレン-O-COR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-CONR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}-COR^{3 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}-CONR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-O-CONR^{3 1}R^{3 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}-CO₂R^{3 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{3 1}R^{3 2} からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換され、

10

アルキル、アルキレン、3 ~ 6 員シクロアルキル、及び 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換され、

任意選択的に、アリール又はヘテロアリール部分における 2 つの隣接する置換基は、O、S、又は N から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意選択的に含有する 5 ~ 8 員部分不飽和環を形成し、

20

この追加環は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル、及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

環 C 又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有し、

X は、H、D、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁~6-アルキル、-O-C₁~6-アルキル、O-ハロ-C₁~6-アルキル、C₀~6-アルキレン-OR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-S(=O)_n(=NR^{4 3})_mR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}S(=O)_x(=NR^{4 3})_yR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-S(=O)_x(=NR^{4 3})_yNR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}S(=O)_x(=NR^{4 3})_yNR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-CO₂R^{4 1}、C₀~6-アルキレン-O-COR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-CONR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}-COR^{4 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}-CONR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-O-CONR^{4 1}R^{4 2}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}-CO₂R^{4 1}、C₀~6-アルキレン-NR^{4 1}R^{4 2} から選択され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又は S から独立して選択される 1、2、3、又は 4 個のヘテロ原子を含み、

30

アルキル、アルキレン、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル、及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換され、

40

X 又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有し、

R¹ は、H 及び D から選択され、

R² は、H 及び C₁~6 アルキルから選択され、

アルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、3 ~ 6 員シクロアルキル、ハロ-(3 ~ 6 員シクロアルキル)、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O-C₁~4-アルキル、及び-O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又は S から独立し

50

て選択される 1、2、3、又は 4 個のヘテロ原子を含み、

R^2 又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有し、
 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} は、H、 C_{1-6} -アルキル、3~6
 員シクロアルキル、又は 3~6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロ
 ゲン、-CN、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、3~6 員シクロアルキ
 ル、ハロ-(3~6 員シクロアルキル)、3~6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3~
 6 員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- C_{1-4} -アルキル、及び-O-
 ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される 1~3 個の置換基で置換され、ヘテロ
 シクロアルキルは、N、O、又は S から独立して選択される 1、2、3、又は 4 個のヘテ
 ロ原子を含み、

R^{27} 及び / 又は R^{28} 及び / 又は R^{31} 及び / 又は R^{32} 及び / 又は R^{41} 及び / 又は
 R^{42} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原
 子を有し、

又は R^{27} 及び R^{28} 、 R^{31} 及び R^{32} 、 R^{41} 、及び R^{42} はそれぞれ、それらが結
 合している窒素と一緒にあって、炭素原子を含有し、O、S、又は N から選択される 1 又
 は 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含有する 3~6 員環を完成させ、

この環は、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4}
 -アルキル、3~6 員シクロアルキル、ハロ-(3~6 員シクロアルキル)、3~6
 員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3~6 員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、
 -O- C_{1-4} -アルキル、及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択され
 る 1~3 個の置換基で置換され、

R^{27} 及び / 又は R^{28} 及び / 又は R^{31} 及び / 又は R^{32} 及び / 又は R^{41} 及び / 又は
 R^{42} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原
 子を有し、

R^{29} 、 R^{33} 、 R^{43} は、H、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -アルキル、-CO-O-
 C_{1-6} -アルキル、3~6 員シクロアルキル、又は 3~6 員ヘテロシクロアルキルから
 独立して選択され、

アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロ
 ゲン、-CN、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、3~6 員シクロアルキ
 ル、ハロ-(3~6 員シクロアルキル)、3~6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3~
 6 員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- C_{1-4} -アルキル、及び-O-
 ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される 1~3 個の置換基で置換され、ヘテロ
 シクロアルキルは、N、O、又は S から独立して選択される 1、2、3、又は 4 個のヘテ
 ロ原子を含み、

R^{29} 及び / 又は R^{33} 及び / 又は R^{43} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意
 選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有し、

n、m、x、y は、0~2 から独立して選択され、

ただし、同じ硫黄原子に結合している残基についての整数 m と n の合計は、0~2 から
 独立して選択され、

ただし、同じ硫黄原子に結合している残基についての整数 x 及び y の合計は、1 又は 2
 から独立して選択され、

ただし、A、B、C、 R^2 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{41}
 、 R^{42} 、 R^{43} 、及び / 又は X 中の少なくとも 1 個の水素は、重水素で置換され、

ただし、重水素として指定される各置換基における重水素取り込みのレベルは、少なく
 とも 52.5% である、化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性
 体、プロドラッグ、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0061】

16.

R^1 は H であり、 R^2 は H である、項目 15 に記載の式 (I) の化合物、又はその溶媒

10

20

30

40

50

和物若しくは薬学的に許容される塩。

【0062】

17.

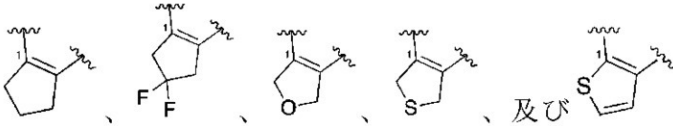
【化39】



は、

【化40】

10



から選択される、項目15又は16に記載の式(I)の化合物。

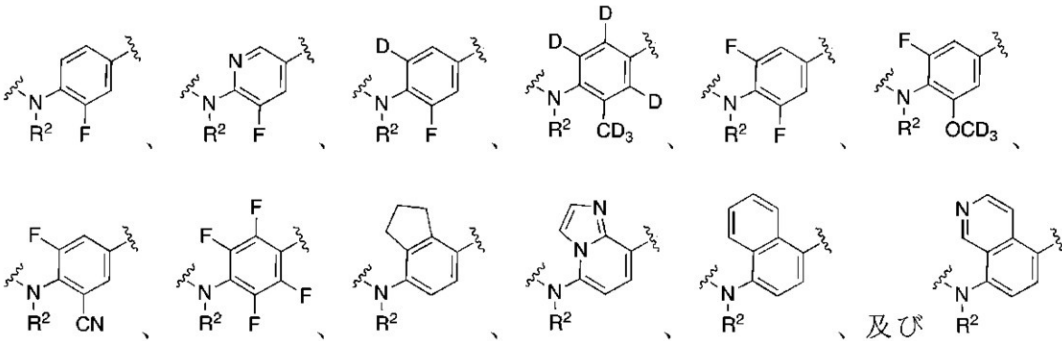
【0063】

18.

-NR²Bは、

【化41】

20



30

から選択される、項目15～17のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【0064】

19.

Cは、フェニル、ピリジル、又はチアゾリルであり、

フェニル、ピリジル、又はチアゾリルは、非置換であるか、又はD及びFからなる群から独立して選択される1～4個の置換基で置換され、

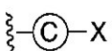
Xは、D、F、Cl、-CN、OH、C₁～4-アルキル、O-C₁～4-アルキル、フルオロ-C₁～4-アルキル、O-フルオロ-C₁～4-アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する、項目15～18のいずれかに記載の式(I)の化合物。

40

【0065】

20.

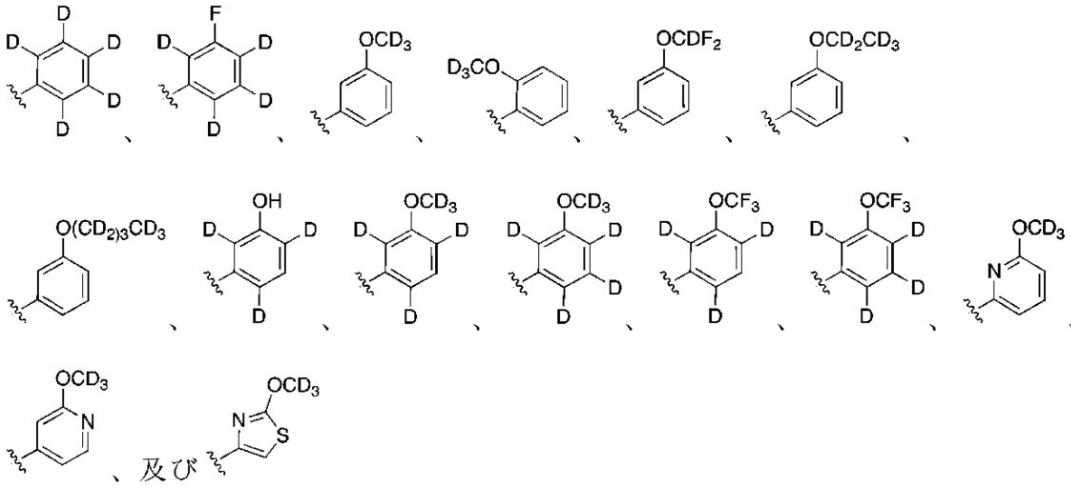
【化42】



は、

50

【化 4 3】



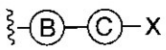
10

から選択される、項目 15 ~ 19 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

【0066】

21.

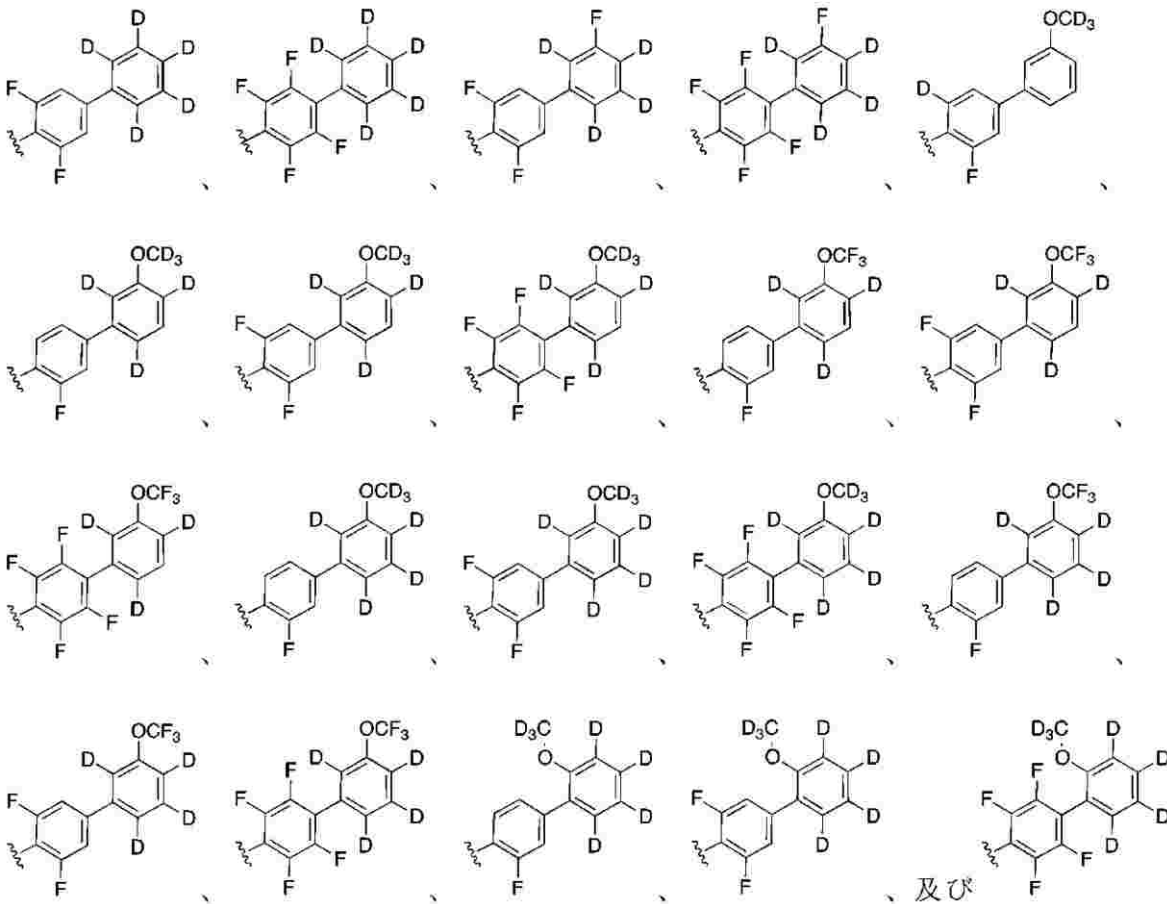
【化 4 4】



20

は、

【化 4 5】



30

40

から選択される、項目 15 ~ 20 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

【0067】

50

22.

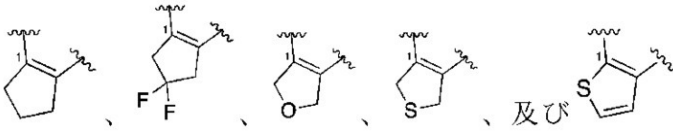
R¹はHであり、R²はHであり、

【化46】



は、

【化47】

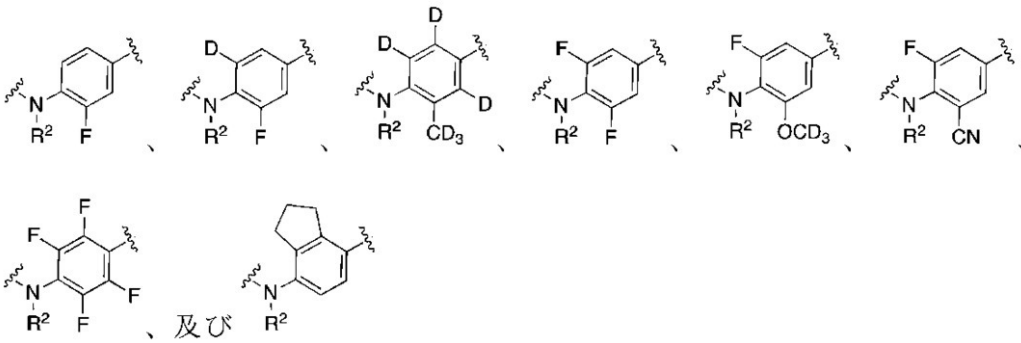


10

から選択され、

- NR²Bは、

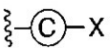
【化48】



20

から選択され、

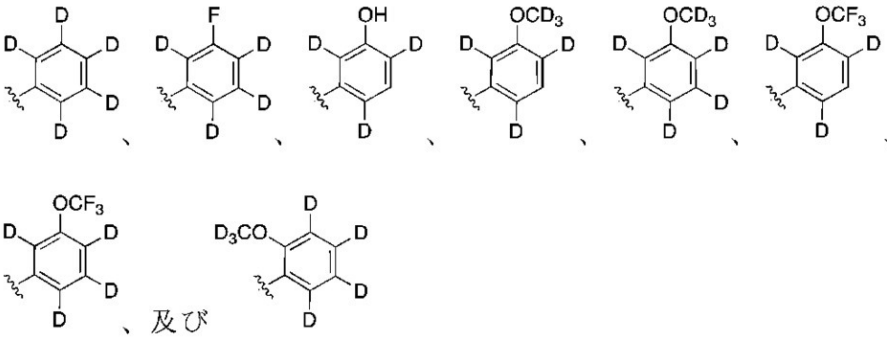
【化49】



30

は、

【化50】



40

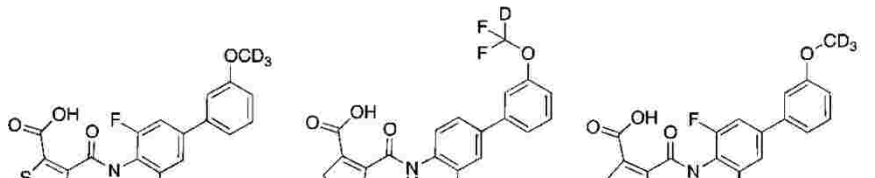
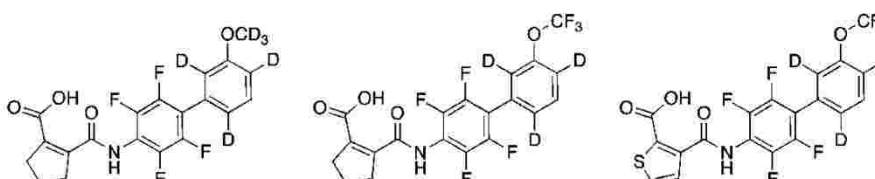
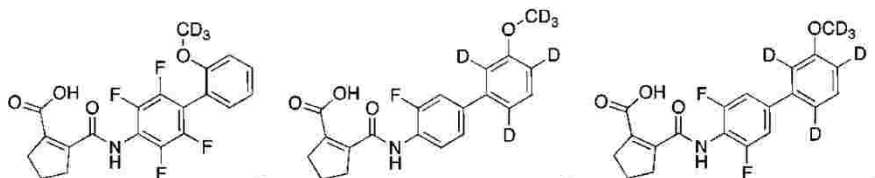
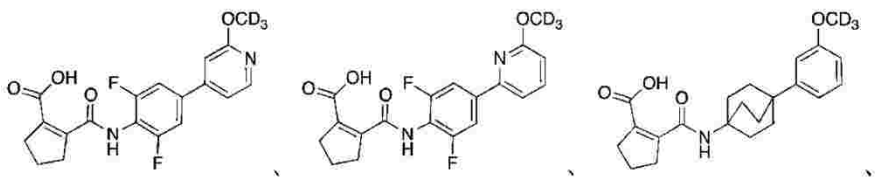
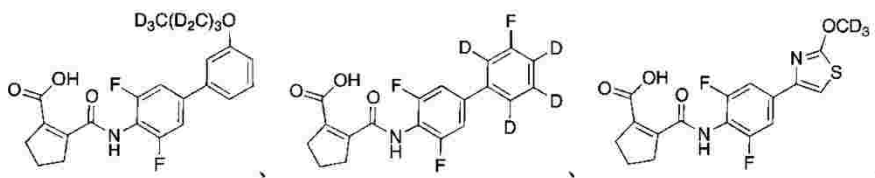
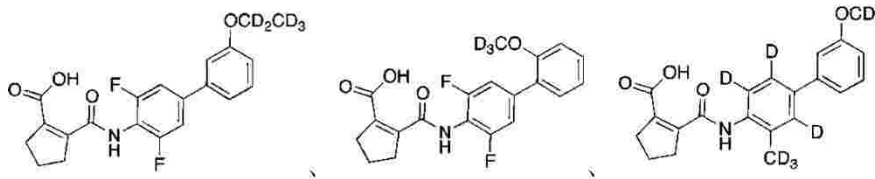
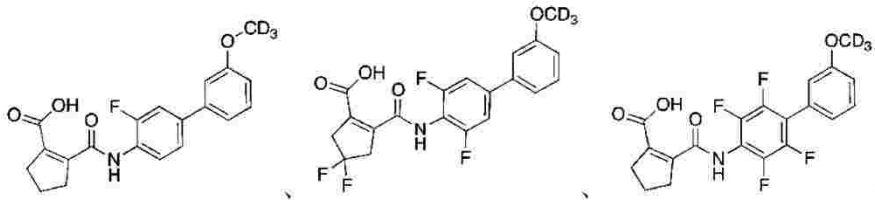
から選択される、項目15~21のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【0068】

23.

50

【化 5 1】



10

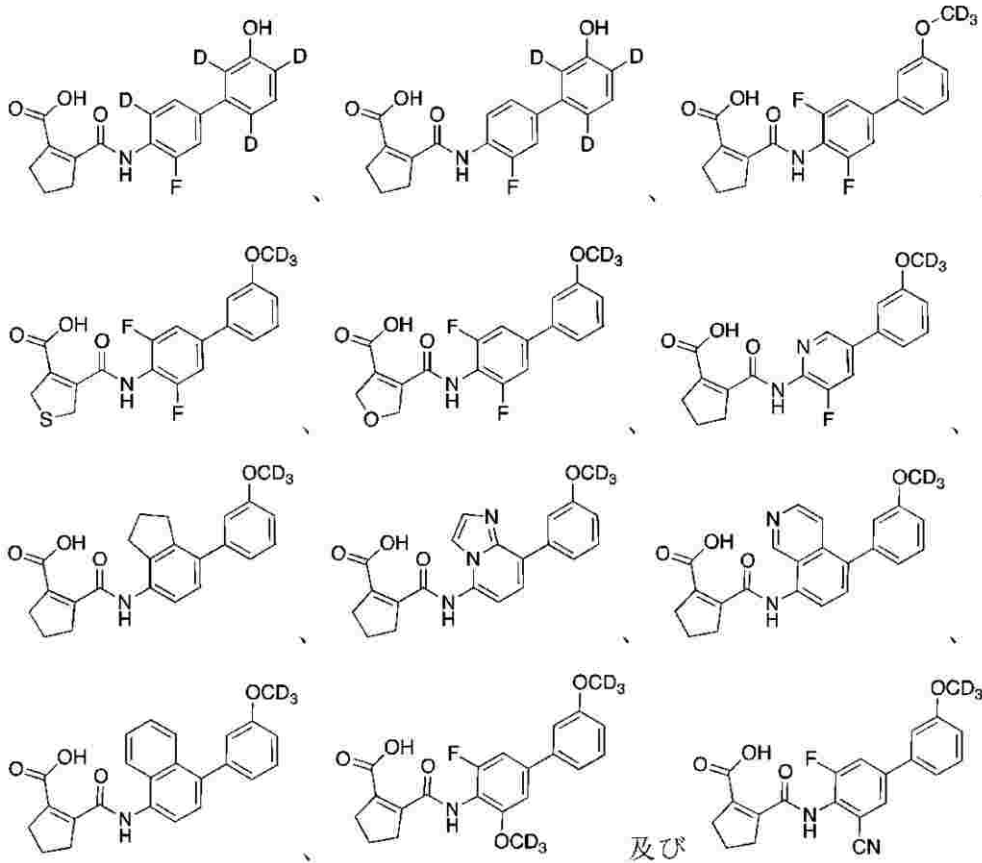
20

30

40

50

【化 5 2】



10

20

から選択される、項目 15 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又は溶媒和物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 9 】

24 . 医薬品として使用するための、項目 15 ~ 23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 0 7 0 】

25 . DHODH 阻害剤による治療に適した疾患、障害、治療適応症、又は医学的状態の予防及び / 又は治療において使用するための、項目 15 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【 0 0 7 1 】

26 . 当該疾患、障害、治療適応症又は医学的状態は、リウマチ、急性免疫障害、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって引き起こされる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物における原虫感染によって引き起こされる疾患、ウイルス感染及びニューモシスティス・カリニによって引き起こされる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、移植、又は関節症を含む群から選択される、項目 25 に記載の使用のための化合物。

【 0 0 7 2 】

27 . 疾患、障害、又は治療適応症は、移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、エリテマトーデス、炎症性大腸炎、癌、COVID - 19、インフルエンザ、潰瘍性結腸炎、クローン病、原発性硬化性胆管炎、及び乾癬を含む群から選択される、項目 26 に記載の使用のための化合物。

40

【 0 0 7 3 】

28 . 実施形態 15 ~ 23 のいずれか 1 つに記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【 0 0 7 4 】

29 . 抗ウイルス剤、抗炎症剤、免疫抑制剤及び / 又は免疫調節剤、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、及びそれらの適切な混合物から選択され

50

る 1 つ以上の追加の治療剤を更に含む、項目 28 に記載の医薬組成物。

【0075】

30 . 追加の治療薬モルヌピラビルを更に含む、項目 29 に記載の医薬組成物。

【0076】

具体的な実施形態では、本明細書で使用される場合、 R^1 及び R^2 のいずれか 1 つが重水素である場合、重水素として指定される R^1 及び R^2 のそれぞれにおける重水素組み込みのレベルは、少なくとも 52.5%、少なくとも 75%、少なくとも 82.5%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちのいずれか 1 つが重水素である場合、重水素として指定される R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のそれぞれにおける重水素取り込みのレベルは、少なくとも 52.5%、少なくとも 75%、少なくとも 82.5%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% であり、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} のうちのいずれか 1 つが重水素である場合、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} のそれぞれにおける重水素取り込みのレベルは、少なくとも 52.5%、少なくとも 75%、少なくとも 82.5%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% であり、 R^{11} 中の任意の残基が 1 個以上の重水素を含有する場合、 R^{11} 中の各位置における重水素取り込みのレベルは、少なくとも 52.5%、少なくとも 75%、少なくとも 82.5%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% であり、環 A 内の任意の残基が 1 個以上の重水素を含有する場合、環 A 内の各位置における重水素取り込みのレベルは、少なくとも 52.5%、少なくとも 75%、少なくとも 82.5%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% であり、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} のいずれか 1 つが重水素である場合、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、少なくとも 52.5%、少なくとも 75%、少なくとも 82.5%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% である。

10

20

【0077】

特定の重水素化合物の定量分析は、多くの従来の方法、例えば、質量分析（ピーク面積）によって、又は内部標準からのシグナル若しくは化合物中の他の非重水素化 1H シグナルと比較して、特定の重水素化部位の残りの残留 1H - NMR シグナルを定量化することによって達成することができる。

30

【0078】

具体的な実施形態では、重水素として指定される各置換基における重水素組み込みのレベルは、少なくとも 52.5% である。より具体的には、重水素として指定される各置換基における重水素組み込みのレベルは、少なくとも 90% である。更により具体的には、重水素として指定される各置換基における重水素組み込みのレベルは、少なくとも 95% である。最も具体的には、重水素として指定される各置換基における重水素組み込みのレベルは、少なくとも 98% である。

【0079】

具体的な実施形態では、本明細書で使用される場合、環 A は、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する、5 員ヘテロアリアル、シクロペンテニル及びヘテロシクロペンテニルを示し、当該環 A は、非置換であるか、又はハロゲン、CN、NO₂、オキソ、OH、C₁~4-アルキル、O-C₁~4-アルキル、フルオロ-C₁~4-アルキル及び O-フルオロ-C₁~4-アルキル、CO₂H 及び SO₃H からなる群から独立して選択される 1~5 個の置換基で置換され、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、環 A は、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する、非置換 5 員ヘテロアリアル、シクロペンテニル、及びヘテロシクロペンテニルを示す。より具体的には、

