

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7566753号
(P7566753)

(45)発行日 令和6年10月15日(2024.10.15)

(24)登録日 令和6年10月4日(2024.10.4)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	Z N A	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 31/04		
請求項の数 20 (全221頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2021-538743(P2021-538743)	(73)特許権者	501102988
(86)(22)出願日	令和2年1月3日(2020.1.3)	ユニバーシティ オブ ピッツバーグ –	
(65)公表番号	特表2022-516631(P2022-516631 A)	オブ ザ コモンウェルス システム オブ	
(43)公表日	令和4年3月1日(2022.3.1)	ハイヤー エデュケーション	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/012268	アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 5	
(87)国際公開番号	WO2020/142748	2 6 0、ピッツバーグ、サッカレイ ア	
(87)国際公開日	令和2年7月9日(2020.7.9)	ベニュー 1 3 0、ガードナー スティール	
審査請求日	令和4年12月23日(2022.12.23)	カンファレンス センター ファースト	
(31)優先権主張番号	62/788,049	フロア	
(32)優先日	平成31年1月3日(2019.1.3)	1st Floor Gardner S	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	teel Conference Cen	
(31)優先権主張番号	62/879,374	ter, 130 Thackeray A	
(32)優先日	令和1年7月26日(2019.7.26)	venue, Pittsburgh PA	
		15260, United States	
		of America	
	最終頁に続く		最終頁に続く

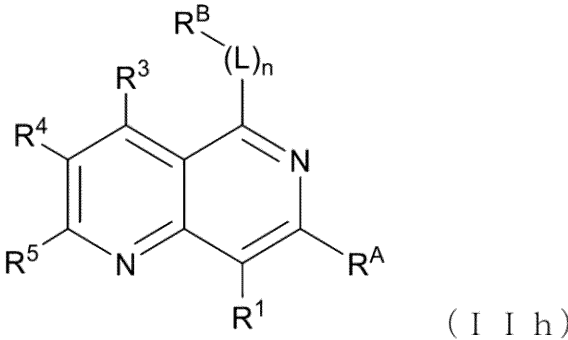
(54)【発明の名称】 転写因子 E B ポリペプチドレベルを増加させるための方法および材料

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I h) の化合物

【化 1】



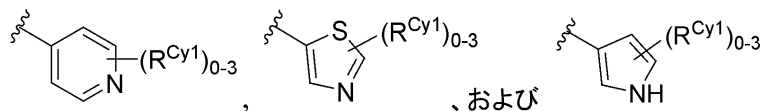
またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
各 L は N (R ^N) であり、
各 R ^N は H であり、
n は 1 であり、
R ¹、R ³、R ⁴、および R ⁵ の各々は、独立して、H、ハロ、C N、N O ₂、C
1 ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₂ ~ 6 アルケニル、C ₂ ~ 6 アルキニル、O R ^a

1 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1 、 2 、または 3 個の置換基によって置換されており、

R^A および R^B は、以下のように定義され：

a. R^A は、以下

【化2】



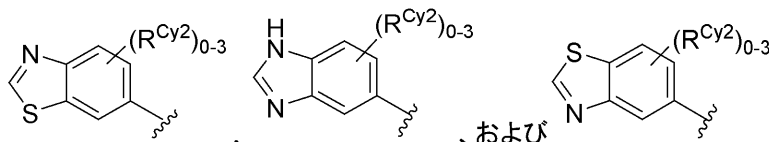
からなる群から選択され、

R^B は、 Cy^1 であるか、または、

b. R^A は、 Cy^{A1} から選択され、

R^B は、以下

【化3】



からなる群から選択され、

Cy^{A1} は、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、および $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1 、 2 、 3 、 4 、または 5 個の置換基で置換されており、

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 14$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、および $4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1 、 2 、 3 、 4 、または 5 個の置換基で置換されており、

R^{Cy1} および R^{Cy2} は、各々独立して、オキソ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1 、 2 、または 3 個の置換基によって置換されており、

各 Cy^2 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、および $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$

10

20

30

40

50

²から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、S(O)₂R^{b2}、およびS(O)₂NR^{c2}R^{d2}から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、およびR^{d2}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、および(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレンから選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、および(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレンは、各々任意選択的に、独立してR^gから選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

あるいは任意のR^{c1}およびR^{d1}が、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立してR^gから選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

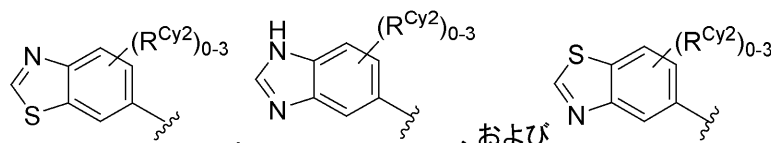
あるいは任意のR^{c2}およびR^{d2}が、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立してR^gから選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各R^gは、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~4ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、シアノ-C₁~3アルキレン、HO-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール、C₆~10アリールオキシ、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレン、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^Aは、C_yA¹から選択され、R^Bは、以下からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化4】



【請求項3】

10

20

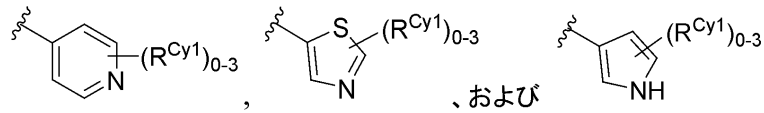
30

40

50

R^A は、以下からなる群より選択され、

【化 5】

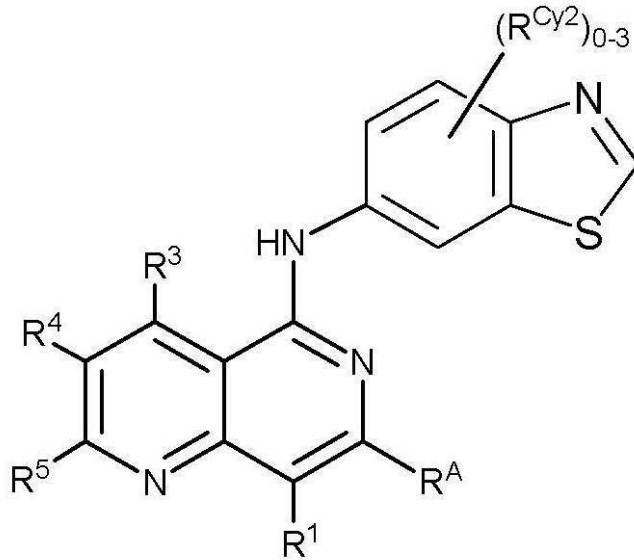


R^B は、 Cy^1 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記化合物は、下式：

【化 6】



を有し、 R^A は、 Cy^{A1} である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記化合物は、以下からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

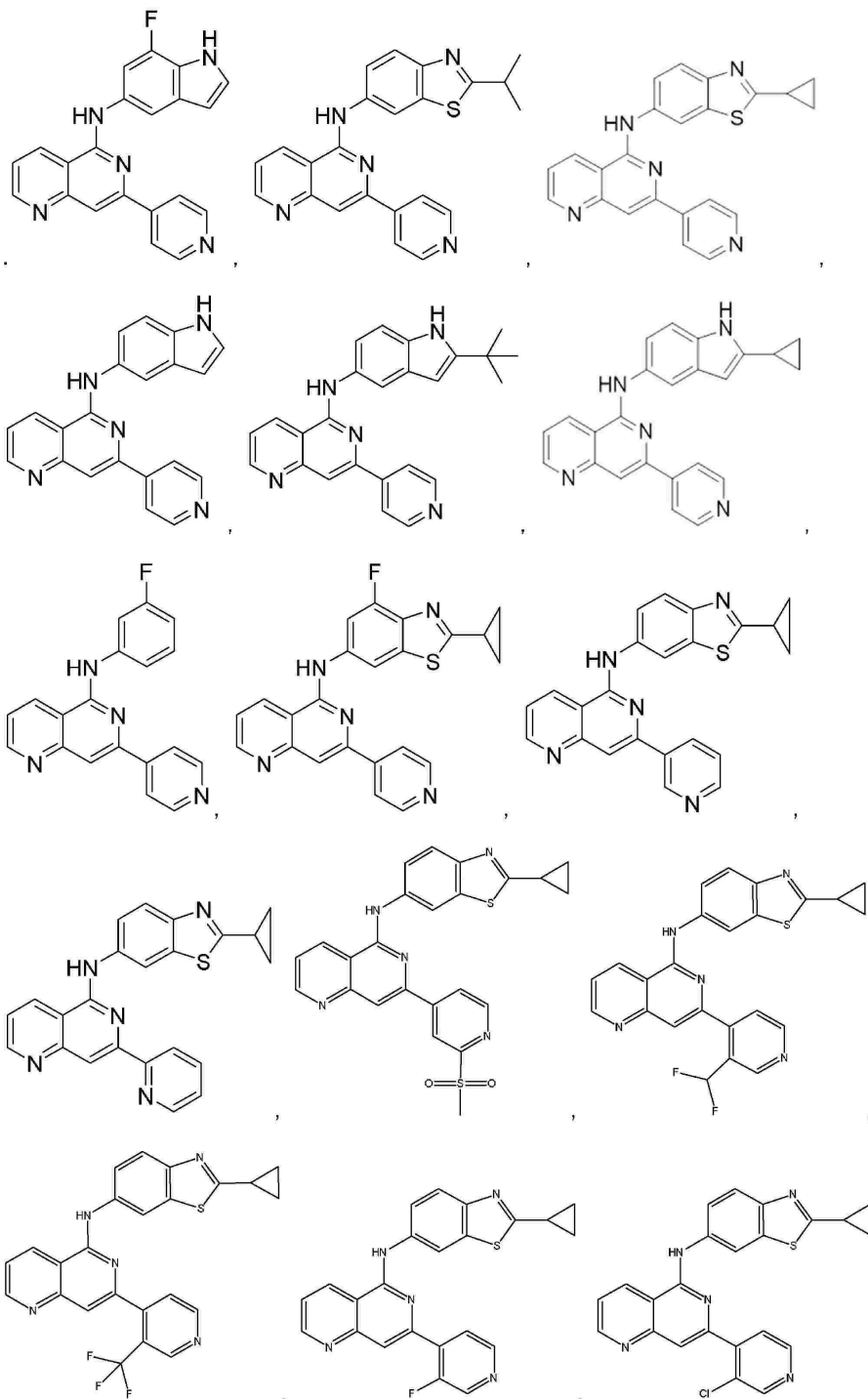
20

30

40

50

【化 7】



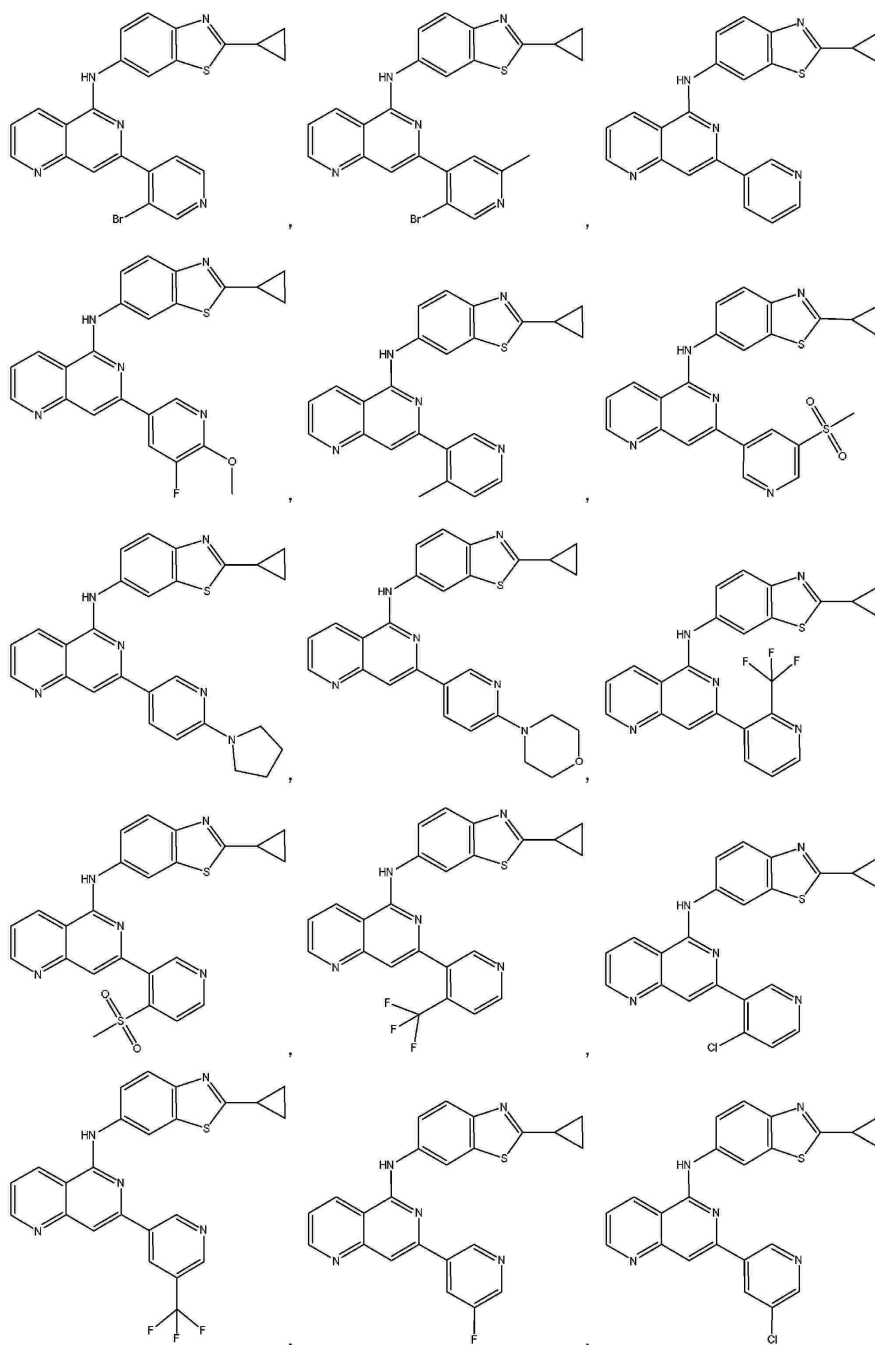
10

20

30

40

50



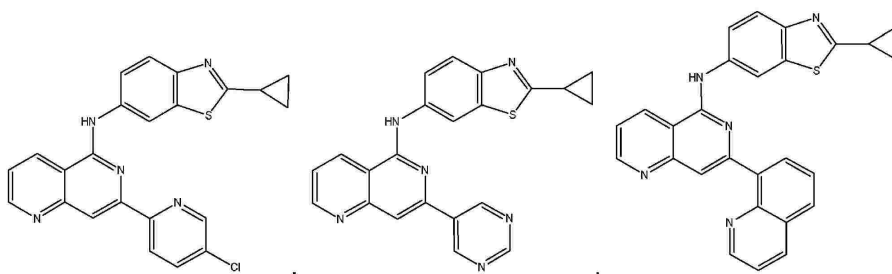
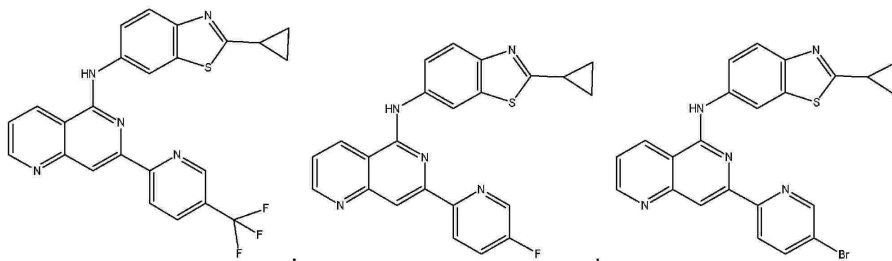
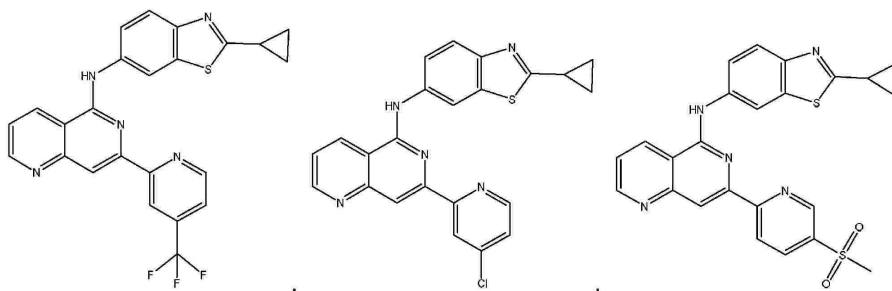
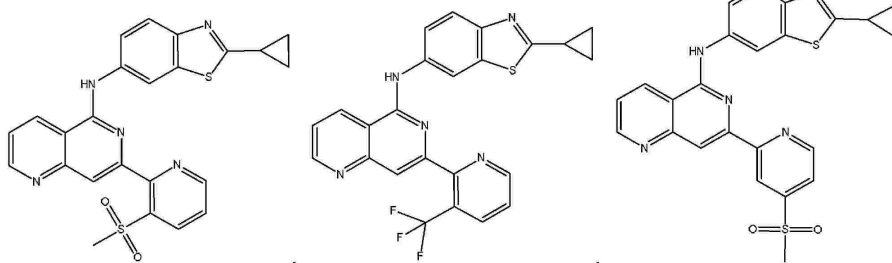
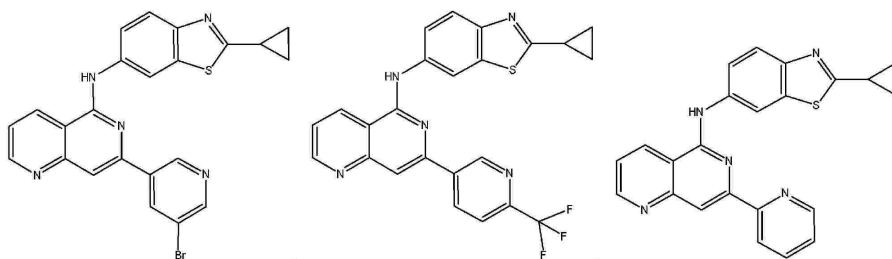
10

20

30

40

50



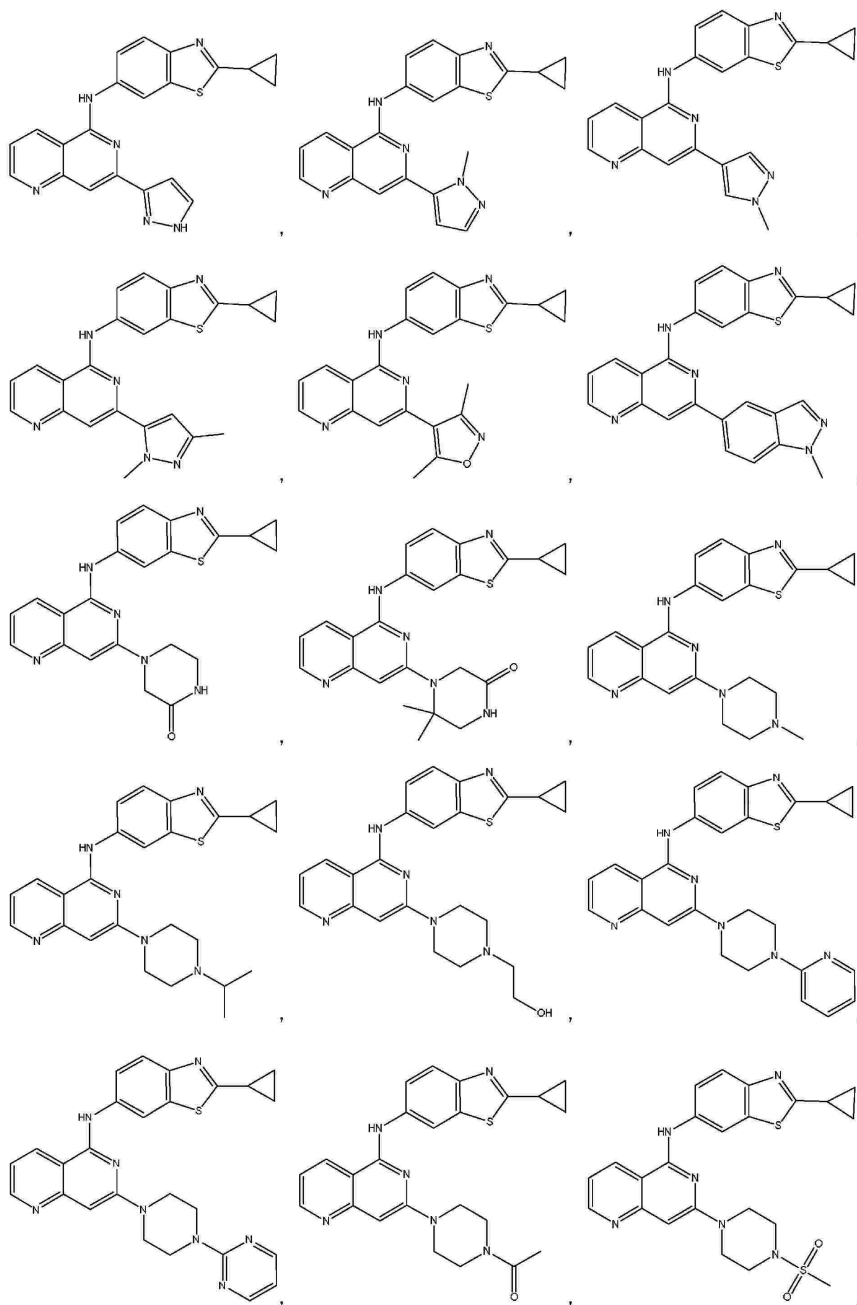
10

20

30

40

50



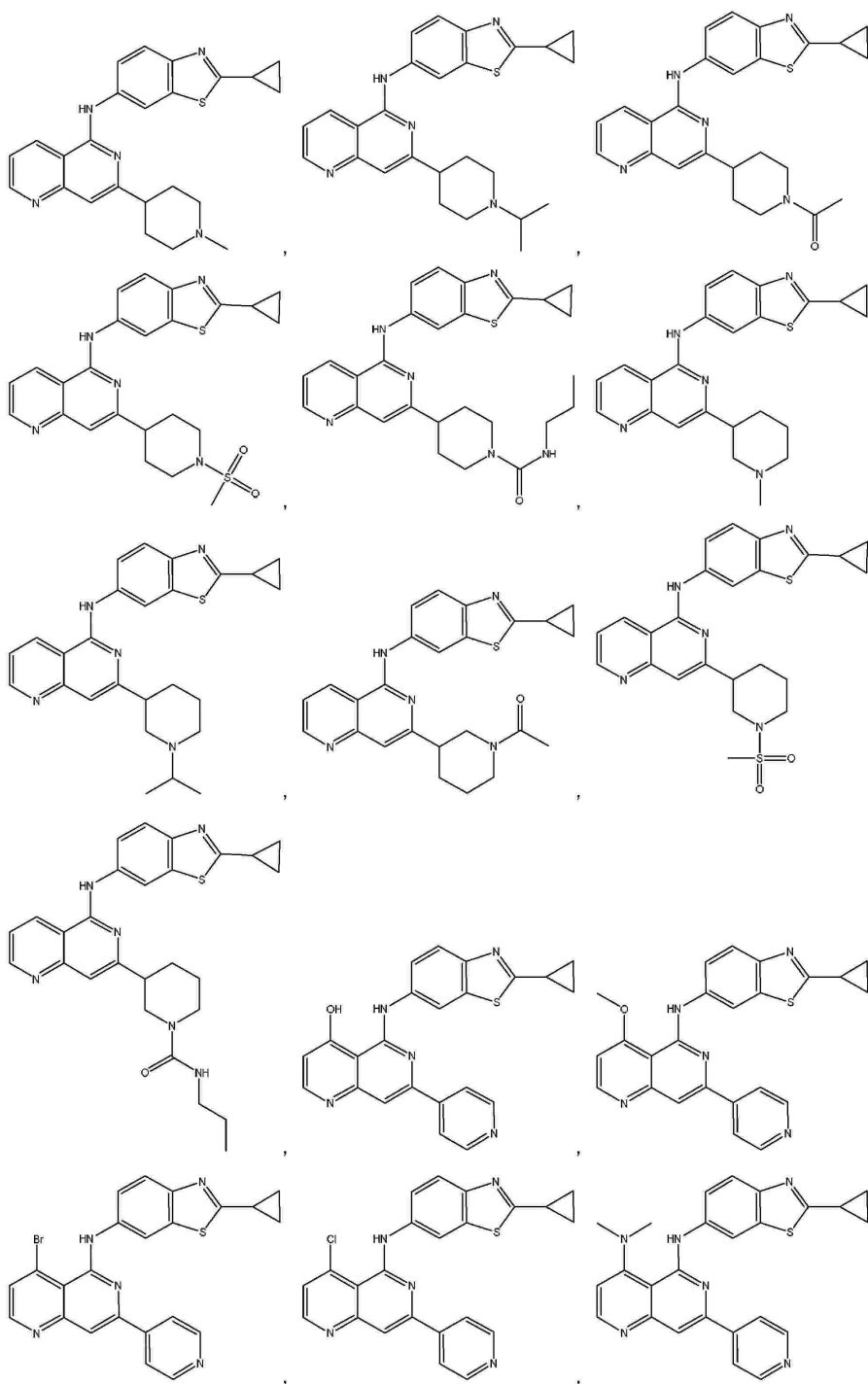
10

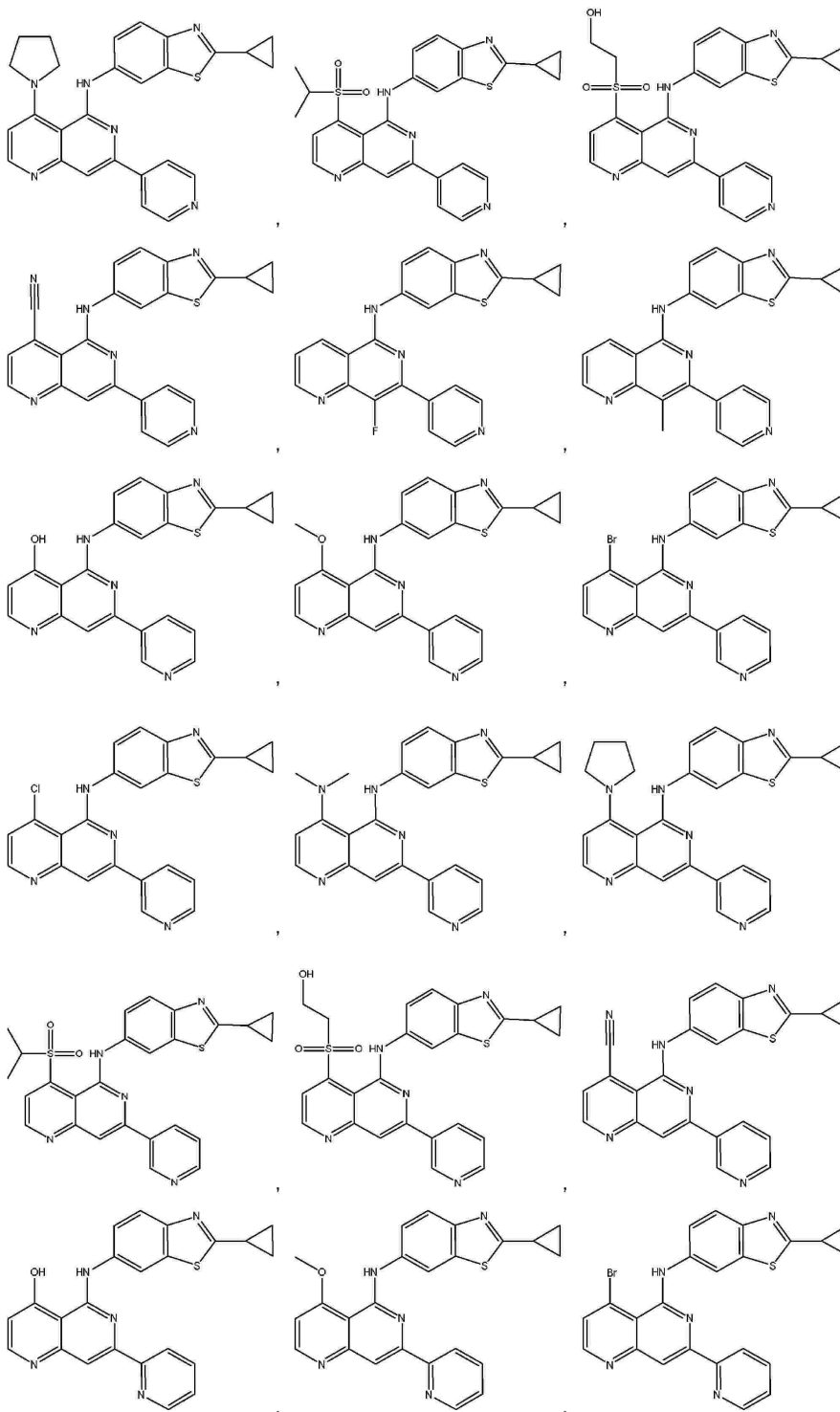
20

30

40

50





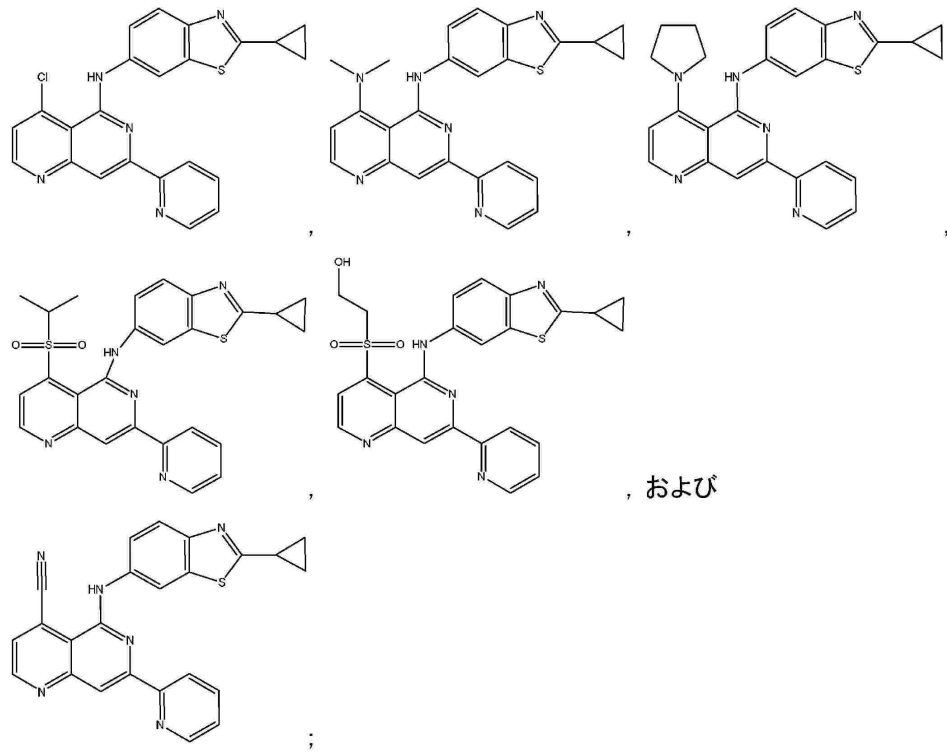
10

20

30

40

50



10

、および

20

【請求項 6】

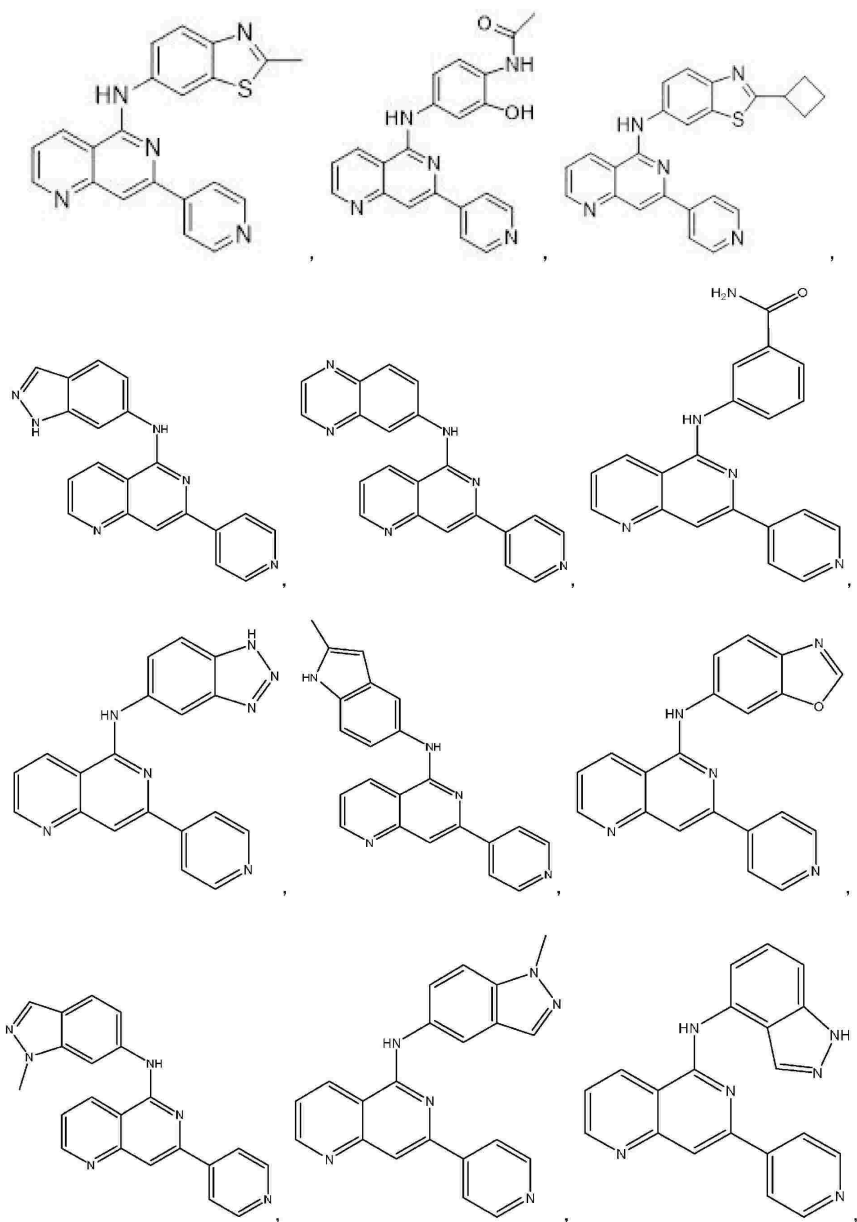
前記化合物は、以下からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

40

50

【化 8】



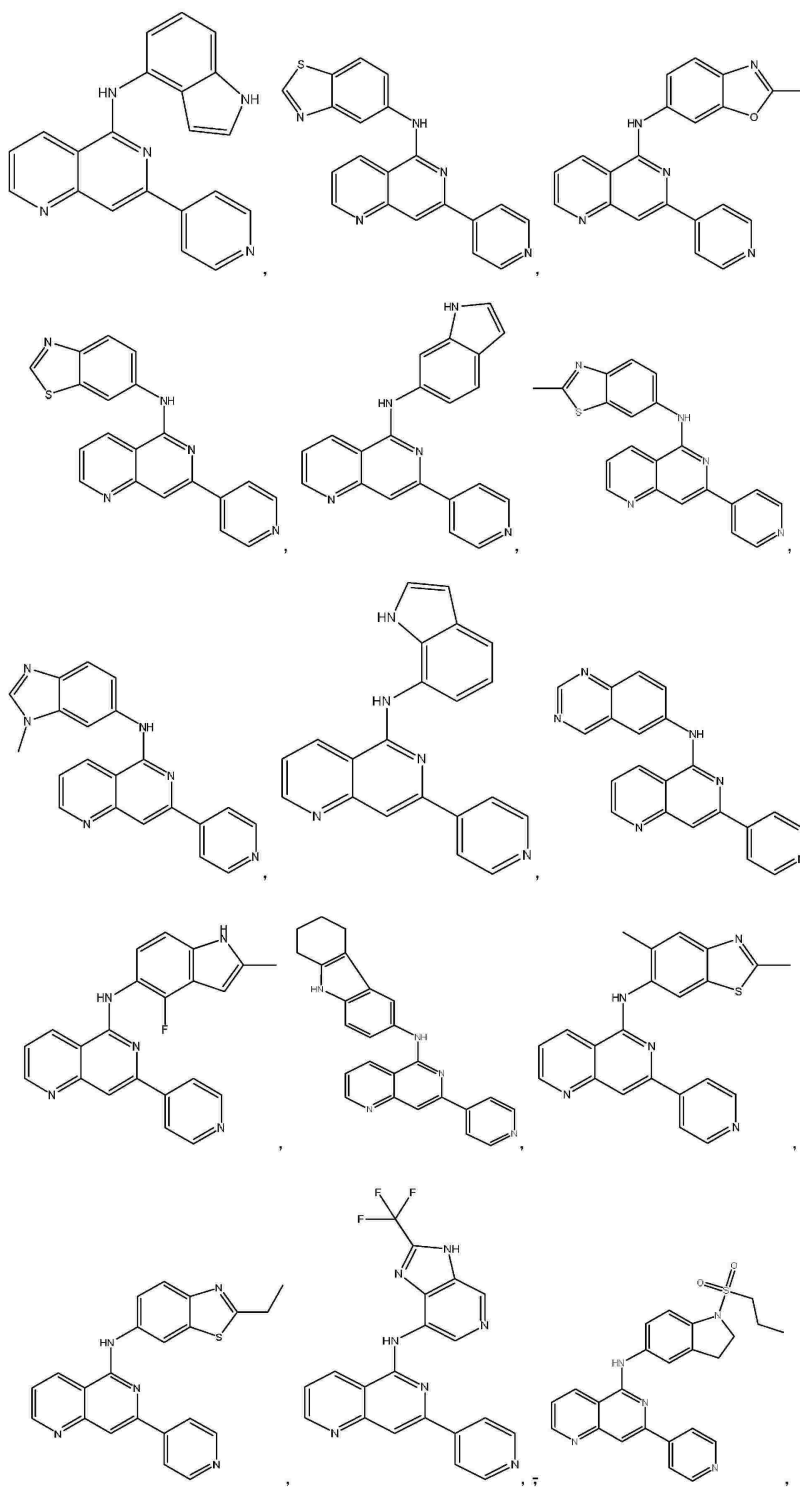
10

20

30

40

50



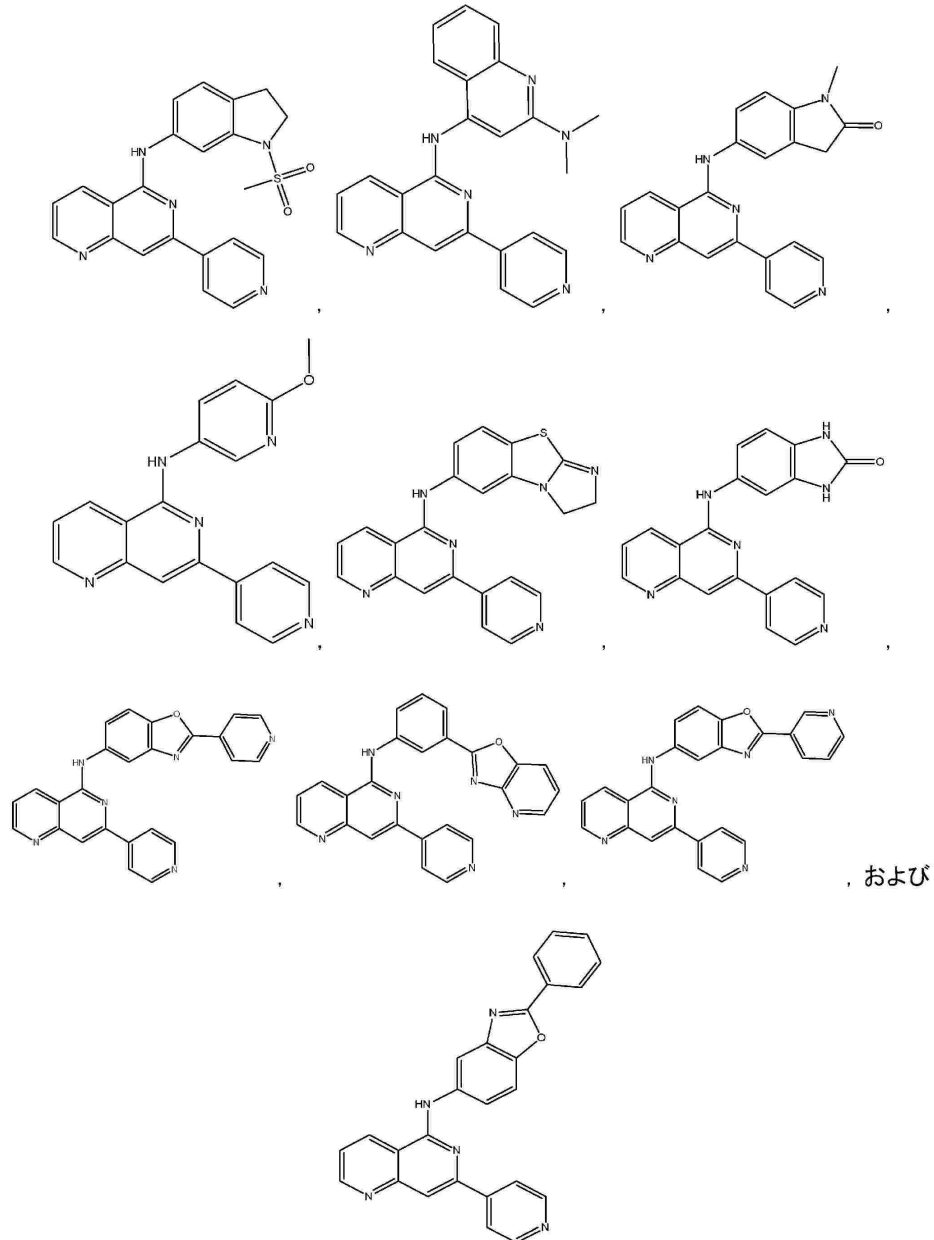
10

20

30

40

50



【請求項 7】

有効量の請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

リソソーム蓄積症（LSD）、急性または慢性炎症性疾患、加齢関連障害、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン病、パーキンソン病、原発性加齢関連タウオパシー、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、および、筋の遺伝性または後天性疾患から選択される疾患、障害、または状態を有する哺乳動物を治療するための医薬であって、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記医薬。

【請求項 9】

前記哺乳動物は、ヒトである、請求項 8 に記載の医薬。

【請求項 10】

リソソーム蓄積症（LSD）を有する哺乳動物を治療するための、請求項 8 また

は 9 に記載の医薬。

【請求項 1 1】

前記 L S D は、クラッペ病、サンフィリップ症候群、多種スルファターゼ欠損症、 α -マンノシドーシス、ファブリー病、ハンター症候群、シャイエ症候群、サンフィリップ症候群、マロトー・ラミー症候群、ヒアルロニダーゼ欠損症、シアリドーシス、ムコリピジン 1 欠損症、神経性セロイドリポフスシノース（バッテン病）、ムコ多糖症 I、I I、I I I、I V、V I、V I I、および I X 型、ハーラー・シャイエ症候群、モルキオ症候群、糖タンパク質症、多種スルファターゼ欠損症、グリコーゲン蓄積症、異染性白質ジストロフィー、S l y 症候群、I-細胞病、ダノン病、ニーマン・ピック病 A、B、C 1、および C 2 型、サンドホフ病、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、G M 2 ガングリオシドース病、テイ・サックス病、ゴーチャー病、サラ病、ポンペ病、ダノン病、コレステリルエステル蓄積症、アスパルチルグルコサミヌリア、シスチン症、ムコリピドーシス I 型-I V 型、I 型および I I 型のシンドラー病、ウォルマン病、フコシドーシス、ピクノジストーシス、ならびに遊離シアル酸蓄積症からなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の医薬。

10

【請求項 1 2】

急性または慢性炎症性疾患を有する哺乳動物を治療するための、請求項 8 または 9 に記載の医薬。

【請求項 1 3】

前記急性または慢性炎症障害は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、肺臓炎（例えば、過敏性肺炎または放射線肺炎）、肺炎、嚢胞性線維症、乾癬、関節炎／関節リウマチ、鼻炎、咽頭炎、膀胱炎、前立腺炎、皮膚炎、花粉症を含むアレルギー、腎炎、結膜炎、脳炎、髄膜炎、眼炎、ブドウ膜炎、胸膜炎、心膜炎、心筋炎、アテローム性動脈硬化症、ヒト免疫不全ウイルス関連の炎症、糖尿病、変形性関節症、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病または潰瘍性結腸炎）、大腸炎、敗血症、血管炎、滑液囊炎、結合組織疾患、自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス（S L E））、多発性筋痛症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、側頭動脈炎、血管炎、クリオグロブリン血症、多発性硬化症、ウイルスまたはインフルエンザ誘発性炎症、慢性細菌定着または持続性細胞内病原体、および抗原チャレンジまたはワクチン投与に対する応答性の低下からなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の医薬。

20

【請求項 1 4】

加齢関連障害を有する哺乳動物を治療するための、請求項 8 または 9 に記載の医薬。

【請求項 1 5】

前記加齢関連障害は、神経変性疾患、代謝疾患、メタボリックシンドローム、N A S H、脂肪肝、糖尿病、サルコペニア、虚弱、加齢に伴う湿性および乾性黄斑変性、遺伝性または後天性網膜変性疾患、加齢に伴う難聴、早期または後期の認知機能低下、早期または後期の認知機能障害、骨粗しょう症、加齢に伴う臓器機能不全、加齢に伴う免疫機能不全から選択される、請求項 1 4 に記載の医薬。

【請求項 1 6】

アルツハイマー病、A L S、ハンチントン病、パーキンソン病、原発性加齢関連タウオパシー、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、慢性外傷性脳症、または外傷性脳損傷を有する哺乳動物を治療するための、請求項 8 または 9 に記載の医薬。

40

【請求項 1 7】

筋の遺伝性または後天性疾患を有する哺乳動物を治療するための、請求項 8 または 9 に記載の医薬。

【請求項 1 8】

前記筋の遺伝性または後天性疾患が、筋原線維ミオパチー、散発性封入体筋炎、前頭側頭型認知症を伴う封入体筋症（I B M F T D）、および心筋症からなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の医薬。

50

【請求項 19】

リソソーム蓄積症（LSD）、急性または慢性炎症性疾患、加齢関連障害、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン病、パーキンソン病、原発性加齢関連タウオパシー、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、および、筋の遺伝性または後天性疾患から選択される疾患、障害、または状態を有する哺乳動物を治療するための医薬の製造における、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 20】

前記哺乳動物は、ヒトである、請求項 19 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2019年1月3日に出願された米国特許出願第62／788,049号および2019年7月26日に出願された米国特許出願第62／879,374号の優先権を主張し、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦政府資金による研究および開発

本発明は、国立衛生研究所（NIH）によって授与された認可番号1R35HL139860および1R01HL142777の下で政府の支援を受けて実施された。政府は、本発明について一定の権利を有する。

【0003】

本文書は、転写因子EB（TFEB）ポリペプチドレベルを増加させるための方法および材料に関する。例えば、本文書は、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物（例えば、有機化合物）、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物を含有する製剤、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物を作成するための方法、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させるための方法、およびTFEBポリペプチドレベルにおける増加に反応する状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を治療するための方法を提供する。

【背景技術】

【0004】

リソソームは、膜に結合した細胞小器官であり、損傷されたか、または細胞によってもはや必要とされない、タンパク質、脂質、核酸などの様々な生体分子の代謝および分解に関与する様々な消化酵素を含んでいる。機能的なリソソームが存在しない場合、未分解の分子がリソソーム内に急速に蓄積し、その後細胞質に蓄積し、細胞損傷をもたらす、多くの病的状態に加担する。

【0005】

TFEBは、オートファジー、リソソーム生合成、および脂肪分解を制御する何百もの遺伝子の発現を調節する重要な転写因子である（Sardiello et al., Science, 325（5939）：473-7（2009）、およびWang et al., Nat. Commun., 8：2270（2017））。TFEBが細胞の細胞質から核に移動すると、それはその標的遺伝子の発現を活性化させ、リソソームの生合成を誘導して、グリコサミノグリカン、ならびにハンチントン病、パーキンソン病、およびアルツハイマー病などに含まれる病原性タンパク質凝集体を含む、複雑な分子の分解を増加させることが示された（Sardiello et al., Science, 325（5939）：473-7（2009）、およびNapolitano et al., J. Cell Sci., 129：2475-2481（2016））。TFEBのいくつかの小分子活性剤は、代謝障害および加齢関連障害の治療に有用であることが示された（Wang et al., Nat. Commun., 8：2270（2017））。