40

環

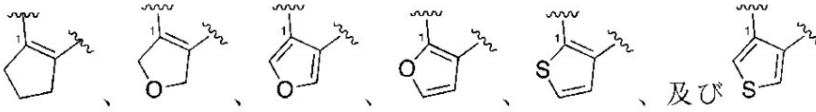
50

【化 5 3】



は、

【化 5 4】



10

を示し、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する。

【0080】

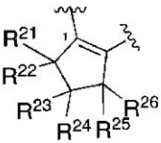
より具体的には、環 A は、

【化 5 5】



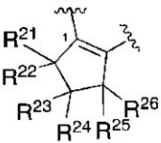
を表し、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する。更により具体的には、環 A は、

【化 5 6】



を表し、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、H 及び D から独立して選択される。最も具体的には、環 A は、

【化 5 7】



を表し、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、H である。

【0081】

具体的な実施形態では、本明細書で使用される場合、環 A は、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する、5 員ヘテロアリアル、シクロペンテニル及びヘテロシクロペンテニルを示し、当該環 A は、非置換であるか、又はハロゲン、CN、NO₂、オキソ、OH、C₁₋₄-アルキル、O-C₁₋₄-アルキル、フルオロ-C₁₋₄-アルキル及び O-フルオロ-C₁₋₄-アルキル、CO₂H 及び SO₃H からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換され、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、環 A は、フルオロ又は重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する、非置換 5 員ヘテロアリアル、シクロペンテニル、及びヘテロシクロペンテニルを示す。より具体的には、

環

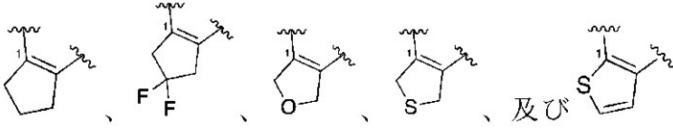
50

【化 5 8】



は、

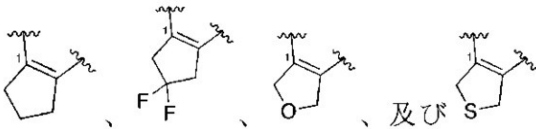
【化 5 9】



10

を表す。最も具体的には、環 A は、

【化 6 0】



を表す。

20

【0082】

本発明の具体的な実施形態では、 R^1 は、H 及び D 又は酸部分のプロドラッグから独立して選択される。より具体的には、 R^1 は、H である。

【0083】

本発明の具体的な実施形態では、 R^2 は、H 及び C_{1-6} -アルキルから選択され、当該アルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、3~6員シクロアルキル、ハロ-(3~6員シクロアルキル)、3~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル及び $-O$ -ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、 R^2 又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、より具体的には、 R^2 は、H、D、又はメチルである。

30

【0084】

本発明の具体的な実施形態では、 R^2 は、H 及び D から独立して選択される。より具体的には、 R^2 は、H である。

【0085】

本発明の具体的な実施形態では、 R^1 はH であり、 R^2 はH である。

【0086】

本発明の具体的な実施形態では、 R^3 は、H、D、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} -アルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、フルオロ- C_{1-4} -アルキル、及び O -フルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、 R^3 は、H、D、F、 Cl 、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CD_3 、 OCH_3 、 OCD_3 、 $OCHF_2$ 、及び $O CF_3$ から選択される。より具体的には、 R^3 は、H、D、F、及び Cl から選択される。最も具体的には、 R^3 は、F である。

40

【0087】

本発明の具体的な実施形態では、 R^4 は、H、D、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} -アルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、フルオロ- C_{1-4} -アルキル、及び O -フルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアル

50

キル中に有する。より具体的には、R⁴は、H、D、F、Cl、CH₃、CHF₂、CF₃、CD₃、OCH₃、OCD₃、OCHF₂、及びOCF₃から選択される。より具体的には、R⁴は、H、D、及びFから選択される。最も具体的には、R⁴は、Hである。

【0088】

本発明の具体的な実施形態では、R⁵は、H、D、ハロゲン、CN、C₁~4-アルキル、O-C₁~4-アルキル、フルオロ-C₁~4-アルキル、及びO-フルオロ-C₁~4-アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有し、より具体的には、R⁵は、H、D、F、Cl、CH₃、CHF₂、CF₃、CD₃、OCH₃、OCD₃、OCHF₂、及びOCF₃から選択される。より具体的には、R⁵は、H、D、及びFから選択される。最も具体的には、R⁵は、Hである。

10

【0089】

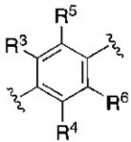
本発明の具体的な実施形態では、R⁶は、H、D、ハロゲン、CN、C₁~4-アルキル、O-C₁~4-アルキル、フルオロ-C₁~4-アルキル、及びO-フルオロ-C₁~4-アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、R⁶は、H、D、F、Cl、CH₃、CHF₂、CF₃、CD₃、OCH₃、OCD₃、OCHF₂、及びOCF₃から選択される。より具体的には、R⁶は、H、D、及びFから選択される。最も具体的には、R⁶は、Hである。

【0090】

本発明の具体的な実施形態では、

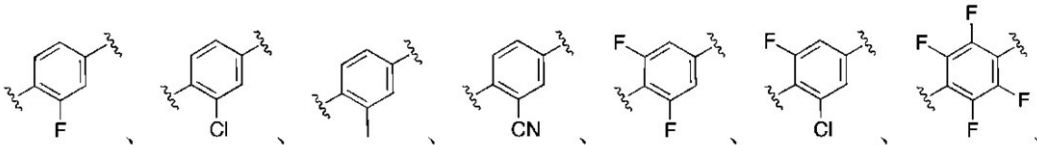
【化61】

20

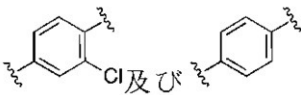


は、

【化62】



30

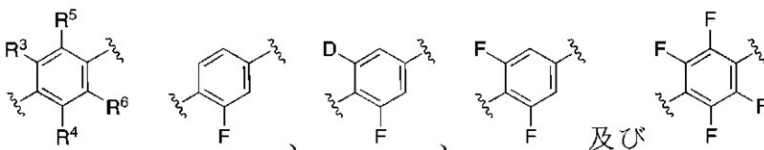


から選択され、

重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する。より具体的には、

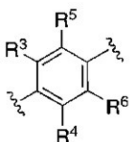
【化63】

40



から選択される。最も具体的には、

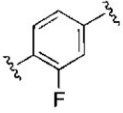
【化64】



50

は、

【化 6 5】



である。

【0091】

本発明の具体的な実施形態では、環 B は、5 ~ 10 員シクロアルキル、N、O、及び S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、6 又は 10 員アリアル、並びに N、O、及び S から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、当該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、-NO₂ オキソ、C₁~4-アルキル、C₀~6-アルキレン-OR²₇、C₀~6-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-S(=O)_n(=NR²₉)_mR²₇、C₀~6-アルキレン-NR²₇S(=O)_x(=NR²₉)_yR²₇、C₀~6-アルキレン-S(=O)_x(=NR²₉)_yNR²₇R²₈、C₀~6-アルキレン-NR²₇S(=O)_x(=NR²₉)_yNR²₇R²₈、C₀~6-アルキレン-CO₂R²₇、C₀~6-アルキレン-O-COR²₇、C₀~6-アルキレン-CONR²₇R²₈、C₀~6-アルキレン-NR²₇-COR²₇、C₀~6-アルキレン-NR²₇-CONR²₇R²₈、C₀~6-アルキレン-O-CONR²₇R²₈、C₀~6-アルキレン-NR²₇-CO₂R²₇、C₀~6-アルキレン-NR²₇R²₈ からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換され、アルキル、アルキレン、3 ~ 6 員シクロアルキル、及び 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル及び -O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換され、

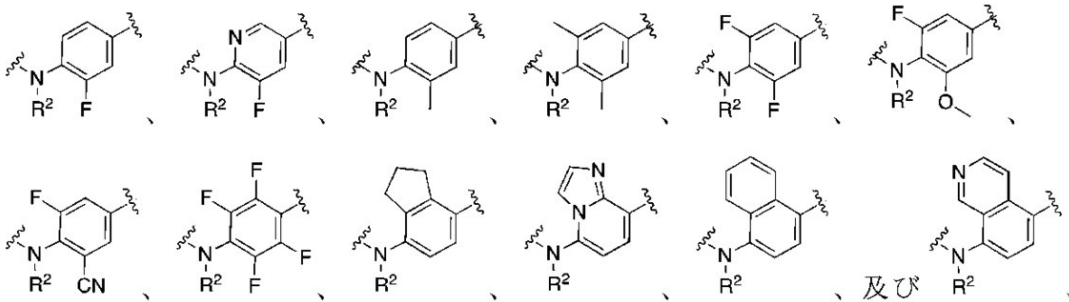
任意選択的に、アリアル又はヘテロアリアル部分における 2 個の隣接する置換基は、O、S、又は N から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意選択的に含有する 5 ~ 8 員の部分不飽和環を形成し、この追加の環は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C₁~4-アルキル、ハロ-C₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル、及び -O-ハロ-C₁~4-アルキルから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

環 B 上の残基 -NR² は、環 C に対して 1, 4-配向にあり、環 B 又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する。

【0092】

本発明のより具体的な実施形態では、-NR²B は、以下から選択され、

【化 6 6】



重水素で任意選択的に置換される 1 個以上の水素原子を有する。

【0093】

10

20

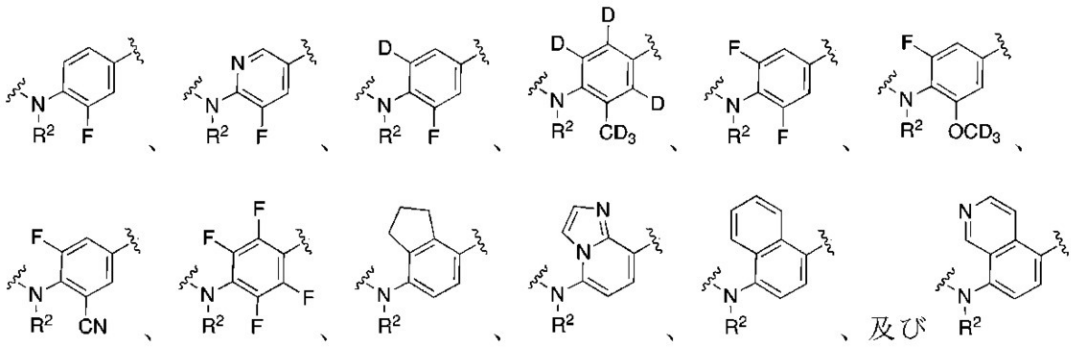
30

40

50

本発明のより具体的な実施形態では、 $-NR^2B$ は、以下から選択される。

【化67】

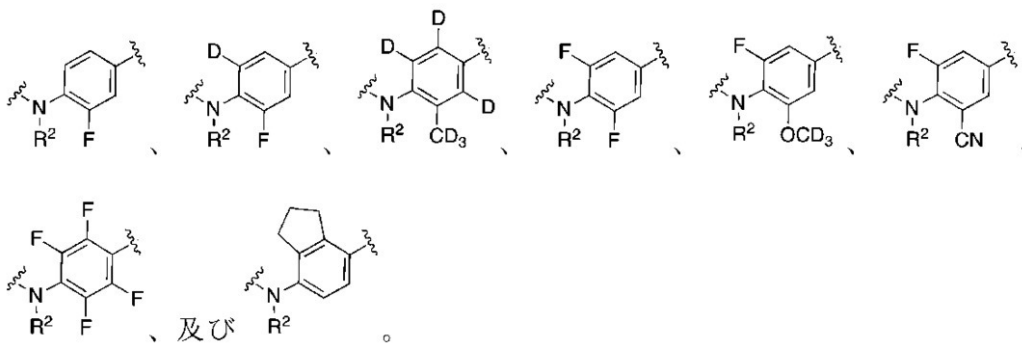


10

【0094】

本発明の更により具体的な実施形態では、 $-NR^2B$ は、以下から選択される。

【化68】

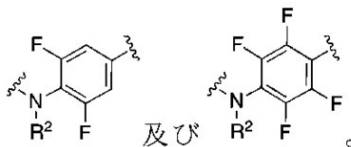


20

【0095】

本発明の最も具体的な実施形態では、 $-NR^2B$ は、以下から選択される。

【化69】



30

【0096】

本発明の具体的な実施形態では、 R^7 は、H、D、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $O-C_1 \sim 4$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、及び O -フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、 R^7 は、H及びDから選択される。最も具体的には、 R^7 は、Hである。

【0097】

本発明の具体的な実施形態では、 R^8 は、H、D、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $O-C_1 \sim 4$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、及び O -フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、 R^8 は、H及びDから選択される。最も具体的には、 R^8 は、Hである。

40

【0098】

本発明の具体的な実施形態では、 R^9 は、H、D、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $O-C_1 \sim 4$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、及び O -フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、 R^9 は、H及びDから選択される。最も具体的には、

50

R⁹ は、Hである。

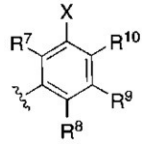
【0099】

本発明の具体的な実施形態では、R¹⁰ は、H、D、ハロゲン、CN、C₁~4-アルキル、O-C₁~4-アルキル、フルオロ-C₁~4-アルキル、及びO-フルオロ-C₁~4-アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、R¹⁰ は、H及びDから選択される。最も具体的には、R¹⁰ はHである。

【0100】

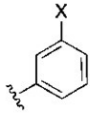
本発明の具体的な実施形態では、

【化70】



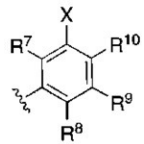
は

【化71】



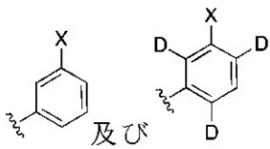
であり、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する。より具体的には、

【化72】



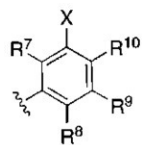
は、

【化73】



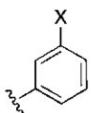
から選択される。最も具体的には、

【化74】



は、

【化75】



である。

10

20

30

40

50

【0101】

本発明の具体的な実施形態では、Xは、H、D、OH、OD、 $S(=O)_y R^{11}$ 、及びOR¹¹から選択される。より具体的には、Xは、OH及びOR¹¹から選択される。最も具体的には、Xは、OR¹¹である。

【0102】

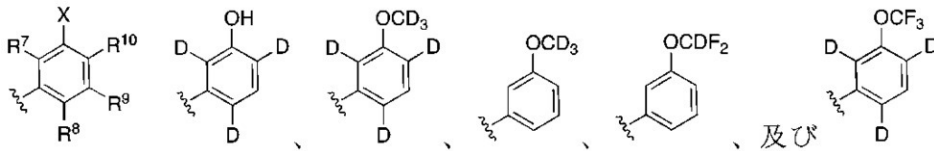
本発明の具体的な実施形態では、R¹¹は、C₁~4-アルキル、C₃~4-シクロアルキル、及びフルオロ-C₁~4-アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する。より具体的には、R¹¹は、CH₃、CD₃、CHF₂、CDF₂、及びCF₃から選択される。最も具体的には、R¹¹は、CD₃である。

10

【0103】

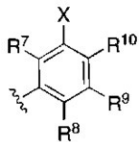
本発明の具体的な実施形態では、

【化76】



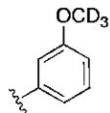
から選択される。最も具体的には、

【化77】



は、

【化78】



である。

【0104】

本発明の具体的な実施形態では、環Cは、5~10員シクロアルキル、N、O、及びSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~10員ヘテロシクロアルキル、6又は10員アリアル、並びにN、O、及びSから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を含有する5~10員ヘテロアリアルからなる群から選択され、当該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、-NO₂オキソ、C₁~4-アルキル、C₀~6-アルキレン-OR³¹、C₀~6-アルキレン-(3~6員シクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、C₀~6-アルキレン-S(=O)_n(=NR³³)_mR³¹、C₀~6-アルキレン-NR³¹S(=O)_x(=NR³³)_yR³¹、C₀~6-アルキレン-S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³²、C₀~6-アルキレン-NR³¹S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³²、C₀~6-アルキレン-CO₂R³¹、C₀~6-アルキレン-O-COR³¹、C₀~6-アルキレン-CONR³¹R³²、C₀~6-アルキレン-NR³¹-COR³¹、C₀~6-アルキレン-NR³¹-CONR³¹R³²、C₀~6-アルキレン-O-CONR³¹R³²、C₀~6-アルキレン-NR³¹-CO₂R³¹、C₀~6-アルキレン-NR³¹R³²からなる群から独立して選択される1~4個の置換基で置換され、アルキル、アルキレン、3~6員シクロアルキル及び3~6員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、

40

30

50

-OH、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、-O- C_{1-4} -アルキル、及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

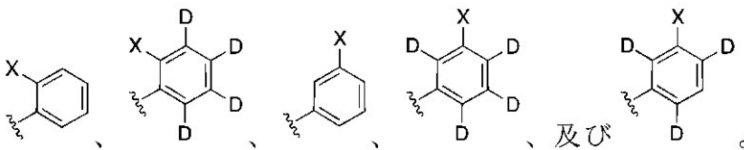
任意選択的に、アリール又はヘテロアリール部分における2個の隣接する置換基は、O、S、又はNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を任意選択的に含有する5~8員の部分不飽和環を形成し、この追加の環は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、-O- C_{1-4} -アルキル、及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され、

環C又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、本発明のより具体的な実施形態では、環Cは、フェニル、ピリジル、又はチアゾリルであり、フェニル、ピリジル、又はチアゾリルは、非置換であるか、又はD及びFからなる群から独立して選択される1~4個の置換基で置換され、Xは、D、F、Cl、-CN、OH、 C_{1-4} -アルキル、O- C_{1-4} -アルキル、フルオロ- C_{1-4} -アルキル、O-フルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する。

【0105】

本発明のより具体的な実施形態では、環Cは、以下から選択される。

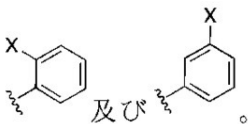
【化79】



【0106】

本発明のより具体的な実施形態では、環Cは、以下から選択される。

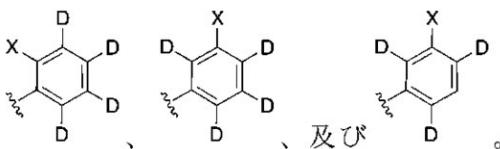
【化80】



【0107】

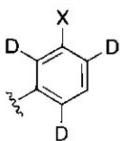
本発明のより具体的な実施形態では、環Cは、以下から選択される。

【化81】



より具体的には、環Cは

【化82】



である。

【0108】

本発明の具体的な実施形態では、Xは、H、D、ハロゲン、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -アルキル、-O- C_{1-6} -アルキル、O-ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{0-6} -ア

10

20

30

40

50

ルキレン - OR^{41} 、 C_{0-6} -アルキレン - (3~6員シクロアルキル)、 C_{0-6} -アルキレン - (3~6員ヘテロシクロアルキル)、 C_{0-6} -アルキレン - $S(=O)_n(=NR^{43})_mR^{41}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $NR^{41}S(=O)_x(=NR^{43})_yR^{41}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $S(=O)_x(=NR^{43})_yNR^{41}R^{42}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $NR^{41}S(=O)_x(=NR^{43})_yNR^{41}R^{42}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - CO_2R^{41} 、 C_{0-6} -アルキレン - $O-COR^{41}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $CONR^{41}R^{42}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $NR^{41}-COR^{41}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $NR^{41}-CONR^{41}R^{42}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $O-CONR^{41}R^{42}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $NR^{41}-CO_2R^{41}$ 、 C_{0-6} -アルキレン - $NR^{41}R^{42}$ から選択され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、アルキル、アルキレン、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、オキソ、-OH、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、-O- C_{1-4} -アルキル及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~6個の置換基で置換され、

X又はその置換基は、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する。

【0109】

本発明のより具体的な実施形態では、Xは、D、F、Cl、-CN、OH、 C_{1-4} -アルキル、O- C_{1-4} -アルキル、フルオロ- C_{1-4} -アルキル、O-フルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する。

【0110】

本発明のより具体的な実施形態では、Xは、D、F、OH、 C_{1-4} -アルキル、O- C_{1-4} -アルキル、フルオロ- C_{1-4} -アルキル、O-フルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する。

【0111】

本発明のより具体的な実施形態では、Xは、D、F、 CD_3 、 CD_2CD_3 、OH、 OCD_3 、 OCD_2CD_3 、 $O(CD_2)_3CD_3$ 、 OCF_3 、 $OCDF_2$ 及び $OCHF_2$ から選択される。最も具体的には、Xは、 OCD_3 である。

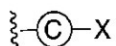
【0112】

本発明の具体的な実施形態では、環Cは、フェニル、ピリジル、又はチアゾリルであり、フェニル、ピリジル、又はチアゾリルは、非置換であるか、又はD及びFからなる群から独立して選択される1~4個の置換基で置換され、Xは、D、F、Cl、-CN、OH、 C_{1-4} -アルキル、O- C_{1-4} -アルキル、フルオロ- C_{1-4} -アルキル、O-フルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択され、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有する。

【0113】

本発明の具体的な実施形態では、

【化83】



は、以下から選択される。

10

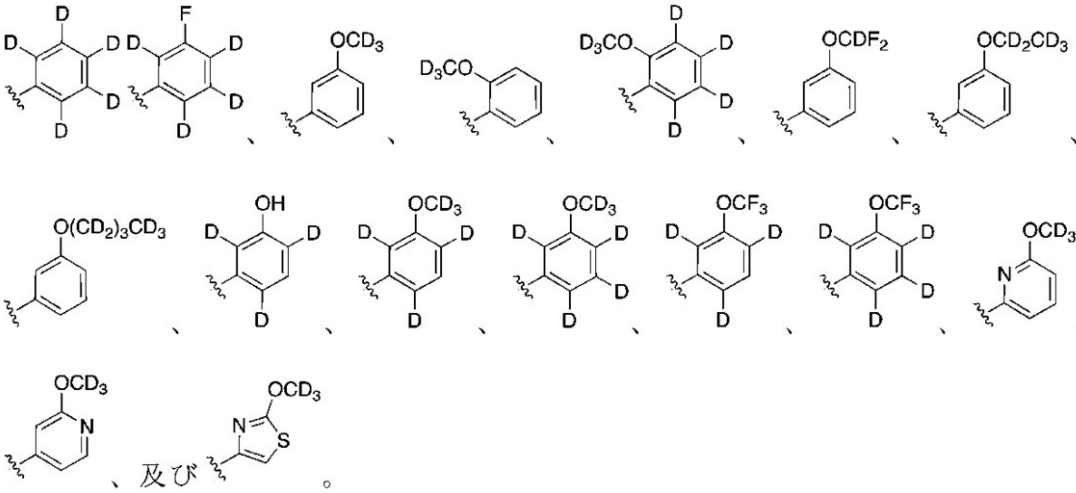
20

30

40

50

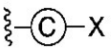
【化 8 4】



10

最も具体的には、

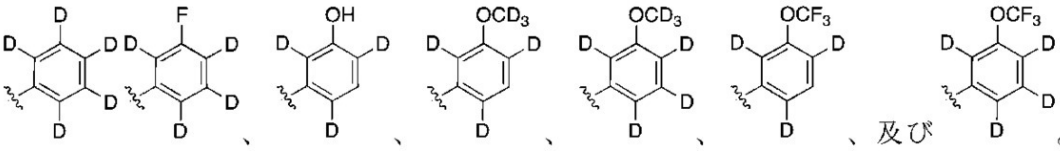
【化 8 5】



20

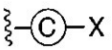
は、以下から選択される。

【化 8 6】



最も具体的には、

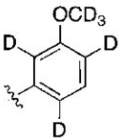
【化 8 7】



30

は、

【化 8 8】



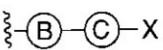
である。

40

【0 1 1 4】

本発明の具体的な実施形態では、

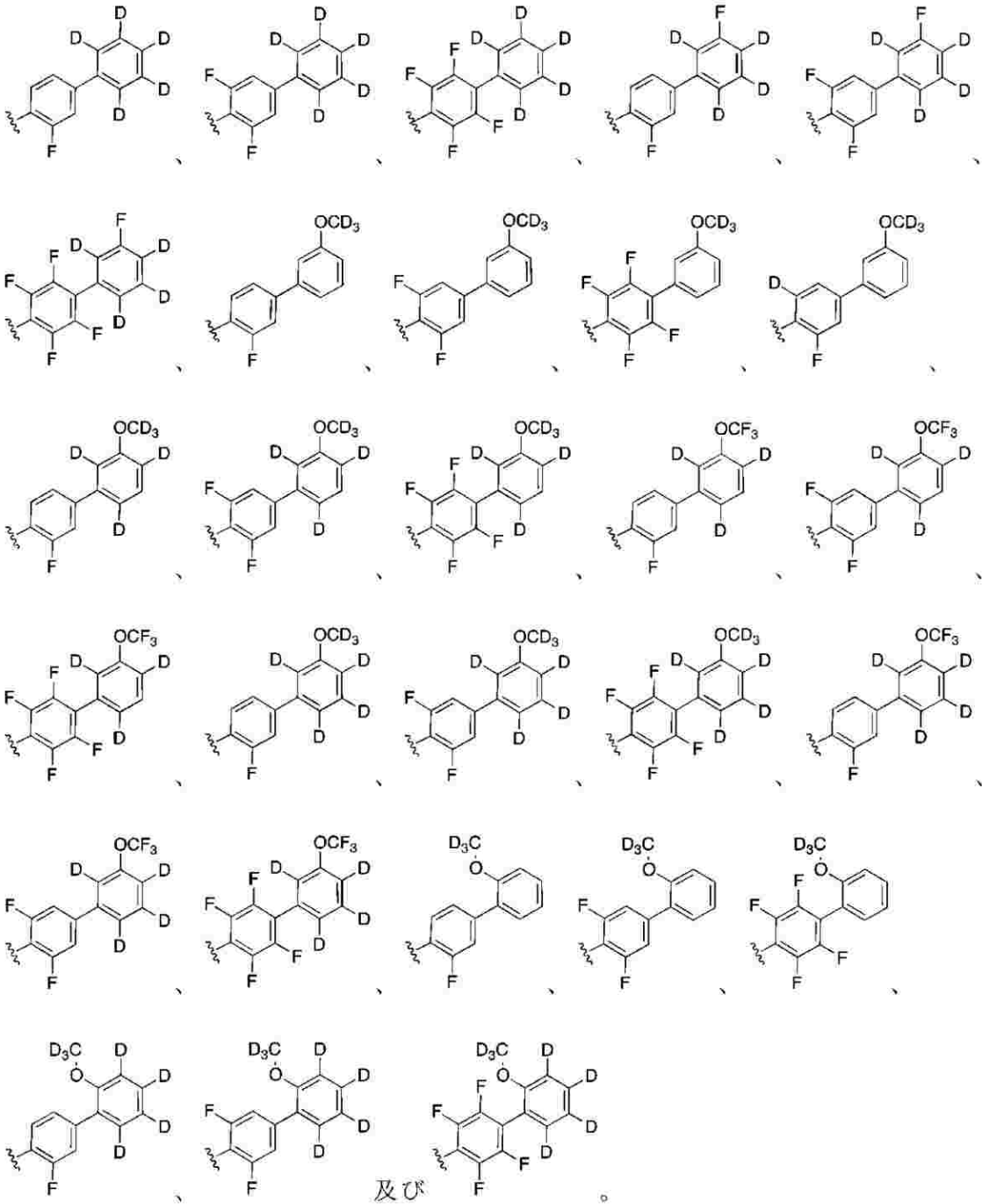
【化 8 9】



は、以下から選択される。

50

【化90】



10

20

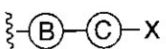
30

【0115】

本発明のより具体的な実施形態では、

40

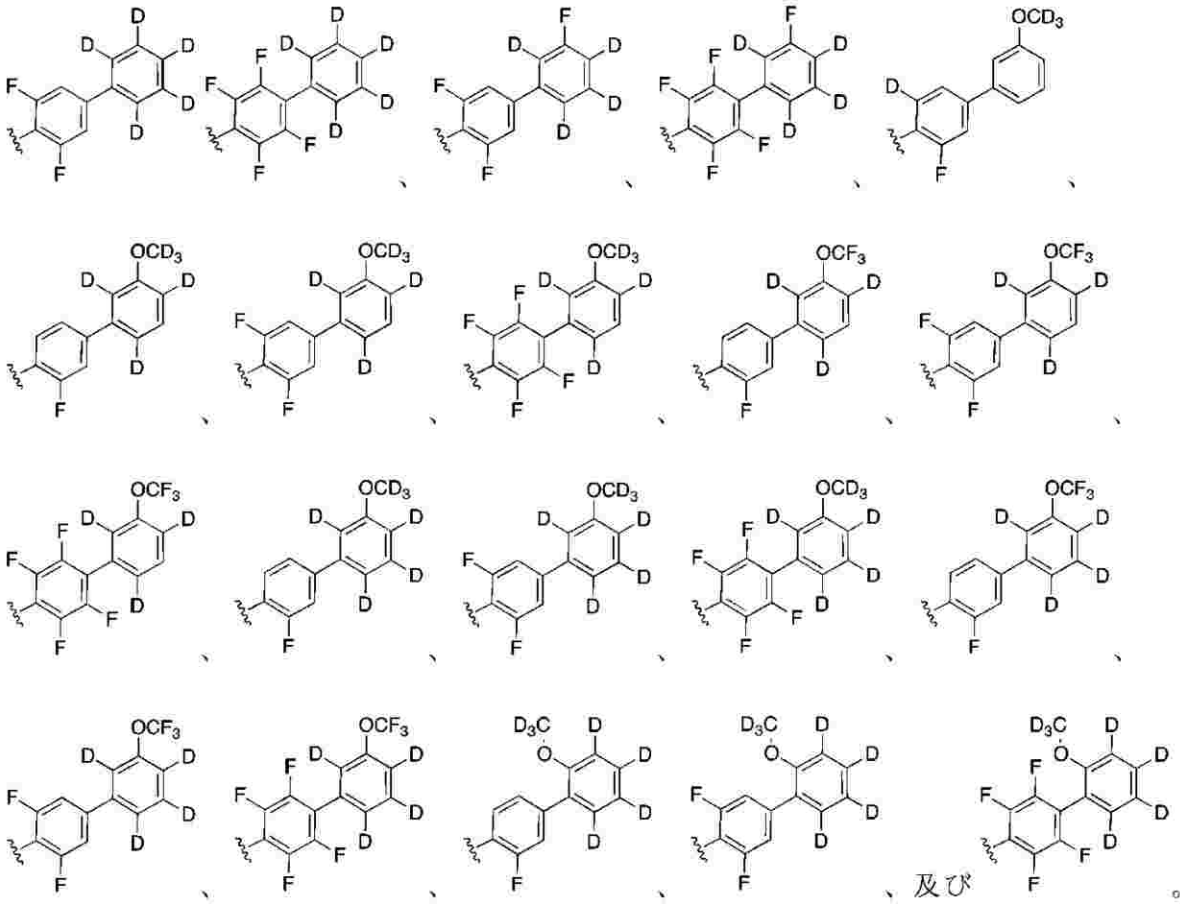
【化91】



は、以下から選択される。

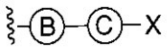
50

【化 9 2】



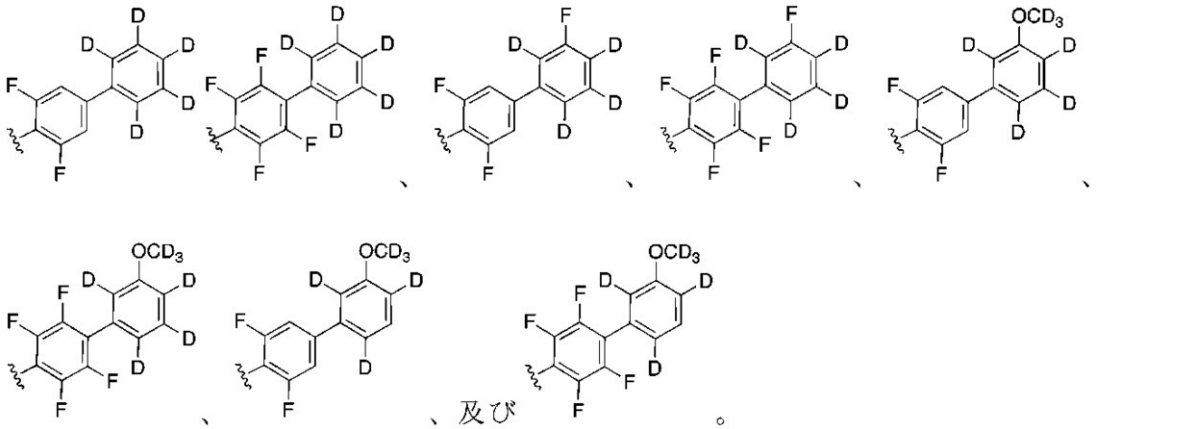
より具体的には、

【化 9 3】



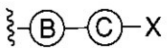
は、以下から選択される。

【化 9 4】



より具体的には、

【化 9 5】



は、

10

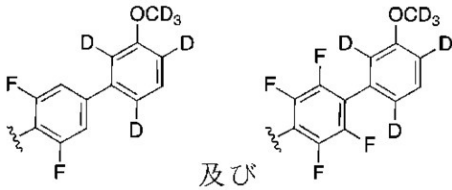
20

30

40

50

【化 9 6】



である。

【0116】

本発明の具体的な実施形態では、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} は、
 H、 C_{1-6} -アルキル、3~6員シクロアルキル、又は3~6員ヘテロシクロアルキル
 から独立して選択され、アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、非置
 換であるか、又はハロゲン、-CN、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、
 3~6員シクロアルキル、ハロ-(3~6員シクロアルキル)、3~6員ヘテロシクロア
 ルキル、ハロ-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- C_{1-4} -
 アルキル及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルで置換され、ヘテロシクロアルキルは、N
 、O、又はSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、 R^{27}
 及び/又は R^{28} 及び/又は R^{31} 及び/又は R^{32} 及び/又は R^{41} 及び/又は R^{42} 又
 はそれぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子を有し、

又は R^{27} 及び R^{28} 、 R^{31} 及び R^{32} 、 R^{41} 及び R^{42} は、それぞれ、それらが結
 合している窒素と一緒にした場合、炭素原子を含有し、O、S、又はNから選択される
 1又は2個のヘテロ原子を任意選択的に含有する3~6員環を完成させ、この環は、非置
 換であるか、又はハロゲン、-CN、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、
 3~6員シクロアルキル、ハロ-(3~6員シクロアルキル)、3~6員ヘテロシクロア
 ルキル、ハロ-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、-OH、オキソ、-O- C_{1-4} -
 アルキル、及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1~3個の置換
 基で置換され、 R^{27} 及び/又は R^{28} 及び/又は R^{31} 及び/又は R^{32} 及び/又は R^{41}
 及び/又は R^{42} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個
 以上の水素原子を有し、

【0117】

本発明の具体的な実施形態では、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} は、
 H、 CH_3 、及び CD_3 から独立して選択される。

【0118】

本発明の具体的な実施形態では、 R^{29} 、 R^{33} 、 R^{43} は、H、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -
 アルキル、-CO-O- C_{1-6} -アルキル、3~6員シクロアルキル、又は3
 ~6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、アルキル、シクロアルキル、又はヘ
 テロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、-CN、 C_{1-4} -アルキル、
 ハロ- C_{1-4} -アルキル、3~6員シクロアルキル、ハロ-(3~6員シクロアルキル)
)、3~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ-(3~6員ヘテロシクロアルキル)、-OH
 、オキソ、-O- C_{1-4} -アルキル及び-O-ハロ- C_{1-4} -アルキルから独立して
 選択される1~3個の置換基で置換され、ヘテロシクロアルキルは、N、O、又はSから
 独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、 R^{29} 及び/又は R^{33}
 及び/又は R^{43} 又はその置換基は、それぞれ、重水素で任意選択的に置換される1個以
 上の水素原子を有する。

本発明の具体的な実施形態では、 R^{29} 、 R^{33} 、 R^{43} は、H、 CH_3 、及び CD_3 か
 ら独立して選択される。

【0119】

本発明の具体的な実施形態では、n、m、x、yは、0~2から独立して選択される。
 ただし、同じ硫黄原子に結合した残基についての整数m及びnの合計は、0~2から独立
 して選択され、ただし、同じ硫黄原子に結合した残基についての整数x及びyの合計は、

1又は2から独立して選択される。

【0120】

本発明の具体的な実施形態では、環A、環B、環C、R²、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³¹、R³²、R³³、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、及び/又はX中の少なくとも1個の水素は、重水素によって置換されている。

【0121】

本発明の具体的な実施形態では、環C及びX中の少なくとも1個の水素が、重水素で置換されている。より具体的には、環C及びX中の少なくとも3個の水素が、重水素で置換されている。最も具体的には、環C及びX中の少なくとも4個の水素が、重水素で置換されている。

10

【0122】

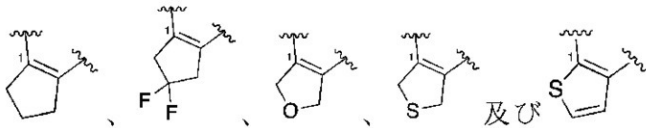
本発明の具体的な実施形態では、R¹はHであり、R²はHであり、

【化97】



は、

【化98】

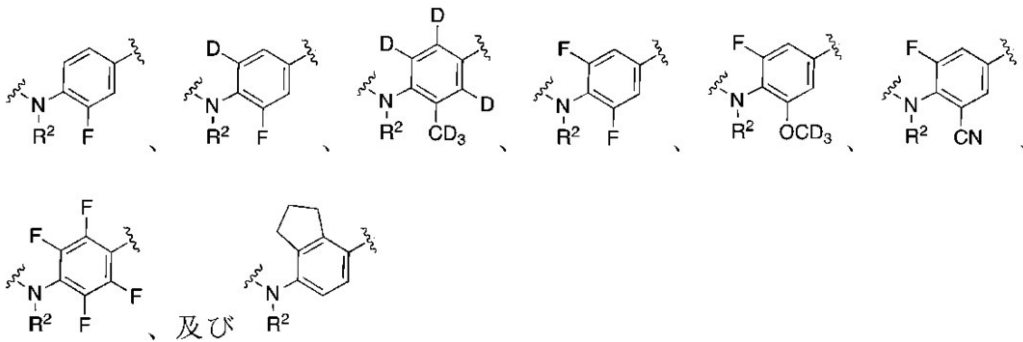


20

から選択され、

- NR²Bは、

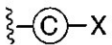
【化99】



30

から選択され、

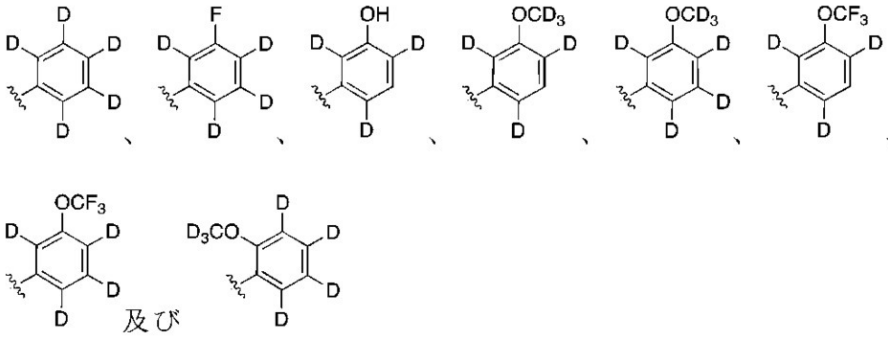
【化100】



は、

40

【化101】



10

から選択される。

【0123】

本発明のより具体的な実施形態では、 R^1 はH、 R^2 はHであり、

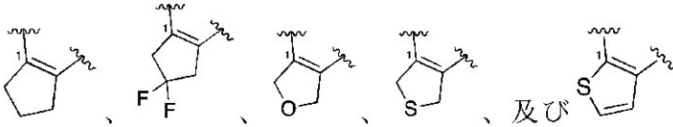
【化102】



は、

20

【化103】



から選択され、

-NR²Bは、

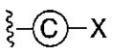
【化104】



30

から選択され、

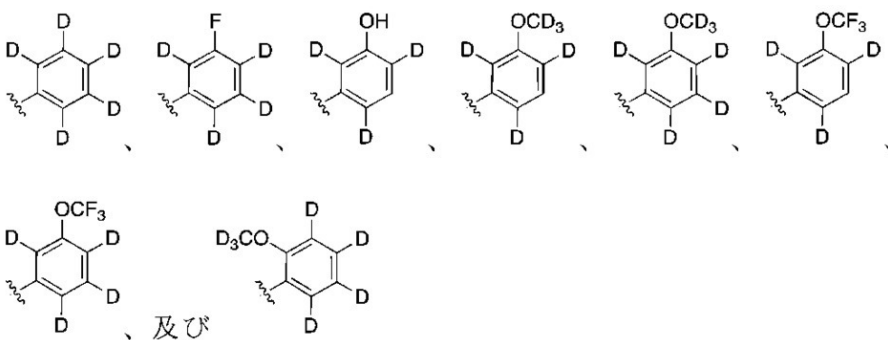
【化105】



は、

40

【化106】



50

から選択される。

【0124】

本発明の最も具体的な実施形態では、 R^1 はHであり、 R^2 はHであり、

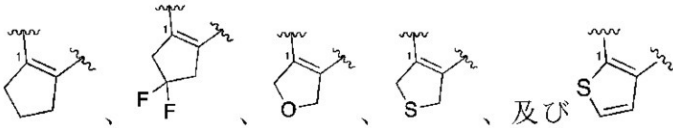
【化107】



は、

【化108】

10

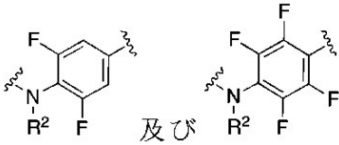


から選択され、

- NR^2B は、

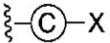
【化109】

20



から選択され、

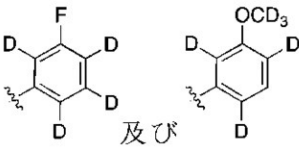
【化110】



は、

【化111】

30



から選択される。

【0125】

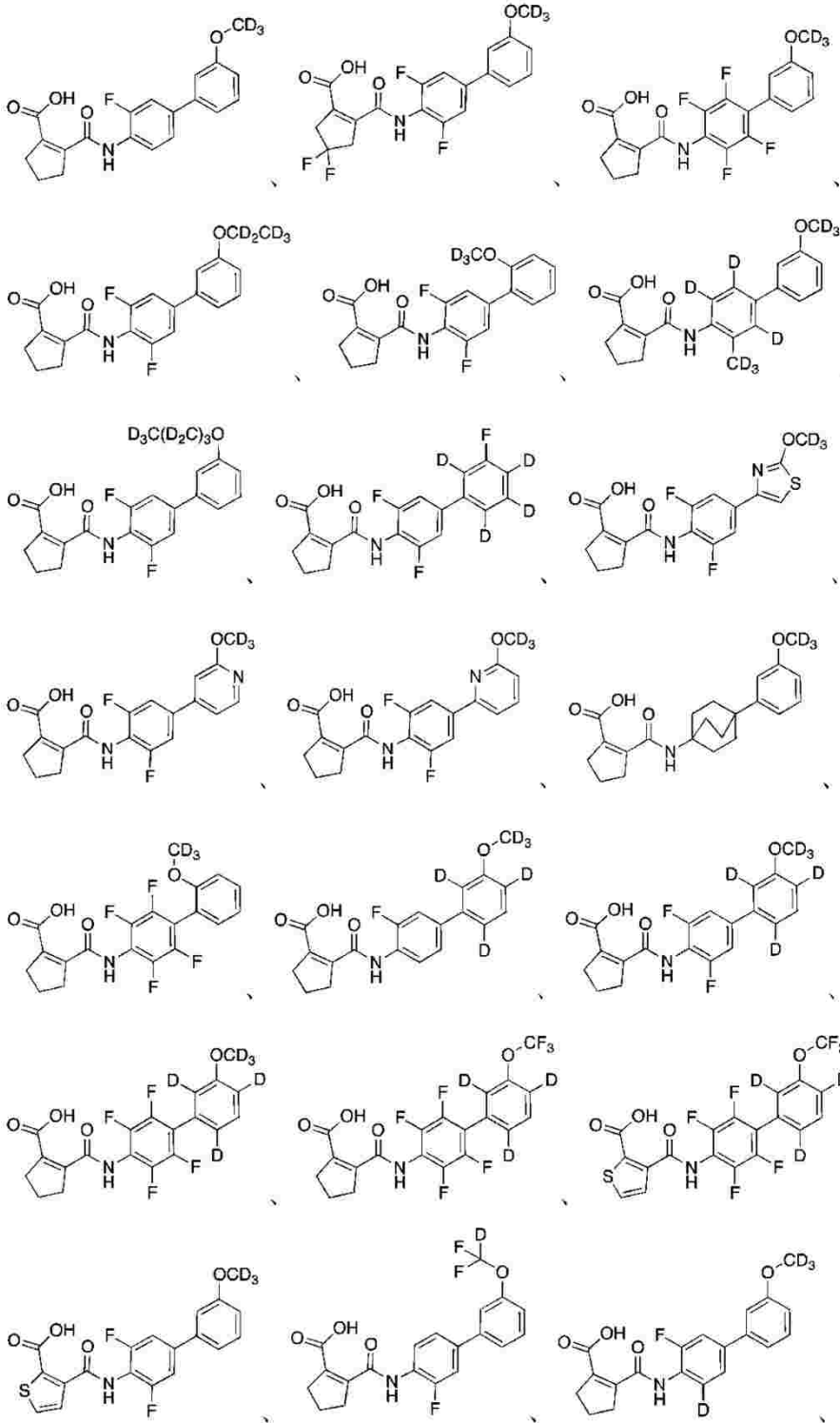
本発明の具体的な化合物は、本発明の以下の実施例の化合物、より具体的には、以下の実施例1、2、及び6の化合物である。

【0126】

40

本発明の具体的な化合物は、以下から選択される。

【化 1 1 2】



10

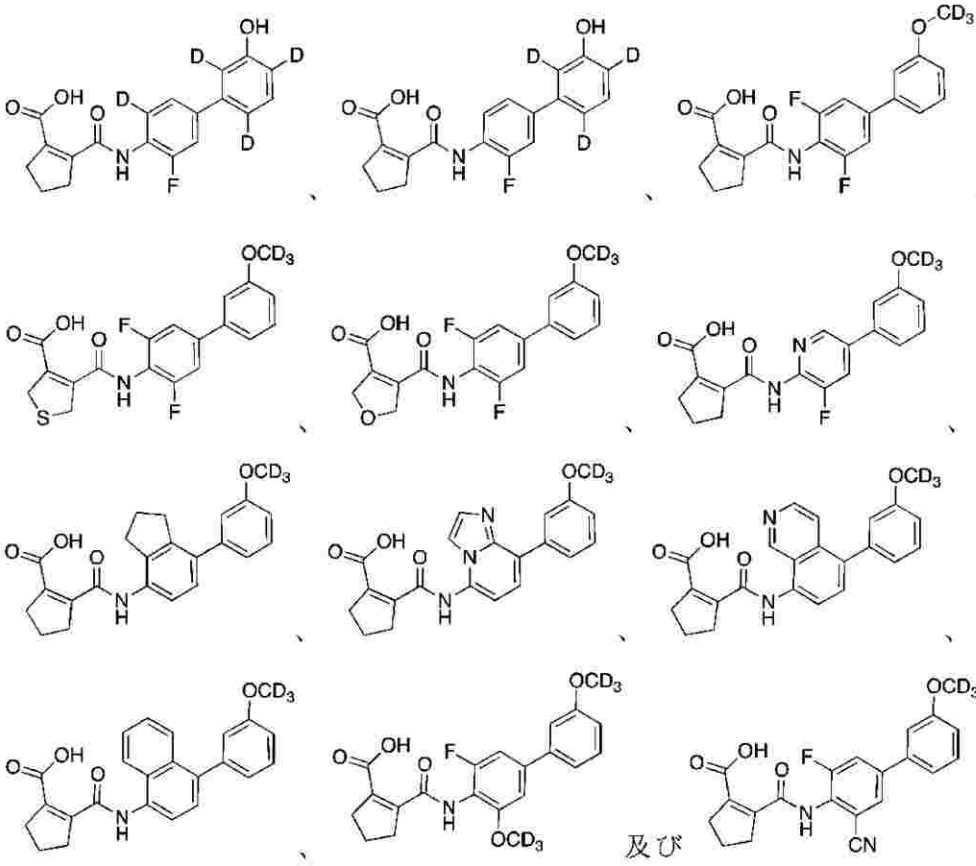
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