【発明の概要】

【0006】

本文書は、TFEBポリペプチドレベルを増加させるための方法と材料を提供する。例えば、本文書は、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物（例えば、有機化合物）、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物を含有する製剤、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物の作成するための方法、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物を含有する製剤を作成するための方法、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させるための方法、およびTFEBポリペプチドレベルにおける増加に反応する状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を治療するための方法を提供する。本文書はまた、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物（例えば、有機化合物）、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物を含有する製剤、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物を作成するための方法、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する化合物を含有する製剤を作成するための方法、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させるための方法、および細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルにおける増加に反応する状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を治療するための方法を提供する。

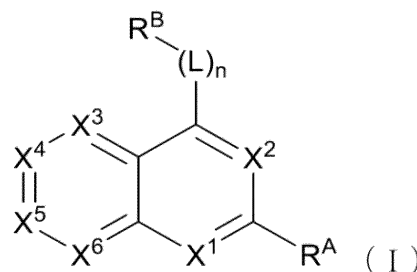
【0007】

本明細書に記載されるように、本明細書に提供される化合物を使用して、インビトロまたはインビボで細胞内および／またはインビトロまたはインビボで細胞の核内の、TFEBポリペプチドレベルを増加させることができる。例えば、本明細書に提供される化合物を使用して、哺乳動物（例えば、ヒト）の細胞内で内因的に生成されるTFEBポリペプチドの核ポリペプチドレベルを増加させることができる。さらに、本明細書で提供される化合物を使用して、低い細胞レベルおよび／または核レベルのTFEBポリペプチドに関連する疾患、障害、または状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を治療することができる。いくつかの例において、本明細書に提供される化合物を使用して、細胞内および／または細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルにおける増加に反応する疾患、障害、または状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を治療することができる。

【0008】

いくつかの実施形態において、本文書は、細胞内および／または細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させるための方法を提供する。本方法は、細胞を含む哺乳動物（例えば、ヒト）に、式（I）の化合物

【化1】



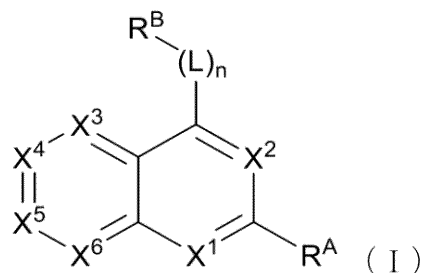
またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み（または本質的にそれからなるか、もしくはそれからなる）、式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、R^A、R^B、L、およびnは、本明細書に記載の通りである。いくつかの例において、投与するステップは、投与するステップの前の細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルと比較して、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルの増加をもたらすことができる。

【0009】

いくつかの実施形態において、本文書は、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるリソソーム蓄積症（LSD）、急性もしくは慢性炎症性障害、神経系疾患、および加齢関連機能低下の状態からなる群から選択される疾患、障害、または状態を治療するための方法

を提供する。本方法は、疾患、障害、または状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）に、式（I）の化合物

【化2】



10

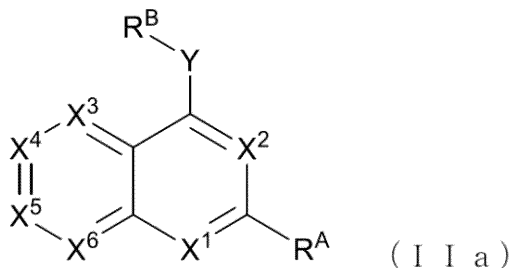
またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み（または本質的にそれからなるか、またはそれからなる）、式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^A 、 R^B 、 L 、および n は、本明細書に記載の通りである。いくつかの例において、投与するステップは、疾患、障害、または状態の症状の重症度を低減させることができる。いくつかの例において、投与するステップは、投与するステップの前の細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルと比較して、哺乳動物の細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルの増加をもたらすことができる。

【0010】

いくつかの実施形態において、本文書は、式（IIa）の化合物

20

【化3】



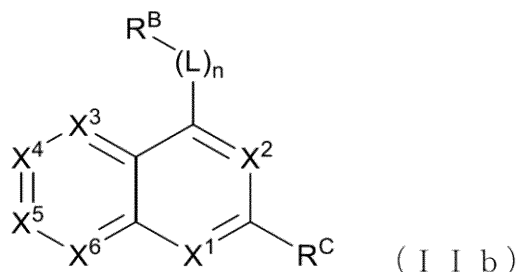
またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^A 、 R^B 、および Y は、本明細書に記載の通りである。

30

【0011】

いくつかの実施形態において、本文書は、式（IIb）の化合物

【化4】



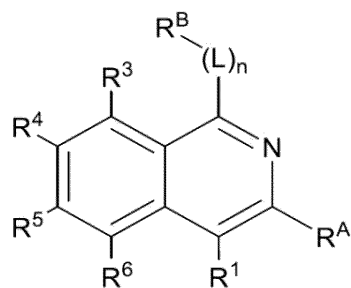
40

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^C 、 R^B 、 L 、および n は、本明細書に記載の通りである。

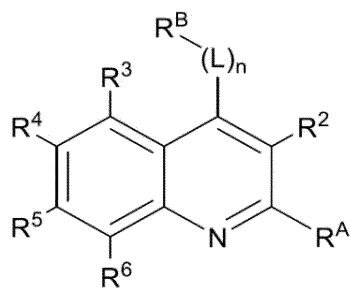
【0012】

いくつかの実施形態において、本文書は、以下の式のうちのいずれか1つから選択される化合物

【化 5】

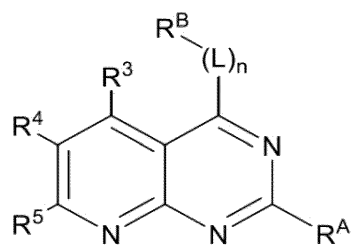


(I I c) 、

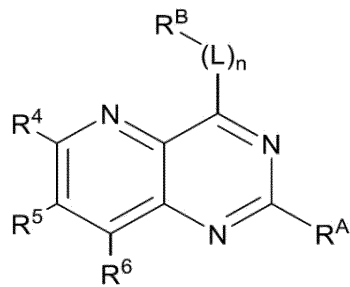


(I I d) 、

10

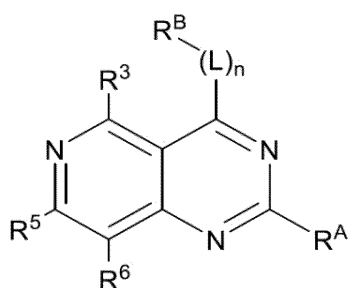


(I I e) 、

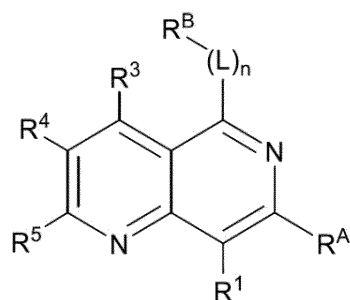


(I I f) 、

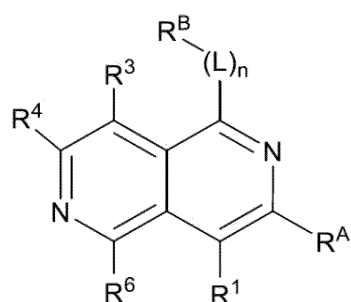
20



(I I g) 、



(I I h) 、 および



(I I i) 、

30

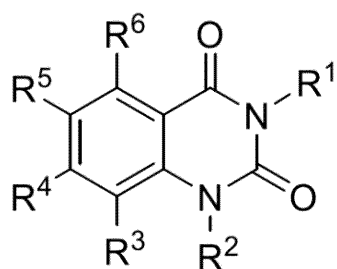
またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^A 、 R^B 、 L 、および n は、本明細書に記載の通りである。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、本文書は、式 (I I I) の化合物

40

【化 6】



(I I I)

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5

50

、および R⁶ は、本明細書に記載の通りである。

【0014】

いくつかの実施形態において、本文書は、本明細書に記載される化合物のいずれか（またはその薬学的に許容される塩）、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0015】

いくつかの実施形態において、本文書は、細胞内および／または細胞の核内の T F E B ポリペプチドレベルを増加させるための方法を提供する。本方法は、細胞を含む哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれか 1 つ以上（または 1 つ以上のその薬学的に許容される塩）を投与することを含む（または本質的にそれからなるか、もしくはそれからなる）。

10

【0016】

いくつかの実施形態において、本文書は、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるリソソーム蓄積症（L S D）、急性もしくは慢性炎症性障害、神経系疾患、加齢慣例機能低下の状態、および筋肉の遺伝性または後天性疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態を治療するための方法を提供する。本方法は、疾患、障害、または状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれか 1 つ以上（または 1 つ以上のその薬学的に許容される塩）を投与することを含む（または本質的にそれからなるか、もしくはそれからなる）。

【0017】

いくつかの実施形態において、本文書は、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるリソソーム蓄積症（L S D）、急性もしくは慢性炎症性障害、神経系疾患、および加齢関連機能低下の状態からなる群から選択される疾患、障害、または状態を治療するための方法を提供する。本方法は、疾患、障害、または状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれか 1 つ以上（または 1 つ以上のその薬学的に許容される塩）を投与することを含む（または本質的にそれからなるか、もしくはそれからなる）。

20

【0018】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本出願が関係する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。方法および材料は、本出願で使用するために本明細書に記載されており、当該技術分野で知られている他の適切な方法および材料も使用することができる。材料、方法、および実施例は、単なる例示であり、限定することを意図するものではない。本明細書に記載の全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が制御するものとする。

30

【0019】

本出願の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

40

【0020】

【図 1】 ヒト T F E B ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 1）。

【図 2 A】 B C 1 7 5 3 は、T F E B ポリペプチドレベルを増加させる。A . B C 1 7 5 3 の構造が提供される。

【図 2 B】 B C 1 7 5 3 は、T F E B ポリペプチドレベルを増加させる。B . T F E B - E G F P を安定して発現する M L E 1 2 細胞を、T F E B - G F P および β -アクチンのイムノブロットティングの前に、示された量の B C 1 7 5 3 で 2 4 時間処理した。

【図 2 C】 B C 1 7 5 3 は、T F E B ポリペプチドレベルを増加させる。C . T F E B - E G F P を安定して発現する M L E 1 2 細胞を、共焦点顕微鏡による画像化（スケールバー = 1 0 μ m）の前に、示された量の B C 1 7 5 3 で 2 4 時間処理した。

50

【図3】TFEB核蓄積を測定するハイコンテントスクリーニングアッセイ（384ウェル）。10%FBS添加した25 μ LのHITET培地中でTFEB-EGFPを安定して発現する約2500個の初代および不死化ヒト気管支上皮細胞（BEAS-2B）を、384ウェルプレート（ガラス底を有する黒色）に分注し、8時間インキュベートした。化合物の連続希釈液（2%FBSを添加したDMEM低グルコース培地、25 μ L容量）は、ロボットリキッドハンドラーを使用して調製した。次に、化合物溶液を、細胞プレートに加えて18時間インキュベートした。次に、細胞を4%PFAで固定し、続いてDAPI染色した。Cytation5ハイコンテントイメージャーを使用して、DAPIシグナルとともにGFPチャンネルでTFEBの局在を画像化した。画像はBioTek Gen5ソフトウェアで処理し、具体的には、DAPIシグナルは、核TFEB-GFPシグナルを定量化するための一次マスクとして使用した。サイトゾルTFEB-GFPシグナルは、一次マスクを拡張することによって定量化した。TFEB核/サイトゾル比率は、核TFEB-GFPシグナル/サイトゾルTFEB-GFPシグナルから計算され、それによって化合物の効力を決定した。表は、TFEB核/サイトゾル比の増加における化合物（化合物濃度を増加させた）の効力を示す。化合物活性（ μ M）は、TFEB核/サイトゾル比を25%増加させるのに必要とされる最小化合物濃度によって決定された。活性：「-」は $>25\mu$ Mに相当し、「+」は $\leq 25\mu$ Mと $>10\mu$ Mの間に相当し、「++」は $\leq 10\mu$ Mと $>1\mu$ Mの間に相当し、「+++」は $\leq 1\mu$ Mに相当する。N=4。

10

【図4A】化合物178（BC1834）および化合物160（BC18200）は、リソソームの量を増加させた。A. Beas2B細胞を化合物178、化合物160、またはGSK3b阻害剤TWS119（1 μ Mで18時間）によって処理した。次に、細胞を光学顕微鏡で画像化した。

20

【図4B】化合物178（BC1834）および化合物160（BC18200）は、リソソームの量を増加させた。B. Beas2B細胞を、化合物178によって指示された濃度で18時間処理した。次に、細胞をlysotracker Red（100nM）で30分間染色した。次に、細胞を洗浄し、共焦点顕微鏡で画像化した。

【図5A】化合物133および化合物115は、リソソームタンパク質の発現および分泌を増加させた。A. Beas2B細胞を、化合物133の10 μ Mによって24時間処理した。次に細胞を回収し、リソソームタンパク質遺伝子発現についてアッセイした。

【図5B】化合物133および化合物115は、リソソームタンパク質の発現および分泌を増加させた。B. Beas2B細胞を、化合物115の指示された濃度で18時間処理した。次に、分泌されたb-ヘキソサミニダーゼ活性（リソソーム酵素）を測定し、細胞のb-ヘキソサミニダーゼ活性で規準化した。

30

【図6A】化合物178はハンチンチン遺伝子発現を減少させた。A~B. GFP-72Q（ハンチンチン）で安定してトランスフェクトされたSH5Y細胞を、示された量の化合物178で24時間処理した。次に、細胞を共焦点顕微鏡で画像化するか、または収集し、タンパク質発現について、GFP-ハンチンチン免疫プロットを使用してアッセイした。

【図6B】化合物178はハンチンチン遺伝子発現を減少させた。A~B. GFP-72Q（ハンチンチン）で安定してトランスフェクトされたSH5Y細胞を、示された量の化合物178で24時間処理した。次に、細胞を共焦点顕微鏡で画像化するか、または収集し、タンパク質発現について、GFP-ハンチンチン免疫プロットを使用してアッセイした。

40

【図7】化合物15は、肝臓のリソソーム活性を増加させる。雌C57BL6マウスに、化合物15（50mg/kg/日）を腹腔内（i.p.）に4日間注射した。次に、マウスにデキストランブルーを静脈内（i.v.）注射した。24時間後、マウスを殺し、肝臓を取り出し、共焦点顕微鏡で画像化した。白色蛍光シグナルは、リソソーム内のデキストランブルーを示し、肝組織内のリソソームの数および活性の測定を提供する（上のパネル）。別の実験では、上記の実験から得られた肝臓からの組織学的スライドを、Lamp2抗体で免疫染色し（下のパネル）、化合物15処理による増強されたシグナルを示した。スケ

50

ールバー：50ミクロン。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本文書は、TFEBポリペプチドレベルを増加させるための方法と材料を提供する。例えば、本文書は、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する治療用化合物（例えば、治療用有機化合物）、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する治療用化合物を含有する製剤、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する治療用化合物を作成するための方法、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する治療用化合物を含有する製剤を作成するための方法、細胞内のTFEBポリペプチドレベルを増加させるための方法、およびTFEBポリペプチドレベルにおける増加に反応する状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を治療する方法を提供する。本文書はまた、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する治療用化合物（例えば、有機化合物）、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する治療用化合物を含有する製剤、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する治療用化合物を作成するための方法、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有する治療用化合物を含有する製剤を作成するための方法、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させるための方法、および細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルにおける増加に反応する状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を治療するための方法を提供する。

【0022】

治療の方法

リソソームは、損傷したタンパク質および細胞小器官（例えば、ミトコンドリア）の分解に関与する細胞内の区画である。リソソーム内は、非常に酸性なpHが維持されており、細胞小器官、および損傷されたか、または細胞によってもはや必要とされないタンパク質、脂質、核酸などの様々な生体分子を、効率的に分解することができる様々な消化酵素がある。損傷した内容物のリソソームへの送達には複数の手段で生じ得るが、損傷した輸送物質がリソソームに到達する1つの方法は、マクロオートファジー（本明細書では「オートファジー」）のプロセスである。この場合、損傷した生体分子および細胞小器官は、オートファゴソームとして知られる二重膜構造に包まれ、そしてリソソームと融合する。このプロセスは、細胞および組織の恒常性維持に関与している。オートファジーフラックスおよび機能性リソソームが存在しない場合、損傷した生体分子および細胞小器官は、細胞内に蓄積する。これらの損傷した機能障害性の成分は、さらなる損傷のサイクルにあり得る。このシステムの崩壊は、通常、多くの病的状態につながる。リソソーム蓄積症（LSD）と呼ばれるまれな遺伝性疾患では、小児はしばしば欠陥のあるリソソーム酵素の2つのコピーを受け継いでいる。LSDは、患者のリソソームが特定の分子を代謝できないようになる、およそ50の異なる遺伝性状態の集合であり、それらの分子を通常分解する酵素が失われている。この欠陥によって、未分解の分子がリソソーム内に積み重なり、リソソームが大きく膨張する。リソソームが拡大し、分解されていない物質で満たされると、最終的には、失われた酵素によって通常消化される特定の分子の分解だけでなく、そのリサイクル能力のすべてにおいて機能不全になる。最近、小児に「欠けている」酵素を戻して遺伝性欠損症を部分的に補う、疾患に特異的な多くの補充療法が利用できるようになってきているが、多くのリソソーム蓄積症では、現在利用できる補充療法はない。さらに、補充療法が存在する場合でも、これらのタンパク質ベースの療法は、しばしば中枢神経系における状態を治療することができず（血液脳関門による）、または特定の細胞型に侵入することができず、多くの場合、わずかしき成功しない。LSDに加えて、このオートファジーおよびリソソーム分解のプロセスは、加齢とともに自然に遅くなることが知られている。当然の結果として、細胞および組織内に損傷した内容物が、加齢に依存して蓄積される。これは有害であり得、様々な加齢に依存した疾患の原因に加担し得る。本明細書に記載のようにオートファジーおよびリソソーム機能の増強を使用して、この損傷を元に戻すことができる。他の状態において、オートファジーおよびリソソーム機能の刺

10

20

30

40

50

激は、有益であり得る。これには、代謝状態（例えば、非アルコール性脂肪肝（NASH）または脂肪肝）、神経変性状態（例えば、パーキンソン病、ALS、アルツハイマー病、およびハンチントン病）、その他の様々な一般的な加齢関連状態（例えば、黄斑変性、サルコペニア、および虚弱）、タンパク質凝集の非神経系障害（例えば、 α -1アンチトリプシン、アミロイドーシス、および網膜色素沈着）、または免疫障害の状態（例えば、結核菌などの細胞内病原体を含む微生物病原体の除去の補助、または囊胞性線維症などの慢性細菌定着を特徴とする状態）が含まれる。

【0023】

T F E Bは、リソソーム生合成のマスターレギュレータである。本明細書に記載されるように、本明細書で提供される化合物（例えば、式（I）、（I I a～I I i）、もしくは（I I I）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）を使用して、細胞内および／または細胞の核内のT F E Bポリペプチドレベルを増加させることは、細胞内および／または哺乳動物に1つ以上の利益をもたらすことができる。例えば、本明細書に記載されるように、本明細書で提供される化合物（例えば、式（I）、（I I a～I I i）、もしくは（I I I）で示される化合物、またはその薬学的に許容されるその塩）を使用して、細胞内および／または細胞の核内のT F E Bポリペプチドレベルを増加させることは、細胞内のリソソーム数の増加および／または細胞内のリソソーム機能の増加をもたらすことができる。いくつかの例において、本明細書に記載されるように、本明細書で提供される化合物（例えば、式（I）、（I I a～I I i）、もしくは（I I I）で示される化合物、またはその薬学的に許容されるその塩）を使用して、細胞内および／または細胞の核内のT F E Bレベルを増加させることは、（a）リソソームエキソサイトーシス（リソソームの内容物を細胞外および血清中に排出するプロセス）のレベルの増加、（b）オートファジーを調節する複数の因子の転写による増強、および／または（c）細胞内リサイクリング能力および細胞内デブリの除去の協調した増加（例えば、オートファジー、リソソーム数、およびリソソームエキソサイトーシスの増加）をもたらすことができる。いくつかの例において、本明細書に記載されるように、本明細書で提供される化合物（例えば、式（I）、（I I a～I I i）、もしくは（I I I）で示される化合物、またはその薬学的に許容されるその塩）を使用して、細胞内および／または細胞の核内のT F E Bポリペプチドレベルを増加させることは、LSD、 α -1抗トリプシン欠乏症、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS、またはハンチントン病）、代謝疾患（例えば、NASH）、または加に関連状態（例えば、サルコペニア）に関連する1つ以上の症状を低減させることをもたらすことができる。

【0024】

いくつかの例において、本文書は、細胞を、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（I I a～I I i）、もしくは（I I I）、またはその薬学的に許容される塩）と接触させることによって、細胞および／または細胞の核内のT F E Bポリペプチドレベルを増加させるための方法を提供する。T F E Bポリペプチドレベルにおける増加は、接触させるステップの前のT F E Bポリペプチドレベルとの比較として、あり得る。いくつかの例において、細胞内および／または細胞の核内のT F E Bポリペプチドレベルを増加させるための方法は、インビボで行うことができる。例えば、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（I I a～I I i）、もしくは（I I I）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与して、その哺乳動物における細胞内および／または細胞の核内のT F E Bポリペプチドレベルを増加させることができる。いくつかの例において、細胞内および／または細胞の核内のT F E Bポリペプチドレベルを増加させるための方法は、インビトロで行うことができる。例えば、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（I I a～I I i）、もしくは（I I I）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、細胞（例えば、ヒト細胞）を含む細胞培養に添加して、それらの細胞内および／またはそれらの細胞の核内のT F E Bポリペプチドレベルを増加させることができる。いくつかの例において、かかる介入は、培養中またはその後の細胞の品質を改善するこ

とができる。いくつかの例において、本明細書で提供される化合物のうちの1つ以上を、遺伝子操作されたT細胞（例えば、CAR T細胞）または腫瘍浸潤T細胞（例えば、TIL）のエキソサイトーシスでの増殖の際に使用し、それによって処理されたT細胞が改善されたインビボ持続性および／または効力を示すことができる。哺乳動物（例えば、ヒト）に最終的に注入される様々な他の細胞生成物は、それらのインビトロ増殖中に本明細書に記載のように処理することができる。

【0025】

いくつかの例において、本文書は、細胞を本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）と接触させることによって、細胞におけるリソソームエキソサイトーシスを増加させるための方法を提供する。リソソームエキソサイトーシスにおける増加は、接触させるステップ前のリソソームエキソサイトーシスレベルとの比較として、あり得る。いくつかの例において、細胞内のリソソームエキソサイトーシスを増加させる方法は、インビボで行うことができる。例えば、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与して、その哺乳動物内の細胞におけるリソソームエキソサイトーシスを増加させることができる。LSDを含むいくつかの例において、本明細書で提供される1つ以上の化合物は、LSDを有する哺乳動物に投与して、それによって蓄積した未分解のリソソーム物質を、患部の細胞、組織、および／または器官から、エキソサイトーシスを介して放出させることができる。いくつかの例において、細胞におけるリソソームエキソサイトーシスを増加させるための方法は、インビトロで行うことができる。例えば、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、細胞（例えば、ヒト細胞）を含む細胞培養に添加して、それらの細胞におけるリソソームエキソサイトーシスを増加させることができる。

【0026】

いくつかの例において、本文書は、細胞を、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）と接触させることによって、細胞における細胞オートファジーを増加させるための方法を提供する。細胞オートファジーにおける増加は、接触させるステップ前の細胞オートファジーレベルとの比較として、あり得る。いくつかの例において、細胞における細胞オートファジーを増加させる方法は、インビボで行うことができる。例えば、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与して、その哺乳動物内の細胞における細胞オートファジーを増加させることができる。いくつかの例において、細胞における細胞オートファジーを増加させるための方法は、インビトロで行うことができる。例えば、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、細胞（例えば、ヒト細胞）を含む細胞培養に添加して、それらの細胞における細胞オートファジーを増加させることができる。

【0027】

いくつかの例において、本文書は、細胞を、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）と接触させることによって、細胞におけるTFEBポリペプチドの核局在化を増加させるための方法を提供する。TFEBポリペプチドの核局在化の増加は、接触させるステップの前のTFEBポリペプチドの核局在化のレベルとの比較として、あり得る。いくつかの例において、細胞におけるTFEBポリペプチドの核局在化を増加させる方法は、インビボで行うことができる。例えば、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）で示

される化合物、またはその薬学的に許容される塩)は、哺乳動物(例えば、ヒト)に投与して、その哺乳動物内の細胞におけるTFEBポリペプチドの核局在化を増加させることができる。いくつかの例において、細胞におけるTFEBポリペプチドの核局在化を増加させるための方法は、インビトロで行うことができる。例えば、本明細書で提供される1つ以上の化合物(例えば、式(I)、(IIa~IIi)、もしくは(III))で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩)は、細胞(例えば、ヒト細胞)を含む細胞培養に添加して、それらの細胞におけるTFEBポリペプチドの核局在化を増加させることができる。

【0028】

本文書はまた、哺乳動物における疾患、障害、および状態を治療するための方法を提供し、本明細書で提供される1つ以上の化合物(例えば、式(I)、(IIa~IIi)、もしくは(III))で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩)を、それを必要とする哺乳動物に投与することによる。いくつかの例において、治療される疾患、障害、または状態は、哺乳動物における細胞内および/または細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルの増加に反応する疾患、障害、または状態であることができる。いくつかの例において、治療される疾患、障害、または状態は、哺乳動物における細胞内および/または細胞の核内の低いTFEBポリペプチドレベルに関連する疾患、障害、または状態であることができる。本明細書に記載されるように、本明細書で提供される1つ以上の化合物(例えば、式(I)、(IIa~IIi)、もしくは(III))に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩)によって治療することができる疾患、障害、および状態の例には、リソソーム蓄積症、急性または慢性炎症性疾患、加齢関連機能低下に関連する状態、急性または慢性臓器不全(例えば、腎臓、肺、心臓、または肝臓の臓器機能不全)、タンパク質凝集の障害、神経変性状態、および筋肉の遺伝性または後天性疾患が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載されるように、本明細書で提供される1つ以上の化合物(例えば、式(I)、(IIa~IIi)、もしくは(III))に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩)によって治療することができる疾患、障害、および状態の例には、リソソーム蓄積症、急性または慢性炎症性疾患、加齢関連機能低下に関連する状態、急性または慢性臓器不全(例えば、腎臓、肺、心臓、または肝臓の臓器機能不全)、タンパク質凝集の障害、および神経変性状態が含まれるが、これらに限定されない。

【0029】

本明細書に記載されるように、本明細書で提供される1つ以上の化合物(例えば、式(I)、(IIa~IIi)、もしくは(III))に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩)によって治療することができるリソソーム蓄積症の例には、クラッペ病、サンフィリップ症候群、多種スルファターゼ欠損症、 α -マンノシドーシス、ファブリー病、ハンター症候群、シャイエ症候群、サンフィリップ症候群、マロトー・ラミー症候群、ヒアルロニダーゼ欠損症、シアリドーシス、ムコリピジン1欠損症、神経性セロイドリポフスシノース(バッテン病)、ムコ多糖症I、II、III、IV、VI、VII、およびIX型、ハーラー・シャイエ症候群、モルキオ症候群、糖タンパク質症、グリコーゲン蓄積症、異染性白質ジストロフィー、Sly症候群、I-細胞病、ダノン病、ニーマン・ピック病A、B、C1、およびC2型、サンドホフ病、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、GM2ガングリオシドーシス病、テイ・サックス病、ゴーチャー病、サラ病、ポンペ病、ダノン病、コレステリルエステル蓄積症、アスパルチルグルコサミヌリア、シスチン症、ムコリピドーシスI~IV型、シンドラー病I型およびII型、ウォルマン病、フコシドーシス、ピクノジストーシス、ならびに遊離シアル酸蓄積症が含まれるが、これらに限定されない。

【0030】

本明細書に記載されるように、本明細書で提供される1つ以上の化合物(例えば、式(I)、(IIa~IIi)、もしくは(III))に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩)によって治療することができる急性または慢性炎症障害の例には、喘

10

20

30

40

50

息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、肺臓炎（例えば、過敏性肺炎または放射線肺炎）、肺炎、嚢胞性線維症、乾癬、関節炎／関節リウマチ、鼻炎、咽頭炎、膀胱炎、前立腺炎、皮膚炎、花粉症を含むアレルギー、腎炎、結膜炎、脳炎、髄膜炎、眼炎、ブドウ膜炎、胸膜炎、心膜炎、心筋炎、アテローム性動脈硬化症、ヒト免疫不全ウイルス関連の炎症、糖尿病、変形性関節症、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病または潰瘍性結腸炎）、大腸炎、敗血症、血管炎、滑液囊炎、結合組織疾患、自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス（SLE））、多発性筋痛症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、側頭動脈炎、血管炎、クリオグロブリン血症、多発性硬化症、ウイルスまたはインフルエンザ誘発性炎症、慢性細菌定着または持続性細胞内病原体、および抗原チャレンジまたはワクチン投与に対する応答性の低下が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0031】

本明細書に記載されるように、本明細書で提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）で示される化合物、または薬学的に許容される塩）で治療することができる加齢に伴う機能低下に関連する状態の例には、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン病、パーキンソン病、原発性加齢性タウオパシー、進行性核上麻痺、慢性外傷性脳症、急性または慢性外傷性脳損傷、および前頭側頭脳認知症）、代謝性疾患（例えば、NASH）、代謝症候群、糖尿病、サルコペニア、虚弱、黄斑変性症、その他の遺伝性または後天性の網膜変性疾患、加齢に伴う難聴、早期の認知機能低下、骨粗しょう症、急性または加齢に伴う臓器機能不全（例えば、心臓および／または腎機能障害）、加齢に伴う免疫機能障害（例えば、ワクチン接種または免疫老化に対する反応障害）、およびタンパク質凝集の他の非神経系疾患（例えば、アミロイドーシスまたは α -1アンチトリプシン欠乏症）が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0032】

本明細書に提供される1つまたは複数の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）で治療することができる筋の遺伝性または後天性疾患の例には、筋原線維筋症、散発性封入体筋炎、前頭側頭型認知症を伴う封入体筋症（IBMTD）、および心筋症（例えば、拡張型心筋症、または高度なプロテオ毒性心筋症などのプロテオ毒性心筋症）が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0033】

いくつかの例において、本明細書に提供される1つ以上の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、単一の有効成分（複数可）として、本明細書に記載されるように（例えば、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させるため、かつ／または本明細書に記載の疾患、障害、または状態を治療するため）使用することができる。例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物は、細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる他のいずれの有効成分も欠くことができる。いくつかの例において、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する組成物は、本明細書に記載されるような疾患、障害、または状態を治療するのに有効である他のいずれの有効成分も欠くことができる。

40

【0034】

治療用化合物

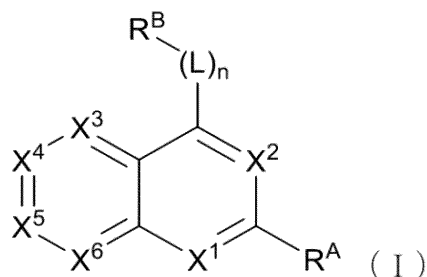
本明細書に記載されるように、本明細書に提供される化合物のうちのいずれか1つ以上を使用して、細胞内および／もしくは細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させること、細胞内のリソソームエキソサイトーシスを増加させること、細胞内の細胞オートファジーを増加させること、細胞におけるTFEBポリペプチドの核局在化を増加させること、ならびに／または哺乳動物における本明細書に記載の疾患、障害、および状態を治療すること、ができる。

50

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態において、本文書は、式 (I) の化合物

【化 7】



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

各 L は、独立して、O、S、S (=O)₂、C₁~3 アルキレン、C (=O)、および N (R^N) から選択され、当該 C₁~3 アルキレンは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OH、C₁~3 アルコキシ、アミノ、C₁~3 アルキルアミノ、およびジ (C₁~3 アルキル) アミノから選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換されており、

各 R^N は、独立して、H および C₁~6 アルキルから選択され、当該 C₁~6 アルキルは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OR^{a1}、C (O) R^{b1}、C (O) NR^{c1}R^{d1}、C (O) OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C (O) R^{b1}、NR^{c1}C (O) OR^{a1}、NR^{c1}S (O)₂R^{b1}、S (O)₂R^{b1}、および S (O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

20

n は、1、2、および 3 から選択される整数であり、

X¹ は、N、N⁺-O⁻、および CR¹ から選択され、X² は、N、N⁺-O⁻、および CR² から選択され、X³ は、N、N⁺-O⁻、および CR³ から選択され、X⁴ は、N、N⁺-O⁻、および CR⁴ から選択され、X⁵ は、N、N⁺-O⁻、および CR⁵ から選択され、X⁶ は、N、N⁺-O⁻、および CR⁶ から選択され、ただし、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、および X⁶ のうちの 4 つ以下が N であり

30

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、および R⁶ の各々は、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、OR^{a1}、C (O) R^{b1}、C (O) NR^{c1}R^{d1}、C (O) OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C (O) R^{b1}、NR^{c1}C (O) OR^{a1}、NR^{c1}S (O)₂R^{b1}、S (O)₂R^{b1}、および S (O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択され、当該 C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、および C₂~6 アルキニルは、各々任意選択的に、独立して CN、NO₂、OR^{a1}、C (O) R^{b1}、C (O) NR^{c1}R^{d1}、C (O) OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C (O) R^{b1}、NR^{c1}C (O) OR^{a1}、NR^{c1}S (O)₂R^{b1}、S (O)₂R^{b1}、および S (O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基によって置換されており、

40

R^A は、Cy^{A1}、O-Cy^{A1}、および N (R^N)-Cy^{A1} から選択され、

Cy^{A1} は、C₆~10 アリール、C₃~10 シクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、および 4~10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、

R^B は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、および Cy¹ から選択され、当該 C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、および C₂~6 アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy¹、CN、NO₂、OR^{a1}、C (O) R^{b1}、C (O) NR^{c1}R^{d1}、C (O) OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}

50

$C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ であるLに結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4～14員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して Cy^1 、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

10

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 14$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～14員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

R^{Cy1} および R^{Cy2} 、各々独立して、オキソ、ハロ、CN、 NO_2 、 Cy^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、

20

各 Cy^2 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

30

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンから選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～

40

50

10員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 4$ アルキレン、および (4~10員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 R^g は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_6 \sim 10$ アリールオキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0036】

いくつかの実施形態において、

R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して Cy^1 、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、および4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されている。

【0037】

いくつかの実施形態において、

R^A は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、および4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

R^{Cy1} および R^{Cy2} 、各々独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 Cy^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、C

(O) R^b2 、C(O) NR^c2R^d2 、C(O) OR^a2 、 NR^c2R^d2 、 $NR^c2C(O)R^b2$ 、 $NR^c2C(O)OR^a2$ 、 $NR^c2S(O)_2R^b2$ 、 $S(O)_2R^b2$ 、および $S(O)_2NR^c2R^d2$ から選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a2 、C(O) R^b2 、C(O) NR^c2R^d2 、C(O) OR^a2 、 NR^c2R^d2 、 $NR^c2C(O)R^b2$ 、 $NR^c2C(O)OR^a2$ 、 $NR^c2S(O)_2R^b2$ 、 $S(O)_2R^b2$ 、および $S(O)_2NR^c2R^d2$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

【0038】

いくつかの実施形態において、 n は、1 である。いくつかの実施形態において、 n は、2 である。いくつかの実施形態において、 n は、3 である。

10

【0039】

いくつかの実施形態において、 L は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、任意選択的に、OH で置換されている。

【0040】

いくつかの実施形態において、 L は、 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、これは、任意選択的に、ハロ、CN、 NO_2 、OH、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、またはアミノで置換されている。

【0041】

いくつかの実施形態において、 L は、 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、任意選択的に OH で置換されている。

20

【0042】

いくつかの実施形態において、 L は、 $C(=O)$ である。

【0043】

いくつかの実施形態において、 L は、 $N(R^N)$ である。

【0044】

いくつかの実施形態において、 R^N は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、および $C_1 \sim 3$ アルコキシから選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

30

【0045】

いくつかの実施形態において、 R^N は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^N は、H である。いくつかの実施形態において、 R^N は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、任意選択的に、ハロ、CN、 NO_2 、または $C_1 \sim 3$ アルコキシで置換されている。

【0046】

いくつかの実施形態において、 L は、NH である。

【0047】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^a1 、C(O) R^b1 、C(O) NR^c1R^d1 、C(O) OR^a1 、 NR^c1R^d1 、 $NR^c1C(O)R^b1$ 、 $NR^c1S(O)_2R^b1$ 、 $S(O)_2R^b1$ 、および $S(O)_2NR^c1R^d1$ から選択される。

40

【0048】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^a1 、 NR^c1R^d1 、および $S(O)_2R^b1$ から選択される。

【0049】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^a1 、C(O)

50

R^{b1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される。

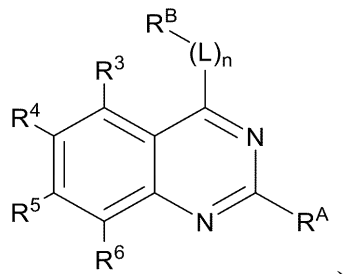
【0050】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 各々は、独立して、H、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 6$ アルコキシから選択される。

【0051】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化8】



10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0052】

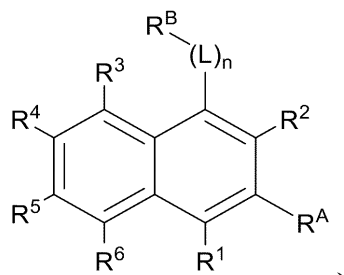
いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、H、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 6$ アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々 H である。

20

【0053】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化9】



30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0054】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、H、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 6$ アルコキシから独立して選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、H である。

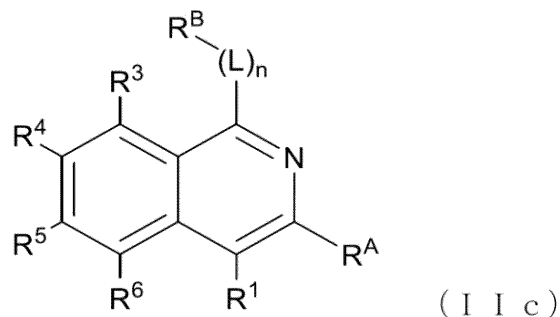
【0055】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、下式を有するか

40

50

【化 1 0】



10

またはその薬学的に許容される塩である。

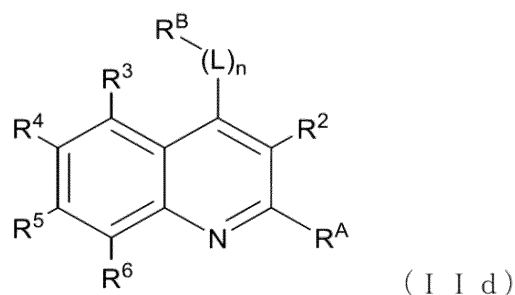
【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、および $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々Hである。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 1 1】



20

またはその薬学的に許容される塩である。

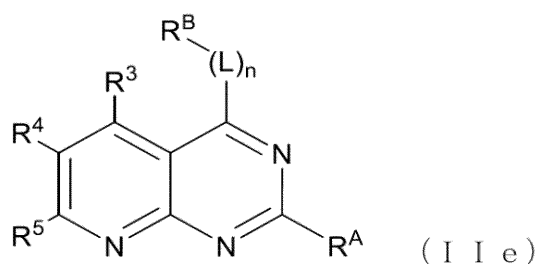
【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、および $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々Hである。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 1 2】



40

またはその薬学的に許容される塩である。

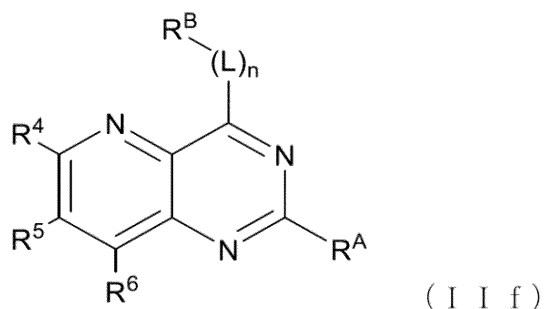
【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、および $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、各々Hである。

【 0 0 6 1 】

50

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、下式を有するか
【化13】



10

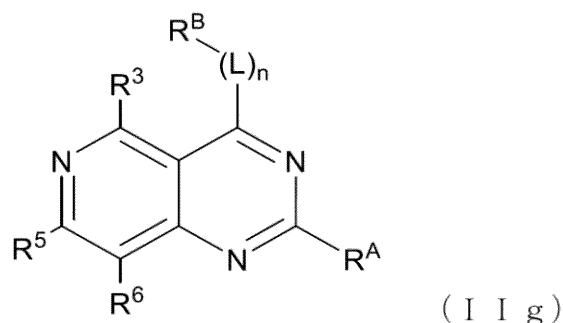
またはその薬学的に許容される塩である。

【0062】

いくつかの実施形態において、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 6$ アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々Hである。

【0063】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、下式を有するか
【化14】



20

またはその薬学的に許容される塩である。

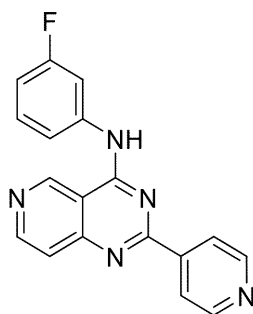
【0064】

いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 6$ アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^5 、および R^6 は、各々Hである。

【0065】

式（IIg）の化合物のいくつかの実施形態において、式（IIg）の化合物は、以下ではない。

【化15】



40

【0066】

式（IIg）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^B は、4～10員ヘテ

50

ロシクロアルキルおよび5～10員のヘテロアリールから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

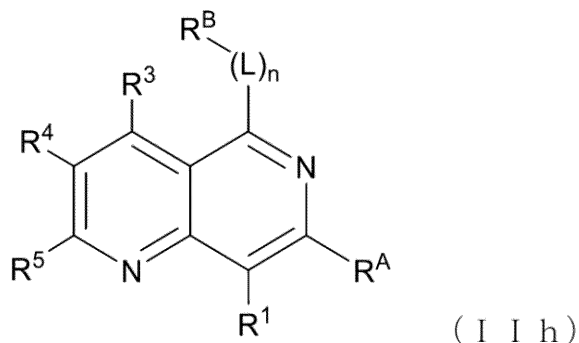
【0067】

式(IIg)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^B は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。式(IIg)のいくつかの実施形態において、 R^B は、1つのハロで置換された C_{6-10} アリールではない。

【0068】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(IIh)を有するか
【化16】

10



20

またはその薬学的に許容される塩である。

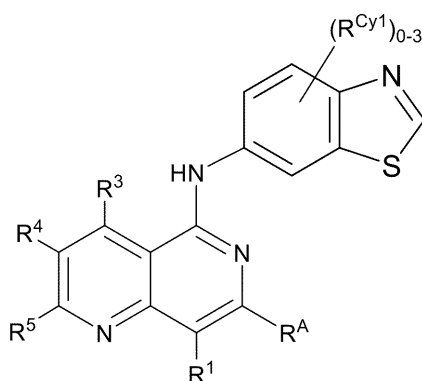
【0069】

式(式IIh)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^B は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0070】

いくつかの実施形態において、式(IIh)の化合物は、下式を有するか
【化17】

30



40

またはその薬学的に許容される塩である。

【0071】

式(IIh)のいくつかの実施形態において、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の各々は、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択される。

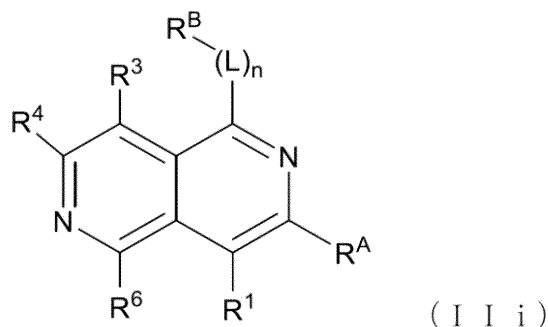
【0072】

式(IIh)のいくつかの実施形態において、 R^3 は、H、ハロ、CN、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択される。式(IIh)のいくつかの実施形態において、 R^1 は、H、ハロ、および C_{1-6} アルキルから選択される。

50

【0073】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、式（II i）を有するか
【化18】



10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0074】

式（II i）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^B は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。式（II i）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^A は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。式（II i）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 は、各々Hである。

20

【0075】

いくつかの実施形態において、本開示は、以下の式（II c）～（II i）のうちのいずれか1つから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、以下の式（II c）～（II g）のうちのいずれか1つから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0076】

いくつかの実施形態において、 R^A は、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されている。

30

【0077】

いくつかの実施形態において、 R^A は、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0078】

いくつかの実施形態において、 R^A は、 Cy^{A1} である。

【0079】

いくつかの実施形態において、 R^A は、 $O-Cy^{A1}$ である。

【0080】

いくつかの実施形態において、 R^A は、 $NH-Cy^{A1}$ である。

40

【0081】

いくつかの実施形態において、 Cy^{A1} は、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されている。

【0082】

いくつかの実施形態において、 Cy^{A1} は、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換

50

されている。

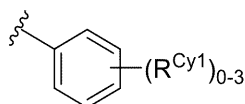
【0083】

いくつかの実施形態において、 Cy^{A1} は、5～10員のヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0084】

いくつかの実施形態において、 Cy^{A1} は、 $C_6\sim 10$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態において、 $C_6\sim 10$ アリールは、以下の式を有する。

【化19】



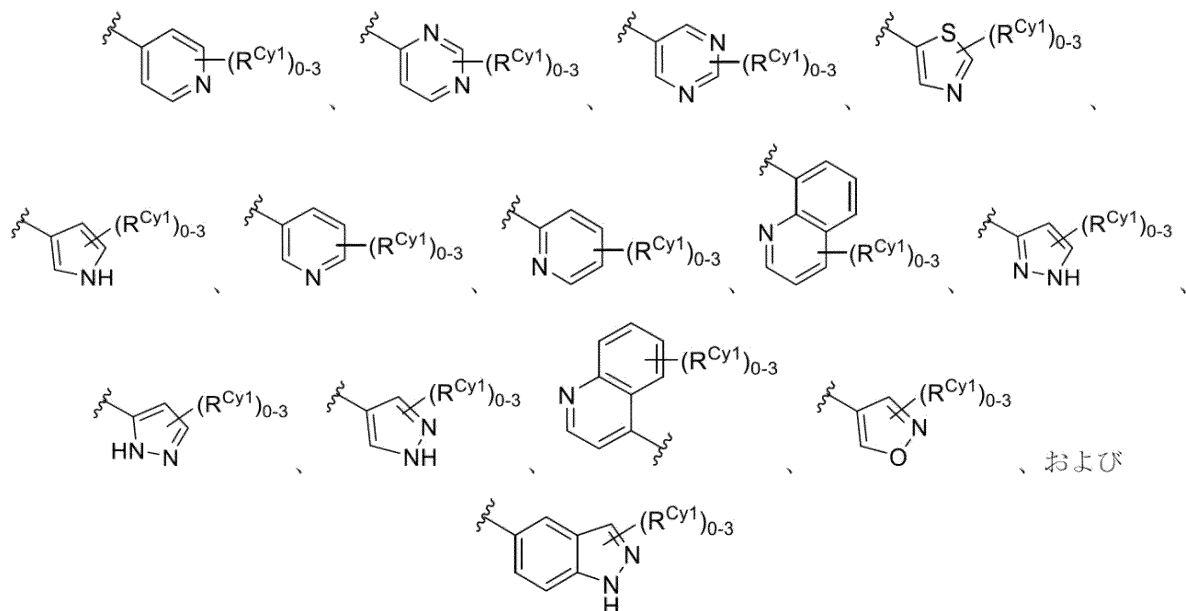
【0085】

いくつかの実施形態において、 Cy^{A1} は、5～10員のヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0086】