20

又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【 0 1 2 7】

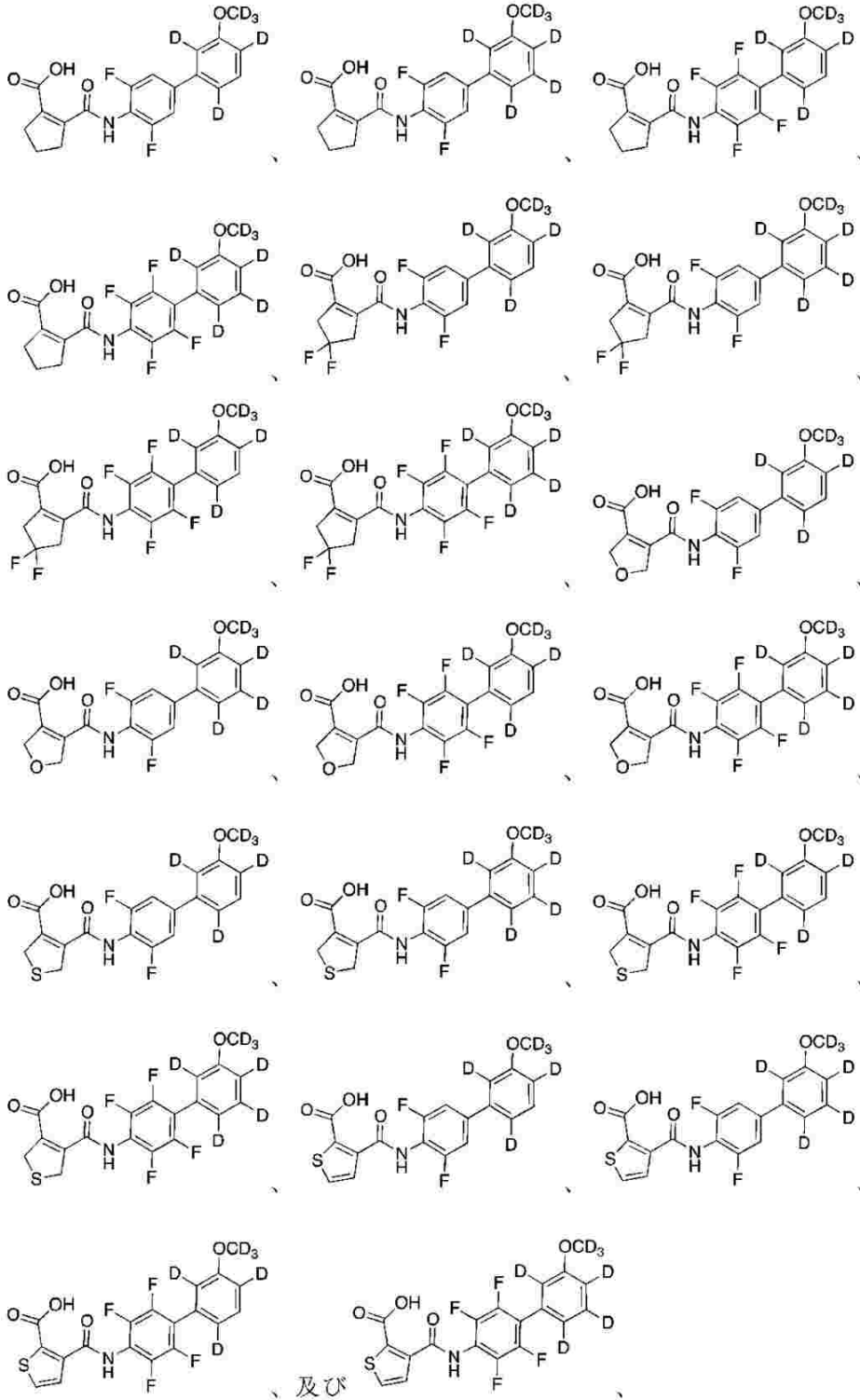
本発明の具体的な化合物は、以下から選択される。

30

40

50

【化 1 1 4】



10

20

30

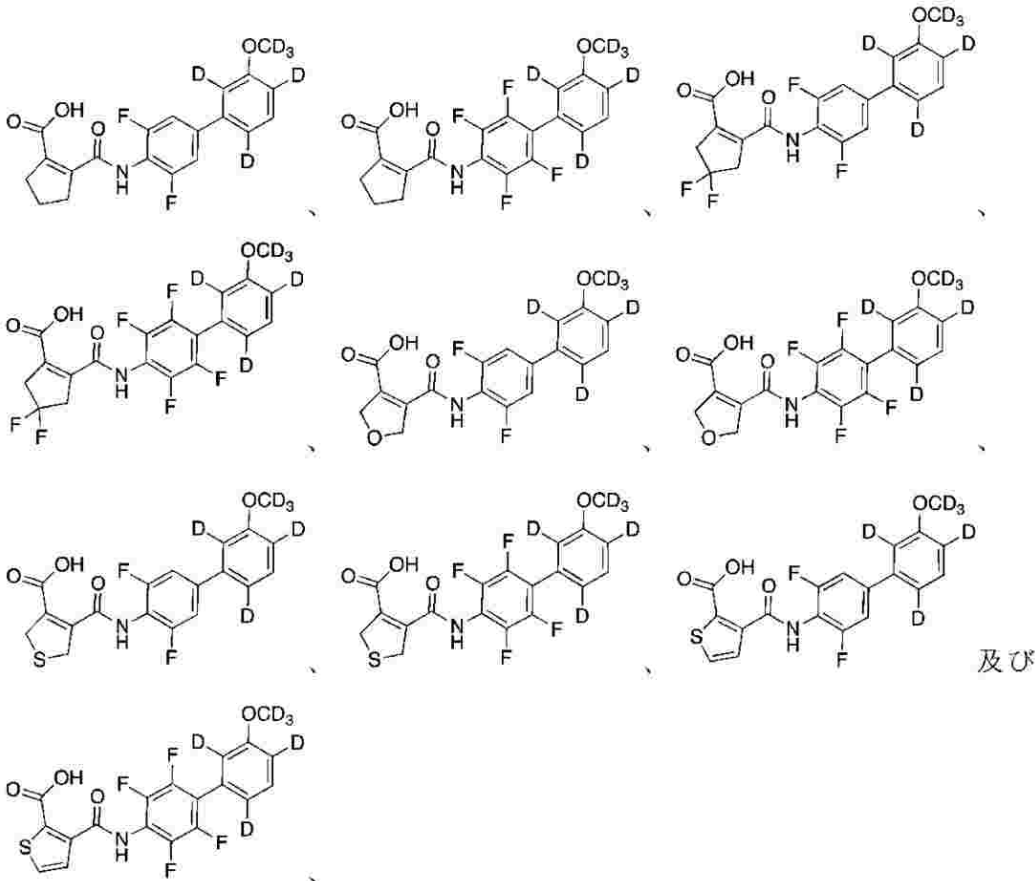
40

又は溶媒和物若しくはその薬学的に許容される塩。

【0 1 2 8】

本発明のより具体的な化合物は、以下から選択される。

【化 1 1 5】



10

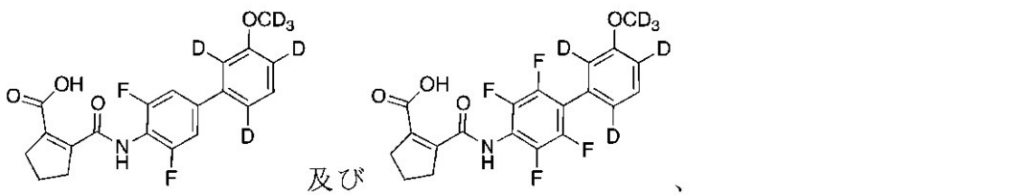
20

又は溶媒和物若しくはその薬学的に許容される塩。

【0 1 2 9】

本発明の最も具体的な化合物は、以下から選択される。

【化 1 1 6】



30

又は溶媒和物若しくはその薬学的に許容される塩。

【0 1 3 0】

専門家の知識によれば、本発明の化合物並びにそれらの塩は、例えば、結晶形態で単離される場合、様々な量の溶媒を含有し得る。したがって、式 (I) の化合物の全ての溶媒和物、具体的には、全ての水和物、並びに式 (I) の化合物の塩の全ての溶媒和物、特に全ての水和物が本発明の範囲内に含まれる。

40

【0 1 3 1】

本発明は更に、本明細書に記載の疾患、障害、治療適応症、又は医学的状態、特に D H O D H の阻害が有益である疾患又は医学的状態、より具体的には、リウマチ、急性免疫障害、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって引き起こされる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物における原虫侵入によって引き起こされる疾患、ウイルス感染及びニューモシスティス・カリニによって引き起こされる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、移植又は関節症を含む群から選択される疾患又は医学的状態の予防及び/又は治療方法であって、必要とする対象に有効量の本明細書に記載の式 (I) の化合物を投与することを含む、方法に関する。同様に、本発明は更に、本明細書に記載の更なる実施形態、具体的には、本明細

50

書に記載の医学的使用及び医療処置における使用のための化合物を包含する、上記の方法に関する。

【0132】

本発明は更に、本明細書に記載の疾患、障害、治療適応症、又は医学的状态、特にD H O D Hの阻害が有益である疾患又は医学的状态、より具体的には移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ性関節炎、多発性硬化、筋萎縮性側索硬化症、エリテマトーデス、炎症性大腸炎、癌、C O V I D - 1 9、潰瘍性結腸炎、クローン病、原発性硬化性胆管炎、及び乾癬から選択される疾患又は医学的状态の予防及び/又は治療の方法であって、必要とする対象に有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物を投与することを含む、方法に関する。

10

【0133】

本発明は更に、本発明による化合物を含む、医薬組成物、キット、及びパーツキットに関する。

【0134】

本発明は更に、本明細書に記載の疾患、障害、疾病及び/又は状態の治療及び/又は予防に使用される医薬組成物の製造のための、本発明による化合物の使用に関する。

【0135】

本発明は更に、本明細書に記載の医薬組成物を包含する、本明細書に記載の方法及び医学的使用に関する。

【0136】

本明細書に記載の医薬組成物は、本発明による化合物の1つ以上と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む。

20

【0137】

本明細書に記載の医薬組成物は、本発明による化合物の1つ以上と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含み、更に、抗ウイルス剤、抗炎症剤、免疫抑制剤及び/又は免疫調節剤、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、及びそれらの適切な混合物から選択される1つ以上の追加の治療剤を含む。

【0138】

更に、本発明は、包装材料及び包装材料内に含まれる医薬品を含む製品であって、医薬品が本明細書に記載の医学的状态に対して治療的に有効であり、包装材料が、医薬品が医学的状态を予防又は治療するのに有用であることを示すラベル又は添付文書を含み、当該医薬品が、本発明による式(I)の1つ以上の化合物を含む、製品に関する。包装材料、ラベル、及び添付文書は、他の点では、関連する有用性を有する医薬品のための標準的な包装材料、ラベル、及び添付文書と概ねみなされているものと同様か又は類似している。

30

【0139】

本発明による医薬組成物は、それ自体公知である、当業者によく知られている方法によって調製される。医薬組成物として、本発明の化合物(=活性化合物)は、それ自体で、又は特に適切な医薬補助剤及び/又は賦形剤と組み合わせて、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル、タブレット、坐剤、パッチ(例えばT T Sとして)、エマルジョン、懸濁液、ゲル、又は溶液の形態で使用され、活性化合物含量は有利には0.1~95%であり、補助剤及び/又は賦形剤の適切な選択によって、活性化合物及び/又は所望の作用開始に正確に好適な医薬投与形態(例えば遅延放出形態又は腸溶形態)を達成することができる。

40

【0140】

当業者は、その専門知識のために、所望の医薬製剤、調製物、又は組成物に適切な助剤、ビヒクル、賦形剤、希釈剤、担体、又はアジュバントに精通している。溶媒、ゲル形成剤、軟膏基剤、及び他の活性化合物賦形剤に加えて、例えば抗酸化剤、分散剤、乳化剤、保存剤、可溶化剤、着色剤、錯化剤、又は浸透促進剤を使用することができる。

【0141】

治療又は予防されるべき特定の疾患に応じて、その疾患を治療又は予防するために通常投与される追加の治療活性剤が、任意選択的に、本発明による化合物と共投与され得る。

50

本明細書中で使用される場合、特定の疾患を治療又は予防するために通常投与される更なる治療剤は、治療される疾患に適切であることが公知である。

【0142】

本発明の更なる態様において、本発明による化合物、又は式(I)の化合物の塩、若しくは溶媒和物は、本明細書に記載の医学的状態の治療に一般に使用される標準的な治療剤と組み合わせることができる。

【0143】

当業者は、専門家の知識に基づいて、共投与される追加の治療薬の総1日用量及び投与形態を認識している。当該1日総投与量は、広い範囲内で変動し得る。本発明の実施において、そして上記のそれらの使用の詳細、特徴又は目的に応じて、本発明の化合物は、1つ以上の標準的な治療剤、特に当該分野で公知の化学療法剤又は標的特異的抗癌剤（例えば、上記のもの）との併用療法において、別々に、順次、同時に、又は時間的にずらして（例えば、組み合わせられた単位投薬形態として、別々の単位投薬形態又は隣接する別個の単位投薬形態として、固定又は非固定の組み合わせとして、パーツキットとして、又は混合物として）投与され得る。

10

【0144】

したがって、本発明の更なる態様は、本発明による化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物である第1の活性成分と、本明細書に記載の医学的状態のための当技術分野で公知の標準治療薬である第2の活性成分と、任意選択的に、任意の順序で療法において、例えば、患者において本明細書に記載の医学的状態を治療、予防又は改善するために、順次、別々に、同時に又は時間をずらして使用するための薬理的に許容される担体、希釈剤、及び/又は賦形剤とを含む、組み合わせ又は医薬組成物である。これに関連して、本発明は更に、治療において、例えば本明細書に記載の疾患の治療において、別々に、順次、同時に、又は時間をずらして使用するための、本発明による少なくとも1つの化合物である第1の活性成分と、本明細書に記載の医学的状態のための少なくとも1つの当技術分野で公知の標準治療薬である第2の活性成分とを含む、組み合わせに関する。

20

【0145】

本発明による「組み合わせ」という用語は、固定された組み合わせ、固定されていない組み合わせ、又はパーツキットとして存在し得る。「固定された組み合わせ」は、当該第1の活性成分及び当該第2の活性成分が、1つの単位用量又は単一の実体中に一緒に存在する組み合わせとして定義される。「固定された組み合わせ」の一例は、当該第1の活性成分及び当該第2の活性成分が、同時投与のための混合物中に、例えば製剤中に存在する、医薬組成物である。「固定された組み合わせ」の別の例は、当該第1の活性成分及び当該第2の活性成分が、混合されずに1つの単位中に存在する、医薬組み合わせである。

30

【0146】

「パーツキット」は、当該第1の活性成分及び当該第2の活性成分が2つ以上の単位中に存在する、組み合わせとして定義される。「パーツキット」の一例は、当該第1の活性成分及び当該第2の活性成分が別々に存在する、組み合わせである。パーツキットの成分は、別々に、順次、同時に、又は時間をずらして投与され得る。

40

【0147】

本発明による組み合わせ又はパーツキットの第1及び第2の有効成分は、別々の製剤として（すなわち、互いに独立して）提供され得、これらは、その後、併用療法において同時に、順次、別々に、又は時間をずらして使用するために一緒にされる、又は、併用療法において同時に、順次、別々に、又は時間をずらして使用するための組み合わせパックの別々の成分として一緒に包装され、提供される。本発明による組み合わせ又はパーツキットの第1及び第2の有効成分の医薬製剤のタイプは、類似していてもよく、すなわち両方の成分が別々の錠剤又はカプセルに製剤化されてもよく、あるいは異なってもよく、すなわち異なる投与形態に適していてもよく、例えば一方の有効成分が錠剤又はカプセルとして製剤化され、他方が例えば静脈内投与用に製剤化される。本発明による組み合わせ

50

、組成物、又はキットの第1及び第2の有効成分の量は、一緒になって、本明細書に記載の医学的状態の治療、予防、又は改善のための治療有効量を含むことができる。

本発明の更なる態様は、本明細書に記載の医学的状態を連携療法的に治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者において、治療上有効かつ許容される量の本発明による化合物のうちの1つ以上と、治療上有効かつ許容される量の本明細書に記載の医学的状態のための当技術分野で公知の治療剤の1つ以上とを、別々に、順次、同時に、固定的又は非固定的に当該患者に投与することを含む、方法である。

【0148】

疾患又は医学的状態をその全般的及び特定の形態で治療するための医薬品の製造における式(I)の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは溶媒和物の使用への言及及び主張は、同様に、当該疾患又は医学的状態を治療する対応する方法を指し、当該方法は、それを必要とする対象に、治療上有効かつ許容される量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、当該疾患又は医学的状態の治療のための式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、当該疾患又は医学的状態の治療に使用するための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む組成物を投与することを含み、逆もまた同様である。

10

【0149】

医薬組成物の製造のために、本発明の化合物(=活性化合物)は、特に、適切な医薬補助剤と混合され、更に加工されて適切な医薬製剤を得る。適切な医薬製剤は、例えば、粉末、エマルジョン、懸濁液、スプレー、油、軟膏、脂肪性軟膏、クリーム、ペースト、ゲル、又は溶液である。本発明による医薬組成物は、それ自体公知の方法によって調製される。

20

【0150】

活性化合物の投与は、通常規模で行われる。したがって、局所適用形態(軟膏など)は、活性化合物を例えば0.1~99%の濃度で含有する。全身療法(p.o.)の場合の通常用量は、通常0.3~30mg/kg/日であり、(i.v.)は、通常0.3~30mg/kg/時である。最適な投薬計画及び投薬期間、特に各々の場合に必要な活性化合物の最適な用量及び投与様式の選択は、当業者がその専門知識に基づいて決定することができる。

【0151】

本発明の化合物のクラスは、自己免疫疾患又はウイルス性疾患及び慢性炎症の治療、又はより全般的には、DHODHの阻害が有益である疾患の治療に適切な医薬品の開発に有用である。本発明の化合物はまた、リウマチ、急性免疫障害、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって引き起こされる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物における原虫侵入によって引き起こされる疾患、ウイルス感染及びニューモシスティス・カリニによって引き起こされる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、移植、又は関節症などの疾患の治療に有用である。より詳細には、疾患は、移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ性関節炎、多発性硬化、筋萎縮性側索硬化症、エリテマトーデス、炎症性大腸炎、癌、COVID-19、インフルエンザ、潰瘍性結腸炎、クローン病、原発性硬化性胆管炎、及び乾癬から選択される。

30

40

【0152】

本発明の化合物のクラスは、ウイルス疾患、特に、コロナウイルス感染、COVID-19、SARS、流感/インフルエンザ(及びトリインフルエンザ)、HIV/Aids、水痘(Varicella)、サイトメガロウイルス、デング熱、三日ばしか(Rubella)、手足口病、ハンタウイルス感染、全ての型の肝炎、ラッサ熱、マールブルグウイルス感染、麻疹、髄膜炎、MERS-CoV、ムンプス、ノロウイルス感染、単純疱疹ウイルス感染、痘瘡、ロタウイルス感染、エボラウイルス、ポリオウイルス感染、ライノウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、RSV感染、HCMV感染、及びパンナウイルス感染から選択される急性ウイルス感染の治療に有用である。COVID-19、流感/インフルエンザ、及びライノウイルス感染症として最も好ましく、COVID

50

- 19 が最も好ましい。ウイルス（例えば、SARS-CoV-2）の変異形態も含まれることが理解される。

【0153】

併用療法又は交互療法

本明細書に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩は、患者に対する現在の標準治療に加えて、又は医療提供者が患者に有益であると考え任意の他の化合物若しくは療法と組み合わせて若しくは交互に投与することができる。併用療法及び/又は交互療法は、治療的、補助的、又は緩和的であり得る。

【0154】

特に好ましいのは、抗ウイルス感染、特にCovid-19の治療のための併用療法又は交互療法である。 10

高レベルのサイトカインインターロイキン-6 (IL-6) は、COVID-19患者における呼吸不全及び死亡の前兆であることが観察されている。サイトカインストームを構成し得るこの免疫応答の急増を治療するために、患者に、IL-6 標的化モノクローナル抗体、薬学的阻害剤、又はタンパク質分解剤、例えば、IL-6 に結合し、分解を媒介するタンパク質にも結合する二重特異性化合物を投与することができる。抗体の例としては、トシリズマブ、サリルマブ、シルツキシマブ、オロキズマブ、及びクラザキズマブが挙げられる。一実施形態では、式(I)の化合物又は薬学的に許容される塩は、トシリズマブ又はサリルマブと組み合わせて、又は交互に投与される。過剰反応免疫系を治療するために使用される免疫抑制薬の更なる非限定的な例としては、ヤヌスキナーゼ阻害剤(トファシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ)、カルシニューリン阻害剤(シクロスポリン)、タクロリムス、mTOR阻害剤(シロリムス、エベロリムス)、及びIMDH阻害剤(アザチオプリン)が挙げられる。更なる抗体及び生物製剤としては、アバタセプト、アダリムマブ、アナキンラ、セルトリズマブ、エタナーセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、イキセキズマブ、ナタリズマブ、リツキシマブ、セクキヌマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブ、バシリキシマブ、及びダクリズマブが挙げられる。 20

【0155】

IL-1 は、IL-6 及び他の炎症促進性サイトカインの産生を遮断する。COVID患者はまた、炎症亢進応答を減少させるために、抗IL-1療法、例えばアナキンラの静脈投与で治療されることもある。抗IL-1療法は、概して、例えば、標的化モノクローナル抗体、薬学的阻害剤又はタンパク質分解剤、例えば、IL-1 に結合し、分解を媒介するタンパク質にも結合する二重特異性化合物であり得る。 30

【0156】

COVIDを有する患者は多くの場合ウイルス性肺炎を発症し、これは細菌性肺炎をもたらす可能性がある。重度のCOVID-19を有する患者はまた、敗血症又は「敗血症性ショック」に罹患する可能性がある。COVIDに続発する細菌性肺炎又は敗血症の治療は、例えば、アジトロマイシン、クラリスロマイシン、エリトロマイシン、又はロキシシロマイシンを含むマクロライド系抗生物質の投与を含む。更なる抗生物質としては、アモキシシリン、ドキシサイクリン、セファレキシン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、メトロニダゾール、スルファメトキサゾール、トリメトプリム、アモキシシリン、クラブラン酸、又はレボフロキサシンが挙げられる。したがって、一実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、抗生物質、例えば、アジスロマイシンと組み合わせて又は交互に投与される。アジスロマイシンなどのこれらの抗生物質のいくつかは、独立した抗炎症特性を有する。このような薬物は、COVID患者のための抗炎症剤としても使用され得、二次細菌感染に対する治療効果を有する。 40

【0157】

COVID-19に感染した患者を治療する際の固有の課題は、患者が、5日、10日、又は更に14日まで又はそれより長く続く可能性がある機械的換気を必要とする場合、比較的長期間の鎮静を必要とすることである。この治療中の継続的な疼痛に対しては、鎮痛剤を順次追加することができ、継続的な不安に対しては、鎮静剤を順次追加することが 50

できる。鎮痛剤の非限定的な例としては、アセトアミノフェン、ケタミン、及びPRNオピオイド（ヒドロモルホン、フェンタニル、及びモルヒネ）が挙げられる。鎮静剤の非限定的な例としては、メラトニン、鎮静優勢特性を有する非定型抗精神病薬（オランザピン、クエチアピン）、プロポフォール、又はデクスメドミジン、ハロペリドール、及びフェノバルビタールが挙げられる。一実施形態では、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物、水和物若しくは多形体は、鎮痛薬、例えば、アセトアミノフェン、ケタミン、ヒドロモルホン、フェンタニル、又はモルヒネと組み合わせる又は交互に投与される。一実施形態では、式（I）の化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、水和物又は多形体は、メラトニン、オランザピン、クエチアピン、プロポフォール、デクスメドミジン、ハロペリドール、又はフェノバルビタールなどの鎮静剤と組み合わせる又は交互に投与される。

10

【0158】

一実施形態では、本発明の化合物は、PF-07304814、PF-00835231、PF-07321332（ニルマトレルビル）、ロピナビル、又はリトナビルなどのプロテアーゼ阻害剤と組み合わせる有効量で使用される。もう一つの特別な実施形態では、プロテアーゼ阻害剤は、PF-07321332（ニルマトレルビル）である。

【0159】

一実施形態では、本発明の化合物は、N4-ヒドロキシシチジンなどのRNA複製調節剤と組み合わせる有効量で使用され、又はそのプロドラッグも投与することができる。特別な一実施形態では、RNA複製調節剤は、国際公開第2019/113462号に記載されているようなN4-ヒドロキシシチジンプロドラッグである。更に特別な一実施形態では、RNA複製調節剤は、モルヌピラビルである。

20

【0160】

一実施形態では、本発明の化合物は、ハロフジノール又はそのエナンチオマー、互変異性体、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩と組み合わせる有効量で使用される。

【0161】

一実施形態では、本発明の化合物は、ジピリダモール又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩と組み合わせる有効量で使用される。

【0162】

一実施形態では、本発明の化合物は、ゲムシタピン又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩と組み合わせる有効量で使用される。

30

【0163】

一実施形態では、本発明の化合物は、有効量で、AT-527（RO7496998）又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩と組み合わせる使用される。

【0164】

COVID患者の治療に使用され得る更なる薬物としては、アスピリン、コルチシン、ジメチルフマレート、アカラブルチニブ、ファビピラビル、フィンゴリモド、メチル-ブレドニゾロン、ベパシズマブ、トシリズマブ、ウミフェノビル、ロサルタン、並びにREGN3048及びREGN3051又はリバビリンのモノクローナル抗体組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。これらの薬物又はワクチンのいずれも、本明細書中に提供される活性化合物と組み合わせる又は交互に使用して、それらに敏感なウイルス感染を治療することができる。

40

【0165】

一実施形態では、本発明の化合物は、有効量で、mRNA-1273（Moderna）、AZD-1222（AstraZeneca及びUniversity of Oxford）、BNT162b2（BioNTech）、CoronaVac（Sinovac）、NVX-CoV2372（NovoVax）、SCB-2019（Sanofi及びGSK）、ZyCoV-D（Zydus Cadila）、及びCoVaxin（Bharat Biotech）を含むがこれらに限定されない抗コロナウイルスワクチン療法と組み合わせる使用される。別の実施形態では、本発明の化合物は、受動抗体療法

50

又は回復期血漿療法と組み合わせて有効量で使用される。

【0166】

SARS-CoV-2は常に変異しており、その多くが毒性及び伝染率を増加させる。ウイルスの薬剤耐性変異体は、抗ウイルス剤による長期治療の後に出現し得る。薬剤耐性は、ウイルス複製において使用される酵素をコードする遺伝子の変異によって生じ得る。特定の場合におけるRNAウイルス感染に対する薬剤の効力は、この化合物を、別の抗ウイルス化合物（場合により、異なる変異を誘導するか、又は主要な薬剤の経路とは異なる経路を介して作用する2つ又は3つの他の抗ウイルス化合物であっても）と組み合わせて又は交互に投与することによって、延長、増強、又は回復させることができる。既知のウイルスの変異体は、既知のウイルスと比較して、ウイルスゲノム中に1個以上のヌクレオチド変異、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、60、100、200、300、又はそれ以上のヌクレオチド変異を有するウイルスを指すことができる。変異は、ヌクレオチドの欠失、挿入、又は置換を指すことができる。場合によっては、変異体は、既知のウイルスのゲノムと異なるウイルスゲノムを最大で50%、40%、30%、20%、10%、5%、4%、3%、2%、又は1%有することができる。

10

【0167】

あるいは、薬剤の薬剤動態、生体内分布、半減期、又は他のパラメータは、そのような併用療法（協調されると考えられる場合、交互療法を含み得る）によって変更され得る。

【0168】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、水和物若しくは多形体と組み合わせることができ、別々に投与されるか、又は同じ医薬組成物で投与される他の治療剤の例としては、限定されないが以下が挙げられる。

20

- (1) プロテアーゼ阻害剤；
- (2) ポリメラーゼ阻害剤（例えばゲムシタピン）；
- (3) アロステリックポリメラーゼ阻害剤；
- (4) インターフェロン-2a（ペグ化又は他の方法で修飾されていてもよい）、及び/又はリバビリン；
- (5) 非基質系阻害剤；
- (6) ヘリカーゼ阻害剤；
- (7) プライマーゼ-ヘリカーゼ阻害剤；
- (8) アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド(S-ODN)；
- (9) アプタマー；
- (10) ヌクレアーゼ耐性リボザイム；
- (11) マイクロRNA及びsiRNAを含むiRNA；
- (12) ウイルスに対する抗体、部分抗体、又はドメイン抗体；
- (13) 宿主抗体応答を誘導するウイルス抗原又は部分抗原；
- (14) NOD-、LRR及びピリンドメイン含有プロテイン3(NLRP3)；
- (15) グルタミル-プロリル-tRNAシンセターゼ阻害剤（例えば、ハロフギノン）；
- (16) 平衡型ヌクレオシド輸送体(ENT)阻害剤（例えば、ジピリダモール）；
- (17) 他のDHODH阻害剤（例えば、プレキナル、テリフルノミド、レフルノミド、PTC299、MEDS433、AG-636、ASLAN003、JNJ-74856665、RP7214、PP-001、及びBAY2402234）。

30

40

【0169】

合成において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天然同位体存在量のいくらかの変動が生じることが認識される。したがって、ビドフルジムス（及び重水素で特異的に置換される式(I)による他の化合物）の調製物は、少量の重水素化同位体置換体を本質的に含有する。天然に豊富な安定な水素及び炭素同位体の濃度は、この変動にもかかわらず、本発明の化合物の安定な同位体置換の程度と比較して小さく、重

50

要ではない。例えば、Comp. Biochem. Physiol. 1998; 119A : 725を参照されたい。

【0170】

水素によって通常占有される特定の位置における「同位体濃縮係数」という用語は、その位置における重水素の存在量とその位置における重水素の天然存在量との間の比を指す。例として、3500の同位体濃縮係数は、特定の位置での重水素の量が重水素の天然存在量の3500倍であること、又は化合物の52.5%が特定の位置で重水素を有すること（すなわち、所与の位置で52.5%の重水素取り込み）を意味する。地球の海洋における重水素の存在量は、6500個の水素原子中に約1個の原子である（約154百万分率（ppm））。したがって、重水素は、地球上の海洋において天然に存在する全ての水素原子の約0.015パーセント（重量基準で0.030パーセント）を占め、存在量は、天然水の種類によってわずかに変化する。

10

【0171】

本発明の化合物（例えば、式（I）によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩及び/又は溶媒和物）における特定の位置が、水素又は重水素を含有するものとして名称又は構造によって指定される場合、その位置は、その天然存在量で水素を含有することができるか、又は例えば、少なくとも835（12.5%重水素取り込み）、少なくとも1670（25%重水素取り込み、少なくとも3500（52.5%重水素取り込み）、少なくとも4500（67.5%重水素取り込み）、少なくとも5000（75%重水素）、少なくとも5500（82.5%重水素取り込み）、少なくとも6000（90%重水素取り込み）、少なくとも6333.3（95%重水素取り込み）、少なくとも6466.7（97%重水素取り込み）、少なくとも6600（99%重水素取り込み）、又は少なくとも6633.3（99.5%重水素取り込み）の同位体濃縮係数で重水素が濃縮され得ることが理解されるべきである。

20

【0172】

本発明の化合物（例えば、式（I）によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは溶媒和物）における特定の位置が、名称又は構造によって「H」又は「水素」として具体的に指定される場合、その位置は、その天然存在量の同位体組成で水素を有すると理解される。

【0173】

本発明の化合物（例えば、式（I）によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは溶媒和物）中の特定の位置が名称又は構造によって「D」又は「重水素」として具体的に指定される場合、その位置は、0.015%である重水素の天然存在量の少なくとも3340倍（すなわち、重水素の少なくとも50.1%取り込み）、重水素の天然存在量の少なくとも3500倍（重水素取り込み52.5%）、重水素の天然存在量の少なくとも4500倍（重水素取り込み67.5%）、少なくとも5000（重水素75%）、重水素の天然存在量の少なくとも5500倍（重水素取り込み82.5%）、重水素の天然存在量の少なくとも6000倍（重水素取り込み90%）、重水素の天然存在量の少なくとも6333.3倍（重水素取り込み95%）、重水素の天然存在量の少なくとも6466.7倍（重水素取り込み97%）、重水素の天然存在量の少なくとも6600倍（重水素取り込み99%）、又は重水素の天然存在量の少なくとも6633.3倍（重水素取り込み99.5%）である存在量で重水素を有すると理解される。

30

40

【0174】

重水素取り込みのパーセンテージは、質量分析（ピーク面積）などの多くの従来の方法を使用する定量分析によって、又は内部標準からのシグナル若しくは化合物中の他の非重水素化¹Hシグナルと比較して特定の重水素化部位の残りの残留¹H-NMRシグナルを定量化することによって得ることができる。

【0175】

水素によって通常占有される化合物中の特定の位置が同位体濃縮されているかどうかに関して化学名又は構造が記載されていない場合、その特定の位置がその天然存在量で水素

50

によって占有されていることが意図される。例として、用語「フェニル」又は【化 1 1 7】



同位体濃縮に関して更なる指定がない場合、全ての水素原子が天然存在量で存在することを示す。

【0 1 7 6】

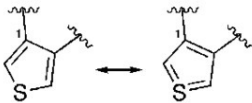
環 A が部分飽和環である場合、環 A 中の二重結合は、示された位置に位置する。

【化 1 1 8】



環 A が 5 員ヘテロアリアル環である場合、二重結合は、非局在化系内にあり、メソメリー形態で存在することができる。一例は、以下のチオフェンメソメリー形態である。

【化 1 1 9】



【0 1 7 7】

更に、本発明の化合物は、部分的に互変異性を受ける。例えば、環中に窒素原子を含有するヘテロ芳香族基が、窒素原子に隣接する炭素原子上、ヒドロキシ基で置換されている場合、以下の互変異性が現れ得る。

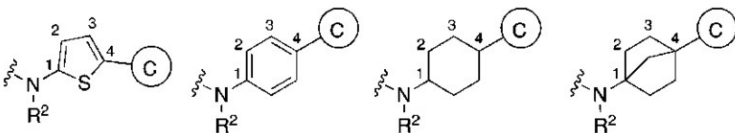
【化 1 2 0】



【0 1 7 8】

(環 B について言及されるような)用語「1, 4 - 配向」は、同じ環上の 2 つの置換基の特定の相対位置を示し、環上で置換基が、4 個の原子が環系に結合した環中の 2 つの置換基の間にある、少なくとも 1 つの選択枝を有することを意味する。

【化 1 2 1】



【0 1 7 9】

「化合物」という用語は、式 (I) によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは溶媒和物を含む、本開示の任意の化合物を指す場合、分子の構成水素原子間に同位体変動が存在し得ることを除いて、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。本発明の化合物における同位体変動の相対量は、化合物を作製するために使用される重水素化試薬の同位体純度、及び化合物を調製するために使用される種々の合成ステップにおける重水素の取り込みの効率を含む多くの因子に応じて異なる。

【0 1 8 0】

「D」及び「d」は、両方とも重水素を指す。「H」は、水素を意味する。

【0 1 8 1】

10

20

30

40

50

「重水素で置換される」とは、1個以上の水素原子を対応する数の重水素原子で置換することを指す。

【0182】

本明細書で与えられる任意の式又は構造は、更に同位体標識原子を含む重水素化合物を表すことも意図される。本開示の化合物に組み込むことができる追加の同位体の例としては、水素の更なる同位体（すなわち、トリチウム又は ^3H ）、並びに炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、限定されないが、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I が挙げられる。本開示は、 ^3H 、 ^{13}C 、及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた様々な同位体標識化合物を更に含む。このような同位体標識された化合物は、代謝研究、反応速度研究、検出又は画像化技術（例えば、薬物若しくは基質組織分布アッセイ又は患者の放射性治療を含む陽電子放出断層撮影（PET）又は単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT））において有用であり得る。

10

【0183】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択され、より好ましくはフッ素又は塩素であり、最も好ましくはフッ素である。

【0184】

本発明の文脈において、「 C_{1-4} -アルキル」は、直鎖であっても分岐鎖であってもよい1~4個の炭素原子を有する好ましくは飽和炭化水素鎖を意味する。その例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルが挙げられる。 C_{1-3} -アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルが好ましく、メチルが最も好ましい。「アルキル」という用語は、それ自体又は別の置換基の一部、例えばハロ- C_{1-4} -アルキルとして、特に断りのない限り、以下で「不飽和アルキル」としてより詳細に定義されるアルキルの誘導体を含むことも意味する。不飽和アルキル基は、1つ以上の二重結合又は三重結合を有するものである。好ましい不飽和アルキル置換基は、ビニル、2-プロベニル、又はプロパ-2-イン-1-イルである。

20

【0185】

本発明の文脈において、用語「重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する C_{1-4} -アルキル」は、以下の残基を包含するが、これらに限定されない： $-\text{CD}_3$ - CH_2D 、 $-\text{CHD}_2$ 、 $\text{CD}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CH}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CH}_2(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCH}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCCH}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCH}_2(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CH}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CH}_2(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CHD}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CHD}(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CHD}(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCHD}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCHD}(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCHD}(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CHD}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CHD}(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CHD}(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_3\text{CHD}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_3\text{CHD}(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CH}_3\text{CHD}(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCD}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCD}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCD}_2(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CD}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CD}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CHD}_2\text{CD}_2(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_3\text{CD}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_3\text{CD}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CH}_3\text{CD}_2(\text{CD}_2)_n$ （式中、 n は0~2の整数である。 $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CHD})_m-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CD}_2)_m$ （式中、 m は1~2の整数である）、並びに $-\text{CD}_3$ ）、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 及び $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 。好ましい重水素を含有する C_{1-2} -アルキルは、 $-\text{CD}_3$ 及び $-\text{CD}_3\text{CD}_2$ であり、最も好ましいのは $-\text{CD}_3$ である。

30

40

【0186】

「 C_{0-6} -アルキレン」は、それぞれの基が二価であることを意味し、結合した残基を分子の残りの部分と連結する。更に、本発明の文脈において、「 C_0 -アルキレン」は結合を表すことを意味し、一方、 C_1 -アルキレンはメチレンリンカーを意味し、 C_2 -

50

アルキレンはエチレンリンカー又はメチル置換メチレンリンカーなどを意味する。本発明の文脈において、 $C_0 \sim 6$ -アルキレンは、好ましくは、結合、メチレン、エチレン基又はプロピレン基を表す。「アルキレン」という用語は、別段の記載がない限り、適切な場合、不飽和二価鎖を含むことも意味する（すなわち、「 $C_2 \sim 6$ -アルキレン」が可能である）。不飽和 C_4 -アルキレンの代表例は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である。

【0187】

「フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル」又は「O-フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル」という用語は、それぞれ、アルキル鎖中の1個以上の水素原子が1個以上のフルオロ原子によって置換されていることを意味する。好ましくは、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、及び CF_2CF_3 である。より好ましい例は、 $-CF_3$ 基の形成である。

10

【0188】

同様のことが、「ハロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル」又は「O-ハロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル」に当てはまり、これは、アルキル鎖中の1個以上の水素原子が、フルオロ、クロロ、ブromo、及びヨードから独立して選択される1個以上のハロゲン原子によって置換されていることを意味する。

【0189】

本発明の文脈において、「重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有するフルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキル」という用語は、フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキルが1個以上の水素原子を含む場合、任意選択的に1個以上の水素がフッ素で置換され、「重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する $C_1 \sim 4$ -アルキル」という用語について上述したものと同一ものが得られることを意味する。フルオロ- $C_1 \sim 4$ -アルキルはまた、完全にフッ素化することができると理解される。 CDF_2 、 CD_2CF_3 、及び CD_2CF_2D などの重水素を含有するフルオロ- $C_1 \sim 2$ -アルキルが好ましい。最も好ましいのは CDF_2 である。

20

【0190】

「3~10員シクロアルキル」基は、3~10個の炭素原子を含む飽和又は部分不飽和の単環式、二環式、スピロ又は多環式環系を意味し、環系を形成する原子（すなわち骨格原子）の各々は炭素原子である。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクタニル、スピロ[3.3]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、アダマンチル、及びペンタシクロ[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]オクチルが挙げられる。したがって、3~6員シクロアルキル基は、3~6個の炭素原子を含む飽和又は部分不飽和の単環式、二環式、スピロ環式環系を意味し、5~8員シクロアルキル基は、5~8個の炭素原子を含む飽和又は部分不飽和の単環式、二環式、又はスピロ環式環系を意味する。

30

【0191】

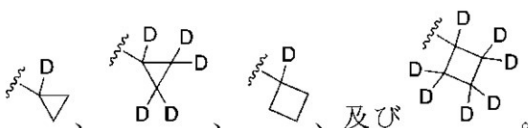
「3~6員シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ビスシクロ[2.1.0]ペンチル及びスピロ[2.3]ヘキサニルを包含するが、これらに限定されない。より好ましくは、シクロプロピル又はシクロブチルである。

40

【0192】

「重水素で任意選択的に置換される1個以上の水素原子をアルキル中に有する $C_3 \sim 4$ -シクロアルキル」という用語は、以下の残基を包含するが、これらに限定されない。

【化122】

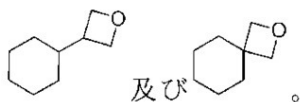


【0193】

50

シクロアルキル基又はヘテロシクリル基は、直鎖又はスピロ環式で結合することができ、例えば、シクロヘキサンがヘテロシクロアルキル基オキセタンで置換されている場合、以下の構造が可能である。

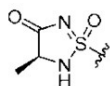
【化 1 2 3】



【 0 1 9 4 】

「N、O、及びSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する3～10員ヘテロシクロアルキル」基は、1、2、3、又は4個の炭素原子がそれぞれ1、2、3、又は4個のヘテロ原子で置換され、ヘテロ原子がN、O、又はSから独立して選択される、飽和又は部分不飽和の3～10員の単環式、二環式、スピロ又は多環式炭素環を意味する。環中の硫黄ヘテロ原子はまた、S=O又はSO₂に酸化され得る。環中の炭素原子はまた、C=Oに酸化することができる。その例としては、エポキシジル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニルテトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、4-キヌクリジニル、1,4-ジヒドロピリジニル、及び6-アザピシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基は、炭素、窒素（例えば、モルホリン又はピペリジン中）、又は硫黄原子を介して分子の残りの部分と結合することができる。S-結合ヘテロシクロアルキルの例は、環状スルホンイミドアミドである。

【化 1 2 4】



【 0 1 9 5 】

「3～6員ヘテロシクロアルキル」という用語は、これらに限定されないが、エポキシジル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキサスピロ[3.3]ヘプチル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニルなどを包含する。

【 0 1 9 6 】

「6員又は10員アリアル」は、フェニル又はナフチルである。

【 0 1 9 7 】

「N、O、及びSから独立して選択される1～6個のヘテロ原子を含有する5～10員ヘテロアリアル」は、N、O、及びSから独立して選択される6個までのヘテロ原子を含有する5～10員単環式又は二環式ヘテロ芳香族環系（本出願内でヘテロアリアルとも呼ばれる）を意味する。単環式ヘテロ芳香族環の例としては、ピロリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられる。それは更に、ヘテロ原子が橋頭原子を含む一方又は両方の環に存在し得る二環式環系を意味する。その例としては、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、インドリル、インドリジニル、1,5-ナフチリジニル、1,7-ナフチリジニル、及びピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルが挙げられる。ヘテロアリアル系の窒素又は硫黄原子はまた、対応するN-酸化物、S-酸化物、又はS,S-二酸化物に任意選択的に酸化され得る。

【 0 1 9 8 】

「5員ヘテロアリアル」は、N、O、及びSから独立して選択される3個までのヘテロ原子を含有する単環式芳香族環系を意味する。単環式ヘテロ芳香族環の例としては、ピロリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、及びオキサゾリルが挙げられる。環中の

硫黄ヘテロ原子は、 $S = O$ 又は SO_2 に酸化させることもできる。

【0199】

5員ヘテロシクロペンテニル基は、1又は2個の炭素原子がそれぞれ1又は2個のヘテロ原子（ヘテロ原子は独立してN、O、及びSから選択される）で置換されている部分不飽和5員単環を意味する。例としては、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロチオフエニル、又は2,5-ジヒドロ-1H-ピロールが挙げられる。環中の硫黄ヘテロ原子は、 $S = O$ 又は SO_2 に酸化させることもできる。

【0200】

本発明の化合物は、それらの構造に応じて、互変異性形態又は立体異性形態（エナンチオマー、ジアステレオマー）で存在し得る。したがって、本発明は、互変異性体、エナンチオマー、又はジアステレオマー及びそれらのそれぞれの混合物も包含する。立体異性的に均一な成分は、エナンチオマー及び/又はジアステレオマーのそのような混合物から既知の方法で単離することができる。

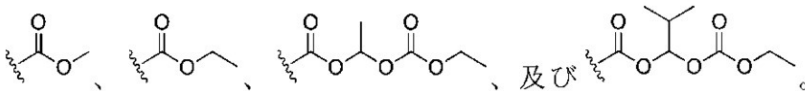
10

【0201】

「ジアステレオマー」という用語は、互いの鏡像ではなく、互いに重ね合わせることができない立体異性体を意味する。「エナンチオマー」という用語は、少なくとも80%（すなわち、一方のエナンチオマーが少なくとも90%であり、他方のエナンチオマーが最大10%）、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも98%の光学純度又はエナンチオマー過剰率（当技術分野で標準的な方法によって決定される）を有する、本発明の化合物の各個の光学活性形態を意味する。本発明の化合物は、プロドラッグ化合物の形態であり得る。「プロドラッグ」は、生体内の生理学的条件下で酵素、胃酸などとの反応によって、例えば、酸化、還元、加水分解など（これらは各々酵素的に行われる）によって、本発明による化合物に変換される誘導体を意味する。プロドラッグの他の例は、本発明の化合物中のカルボン酸が、例えば、アルキル-、アリール-、アリールアルキレン-、アミノ-、コリン-、アシルオキシアルキル-、1-（（アルコキシカルボニル）オキシ）-2-アルキル、又はリノレノイル-エステルに変換されている化合物である。カルボン酸のプロドラッグの例示的な構造は、以下である。

20

【化125】



30

【0202】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無機塩基及び有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性塩基から調製される塩を指す。したがって、酸性基を含有する本開示の化合物は、これらの基上に存在することができ、本開示に従って、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、又はアンモニウム塩として使用することができる。このような塩のより正確な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、又はアンモニア若しくはエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、若しくはアミノ酸などの有機アミンとの塩が挙げられる。それぞれの塩は、当業者に知られている通常の方法によって、例えば、これらを溶媒若しくは分散剤中で有機若しくは無機塩基と接触させることによって、又は他の塩とのカチオン交換によって得ることができる。本開示はまた、低い生理学的適合性のために、医薬品における使用に直接適切ではないが、例えば、化学反応のための中間体として、又は薬学的に許容される塩の調製のために使用することができる、本開示の化合物の全ての塩を含む。

40

【0203】

更に、本開示の化合物は、溶媒和物、例えば溶媒和物として水を含むもの、又は薬学的に許容される溶媒和物、例えばアルコール、特にエタノールの形態で存在し得る。化学量論的又は非化学量論的量の溶媒は、非共有結合性分子間力によって結合される。溶媒が水である場合、「溶媒和物」は「水和物」である。「薬学的に許容される塩」は、更に、「

50

溶媒和物」を任意選択的に含み得ることが理解される。

【0204】

本明細書で使用される「多形体」という用語は、特定の結晶充填配置における、化合物又はその塩、水和物、若しくは溶媒和物の結晶形態を指す。全ての多形体は、同じ元素組成を有する。本明細書で使用される「結晶性」という用語は、構造単位の規則的な配置からなる固体形態を指す。同じ化合物、又はその塩、水和物、若しくは溶媒和物の異なる結晶形態は、固体状態における分子の異なる充填から生じ、異なる結晶対称性及び/又は単位格子パラメータをもたらす。異なる結晶形態は、通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、並びに溶解度を有する。

10

【0205】

「有効量」という用語は、投与された場合に、治療される障害、疾患、又は状態の1つ以上の症状の発症を予防するか、又はある程度緩和するのに十分である化合物の量を含むことを意味する。「有効量」という用語はまた、研究者、獣医、医師、又は臨床医によって求められている、細胞、組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発するのに十分な化合物の量を指す。

【0206】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトを含む動物界の任意のメンバーを指す。いくつかの実施形態では、「対象」は、任意の発達段階のヒトを指す。いくつかの実施形態では、「対象」は、ヒト患者を指す。一部の実施形態では、「対象」は、非ヒト動物を指す。一部の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、又はブタ）である。いくつかの実施形態では、対象としては、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、又は蠕虫が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態、対象は、形質転換動物、遺伝子操作された動物、又はクローンであり得る。

20

【0207】

本明細書に詳述される重水素化化合物は、ラット及びマウスにおいて、より高いミクロソーム安定性及び改善された薬物動態挙動を示すことが予想外に見出された。以下の実施例セクションは、更なる詳細を示す。

【0208】

実験の部

本発明の化合物は、国際公開第2003/006425号及び国際公開第2004/056797号（及びその中で引用されている参考文献）に概説されているように、適切な重水素化構成要素を使用することによって、又は水素-重水素交換を介して調製することができる（例えば、*Synthesis* 2019; J. 51: 1319又は*Angew. Chem. Intl. Ed.* 2018; 57: 3022）。

30

【0209】

略語

DBU 1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン

DMSO ジメチルスルホキシド

dppf 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

EA 酢酸エチル

FCF シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー

PE 石油エーテル

rt 室温 (20 ± 4)

実験セクション

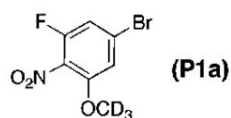
調製例 P 1 :

ステップ 1 : 5 - プロモ - 1 - フルオロ - 3 - (メトキシ - d 3) - 2 - ニトロベンゼン (P 1 a)

40

50

【化 1 2 6】



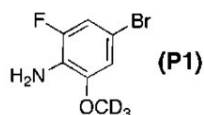
国際公開第 2 0 1 8 / 0 5 9 3 1 4 号に記載されるのと同様に、5 - ブロモ - 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - ニトロベンゼンを KOH 中の CD₃OD で処理して、標的化合物 P 1 a を得ることができる。

【 0 2 1 0】

ステップ 2 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - (メトキシ - d 3) アニリン (P 1)

10

【化 1 2 7】



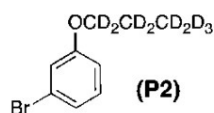
化合物 P 1 a を、国際公開第 2 0 1 8 / 0 5 9 3 1 4 号に記載されているのと同様に、ヒドラジン水和物及び触媒としてのラネーニッケルで処理して、標的化合物 P 1 を得ることができる。

【 0 2 1 1】

調製例 P 2 : 1 - (3⁶ - プロポキシ - d 9) - 3 - プロモベンゼン (P 2) 。

20

【化 1 2 8】



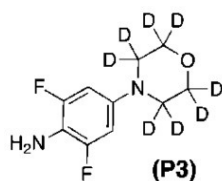
化合物 P 2 は、1 - ヨード - 3⁶ - プロパン - 1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 , 3 , 3 , 3 - d 9 を DMF 中で 3 - プロモフェノール及び炭酸カリウムと反応させることによって調製することができる。

【 0 2 1 2】

調製例 P 3 : 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (モルホリノ - d 8) アニリン (P 3) 。

30

【化 1 2 9】



国際公開第 2 0 0 8 / 0 1 8 4 2 6 号に記載されているのと同様に、トルエン中で、二酢酸パラジウム、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル、及びカリウム tert - ブトキッドを使用して、6 0 ° で 1 4 時間、tert - ブチル (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) カルバメートをもルホリン - 2 , 2 , 3 , 3 , 5 , 5 , 6 , 6 - d 8 と反応させることによって、ジオキササン中 4 N の HCl で Boc 基を脱保護し、塩基性条件下で水性後処理した後、標的化合物 P 3 を調製することができる。

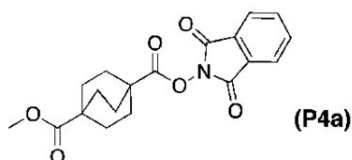
40

【 0 2 1 3】

調製例 P 4 :

ステップ 1 : 1 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) 4 - メチルピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 , 4 - ジカルボキシレート (P 4 a) 。

【化 1 3 0】



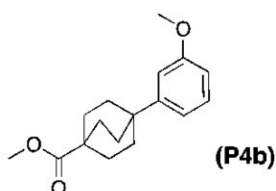
CH₂Cl₂中、室温でジシクロヘキシルカルボジイミド及び4-(ジメチルアミノ)ピリジンを触媒として使用して、4-(メトキシカルボニル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸をフタルイミドとカップリングさせた。

【0 2 1 4】

10

ステップ2：メチル4-(3-メトキシフェニル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(P4b)。

【化 1 3 1】



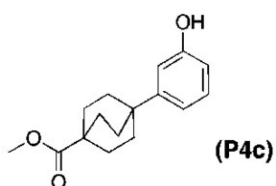
化合物P4aを、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン及び鉄(III)アセチルアセトネートを(Fe(acac)₃)と、J. Am. Chem. Soc. 2016; 138: 11132に概説したのと同様に触媒として使用して、ビス(3-メトキシフェニル)亜鉛とカップリングさせて、標的化合物P4bを得た。

20

【0 2 1 5】

ステップ3：メチル4-(3-ヒドロキシフェニル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(P4c)。

【化 1 3 2】



30

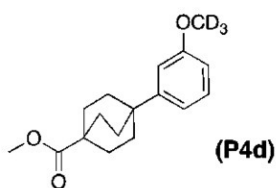
化合物P4bを、-78 ~ 室温で、CH₂Cl₂中のBBr₃で処理して、標的化合物P4cを得た。

【0 2 1 6】

ステップ4：メチル4-(3-(メトキシ-d₃)フェニル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(P4d)。

【化 1 3 3】

40



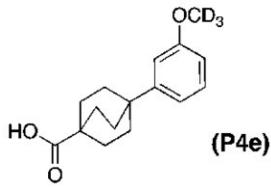
化合物P4cを実施例2、ステップ2に記載したのと同様にCD₃Iでアルキル化して、標的化合物P4dを得た。

【0 2 1 7】

ステップ5：4-(3-(メトキシ-d₃)フェニル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(P4e)。

50

【化 1 3 4】

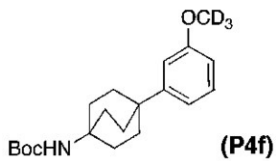


化合物 P 4 d を 鹼化して、標的化合物 P 4 e を得た。

【 0 2 1 8】

ステップ 6 : *tert*-ブチル (4 - (3 - (メトキシ - d 3) フェニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバメート (P 4 f) 。 10