いくつかの実施形態において、5～10員ヘテロアリールは、以下から選択される式を有する。

【化20】



【0087】

いくつかの実施形態において、5～10員ヘテロアリールは、以下から選択される式を有する。

10

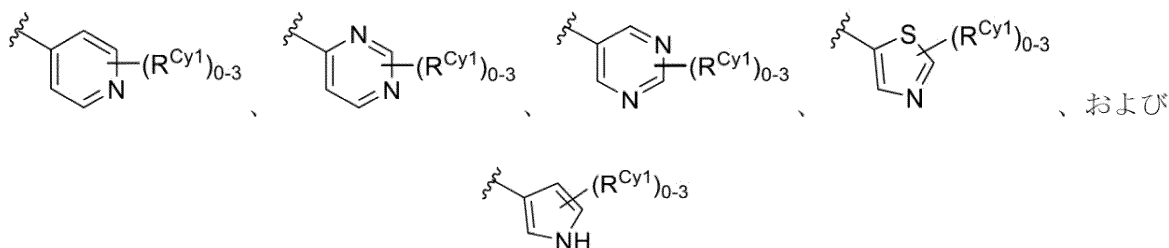
20

30

40

50

【化 2 1】



【0088】

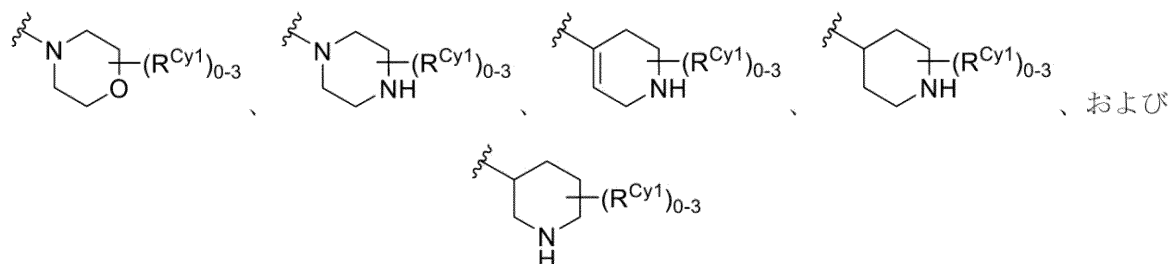
10

いくつかの実施形態において、 Cy^A1 は、4～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0089】

いくつかの実施形態において、4～10員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する。

【化 2 2】

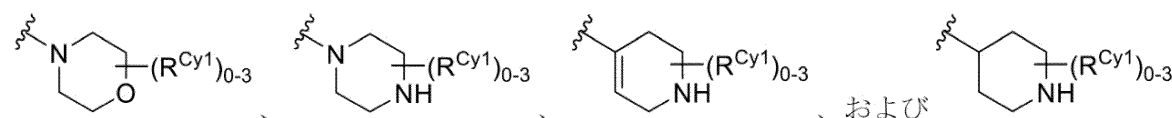


20

【0090】

いくつかの実施形態において、4～10員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する。

【化 2 3】



30

【0091】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

40

【0092】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択的に OR^{a2} で置換されている。

50

【0093】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a2} 、および $C(O)OR^{a2}$ から選択される。

【0094】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OH 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、および $C(O)(C_{1\sim6} \text{ アルコキシ})$ から選択される。

【0095】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、および $C(O)(C_{1\sim6} \text{ アルコキシ})$ から選択される。

10

【0096】

いくつかの実施形態において、 R^{Cy1} は、 Cl および F から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{Cy1} は、 NO_2 である。いくつかの実施形態において、 R^{Cy1} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{1\sim6}$ アルコキシである。

【0097】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 $C_{1\sim6}$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

20

【0098】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

【0099】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OH 、 $S(O)_2CH_3$ 、および $S(O)_2NH_2$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

【0100】

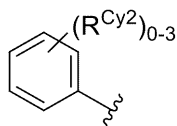
いくつかの実施形態において、 R^B は、 Cy^1 である。

【0101】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 $C_{6\sim10}$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態において、 $C_{6\sim10}$ アリールは、以下の式を有する。

30

【化24】



【0102】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 $C_{3\sim14}$ シクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

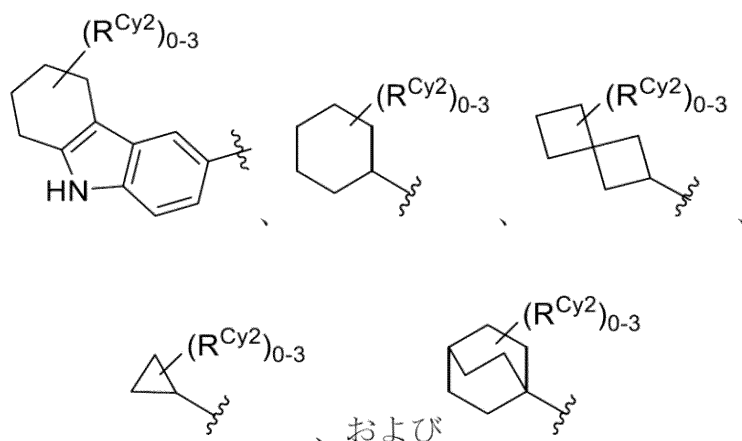
40

【0103】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、以下から選択される式を有する $C_{3\sim14}$ シクロアルキルである。

50

【化 2 5】

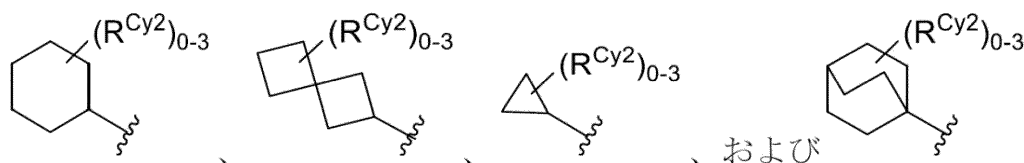


10

【0104】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態において、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、以下から選択される式を有する。

【化 2 6】



20

【0105】

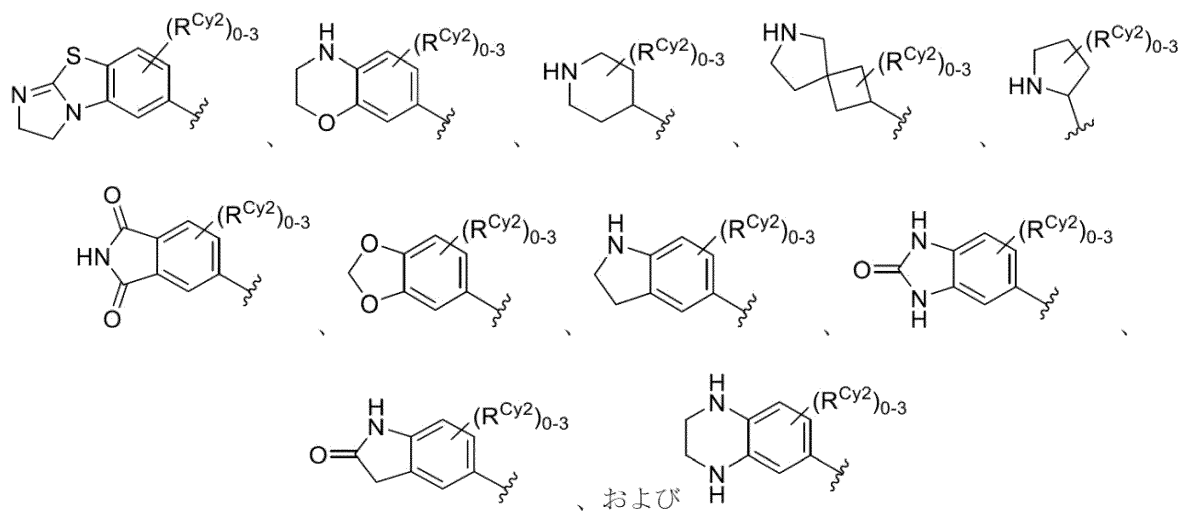
いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、4～14 員ヘテロシクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

30

【0106】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、以下から選択される式を有する 4～14 員ヘテロシクロアルキルである。

【化 2 7】



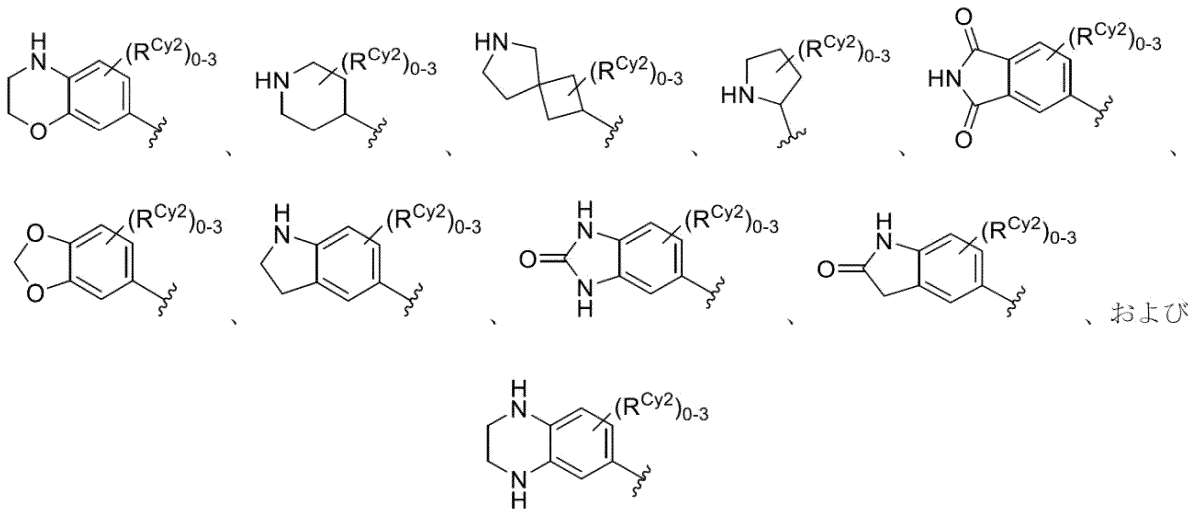
40

【0107】

50

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、4～10員ヘテロシクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態において、4～10員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する。

【化28】



10

【0108】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0109】

いくつかの実施形態において、5～10員ヘテロアリールは、以下から選択される式を有する。

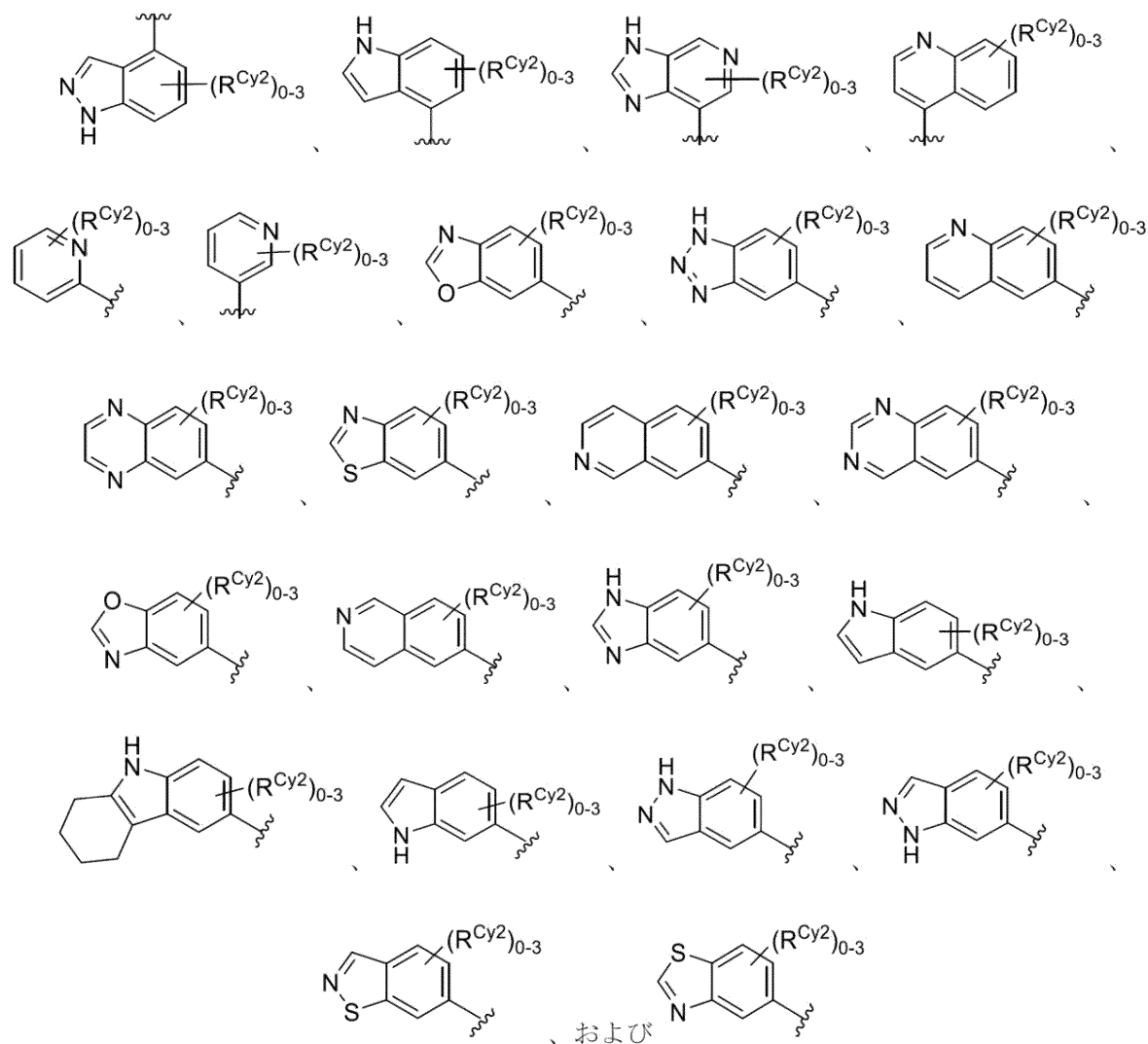
20

30

40

50

【化 2 9】



【0110】

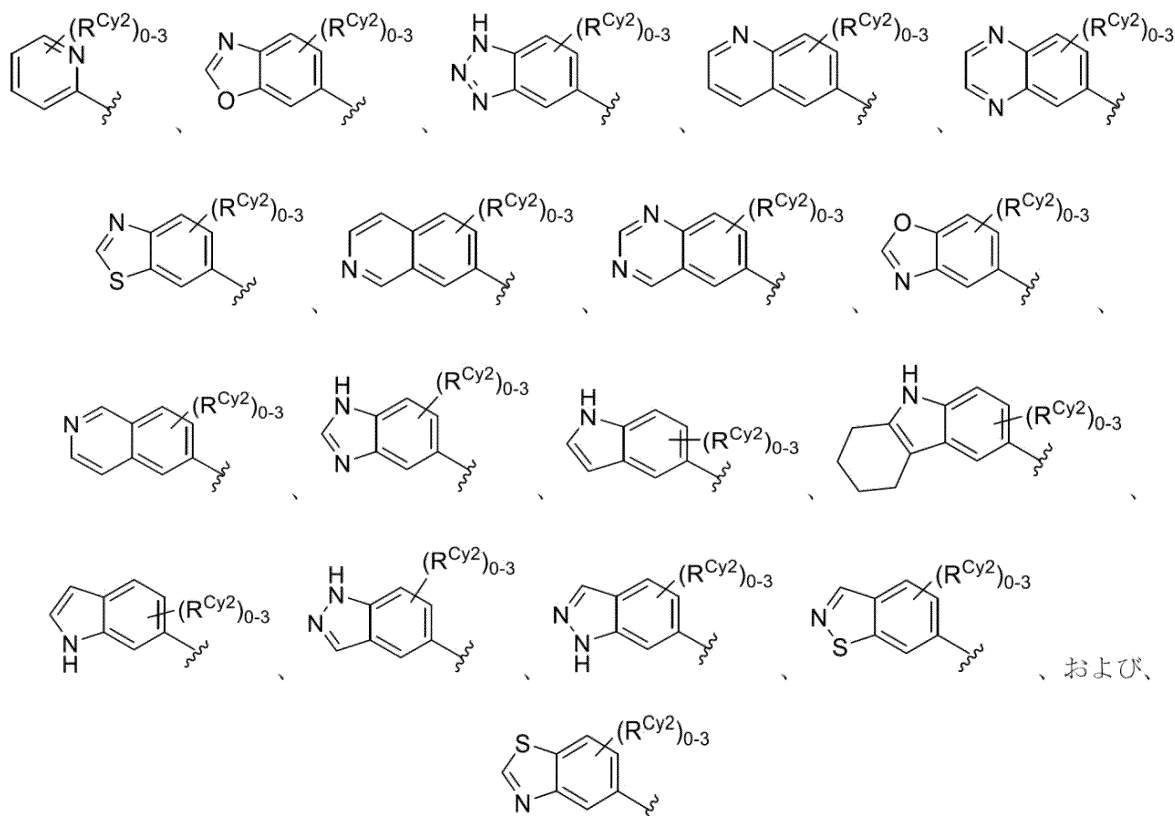
いくつかの実施形態において、5～10員ヘテロアリアルは、以下から選択される式を有する。

30

40

50

【化 3 0】



10

20

【0111】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される、1、2、または3個の置換基で置換されている。

30

【0112】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択される。

【0113】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、および $NR^{c2}R^{d2}$ から選択される。

40

【0114】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)NH_2$ 、および NH_2 から選択される。

【0115】

いくつかの実施形態において、 R^{Cy2} は、ハロである。

【0116】

50

いくつかの実施形態において、 R^{Cy2} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、または $C_{1\sim6}$ アルコキシである。

【0117】

いくつかの実施形態において、 R^{Cy2} は、 NH_2 である。

【0118】

いくつかの実施形態において、各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、Hおよび $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。

【0119】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 $C_{6\sim10}$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、 R^A は、 $C_{6\sim10}$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

10

【0120】

いくつかの実施形態において、 R^B は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、 R^A は、 $C_{6\sim10}$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0121】

いくつかの実施形態において、 R^B は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、 R^A は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

20

【0122】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 $C_{6\sim10}$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、 R^A は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0123】

いくつかの実施形態において、

n は、1であり、

L は、 $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキレンは、任意選択的にOHで置換されており、

30

R^N は、Hおよび $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択され、

R^A は、 Cy^{A1} 、 $O-Cy^{A1}$ 、および $NH-Cy^{A1}$ から選択され、

各 Cy^{A1} は、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

R^B は、 $C_{1\sim6}$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

40

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ と結合する場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4～14員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 Cy^1 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a1} 、およびハロで置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に OR^{a2} で置換されており、

各 Cy^1 は、独立して、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{3\sim14}$ シクロアルキル、5～1

50

0員ヘテロアリール、および4～14員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 Cy^2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 OR^a2 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^b2$ 、および $S(O)_2R^b2$ から選択され、

各 R^a1 、 R^b1 、 R^c1 、 R^d1 、 R^a2 、 R^b2 、 R^c2 、および R^d2 は、独立して、Hおよび $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。

【0124】

いくつかの実施形態において、

n は、1であり、

L は、 $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキレンは、任意選択的にOHで置換されており、

R^N は、Hおよび $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 CN 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^a1 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^b1$ から選択され、

R^A は、 Cy^A1 、 $O-Cy^A1$ 、および $NH-Cy^A1$ から選択され、

各 Cy^A1 は、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

R^B は、 $C_{1\sim6}$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^a1 、 $S(O)_2R^b1$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 OR^a1 で置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 OR^a2 、 $C(O)OR^a2$ 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、および $S(O)_2R^b2$ から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に OR^a2 で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 OR^a2 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、および $NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、

各 R^a1 、 R^b1 、 R^c1 、 R^d1 、 R^a2 、 R^b2 、 R^c2 、および R^d2 は、独立して、Hおよび $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。

【0125】

いくつかの実施形態において、

n は、1であり、

L は、 $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキレンは、任意選択的にOHで置換されており、

R^N は、Hおよび $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、および OR^a1 から選択され、

R^A は、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

R^B は、 $C_{1\sim6}$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^a1 、 $S(O)_2R^b1$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが

10

20

30

40

50

結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、OR^{a1}で置換されており、

各R^{Cy1}は、独立して、ハロ、NO₂、C₁～₆アルキル、OR^{a2}、およびC(O)OR^{a2}から選択され、

各R^{Cy2}は、独立して、ハロ、CN、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、およびNR^{c2}R^{d2}から選択され、

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、およびR^{d2}は、独立して、HおよびC₁～₆アルキルから選択される。

【0126】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表1、表1a、表2、表3、表5、表5a、および表6における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0127】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表1、表1a、表2、表3、表5、および表6における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0128】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表1、表2、もしくは表3における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0129】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表1における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表1aにおける化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表2における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表3における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表5における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表5aにおける化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、表6における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0130】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(IIc)～(Iii)のうちのいずれか1つから選択される。

【0131】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか1つから選択されるか

10

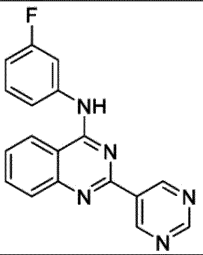
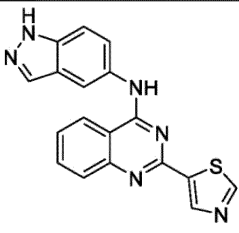
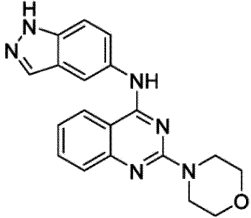
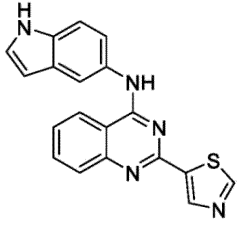
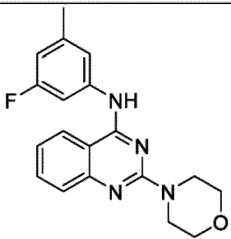
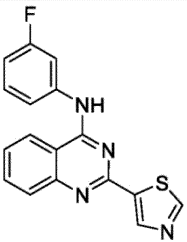
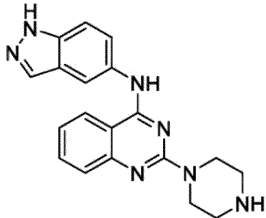
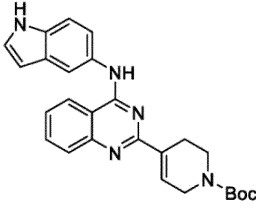
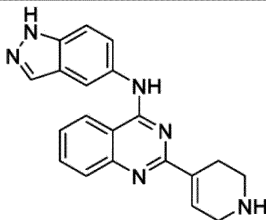
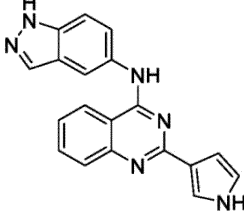
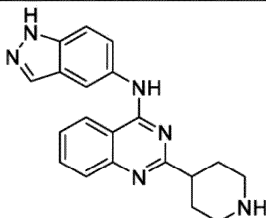
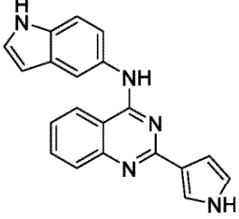
20

30

40

50

【表 1 - 1】

BC18618		BC18704	
BC18664		BC18705	
BC18666		BC18706	
BC18670		BC18720	
BC18702		BC18722	
BC18703		BC18738	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

BC18740	
BC18742	
BC18853	
BC18854	
BC191107	
BC191108	

BC191109	
BC191110	
BC191111	
BC191112	
BC191113	
BC191114	

10

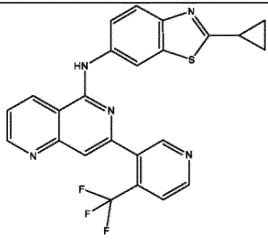
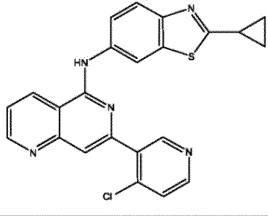
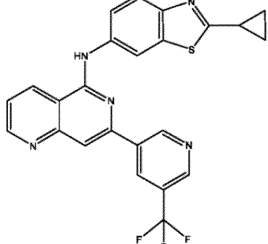
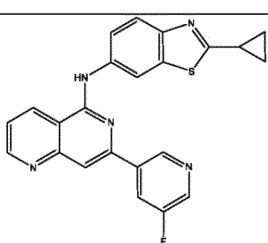
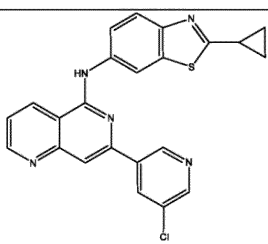
20

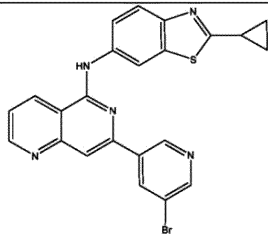
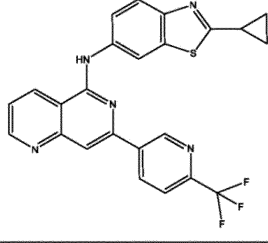
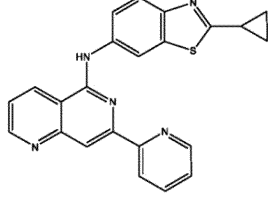
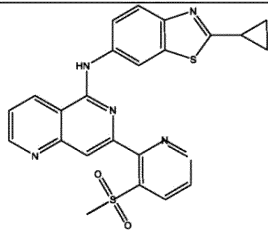
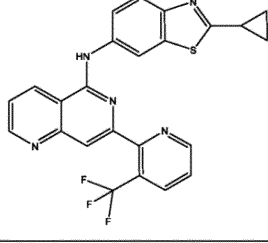
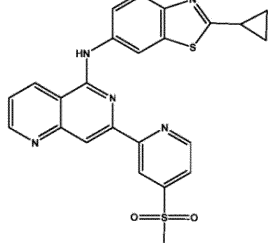
30

40

50

【表 1 - 3】

BC191115	
BC191116	
BC191117	
BC191118	
BC191119	

BC191120	
BC191121	
BC191122	
BC191123	
BC191124	
BC191125	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

BC191126	
BC191127	
BC191128	
BC191129	
BC191130	
BC191131	

BC191132	
BC191133	
BC191134	
BC191135	
BC191136	
BC191137	

10

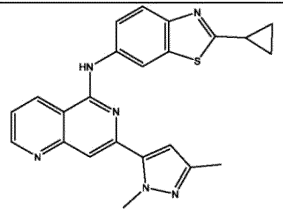
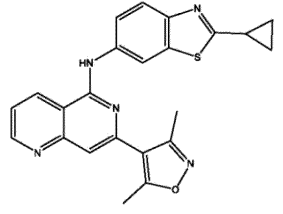
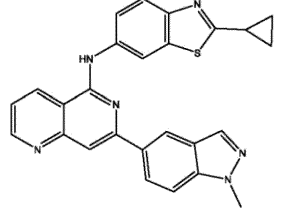
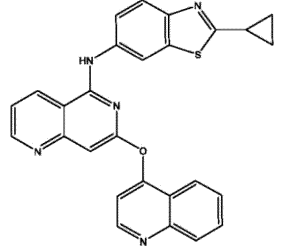
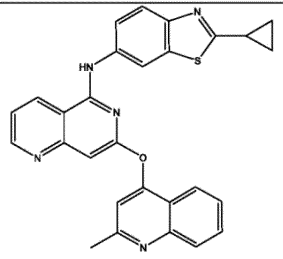
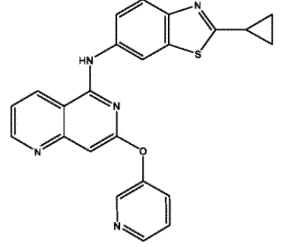
20

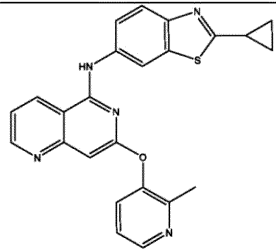
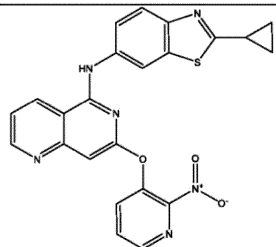
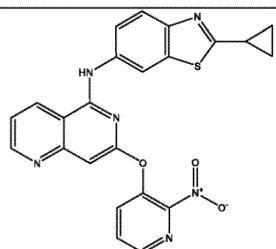
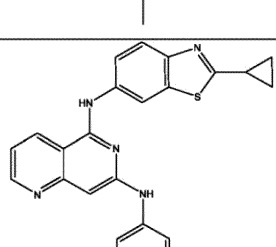
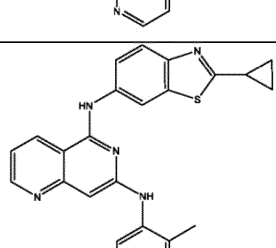
30

40

50

【表 1 - 5】

BC191138	
BC191139	
BC191140	
BC191142	
BC191143	
BC191144	

BC191145	
BC191146	
BC191147	
BC191148	
BC191149	

10

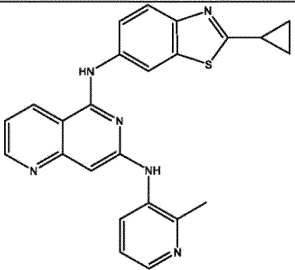
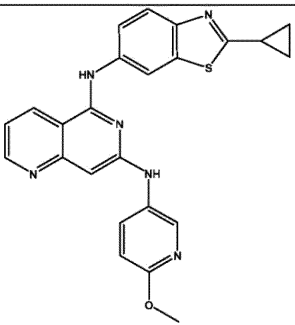
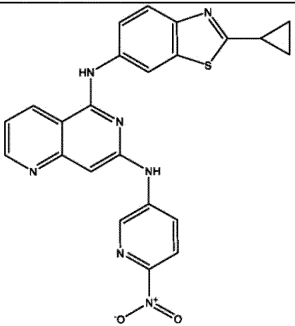
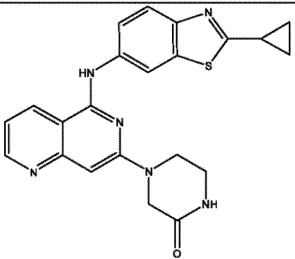
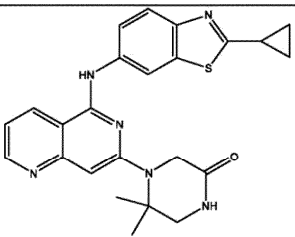
20

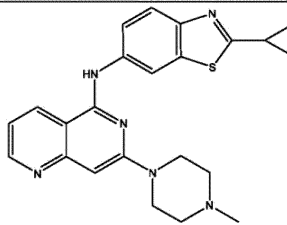
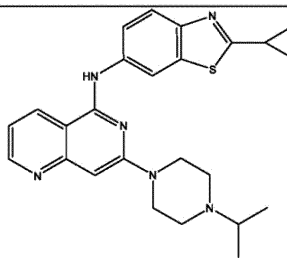
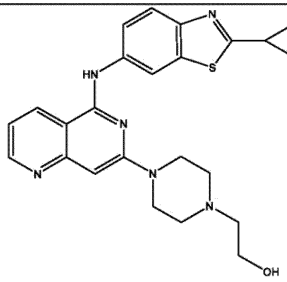
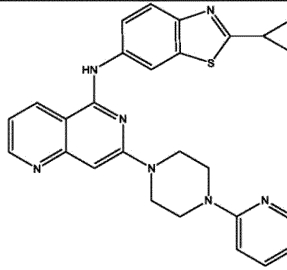
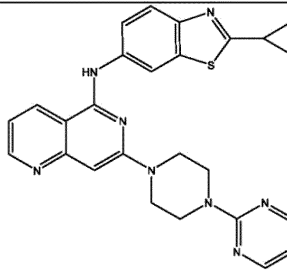
30

40

50

【表 1 - 6】

BC191150	
BC191151	
BC191152	
BC191155	
BC191156	

BC191157	
BC191158	
BC191159	
BC191160	
BC191161	

10

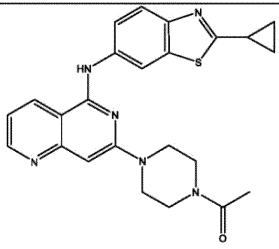
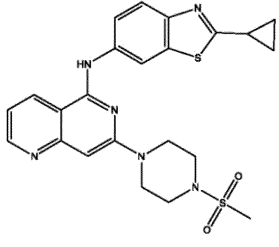
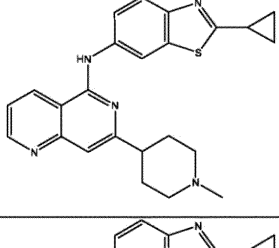
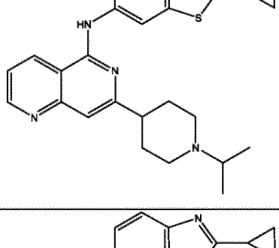
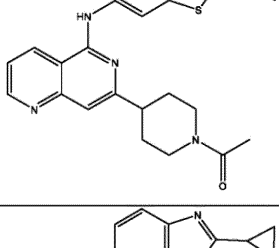
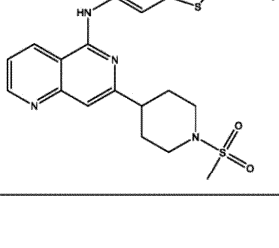
20

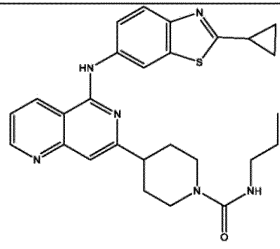
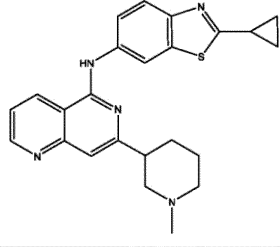
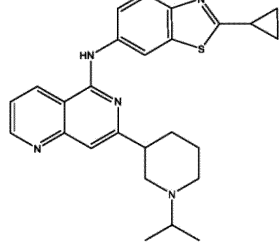
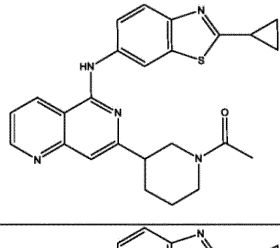
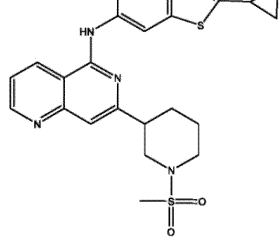
30

40

50

【表 1 - 7】

BC191162	
BC191163	
BC191164	
BC191165	
BC191166	
BC191167	

BC191168	
BC191169	
BC191170	
BC191171	
BC191172	

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

BC191173	
BC191185	
BC191186	
BC191187	
BC191188	
BC191189	

BC191190	
BC191191	
BC191192	
BC191193	
BC191194	
BC191195	

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

BC191196	
BC191197	
BC191198	
BC191199	
BC191200	
BC191201	

BC191202	
BC18829	
BC18830	
BC18831	
BC18832	
BC18833	
BC18834	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

BC18835		BC18840	
BC18836		BC18841	
BC18838		BC18845	
BC18839			

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 2】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか1つから選択されるか

【表 2 - 1】

BC18618		BC18666	
BC18664		BC18670	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

BC18702		BC18720	
BC18703		BC18722	
BC18704		BC18738	
BC18705		BC18740	
BC18706		BC18742	

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態において、式 (I I c) ~ (I I i) のうちのいずれか 1 つの化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つから選択されるか

10

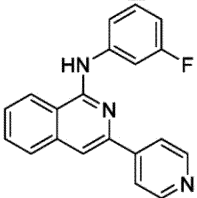
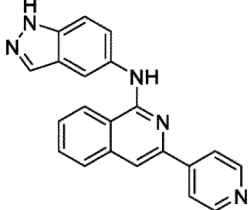
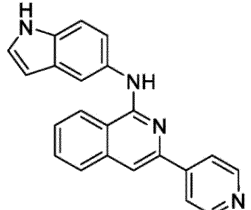
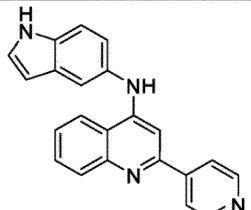
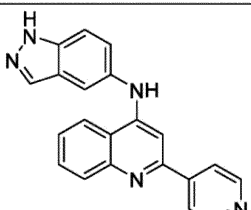
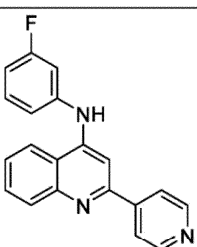
20

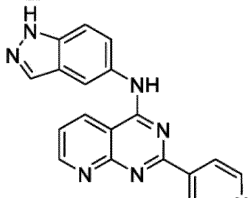
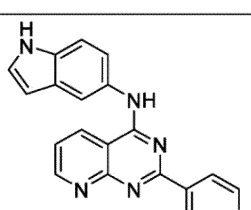
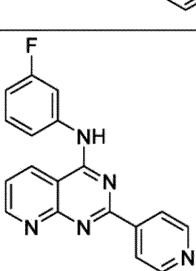
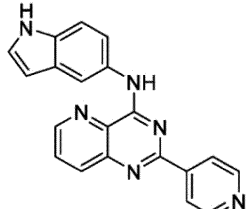
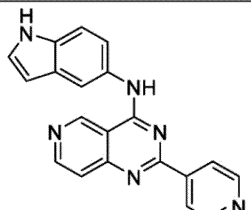
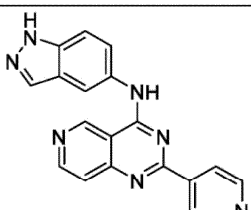
30

40

50

【表 3 - 1】

BC18663	
BC18668	
BC18669	
BC18687	
BC18688	
BC18689	

BC18707	
BC18708	
BC18709	
BC18711	
BC18713	
BC18714	

10

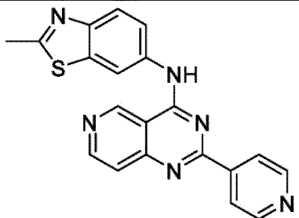
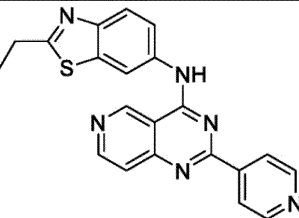
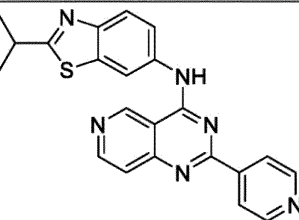
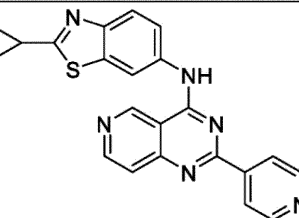
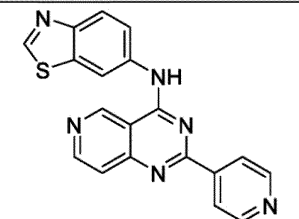
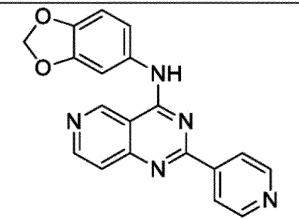
20

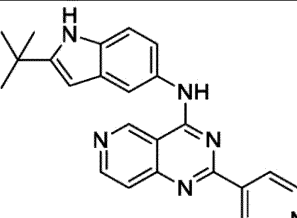
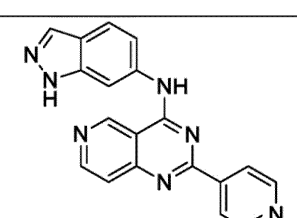
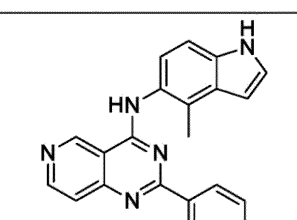
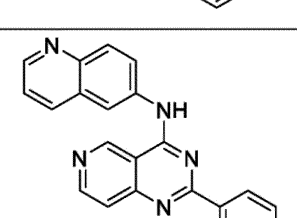
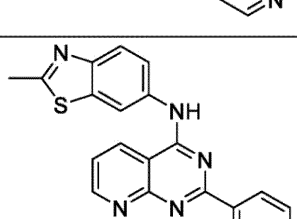
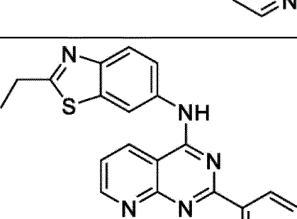
30

40

50

【表 3 - 2】

BC18755	
BC18756	
BC18757	
BC18758	
BC18759	
BC18760	

BC18761	
BC18762	
BC18763	
BC18764	
BC18765	
BC18766	

10

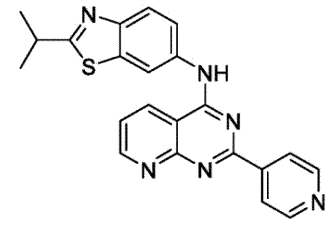
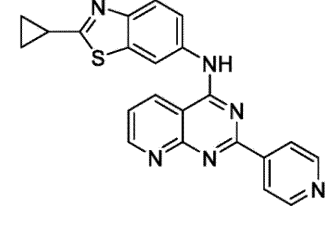
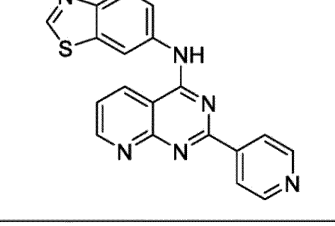
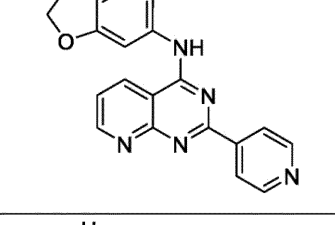
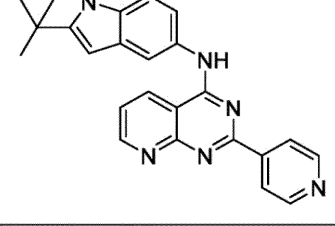
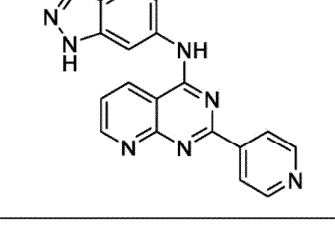
20

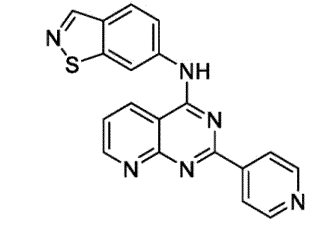
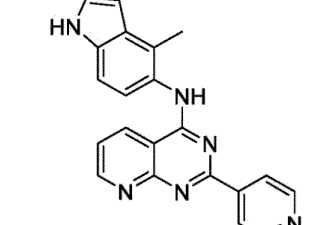
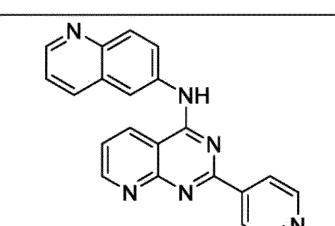
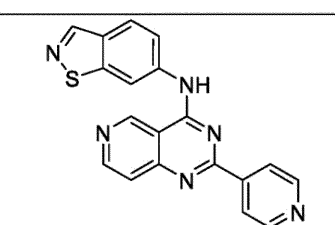
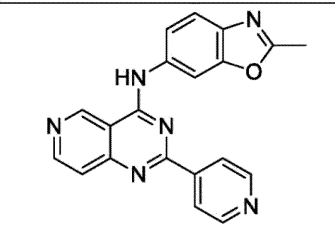
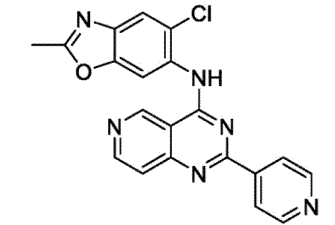
30

40

50

【表 3 - 3】

BC18767	
BC18768	
BC18769	
BC18770	
BC18771	
BC18772	

BC18773	
BC18774	
BC18775	
BC18776	
BC18778	
BC18783	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

BC18785		BC18829	
BC18796		BC18830	
BC18799		BC18831	
BC18801		BC18832	
BC18806		BC18837	
BC18808		BC18845	
BC18821			

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態において、式 (I I c) ~ (I I i) のうちのいずれか 1 つの化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つから選択されるか

10

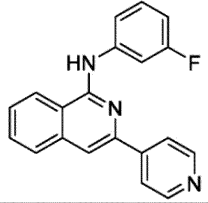
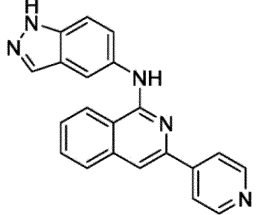
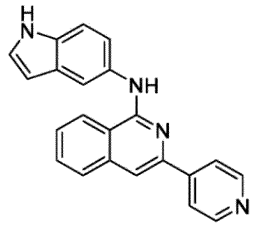
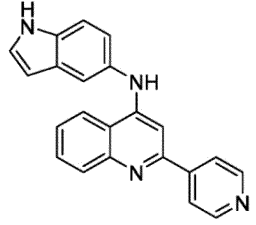
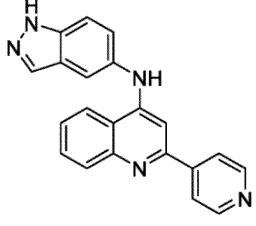
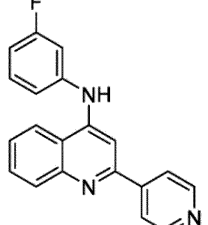
20

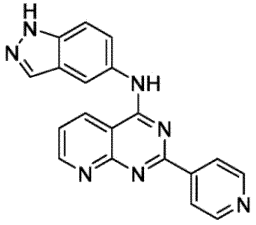
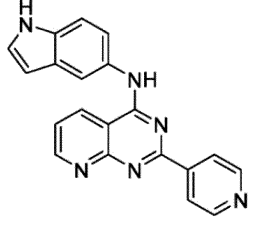
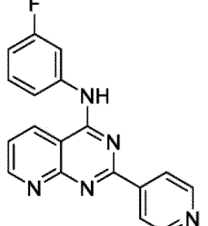
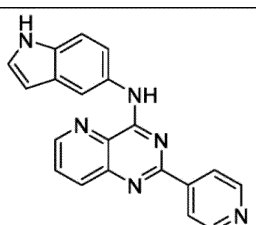
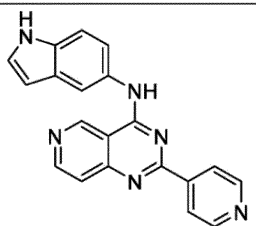
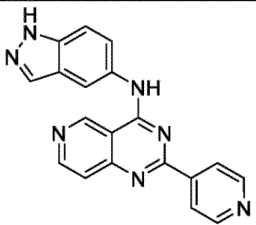
30

40

50

【表 4 - 1】

BC18663	
BC18668	
BC18669	
BC18687	
BC18688	
BC18689	

BC18707	
BC18708	
BC18709	
BC18711	
BC18713	
BC18714	

10

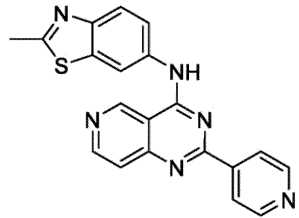
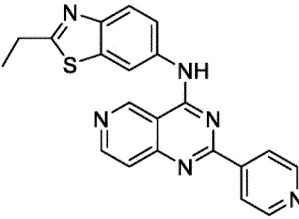
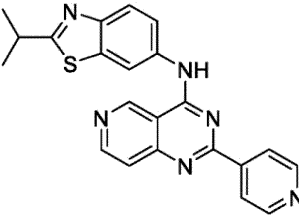
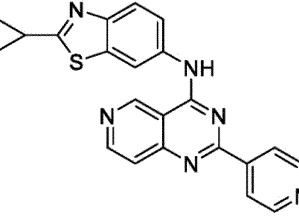
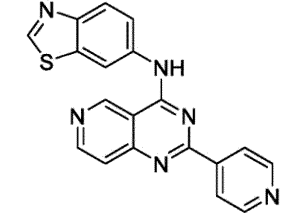
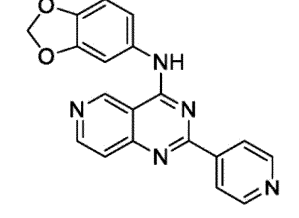
20

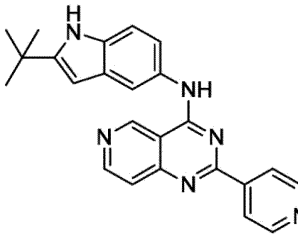
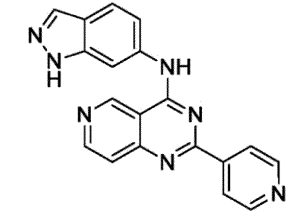
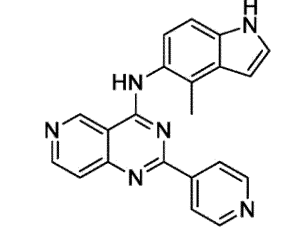
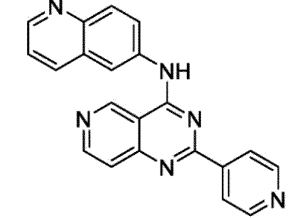
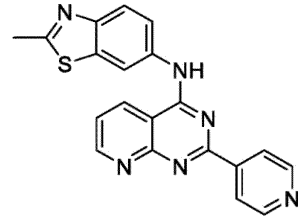
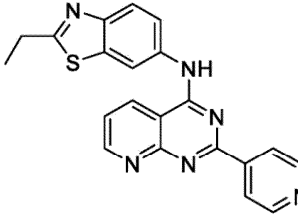
30