【化 1 3 5】

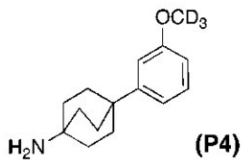


化合物 P 4 e を、国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 5 5 8 7 号に概説されているのと同様に、還流下で 1 6 時間、*tert*-ブタノール中のジフェニルホスホリルアジド、Boc₂O 及び NEt₃ で処理して、標的化合物 P 4 f を得た。 20

【 0 2 1 9】

ステップ 7 : 4 - (3 - (メトキシ - d 3) フェニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン (P 4) 。

【化 1 3 6】



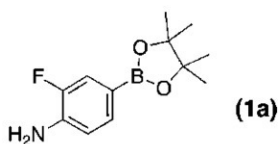
化合物 P 4 e をジオキサンの 4 N の HCl で処理して、塩基性条件下での水性ワークアップ後に P 4 を得た。 30

【 0 2 2 0】

実施例 1 :

ステップ 1 : 2 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (1 a) 。

【化 1 3 7】

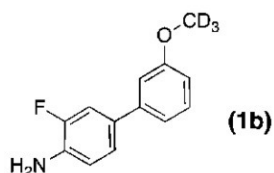


1 , 4 - ジオキサン (3 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 2 - フルオロアニリン (4 . 0 0 g 、 2 1 . 1 m m o l) の溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (5 . 3 8 g 、 2 1 . 2 m m o l) 、 KOAc (6 . 2 3 g 、 6 3 . 5 m m o l) 、 及び Pd (d p p f) Cl₂ (7 7 6 m g 、 1 . 1 m m o l) を添加した。次いで混合物を 9 0 ° で 1 時間加熱し、室温に冷却し、濾過し、濃縮し、FCC (PE : EA = 8 : 1) で精製して、化合物 1 a を白色固体として得た。

【 0 2 2 1】

ステップ 2 : 3 - フルオロ - 3 ' - (メトキシ - d 3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - アミン (1 b) 。 40

【化 1 3 8】

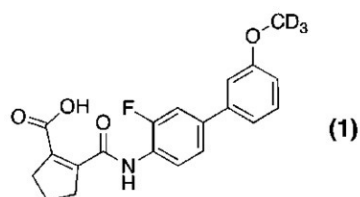


化合物 1 a (8 0 0 m g 、 3 . 3 7 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサソラン (1 0 m L) 及び H₂O (1 m L) 溶液に、1 - プロモ - 3 - (メトキシ - d₃) ベンゼン (6 3 8 m g 、 3 . 3 6 m m o l) 、 Na₂CO₃ (1 . 0 7 g 、 1 0 . 1 m m o l) 、 及び Pd (d p p f) Cl₂ (1 2 4 m g 、 0 . 1 7 m m o l) を添加し、次いでこの混合物を 9 0 ° で 2 時間加熱し、室温まで冷却し、濾過し、濃縮し、FCC (PE : EA = 1 0 : 1) により精製して、化合物 1 b を油として得た。

【0 2 2 2】

ステップ 3 : 2 - ((3 - フルオロ - 3 ' - (メトキシ - d₃) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (1)

【化 1 3 9】



DCM (2 . 5 m L) 中の化合物 1 b (1 2 0 m g 、 5 4 5 μ m o l) 及び 1 - シクロペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 (7 4 m g 、 5 4 0 μ m o l) の溶液を 4 0 ° で 4 時間加熱した。混合物を濾過し、濾過ケーキを MeCN (2 × 2 m L) で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、化合物 1 を淡黄色固体として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 1 3 . 0 4 (b r s , 1 H) , 1 0 . 5 8 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (t , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 6 . 9 4 (d d , J = 8 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 8 0 (b r s , 2 H) , 2 . 6 9 (b r s , 2 H) , 1 . 9 3 - 1 . 8 5 (m , 2 H) 。 LCMS (ESI) : m / z 3 5 9 . 0 (M + H)⁺。

【0 2 2 3】

実施例 1 / 1 ~ 1 / 1 3 :

以下の実施例は、以下に示される適切な構成要素を使用して、上記の実施例 1 について記載されるのと同様に調製した。

【表 1 - 1】

#	構成要素	構造	分析データ
1/1			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.33(m, 3H), 7.20(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.16(t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 3.45-3.27(m, 4H)。LCMS(ESI): m/z 413.0(M+H) $^+$ 。
1/2			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.88(br s, 1H), 10.57(s, 1H), 7.47(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.08(m, 3H), 2.80(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.68(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.99-1.91(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 413.1(M+H) $^+$ 。
1/3			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.95(br s, 1H), 10.12(s, 1H), 7.54(t, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.38(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.26(m, 2H), 6.97(dd, $J=2.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.80(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.68(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.96-1.89(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 393.3(M+H) $^+$ 。
1/4			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.09(s, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.28(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.14(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 2.82-2.78(m, 2H), 2.70-2.65(m, 2H), 1.97-1.88(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 377.3(M+H) $^+$ 。
1/5			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.14(br s, 1H), 9.91(s, 1H), 7.36(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.17(t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.89(m, 1H), 2.82(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.69(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.96-1.88(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 361.1(M+H) $^+$ 。
1/6			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.96(br s, 1H), 10.13(s, 1H), 7.55(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.38(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 6.97(dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 2.82-2.78(m, 2H), 2.70-2.65(m, 2H), 1.97-1.88(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 425.3(M+H) $^+$ 。
1/7			$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.38(d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 2.96-2.91(m, 2H), 2.87-2.82(m, 2H), 2.04-1.96(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 366.1(M+H) $^+$ 。

10

20

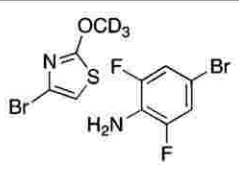
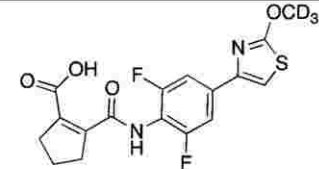
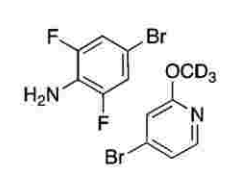

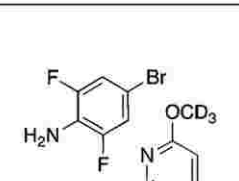
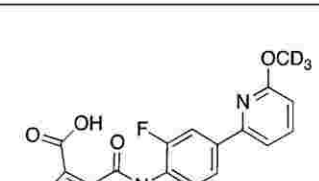
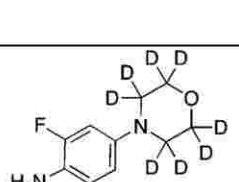
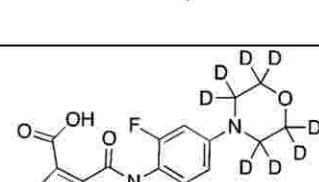
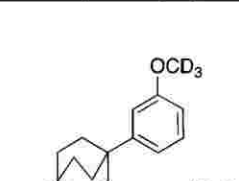
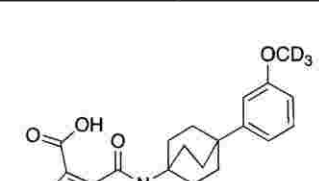
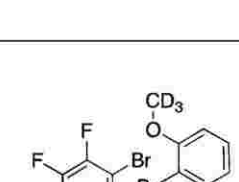
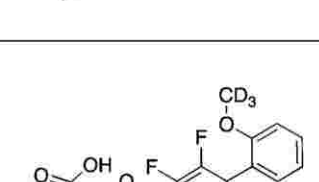
30

40

50

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

#	構成要素	構造	分析データ
1/8			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.53(m, 2H), 7.34(s, 1H), 2.96-2.90(m, 2H), 2.87-2.81(m, 2H), 2.04-1.96(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z384. 1(M+H) ⁺ 。
1/9			$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 12.90(br s, 1H), 10.21(s, 1H), 8.25(d, J=5.5Hz, 1H), 7.69(d, J=8.5Hz, 2H), 7.40(d, J=5.5Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 2.81-2.77(m, 2H), 2.69-2.65(m, 2H), 1.96-1.89(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z378. 1(M+H) ⁺ 。
1/10			$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 12.98(br s, 1H), 10.19(s, 1H), 7.91(d, J=9.5Hz, 2H), 7.83(t, J=7.8Hz, 1H), 7.69(d, J=7.5Hz, 1H), 6.85(d, J=8.5Hz, 1H), 2.82-2.77(m, 2H), 2.69-2.65(m, 2H), 1.96-1.89(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z378. 2(M+H) ⁺ 。
1/11			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 6.64-6.59(m, 2H), 2.96-2.89(m, 2H), 2.87-2.79(m, 2H), 2.03-1.94(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z361. 2(M+H) ⁺ 。
1/12			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d6) δ 8.83(br s, 1H), 7.18(t, J=8.0Hz, 1H), 6.89(dd, J=1.2, 8.8Hz, 1H), 6.83(t, J=2.2Hz, 1H), 6.73-6.71(m, 1H), 2.65-2.57(m, 4H), 1.97-1.93(m, 6H), 1.85-1.80(m, 6H), 1.78-1.67(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z373. 3(M+H) ⁺ 。
1/13			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d6) δ 12.84(br s, 1H), 10.63(br s, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.39(d, J=6.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10(t, J=7.2Hz, 1H), 2.80(t, J=7.4Hz, 2H), 2.68(t, J=7.4Hz, 2H), 1.99-1.91(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z413. 0(M+H) ⁺ 。

10

20

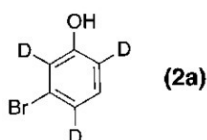
30

40

実施例 2 :

ステップ 1 : 3 - プロモフェン - 2 , 4 , 6 - d 3 - オール (2 a)

【化 1 4 0】

20 mL の DC1 (D₂O 中 35%) 中の 1 - プロモ - 3 - (メトキシ - d 3) ベンゼ

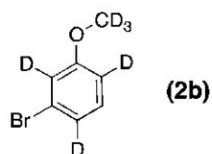
50

ン (8 0 0 m g 、 4 . 2 1 m m o l) の溶液を、オートクレーブ中 1 0 5 で 2 日間加熱し、冷却し、E t ₂ O で希釈した。有機層を分離し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮し、F C C (P E : E A = 1 0 0 : 1 ~ 1 : 1 0 0) によって生成して、化合物 2 a を油として得た。

【 0 2 2 4 】

ステップ 2 : 1 - ブロモ - 3 - (メトキシ - d 3) ベンゼン - 2 , 4 , 6 - d 3 (2 b) 。

【化 1 4 1 】



10

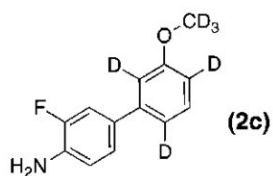
2 a (3 0 0 m g 、 1 . 7 0 m m o l) の M e C N 溶液 (1 0 m L) に、ヨードメタン - d 3 (0 . 1 3 m L 、 2 . 1 m m o l) 及び K ₂ C O ₃ (4 7 2 m g 、 3 . 4 1 m m o l) を添加した。混合物を 6 5 で 5 時間加熱し、室温に冷却し、濾過し、濃縮し、F C C (P E : E A = 2 0 : 1) により精製して、化合物 2 b を油として得た。

【 0 2 2 5 】

ステップ 3 : 3 - フルオロ - 3 ' - (メトキシ - d 3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 ' , 4 ' , 6 ' - d 3 - 4 - アミン (2 c) 。

20

【化 1 4 2 】



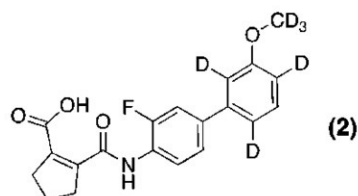
化合物 1 a (2 3 7 m g , 1 . 0 0 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサソ (5 m L) 及び H ₂ O (0 . 5 m L) 溶液に、化合物 2 b (1 9 2 m g , 9 9 4 μ m o l) 、 N a ₂ C O ₃ (0 . 3 2 g , 3 . 0 m m o l) 、 及び P d (d p p f) C l ₂ (3 6 m g , 4 9 μ m o l) を添加し、次いでこの混合物を 9 0 で 2 時間加熱し、室温まで冷却し、濾過し、濃縮し、F C C (P E : E A = 1 0 : 1) により精製して、化合物 2 c を油として得た。

30

【 0 2 2 6 】

ステップ 4 : 2 - ((3 - フルオロ - 3 ' - (メトキシ - d 3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル - 2 ' , 4 ' , 6 ' - d 3) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (2) 。

【化 1 4 3 】



40

化合物 2 c (1 0 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) 及び 1 - シクロペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 (6 2 m g 、 0 . 4 5 m m o l) の D C M (2 . 5 m L) 溶液を、4 0 で 4 時間加熱した。混合物を濾過し、濾過ケーキを M e C N (2 × 2 m L) で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、化合物 1 b を黄色固体として得た。¹ H - N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 3 . 0 4 (b r s , 1 H) , 1 0 . 5 7 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (s , 1 H) , 2 . 8 0 (b r s , 2 H

50


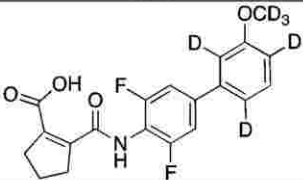
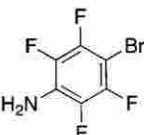
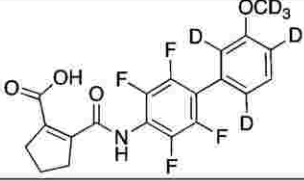
), 2.69 (br s, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 362.0 (M+H)⁺。

【0227】

実施例 2 / 1 ~ 2 / 2 :

以下の実施例は、以下に示される適切な構成要素を使用して、上記の実施例 1 及び 2 について記載されるのと同様に調製した。

【表 2】

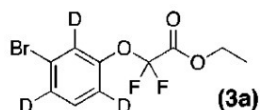
#	構成要素	構造	分析データ
2 / 1			¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (br s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.55 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 380.2 (M+H) ⁺ 。
2 / 2			¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 380.2 (M+H) ⁺ 。

10

実施例 3 :

ステップ 1 : エチル 2 - (3 - ブロモフェノキシ - 2 , 4 , 6 - d 3) - 2 , 2 - ジフルオロアセテート (3 a) 。

【化 1 4 4】



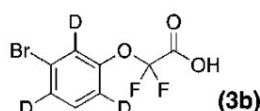
DMF (3 8 m L) 中の化合物 2 a (2 . 0 g 、 1 1 . 4 m m o l) 及び DBU (4 . 3 g 、 2 8 . 2 m m o l) の懸濁液に、エチル 2 - ブロモ - 2 , 2 - ジフルオロアセテート (5 . 8 g 、 2 8 . 6 m m o l) を室温でゆっくり添加した。混合物を窒素雰囲気下、室温で 1 6 時間攪拌し、水 (5 0 m L) に注ぎ、EA (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、FCC (PE : EA = 1 0 : 1) により精製して、化合物 3 a を無色油として得た。

30

【0228】

ステップ 2 : 2 - (3 - ブロモフェノキシ - 2 , 4 , 6 - d 3) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸 (3 b) 。

【化 1 4 5】



MeOH (2 0 m L) 及び THF (5 m L) 中の化合物 3 a (2 . 8 g 、 9 . 4 m m o l) の溶液に、3 M の NaOH 水溶液 (5 m L) を添加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、pH 1 に酸性化し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (C 1 8) (勾配として H₂O / MeCN = 9 : 1 ~ 0 : 1 中 0 . 1 % NH₄HCO₃) により精製して、化合物 3 b を油として得た。LCMS (ESI) : m/z 268.1 (M-H)⁻。

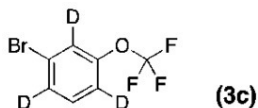
40

【0229】

ステップ 3 : 1 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 2 , 4 , 6 - d 3 (3 c) 。

50

【化 1 4 6】

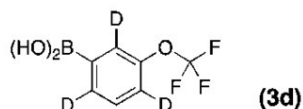


化合物 3 b (2 . 4 g 、 8 . 9 m m o l) の C D C l ₃ (2 5 m L) 溶液に、X e F ₂ (1 . 5 g 、 8 . 8 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、濃縮し、F C C (P E : E A = 4 0 : 1) により精製して、化合物 3 c を無色油として得た。

【 0 2 3 0】

ステップ 4 : 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル - 2 , 4 , 6 - d 3) ボロン酸 (3 d) 。

【化 1 4 7】

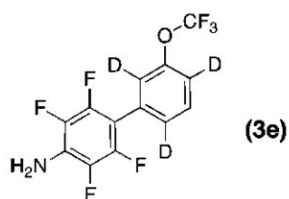


化合物 3 c (1 . 3 g 、 5 . 3 m m o l) の乾燥 T H F (2 5 m L) 溶液に、n - B u L i (2 . 5 M 、 2 . 1 m L 、 5 . 3 m m o l) を - 7 8 ° で添加した。混合物を 3 0 分間攪拌し、次いでホウ酸トリイソプロピル (1 . 5 g 、 8 . 0 m m o l) の乾燥 T H F (5 m L) 溶液を攪拌しながら滴下し、冷却して温度を約 - 7 8 ° に維持した。添加後、混合物をこの温度で 3 0 分間攪拌し、次に 1 時間かけて昇温させて室温にした。2 N の H C l (3 . 1 m L) を攪拌しながら添加し、得られた混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (C 1 8) (勾配として H ₂ O / M e C N = 9 : 1 ~ 0 : 1 中 0 . 1 % T F A) により精製して、化合物 3 d を白色の固体として得た。L C M S (E S I) : m / z 2 0 8 . 2 (M - H) ⁻ 。

【 0 2 3 1】

ステップ 5 : 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 3 ' - (トリフルオロメトキシ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 ' , 4 ' , 6 ' - d 3 - 4 - アミン (3 e) 。

【化 1 4 8】

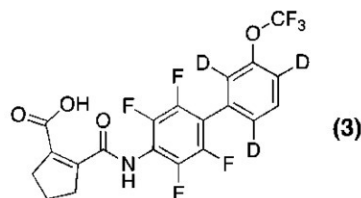


化合物 3 d (1 5 0 m g 、 0 . 7 2 m m o l) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (3 m L) 及び H ₂ O (0 . 6 m L) 溶液に、4 - プロモ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロアニリン (1 7 4 m g 、 0 . 7 1 m m o l) 、 C s ₂ C O ₃ (7 0 2 m g 、 2 . 1 5 m m o l) 、 及び P d (P P h ₃) ₄ (4 6 m g 、 4 0 μ m o l) を添加した。混合物を 9 0 ° で 3 時間加熱し、冷却し、E A (2 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮し、F C C (P E : E A = 8 : 1) により精製して、化合物 3 e を無色油として得た。L C M S (E S I) : m / z 3 2 9 . 2 (M + H) ⁺ 。

【 0 2 3 2】

ステップ 6 : 2 - ((2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 3 ' - (トリフルオロメトキシ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル - 2 ' , 4 ' , 6 ' - d 3) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (3) 。

【化149】



化合物 3 e (1 0 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l) 及び 1 - シクロペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 (5 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の酢酸 (3 m L) 溶液を 1 1 0 で 4 時間加熱し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (C 1 8) (勾配として $H_2O / MeCN = 9 : 1 \sim 0 : 1$ 中の 0 . 1 % NH_4HCO_3) によって精製して、化合物 3 を白色固体として得た。 ^1H-NMR (5 0 0 M H z , CD_3OD) 7 . 6 3 (s , 1 H) , 2 . 9 4 - 2 . 8 9 (m , 2 H) , 2 . 8 7 - 2 . 8 3 (m , 2 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 7 . LCMS (ESI) : m/z 4 6 7 . 1 ($M+H$) $^+$, 4 8 9 . 2 ($M+Na$) $^+$.

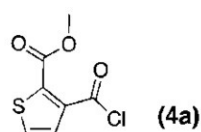
10

【0233】

実施例 4 :

ステップ 1 : 3 - (クロロカルボニル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル (4 a) .

【化150】



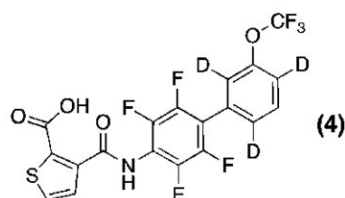
20

2 - (メトキシカルボニル) チオフェン - 3 - カルボン酸 (2 0 0 m g 、 1 . 0 7 m m o l) の乾燥 DCM (8 m L) 溶液に、 $SOCl_2$ (1 5 2 m g 、 1 . 2 8 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して、化合物 4 a を黄色固体として得て、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【0234】

ステップ 2 : 3 - ((2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 3 ' - (トリフルオロメトキシ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル - 2 ' , 4 ' , 6 ' - d_3) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (4) .

【化151】



乾燥 THF (2 m L) 中の化合物 3 e (1 0 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l) の溶液に、 NaH (6 0 % , 3 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l) を 0 で添加した。混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、次いで乾燥 THF (1 m L) 中の化合物 4 a (1 5 0 m g 、 0 . 7 3 m m o l) の溶液を 0 で添加した。添加後、混合物をこの温度で 3 0 分間攪拌し、次いで室温に加温し、1 時間攪拌した。次いで、水 (1 m L) を加え、攪拌を 1 時間続けた。次いで、得られた混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (C 1 8) (勾配として $H_2O / MeCN = 9 : 1 \sim 0 : 1$ 中 0 . 1 % TFA) により精製し、化合物 4 を白色の固体として得た。 ^1H-NMR (4 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) 1 2 . 1 1 (b r s , 1 H) , 1 1 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (d , $J = 5 . 2 H z$, 1 H) , 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 4 4 (d , $J = 5 . 2 H z$, 1 H) . LCMS (ESI) : m/z 4 8 3 . 1 ($M+H$) $^+$, 5 0 5 . 1 ($M+Na$) $^+$.

40

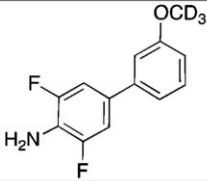
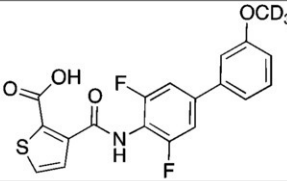
【0235】

50

実施例 4 / 1 :

以下の実施例は、以下に示される適切な構成要素を使用して、上記の実施例 4 について記載されるのと同様に調製した。

【表 3】

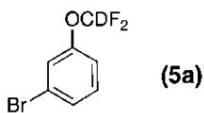
#	構成要素	構造	分析データ
4 / 1			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.32 (m, 3H), 7.22–7.17 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H)。LCMS (ESI): m/z 393.1 (M+H) $^+$ 。

10

実施例 5 :

ステップ 1 : 1 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメトキシ - d) ベンゼン (5 a)。

【化 1 5 2】



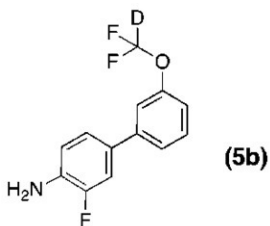
3 - ブロモフェノール (560 mg、3.25 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 溶液に、NaH (1.3 g、60% w/w、33 mmol) を 0 で添加し、混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで D_2O (6.5 mL) を 0 で 10 分間滴下した。ジエチル (プロモジフルオロメチル) ホスホネート (1.7 g、6.5 mmol) を添加した後、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を EA (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、FCC (PE : EA = 40 : 1) により精製して、化合物 5 a を無色油として得た。

20

【0 2 3 6】

ステップ 2 : 3' - (ジフルオロメトキシ - d) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - アミン (5 b)。

【化 1 5 3】



30

化合物 5 a (250 mg、1.12 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (6 mL) 及び H_2O (0.6 mL) 溶液に、化合物 1 a (265 mg、1.12 mmol)、 Na_2CO_3 (356 mg、3.36 mmol) 及び Pd (dppf) Cl_2 (41 mg、0.06 mmol) を添加した。混合物を 90 で 2 時間加熱し、冷却した。有機層を分離し、濃縮し、FCC (PE : EA = 10 : 1) により精製して、化合物 5 b を無色油として得た。

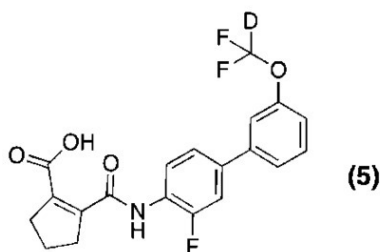
40

【0 2 3 7】

ステップ 3 : 2 - ((3' - (ジフルオロメトキシ - d - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)カルバモイル)シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (5)

50

【化 1 5 4】



化合物 5 b (7 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) の D C M (2 . 5 m L) 溶液に、1 - シク
ロペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 (3 9 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を添加し、次
いで、混合物を 4 0 ° で 4 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過し、フィルターケ
ーキを M e C N (2 × 2 m L) で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、化合物 5 を淡黄
色固体として得た。¹H - N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 1 3 . 0 4 (b r
s , 1 H) , 1 0 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6
8 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 5 0 (m , 4 H) , 7 . 1 8 (d ,
J = 7 . 0 , 1 H) , 2 . 8 0 (b r s , 2 H) , 2 . 7 0 (b r s , 2 H) , 1 .
9 2 - 1 . 8 6 (q , J = 2 . 5 H z , 2 H) 。 L C M S (E S I) : m / z 3 9 3 . 3
(M + H) ⁺。

10

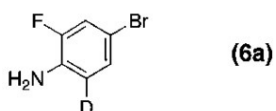
【 0 2 3 8 】

20

実施例 6 :

ステップ 1 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼン - 6 - d - アミン (6 a) 。

【化 1 5 5】



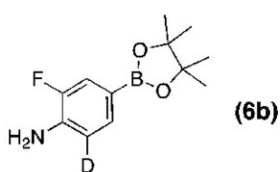
オートクレーブ中の 4 - ブロモ - 2 - フルオロアニリン (2 . 0 g 、 1 0 . 6 m m o l)
の 1 5 m L の D C l (D ₂O 中 3 5 %) 溶液を、1 0 5 ° で 7 日間加熱した。溶液を室
温に冷却し、6 N の N a O H で p H = 8 に調整し、E A (3 × 2 0 m L) で抽出した。合
わせた有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮し、
F C C (P E : E A = 1 0 : 1) により精製して、化合物 6 a を油として得た。

30

【 0 2 3 9 】

ステップ 2 : 2 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオ
キサボロラン - 2 - イル) ベンゼン - 6 - d - アミン (6 b) 。

【化 1 5 6】



40

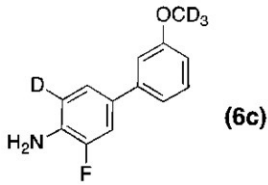
化合物 6 a (1 . 0 g 、 5 . 3 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 2 m L) 溶液に、
ビス (ピナコラト) ジボラン (1 . 3 g 、 5 . 3 m m o l) 、 K O A c (1 . 5 6 g 、 1
5 . 9 m m o l) 、 及び P d (d p p f) C l ₂ (1 9 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を添
加した。混合物を 9 0 ° で 1 時間加熱し、室温に冷却し、濾過し、濃縮し、F C C (P E
E A = 1 0 : 1) により精製して、化合物 6 b を白色固体として得た。

【 0 2 4 0 】

ステップ 3 : 3 - フルオロ - 3 ' - (メトキシ - d 3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 5
- d - 4 - アミン (6 c) 。

50

【化 1 5 7】

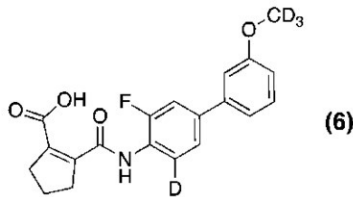


化合物 6 b (3 8 0 m g 、 1 . 6 0 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 及び H_2O (0 . 5 m L) 中溶液に、1 - プロモ - 3 - (メトキシ - d 3) ベンゼン (3 0 2 m g 、 1 . 6 0 m m o l) 、 Na_2CO_3 (0 . 5 1 g 、 4 . 8 m m o l) 、 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (5 8 m g 、 0 . 0 8 m m o l) を添加した。混合物を 90 で 2 時間攪拌し、次に室温に冷却した。有機層を分離し、濃縮し、FCC (PE : EA = 1 0 : 1) により精製して、化合物 6 c を油として得た。

【 0 2 4 1】

ステップ 4 : 2 - ((3 - フルオロ - 3 ' - (メトキシ - d 3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル - 5 - d カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (6) 。

【化 1 5 8】

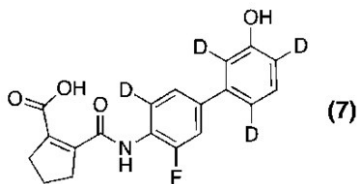


化合物 6 c (8 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 及び 1 - シクロペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 (5 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の DCM (2 . 5 m L) 溶液を 4 0 で 4 時間攪拌し、室温に冷却し、濾過した。濾過ケーキを MeCN (2 x 2 m L) で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、化合物 6 を黄色固体として得た。 1H -NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d 6) 1 3 . 0 4 (b r s , 1 H) , 1 0 . 5 8 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (d d , J = 1 2 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 6 . 9 4 (d d , J = 8 . 3 , 2 . 3 H z , 1 H) , 2 . 8 0 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 7 0 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 8 9 (p , J = 7 . 6 H z , 2 H) 。 LCMS (ESI) : m / z 3 6 0 . 3 (M + H) $^+$ 。

【 0 2 4 2】

実施例 7 : 2 - ((3 - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル - 2 ' , 4 ' , 5 , 6 ' - d 4) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (7) 。

【化 1 5 9】



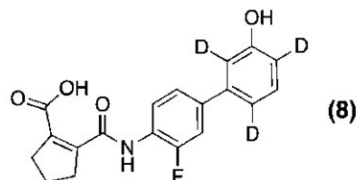
適切な構成要素を使用することにより、上で概説した経路を適用することによって、標的化合物を得た。 1H -NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d 6) 1 3 . 0 3 (b r s , 1 H) , 1 0 . 5 4 (s , 1 H) , 9 . 5 4 (s , 1 H) , 7 . 5 1 (d d , J = 1 2 . 3 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 4 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (s , 1 H) 。

1 H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.68 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.89 (p, J = 7.0 Hz, 2 H)。LCMS (ESI): m/z 346.3 (M + H)⁺。

【0243】

実施例 8: 2 - ((3 - フルオロ - 3' - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル - 2', 4', 6' - d3) カルボモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (8)。

【化160】



10

適切な構成要素を使用することにより、上で概説した経路を適用することによって、標的化合物を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.68 (br s, 1 H), 9.55 (s, 1 H), 8.06 (dd, J = 8.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 2.79 - 2.78 (m, 2 H), 2.69 - 2.68 (m, 2 H), 1.92 - 1.86 (m, 2 H)。LCMS (ESI): m/z 345.3 (M + H)⁺。

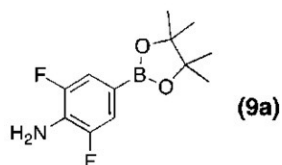
20

【0244】

実施例 9:

ステップ 1: 2, 6 - ジフルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (9a)。

【化161】



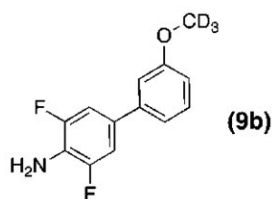
30

1, 4 - ジオキサン (100 mL) 中の 4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロアニリン (10 g, 48 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボラン (12.8 g, 50.4 mmol)、CH₃COOK (14.1 g, 144 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂ (1.0 g, 2.40 mmol) を添加した。混合物を N₂ 下、90 で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、濃縮し、FCC (PE:EA = 10:1) により精製して、化合物 9a を黄色固体として得た。

【0245】

ステップ 2: 3, 5 - ジフルオロ - 3' - (メトキシ - d₃) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - アミン (9b)。

【化162】



化合物 9a (4.5 g, 13.3 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (50 mL) 及び H₂O (5 mL) 溶液に、1 - ブロモ - 3 - (メトキシ - d₃) ベンゼン (3.34 g, 1

50

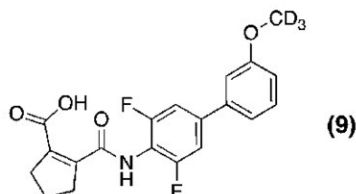
3.3 mmol)、 Na_2CO_3 (5.61 g、39.4 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (400 mg、0.67 mmol) を添加した。混合物を N_2 下、90 で2時間攪拌し、室温に冷却し、濃縮し、FCC (PE : EA = 10 : 1) により精製して、化合物 9b を黄色固体として得た。LCMS (ESI) : m/z 239.1 (M+H)⁺

【0246】

ステップ3 : 2 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 3 ' - (メトキシ - d_3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (9)

【化163】

10



DCM (20 mL) 中の化合物 9b (3.40 g、14.3 mmol) の溶液に、1 - シクロペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 (1.90 g、14.3 mmol) を添加し、次いで混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを MeCN で洗浄した。反応混合物を真空下で濃縮して、化合物 9 を白色固体として得た。¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d_6) 12.95 (br s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.81 - 2.79 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 377.3 (M+H)⁺。

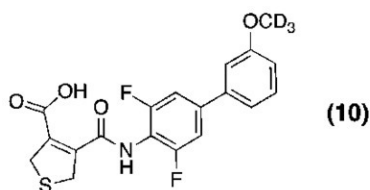
20

【0247】

実施例 10 : 4 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 3 ' - (メトキシ - d_3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルバモイル) - 2 , 5 - ジヒドロ - チオフェン - 3 - カルボン酸 (10) 。

【化164】

30



4,6 - ジヒドロ - 1H, 3H - チエノ [3 , 4 - c] フラン - 1 , 3 - ジオン (Bioorg. に記載される合成及びカップリング。Med. Chem. Lett. 2005 ; 15 : 4854 に記載される合成及びカップリング) とを上記と同様に反応させることによって、標的分子 10 を得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 13.01 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 395.2 (M+H)⁺。

40

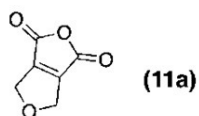
【0248】

実施例 11 :

ステップ 1 : 4,6 - ジヒドロ - 1H, 3H - フロ [3 , 4 - c] フラン - 1 , 3 - ジオン。

50

【化165】

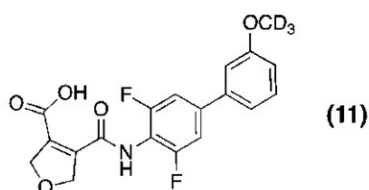


4,6-ジヒドロ-1H,3H-チエノ[3,4-c]フラン-1,3-ジオン(400 mg、2.23 mmol)(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005; 15:4854に記載の合成)のトルエン(5 mL)溶液に、ACC1(385 mg、4.92 mmol)を添加し、次いで、混合物を110 で4時間攪拌し、室温に冷却し、真空下で濃縮して、化合物11aを黄色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。LCMS(ESI): m/z = 140.1 (M+H)⁺。 10

【0249】

ステップ2: 4-(3,5-ジフルオロ-3'-(メトキシ-d3)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)カルバモイル)-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボン酸(11)。

【化166】



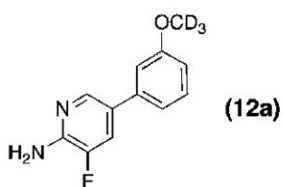
化合物11aを上記と同様に反応させて、標的分子11を白色固体として得た。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) 10.89 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-2.28 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H)。LCMS(ESI): m/z 379.2 (M+H)⁺。 20

【0250】

実施例12(逆カップリング手順): 30

ステップ1: 3-フルオロ-5-(3-(メトキシ-d3)フェニル)ピリジン-2-アミン(12a)。

【化167】

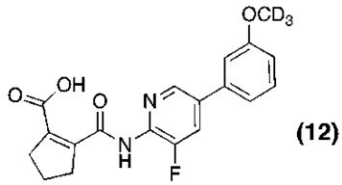


5-プロモ-3-フルオロピリジン-2-アミン(400 mg、2.09 mmol)の1,4-ジオキサン(5 mL)及びH₂O(0.5 mL)溶液に、(3-(メトキシ-d3)フェニル)ホウ酸(389 mg、2.51 mmol)、Cs₂CO₃(2.4 g、6.27 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂(40 mg、0.11 mmol)を添加した。混合物をN₂下、90 で2時間攪拌し、室温に冷却した。有機層を分離し、濃縮し、FCC(PE:EA = 10:1)により精製して、化合物12aを黄色固体として得た。LCMS(ESI): m/z 222.0 (M+H)⁺。 40

【0251】

ステップ2: 2-(3-フルオロ-5-(3-(メトキシ-d3)フェニル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロペンタ-1-エン-1-カルボン酸(12)

【化 1 6 8】



化合物 1 2 a を実施例 6 のステップ 4 に記載の方法に従って反応させることにより、標的分子 1 2 を得た。¹H - NMR (500 MHz, MeOD) 8.50 (br s, 1 H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 2 H), 6.99 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 2.97 - 2.93 (m, 2 H), 2.86 - 2.83 (m, 2 H), 2.03 - 1.97 (m, 2 H)。LCMS (ESI): m/z 360.1 (M + H)⁺。

10

【0 2 5 2】

実施例 1 2 / 1 ~ 1 2 / 6 :

以下の実施例は、以下に示されるような適切な構成要素を使用して、上記実施例 1 2 について記載されるのと同様に調製した。

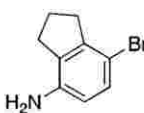
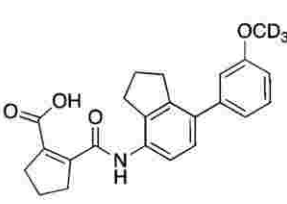
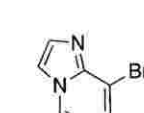
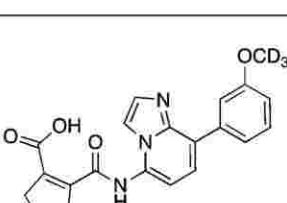
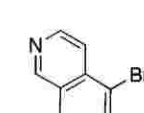
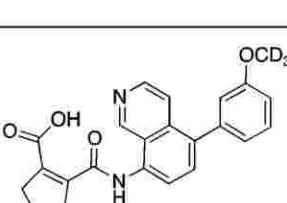
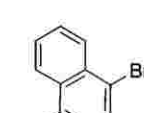
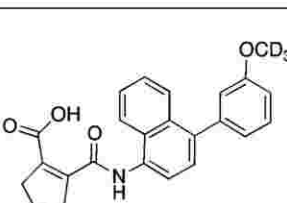

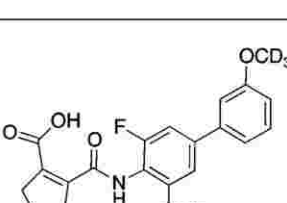

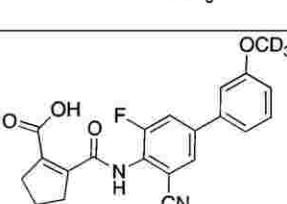
20

30

40

50

【表 4】

#	構成要素	構造	分析データ
12/1			$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (br s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.96 (t, J=1.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 4H)。LCMS(ESI): m/z 381.3 (M+H) ⁺ 。
12/2			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 2.76 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 381.2 (M+H) ⁺ 。
12/3			$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 3H), 7.49 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 3H), 2.90 (br s, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 392.2 (M+H) ⁺ 。
12/4			$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 3H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 391.2 (M+H) ⁺ 。
12/5			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.48 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.98 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 392.1 (M+H) ⁺ 。
12/6			LCMS(ESI): m/z 384.1 (M+H) ⁺ 。

10

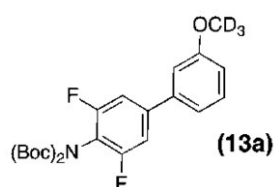
20

30

実施例 13 :

ステップ 1 : ジ - tert - ブチル (3 , 5 - ジフルオロ - 3 ' - (メトキシ - d 3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) イミノジカルボネート (13 a) 。

【化 169】



40

国際公開第 2008/018426 に記載されているのと同様に、化合物 9 b を DMF

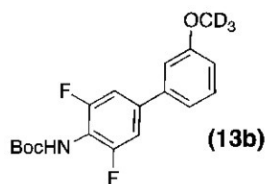
50

中のジ - tert - ブチルジカルボネート及び触媒としてのDMA Pで処理することによって、標的化合物13aを調製した。

【0253】

ステップ2：tert - ブチル(3,5 - ジフルオロ - 3' - (メトキシ - d3) - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル)カルバメート(13b)。

【化170】



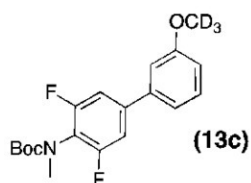
10

Chem. Commun. 2018; 54: 4589に記載されているのと同様に、0でCH₂Cl₂中のトリフルオロ酢酸で化合物13aを処理することによって、標的化合物13bを調製した。

【0254】

ステップ3：tert - ブチル(3,5 - ジフルオロ - 3' - (メトキシ - d3) - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル)(メチル)カルバマート(13c)

【化171】



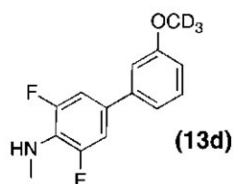
20

化合物13bをリチウムビス(トリメチルシリル)アミド及びMeIで、J. Am. Chem. Soc. 2002; 124: 8206に記載されているのと同様に処理することによって、標的化合物13cを調製した。

【0255】

ステップ4：3,5 - ジフルオロ - 3' - (メトキシ - d3) - N - メチル - [1,1' - 30 - ビフェニル] - 4 - アミン(13d)

【化172】



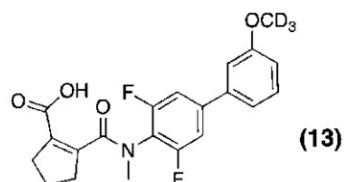
化合物13cをジオキサン中で4NのHClで脱保護することにより、塩基性条件下で後処理した後、標的化合物13dを調製した。

40

【0256】

ステップ5：2 - ((3,5 - ジフルオロ - 3' - (メトキシ - d3) - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル)(メチル)カルバモイル)シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸(13)

【化173】



50

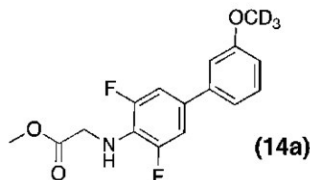
化合物 13 d を上記と同様に 1 - シクロペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物とカップリングさせることにより、標的化合物 13 を調製した。LCMS (ESI) : m/z 91.1 ($M+H$)⁺。

【0257】

実施例 14 :

ステップ 1 : メチル (3 , 5 - ジフルオロ - 3 ' - (メトキシ - d3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) グリシネート (14 a)

【化 174】



10

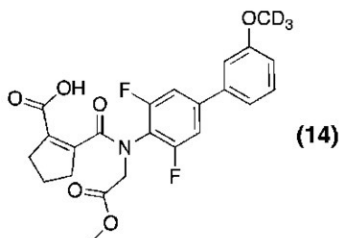
化合物 9 b を 2 - ブロモ酢酸メチルで処理することにより、標的化合物 14 a を調製することができる。

【0258】

ステップ 2 : 2 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 3 ' - (メトキシ - d3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (14) 。

20

【化 175】

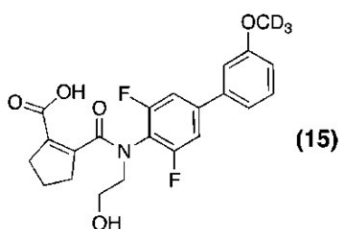


化合物 14 a と 1 - シクロペンテン - 1 , 2 - ペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 をカップリングさせることにより、標的化合物 14 を調製することができる。 30

【0259】

実施例 15 : 2 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 3 ' - (メトキシ - d3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) (2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (15) 。

【化 176】



40

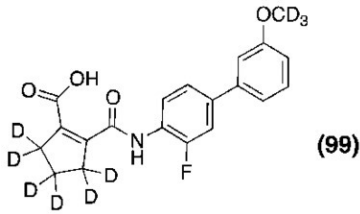
化合物 14 a を、例えば水素化ホウ素リチウム等で還元することにより、標的化合物 15 を調製することができる。

【0260】

実施例 99 : 2 - ((3 - フルオロ - 3 ' - (メトキシ - d3) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸 - 3 , 3 , 4 , 4 , 5 , 5 - d6 酸。

50

【化 1 7 7】



ヘキサン二酸 - d 8 酸 (C A S 番号 : 5 2 0 8 9 - 6 5 - 3) を M e O H で ビス エステル化することにより、ヘキサン二酸ジメチル - d 8 を得ることができる。このビス - エステルを、国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 0 2 7 9 号に記載のように環化して、メチル 2 - ヒドロキシシクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボキシレート - 3 , 3 , 4 , 4 , 5 , 5 - d 6 を得ることができ、その対応するトリフェートを調製することができる。H e t e r o c y c l e s 2 0 0 9 ; 7 7 : 1 7 9 に記載されているようにギ酸ナトリウムとのパラジウム触媒反応によって、モノ酸シクロペンタ - 1 - エン - 1 , 2 - ジカルボン酸 d 6 酸を得ることができ、これを化合物 1 b とカップリングさせて標的分子を得ることができる。

10

【 0 2 6 1】

実施例 1 0 0 / 1 ~ 1 0 0 / 1 3 :

以下の実施例は、以下に示される適切な構成要素を使用して、上記の実施例について記載されるのと同様に調製することができる。

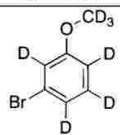
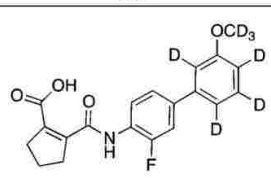
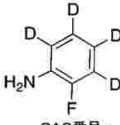
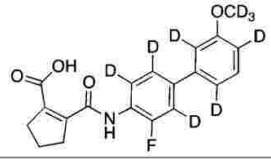

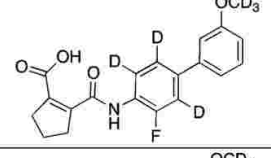

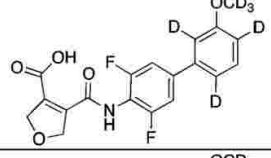

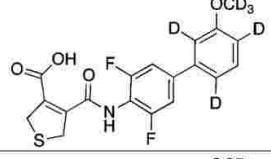
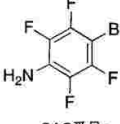
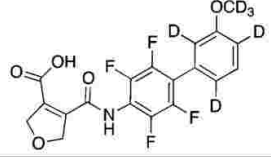

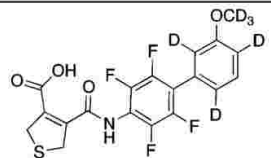
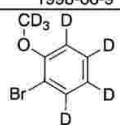
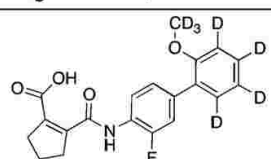

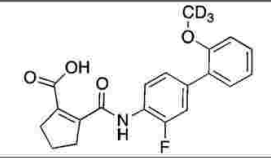
20

30

40

50

【表 5 - 1】

#	構成要素	構造
100/1	 <p>CAS番号: 1109219-40-0</p>	
100/2	 <p>CAS番号: 646502-91-2</p>	
100/3	 <p>CAS番号: 646502-91-2</p>	
100/4	 <p>CAS番号: 67567-26-4</p>	
100/5	 <p>CAS番号: 67567-26-4</p>	
100/6	 <p>CAS番号: 1998-66-9</p>	
100/7	 <p>CAS番号: 1998-66-9</p>	
100/8	 <p>CAS番号: 1643544-03-9</p>	
100/9	 <p>CAS番号: 892397-56-7</p>	

10

20

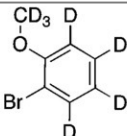
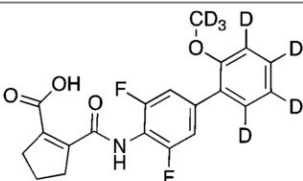
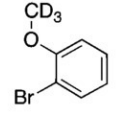
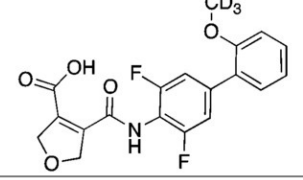
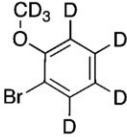
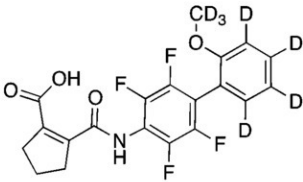
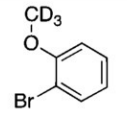
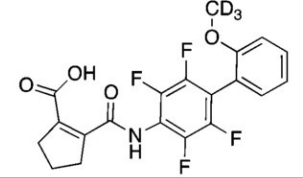
30

40

50

【表 5 - 2】

(上記表の続き)

#	構成要素	構造
100/10	 CAS番号: 1643544-03-9	
100/11	 CAS番号: 892397-56-7	
100/12	 CAS番号: 1643544-03-9	
100/13	 CAS番号: 892397-56-7	

10

20

実施例 101/1 ~ 101/16 :


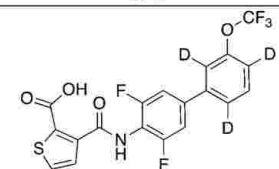
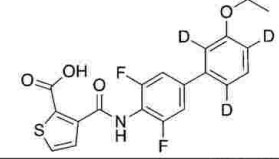
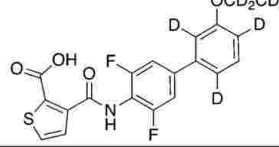
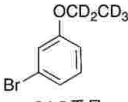
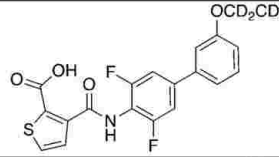
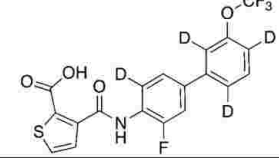
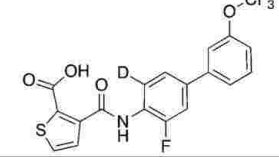
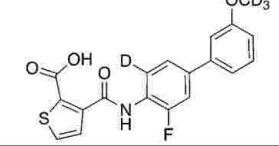
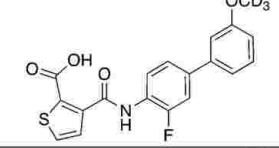
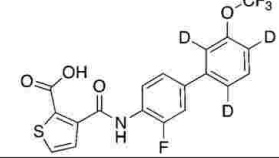
以下の実施例は、以下に示される適切な構成要素を使用して、上記の実施例について記載されるのと同様に調製することができる。

30

40

50

【表 6 - 1】

#	構成要素	構造
101/1	 <p>CAS番号: 67567-26-4</p>	
101/2	化合物2aのアルキル化	
101/3	化合物2aのアルキル化	
101/4	 <p>CAS番号: 1185312-30-4</p>	
101/5	化合物2aのアルキル化	
101/6	化合物6b	
101/7	1-ブロモ-3-(メトキシ-d3)ベンゼン	
101/8	1-ブロモ-3-(メトキシ-d3)ベンゼン	
101/9	化合物2aのアルキル化	

10

20

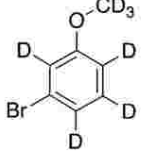
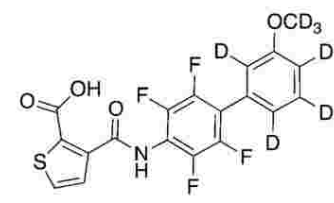
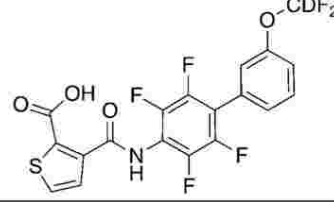
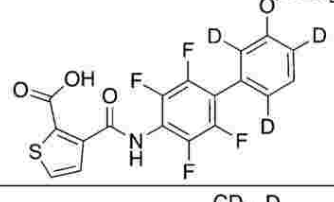