40

50

【表 4 - 2】

BC18755	
BC18756	
BC18757	
BC18758	
BC18759	
BC18760	

BC18761	
BC18762	
BC18763	
BC18764	
BC18765	
BC18766	

10

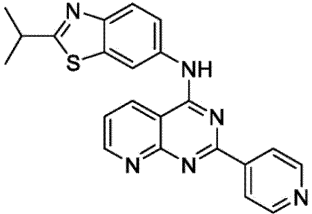
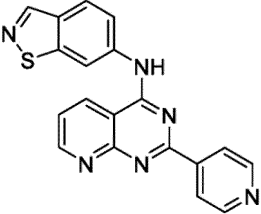
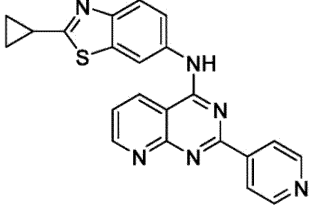
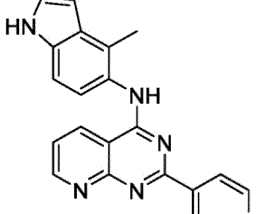
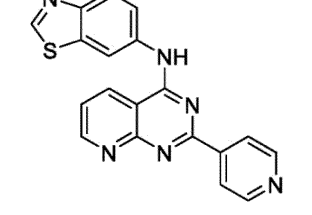
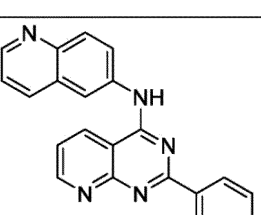
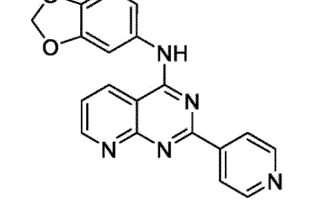
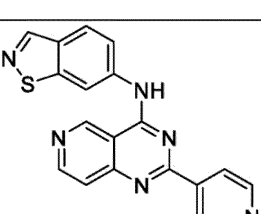
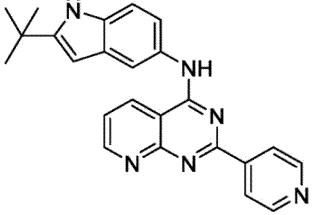
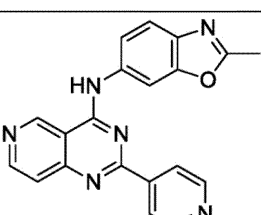
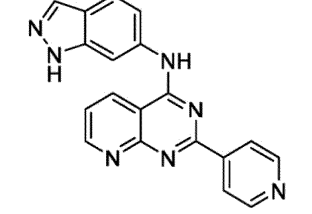
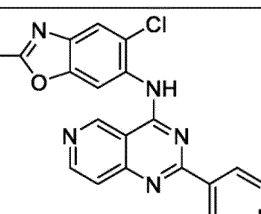
20

30

40

50

【表 4 - 3】

BC18767		BC18773	
BC18768		BC18774	
BC18769		BC18775	
BC18770		BC18776	
BC18771		BC18778	
BC18772		BC18783	

10

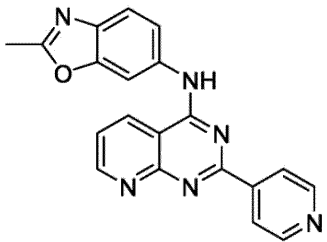
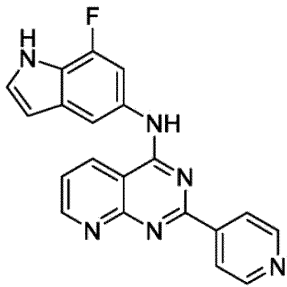
20

30

40

50

【表 4 - 4】

BC18785	
BC18796	

10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0135】

いくつかの実施形態において、式 (II h) の化合物は、表 5 に列挙される化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0136】

いくつかの実施形態において、式 (II h) の化合物は、表 5 a に列挙される化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0137】

いくつかの実施形態において、式 (II h) の化合物は、表 5 もしくは表 5 a に列挙される化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

20

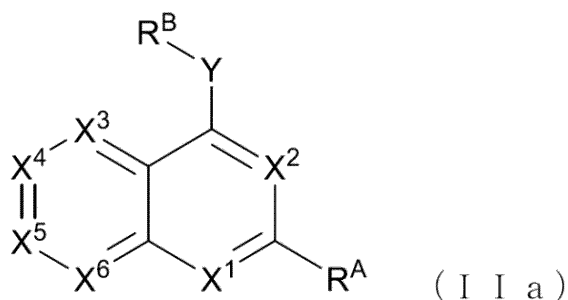
【0138】

いくつかの実施形態において、式 (II i) の化合物は、表 6 に列挙される化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0139】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (II a) を有するか

【化 31】



30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Y は、C (=O) および C (R⁷) (R⁸) から選択され、

R⁷ および R⁸ は、各々独立して、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁~₃アルコキシ、アミノ、C₁~₃アルキルアミノ、およびジ (C₁~₃アルキル) アミノから選択され、

40

X¹ は、N、N⁺-O⁻、および CR¹ から選択され、

X² は、N、N⁺-O⁻、および CR² から選択され、

X³ は、N、N⁺-O⁻、および CR³ から選択され、

X⁴ は、N、N⁺-O⁻、および CR⁴ から選択され、

X⁵ は、N、N⁺-O⁻、および CR⁵ から選択され、

X⁶ は、N、N⁺-O⁻、および CR⁶ から選択され、

ただし、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、および X⁶ のうちの 4 つ以下が N であり、

50

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してCN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

10

R^A は、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

R^B は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

20

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

各 R^{Cy1} および R^{Cy2} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、

30

各 Cy^2 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

40

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4

50

～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンから選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

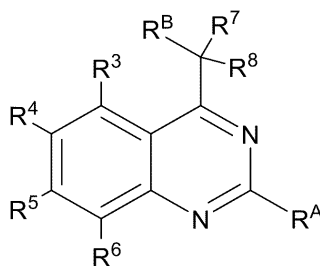
あるいは任意の R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 R^g は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1\sim 3$ アルキレン、HO- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_6\sim 10$ アリールオキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレン、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0140】

いくつかの実施形態において、式(IIa)の化合物は下式を有するか

【化32】



またはその薬学的に許容される塩である。

【0141】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、Hであり、 R^8 は、H、ハロ、CN、NO₂、OH、および $C_1\sim 3$ アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、 R^7 は、Hであり、 R^8 は、HおよびOHから選択される。

【0142】

いくつかの実施形態において、Yは、CH₂である。

【0143】

いくつかの実施形態において、Yは、CH(OH)である。

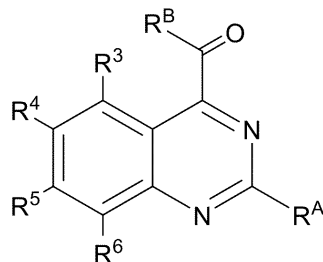
【0144】

いくつかの実施形態において、Yは、C(=O)である。

【0145】

いくつかの実施形態において、式(IIa)の化合物は、下式を有するか

【化33】



10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0146】

式(IIa)のいくつかの実施形態において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、各々独立して、H、ハロ、C₁~6アルキル、およびC₁~6アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、各々独立して、H、ハロ、C₁~6アルキル、およびC₁~6アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、各々Hである。

20

【0147】

式(IIa)のいくつかの実施形態において、R^Bは、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、および4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してR^{Cy2}から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0148】

式(IIa)のいくつかの実施形態において、R^Bは、6~10アリールであり、任意選択的にハロで置換されている。

【0149】

式(IIa)のいくつかの実施形態において、R^Aは、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、および4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してR^{Cy1}から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

30

【0150】

式(IIa)のいくつかの実施形態において、R^Aは、5~10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、ハロ、NO₂、C₁~6アルキル、またはC₁~6アルコキシで置換されている。

【0151】

式(IIa)のいくつかの実施形態において、

R⁷はHであり、R⁸は、HおよびOHから選択され、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、各々独立して、H、ハロ、C₁~6アルキル、およびC₁~6アルコキシから選択され、

R^Bは、C₆~10アリールであり、任意選択的にハロで置換されており、

R^Aは、5~10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、ハロ、NO₂、C₁~6アルキル、またはC₁~6アルコキシで置換されている。

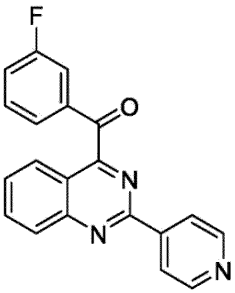
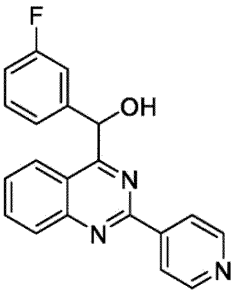
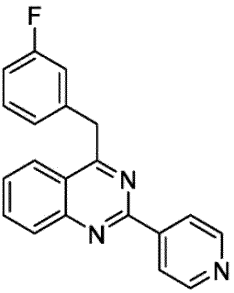
【0152】

いくつかの実施形態において、式(IIa)の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか1つから選択されるか

40

50

【表 5】

BC18615	
BC18616	
BC18617	

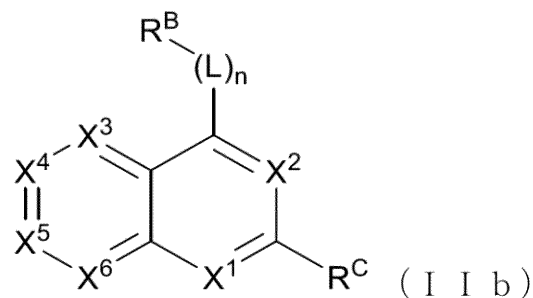
10

またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0153】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、式（IIb）を有するか
【化34】



30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

各Lは、独立して、O、S、S(=O)₂、C₁~3アルキレン、C(=O)、およびN(R^N)から選択され、当該C₁~3アルキレンは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OH、C₁~3アルコキシ、アミノ、C₁~3アルキルアミノ、およびジ(C₁~3アルキル)アミノから選択される1、2、または3つの置換基で置換されており、

各R^Nは、独立して、HおよびC₁~6アルキルから選択され、当該C₁~6アルキルは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

40

nは、1、2、および3から選択される整数であり、

X¹は、N、N⁺-O⁻、およびCR¹から選択され、

X²は、N、N⁺-O⁻、およびCR²から選択され、

X³は、N、N⁺-O⁻、およびCR³から選択され、

X⁴は、N、N⁺-O⁻、およびCR⁴から選択され、

X⁵は、N、N⁺-O⁻、およびCR⁵から選択され、

X⁶は、N、N⁺-O⁻、およびCR⁶から選択され、

ただし、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、およびX⁶のうちの4つ以下がNであり

50

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、および $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してCN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、

10

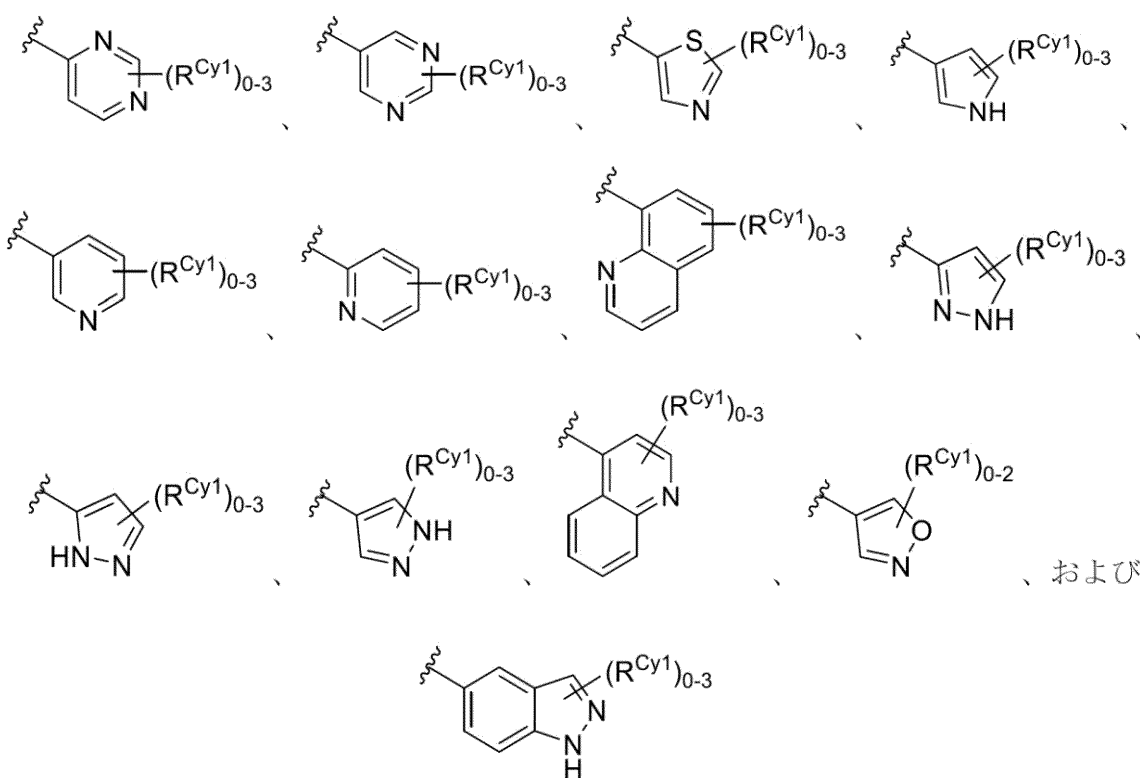
R^C は、

(i) R^{Cy1} から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されている、4～10員ヘテロシクロアルキル、ならびに

(ii) $O-Cy^{A1}$ 、 $N(R^N)-Cy^{A1}$ 、および Cy^{A1} から選択される基であって、

各 Cy^{A1} は、以下から選択される式の5～10員ヘテロアリール基である、基、から選択され

【化35】



20

30

40

R^B は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、および $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が $N(R^N)$ に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的

50

に、独立して Cy^1 、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

10

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

R^{Cy1} および R^{Cy2} は、各々独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 Cy^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、

20

各 Cy^2 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

30

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンから選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

40

あるいは任意の R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択され

50

る 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

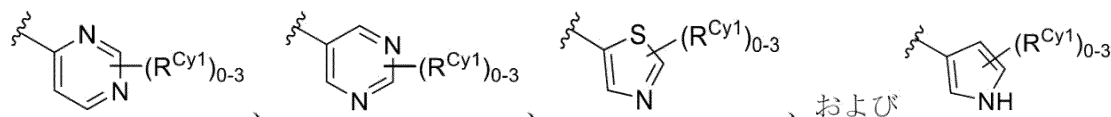
あるいは任意の R^{C2} および R^{D2} は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^G から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^G は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～4 ハロアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、シアノ-C₁～3 アルキレン、HO-C₁～3 アルキレン、C₆～10 アリール、C₆～10 アリールオキシ、C₃～10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール-C₁～4 アルキレン、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)-C₁～4 アルキレン、(4～10 員ヘテロシクロアルキル)-C₁～4 アルキレン、アミノ、C₁～6 アルキルアミノ、ジ(C₁～6 アルキル)アミノ、チオ、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 アルキルスルフィニル、C₁～6 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6 アルキルカルバミル、ジ(C₁～6 アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルコキシカルボニル、C₁～6 アルキルカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6 アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6 アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ(C₁～6 アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0154】

いくつかの実施形態において、 R^C は、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている 4～10 員ヘテロシクロアルキルと、以下から選択される式の 5～10 員ヘテロアリール基と、から選択される。

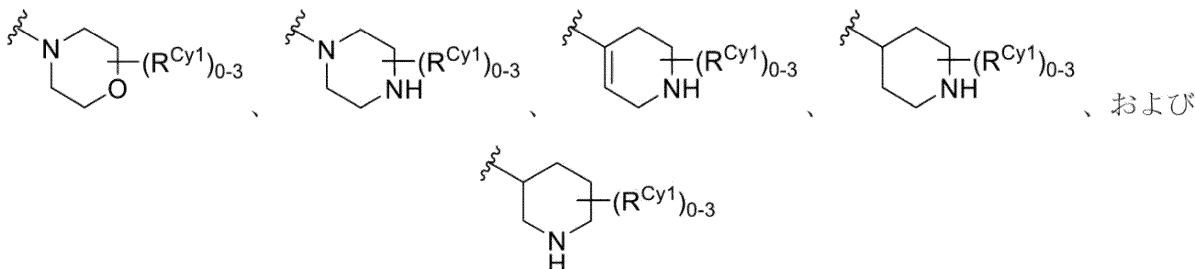
【化36】



【0155】

式 (IIb) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^C の 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する。

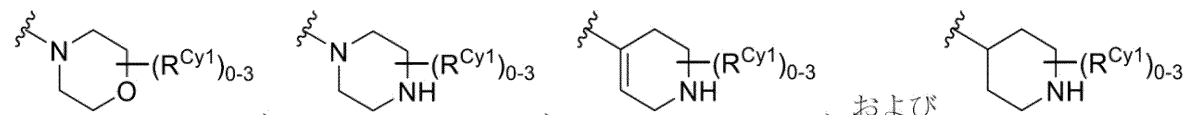
【化37】



【0156】

式 (IIb) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^C の 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する。

【化38】



10

20

30

40

50

【0157】

式 (IIb) の化合物のいくつかの実施形態において、

n は、1 であり、

L は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、任意選択的に OH で置換されており、

R^N は、 H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

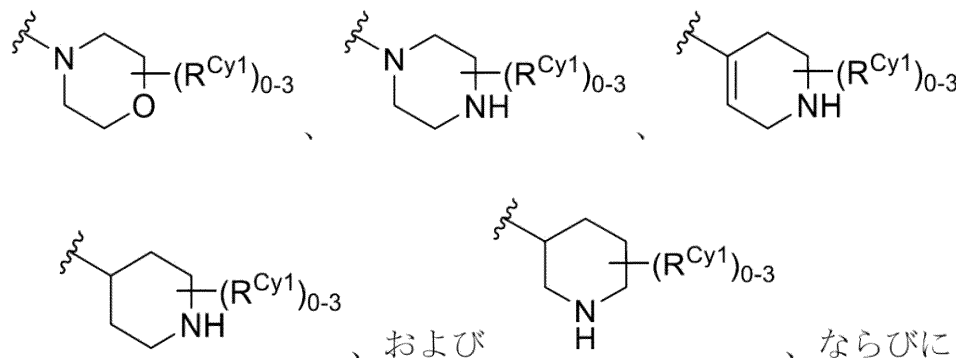
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択され、

R^C は、

(i) 以下から選択される 4～10 員ヘテロシクロアルキル

10

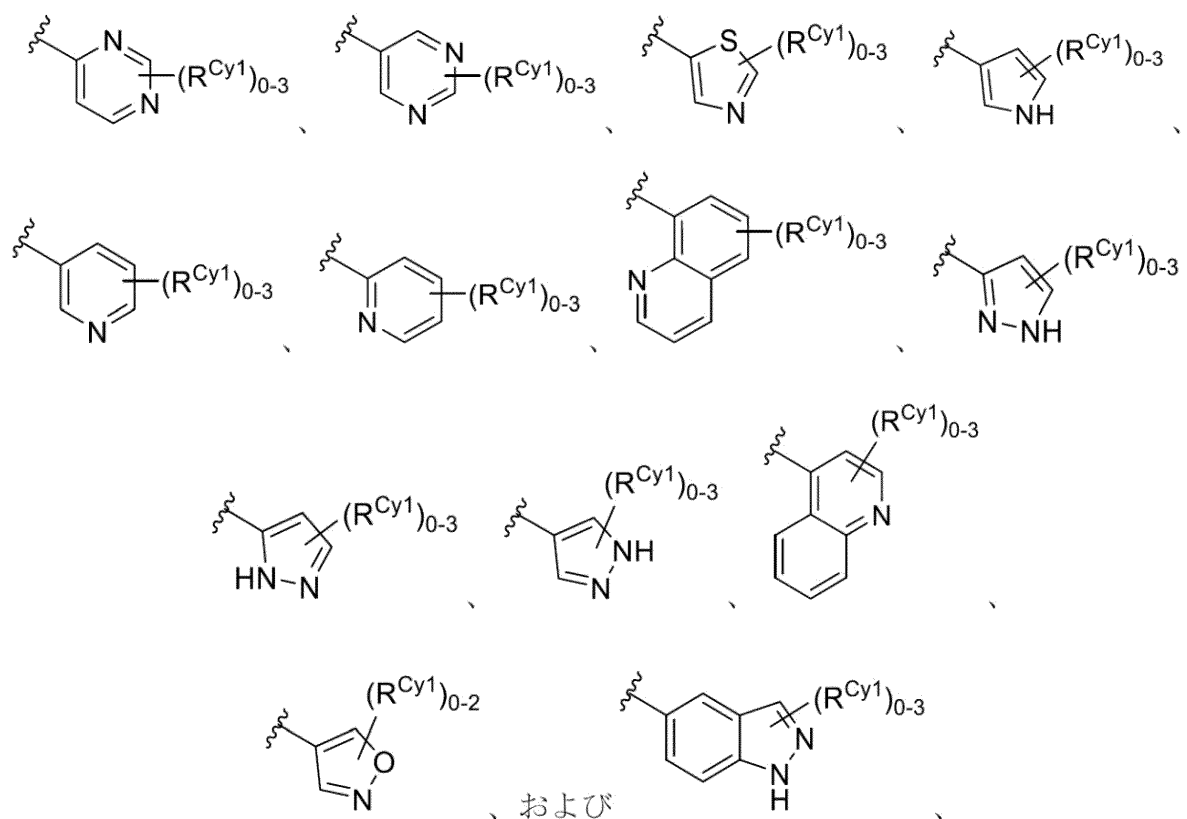
【化39】



20

(ii) $O-Cy^{A1}$ 、 $N(R^N)-Cy^{A1}$ 、および Cy^{A1} から選択される基であって、各 Cy^{A1} は、以下から選択される式の 5～10 員ヘテロアリアル基である、基、から選択され、

【化40】



30

40

R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2N$

50

$R^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 OR^{a1} で置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択的に OR^{a2} で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、および $NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルから選択される。

【0158】

式(IIb)の化合物のいくつかの実施形態において、

n は、1であり、

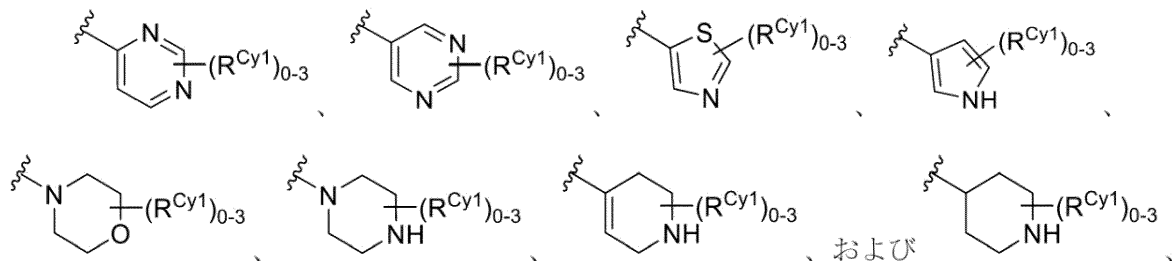
L は、 $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキレンは、任意選択的にOHで置換されており、

R^N は、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、および OR^{a1} から選択され、

R^C は、以下から選択され

【化41】



R^B は、 $C_1\sim 6$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ である L に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 OR^{a1} で任意に置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 OR^{a2} 、および $C(O)OR^{a2}$ から選択され、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、および $NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルから選択される。

【0159】

いくつかの実施形態において、式(IIb)の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか1つから選択されるか

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

BC18618	
BC18664	
BC18666	
BC18670	
BC18702	
BC18703	

BC18704	
BC18705	
BC18706	
BC18720	
BC18722	

10

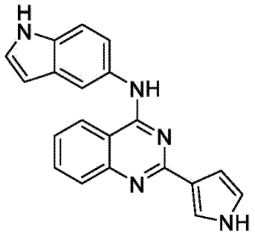
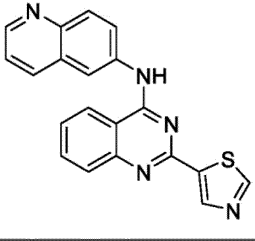
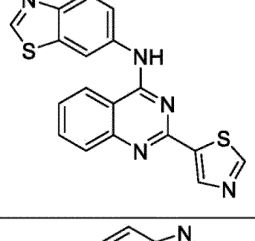
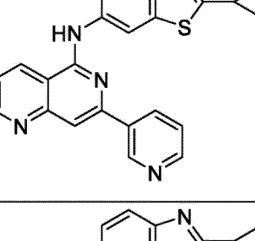
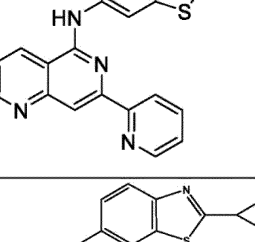
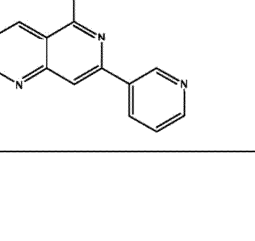
20

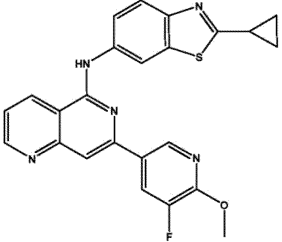
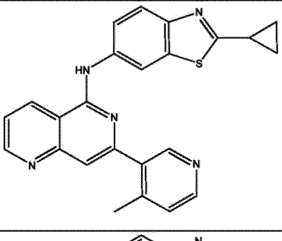
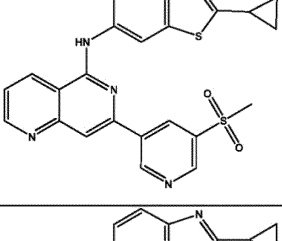
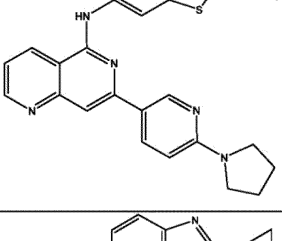
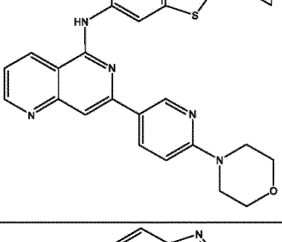
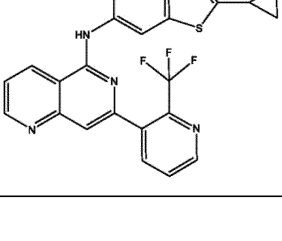
30

40

50

【表 6 - 2】

BC18738	
BC18740	
BC18742	
BC18853	
BC18854	
BC191107	

BC191108	
BC191109	
BC191110	
BC191111	
BC191112	
BC191113	

10

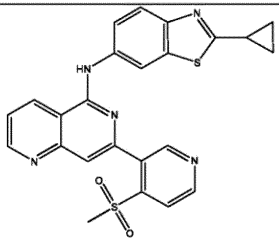
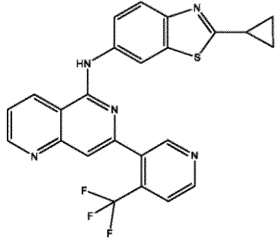
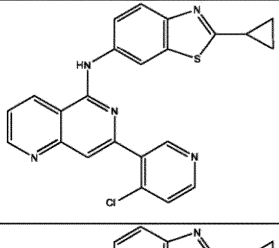
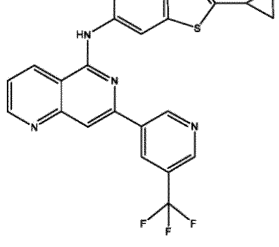
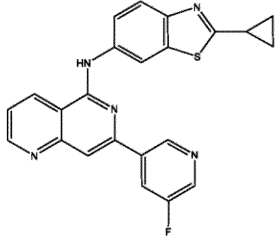
20

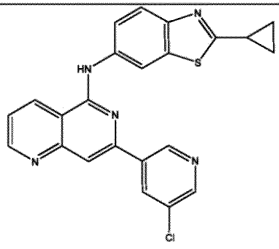
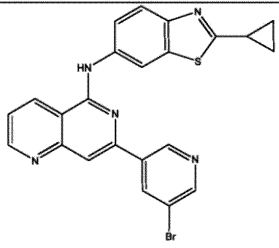
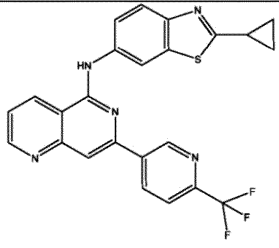
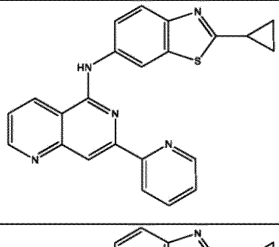
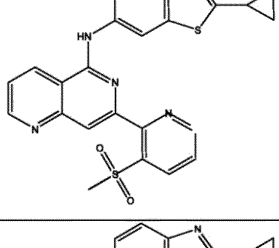
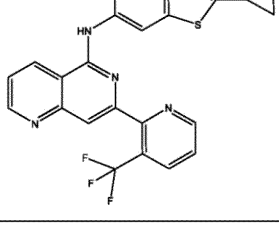
30

40

50

【表 6 - 3】

BC191114	
BC191115	
BC191116	
BC191117	
BC191118	

BC191119	
BC191120	
BC191121	
BC191122	
BC191123	
BC191124	

10

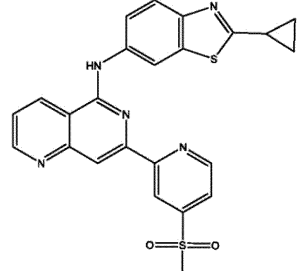
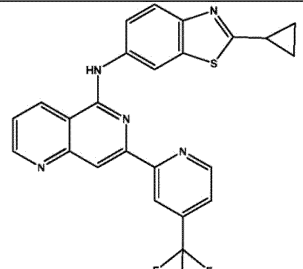
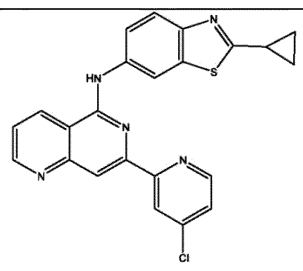
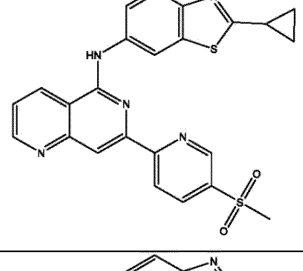
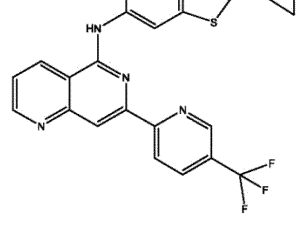
20

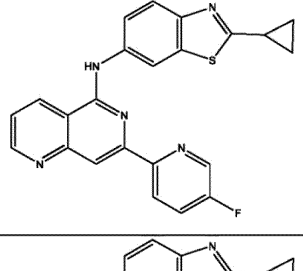
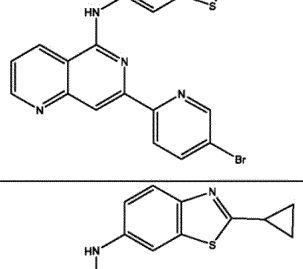
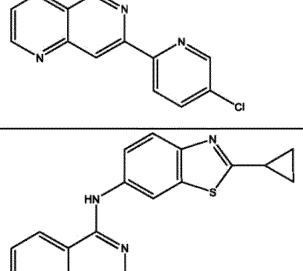
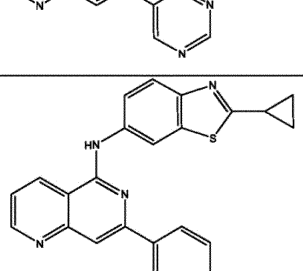
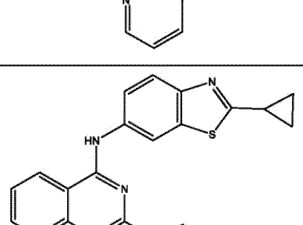
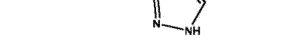
30

40

50

【表 6 - 4】

BC191125	
BC191126	
BC191127	
BC191128	
BC191129	

BC191130	
BC191131	
BC191132	
BC191133	
BC191134	
BC191135	

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

BC191136	
BC191137	
BC191138	
BC191139	
BC191140	
BC191142	

BC191143	
BC191144	
BC191145	
BC191146	
BC191147	

10

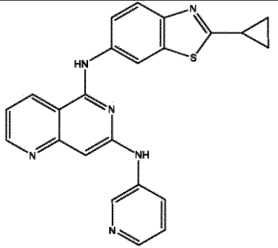
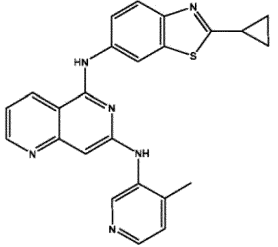
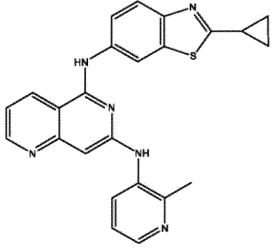
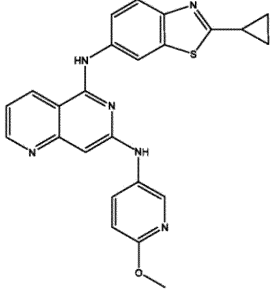
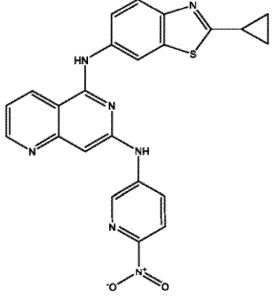
20

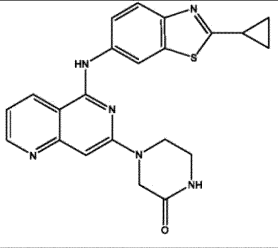
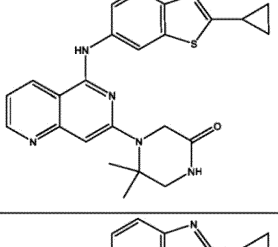
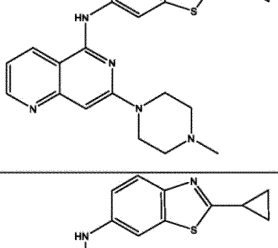
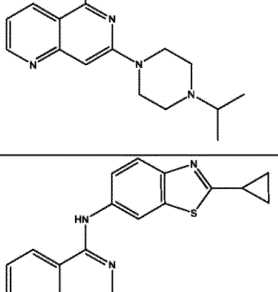
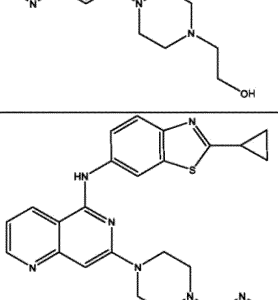
30

40

50

【表 6 - 6】

BC191148	
BC191149	
BC191150	
BC191151	
BC191152	

BC191155	
BC191156	
BC191157	
BC191158	
BC191159	
BC191160	

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

BC191161	
BC191162	
BC191163	
BC191164	
BC191165	
BC191166	

BC191167	
BC191168	
BC191169	
BC191170	
BC191171	

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

BC191172	
BC191173	
BC191185	
BC191186	
BC191187	

BC191188	
BC191189	
BC191190	
BC191191	
BC191192	
BC191193	

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

BC191194	
BC191195	
BC191196	
BC191197	
BC191198	
BC191199	

BC191200	
BC191201	
BC191202	
BC18829	
BC18830	
BC18831	

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

BC18832		
BC18833		
BC18834		
BC18835		
BC18836		
BC18838		
BC18839		10
BC18840		20
BC18841		
BC18845		30

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 6 0】

いくつかの実施形態において、式（ⅠⅠb）の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか1つから選択されるか

10

20

30

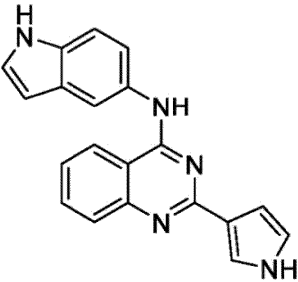
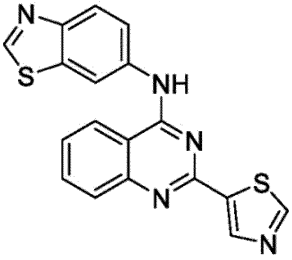
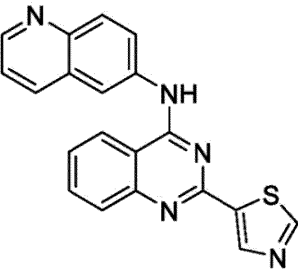
40

50

【表 7 - 1】

BC18618		
BC18664		
BC18666		
BC18670		
BC18702		
BC18703		
BC18704		10
BC18705		20
BC18706		
BC18720		30
BC18722		40

【表 7 - 2】

BC18738		BC18742	
BC18740			

10

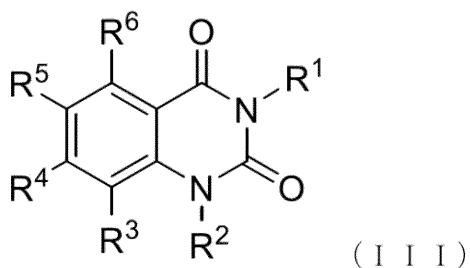
またはその薬学的に許容される塩である。

【0161】

20

いくつかの実施形態において、本文書は、式（III）の化合物

【化42】



30

またはその薬学的に許容される塩を提供し、

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

R^2 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

40

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$

50

、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、および $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基によって置換されており、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および (4～10 員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンから選択され、当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および (4～10 員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^g は、独立して、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $HO-C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_6\sim 10$ アリールオキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、(4～10 員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレン、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キルアミノカルボニルアミノ、およびジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される。

【0162】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および Cy^1 から選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0163】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、任意選択的に、独立して Cy^1 から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0164】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 Cy^1 である。

【0165】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。

【0166】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、および $NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0167】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、Hである。

【0168】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、任意選択的に、独立して Cy^1 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、および $NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0169】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、任意選択的に Cy^1 で置換されている。

【0170】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、任意選択的に $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、または $NR^{c1}R^{d1}$ で置換されている。

【0171】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、任意選択的に $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ で置換されている。

【0172】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、任意選択的に $NR^{c1}R^{d1}$ で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{c1} および R^{d1} は、各々Hである。いくつかの実施形態において、 R^{c1} および R^{d1} は、各々 $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^8 から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている。

【0173】

いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、Hおよび $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択される。

【0174】

いくつかの実施形態において、 R^3 および R^6 は、各々Hである。

【0175】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^5 、および R^6 は、各々Hである。いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 、 R^4 、および R^6 は、各々Hである。いくつかの実施形態において、 R^{c1} は、Hであり、 R^{d1} は、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレンおよび（5～10員ヘテロアリール）-C

10

20

30

40

50

1～4 アルキレンから選択される。

【0176】

いくつかの実施形態において、各 Cy^1 は、独立して、 $C_{6\sim10}$ アリールおよび 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy^2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

【0177】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 $C_{6\sim10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、任意選択的に、独立して R^{Cy^2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

【0178】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、4～10 員ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル、モルホリニル）であり、任意選択的に、独立して R^{Cy^2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

【0179】

いくつかの実施形態において、各 R^{Cy^2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^a から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に $C(O)NR^{c^2}R^{d^2}$ で置換されている。

【0180】

いくつかの実施形態において、 R^{Cy^2} は、ハロである。

【0181】

いくつかの実施形態において、 R^{Cy^2} は、 CN 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ アルコキシである。

【0182】

いくつかの実施形態において、 R^{Cy^2} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、任意選択的に $C(O)NR^{c^2}R^{d^2}$ で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{c^2} は H であり、 R^{d^2} は、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim4}$ アルキレン、および（5～10 員ヘテロアリール）- $C_{1\sim4}$ アルキレンから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

【0183】

いくつかの実施形態において、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim4}$ アルキレン、および（5～10 員ヘテロアリール）- $C_{1\sim4}$ アルキレンから選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim4}$ アルキレン、および（5～10 員ヘテロアリール）- $C_{1\sim4}$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。

【0184】

いくつかの実施形態において、各 R^g は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、および $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択される。

【0185】

いくつかの実施形態において、

R^1 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、および Cy^1 から選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

R^2 は、 H および $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、当該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 $C(O)NR^{c^1}R^{d^1}$ 、および $NR^{c^1}R^{d^1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、 H および $C(O)NR^{c^1}R^{d^1}$ から選択され、

10

20

30

40

50

各 C_y^1 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy^2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^{Cy^2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および OR^{a^2} から選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に $C(O)NR^{c^2}R^{d^2}$ で置換されており、

各 R^{a^1} 、 R^{b^1} 、 R^{c^1} 、 R^{d^1} 、 R^{a^2} 、 R^{b^2} 、 R^{c^2} 、および R^{d^2} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレンから選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^g は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択される。

【0186】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、表 4 に提供される化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩である。

【0187】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される任意の式の化合物の塩は、アミノ官能基などの化合物の酸性基と塩基性基、またはカルボキシル官能基などの化合物の塩基性基と酸性基との間に形成される。別の実施形態によれば、化合物は、薬学的に許容される酸付加塩である。

【0188】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される任意の式の化合物の薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸には、無機酸、例えば、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、パラートルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、および酢酸、ならびに関連する無機および有機酸が含まれる。したがって、かかる薬学的に許容される塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、ヘキシン-1, 6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、および他の塩が含まれる。一実施形態において、薬学的に許容される酸付加塩には、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸で形成されるもの、およびマレイン酸などの有機酸で形成されるものが含まれる。

【0189】

いくつかの実施形態において、任意の化合物の薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される塩基には、ナトリウム、カリウム、およびリチウムを含むアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニア、有機アミン、例えば

10

20

30

40

50

非置換またはヒドロキシル置換したモノー、ジー、またはトリーアルキルアミン、ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノー、ビスー、またはトリスー（2-OH-（C1～C6）-アルキルアミン）、例えばN，N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミンまたはトリー（2-ヒドロキシエチル）アミン；N-メチル-D-グルカミン；モルホリン；チオモルホリン；ピペリジン；ピロリジン；およびアミノ酸、例えばアルギニン、リジン、などが含まれる。

【0190】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実質的に単離される。

【0191】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される任意の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、細胞内および／または細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させる能力を有することができる。かかる細胞は、インビトロまたはインビボであることができる。例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、哺乳動物（例えば、ヒト）内に存在する細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを、その哺乳動物への投与後に増加させる能力を有することができる。

【0192】

治療用化合物を作成する方法

本明細書に開示される式のいずれか1つの化合物は、その塩を含め、既知の有機合成技術を使用して生成することができ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。例えば、本明細書に記載の化合物は、本明細書の実施例1a～1pに記載のものと同様の方法および手順を使用して生成することができる。当業者は、好適な合成プロトコルを選択して実行する方法を知っており、記載されているプロセスは、本明細書で提供される化合物を合成する排他的な手段ではないこと、および合成有機反応の幅広いレパートリーが、本明細書に提供される化合物の合成に潜在的に使用するために利用可能であることを理解している。

【0193】

出発物質、中間体、および生成物の好適な合成方法は、参考出典を含む文献を参照することにより特定することができ、Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012)、Journal of Heterocyclic Chemistry Vols. 1-49 (J. Heterocyclic Chemistry, 1964-2012)、Carreira et al., (Ed.) Science of Synthesis, Vols. 1-48 (2001-2010) and Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012)、Katritzky et al., (Ed.) Comprehensive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press, 1996)、Katritzky et al., (Ed.) Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 2nd Edition, 2004)、Katritzky et al., (Ed.) Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, 1984)、Katritzky et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, 1996)、Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007)、Trost et al. (Ed.) Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991)などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0194】

本明細書で提供される化合物を生成するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実行することができる。好適な溶媒は、反応が実行される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であることができる温度で、出発物質（反応体）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で実行することができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒は、当業者によって選択され得る。

【0195】

本明細書で提供される化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を含み得る。保護および脱保護の必要性、ならびに好適な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006)に見出され得る。

【0196】

医薬組成物および製剤

本文書はまた、有効量の、本明細書に開示されている式(I)～(III)のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物も提供する。医薬組成物はまた、本明細書に記載の追加の治療薬および／または治療用分子のうちのいずれか1つを含むことができる。担体（複数可）は、製剤の他の材料成分と適合し、薬学的に許容される担体の場合、薬剤中で使用される量ではそのレシピエントに有害ではないという意味で「許容される」。

【0197】

本明細書で提供される医薬組成物において使用することができる薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えばヒト血清アルブミン）、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれるが、これらに限定されない。

【0198】

組成物または剤形は、本明細書に記載の化合物または治療薬のうちのいずれか1つ以上を、0.005パーセントから100パーセントの範囲で含むことができ、残分は好適な薬学的に許容される担体または賦形剤からなる。企図される組成物は、本明細書に提供される化合物または治療のうちのいずれか1つ以上を、約0.001パーセント～約100パーセント（例えば、約0.1パーセント～約95パーセント、約75パーセント～約85パーセント、または約20パーセント～約80パーセント）含むことができ、残分は、本明細書に記載の任意の薬学的に許容される担体もしくは賦形剤、またはこれらの担体もしくは賦形剤の任意の組み合わせからなり得る。

【0199】

投与経路および剤形

本明細書で提供される治療用化合物および／または医薬組成物（例えば、式(I)、(IIa～IIi)、もしくは(III)に示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物）は、任意の許容される投与経に好適であるものを含むことができる。許容される投与経路には、口腔、皮膚、子宮頸管、副鼻腔内、気管内、腸内、硬膜外、間質内、腹部内、動脈内、気管支内、嚢内、脳内、大槽内、冠動脈内、皮

10

20

30

40

50

内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内歯肉内、回腸内、リンパ管内、髄内、髄膜内、筋肉内、鼻腔内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、洞内、脊髄内、滑液嚢内、精巣内、髄腔内、小管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻、鼻腔胃、経口、非経口、経皮、硬膜外、直腸、呼吸（吸入）、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道、膻、硝子体内、網膜下または他の眼内投与経路が含まれるが、これらに限定されない。

【0200】

本明細書に記載される組成物および製剤は、便宜上、単位剤形、例えば、錠剤、徐放性カプセル、およびリポソームで提供することができ、薬学の分野でよく知られた任意の方法によって調製することができる。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000) を参照のこと。かかる調製方法には、投与される分子と会合させて、1つ以上の補助的な材料成分を構成する担体などの材料成分をもたすステップを含む。一般に、組成物は、活性成分を液体担体、リポソーム、もしくは細分された固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合させ、必要に応じて製品を成形することによって調製することができる。

【0201】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物または治療薬のうちのいずれか1つ以上は、経口投与することができる。経口投与に好適である本明細書に記載の組成物は、各々が所定量（例えば、有効量）の活性成分（複数可）を含むカプセル、サシェ、顆粒、もしくは錠剤などの個別の単位；粉末もしくは顆粒；水性液体もしくは非水性液体における溶液もしくは懸濁液；水中油液体エマルジョン；油中水液体エマルジョン；リポソームにパック化；またはボーラスとして提供することができる。ソフトゼラチンカプセルは、かかる懸濁液を含有するために有用であり得、化合物の吸収速度を効果的に高めることができる。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体には、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸、およびデンプンが含まれるが、これらに限定されない。他の許容される賦形剤には、（a）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、（b）カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、（c）グリセロールなどの保湿剤、（d）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（e）パラフィンなどの溶液遅延剤、（f）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、（g）セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、（h）カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸着剤、（i）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの滑剤が含まれるが、これらに限定されない。カプセル剤形での経口投与では、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれるが、これらに限定されない。水性懸濁液が経口投与される場合、有効成分（複数可）を乳化剤および懸濁化剤と組み合わせることができる。必要に応じて、特定の甘味料および／または香味料および／または着色料を加えることができる。経口投与に好適な組成物には、成分をフレーバーベース、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントに含むロゼンジ、ならびに有効成分（複数可）をゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性ベースに含むトローチが含まれるが、これらに限定されない。