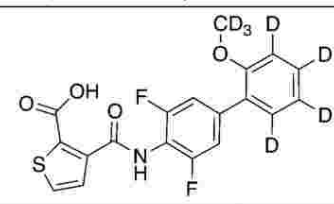

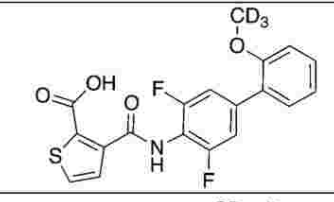
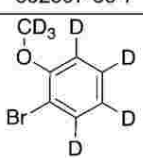
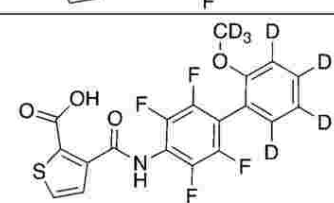
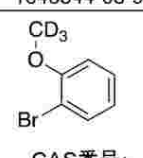
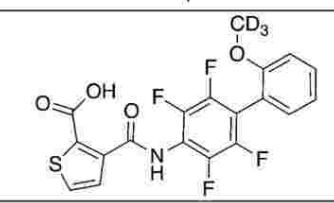
30

40

50

【表 6 - 2】

(上記表の続き)

#	構成要素	構造
101/10	 CAS番号: 1109219-40-0	
101/11	化合物5a	
101/12	化合物2aのアルキル化	
101/13	 CAS番号: 1643544-03-9	
101/14	 CAS番号: 892397-56-7	
101/15	 CAS番号: 1643544-03-9	
101/16	 CAS番号: 892397-56-7	

10

20

30

40

実施例 200 : ヒト DHODH 阻害アッセイ

hDHODHのインビトロ阻害は、J. Med. Chem. 2006; 49: 1239に記載されているようにN-末端切断組換えhDHODHを用いて測定した。簡潔に述べると、hDHODH濃度を、約0.2 AU/分の平均勾配が陽性対照(例えば、阻害剤なし)として機能するように調整した。標準アッセイ混合物は、60 μMの2,6-ジクロロインドフェノール、50 μMのデシルユビキノン、及び100 μMのジヒドロオロテートを含む。少なくとも6つの異なる濃度の化合物を含む又は含まないhDHODHを添加し、50 mMのTrisHCl、150 mMのKCl、及び0.1% Triton (登録商標) X-100中、pH 8.0及び30 で測定を行った。ジヒドロオロテート

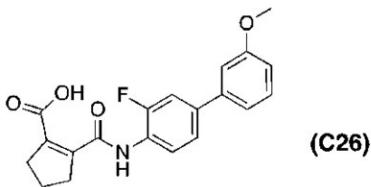
50

を添加することによって反応を開始し、600 nmでの吸収を2分間測定した。IC₅₀値の判定のために、各データポイントを3回記録した。阻害定数K_iの判定のために、DHO及びデシルユビキノンのK_M値を判定した。その後、化合物を、DMSO中のそれらのIC₅₀値に応じた希釈段階で希釈した。希釈は、0×IC₅₀、1/4×IC₅₀、1/2×IC₅₀、1×IC₅₀、2×IC₅₀、4×IC₅₀であった。更に、DHO及びデシルユビキノンの基質濃度を、DHO及びデシルユビキノンの別々の測定を伴う更なる希釈段階において、1/4×K_M、1/2×K_M、1×K_M、2×K_M、4×K_Mで変化させた。各データポイントを二回記録した。

【0262】

本発明の実施例のK_i値は、重水素化されていない対照の範囲内であった（国際公開第2003/006425号の実施例C26）。

【化178】



【表7】

実施例番号	K _i (DHO) [nM]	K _i (デシルユビキノ) [nM]
C26	592	245
1	521	234
2	524	273
4	3.7	1.2
5	1820	839
6	570	257

【表8】

実施例番号	IC ₅₀ 範囲
C26	++
1/2	+++
1/3	+++
1/4	++
1/6	+++
1/7	++
1/8	0
1/9	++
1/10	++
1/11	0
2/1	+++
2/2	+++
3	+++
8	+
9	0
10	+++
11	++
12	+
12/1	+++
12/3	0
12/4	+

本明細書に記載のヒトDHODHアッセイについてのIC₅₀範囲：+++：<100 nM；++：100 nM～<1 μM；+：1 μM～<10 μM；0：10 μM。

【0263】

上記に示されるように、重水素化類似体（すなわち、1、2、及び6）のDHODH阻害は、非重水素化一致対（国際公開第2003/006425号の実施例C26）と比較して、影響を受けない。同じことが実施例4にも当てはまり、この場合、非重水素化マッチペアは、7 nMから報告されたIC₅₀を有する（Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005；15：4854）。

【0264】

実施例201：マイクロソーム安定性

実施例1及び2並びに非重水素化対応対（国際公開第2003/006425号の実施例C26）を、プールされた雄ラット肝臓マイクロソーム（RLM）及びヒト肝臓マイクロソーム（HLM）の3つの異なるバッチをそれぞれ使用して60分間インキュベートした。代謝産物への変換をHPLC-MS/MSによって監視した。ペラパミルを陽性対照とした。固有クリアランスを、0、10、30、及び60分で測定された残存化合物値から（二回）計算した。60分間のデータポイントは以下の通りである。

【表9】

Cl _{int} (μl/分/ mgタンパク質)	ラット肝マイクロソームバッチ			ヒト肝マイクロソームバッチ		
	4085002 (Corning)	9078001 (Corning)	1910100 (Xenotech)	38296混合 性別150 ドナープール (Corning)	1210270 男性10 ドナープール (Xenotech)	1210079 女性10 ドナープール (Xenotech)
C26	8.48	9.81	11.23	2.27	12.61	6.58
実施例1	13.45	8.43	9.75	0.96	7.69	5.02
実施例2	3.17	5.48	7.77	0.74	7.67	5.80
ペラパミル	200.4	222.9	238.2	173.5	158.8	124.0

実施例1及び2で例示されるように、重水素化によって、本発明の化合物における固有クリアランスは、重水素化されていない対応対と比較して、ラット及びヒトマイクロソームにおいて低下させることができる。固有クリアランスの低下は、体内での薬物の滞留時間を延長するので有益である。

【0265】

実施例1及び2及び非重水素化対応対（国際公開第2003/006425号の実施例C26）を、ラット肝マイクロソーム（RLM）及びヒト肝マイクロソーム（HLM）の3つの同じ異なるバッチを使用して、60分間（2回、すなわち1回目と2回目の測定）インキュベートした。親から脱メチル化代謝産物への変換を監視し、HPLC-MS/MS（質量ピークのピーク面積）によって定量して、最初の親に関連する脱Me代謝産物のパーセンテージ（最初の親の%）を得た。このデータを用いて、標準偏差（SD）と共に平均を計算した。

【0266】

10

20

30

40

50

【表 1 0】

試験項目	種RLMバ ッチ		親(ピーク面積) 0分	脱Me代謝産物(ピーク 面積)60分	最初の親の%	最初の親の 平均%	SD
実施例 C26	4085002	1回目	70407854	6464897	9.18	9.6	2.1
		2回目	66458354	5565295	8.37		
	9078001	1回目	76921121	5826014	7.57		
		2回目	75265781	5834629	7.75		
	1910100	1回目	77652247	9489759	12.22		
		2回目	73068386	9306164	12.74		
実施例1	4085002	1回目	68383402	3802248	5.56	6.2	2.5
		2回目	103585969	3438750	3.32		
	9078001	1回目	74865289	3583020	4.79		
		2回目	84814771	3520018	4.15		
	1910100	1回目	71968334	7056012	9.80		
		2回目	73004097	6959900	9.53		
実施例2	4085002	1回目	67670601	3329296	4.92	6.2	1.8
		2回目	60106721	3196275	5.32		
	9078001	1回目	65611921	3100045	4.72		
		2回目	64106098	3214860	5.01		
	1910100	1回目	74941907	6492165	8.66		
		2回目	72219324	6353644	8.80		

10

20

実施例1及び2で例示されるように、選択的重水素化によって、ヒドロキシ代謝産物を形成するためのメトキシ基の切断は、非重水素化対応(実施例C26)と比較して、ラットマイクロソームにおいて低減することができる。

【0267】

【表 1 1】

試験項目	種HLMバ ッチ		親(ピーク面積) 0分	脱Me代謝産物(ピーク 面積)60分	最初の親 の%	最初の親の 平均%	SD
実施例 C26	38296	1回目	71669595	5684466	7.93	6.3	1.3
		2回目	72276431	5453339	7.55		
	1210270	1回目	63777868	4351799	6.82		
		2回目	68505784	4047804	5.91		
	1210079	1回目	62073486	2823678	4.55		
		2回目	58533090	2831883	4.84		
実施例1	38296	1回目	70932995	3066405	4.32	3.6	0.7
		2回目	71680594	2853522	3.98		
	1210270	1回目	60462120	2365635	3.91		
		2回目	55159734	2301305	4.17		
	1210079	1回目	54904219	1444490	2.63		
		2回目	58389962	1583025	2.71		
実施例2	38296	1回目	70019222	2766098	3.95	3.2	0.6
		2回目	70286951	2628411	3.74		
	1210270	1回目	56288300	1908629	3.39		
		2回目	56222644	1965386	3.50		
	1210079	1回目	57353703	1316183	2.29		
		2回目	55909814	1331182	2.38		

30

40

実施例1及び2で例示されるように、選択的重水素化によって、ヒドロキシ代謝産物を形成するためのメトキシ基の切断は、非重水素化対応(実施例C26)と比較して、ヒトマイクロソームにおいてもまた低減することができる。

【0268】

50

実施例 202 : ラット薬物動態

本発明の重水素化化合物の薬物動態を、経口又は静脈内カセット投与後の3匹の雄及び3匹の雌ラット(Han Wistar株、8週齢)において評価して、経口生物学的利用能を評価した。ラットに、頸静脈にてカテーテルを設ける(採血の2~3日前)。各指定時点(投与後0、1、2、4、8及び24時間)で、100µLの血液をLi-ヘパリンチューブに採取し、遠心分離(3000g、4で10分間)まで氷上で保存し、血漿を採取後45分以内に調製し、-20で凍結し、LC-MS分析のために処理するまでこの温度で保存した。得られたデータは以下の通りである。

【表12】

性別	雄		雌	
試験項目	比較例C26			
投与経路	po	iv	po	iv
ビヒクル	PEG300			
用量(mg/kg)	5	1	5	1
容量(ml/kg)	5	2	5	2
Cmax(ng/ml)	14936, 0	—	21334, 3	—
C0(ng/ml)	—	5787	—	8130
tmax(h)	2, 0	—	2, 0	—
Cz(ng/ml)	1540	421	3620	939
tz(h)	24	24	24	24
t1/2z(h)	6, 4	7, 3	9, 1	9, 7
AUC0-tz(ng*h/ml)	200498	43239	253138	68625
AUC0-∞(ng*h/ml)	205788	47852	297424	82937
Vz/f(ml/kg)	7	9	16	16
CL/f(ml/(h*kg))	223	225	222	168
%AUCextra	25	22	17	12
生物学的利用能(%)	92, 7	—	73, 8	—

10

20

性別	雄		雌	
試験項目	実施例1.			
投与経路	po	iv	po	iv
ビヒクル	PEG300			
用量(mg/kg)	5	1	5	1
容量(ml/kg)	5	2	5	2
Cmax(ng/ml)	14588	—	19697	—
C0(ng/ml)	—	5541	—	7012
tmax(h)	2, 0	—	2, 0	—
Cz(ng/ml)	1525	437	3536	943
tz(h)	24	24	24	24
t1/2z(h)	6, 6	7, 9	9, 1	9, 9
AUC0-tz(ng*h/ml)	183255	42623	249133	66205
AUC0-∞(ng*h/ml)	209643	47879	291424	80697
Vz/f(ml/kg)	8	10	16	17
CL/f(ml/(h*kg))	229	242	226	176
%AUCextra	24	22	17	13
生物学的利用能(%)	86, 0	—	75, 3	—

30

性別	雄		雌	
試験項目	実施例2.			
投与経路	po	iv	po	iv
ビヒクル	PEG300			
用量(mg/kg)	5	1	5	1
容量(ml/kg)	5	2	5	2
Cmax(ng/ml)	16050	—	21276	—
C0(ng/ml)	—	5309	—	7983
tmax(h)	2, 0	—	2, 0	—
Cz(ng/ml)	1657	422	3892	915
tz(h)	24	24	24	24
t1/2z(h)	6, 6	7, 6	9, 3	10, 0
AUC0-tz(ng*h/ml)	201953	40393	268689	64698
AUC0-∞(ng*h/ml)	232828	45215	319543	79125
Vz/f(ml/kg)	8	10	17	17
CL/f(ml/(h*kg))	206	247	210	181
%AUCextra	22	23	16	13
生物学的利用能(%)	100, 0	—	83, 1	—

40

非重水素化化合物ピドフルジムス(比較例C26)自体は、既に非常に良好な生物学的

50

利用能を有している。選択的重水素化（実施例 2）によって、この生物学的利用能を更に改善することができ、これは代謝の減少に起因し得る。

【 0 2 6 9 】

実施例 2 0 3 : マウス薬物動態

本発明の化合物の薬物動態を、経口カセット投与後に 3 匹の雄及び 3 匹の雌マウス（C 5 7 B L / 6 J、8 週齢）において評価した。用量は 5 m g / k g であり、投与量は 5 m L / k g であり、ビヒクルは 5 % S o l u t o l、9 5 % N a C l 溶液（0 . 9 % 生理食塩水濃度）であった。各指定時点（投与後 0、0 . 2 5、0 . 5、1、2、4、8 時間）で、2 0 μ L の全血を尾静脈から L i - ヘパリンチューブに採取し、サンプリングの 1 ~ 2 分以内にドライアイス上で凍結させ、L C - M S 分析のために処理するまで - 2 0 で保存した。得られたデータは以下の通りである。

10

【表 1 3】

実施例番号	C _{max}	t _{1/2}	AUC
実施例 C26	♂789ng/mL ♀745ng/mL	♂1.7時間 ♀1.7時間	♂1620ng*h/mL ♀1970ng*h/mL
実施例 1	♂4110ng/mL ♀3440ng/mL	♂1.7時間 ♀1.6時間	♂5110ng*h/mL ♀5740ng*h/mL
略語: ♂ = 雄、♀ = 雌、C _{max} = ピーク血漿中濃度、t _{1/2} = 消失半減期、AUC = 曲線下面積(0~8時間の濃度-時間曲線の積分)			

20

ここでもまた、非重水素化比較例 C 2 6 は、より低い C_{max} 及び AUC 値を有し、これは選択的重水素化によって劇的に改善することができる（実施例 1）。

【 0 2 7 0 】

実施例 2 0 4 : S A R S - C o V - 2 に対する抗ウイルス活性

ウイルス複製（YFP）のアッセイ及び細胞生存率アッセイは、P a t h o g e n s 2 0 2 1 ; 1 0 : 1 0 7 6 に概略的に記載されており、本発明の化合物に適用されて、以下の結果を得た。

【表 1 4】

実施例番号	EC ₅₀ 範囲	CC ₅₀ 範囲
1	+++	>100
1/2	+++	>100
1/3	+++	>100
1/4	+++	>100
1/6	+++	>100
1/7	+++	>100
1/8	+	>100
1/9	+	>100
1/10	++	>100
3	+++	>100
8	+	>100
9	++	>100
10	++	>100
11	0	>100
12	+++	76
12/1	+++	>100
12/3	+	>100
12/4	++	>100

30

40

本明細書に記載の S A R S - C o V - 2 アッセイについての E C₅₀ 範囲: +++ : < 1 0 μ M ; ++ : 1 0 μ M ~ < 2 5 μ M ; + : 2 5 μ M ~ < 5 0 μ M ; 0 : 5 0 μ M 。

【 0 2 7 1 】

50

実施例 205 : SARS - CoV - 2 に対するヌクレオシド類似体との相乗的抗ウイルス活性

ヌクレオシド類似体 EIDD - 1931 (CAS : 3258 - 02 - 4) と一緒の実施例 9 の相乗潜在能力を評価した。

【0272】

ウイルス複製阻害アッセイによる組み合わせ薬物評価の方法は、Pathogens 2021 ; 10 : 1076 に公開されている。Caco - 2 細胞を 96 ウェルプレートで、25000 細胞 / ウェルで培養し、0.003 の MOI で SARS - CoV - 2 d6 - YFP に感染させ、実施例 9、EIDD - 1931 又は薬物の組み合わせで処理し、単一化合物のそれぞれの 4 x EC50 濃度で開始した。ウイルス複製は、固定細胞におけるウイルス駆動 YFP 発現の定量的蛍光検出によって、感染後 (p.i.) 30 時間として決定した。ウイルスにコードされた YFP レポーター発現を介して測定されたウイルス複製の阻害プロファイルを、四回測定 of 棒グラフで示す (平均 ± SD)。組み合わせ薬物評価は、Int. J. Mol. Sci. 2021 ; 22 : 575 に記載されている Compusyn アルゴリズムを使用することによって計算した。

10

【0273】

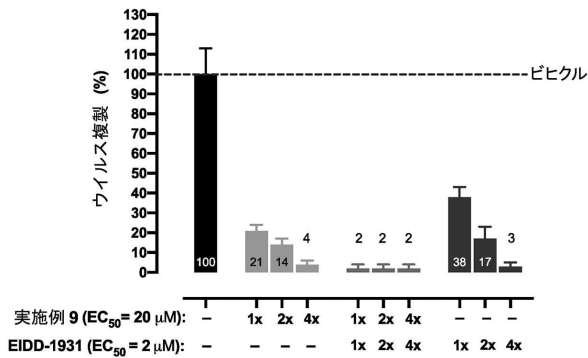
代表的な実験を図 1 に示す。実施例 9 の化合物は、ヌクレオシド類似体 EIDD - 1931 (CAS : 3258 - 02 - 4) と組み合わせた場合、SARS - CoV - 2 に対して相乗的抗ウイルス効果を示す。

20

【図面】

【図 1】

Fig. 1.



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/059527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D213/30 C07D265/30 C07D277/24 C07D333/24		
ADD.		
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		
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, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/177151 A1 (UNIV XIAMEN [CN]) 4 October 2018 (2018-10-04) claims; examples -----	1-15
Y	WO 2015/154820 A1 (PANOPTES PHARMA GMBH [AT]) 15 October 2015 (2015-10-15) claims; examples -----	1-15
Y	WO 2012/001148 A1 (4SC AG [DE]; AMMENDOLA ALDO [DE] ET AL.) 5 January 2012 (2012-01-05) claims; examples -----	1-15
Y	WO 2010/052027 A1 (4SC AG [DE]; GROEPPPEL MANFRED [DE]; LEBAN JOHANN [DE]) 14 May 2010 (2010-05-14) claims; examples -----	1-15
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
29 July 2022	09/08/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Beysse-Kahana, Ellen	

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/059527

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/128050 A2 (43C AG [DE]; VITT DANIEL [DE] ET AL.) 11 November 2010 (2010-11-11) claims; examples -----	1-15
A	FOSTER A B: "Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design", ADVANCES IN DRUG RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 14, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 1-40, XP009086953, ISSN: 0065-2490 the whole document -----	1-15
Y	Andreasmuehler ET AL: "Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Vidofludimus calcium (IMU-838) After Single and Multiple Ascending Oral Doses in Healthy Male Subjects", European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2 May 2020 (2020-05-02), pages 557-573, XP055860527, Retrieved from the Internet: URL: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13318-020-00623-7.pdf [retrieved on 2021-11-11] page 558 -----	1-15
Y	PIRALI TRACEY ET AL: "Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, no. 11, 14 January 2019 (2019-01-14), pages 5276-5297, XP055777808, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01808 Retrieved from the Internet: URL: https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.8b01808 the whole document -----	1-15
Y	GUPTA MONIKA ET AL: "Deuteration as a Tool for Optimization of Metabolic Stability and Toxicity of Drugs", GLOBAL JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 1, no. 4, 27 March 2017 (2017-03-27), XP055860642, DOI: 10.19080/GJPPS.2017.01.555566 Retrieved from the Internet: URL: https://juniperpublishers.com/gjpps/pdf/GJPPS.MS.ID.555566.pdf the whole document -----	1-15

1

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

page 2 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/059527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018177151	A1	04-10-2018	NONE
WO 2015154820	A1	15-10-2015	AU 2014390300 A1 20-10-2016 CA 2944570 A1 15-10-2015 JP 6271806 B2 31-01-2018 JP 2017513935 A 01-06-2017 KR 20160136453 A 29-11-2016 US 2017027905 A1 02-02-2017 WO 2015154820 A1 15-10-2015
WO 2012001148	A1	05-01-2012	AU 2011273409 A1 31-01-2013 BR 112012033690 A2 06-12-2016 CA 2804197 A1 05-01-2012 CN 103038210 A 10-04-2013 CN 103097338 A 08-05-2013 DK 2966058 T3 13-11-2017 EA 201291376 A1 30-07-2013 EP 2588446 A1 08-05-2013 EP 2588447 A1 08-05-2013 EP 2966058 A1 13-01-2016 ES 2649732 T3 15-01-2018 HK 1221213 A1 26-05-2017 HU E036287 T2 28-06-2018 JP 5819954 B2 24-11-2015 JP 2013531666 A 08-08-2013 JP 2013531667 A 08-08-2013 KR 20130028973 A 20-03-2013 ME 02939 B 20-04-2018 NO 2966058 T3 03-03-2018 NZ 605010 A 29-08-2014 PL 2966058 T3 29-06-2018 PT 2966058 T 09-11-2017 SG 186839 A1 28-02-2013 UA 108760 C2 10-06-2015 US 2012029034 A1 02-02-2012 US 2012035175 A1 09-02-2012 WO 2012001148 A1 05-01-2012 WO 2012001151 A1 05-01-2012 ZA 201300436 B 25-06-2014
WO 2010052027	A1	14-05-2010	AU 2009313053 A1 14-05-2010 BR PI0921258 A2 23-10-2018 CA 2742910 A1 14-05-2010 CN 102271674 A 07-12-2011 EA 201100605 A1 28-02-2012 EP 2362771 A1 07-09-2011 JP 2012508205 A 05-04-2012 KR 20110093841 A 18-08-2011 US 2012028985 A1 02-02-2012 WO 2010052027 A1 14-05-2010 ZA 201103337 B 25-01-2012
WO 2010128050	A2	11-11-2010	AR 076837 A1 13-07-2011 AU 2010244462 A1 17-11-2011 CA 2761130 A1 11-11-2010 CN 102458389 A 16-05-2012 CO 6450622 A2 31-05-2012 EP 2427186 A2 14-03-2012

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/059527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ES 2909738 T3	10-05-2022
		NZ 596014 A	28-06-2013
		PE 20120898 A1	24-08-2012
		SG 175854 A1	29-12-2011
		TW 201043228 A	16-12-2010
		US 2010280081 A1	04-11-2010
		UY 32605 A	31-12-2010
		WO 2010128050 A2	11-11-2010
		ZA 201108131 B	25-07-2012

10

20

30

40

50

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 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 33/02 (2006.01)
 A 6 1 P 33/08 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381(2006.01)
 C 0 7 D 333/40 (2006.01)
 C 0 7 D 277/34 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426(2006.01)
 A 6 1 K 31/4418(2006.01)
 A 6 1 K 31/5375(2006.01)
 C 0 7 D 295/135 (2006.01)
 C 0 7 D 213/64 (2006.01)
 C 0 7 D 307/30 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341(2006.01)
 C 0 7 D 213/75 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437(2006.01)
 A 6 1 K 31/472(2006.01)
 A 6 1 K 31/277(2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 217/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/223(2006.01)
 C 0 7 B 59/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 33/02
 A 6 1 P 33/08
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 K 31/381
 C 0 7 D 333/40
 C 0 7 D 277/34
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 K 31/5375
 C 0 7 D 295/135
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 D 307/30
 A 6 1 K 31/341
 C 0 7 D 213/75
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/277
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 E
 C 0 7 D 217/02
 A 6 1 K 31/223
 C 0 7 B 59/00

4 H 0 0 6

C S P

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,
 LU,LY,MA,MD,ME,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,Z
 M,ZW

(74)代理人 100182730

弁理士 大島 浩明

(72)発明者 クリティアン ゲーゲ

ドイツ連邦共和国, 8 9 5 8 4 エーインゲン, モッヘンターラーバーク 2 6

(72)発明者 ヘラ コールホフ

ドイツ連邦共和国, 8 1 4 7 7 ミュンヘン, シュテールシュトラッセ 1 1

(72)発明者 アンドレアス ミューラー

ドイツ連邦共和国, 8 1 3 7 3 ミュンヘン, クリューナー シュトラッセ 3 7

(72)発明者 ダニエル ビット

ドイツ連邦共和国， 8 2 1 1 0 ゲルメリング， オーベレ パーンホーフシュトラッセ 7ア-
F ターム (参考)

4C055 AA01 BA02 BA03 BA28 BA42 BA53 BB02 BB11 CA01 DA01
DA28 DB11 GA10

4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH04 JJ06 KK01 LL01 PP02
PP03

4C084 AA19 NA05 ZA082 ZA331 ZA341 ZA591 ZA661 ZA751 ZA891 ZA941
ZA961 ZB071 ZB072 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB151 ZB211 ZB261 ZB331
ZB332 ZB381 ZC201 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 BC30 BC73 BC82 CB05
MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA34 ZA59 ZA66 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96
ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB33 ZB38 ZC20

4C206 AA01 AA02 AA03 GA12 GA31 HA14 MA01 MA04 NA14 ZA33
ZA34 ZA59 ZA66 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15
ZB21 ZB26 ZB33 ZB38 ZC20

4H006 AA01 AB21 AB25 AB26 AB29 BJ20 BJ30 BJ50 BM30 BM71
BP30 BS20 BV63 BV64 CN10