【0202】

非経口投与に好適な組成物には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、および製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質を含み得る、水性および非水性の無菌の注射溶液または注入溶液、ならびに懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌の懸濁液が含まれるが、これらに限定されない。製剤は、単位用量または複数用量容器、例

10

20

30

40

50

例えば、密閉アンプルおよびバイアル中で提供することができ、無菌液体担体、例えば注射用水、生理食塩水（例えば、0.9%生理食塩溶液）、または5%デキストロース溶液を、使用直前に添加することのみが必要とされるフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時注射溶液および懸濁液は、無菌粉末、顆粒、および錠剤から調製することができる。注射溶液は、例えば、無菌の注射可能な水性または油性懸濁液の形態であることができる。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用する、当技術分野で知られている技術に従って製剤化することができる。無菌の注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての、無菌注射可能溶液または懸濁液であることができる。使用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒は、とりわけ、マンニトール、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の固定油は、溶媒または懸濁媒体として使用することができる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含むがこれらに限定されない任意の刺激の少ない固定油を使用することができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸を使用して、注射剤を調製することができる。いくつかの例において、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油、特にそれらのポリオキシエチル化型を使用して、注射剤を調製することができる。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含むこともできる。

10

【0203】

いくつかの例において、本明細書で提供される治療用化合物および／または医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与することができる。これらの組成物は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を、室温では固体だが、直腸温度では液体であるため、直腸で融解して活性成分（複数可）を放出する、好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。かかる材料には、ココアバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0204】

いくつかの例において、本明細書で提供される治療用化合物および／または医薬組成物は、鼻孔エアロゾルまたは吸入によって投与することができる。かかる組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技術に従って調製することができ、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または当技術分野で知られている他の可溶化または分散化剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製することができる。例えば、米国特許第6,803,031号を参照する。鼻腔内投与のための追加の製剤および方法は、Ilium, L., J. Pharm. Pharmacol., 56:3-17 (2004)、およびIlium, L., Eur. J. Pharm. Sci., 11:1-18 (2000)に認められる。

30

【0205】

いくつかの例において、本明細書で提供される治療用化合物および／または医薬組成物は、局所用組成物として調製することができ、エアゾールスプレー、クリーム、エマルション、固体、液体、分散液、フォーム、オイル、ゲル、ヒドロゲル、ローション、ムース、軟膏、粉末、パッチ、ポマード、溶液、ポンプスプレー、スティック、タレット、石鹸、または局所投与および／もしくは化粧品およびスキンケア製剤の分野で一般的に使用される他の形態で使用される。局所組成物は、エマルション形態であることができる。本明細書で提供される治療用化合物および／または医薬組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易に適用可能な領域または器官を含む場合に有用であり得る。いくつかの例において、局所組成物は、本明細書に記載の化合物または治療薬（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に示される化合物、または薬学的に許容されるその塩）のうちのいずれか1つ以上と、吸収剤、抗刺激剤、抗掻痒剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤／顔料、皮膚軟化剤（保湿剤）、乳化剤、皮膜形成剤／保持剤、香料、残留剥離剤、処方薬、保存剤、スクラブ剤、シリコン、皮膚同一／修復剤、スリップ

40

50

剤、日焼け止め活性剤、界面活性剤／洗浄剤、浸透促進剤、および増粘剤を含むが、これらに限定されない、1つ以上の追加の成分、担体、賦形剤、または希釈剤と、の組み合わせを含むことができる。

【0206】

いくつかの例において、本明細書に記載の1つ以上の化合物または治療薬（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、プロテゼ、人工弁、血管移植片、ステント、またはカテーテルなどの埋め込み可能な医療用デバイスをコーティングするための組成物に組み込むことができる。適切なコーティングおよびコーティングされた埋め込み可能なデバイスの一般的な調製物は、当技術分野で知られており、米国特許第6,099,562号、第5,886,026号、および第5,304,121号に例示されている。コーティングは、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、またはそれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料であることができる。いくつかの例において、コーティングは、任意選択的に、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはそれらの組み合わせの適切なトップコートでさらに覆い、組成物に制御放出特性を付与することができる。

10

【0207】

いくつかの例において、本文書は、本明細書に記載の1つ以上の化合物または治療薬（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）で含浸されたか、またはそれらを含む埋め込み可能な薬物放出デバイスを提供し、それによって化合物（複数可）または治療薬（複数可）は、デバイスから放出され、治療的に活性である。

20

【0208】

投与量およびレジメン

本明細書で提供される化合物（例えば、式（I）、（IIa～IIi）、もしくは（III）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）を含む組成物（例えば、本明細書で提供される医薬組成物）は、その化合物を有効量（例えば、治療有効量）で含むことができる。

【0209】

有効用量は、治療される疾患、疾患の重症度、投与の経路、対象の性別、年齢、および全体的な健康状態、賦形剤使用、他の治療薬の使用などの他の治療処置との共使用の可能性、ならびに治療する医師の判断によって変動し得る。

30

【0210】

いくつかの実施形態において、式（I）～（III）のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、例えば、約0.1mg～約1000mgの範囲であることができる。いくつかの例において、有効量は、本明細書に開示される化合物の約0.5mg～約500mg、またはこれら2つの値の間の任意の量、例えば、約0.5mg、約1mg、約2mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg、約250mg、約300mg、約400mg、もしくは約500mgのうちの1つであることができる。有効量は、本明細書に記載されるように治療される疾患、障害、または状態に関連する症状のうちの1つ以上を緩和または軽減するのに十分な量であり得る。

40

【0211】

いくつかの例において、式（I）～式（III）のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量は、例えば、約0.001mg/kg～約500mg/kg（例えば、約0.001mg/kg～約200mg/kg、約0.01mg/kg～約200mg/kg、約0.01mg/kg～約150mg/kg、約0.01mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.01mg/kg～約5mg/kg、約0.01mg/kg～約1mg/kg、約0.01mg/kg～約0.5mg/kg、約0.0

50

1 mg/kg ~ 約 0.1 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 200 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 150 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 100 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 50 mg/kg、0.1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 5 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 2 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 1 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg、または約 0.5 mg/kg ~ 約 500 mg/kg) であることができる。

【0212】

いくつかの例において、式 (I) ~ (III) のうちのいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、または約 5 mg/kg であることができる。

10

【0213】

上記投与量は、毎日をベースにして（例えば、単回用量として、または 2 回以上に分けた用量として、例えば、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回）または毎日ではないペースで（例えば、一日おき、2 日ごと、3 日ごと、週 1 回、週 2 回、2 週間に 1 回、1 カ月に 1 回）投与することができる。いくつかの例において、投与量は 4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、または 24 時間ごとに投与することができる。

キット

【0214】

本文書はまた、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）における細胞内および／または細胞の核内の T F E B ポリペプチドレベルを増加させるために有用な医薬キットも提供する。いくつかの例において、本文書は、例えば、本明細書で言及される疾患、障害、および状態を治療するために有用な医薬キットを提供する。かかる医薬キットは、治療有効量の本明細書で提供される化合物（例えば、式 (I)、(IIa ~ IIi)、もしくは (III) に示される化合物、または薬学的に許容されるその塩）を含む医薬組成物を含有する 1 つ以上の容器含むことができる。いくつかの例において、かかるキットは、必要に応じて、1 つ以上の薬学的に許容される担体を含む容器など、様々な従来の医薬キット構成要素のうちの 1 つ以上をさらに含むことができる。挿入物またはラベルとして、投与される成分の量、投与のためのガイドライン、および／または構成要素を混合するためのガイドラインを示す説明書も、本明細書で提供されるキットに含めることができる。

20

【0215】

併用療法

いくつかの例において、本明細書で提供される 1 つ以上の化合物（例えば、式 (I)、(IIa ~ IIi)、もしくは (III) に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、1 つ以上の治療用分子と組み合わせることができる。本明細書で提供される 1 つ以上の化合物（例えば、式 (I)、(IIa ~ IIi)、もしくは (III) に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）と組み合わせて使用することができる治療用分子の例には、LSD（例えば、ファブラザイムまたはセレザイム）のための酵素補充療法（例えば、承認された酵素療法）が含まれるが、これらに限定されない。かかる例において、1 つ以上のかかる化合物の追加は、血液脳関門によって血清タンパク質に課せられる制限のために、酵素補充療法によってアプローチできない中枢神経系疾患の治療を補助することができる。いくつかの例において、1 つ以上のかかる化合物の追加は、マンノース-6-リン酸受容体の発現と、T F E B 転写標的と、酵素補充療法が疾患細胞または組織への侵入を達成するための受容体媒介メカニズムと、を増強することによって、末梢における所与のリソソーム酵素補充治療タンパク質の細胞取り込みを増加させることができる。本明細書で提供される 1 つ以上の化合物（例えば、式 (I)、(IIa ~ IIi)、もしくは (III) に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩）と組み合わせて使用することができる治療用分子の追加の例には、抗炎症剤（例えば、ステロイドおよび IL-6 または TNF- α に対するおよび抗体）、抗微生物剤（例えば、抗生物質、抗マイコバクテリア剤、および抗ウイルス剤）、抗癌剤（例えば、化学療法剤および操作された T 細胞などの細胞生成物）、抗加齢剤（例えば、ニコチンアミドリボシド

30

40

50

、またはラパマイシン)、神経薬(例えば、L-DOPA、メマンチン、およびリルゾール)、神経変性疾患用の治療法(例えば、エダラボンまたはテトラベナジン)、および慢性臓器機能不全の治療に使用される薬剤(例えば、ACE阻害剤およびラクツロース)が含まれるが、これらに限定されない。

【0216】

本明細書で提供される1つ以上の化合物(例えば、式(I)、(IIa~IIi)、もしくは(III))に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩)および1つ以上の治療用分子は、任意の順序で、または同時に投与することができる。同時に投与される場合、それらは単一の統合された形態で、または複数の形態で(例えば、単一のピルとして、または2つの別個のピルとして)提供することができる。単位体の1つを複数投与で与えること、または両方を複数投与として与えることができる。同時でない場合、複数投与の間のタイミングは、0週間を超えて4週未満まで変化させることができる。

【0217】

定義

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、「おおよそ」を意味する(例えば、指示値のプラスまたはマイナス約10%)。

【0218】

本文書の様々な箇所で、本明細書で提供される化合物の置換基は、グループまたは範囲で開示されている。これらのグループおよび範囲には、かかるグループおよび範囲のメンバーの各々およびすべての個々の部分的組み合わせが含まれることが具体的に意図されている。例えば、「C₁~6アルキル」という用語は、具体的に、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、およびC₆アルキルを個別に開示することが具体的に意図されている。

【0219】

本文書の様々な箇所で、様々なアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキル環が記載されている。特に明記されていない限り、これらの環は、原子価によって可能である任意の環メンバーで、分子の残りの部分に結合することができる。例えば、「ピリジン環」または「ピリジニル」という用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、またはピリジン-4-イル環を指し得る。

【0220】

別個の実施形態の文脈で説明される本明細書に記載の特定の特徴は、明確にするために、単一の実施形態において組み合わせでも提供され得ることがさらに理解される。逆に、単一の実施形態の文脈で説明される、本明細書に記載される様々な特徴は、簡潔にするために、別個に、または任意の適切な部分的組み合わせでも提供され得る。

【0221】

「芳香族」という用語は、芳香族特性を有する(すなわち、(4n+2)非局在化π(パイ)電子を有し、nは整数である)1つ以上の多価不飽和環を有する炭素環または複素環を指す。

【0222】

nが整数である「n員」という用語は、典型的には、環形成原子の数がnである部分における環形成原子の数を説明する。例えば、ペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは、6員ヘテロアリール環の例であり、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンは、10員シクロアルキル基の例である。

【0223】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換されている」という句は、非置換または置換を意味する。置換基は、独立して選択され、置換は、化学的に利用可能な任意の位置であることができる。本明細書で使用される場合、「置換されている」という用語は、水素原子が取り除かれて、置換基で置換されていることを意味する。単一の二価置換基、例えばオキソは、2つの水素原子を置換することができる。所与の原子における置

10

20

30

40

50

換は、原子価によって制限されることが理解される。

【0224】

定義全体を通して、用語「 $C_{n\sim m}$ 」は、端点を含む範囲を示し、 n および m は整数であり、炭素の数を示す。例には、 $C_{1\sim 4}$ 、 $C_{1\sim 6}$ などが含まれる。

【0225】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて使用され、 $n\sim m$ 個の炭素を有する、直鎖または分岐であり得る飽和炭化水素基を指す。アルキル部分の例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチルなどの化学基、2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピルなどの高級同族体が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、1~3個の炭素原子、または1~2個の炭素原子を含む。

【0226】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ ハロアルキル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて使用され、1個のハロゲン原子から $2s+1$ 個の同一または異なり得るハロゲン原子を有するアルキル基を指し、「 s 」はアルキル基における炭素原子の数であり、アルキル基は $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基は、フッ素化だけされている。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

【0227】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルケニル」は、1つ以上の二重炭素-炭素結合を有し、 $n\sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を示す。アルケニル基の例には、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、sec-ブテニルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルケニル部分は、2~6、2~4、または2~3個の炭素原子を含む。

【0228】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキニル」は、1つ以上の三重炭素-炭素結合を有し、 $n\sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を示す。アルキニル基の例には、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキニル部分は、2~6、2~4、または2~3個の炭素原子を含む。

【0229】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキレン」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて使用され、 $n\sim m$ 個の炭素を有する二価アルキル結合基を指す。アルキレン基の例には、エタン-1, 1-ジイル、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチル-プロパン-1, 3-ジイルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキレン部分は、2~6、2~4、2~3、1~6、1~4、または1~2個の炭素原子を含む。

【0230】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルコキシ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて使用され、式-O-アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、 $n\sim m$ 個の炭素を有する。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、 n -ブトキシおよびtert-ブトキシ）などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

【0231】

本明細書で使用される「 $C_{n\sim m}$ ハロアルコキシ」は、 $n\sim m$ 個の炭素原子を有す

る式-O-ハロアルキルの基を指す。ハロアルコキシ基の例は、 OCF_3 である。いくつかの実施形態において、ハロアルコキシ基は、フッ素化だけされている。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0232】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、式-NH₂の基を指す。

【0233】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルアミノ」という用語は、式-NH(アルキル)の基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。アルキルアミノ基の例には、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ(例えば、N-(n-プロピル)アミノおよびN-イソプロピルアミノ)、N-ブチルアミノ(例えば、N-(n-ブチル)アミノおよびN-(tert-ブチル)アミノ)などが含まれるが、これらに限定されない。

【0234】

本明細書で使用される場合、「ジ(C_{n~m}-アルキル)アミノ」という用語は、式-N(アルキル)₂の基を指し、式中、2つのアルキル基は、各々独立して、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

【0235】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルコキシカルボニル」という用語は、式-C(O)-O-アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。アルコキシカルボニル基の例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル(例えば、n-プロポキシカルボニルおよびイソプロポキシカルボニル)、ブトキシカルボニル(例えば、n-ブトキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニル)などが含まれるが、これらに限定されない。

【0236】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルカルボニル」という用語は、式-C(O)-アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。アルキルカルボニル基の例には、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル(例えば、n-プロピルカルボニルおよびイソプロピルカルボニル)、ブチルカルボニル(例えば、n-ブチルカルボニルおよびtert-ブチルカルボニル)などが含まれるが、これらに限定されない。

【0237】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式-NHC(O)-アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0238】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS(O)₂-アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0239】

本明細書で使用される場合、「アミノスルホニル」という用語は、式-S(O)₂NH₂の基を指す。

【0240】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルアミノスルホニル」という用語は、式-S(O)₂NH(アルキル)の基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原

10

20

30

40

50

子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0241】

本明細書で使用される「ジ(C_{n~m}アルキル)アミノスルホニル」という用語は、式-S(O)₂N(アルキル)₂の基を指し、式中、各アルキル基は、独立して、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

【0242】

本明細書で使用される場合、「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS(O)₂NH₂の基を指す。

【0243】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルアミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS(O)₂NH(アルキル)の基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0244】

本明細書で使用される「ジ(C_{n~m}アルキル)アミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS(O)₂N(アルキル)₂の基を指し、式中、各アルキル基は、独立して、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

【0245】

本明細書で使用される場合、「アミノカルボニルアミノ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて使用され、式-NHC(O)NH₂の基を指す。

【0246】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルアミノカルボニルアミノ」という用語は、式-NHC(O)NH(アルキル)の基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0247】

本明細書で使用される場合、「ジ(C_{n~m}アルキル)アミノカルボニルアミノ」という用語は、式-NHC(O)N(アルキル)₂の基を指し、各アルキル基は、独立して、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

【0248】

本明細書で使用される場合、「カルバミル」という用語は、式-C(O)NH₂の基を指す。

【0249】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルカルバミル」という用語は、式-C(O)-NH(アルキル)の基を指し、式中、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0250】

本明細書で使用される場合、「ジ(C_{n~m}アルキル)カルバミル」という用語は、式-C(O)N(アルキル)₂の基を指し、式中、2つのアルキル基の各々は、独立して、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

【0251】

本明細書で使用される場合、「チオ」という用語は、式-SHの基を指す。

【0252】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルチオ」という用語は、式-S-ア

10

20

30

40

50

ルキルの基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0253】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n \sim m}$ アルキルスルフィニル」という用語は、式—S(O)—アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0254】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n \sim m}$ アルキルスルホニル」という用語は、式—S(O)₂—アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

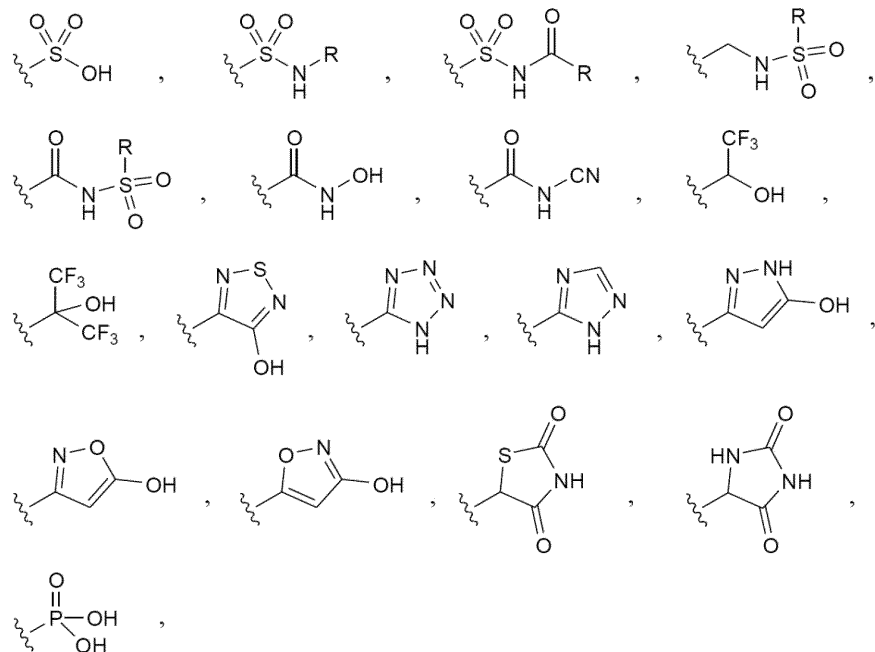
【0255】

本明細書で使用される場合、「カルボニル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて使用され、—C(=O)—基を指し、C(O)とも表記され得る。

【0256】

本明細書で使用される場合、「カルボキシ」という用語は、—C(O)OH基を指す。いくつかの実施形態において、「カルボキシ」基はまた、以下などからなる群から選択される生物学的等価性置換基も指し

【化43】



式中、Rは、水素、($C_1 \sim C_8$)アルキル、または C_6 アリールを指す。

【0257】

本明細書で使用される場合、「シアノ— $C_1 \sim 3$ アルキル」という用語は、式—($C_1 \sim 3$ アルキレン)—CNの基を指す。

【0258】

本明細書で使用される場合、「HO— $C_1 \sim 3$ アルキル」という用語は、式—($C_1 \sim 3$ アルキレン)—OHの基を指す。

【0259】

本明細書で使用される場合、「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIを指す。いくつかの実施形態において、ハロは、F、Cl、またはBrである。

【0260】

本明細書で使用される場合、単独または他の用語と組み合わせて使用される「ア

リール」という用語は、芳香族炭化水素基を指し、それは単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を有する）であることができる。「 $C_{n \sim m}$ アリール」という用語は、 $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基には、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが含まれる。いくつかの実施形態において、アリール基は、6～10個の炭素原子を有することができる。いくつかの実施形態において、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。

【0261】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、環化アルキルおよび／またはアルケニル基を含む非芳香環状炭化水素を指す。シクロアルキル基は、単環または多環（例えば、2、3、または4個の縮合環を有する）基およびスピロ環を含むことができる。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、任意選択的に、1または2個の独立して選択されるオキソまたはスルフィド（例えば、 $C(O)$ または $C(S)$ ）によって置換され得る。シクロアルキルの定義にはまた、シクロアルキル環、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾもしくはチエニル誘導体に縮合された（すなわち、これと共通した結合を有する）、1もしくは2個の芳香環または非芳香環を有する部分も含まれる。縮合芳香環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合され得る。シクロアルキル基は、それ自体が芳香環などの別の環と縮合され得る縮合したヘテロシクロアルキル環を含み得る。この条件では、シクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル環または芳香環の環形成原子を含む、任意の環形成原子を介して結合され得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環形成炭素（ $C_{3 \sim 10}$ ）を有することができる。シクロアルキル基はまた、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14個の環形成原子を有することができる（炭素原子、またはシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル環と縮合される場合にヘテロ原子）（ $C_{3 \sim 14}$ シクロアルキル）。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、 $C_{3 \sim 10}$ 単環式または二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_{3 \sim 7}$ 単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、 $C_{3 \sim 14}$ 二環式または三環式シクロアルキルである。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0262】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素、および窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する、単環式または多環式芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール環は、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部分中の任意の環形成Nは、N-オキシドであり得る。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1、2、3、もしくは4個のヘテロ原子環員を有する、5～10員の単環式または二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1、2、3、もしくは4個のヘテロ原子環員を有する5～14員の単環式、二環式、または三環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子環員を有する5～6員の単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員または6員のヘテロアリール環である。5員のヘテロアリール環は、5個の環原子を有する環によるヘテロアリールであり、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子は、独立して、N、O、およびSから選択される。例示的な5員環ヘテロアリールには、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、

チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、および1, 3, 4-オキサジアゾリルが含まれるが、これらに限定されない。6員のヘテロアリアル環は、6個の環原子を有する環によるヘテロアリアルであり、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子は、独立して、N、O、およびSから選択される。例示的な6員環ヘテロアリアルには、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、およびピリダジニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0263】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、もしくはSから選択される1個以上の環形成ヘテロ原子を有する非芳香族の単環式または多環式複素環を指す。ヘテロシクロアルキルには、単環式4、5、6、7、8、9、または10員のヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキルには、単環、二環、三環、および四環式の4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14員のヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基はまた、スピロ環も含み得る。ヘテロシクロアルキル基の例には、ピロリジン-2-オン、1,3-イソキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロフラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンザザペンなどが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、任意選択的に、1または2個の独立して選択されるオキソまたはスルフィド基（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)₂など）によって置換され得る。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～2個の二重結合を含む。ヘテロシクロアルキルの定義にはまた、ヘテロシクロアルキル環、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾまたはチエニル誘導体に縮合された（すなわち、これと共通した結合を有する）、1つ以上の芳香環または非芳香環を有する部分も含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合され得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有し、1つ以上の酸化された環員を有する、単環式4～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有し、1つ以上の酸化された環員を有する、単環式または二環式の4～10員ヘテロシクロアルキルである。

【0264】

特定の箇所で、定義または実施形態は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）を指す。特に明記しない限り、これらの環は、原子価数を超えない限り、どの環員にも結合することができる。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置に結合できるが、ピリジン-3-イル環は3位に結合している。

【0265】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、二価の置換基としての酸素原子を指し、炭素（例えば、C=O）に結合したときにカルボニル基を形成するか、またはヘテロ原子に結合してスルホキシドまたはスルホン基を形成する。

【0266】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、示される構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含むことを意味する。本明細書において、名称または構造によって1つの特定の互変異性体として識別される化合物は、特に明記

10

20

30

40

50

しない限り、他の互変異性体を含むことが意図されている。

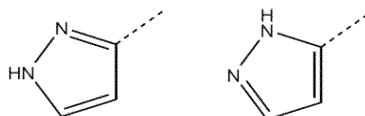
【0267】

本明細書に記載の化合物は、非対称であることができる（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。エナンチオマーおよびジアステレオマーなどのすべての立体異性体が、特に明記しない限り、意図されている。非対称的に置換された炭素原子を含む本明細書で提供される化合物は、光学活性またはラセミ体で単離することができる。例えば、任意の適切な方法を使用して、光学的に不活性な出発物質から光学活性型を生成することができる。例えば、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成などの技術を使用して、本明細書で提供される化合物の光学活性型を生成することができる。オレフィン、 $C=N$ 二重結合、 $N=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載の化合物中に存在することができ、かかるすべての安定な異性体の本明細書で企図される。本明細書に提供される化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載されており、異性体の混合物または分離した異性型として単離することができる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、（R）配置を有する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、（S）配置を有する。

【0268】

本明細書で提供される化合物には、互変異性体も含まれる。互変異性型は、プロトンの付随する移動とともに、隣接する二重結合との単結合の交換から生じる。互変異性型には、同じ実験式および全電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。プロトトロピック互変異性体の例には、ケトン-エノールペア、アミド-イミド酸ペア、ラクタム-ラクチムペア、エナミン-イミンペア、およびプロトンが複素環系の2つ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-、および4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、ならびに1H-および2H-ピラゾールが含まれるが、これらに限定されない。互変異性型は、平衡状態にあるか、または適切な置換によって1つの型に立体的に固定される。例えば、水溶液中で、ピラゾールは以下の異性型を示すことができ、これらはお互いの互変異性体と呼ばれる。

【化44】



【0269】

当業者によって容易に理解されるように、多種多様な官能基および他の構造が、互変異性を示すことができ、本明細書に記載の化合物のすべての互変異性体は、本明細書に提供される範囲内である。

【0270】

本明細書で使用される場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エキソビボ、またはインビボにある細胞を指すことを意味する。いくつかの実施形態において、エキソビボ細胞は、哺乳動物（例えば、ヒト）などの生物から切除された組織試料の一部であることができる。いくつかの実施形態において、インビトロ細胞は、細胞培養中の細胞であることができる。いくつかの実施形態において、インビボ細胞は、哺乳動物（例えば、ヒト）などの生物における生きている細胞である。

【0271】

本明細書で使用される場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系、エキソビボ系、またはインビボ系において指示される部分または物品と一緒にすることを指す。例えば、細胞を本明細書で提供される化合物と「接触させる」ことには、その化合物をその細胞を含む哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する行為、ならびに例えば、その化合物を、その細胞を含む細胞培養物に導入する行為が含まれる。

【0272】

本明細書で使用される「哺乳動物」という用語には、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、ゾウ、シカ、非ヒト霊長類（例えば、サルおよび類人猿）、家庭用愛玩動物、およびヒトが含まれるが、これらに限定されない。

【0273】

本明細書で使用される場合、「有効量」または「治療有効量」という句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医により求められている、組織、系、哺乳動物、またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を誘発する、活性化化合物または医薬品の量を指す。

10

【0274】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語は、（a）疾患、障害、もしくは状態を阻害すること、例えば、疾患、障害、もしくは状態の病状または総体症状を経験しているか、または示している哺乳動物（例えば、ヒト）における疾患、障害、もしくは状態を阻害すること（例えば、病状および／または総体症状のさらなる進展を阻止すること）、あるいは（b）疾患、障害、もしくは状態を改善すること、例えば、疾患、障害、もしくは状態の病状または総体症状を経験しているか、または示している哺乳動物（例えば、ヒト）の疾患、障害、もしくは状態を改善すること（例えば、病状および／または総体症状を反転させること）を指す。

【0275】

本明細書で使用される場合、疾患、障害、もしくは状態を「予防すること」、あるいはそれらの「予防」という用語は、哺乳動物または哺乳動物の群（例えば、哺乳動物、あるいは病気、障害、もしくは状態にかかりやすいか、または感受性が高い哺乳動物の群）における疾患、障害、もしくは状態の発生のリスクを低減させることを意味する。いくつかの実施形態において、疾患、障害、もしくは状態を予防することは、疾患、障害、もしくは状態および／またはその関連する症状を獲得する可能性を低減させることを指す。いくつかの実施形態において、疾患、障害、もしくは状態を予防することは、疾患、障害、もしくは状態の発生を、完全にまたはほぼ完全に停止させることを指す。

20

【実施例】

【0276】

材料および方法

すべての非水性反応は、特に記載がない限り、オープンまたは炎で乾燥させたガラス器具において窒素雰囲気下で実行した。無水テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルは、ナトリウムベンゾフェノンケチル溶液から蒸留し、無水ジクロロメタンおよびトルエンは、 CaH_2 から蒸留し、あるいは、同溶媒は、アルミナカラムを使用した溶媒精製システムから得た。他のすべての溶媒および試薬は、商業的供給元から入手し、特に記載がない限り、さらに精製することなく使用した。反応は、 $250\text{ }\mu\text{m}$ のプレコートシリカゲル60F254プレートを使用したTLCを介してモニタリングし、 254 nm および／または 365 nm のUV光を用いて、 KMnO_4 （ 200 mL の水中に、 1.5 g の KMnO_4 、 10 g の K_2CO_3 、および 1.25 mL の $10\%\text{ NaOH}$ ）、モリブデン酸セリウム（ 235 mL の水中に、 0.5 g の $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ 、 12 g の $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、および 28 mL の濃 H_2SO_4 ）、またはバニリン（ 100 mL の EtOH 中に、 6 g のバニリンおよび 1.5 mL の濃 H_2SO_4 ）による染色によって可視化した。フラッシュクロマトグラフィーは、Silicycleシリカゲル60（ $230\sim 400\text{ }\mu\text{m}$ メッシュ）またはISCO MPLCを使用して行った。 ^1H および ^{13}C NMRスペクトルは、Bruker Avance 300、400、または500 MHz分光計で記録し、内部標準として残留溶媒を使用した。IRスペクトルは、Smiths Identify IRまたはPerkinElmer Spectrum 100で得た。HRMSデータは、Thermo Scientific Accela HPLCシステムと組み合わせたThermo Scientific Exactive H

30

40

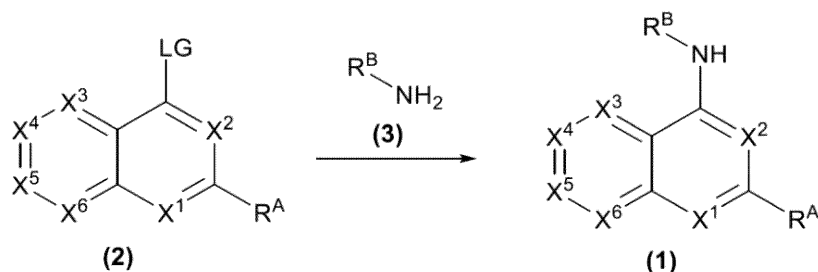
50

RMSで、2.1 x 50mm 3.5 μ m Waters XTerra C18カラムを使用して、0.1%ギ酸を含有するMeCN/H₂Oで溶出して得た。化合物の純度は、PDAまたはAgilent 385 ELS Dのいずれかを備えた同HPLCシステムを使用して評価した。すべての最終スクリーニング試料は、LC/MS/ELS D分析による>95%の純度に基づいて、QCに合格した。

【0277】

一般的な合成スキーム

【化45】



10

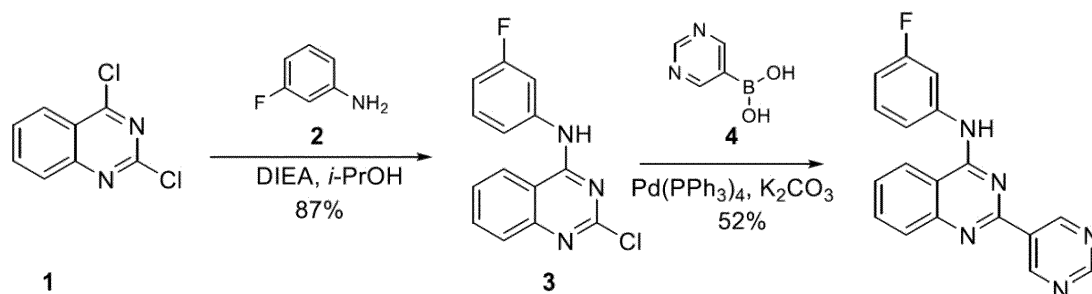
例として、式(I)でnが1でありLがNH(1)である化合物を生成するために、等モル量の4-クロロキナゾリン類似体(2)およびアミン(3)を好適な溶媒(例えば、イソプロパノール)中で混合する。得られる反応混合物を、攪拌して、例えば4時間、還流する。反応の進行は、当技術分野で知られている技術によってモニタリングする。出発物質が消費されたら、反応混合物を濃縮し、標的化合物をprep-TLCまたはフラッシュクロマトグラフィーで精製する。生成物は、当技術分野で慣例的である結晶化によってさらに精製することができる。一般的なスキームを参照して、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、R^A、およびR^Bは、本明細書に記載のとおりであり、LGは脱離基(例えば、Cl、Br、I、またはOTf)である。LがNH以外である式(I)の化合物は、当技術分野で周知の反応および合成経路を使用して、類似の出発物質から生成することができる。習熟した化学者は、好適な反応プロトコルおよび条件を選択して実行することができるであろう。

20

【0278】

実施例1a-化合物8(BC18618)の合成

【化46】



30

化合物3の生成:

i-PrOH(20mL)中の1(1g、5.0mmol、1当量)の溶液に、2(615mg、5.5mmol、1.1当量)およびDIEA(1.29g、10mmol、2当量)を加えた。反応物を、85℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(PE/EA、2:1)で精製して、1.2gの3(黄色オイル、87%)を得た。MS(ESI)m/z:274[M+H]⁺

【0279】

化合物8(BC18618)の調製

ジオキサン/H₂O(1:1、15mL)中の3(273mg、1mmol、1当量)の溶液に、4(248mg、2mmol、2当量)、K₂CO₃(276mg、2

40

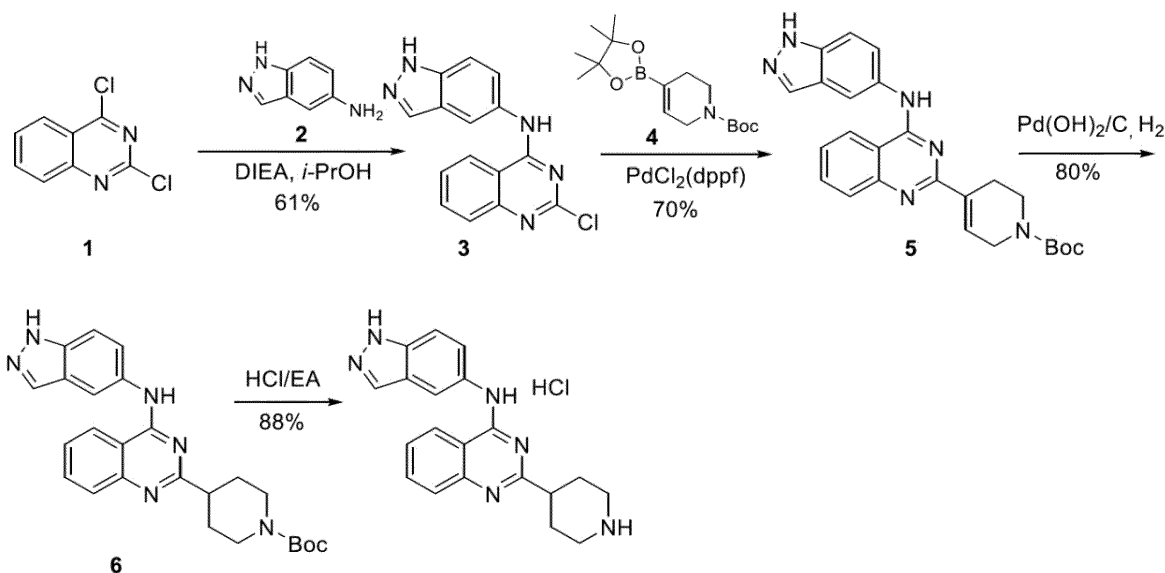
50

mmol、2当量)、およびPd(PPh₃)₄(124mg、0.1mmol、0.1当量)をN₂下で加えた。混合物を、115℃で一晩撹拌した。次に、混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄して、205mgのBC18618(化合物8)(灰白色固体、52%)を得た。

MS(ESI) m/z: 318 [M+H]⁺, 316 [M-H]⁻
¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.10(s, 1H), 9.57(s, 2H), 9.28(s, 1H), 8.57(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.92-7.88(m, 3H), 7.73(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.67(dt, J=7.3, 3.8 Hz, 1H), 7.48(dd, J=15.4, 8.2 Hz, 1H), 6.99(td, J=8.5, 2.0 Hz, 1H).

[0280]

実施例1b-化合物76(BC18703)の合成 [化47]



化合物3の生成のための一般的な手順:

i-PrOH(15mL)中の1(0.5g、2.51mmol、1当量)の溶液に、2(367mg、2.76mmol、1.1当量)およびDIEA(650mg、5.02mmol、2当量)を加えた。反応物を、85℃で一晩撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(PE/EA、2:1)で精製して、0.45gの3(黄色オイル、61%)を得た。MS(ESI) m/z: 296 [M+H]⁺
 [0281]

化合物5の生成のための一般的な手順

ジオキサン/H₂O(2:1、1.5mL)中の3(0.4g、1.36mmol、1当量)の溶液に、4(632mg、2.04mmol、1.5当量)、K₂CO₃(844mg、6.12mmol、4.5当量)、およびPdCl₂(dppf)(95mg、0.13mmol、0.1当量)をN₂下で加えた。混合物を、85℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをEAによって洗浄した。有機相をブラインで洗浄してから乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(PE/EA、5:1)で精製して、0.4gの5(黄色オイル、70%)を得た。MS(ESI) m/z: 443 [M+H]⁺.

[0282]

化合物6の生成のための一般的な手順

MeOH(5mL)中の5(0.2g、0.45mmol、1当量)の溶液に、Pd(OH)₂(30mg、15%W/W)をN₂下で加えた。系を脱気し、H₂で3回バックフィルした。室温で一晩撹拌した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して0.16gの

6 (無色オイル、80%)を得た。MS (ESI) m/z : 445 [M+H]⁺.
[0283]

化合物BC18703の生成のための一般的な手順

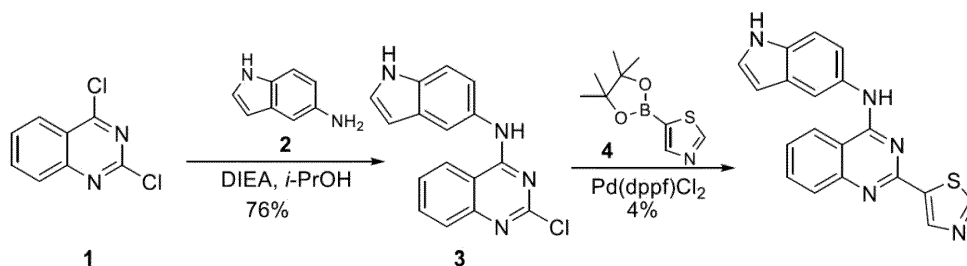
MeOH (2mL) 中の6 (160mg) の溶液に、3MのHCl/EA (4mL)を加えた。室温で2時間攪拌した後、溶液を濃縮して、120mgのBC18703 (灰色固体、88%)を得た。MS (ESI) m/z : 345 [M+H]⁺, 343 [M-H]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 9.13 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07–8.03 (m, 2H), 7.79 (ddd, $J=8.2, 5.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=9.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.36–3.33 (m, 1H), 3.29 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J=21.0, 11.0$ Hz, 2H), 2.11 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.05–1.92 (m, 2H).

[0284]

実施例1c-化合物78 (BC18705)の合成

[化48]



化合物3の生成のための一般的な手順

i-PrOH (3mL) 中の1 (200mg、1.0mmol、1当量)の溶液に、DIEA (284mg、2.0mmol、2当量)および2 (146mg、1.1mmol、1.1当量)を加えた。反応物を85℃で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、残留物をシリカカラムクロマトグラフィー (PE/EA、2:1)によって精製して、150mgの3 (黄色オイル、76%)を得た。MS (ESI) m/z : 295 [M+H]⁺
[0285]

化合物BC18705の生成のための一般的な手順

ジオキサン/H₂O (1:1、3mL) 中の3 (100mg、0.339mmol、1当量)の溶液に、4 (215mg、1.02mmol、3当量)、K₂CO₃ (210mg、1.5mmol、4.5当量)、およびPd(dppf)Cl₂ (25mg、0.034mmol、0.1当量)をN₂下に加えた。混合物を、95℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をPrep-HPLCによって精製して、5mgのBC18705 (灰白色固体、4%)を得た。MS (ESI) m/z : 344 [M+H]⁺, 342 [M-H]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.54 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88–7.69 (m, 2H), 7.62–7.47 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H).

[0286]

実施例1d-化合物383 (BC18829)の合成

10

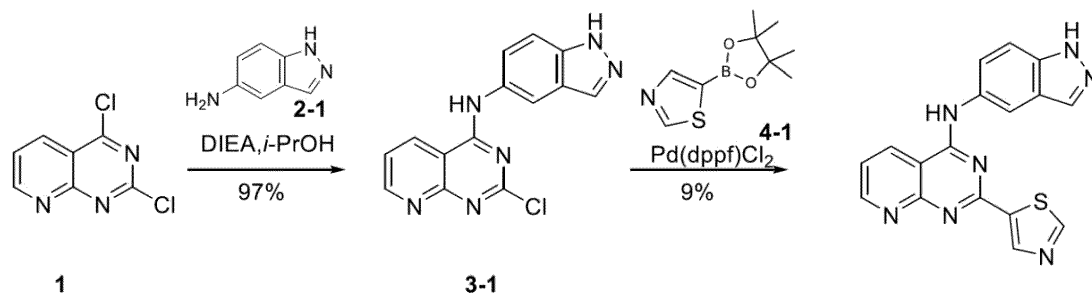
20

30

40

50

【化 4 9】



化合物 3-1 の生成のための一般的な手順

i-PrOH (3 mL) 中の 1 (0.2 g、1.01 mmol、1 当量) の溶液に、2 (148 mg、1.11 mmol、1.1 当量) および DIEA (260 mg、2.02 mmol、2 当量) を加えた。反応物を、85℃で一晩撹拌した。反応物を濾過した。ケーキを乾燥させて、0.29 g の 3-1 (黄色固体、97%) を得た。MS (ESI) m/z : 297 [M+H]⁺.

【0287】

BC18829 の生成のための一般的な手順

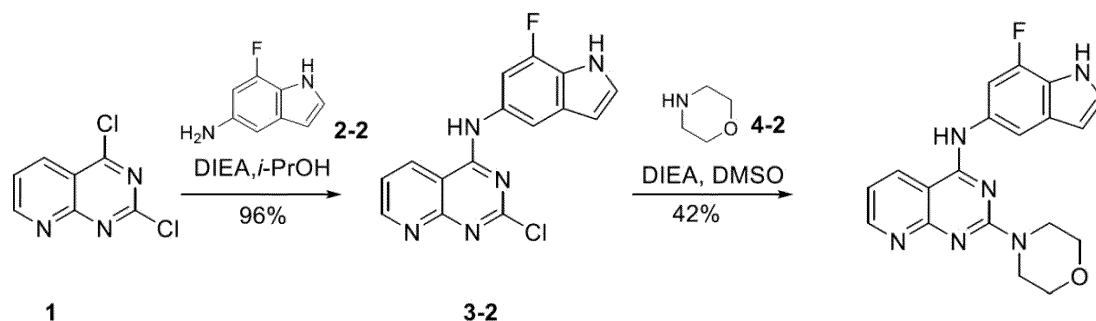
ジオキサン/H₂O (4:1、5 mL) 中の 3-1 (50 mg、0.17 mmol、1 当量) の溶液に、4-1 (40 mg、0.19 mmol、1.1 当量)、K₂CO₃ (47 mg、0.34 mmol、2 当量)、および PdCl₂(dppf) (25 mg、0.03 mmol、0.2 当量) を N₂ 下で加えた。混合物を 95℃で 4 時間撹拌した。混合物を濾過した。濾過ケーキを EA で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮した。残渣を Prep-TLC (DCM/MeOH、10:1) によって精製して、5 mg の BC18829 (褐色固体、9%) を得た。MS (ESI) m/z : 346 [M+H]⁺, 344 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 9.37–9.15 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.1, 5.9 Hz, 1H), 8.37–8.05 (m, 2H), 7.89–7.48 (m, 3H).

【0288】

例 1e-化合物 384 (BC18830) の合成

【化 5 0】



化合物 3-2 の生成のための一般的な手順

i-PrOH (3 mL) 中の 1 (0.2 g、1.01 mmol、1 当量) の溶液に、2 (167 mg、1.11 mmol、1.1 当量) および DIEA (260 mg、2.02 mmol、2 当量) を加えた。反応物を、85℃で一晩撹拌した。反応物を濾過した。ケーキを乾燥させて、0.3 g の 3-2 (黄色固体、96%) を得た。MS (ESI) m/z : 314 [M+H]⁺.

【0289】

BC18830 の生成のための一般的な手順

10

20

30

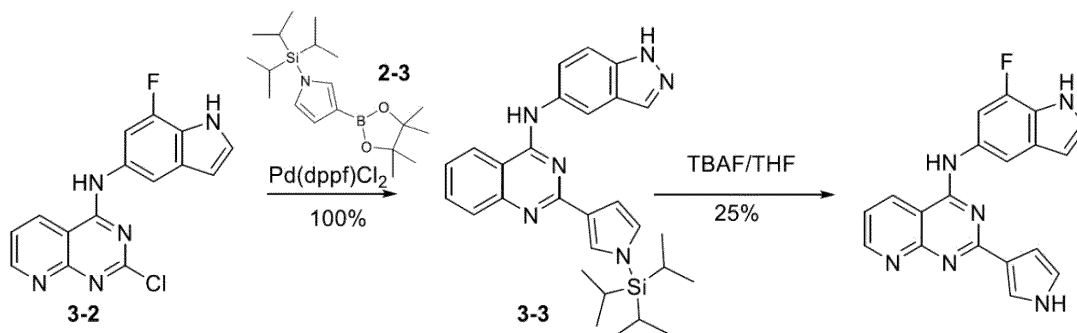
40

50

DMSO (5 mL) 中の 3-2 (0.1 g、0.32 mmol、1 当量) の溶液に、4-2 (34 mg、0.38 mmol、1.2 当量) および DIEA (83 mg、0.64 mmol、2 当量) を加えた。反応物を 95℃ で 2 時間攪拌し、H₂O (5 mL) で停止した。混合物を EA (10 mL × 2) で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。残渣を Prep-TLC によって精製して、49 mg の BC18830 (黄色固体、42%) を得た。MS (ESI) *m/z*: 365 [M+H]⁺, 363 [M-H]⁻.
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.77–8.60 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.47–7.28 (m, 2H), 7.23–7.11 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.73 (brs, 4H), 3.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 7H).

[0290]

実施例 1 f-化合物 385 (BC18831) の合成
 [化 51]



3-3 の生成のための一般的な手順

ジオキサン/H₂O (4:1、5 mL) 中の 3-2 (実施例 1 e で生成) (150 mg、0.48 mmol、1 当量) の溶液に、2-3 (185 mg、0.53 mmol、1.1 当量)、K₂CO₃ (133 mg、0.96 mmol、2 当量)、および Pd(dppf)Cl₂ (37 mg、0.05 mmol、0.1 当量) を N₂ 下で加えた。混合物を、95℃ で 4 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾過ケーキを EA で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮して、245 mg の 3-3 (黄色固体、100%) を得た。MS (ESI) *m/z*: 483 [M+H]⁺

[0291]

化合物 BC18831 の生成のための一般的な手順

THF (2 mL) 中の 3-3 (245 mg 粗生成物、0.51 mmol、1 当量) の溶液に、THF 中の 1M TBAF (1.02 mL、1.02 mmol、2 当量) を加えた。反応溶液を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を Prep-HPLC によって精製して、44 mg の BC18831 (黄色固体、25%) を得た。MS (ESI) *m/z*: 345 [M+H]⁺, 343 [M-H]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.88 (dd, *J* = 15.9, 5.5 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47–7.37 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.57–6.50 (m, 1H).

[0292]

実施例 1 g 化合物 43 (BC18663) の合成

10

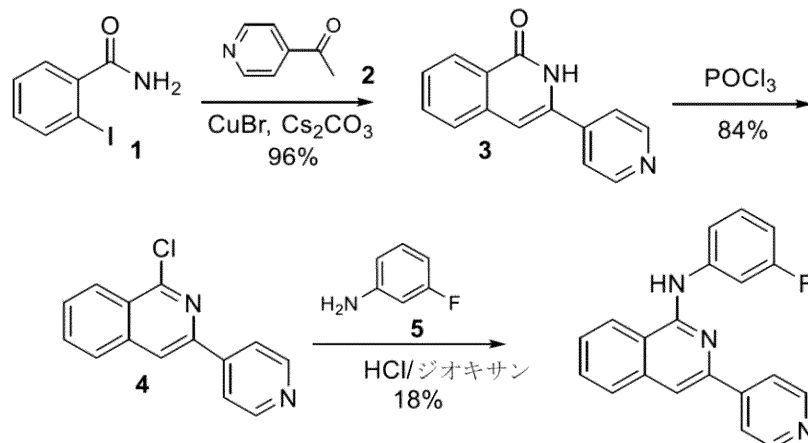
20

30

40

50

【化 5 2】



化合物 3 の生成のための一般的な手順

DMSO (6 mL) 中の 1 (1.5 g、6.1 mmol、1 当量) の溶液に、2 (1.1 g、9.1 mmol、1.5 当量)、炭酸セシウム (4.0 g、12.2 mmol、2.0 当量)、および臭化銅 (I) (86 mg、0.6 mmol、0.1 当量) を加えた。混合物を、80 °C で 4 時間撹拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈した。沈殿した固形物を収集し、乾燥させて、1.3 g の 3 (灰色固体、96%) を得た。MS (ESI) m/z : 223 [M+H]⁺ [0293]

化合物 4 の生成のための一般的な手順

DMSO (0.6 mL) 中の化合物 3 (220 mg、1.0 mmol、1 当量) の溶液に、オキシ塩化リン (465 mL、5.0 mmol、5 当量) を加えた。混合物を、80 °C で 3.5 時間撹拌した。完了後、混合物を氷 (約 1 g) に注いだ。固形物を収集し、乾燥させて、200 mg の 4 (黄色固形、84%) を得た。MS (ESI) m/z : 241 [M+H]⁺ [0294]

化合物 BC18663 の生成のための一般的な手順

4 M HCl/ジオキサン (2 mL) 中の 4 (83 mg、0.35 mmol、1.0 当量) の溶液に、5 (58 mg、0.53 mmol、1.5 当量) を加えた。反応物を、92 °C で 96 時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣を Prep-HPLC によって精製して、19 mg の BC18663 (黄色固体、18%) を得た。MS (ESI) m/z : 316 [M+H]⁺, 314 [M-H]⁻
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 3H), 8.00–7.91 (m, 2H), 7.83–7.72 (m, 2H), 7.68 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 15.3, 8.2 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H).

【0295】

実施例 1 h – 化合物 48 (BC18668) の合成

10

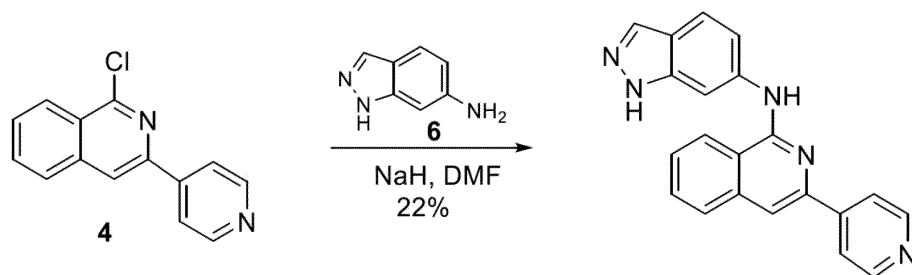
20

30

40

50

【化 5 3】



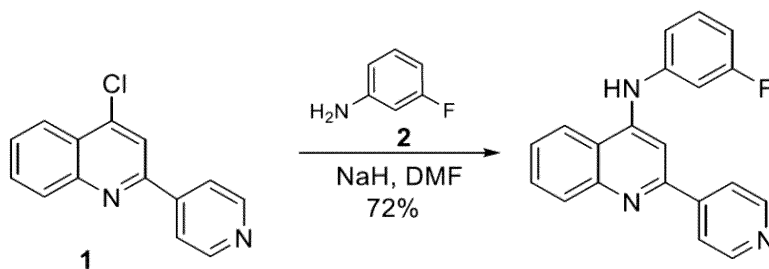
BC18668の生成のための一般的な手順

DMF (2 mL) 中の 6 (57 mg、0.43 mmol、1 当量) の溶液に、60% NaH (52 mg、1.29 mmol、3 当量) を 0°C で加えた。混合物を 10 分間攪拌し、次に 4 (実施例 1 g で生成) (103 mg、0.43 mmol、1 当量) を加えた。混合物を、80°C で 3 時間攪拌した。水 (10 mL) を加えた。沈殿した固体物を収集し、Prep-HPLC によって精製して、31 mg の BC18668 (白色固体、22%) を得た。MS (ESI) m/z : 338 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 8.70–8.63 (m, 2H), 8.23–8.17 (m, 4H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.77–7.69 (m, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.67 (dd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H).

【0296】

例 1 i - 化合物 69 (BC18689) の合成

【化 5 4】



化合物 BC18689 の生成のための一般的な手順

DMF (4 mL) 中の 2 (111 mg、1.0 mmol、1.2 当量) の溶液に、60% NaH (100 mg、2.49 mmol、3 当量) を 0°C で加え、混合物を 15 分間攪拌した後、1 (同じ文献によって生成、0.2 g、0.83 mmol、1 当量) を上記溶液に加えた。混合物を、80°C に 3 時間加熱した。室温まで冷却した後、H₂O (5 mL) をゆっくりと加えた。混合物を EA (10 mL × 2) によって抽出し、有機相を濃縮した。残渣を Prep-TLC で精製して、187 mg の BC18689 (白色固体、72%) を得た。MS (ESI) m/z : 316 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.67 (dd, $J=4.5, 1.6$ Hz, 2H), 8.37 (dd, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.01–7.96 (m, 3H), 7.76 (ddd, $J=8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.47–7.40 (m, 1H), 7.29 (dd, $J=7.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (dt, $J=11.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H).

【0297】

例 1 j - 化合物 126 (BC18763) の合成

10

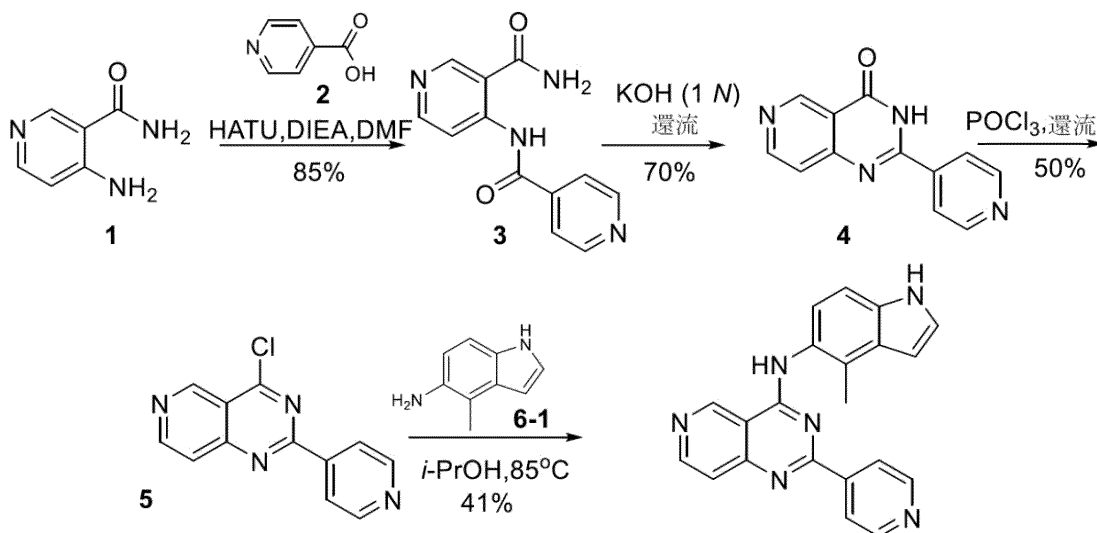
20

30

40

50

【化 5 5】



化合物 3 の生成のための一般的な手順

DMF (80 mL) 中の 1 (7.7 g、56 mmol、1.0 当量) の溶液に、2 (8.2 g、67.2 mmol、1.2 当量)、HATU (27.6 g、73 mmol、1.3 当量)、および DIEA (14.4 g、112 mmol、2.0 当量) を N₂ 下で加えた。反応物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH, 50:1) によって精製して、11.5 g の 3 (黄色固体, 85%) を得た。MS (ESI) m/z: 243 [M+H]⁺

【0298】

化合物 4 の生成のための一般的な手順

KOH (1N、20 mL) 中の 3 (2 g、8.26 mmol、1.0 当量) の溶液を、100°C に加熱し、3 時間撹拌した。TLC は 3 が残存しないことを示した。混合物を、HCl 水溶液 (4 M) で pH 7 に調整した。混合物を濾過した。沈殿した固形物を収集し、乾燥させて、1.4 g の 4 (白色固形、70%) を得た。MS (ESI) m/z: 225 [M+H]⁺

【0299】

化合物 5 の生成のための一般的な手順

POCl₃ (10 mL) 中の 4 (1.4 g、6.3 mmol、1.0 当量) の溶液を、100°C で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を飽和 Na₂CO₃ で pH 9~10 に調整した。混合物を CHCl₃ (15 mL × 3) で抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮して、750 mg の 5 (黄色固体、50%) を得た。MS (ESI) m/z: 243 [M+H]⁺

【0300】

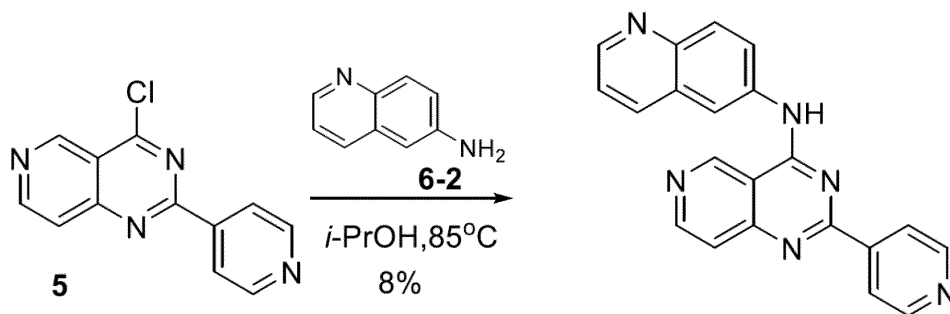
BC18763 の生成のための一般的な手順

i-PrOH (3 mL) 中の 5 (50 mg、0.21 mmol、1 当量) の溶液に、6-1 (33 mg、0.23 mmol、1.1 当量) を加えた。反応物を、85°C で一晩撹拌した。反応混合物を濾過した。ケーキを i-PrOH によって洗浄し、乾燥させて 30.1 mg の BC18763 (褐色固体、41%) を得た。MS (ESI) m/z: 353 [M+H]⁺, 351 [M-H]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.26 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.80 (d, J=37.3 Hz, 3H), 8.18 (s, 2H), 7.84 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.51–7.25 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)

【0301】

実施例 1 k - 化合物 127 (BC18764) の合成
【化 56】



10

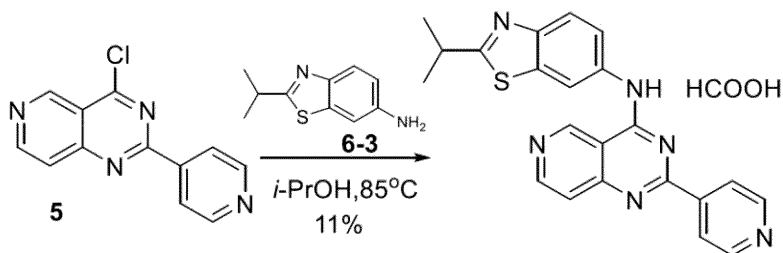
BC18764の生成のための一般的な手順

$i\text{-PrOH}$ (3 mL) 中の 5 (実施例 1 j で生成) (100 mg、0.21 mmol、1 当量) の溶液に、6-2 (33 mg、0.23 mmol、1.1 当量) を加えた。反応物を、 85°C で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を Prep-HPLC で精製して、10.6 mg の BC18764 (褐色固体、8%) を得た。MS (ESI) m/z : 351 $[M+H]^+$, 349 $[M-H]^-$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.85 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 8.76 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 8.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=5.4, 3.7$ Hz, 3H), 8.11 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.1, 4.2$ Hz, 1H)。

20

【0302】

実施例 1 l - 化合物 120 (BC18757) の合成
【化 57】



30

BC18757の生成のための一般的な手順

$i\text{-PrOH}$ (3 mL) 中の 5 (実施例 1 j で生成) (100 mg、0.41 mmol、1 当量) の溶液に、6-3 (86 mg、0.45 mmol、1.1 当量) を加えた。反応物を、 85°C で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を Prep-HPLC で精製して、20 mg の BC18757 (黄色固体、11%) を得た。MS (ESI) m/z : 399 $[M+H]^+$, 397 $[M-H]^-$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.80 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 1.40 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

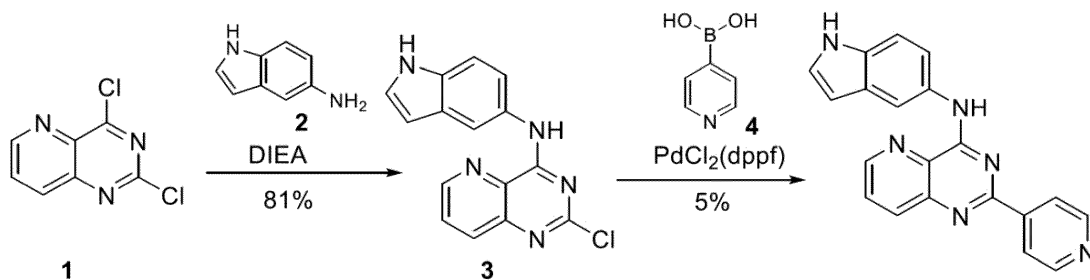
40

【0303】

実施例 1 m - 化合物 83 (BC18711) の合成

50

【化58】



化合物3の生成のための一般的な手順

i-PrOH (15 mL) 中の1 (1.0 g、5.0 mmol、1当量) の溶液に、2 (726 mg、5.5 mmol、1.1当量) およびDIEA (1.29 g、10.0 mmol、2当量) を加えた。反応物を、85℃で4時間攪拌した。混合物を濾過した。ケーキをi-PrOHによって洗浄し、乾燥させて、1.2 gの3 (黄色固体、81%) を得た。MS (ESI) m/z : 296 [M+H]⁺ + [0304]

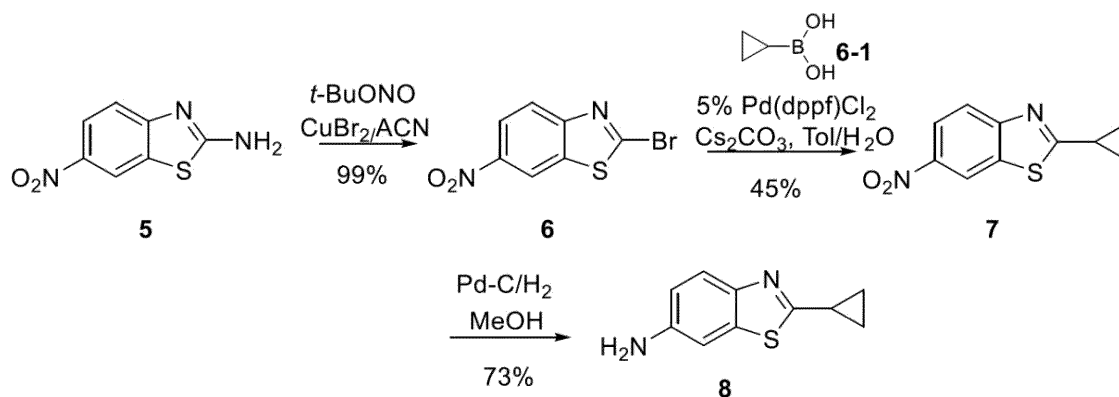
BC18711の生成のための一般的な手順

ジオキサン/H₂O (4:1、10 mL) 中の3 (700 mg、2.36 mmol、1当量) の溶液に、4 (348 mg、2.83 mmol、1.2当量)、K₂CO₃ (651 mg、4.72 mmol、2当量)、およびPdCl₂(dppf) (176 mg、0.24 mmol、0.1当量) をN₂下で加えた。混合物を、119℃で一晩攪拌した。混合物を濾過した。濾過ケーキをEAで洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮した。残渣をPrep-HPLCにより精製して、34 mgのBC18711 (灰色固体、5%) を得た。MS (ESI) m/z : 339 [M+H]⁺, 337 [M-H]⁻。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 10.09 (dd, J=4.2, 1.4 Hz, 1H), 9.92 (d, J=5.4 Hz, 2H), 9.44 (ddd, J=11.0, 6.8, 1.8 Hz, 4H), 9.09 (dd, J=8.5, 4.2 Hz, 1H), 8.89 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.56 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H)。

【0305】

実施例1n-中間体8の合成 (化合物BC18847の生成に有用)

【化59】



化合物6の生成のための一般的な手順

化合物5 (44 g、225 mmol、1当量)、亜硝酸tert-ブチル (45 mL、375 mmol、1.67当量)、およびCuBr₂ (60 g、270 mmol、1.2当量) を、アセトニトリル (500 mL、10 V) 中に懸濁させ、室温で1~2時

間攪拌した。反応の進行は、TLC (PE:EA 5:1) によってモニタリングした。得られた反応混合物を、1N HCl水溶液 (3 L) で停止させ、CH₂Cl₂ (3×2 L) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、化合物6 (66.4 g、99%) を黄色の粉末として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z: 259 [M+H]⁺.

【0306】

化合物7の生成のための一般的な手順

トルエン/H₂O (V/V=2:1、2 L) 中の6 (50.0 g、194 mmol、1.0当量) の溶液に、6-1 (50 g、581 mmol、3.0当量)、Cs₂CO₃ (126 g、389 mmol、2.0当量)、およびPd(dppf)Cl₂ (14.2 g、19.4 mmol、0.1当量) を加えた。混合物を3回脱気し、Arでバックフィルしてから、100℃で一晩攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、酢酸エチル (mL) で洗浄した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濃縮し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (PE/EA、10:1) で精製して、19.1 gの7 (灰白色固体、45%) を得た。

【0307】

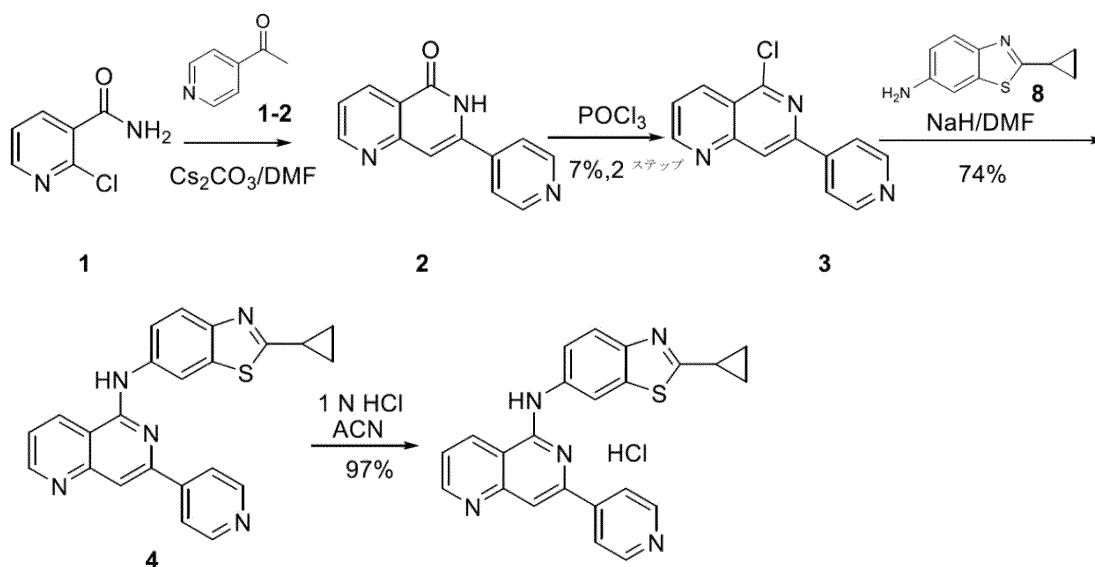
化合物8の生成のための一般的な手順

MeOH (200 mL) 中の化合物7 (20.0 g、90.9 mmol、1.0当量) の溶液に、10% Pd-C (6 g、20% W/W) を加え、H₂下、室温で3~4時間攪拌した。TLCは7が残存していないことを示し、Pd-Cの別のバッチ (6 g、20% W/W) を加え、反応物を室温で4~6時間攪拌し続けた。TLCは7が残存していないことを示したが、TLCには2つのスポットがあった。Pd-Cの別のバッチ (6 g、20% W/W) を加え、反応物を室温で3~5時間攪拌し続けた。反応の進行は、HPLCによってモニタリングした。TLCが1つのスポットのみを示した後、混合物をセライトに通して濾過し、メタノール (50 mL) で洗浄し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをEAによって再結晶させて、12.1 gの8 (灰色固体、73%) を得た。MS (ESI) m/z: 191 [M+H]⁺

【0308】

実施例10-化合物241 (BC18847) の合成

【化60】



化合物2の生成のための一般的な手順

化合物1 (150.0 g、960 mmol、1.0当量)、1-(ピリジン-4-イル)エタノン (174.0 g、1.44 mol、1.5当量)、炭酸セシウム (630 g、1.93 mol、2.0当量)、および臭化銅 (I) (13.8 g、9.6 mmol、

【 0 3 0 9 】

オキシ塩化リン（500 mL）中の化合物 2（175.2 g）の溶液を、110℃で一晩攪拌し、反応の進行を LCMS によって確認した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下で留去した。EA（400 mL）および水（200 mL）を系に加えた。混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 7 に調整した。水相を EA（500 mL × 3）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（EA：PE = 10：1 ~ 1：1）で精製して、14.5 g の 3（黄色固体、7%、2 ステップ）を得た。MS（ESI）m/z：242 [M+H]⁺

【 0 3 1 0 】

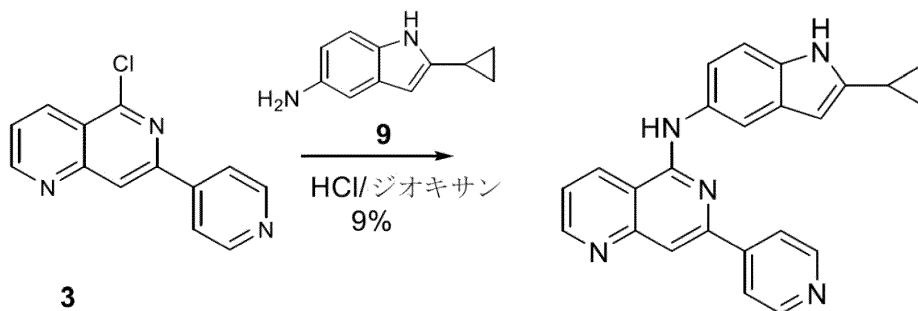
DMF (65 mL) 中の NaH (2.4 g、100 mmol、3 当量) の懸濁液に、0℃でアミン 8 (5.3 g、33.7 mmol、1.01 当量) を加えた。混合物を、室温で 30 分間攪拌した。上記混合物に化合物 3 (8.0 g、33.2 mmol、1 当量) を加えた。混合物を、80℃で 16 時間攪拌した。完了後、混合物を室温まで冷却し、水 (350 mL) をゆっくりと加えた。収集した固形物を EA で粉碎し、乾燥させて、9.7 g の 4 (黄色固形、74%) を得た。MS (ESI) m/z : 396 [M+H]⁺, 394 [M-H]⁻

【 0 3 1 1 】

ACN (60 mL) 中の化合物 4 (30 g、75.9 mmol、1 当量) の溶液に、1 N HCl (114 mL、113.9 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0.5 時間攪拌した。次に、混合物を凍結乾燥して、32 g の BC18847 (赤色固体、97%) を得た。MS (ESI) m/z : 396 [M+H]⁺, 394 [M-H]⁻
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02–8.91 (m, 2H), 8.71 (d, J=6.4 Hz, 2H), 8.37 (d, J=6.5 Hz, 2H), 8.18 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73–7.62 (m, 3H), 2.47 (s, 1H), 1.30–1.15 (m, 2H), 1.09–0.94 (m, 2H).

【 0 3 1 2 】

【化 6 1】



NMP (1.5 mL) 中の 3 (実施例 10 で生成) (0.12 g、0.50 mmol、1 当量) および 9 (0.17 g、1.0 mmol、2 当量) の溶液に、4 M HCl

ル／ジオキサン（0.13 mL、0.50 mmol、1当量）を加え、混合物を100℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をPrep-HPLCによって直接精製して、17 mgのBC18850（黄色固体、9%）を得た。MS（ESI） m/z ：378 [M+H]⁺。

¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 10.80（s, 1H）, 9.39（s, 1H）, 9.04–8.90（m, 2H）, 8.62（dd, J =4.6, 1.5 Hz, 2H）, 8.05（dd, J =4.6, 1.6 Hz, 2H）, 7.87–7.78（m, 2H）, 7.59（dd, J =8.4, 4.3 Hz, 1H）, 7.40（dd, J =8.6, 2.0 Hz, 1H）, 7.25（d, J =8.6 Hz, 1H）, 6.09（d, J =1.8 Hz, 1H）, 1.99（td, J =8.4, 4.1 Hz, 1H）, 0.98–0.89（m, 2H）, 0.82–0.74（m, 2H）。

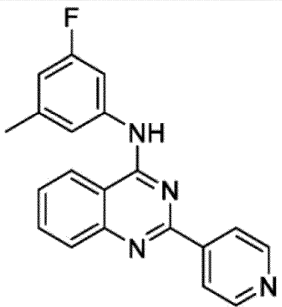
【0313】

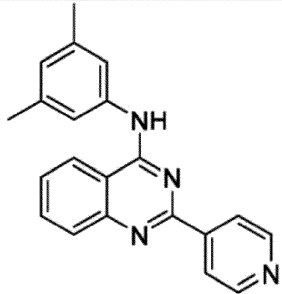
実施例1－化合物の構造

表1の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、一般的なスキームに示されているように生成した。

【表8－1】

表1

No	BCコード	構造
1	BC18607	

No	BCコード	構造
2	BC18608	

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

No	BCコード	構造
3	BC18612	
4	BC18614	
5	BC18615	
6	BC18616	
7	BC18617	

No	BCコード	構造
8	BC18618	
9	BC18619	
10	BC18625	
11	BC18626	
12	BC18627	
13	BC18628	

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

N o	B C コード	構造
14	BC18629	
15	BC18630	
16	BC18630 HCl 塩	
17	BC18631	
18	BC18633	
19	BC18634	
20	BC18635	

N o	B C コード	構造
21	BC18636	
22	BC18637	
23	BC18639	
24	BC18640	
25	BC18641	
26	BC18642	

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

No	BCコード	構造
27	BC18643	
28	BC18644	
29	BC18645	
30	BC18646	
31	BC18647	
32	BC18648	

No	BCコード	構造
33	BC18649	
34	BC18652	
35	BC18653	
36	BC18654	
37	BC18655	
38	BC18656	
39	BC18657	

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

No	BCコード	構造
40	BC18658	
41	BC18659	
42	BC18660	
43	BC18663	
44	BC18664	
45	BC18665	

No	BCコード	構造
46	BC18666	
47	BC18667	
48	BC18668	
49	BC18669	
50	BC18670	
51	BC18671	

10

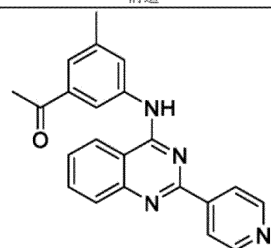
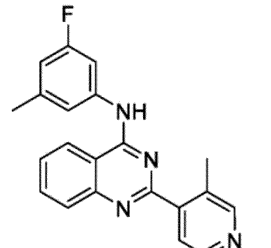
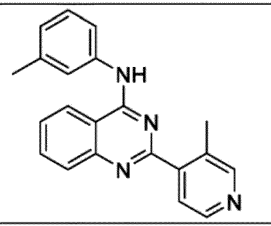
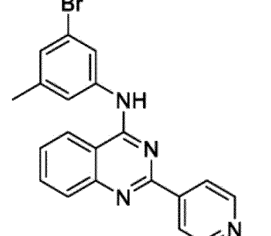
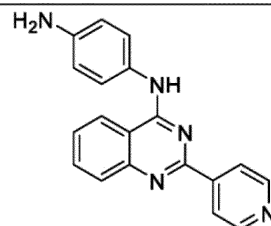
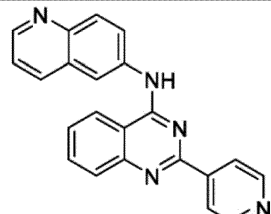
20

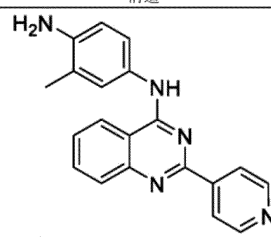
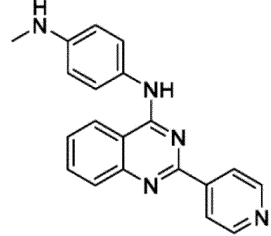
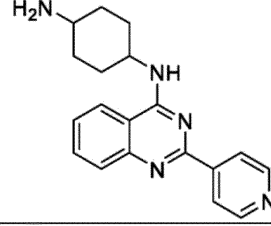
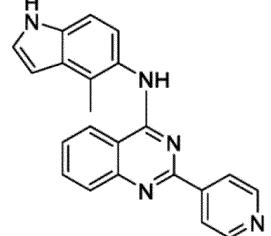
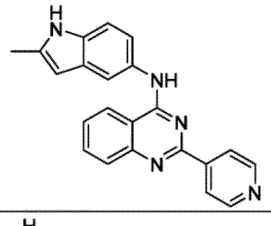
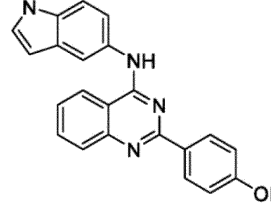
30

40

50

【表 8 - 6】

No	BCコード	構造
52	BC18672	
53	BC18673	
54	BC18674	
55	BC18675	
56	BC18676	
57	BC18677	

No	BCコード	構造
58	BC18678	
59	BC18679	
60	BC18680	
61	BC18681	
62	BC18682	
63	BC18683	

10

20

30

40

50

【表 8 - 7】

N o	B Cコード	構造
64	BC18684	
65	BC18685	
66	BC18686	
67	BC18687	
68	BC18688	
69	BC18689	

N o	B Cコード	構造
70	BC18690	
71	BC18693	
72	BC18695	
73	BC18697	
74	BC18698	
75	BC18702	

10

20

30

40

50

【表 8 - 8】

No	BCコード	構造
76	BC18703	
77	BC18704	
78	BC18705	
79	BC18706	
80	BC18707	
81	BC18708	

No	BCコード	構造
82	BC18709	
83	BC18711	
84	BC18713	
85	BC18714	
86	BC18717	
87	BC18718	

10

20

30

40

50

【表 8 - 9】

№	BCコード	構造
88	BC18720	
89	BC18722	
90	BC18724	
91	BC18725	
92	BC18726	
93	BC18727	
94	BC18728	

№	BCコード	構造
95	BC18729	
96	BC18730	
97	BC18731	
98	BC18732	
99	BC18733	
100	BC18734	
101	BC18735	

10

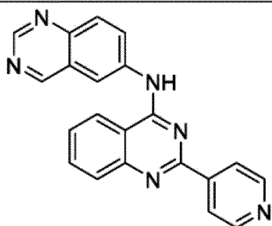
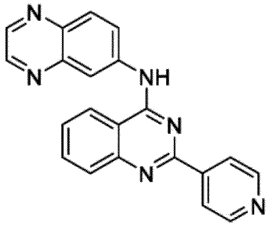
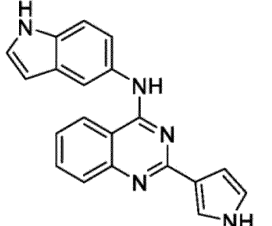
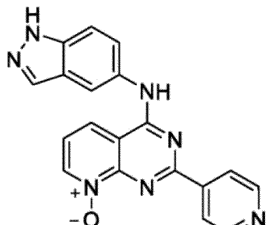
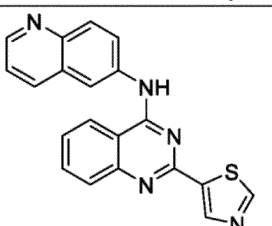
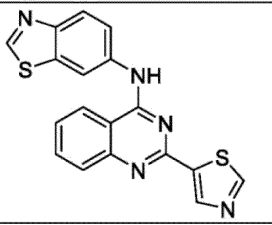
20

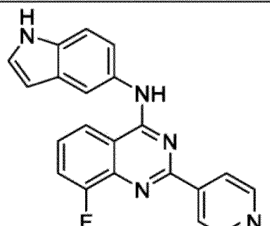
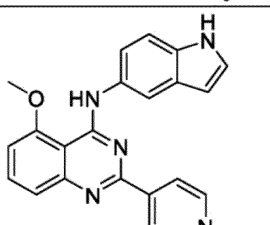
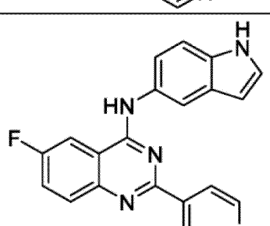
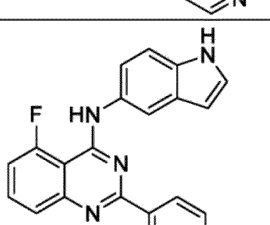
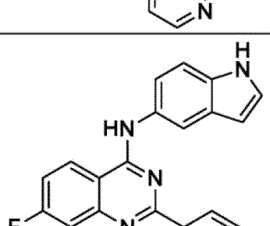
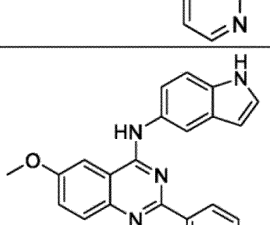
30

40

50

【表 8 - 1 0】

No	BCコード	構造
102	BC18736	
103	BC18737	
104	BC18738	
105	BC18739	
106	BC18740	
107	BC18742	

No	BCコード	構造
108	BC18743	
109	BC18744	
110	BC18745	
111	BC18746	
112	BC18747	
113	BC18748	

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 1】

No	BCコード	構造
114	BC18749	
115	BC18750	
116	BC18752	
117	BC18754	
118	BC18755	
119	BC18756	

No	BCコード	構造
120	BC18757	
121	BC18758	
122	BC18759	
123	BC18760	
124	BC18761	
125	BC18762	
126	BC18763	

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 2】

No	BCコード	構造
127	BC18764	
128	BC18765	
129	BC18766	
130	BC18767	
131	BC18768	
132	BC18769	
133	BC18770	

No	BCコード	構造
134	BC18771	
135	BC18772	
136	BC18773	
137	BC18774	
138	BC18775	
139	BC18776	

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 3】

N o	BCコード	構造
140	BC18778	
141	BC18779	
142	BC18780	
143	BC18782	
144	BC18783	
145	BC18784	
146	BC18785	

N o	BCコード	構造
147	BC18786	
148	BC18787	
149	BC18788	
150	BC18789	
151	BC18790	
152	BC18791	
153	BC18792	

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 4】

No	BCコード	構造
154	BC18793	
155	BC18794	
156	BC18816	

No	BCコード	構造
157	BC18813	
158	BC18815	

【 0 3 1 4】

注：化合物 3 5 は、単離し、T F A 塩として試験した。化合物 4 2、5 1、5 9、6 3、6 4、および 6 5 は、各々単離し、H C l 塩として試験した。化合物 8 2、8 3、8 9、1 0 6、1 0 7、1 0 8、1 1 3、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 9、1 2 0、および 1 2 1 は、各々単離し、ギ酸塩として試験した。

【 0 3 1 5】

表 1 a に示される以下の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、当業者に容易に明らかとなる化学的経路を使用して生成され得る。

【表 9 - 1】

表 1 a

No	BCコード	構造	No	BCコード	構造
352	BC18795		353	BC18796	

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
354	BC18797		361	BC18804	
355	BC18798		362	BC18805	
356	BC18799		363	BC18806	
357	BC18800		364	BC18807	
358	BC18801		365	BC18808	
359	BC18802		366	BC18809	
360	BC18803		367	BC18810	

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
368	BC18811		375	BC18821	
369	BC18812		376	BC18822	
370	BC18814		377	BC18823	
371	BC18817		378	BC18824	
372	BC18818		379	BC18825	
373	BC18819		380	BC18826	
374	BC18820		381	BC18827	

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

No.	BCコード	構造
382	BC18828	
383	BC18829	
384	BC18830	
385	BC18831	
386	BC18832	
387	BC18833	
388	BC18834	

No.	BCコード	構造
389	BC18835	
390	BC18836	
391	BC18837	
392	BC18838	
393	BC18839	
394	BC18840	
395	BC18841	

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

No.	BCコード	構造
396	BC18845	

10

【0316】

注：化合物 353、364、および 376 は、HCOOH 塩として単離し、試験した。

【0317】

表 2 に示される以下の化合物（遊離塩基）は、商業的供給元（ChemD IV, Inc. および Molport, Inc.）から入手した。

【表 10 - 1】

表 2

No	BCコード	構造
159	BC1820	
160	BC18200	
161	BC18201	
162	BC18202	

No	BCコード	構造
163	BC18203	
164	BC18204	
165	BC18205	

20

30

40

50

【表 10 - 2】

No	BCコード	構造
166	BC18206	
167	BC18207	
168	BC18208	
169	BC18209	
170	BC18210	

No	BCコード	構造
171	BC18211	
172	BC18212	
173	BC18213	
174	BC18214	
175	BC18215	

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

N o	B Cコード	構造
176	BC18216	
177	BC18217	
178	BC1834	
179	BC18601	
180	BC18602	

N o	B Cコード	構造
181	BC18603	
182	BC18604	
183	BC18605	
184	BC18606	
185	BC18609	
186	BC18610	

10

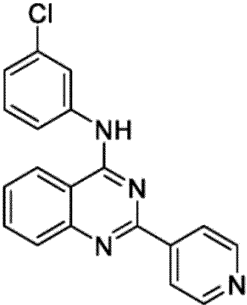
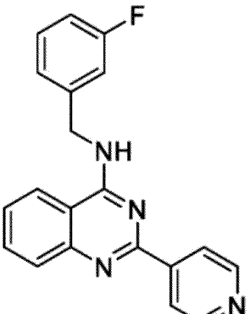
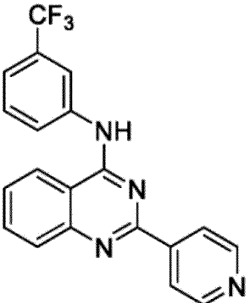
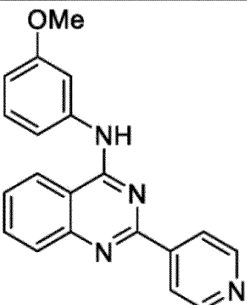
20

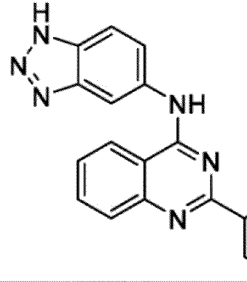
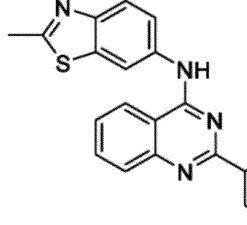
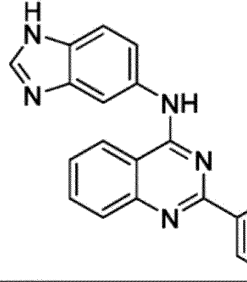
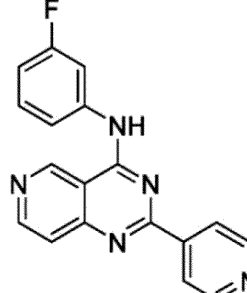
30

40

50

【表 10-4】

No	BCコード	構造
187	BC18611	
188	BC18613	
189	BC18623	
190	BC18624	

No	BCコード	構造
191	BC18632	
192	BC18651	
193	BC18661	
194	BC18715	

【0318】

表3に示される以下の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、当業者に容易に明らかとなる化学的経路を使用して生成され得る。

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 3

№	BCコード	構造
195	BC1816	
196	BC1835	
197	BC1836	
198	BC1837	
199	BC1838	

№	BCコード	構造
200	BC1839	
201	BC1840	
202	BC1841	
203		
204		

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

No	BCコード	構造
205		
206		
207		
208		
209		

No	BCコード	構造
210		
211		
212		
213		

【0 3 1 9】

注：化合物 1 9 7 および 1 9 9 は、H C l 塩として単離し、試験した。

【0 3 2 0】

表 4 に示される以下の化合物は、C h e m D I V , I n c から購入した。

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 4

No.	BCコード	構造
214	BC1770	
215	BC1771	
216	BC1772	
217	BC1773	
218	BC1774	
219	BC1775	
220	BC1776	
221	BC1777	
222	BC1753	

No.	BCコード	構造
223	BC1780	
224	BC1781	
225	BC1782	
226	BC1783	
227	BC1784	
228	BC1785	

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

No.	BCコード	構造
229	BC1786	
230	BC1787	
231	BC1811	
232	BC1812	

No.	BCコード	構造
233	BC1813	
234	BC1814	
235	BC1815	
236	BC1817	
237	BC1818	
238	BC1819	

【0 3 2 1】

表 5 に示される以下の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、当業者に容易に明らかとなる化学的経路を使用して生成され得る。

10

20

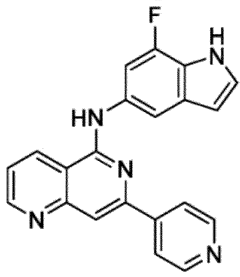
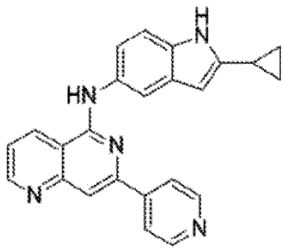
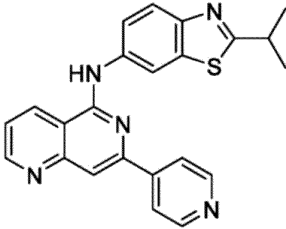
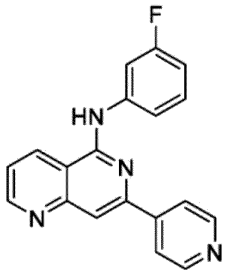
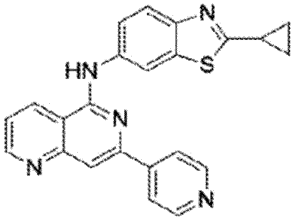
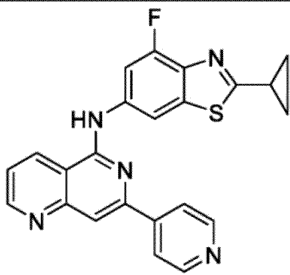
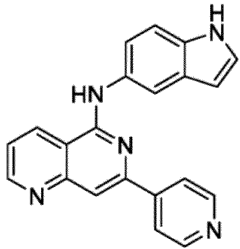
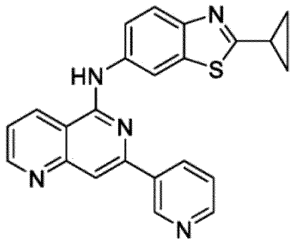
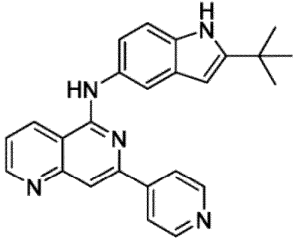
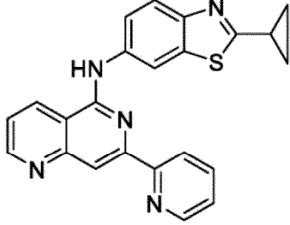
30

40

50

【表 13-1】

表 5

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
239	BC18842		244	BC18850	
240	BC18846		245	BC18851	
241	BC18847		246	BC18852	
242	BC18848		247	BC18853	
243	BC18849		248	BC18854	

10

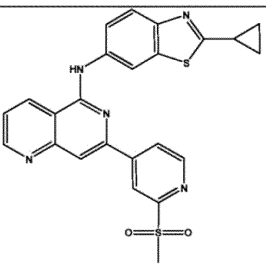
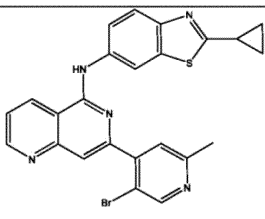
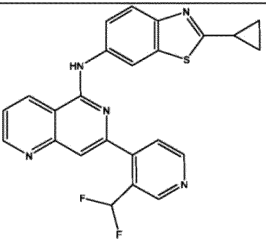
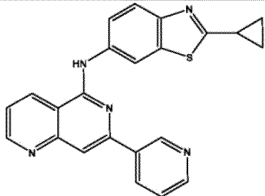
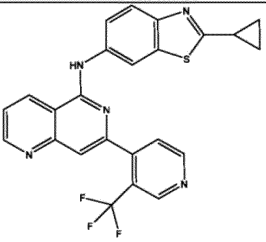
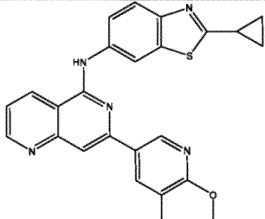
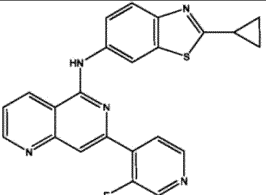
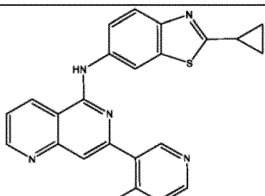
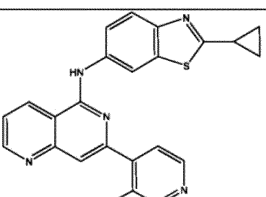
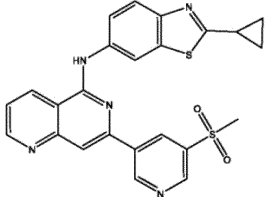
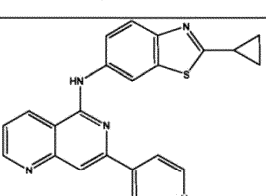
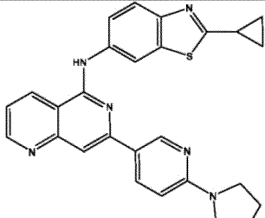
20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
249	BC191100		255	BC191106	
250	BC191101		256	BC191107	
251	BC191102		257	BC191108	
252	BC191103		258	BC191109	
253	BC191104		259	BC191110	
254	BC191105		260	BC191111	

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

No.	BCコード	構造
261	BC191112	
262	BC191113	
263	BC191114	
264	BC191115	
265	BC191116	

No.	BCコード	構造
266	BC191117	
267	BC191118	
268	BC191119	
269	BC191120	
270	BC191121	

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
271	BC191122		276	BC191127	
272	BC191123		277	BC191128	
273	BC191124		278	BC191129	
274	BC191125		279	BC191130	
275	BC191126		280	BC191131	
			281	BC191132	

10

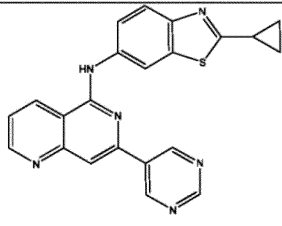
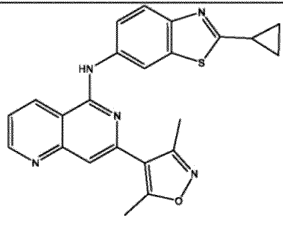
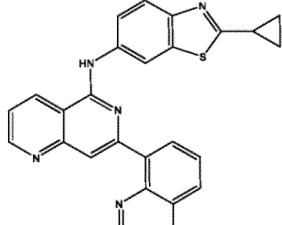
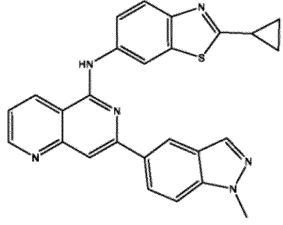
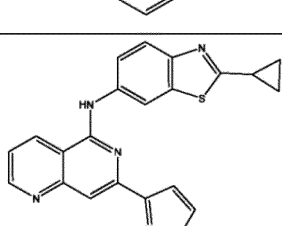
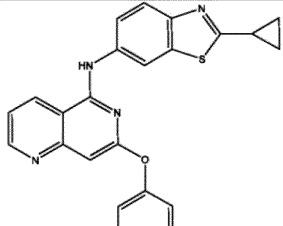
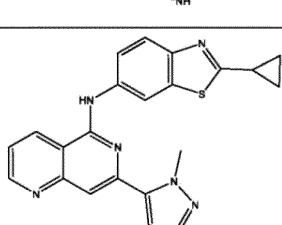
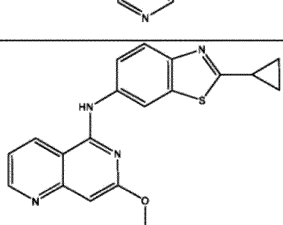
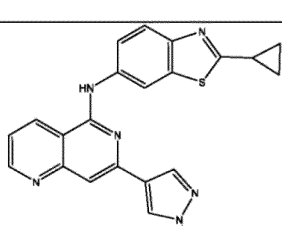
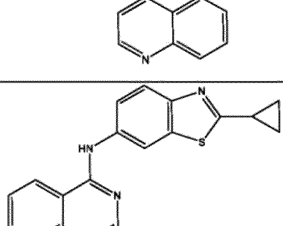
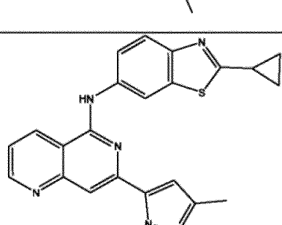
20

30

40

50

【表 1 3 - 5】

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
282	BC191133		288	BC191139	
283	BC191134		289	BC191140	
284	BC191135		290	BC191141	
285	BC191136		291	BC191142	
286	BC191137		292	BC191143	
287	BC191138				

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 6】

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
293	BC191144		298	BC191149	
294	BC191145		299	BC191150	
295	BC191146		300	BC191151	
296	BC191147		301	BC191152	
297	BC191148		302	BC191153	

10

20

30

40

50

【表 13 - 7】

No.	BCコード	構造
303	BC191154	
304	BC191155	
305	BC191156	
306	BC191157	
307	BC191158	

No.	BCコード	構造
308	BC191159	
309	BC191160	
310	BC191161	
311	BC191162	
312	BC191163	

10

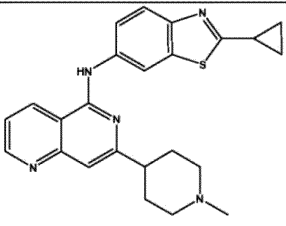
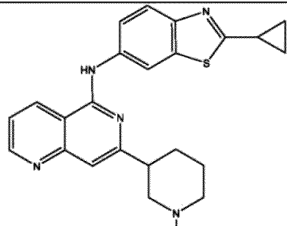
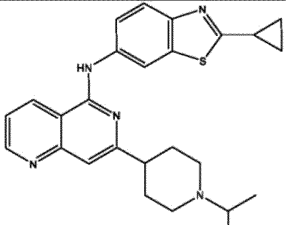
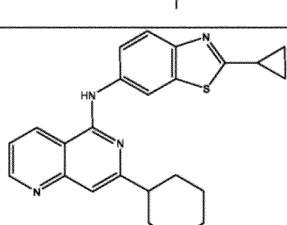
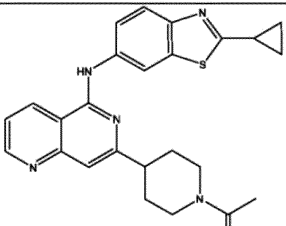
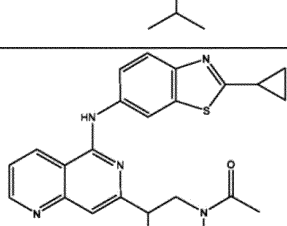
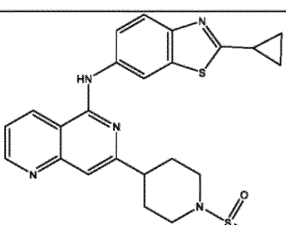
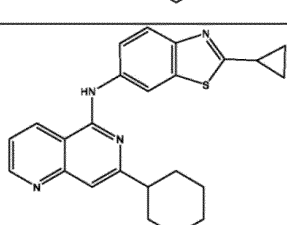
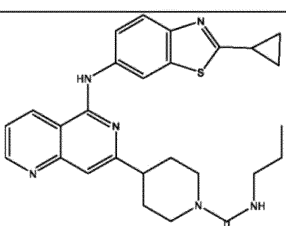
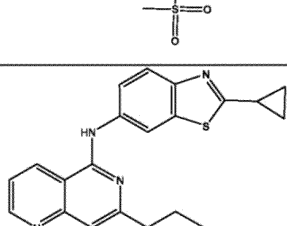
20

30

40

50

【表 1 3 - 8】

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
313	BC191164		318	BC191169	
314	BC191165		319	BC191170	
315	BC191166		320	BC191171	
316	BC191167		321	BC191172	
317	BC191168		322	BC191173	

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 9】

No.	BCコード	構造	No.	BCコード	構造
323	BC191174		329	BC191180	
324	BC191175		330	BC191181	
325	BC191176		331	BC191182	
326	BC191177		332	BC191183	
327	BC191178		333	BC191184	
328	BC191179		334	BC191185	

10

20

30

40

50

【表 13-10】

No	BCコード	構造	No	BCコード	構造
335	BC191186		341	BC191192	
336	BC191187		342	BC191193	
337	BC191188		343	BC191194	
338	BC191189		344	BC191195	
339	BC191190		345	BC191196	
340	BC191191		346	BC191197	

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1 1】

No	BC コー	構造	No	BC コー	構造
347	BC191198		350	BC191201	
348	BC191199		351	BC191202	
349	BC191200				

10

20

【 0 3 2 2 】

注：化合物 2 3 9、2 4 0、2 4 2、および 2 4 3 は、H C O O H 塩として単離し、試験した。化合物 2 4 6、2 4 7、および 2 4 8 は、H C l 塩として単離し、試験した。

【 0 3 2 3 】

表 5 a に示される以下の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、当業者に容易に明らかとなる化学的経路を使用して生成され得る。

【表 1 4 - 1】

表 5 a

No	BC コード	構造
400	BC18858	
401	BC18859	

40

50

【表 1 4 - 2】

402	BC18860	
	BC191500	
	BC191501	
	BC191502	
	BC191503	
	BC191504	

	BC191505	
	BC191507	
	BC191508	
	BC191509	
	BC191510	

10

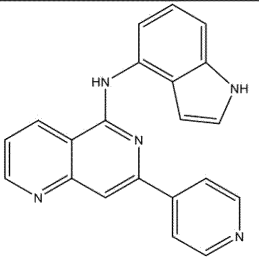
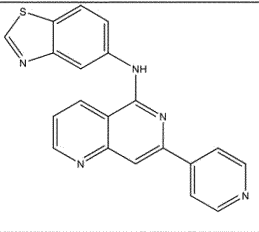
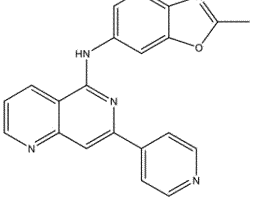
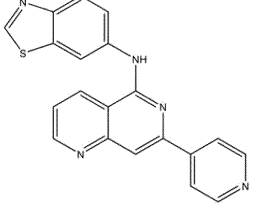
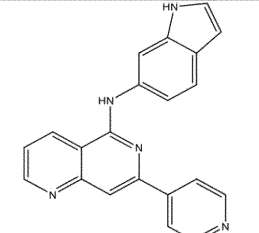
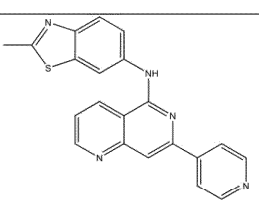
20

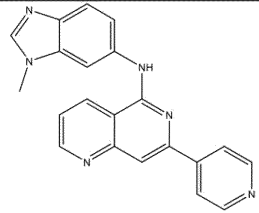
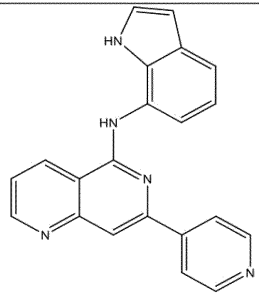
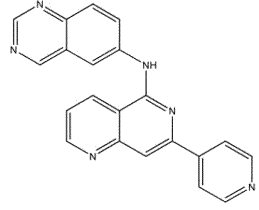
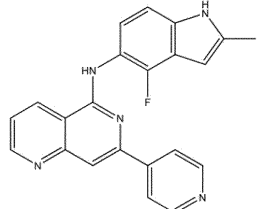
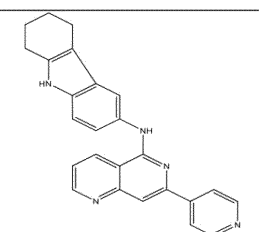
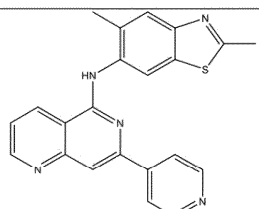
30

40

50

【表 1 4 - 3】

	BC191511	
	BC191512	
	BC191513	
	BC191514	
	BC191515	
	BC191516	

	BC191517	
	BC191518	
	BC191519	
	BC191520	
	BC191521	
	BC191522	

10

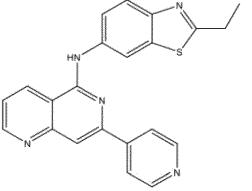
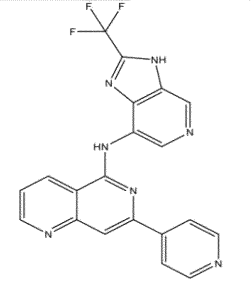
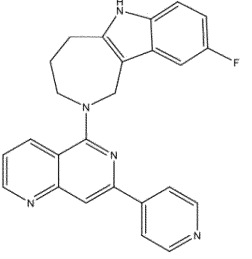
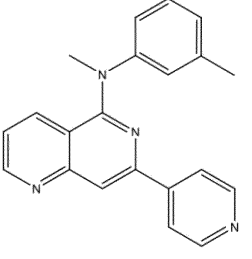
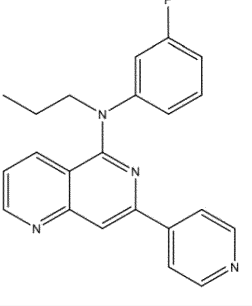
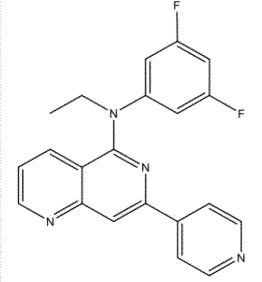
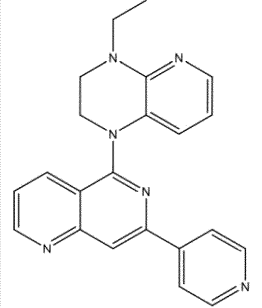
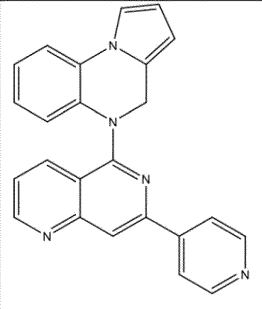
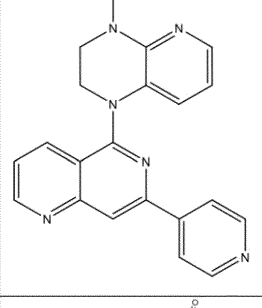
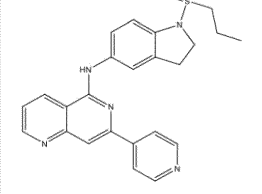
20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

	BC191524	
	BC191525	
	BC191526	
	BC191527	
	BC191528	
	BC191529	
	BC191530	
	BC191531	
	BC191532	
	BC191533	

10

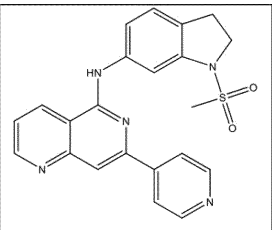
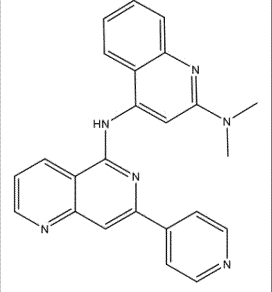
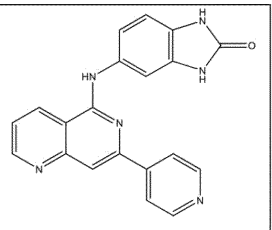
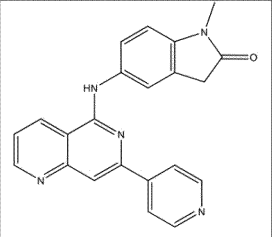
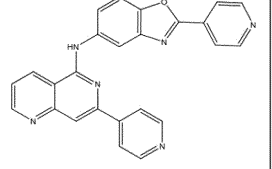
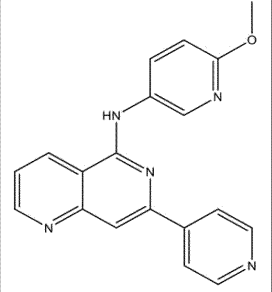
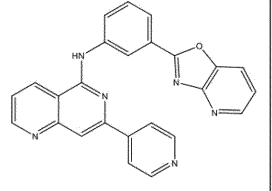
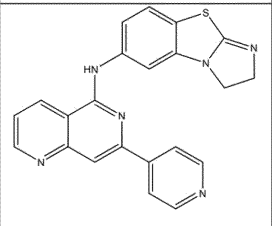
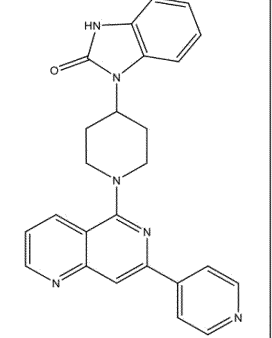
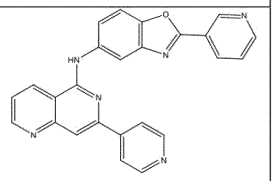
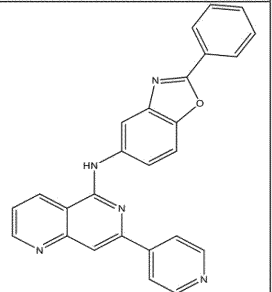
20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

	BC191534				
	BC191535			BC191539	
	BC191536			BC191540	
	BC191537			BC191541	
	BC191538			BC191542	
				BC191543	
				BC191544	

10

20

30

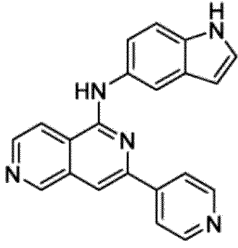
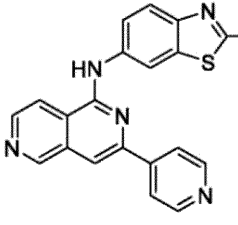
40

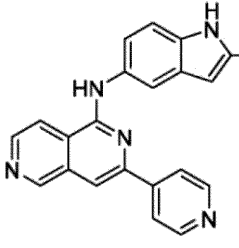
【 0 3 2 4】

表 6 に示される以下の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、当業者に容易に明らかとなる化学的経路を使用して生成され得る。

【表 1 5】

表 6

No. .	BCコード	構造
39 7	BC1885 5	
39 8	BC1885 6	

No. .	BCコード	構造
39 9	BC1885 7	

【0 3 2 5】

注：化合物 3 9 7、3 9 8、および 3 9 9 は、H C l 塩として単離し、試験した。

【0 3 2 6】

実施例 2 - アッセイ結果

アッセイプロトコル

1 0 % F B S 添加した 2 5 μ L の H I T E 培地で T F E B - E G F P を安定して発現する約 2 5 0 0 個の初代および不死化ヒト気管支上皮細胞 (B E A S - 2 B) を、3 8 4 ウェルプレート (ガラス底を有する黒色) に分注し、8 時間インキュベートした。化合物の連続希釈液 (2 % F B S を添加した D M E M 低グルコース培地、2 5 μ L 容量) を、ロボットリキッドハンドラーを使用して調製した。次に、化合物溶液を、細胞プレートに加えて 1 8 時間インキュベートした。次に、細胞を 4 % P F A で固定し、続いて D A P I 染色した。T F E B の局在化を、C y t a t i o n 5 ハイコンテンツイメージャーを使用した D A P I シグナルとともに G F P チャンネルで画像化した。画像は、B i o t e k G e n 5 ソフトウェアで処理した。具体的には、D A P I シグナルを一次マスクとして使用して、核 T F E B - G F P シグナルを定量化した。サイトゾル T F E B - G F P シグナルは、一次マスクを拡張することによって定量化した。T F E B 核 / サイトゾル比率は、核 T F E B - G F P シグナル / サイトゾル T F E B - G F P シグナルから計算され、それによって化合物の効力を決定した。

化合物効力 (μ M) は、T F E B 核 / サイトゾル比を 2 5 % 増加させるのに必要とされる最小化合物濃度によって決定された。活性：「+」は > 2 5 μ M に相当し、「++」は ≤ 2 5 μ M と > 1 μ M の間に相当し、「+++」は ≤ 1 μ M に相当する。

【0 3 2 7】

毒性は、5 0 % を超える細胞損失を誘発するのに必要とされる化合物濃度を決定することによって決定した。毒性について、2 5 μ M 以上の濃度で 5 0 パーセントを超える細胞損失は、「+」として表し、2 5 μ M 未満および 1 μ M を超える濃度で 5 0 パーセントを超える細胞損失は、「++」として表し、1 μ M 以下の濃度で 5 0 パーセントを超える細胞損失は、「+++」として表した。化合物 1 ~ 2 0 2、2 1 4 ~ 2 4 8、3 3 2、3 3 3、および 3 5 2 ~ 4 0 2 のアッセイ結果が表 A に示される。

10

20

30

40

50

【表 16-1】

表A. 化合物の効力および毒性の結果。

N o	B C コード	効力	毒性
1	BC18607	+++	+
2	BC18608	+++	+
3	BC18612	+++	+
4	BC18614	+++	+++
5	BC18615	+	+
6	BC18616	+	+
7	BC18617	+	+
8	BC18618	+	+
9	BC18619	+	+
10	BC18625	+	+
11	BC18626	+++	+
12	BC18627	+++	+
13	BC18628	+	+
14	BC18629	+	+
15	BC18630	+++	+
16	BC18630 HCl 塩	+++	+
17	BC18631 塩	+	+
18	BC18633	+	+
19	BC18634	+	+
20	BC18635	++	+
21	BC18636	+	+
22	BC18637	+	+

N o	B C コード	効力	毒性
23	BC18639	+++	+
24	BC18640	+++	+
25	BC18641	+++	++
26	BC18642	+++	+++
27	BC18643	+++	+
28	BC18644	+	+
29	BC18645	++	+
30	BC18646	+++	+++
31	BC18647	+++	+++
32	BC18648	+++	+++
33	BC18649	+	+
34	BC18652	+++	+
35	BC18653	+++	++
36	BC18654	+	+
37	BC18655	++	+
38	BC18656	+	+
39	BC18657	+	+
40	BC18658	++	+
41	BC18659	++	++
42	BC18660	+++	+
43	BC18663	++	+
44	BC18664	+++	+
45	BC18665	+	+

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

No	BCコード	効力	毒性
46	BC18666	+	+
47	BC18667	+++	+++
48	BC18668	+	+
49	BC18669	+	+
50	BC18670	+	+
51	BC18671	+	+
52	BC18672	+	+
53	BC18673	+	+
54	BC18674	+	+
55	BC18675	+	+
56	BC18676	++	+
57	BC18677	+++	+
58	BC18678	++	+
59	BC18679	++	+
60	BC18680	+	+
61	BC18681	+++	++
62	BC18682	+++	+++
63	BC18683	+	+
64	BC18684	++	++
65	BC18685	+	+
66	BC18686	+	+
67	BC18687	+	+
68	BC18688	+	+
69	BC18689	+	+
70	BC18690	+++	+
71	BC18693	+++	+
72	BC18695	+++	+++
73	BC18697	+++	+++
74	BC18698	+++	++
75	BC18702	+	+
76	BC18703	+	+
77	BC18704	+++	+
78	BC18705	++	+
79	BC18706	+	+
80	BC18707	++	+

No	BCコード	効力	毒性
81	BC18708	+++	++
82	BC18709	+++	+
83	BC18711	++	+
84	BC18713	+++	+
85	BC18714	+++	+
86	BC18717	+++	+++
87	BC18718	+	+
88	BC18720	+	+
89	BC18722	++	++
90	BC18724	+++	+
91	BC18725	+++	+
92	BC18726	++	+
93	BC18727	+	+
94	BC18728	+++	+
95	BC18729	+	+
96	BC18730	+	+
97	BC18731	+++	+
98	BC18732	+++	+
99	BC18733	+++	+
100	BC18734	+	+
101	BC18735	+	+
102	BC18736	+++	+
103	BC18737	+++	+
104	BC18738	+++	+
105	BC18739	+	+
106	BC18740	+	+
107	BC18742	+	+
108	BC18743	+++	+
109	BC18744	+++	+
110	BC18745	+++	+
111	BC18746	+	+
112	BC18747	+++	+
113	BC18748	+++	++
114	BC18749	+++	++
115	BC18750	+	+

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 3】

No	BCコード	効力	毒性
116	BC18752	+++	+
117	BC18754	+++	+
118	BC18755	++	+
119	BC18756	+	+
120	BC18757	+	+
121	BC18758	+	+
122	BC18759	+	+
123	BC18760	++	+
124	BC18761	+++	+
125	BC18762	++	+
126	BC18763	++	+
127	BC18764	++	+
128	BC18765	+++	+
129	BC18766	+++	+
130	BC18767	+++	+
131	BC18768	+++	+
132	BC18769	+++	+
133	BC18770	+++	+
134	BC18771	+++	+
135	BC18772	++	+
136	BC18773	+++	+
137	BC18774	+++	+
138	BC18775	+++	+
139	BC18776	+	+
140	BC18778	+	+
141	BC18779	+++	++
142	BC18780	+++	+
143	BC18782	+++	+
144	BC18783	+	+
145	BC18784	+++	+
146	BC18785	+++	+
147	BC18786	++	+
148	BC18787	+++	+

No	BCコード	効力	毒性
149	BC18788	++	++
150	BC18789	+++	++
151	BC18790	+++	+
152	BC18791	++	+
153	BC18792	++	+
154	BC18793	+++	+
155	BC18794	+++	+
156	BC18795	+++	+
157	BC18796	+++	++
158	BC18797	+++	+
159	BC1820	+	+
160	BC18200	+++	++
161	BC18201	+	+
162	BC18202	+	+
163	BC18203	+	+
164	BC18204	+	+
165	BC18205	+	+
166	BC18206	+	+
167	BC18207	++	+
168	BC18208	+	+
169	BC18209	+	+
170	BC18210	+	+
171	BC18211	+	+
172	BC18212	+	+
173	BC18213	+	+
174	BC18214	+	+
175	BC18215	+	+
176	BC18216	++	+
177	BC18217	+	+
178	BC1834	+++	+
179	BC18601	++	+
180	BC18602	+	+
181	BC18603	+++	+

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 4】

No	BCコード	効力	毒性
182	BC18604	+	+
183	BC18605	++	+
184	BC18606	++	+
185	BC18609	+++	+
186	BC18610	+++	+
187	BC18611	+++	+
188	BC18613	+	+
189	BC18623	++	+
190	BC18624	++	+
191	BC18632	+++	+
192	BC18651	+++	+
193	BC18661	++	++
194	BC18715	+++	+
195	BC1816	+	+
196	BC1835	+	+
197	BC1836	+	+
198	BC1837	+	+
199	BC1838	+	+
200	BC1839	++	+
201	BC1840	+	+
202	BC1841	+	+
214	BC1770	+	+
215	BC1771	++	++
216	BC1772	+	+
217	BC1773	+	+
218	BC1774	+	+
219	BC1775	+	+
220	BC1776	+	+
221	BC1777	+	+
222	BC1753	++	++
223	BC1780	+	+
224	BC1781	+	+
225	BC1782	+	+

No	BCコード	効力	毒性
226	BC1783	+	+
227	BC1784	+	+
228	BC1785	+	+
229	BC1786	+	+
230	BC1787	+	+
231	BC1811	++	+
232	BC1812	+	+
233	BC1813	+	+
234	BC1814	++	+
235	BC1815	++	+
236	BC1817	++	+
237	BC1818	++	+
238	BC1819	+	+
239	BC18842	++	+
240	BC18846	+++	+
241	BC18847	+++	+
242	BC18848	+++	+
243	BC18849	+++	+
244	BC18850	+++	+
245	BC18851	+++	+
246	BC18852	+++	+
247	BC18853	++	+
248	BC18854	++	+
332	BC191183/ BC18861	+++	+
333	BC191184/ BC18862	+++	+
352	BC18795	++	+
353	BC18796	++	+
354	BC18797	+	+
355	BC18798	++	+
356	BC18799	+++	+
357	BC18800	+	+
358	BC18801	++	+
359	BC18802	+	+
360	BC18803	+	+

10

20

30

40

50

【表 16-5】

No	BCコード	効力	毒性
361	BC18804	++	+
362	BC18805	+	+
363	BC18806	+++	+
364	BC18807	+	+
365	BC18808	+++	+
366	BC18809	+	+
367	BC18810	++	+
368	BC18811	++	+
369	BC18812	+	+
370	BC18814	+++	+
371	BC18817	+++	+
372	BC18818	+++	+
373	BC18819	++	+
374	BC18820	++	+
375	BC18821	+++	+
376	BC18822	+++	+
377	BC18823	++	+
378	BC18824	+++	+
379	BC18825	+++	+
380	BC18826	++	+
381	BC18827	+++	+

No	BCコード	効力	毒性
382	BC18828	+	+
383	BC18829	++	+
384	BC18830	+++	+
385	BC18831	++	+
386	BC18832	+++	+
387	BC18833	+	+
388	BC18834	+	+
389	BC18835	+	+
390	BC18836	+	+
391	BC18837	+++	+
392	BC18838	+	+
393	BC18839	++	+
394	BC18840	+	+
395	BC18841	+++	+
396	BC18845	+++	+
397	BC18855	++	+
398	BC18856	+++	+
399	BC18857	+++	+
400	BC18858	+++	+
401	BC18859	+++	+
402	BC18860	+++	+

10

20

30

【0328】

実施例3-BC1753を使用してTFEBポリペプチドレベルを増加させる

BC1753(図2A)を、TFEBポリペプチドレベルを増加させる能力について試験した。簡単に説明すると、TFEB-E GFPを安定して発現するネズミ肺上皮細胞(MLE12)を、BC1753によって用量依存的に18時間処理した。次に、細胞を収集して、TFEB-GFPタンパク質レベルについてイムノブロットングによってアッセイした(図2B)。TFEB-E GFPを安定して発現するネズミ肺上皮細胞(MLE12)を、BC1753によって用量依存的に18時間処理した。次に、細胞を4%PFAで固定し、続いてDAPI染色した。TFEBの局在化を、Nikon A1共焦点顕微鏡を使用したDAPI信号とともにGFPチャネルで画像化した(図2C)。BC1753は、細胞内の総TFEBポリペプチドレベルを大幅に増加させ(図2B)、核TFEBポリペプチド蓄積を増加させた(図2C)。

40

【0329】

実施例4-細胞の核内のTFEBポリペプチドレベルを増加させるための化合物

GFP-TFEBを安定して発現するBeas2B細胞を使用して、ハイコンテントイメージングスクリーンを実施した。このアプローチは、様々な化合物処理におけるTFEB核/サイトゾル比率の頑強で正確な測定を示した(図3)。

【0330】

50

実施例 5－リソソームの量、リソソームタンパク質の発現、およびリソソーム酵素の分泌を増加させる

示される濃度の化合物 178 (BC1834) および／または 160 (BC18200) は、リソソームの量を増加させること (図 4A～B)、リソソームタンパク質の発現を増加させること (図 5A)、およびリソソーム酵素ベータヘキソサミニダーゼの分泌を増加させること (図 5B)、が認められた。

【0331】

実施例 6－本明細書で提供される化合物を使用してハンチンチンポリペプチドのレベルを低下させる

化合物 178 (BC1834) を、細胞内のハンチンチンポリペプチドレベルを低下させる能力について試験した。簡単に説明すると、化合物 178 を、GFP－ハンチンチン (72Q) を安定に発現する SH5Y 細胞に投与した。図 6A～B に示されるように、化合物 178 は、用量依存的に GFP－ハンチンチンポリペプチドレベルを低下させた。これらの結果は、本明細書で提供される化合物が、ハンチントン病などの神経学的状態を治療するために使用できることを示す。

【0332】

実施例 7－インビボ効果

雌 C57BL6 マウスに、化合物 15 (50 mg / kg / 日) を 4 日間腹腔内注射した。次に、マウスにデキストランブルーを静脈内注射した。24 時間後、マウスを殺し、肝臓試料を取り出し、共焦点顕微鏡で画像化した。図 7 に示されるように、化合物 15 処理は、リソソームのデキストランブルーシグナルおよび Lamp2 染色 (疑似色の白色) を大幅に増加させた。これらの結果は、本明細書で提供される化合物が、インビボでのリソソームの数および活性を増加させることができることを示す。

【0333】

他の実施形態

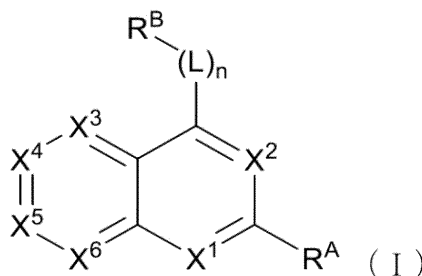
本出願についてその詳細な説明とともに記載してきたが、前述の記載は例示であり、本出願の範囲を制限しないことが意図され、本出願の範囲は添付の特許請求の範囲により規定されることが理解されるべきである。他の態様、利点、および改変は、下記の特許請求の範囲内にある。

本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態 1)

哺乳動物における細胞の核内の TFE β ポリペプチドレベルを増加させるための方法であって、前記方法は、前記哺乳動物に、式 (I) の化合物

【化 62】



またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式中、

各 L は、独立して、O、S、S (=O)₂、C₁～3 アルキレン、C (=O)、および N (R^N) から選択され、前記 C₁～3 アルキレンは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OH、C₁～3 アルコキシ、アミノ、C₁～3 アルキルアミノ、およびジ (C₁～3 アルキル) アミノから選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^N は、独立して、H および C₁～6 アルキルから選択され、前記 C₁～6 アルキルは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OR^{a1}、C (O) R^{b1}、C (O) NR^c

$\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

n は、1、2、および3から選択される整数であり、

X^1 は、 N 、 N^+-O^- 、および CR^1 から選択され、

X^2 は、 N 、 N^+-O^- 、および CR^2 から選択され、

X^3 は、 N 、 N^+-O^- 、および CR^3 から選択され、

X^4 は、 N 、 N^+-O^- 、および CR^4 から選択され、

X^5 は、 N 、 N^+-O^- 、および CR^5 から選択され、

X^6 は、 N 、 N^+-O^- 、および CR^6 から選択され、

ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、および X^6 のうちの4つ以下が N であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、 H 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、および $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、

R^{A} は、 $\text{Cy}^{\text{A}1}$ 、 $\text{O}-\text{Cy}^{\text{A}1}$ 、および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-\text{Cy}^{\text{A}1}$ から選択され、 $\text{Cy}^{\text{A}1}$ は、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して $\text{R}^{\text{Cy}1}$ から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

R^{B} は、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、および $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、あるいは、 R^{B} が、 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ である L に結合している場合、 R^{B} および R^{N} は、それらが結合している N 原子と一緒に4～14員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して Cy^1 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、および $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 Cy^1 は、独立して、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、 $\text{C}_3\sim 14$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～14員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して $\text{R}^{\text{Cy}2}$ から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

$\text{R}^{\text{Cy}1}$ および $\text{R}^{\text{Cy}2}$ は、各々独立して、オキソ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 Cy^2 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})$

10

20

30

40

50

O) R^{b2} 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基によって置換されており、

各 Cy^2 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および (4～10 員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキレンから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および (4～10 員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c1} および R^{d1} が、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c2} および R^{d2} が、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^g は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキレン、HO- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_6 \sim 10$ アリールオキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(4～10 員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$

10

20

30

40

50

アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択される、方法。

(実施形態 2)

R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して Cy^1 、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、各 Cy^1 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、および 4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されている、実施形態 1 に記載の方法。

(実施形態 3)

n は、1 である、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

(実施形態 4)

L は、 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、これは、任意選択的に OH で置換されている、実施形態 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 5)

L は、 $C(=O)$ である、実施形態 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 6)

L は、 $N(R^N)$ である、実施形態 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 7)

R^N は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 6 に記載の方法。

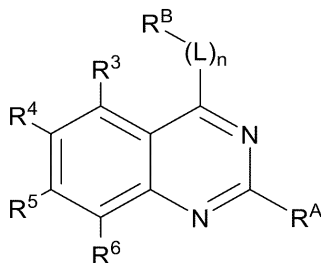
(実施形態 8)

L は、NH である、実施形態 6 に記載の方法。

(実施形態 9)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 6 3】



またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 10)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

10

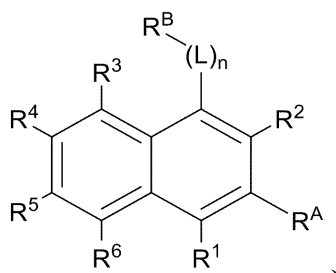
20

30

40

50

【化 6 4】



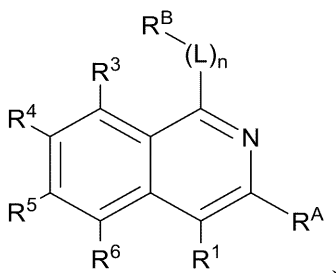
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

(実施形態 1 1)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 6 5】



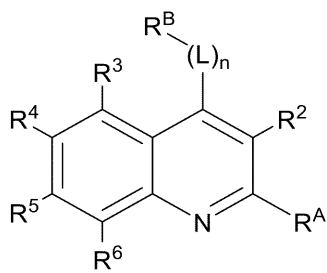
20

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 1 2)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 6 6】



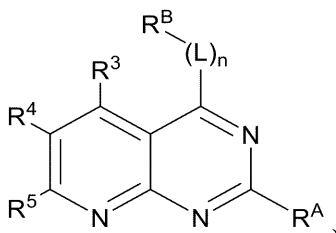
30

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 1 3)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 6 7】



40

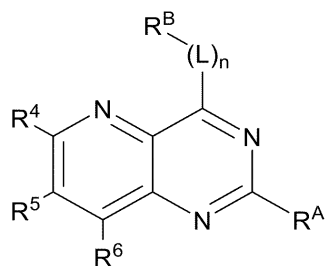
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 1 4)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

50

【化 6 8】



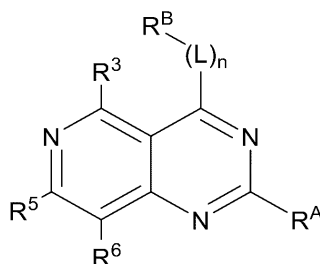
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

(実施形態 1 5)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 6 9】



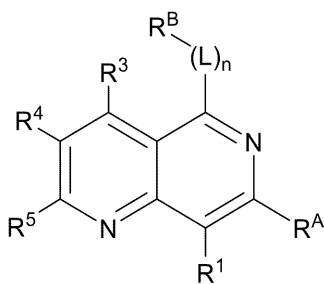
20

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 1 6)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 7 0】



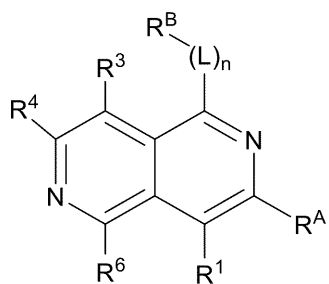
30

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 1 7)

前記式 (I) の化合物は、下式を有するか

【化 7 1】



40

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 1 8)

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、および R⁶ の各々は、前記式 (I) の化合物中に存在する

50

場合、独立して、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される、実施形態1～17のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態19)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、前記式(I)の化合物中に存在する場合、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される、実施形態1～17のいずれか一項に記載の方法。

10

(実施形態20)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、前記式(I)の化合物中に存在する場合、独立して、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択される、実施形態1～17のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態21)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択される、実施形態20に記載の方法。

(実施形態22)

R^A は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されている、実施形態1～21のいずれか一項に記載の方法。

20

(実施形態23)

R^A は、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態1～21のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態24)

R^A は、 $C_6 \sim 10$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態23に記載の方法。

30

(実施形態25)

R^A は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態23に記載の方法。

(実施形態26)

R^A は、4～10員ヘテロシクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態23に記載の方法。

(実施形態27)

R^A は、 $O-Cy^{A1}$ である、実施形態1～21のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態28)

R^A は、 $NH-Cy^{A1}$ である、実施形態1～21のいずれか一項に記載の方法。

40

(実施形態29)

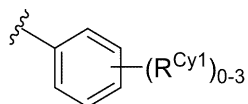
Cy^{A1} は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態27または28に記載の方法。

(実施形態30)

前記 $C_6 \sim 10$ アリールは、下式を有する、実施形態22～29のいずれか一項に記載の方法。

50

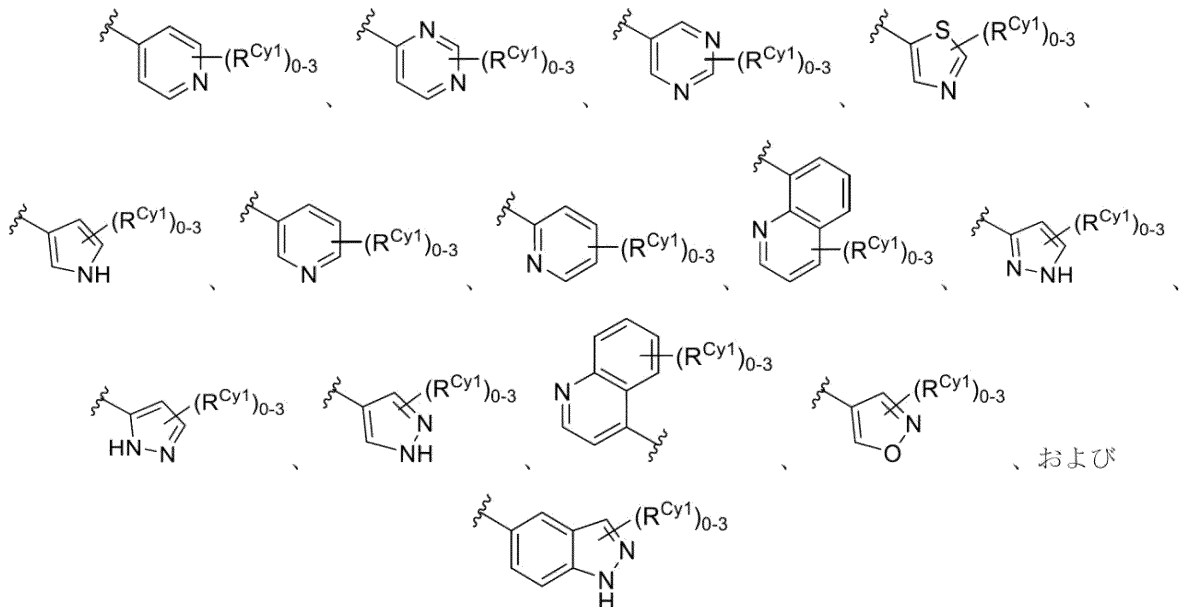
【化 7 2】



(實施形態 3 1)

前記 5 ～ 10 員ヘテロアリアルは、以下から選択される式を有する、実施形態 22 ～ 29 のいずれか一項に記載の方法。

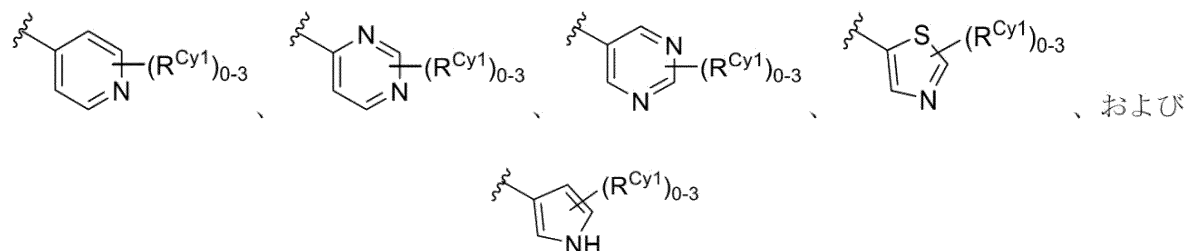
【化 7 3】



(實施形態 3 2)

前記 5 ～ 10 員ヘテロアリアルは、以下から選択される式を有する、実施形態 22 ～ 29 のいずれか一項に記載の方法。

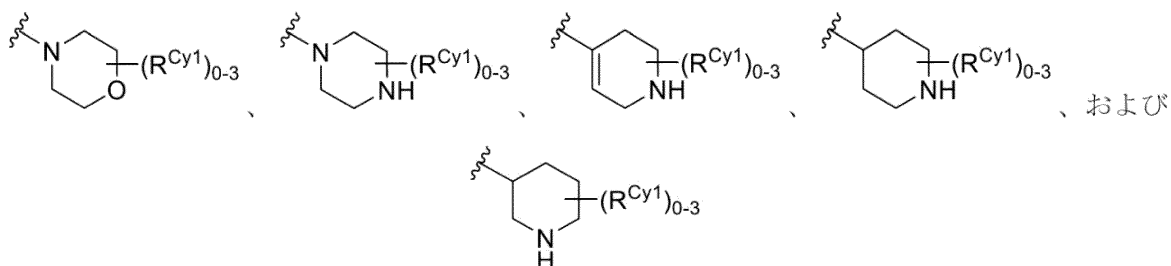
【化 7 4】



(實施形態 3 3)

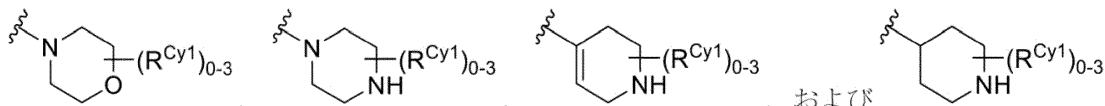
前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する、実施形態 22～29 のいずれか一項に記載の方法。

【化 7 5】



(実施形態 3 4)

前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する、実施形態 2 2～2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【化 7 6】(実施形態 3 5)

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、Cy²、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、S(O)₂R^{b2}、および S(O)₂NR^{c2}R^{d2} から選択され、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、および C₂～6 アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy²、ハロ、CN、NO₂、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、S(O)₂R^{b2}、および S(O)₂NR^{c2}R^{d2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 1～3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 3 6)

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、NO₂、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、OR^{a2}、C(O)OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、および S(O)₂R^{b2} から選択され、前記 C₁～6 アルキルは、任意選択的に OR^{a2} で置換されている、実施形態 1～3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 3 7)

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、NO₂、C₁～6 アルキル、OR^{a2}、および C(O)OR^{a2} から選択される、実施形態 1～3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 3 8)

R^B は、C₁～6 アルキルおよび Cy¹ から選択され、前記 C₁～6 アルキルは、任意選択的に、独立して Cy¹、CN、OR^{a1}、S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 1～3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 3 9)

R^B は、C₁～6 アルキルであり、任意選択的に、独立して Cy¹、CN、OR^{a1}、S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 1～3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 4 0)

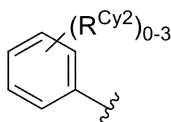
R^B は、Cy¹ である、実施形態 1～3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 4 1)

Cy¹ は、C₆～10 アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 1～4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 4 2)

前記 C₆～10 アリールは、下式を有する、実施形態 4 1 に記載の方法。

【化 7 7】

10

20

30

40

50

(実施形態 4 3)

Cy^1 は、 $C_3 \sim 14$ シクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態1～40のいずれか一項に記載の方法。

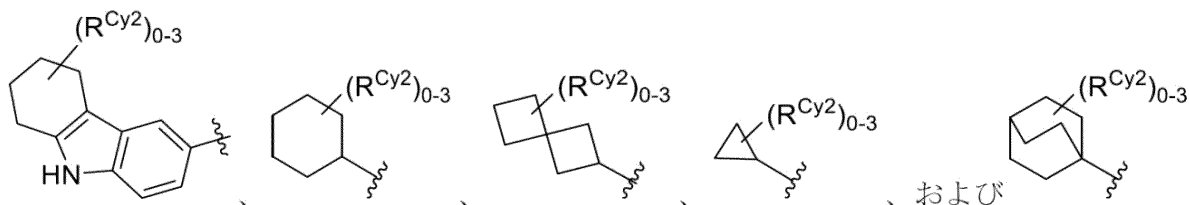
(実施形態 4 4)

Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態1～40のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 4 5)

前記 $C_3 \sim 14$ シクロアルキルは、以下から選択される式を有する、実施形態43に記載の方法。

【化 7 8】

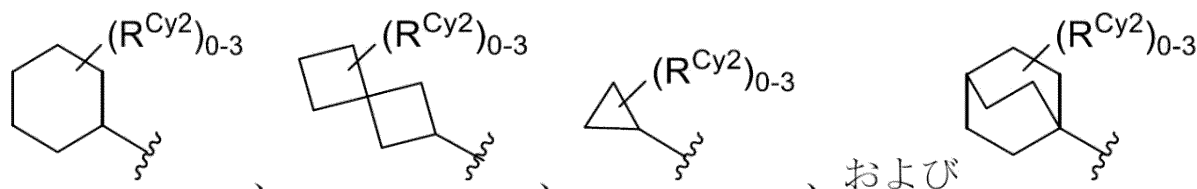


10

(実施形態 4 6)

前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、以下から選択される式を有する、実施形態44に記載の方法。

【化 7 9】



20

(実施形態 4 7)

Cy^1 は、4～14員ヘテロシクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態1～40のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 4 8)

Cy^1 は、4～10員ヘテロシクロアルキルであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態1～40のいずれか一項に記載の方法。

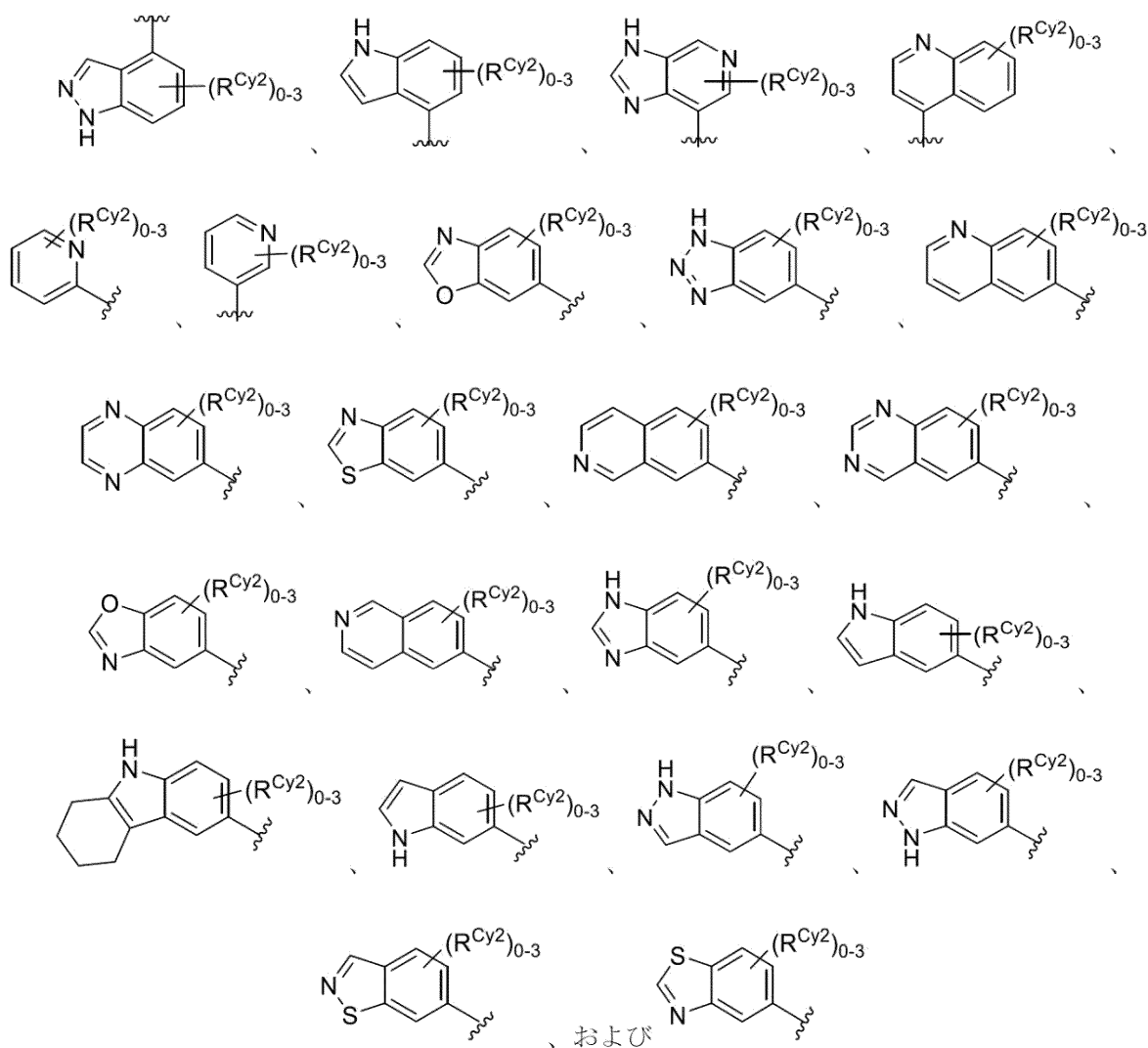
(実施形態 4 9)

前記4～14員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する、実施形態47に記載の方法。

30

40

【化 8 2】



(実施形態 5 3)

前記 5 ～ 10 員ヘテロアリアルは、以下から選択される式を有する、実施形態 5 1 に記載の方法。

30

40

50

的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 1～57 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 59)

R^B は、5～10 員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、 R^A は、 $C_6\sim 10$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 1～57 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 60)

R^B は、5～10 員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、 R^A は、5～10 員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 1～57 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 61)

R^B は、 $C_6\sim 10$ アリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、 R^A は、5～10 員ヘテロアリールであり、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 1～57 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 62)

n は 1 であり、
 L は、 $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、前記 $C_1\sim 3$ アルキレンは、任意選択的に OH で置換されており、

R^N は、 H および $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択され、

R^A は、 Cy^{A1} 、 $O-Cy^{A1}$ 、および $NH-Cy^{A1}$ から選択され、

各 Cy^{A1} は、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で置換されており、

R^B は、 $C_1\sim 6$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で置換されており、

または、 R^B が、 $N(R^N)$ と結合する場合、 R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～14 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 Cy^1 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、およびハロで置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択的に OR^{a2} で置換されており、

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 14$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、および 4～14 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、3、4、もしくは 5 個の置換基で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、 H および $C_1\sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 1 に記載の方法。

(実施形態 63)

n は 1 であり、

L は、 $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、前記 $C_1\sim 3$ ア

10

20

30

40

50

ルキレンは、任意選択的にOHで置換されており、

R^N は、HおよびC₁~6アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、CN、C₁~6アルキル、OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、およびS(O)₂R^{b1}から選択され、

R^A は、Cy^{A1}、O-Cy^{A1}、およびNH-Cy^{A1}から選択され、

各Cy^{A1}は、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、および4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してR^{Cy1}から選択される1、2、もしくは3個の置換基で置換されており、

R^B は、C₁~6アルキルおよびCy¹から選択され、前記C₁~6アルキルは、任意選択的に、独立してCy¹、CN、OR^{a1}、S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択される1、2、もしくは3個の置換基で置換されており、

または、 R^B が、N(R^N)に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、それは、任意選択的に、OR^{a1}で置換されており、

各R^{Cy1}は、独立して、ハロ、NO₂、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、OR^{a2}、C(O)OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、およびS(O)₂R^{b2}から選択され、前記C₁~6アルキルは、任意選択的にOR^{a2}で置換されており、

各R^{Cy2}は、独立して、ハロ、CN、C₃~10シクロアルキル、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、およびNR^{c2}R^{d2}から選択され、

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、およびR^{d2}は、独立して、HおよびC₁~6アルキルから選択される、実施形態1に記載の方法。

(実施形態64)

nは1であり、

Lは、C₁~3アルキレン、C(=O)、およびN(R^N)から選択され、前記C₁~3アルキレンは、任意選択的にOHで置換されており、

R^N は、HおよびC₁~6アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、C₁~6アルキル、およびOR^{a1}から選択され、

R^A は、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、および4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してR^{Cy1}から選択される1、2、もしくは3個の置換基で置換されており、

R^B は、C₁~6アルキルおよびCy¹から選択され、前記C₁~6アルキルは、任意選択的に、独立してCy¹、CN、OR^{a1}、S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択される1、2、もしくは3個の置換基で置換されており、

または、 R^B が、N(R^N)に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、それは、任意選択的に、OR^{a1}で任意に置換されており、

各R^{Cy1}は、独立して、ハロ、NO₂、C₁~6アルキル、OR^{a2}、およびC(O)OR^{a2}から選択され、

各R^{Cy2}は、独立して、ハロ、CN、C₃~10シクロアルキル、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、およびNR^{c2}R^{d2}から選択され、

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、およびR^{d2}は、独立して、HおよびC₁~6アルキルから選択される、実施形態1に記載の方法。

(実施形態65)

前記式(I)の化合物は、表1、表1a、表2、表3、表5、表5a、および表6における化合物のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態1に記載の方法。

10

20

30

40

50

(実施形態 6 6)

前記式 (I) の化合物は、表 1、表 1 a、表 2、表 3、表 5、および表 6 における化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 1 に記載の方法。

(実施形態 6 7)

前記式 (I) の化合物は、表 1、表 2、および表 3 における化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 1 に記載の方法。

(実施形態 6 8)

前記哺乳動物は、ヒトである、実施形態 1 ～ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 6 9)

実施形態 1 ～ 6 7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

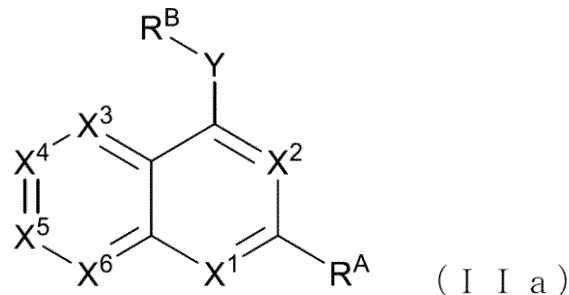
(実施形態 7 0)

前記医薬組成物は、LSD について承認された酵素補充療法、神経変性疾患について承認された治療法、または別の抗加齢医薬品をさらに含む、実施形態 6 9 に記載の医薬組成物。

(実施形態 7 1)

式 (I I a) の化合物

【化 8 4】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Y は、C (=O) および C (R⁷) (R⁸) から選択され、

R⁷ および R⁸ は、各々独立して、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁～₃ アルコキシ、アミノ、C₁～₃ アルキルアミノ、およびジ (C₁～₃ アルキル) アミノから選択され、

X¹ は、N、N[±]-O⁻、および C R¹ から選択され、

X² は、N、N[±]-O⁻、および C R² から選択され、

X³ は、N、N[±]-O⁻、および C R³ から選択され、

X⁴ は、N、N[±]-O⁻、および C R⁴ から選択され、

X⁵ は、N、N[±]-O⁻、および C R⁵ から選択され、

X⁶ は、N、N[±]-O⁻、および C R⁶ から選択され、

ただし、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、および X⁶ のうちの 4 つ以下が N であり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、および R⁶ は、各々独立して、H、ハロ、CN、NO₂、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ ハロアルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、OR^{a1}、C (O) R^{b1}、C (O) NR^{c1}R^{d1}、C (O) OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C (O) R^{b1}、NR^{c1}C (O) OR^{a1}、NR^{c1}S (O)₂R^{b1}、S (O)₂R^{b1}、および S (O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択され、前記 C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、および C₂～₆ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して CN、NO₂、OR^{a1}、C (O) R^{b1}、C (O) NR^{c1}R^{d1}、C (O) OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C (O) R^{b1}、NR^{c1}C (O) OR^{a1}、NR^{c1}S (O)₂R^{b1}、S (O)₂R^{b1}、および S (O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

R^A は、C₆～₁₀ アリール、C₃～₁₀ シクロアルキル、5～₁₀ 員ヘテロアリール、および 4～₁₀ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独

10

20

30

40

50

立して R^{Cy1} から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、 R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、各 Cy^1 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、

10

各 R^{Cy1} および R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

20

各 Cy^2 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

30

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および(4～10 員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキレンから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(5～10 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および(4～10 員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、

40

あるいは任意の R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2

50

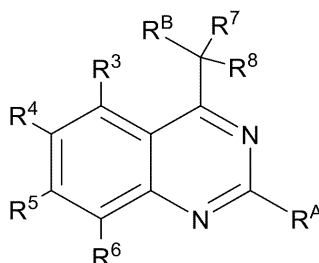
、または3個の置換基で置換されており、

各 R^8 は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~4ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、シアノ-C₁~3アルキレン、HO-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール、C₆~10アリールオキシ、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレン、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態72)

前記式(IIa)の化合物は、下式を有するか

【化85】



またはその薬学的に許容される塩である、実施形態71に記載の化合物。

(実施形態73)

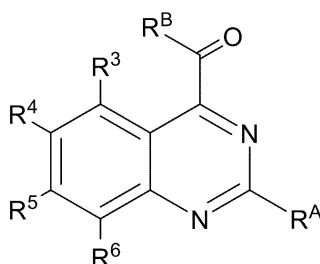
R^7 は、Hであり、 R^8 は、H、ハロ、CN、NO₂、OH、およびC₁~3アルコキシから選択される、実施形態71または72に記載の化合物。

(実施形態74)

R^8 は、HおよびOHから選択される、実施形態73に記載の化合物。

(実施形態75)

【化86】



である、実施形態71に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態76)

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、C₁~6アルキル、およびC₁~6アルコキシから選択される、実施形態71~75のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態77)

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々Hである、実施形態76に記載の化合物。

(実施形態 78)

R^B は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態71～77のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態 79)

R^B は、 $C_6 \sim 10$ アリールであり、任意選択的にハロで置換されている、実施形態78に記載の化合物。

(実施形態 80)

R^A は、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、実施形態71～79のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態 81)

R^A は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的にハロ、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ アルコキシで置換されている、実施形態80に記載の化合物。

(実施形態 82)

R^7 は、Hであり、 R^8 は、HおよびOHから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

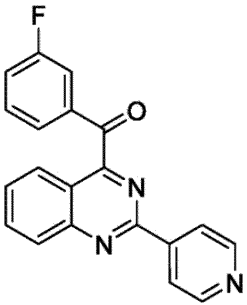
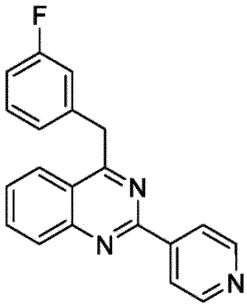
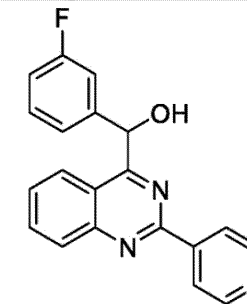
R^B は、 $C_6 \sim 10$ アリールであり、任意選択的にハロで置換されており、

R^A は、5～10員ヘテロアリールであり、任意選択的に、ハロ、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ アルコキシで置換されている、実施形態71に記載の化合物。

(実施形態 83)

前記化合物は、以下から選択される、実施形態71に記載の化合物

【表 17】

BC18615		BC18617 
BC18616		

またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 84)

式 (IIb) の化合物

10

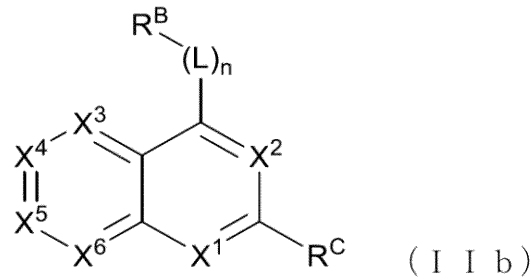
20

30

40

50

【化 8 7】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 各Lは、独立して、O、S、S(=O)₂、C₁~3アルキレン、C(=O)、およびN(R^N)から選択され、前記C₁~3アルキレンは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OH、C₁~3アルコキシ、アミノ、C₁~3アルキルアミノ、およびジ(C₁~3アルキル)アミノから選択される1、2、または3つの置換基で置換されており、
 各R^Nは、独立して、HおよびC₁~6アルキルから選択され、前記C₁~6アルキルは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、
 nは、1、2、および3から選択される整数であり、
 X¹は、N、N[±]-O⁻、およびCR¹から選択され、
 X²は、N、N[±]-O⁻、およびCR²から選択され、
 X³は、N、N[±]-O⁻、およびCR³から選択され、
 X⁴は、N、N[±]-O⁻、およびCR⁴から選択され、
 X⁵は、N、N[±]-O⁻、およびCR⁵から選択され、
 X⁶は、N、N[±]-O⁻、およびCR⁶から選択され、
 ただし、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、およびX⁶のうちの4つ以下がNであり、
 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶の各々は、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルは、各々任意選択的に、独立してCN、NO₂、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、
 R^Cは、
 (i i i) R^{Cy1}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されている、4~10員ヘテロシクロアルキル、および
 (i v) O-Cy^{A1}、N(R^N)-Cy^{A1}、およびCy^{A1}から選択される基であって、
 各Cy^{A1}は、以下から選択される式の5~10員ヘテロアリール基である、基、から選択され、

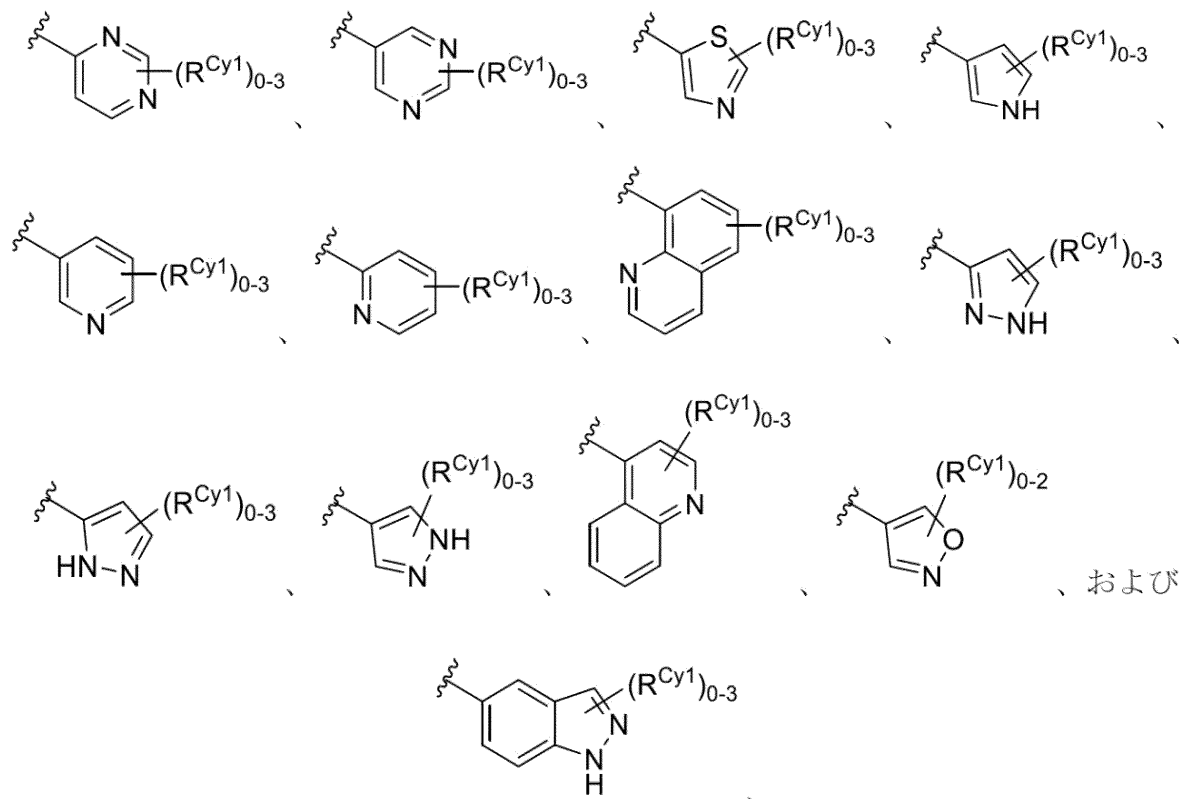
20

30

40

50

【化 8 8】



R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、あるいは、 R^B が $N(R^N)$ に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して Cy^1 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

30

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

40

R^{Cy1} および R^{Cy2} は、各々独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および C_2

50

~ 6 アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、

各 Cy^2 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 R^g は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、シアノ- $C_1\sim 3$ アルキレン、HO- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_6\sim 10$ アリールオキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 4$ アルキレン、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 4$ アルキレン、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、

10

20

30

40

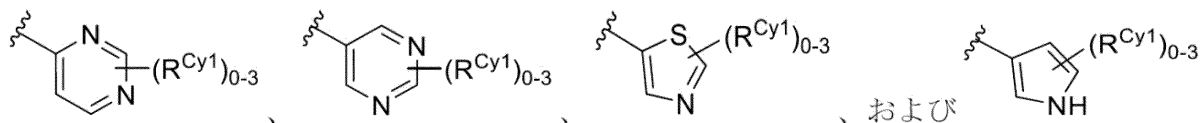
50

化合物またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 8 5)

R^C は、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている 4～10 員ヘテロシクロアルキルと、以下から選択される式の 5～10 員ヘテロアリール基と、から選択される、実施形態 8 4 に記載の化合物。

【化 8 9】

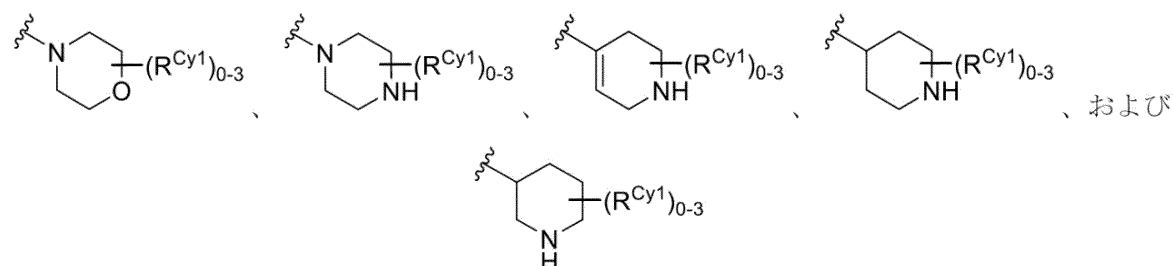


10

(実施形態 8 6)

R^C の前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する、実施形態 8 4 または 8 5 に記載の化合物。

【化 9 0】

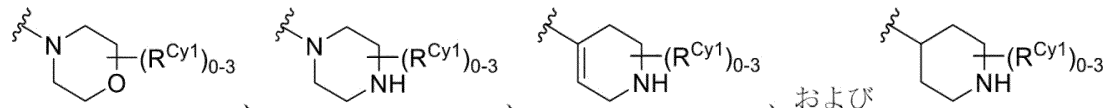


20

(実施形態 8 7)

R^C の前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、以下から選択される式を有する、実施形態 8 4～8 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 9 1】



30

(実施形態 8 8)

n は、1 であり、

L は、 $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキレンは、任意選択的に OH で置換されており、

R^N は、 H および $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

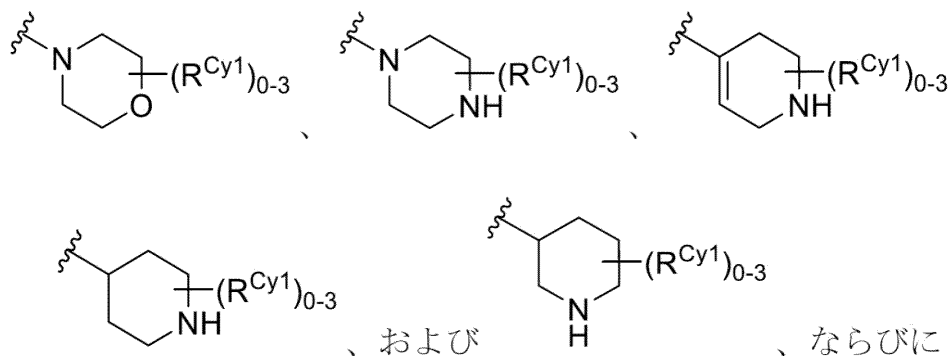
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択され、

R^C は、

(iii) 以下から選択される 4～10 員ヘテロシクロアルキル

40

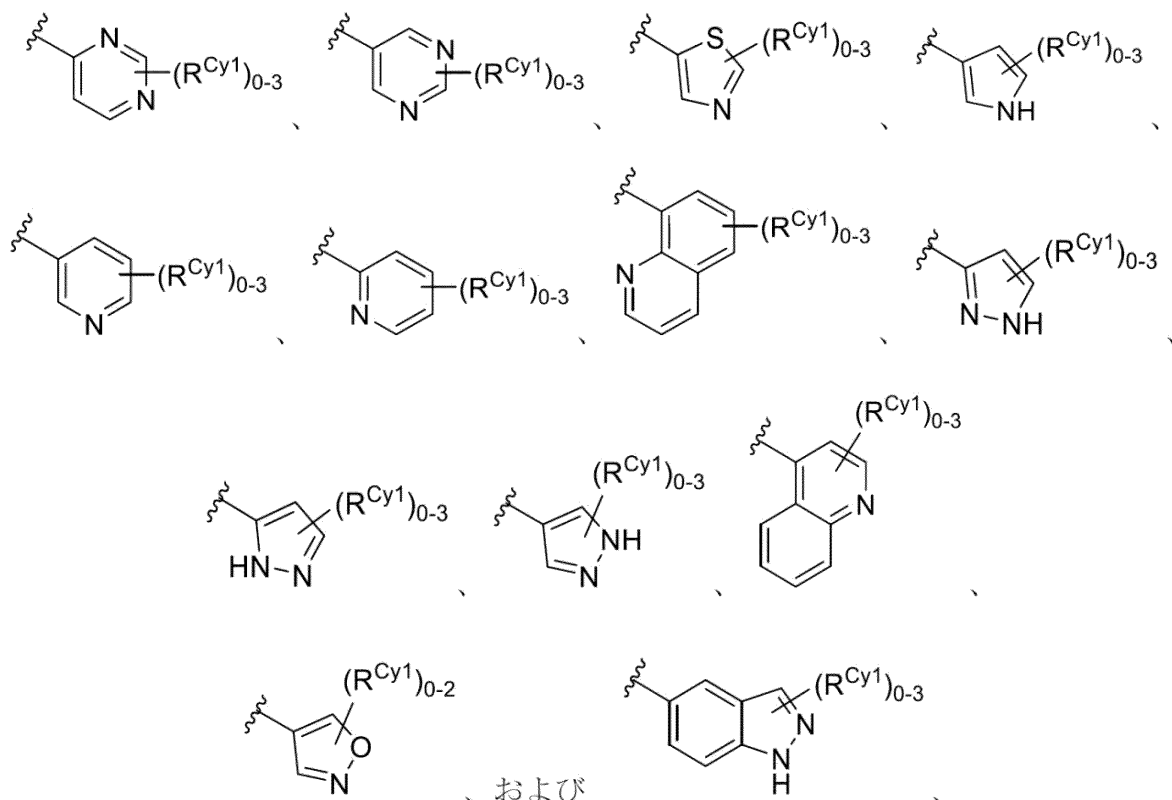
【化 9 2】



10

(iv) $O-Cy^{A1}$ 、 $N(R^N)-Cy^{A1}$ 、および Cy^{A1} から選択される基であって、各 Cy^{A1} は、以下から選択される式の 5 ~ 10 員ヘテロアリール基である、基、から選択され

【化 9 3】



20

30

R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、それは、任意選択的に、 OR^{a1} で任意に置換されており、

40

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に OR^{a2} で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、および $NR^{c2}R^{d2}$

50

d から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、
H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 8 4 に記載の化合物。

(実施形態 8 9)

n は、1 であり、

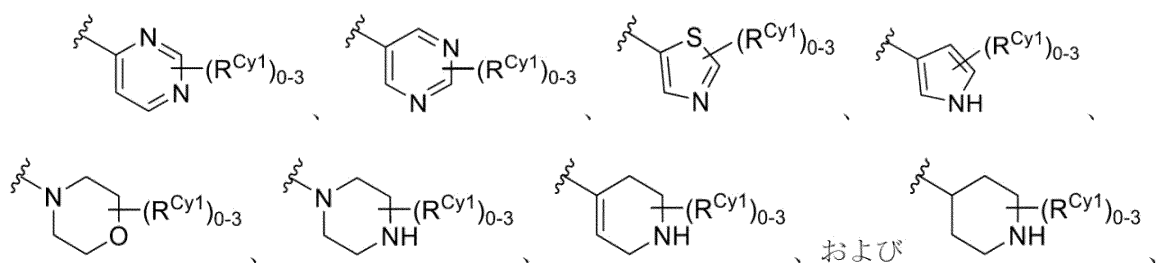
L は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、任意選択的に OH で置換されており、

R^N は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および OR^{a1} から選択され、

R^C は、以下から選択され

【化 9 4】



R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 OR^{a1} で任意に置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a2} 、および $C(O)OR^{a2}$ から選択され、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、および $NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、
H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 8 4 に記載の化合物。

(実施形態 9 0)

前記式 (I I b) の化合物は、以下から選択される、実施形態 8 4 に記載の化合物

10

20

30

40

50

【表 18 - 1】

BC18618		
BC18664		
BC18666		
BC18670		
BC18702		
BC18703		
BC18704		
BC18705		10
BC18706		20
BC18720		
BC18722		30

40

50

【表 18 - 2】

BC18738	
BC18740	
BC18742	
BC18853	
BC18854	
BC191107	

BC191108	
BC191109	
BC191110	
BC191111	
BC191112	
BC191113	

10

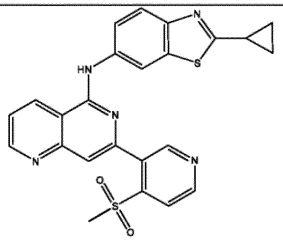
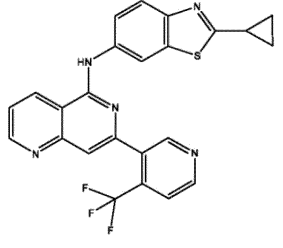
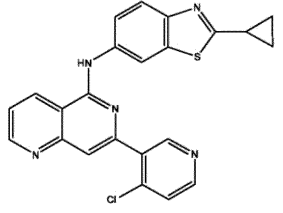
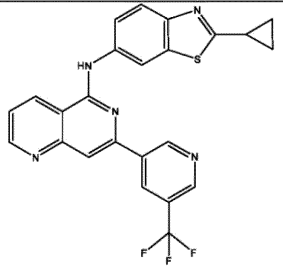
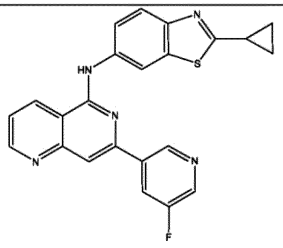
20

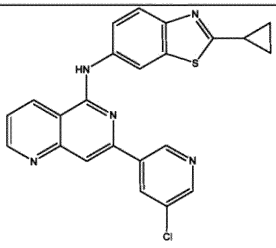
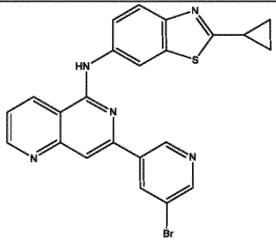
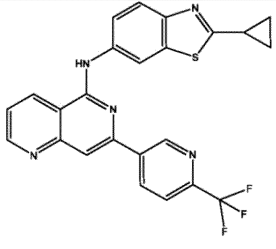
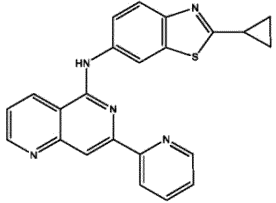
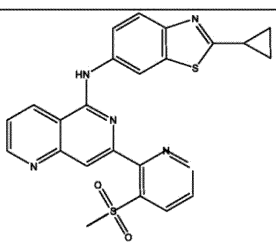
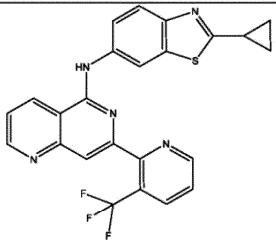
30

40

50

【表 18-3】

BC191114	
BC191115	
BC191116	
BC191117	
BC191118	

BC191119	
BC191120	
BC191121	
BC191122	
BC191123	
BC191124	

10

20

30

40

50

【表 18 - 4】

BC191125	
BC191126	
BC191127	
BC191128	
BC191129	

BC191130	
BC191131	
BC191132	
BC191133	
BC191134	
BC191135	

10

20

30

40

50

【表 18 - 5】

BC191136	
BC191137	
BC191138	
BC191139	
BC191140	
BC191142	

BC191143	
BC191144	
BC191145	
BC191146	
BC191147	

10

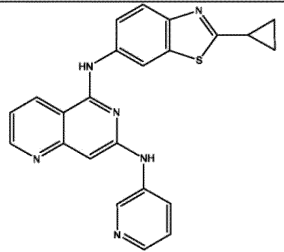
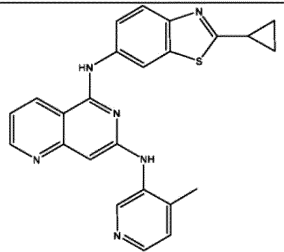
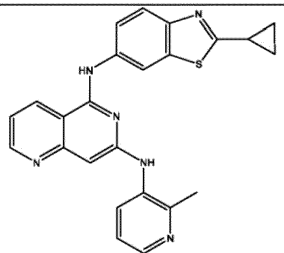
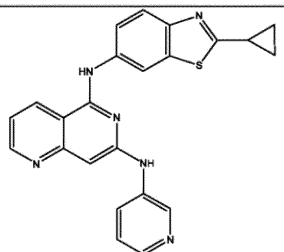
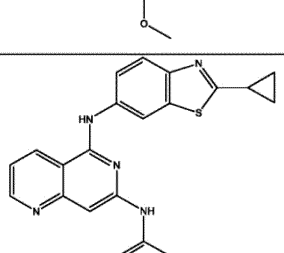
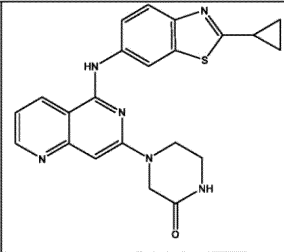
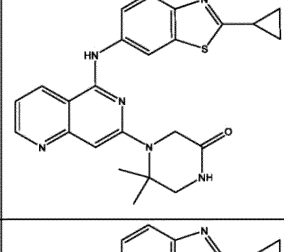
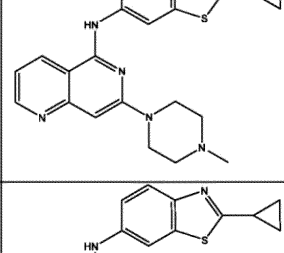
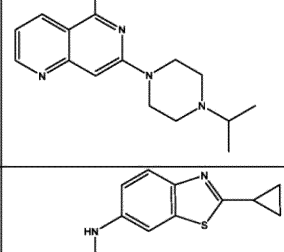
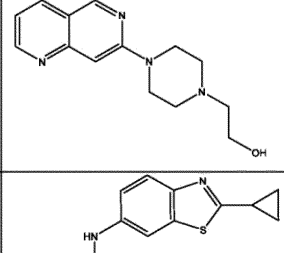
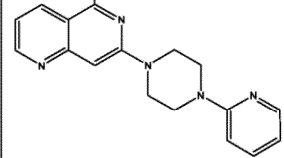
20

30

40

50

【表 18 - 6】

BC191148	
BC191149	
BC191150	
BC191151	
BC191152	
BC191155	
BC191156	
BC191157	
BC191158	
BC191159	
BC191160	

10

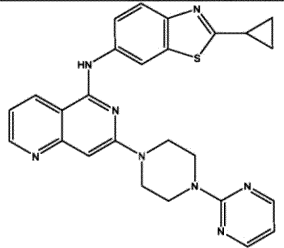
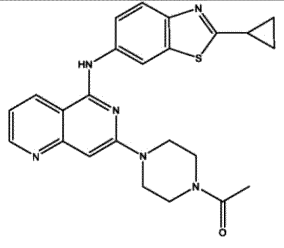
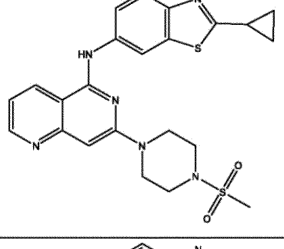
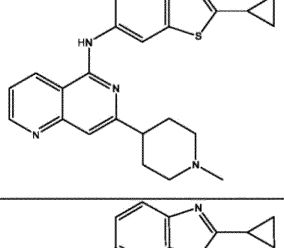
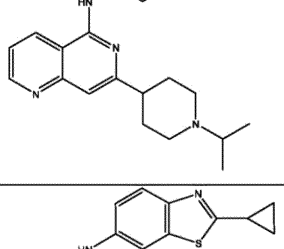
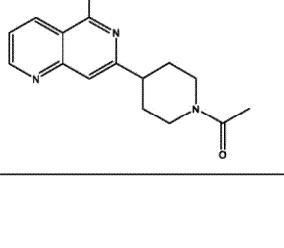
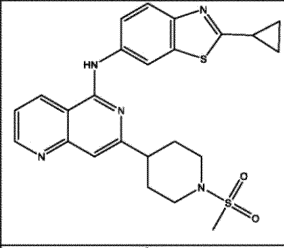
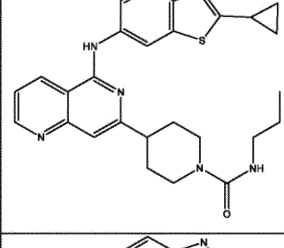
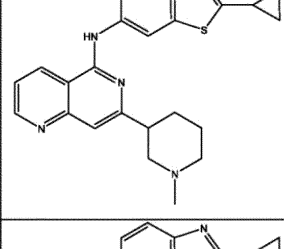
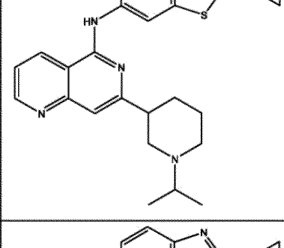
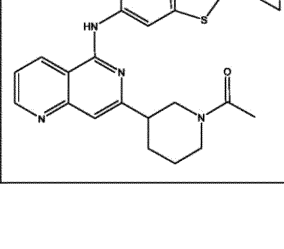
20

30

40

50

【表 18-7】

BC191161	
BC191162	
BC191163	
BC191164	
BC191165	
BC191166	
BC191167	
BC191168	
BC191169	
BC191170	
BC191171	

10

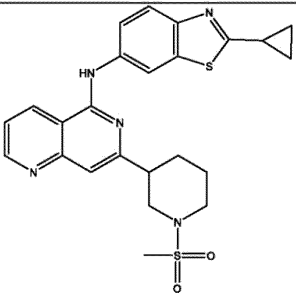
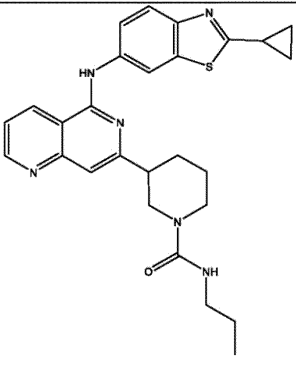
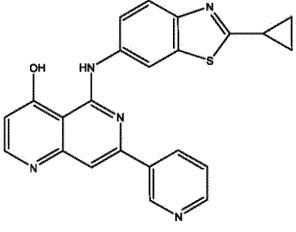
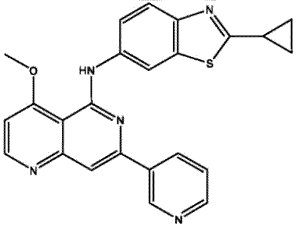
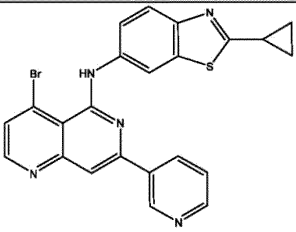
20

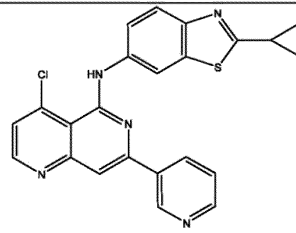
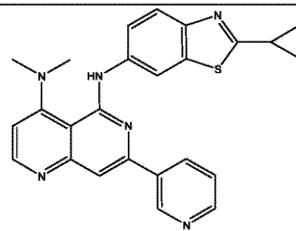
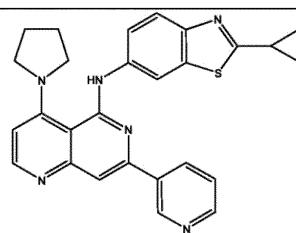
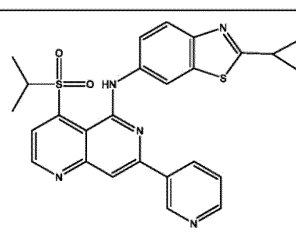
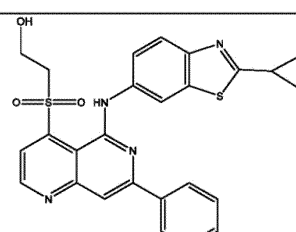
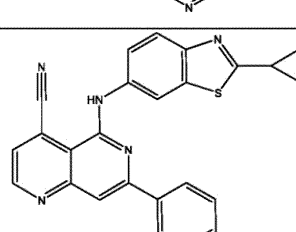
30

40

50

【表 18-8】

BC191172	
BC191173	
BC191185	
BC191186	
BC191187	

BC191188	
BC191189	
BC191190	
BC191191	
BC191192	
BC191193	

10

20

30

40

50

【表 18 - 9】

BC191194	
BC191195	
BC191196	
BC191197	
BC191198	
BC191199	

BC191200	
BC191201	
BC191202	
BC18829	
BC18830	
BC18831	
BC18832	

10

20

30

40

50

【表 18-10】

BC18833	
BC18834	
BC18835	
BC18836	
BC18838	

BC18839	
BC18840	
BC18841	
BC18845	

10

20

30

またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 91)

前記式 (IIb) の化合物は、以下から選択される、実施形態 84 に記載の化合物

【表 19-1】

BC18618	
---------	--

BC18664	
---------	--

40

50

【表 19 - 2】

BC18666		BC18706	
BC18670		BC18720	
BC18702		BC18722	
BC18703		BC18738	
BC18704		BC18740	
BC18705		BC18742	

10

20

30

40

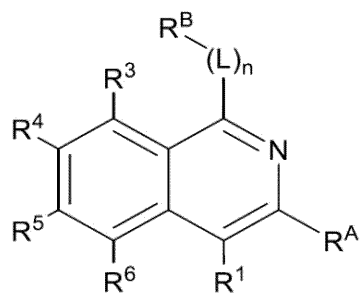
またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 9 2)

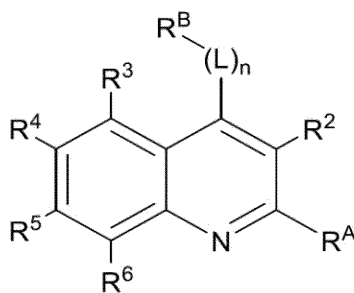
以下の式 (I I c) ~ (I I i) のうちのいずれか 1 つから選択される化合物

50

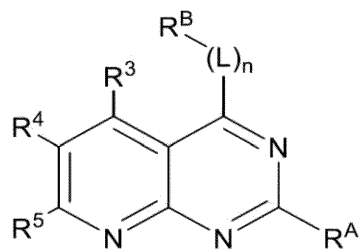
【化 9 5】



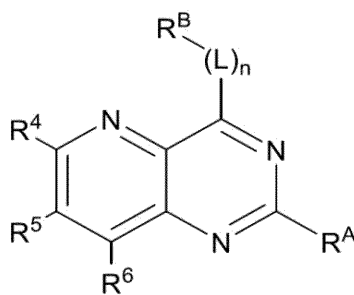
(I I c) 、



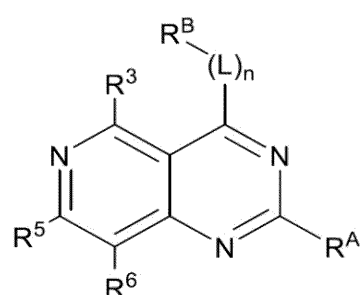
(I I d) 、



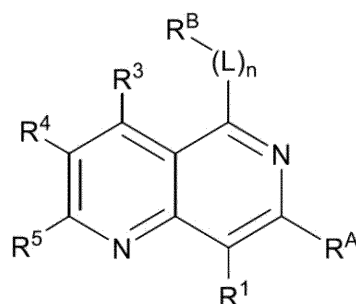
(I I e) 、



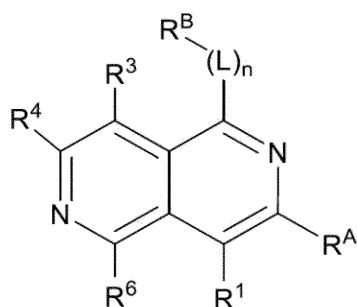
(I I f) 、



(I I g) 、



(I I h) 、 および



(I I i) 、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

各 L は、独立して、S、S (=O)₂、C₁~3アルキレン、C (=O)、および N (R^N) から選択され、前記 C₁~3アルキレンは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OH、C₁~3アルコキシ、アミノ、C₁~3アルキルアミノ、およびジ (C₁~3アルキル) アミノから選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換され、

各 R^N は、独立して、H および C₁~6アルキルから選択され、前記 C₁~6アルキルは、任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OR^{a1}、C (O) R^{b1}、C (O) NR^{c1} R^{d1}、C (O) OR^{a1}、NR^{c1} R^{d1}、NR^{c1} C (O) R^{b1}、NR^{c1} C (O) OR^{a1}、NR^{c1} S (O)₂ R^{b1}、S (O)₂ R^{b1}、および S (O)₂ NR^{c1} R^{d1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

n は、1、2、および 3 から選択される整数であり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、および R⁶ の各々は、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、O

10

20

30

40

50

R^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、

R^A は、 Cy^A 、 $O-Cy^A$ 、および $N(R^N)-Cy^A$ から選択され、 Cy^A は、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、

R^B は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ である L に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に4～14員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して Cy^1 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 14$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～14員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

R^{Cy1} および R^{Cy2} は、各々独立して、オキソ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、および $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、

各 Cy^2 は、独立して、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立してハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選

10

20

30

40

50

択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、CN、NO₂、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、S(O)₂R^{b2}、およびS(O)₂NR^{c2}R^{d2}から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

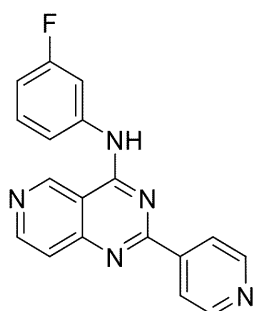
各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、およびR^{d2}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、および(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレンから選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、および(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレンは、各々任意選択的に、独立してR^gから選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

あるいは任意のR^{c1}およびR^{d1}は、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立してR^gから選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは任意のR^{c2}およびR^{d2}は、それらが結合しているN原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立してR^gから選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各R^gは独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~4ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、シアノ-C₁~3アルキレン、HO-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール、C₆~10アリールオキシ、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレン、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、ただし、前記化合物は、以下ではない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化96】



10

20

30

40

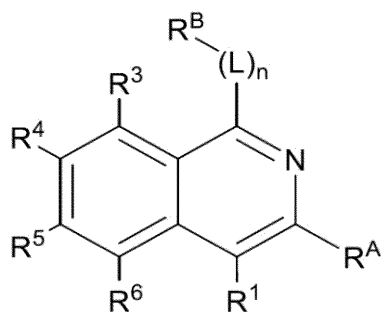
50

(実施形態 93)

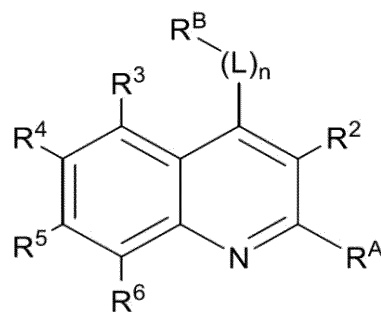
R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して Cy^1 、ハロ、CN、NO₂、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、および C₂～6 アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、NO₂、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、各 Cy^1 は、独立して、C₆～10 アリール、C₃～10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されている、実施形態 92 に記載の化合物。

(実施形態 94)

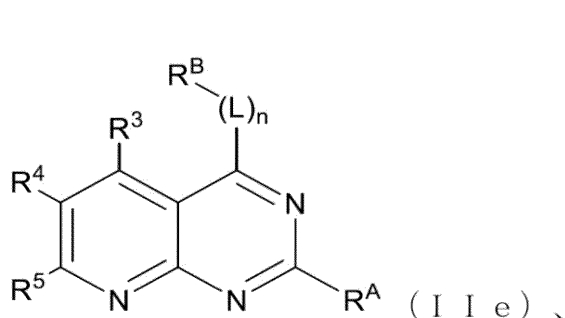
以下の式 (I I c) ～ (I I g) のうちのいずれか 1 つ
【化 97】



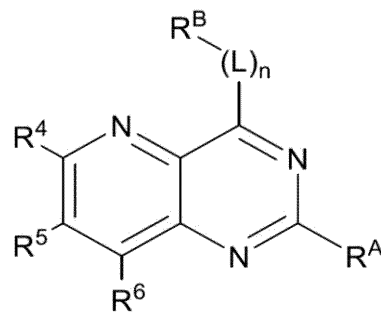
(I I c)、



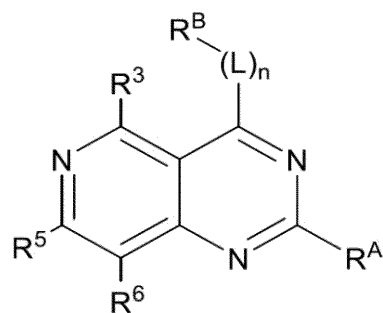
(I I d)、



(I I e)、



(I I f)、



(I I g)、

またはその薬学的に許容される塩から選択され、式中、

R^A は、C₆～10 アリール、C₃～10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、

R^{Cy1} および R^{Cy2} は、各々独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^2 、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基によって置換されている、実施形態 92 または 93 に記載の化合物。

10

(実施形態 95)

n は、1 であり、

L は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、任意選択的に OH で置換されており、

R^N は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択され、

R^A は、 Cy^{A1} 、 $O-Cy^{A1}$ 、および $NH-Cy^{A1}$ から選択され、

各 Cy^{A1} は、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

20

R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、CN、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ と結合する場合、 R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～14 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 Cy^1 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、およびハロで置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に OR^{a2} で置換されており、

30

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 14$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、および 4～14 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 92～94 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(実施形態 96)

n は、1 であり、

L は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、任意選択的に OH で置換されており、

R^N は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $S(O)_2R^{b1}$ から選択され、

R^A は、 Cy^{A1} 、 $O-Cy^{A1}$ 、および $NH-Cy^{A1}$ から選択され、

各 Cy^{A1} は、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロ

50

シクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ である L に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 OR^{a1} で置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、および $S(O)_2R^{b2}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に OR^{a2} で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、および $NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、 H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 92～94 のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態 97)

n は、1 であり、

L は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C(=O)$ 、および $N(R^N)$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、任意選択的に OH で置換されており、

R^N は、 H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、 H 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および OR^{a1} から選択され、

R^A は、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、および 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy1} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 OR^{a1} 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

あるいは、 R^B が、 $N(R^N)$ である L に結合している場合、 R^B および R^N は、それらが結合している N 原子と一緒に 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、 OR^{a1} で置換されており、

各 R^{Cy1} は、独立して、ハロ、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a2} 、および $C(O)OR^{a2}$ から選択され、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、および $NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、 H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 92～94 のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態 98)

前記化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つから選択される、実施形態 92 に記載の化合物

10

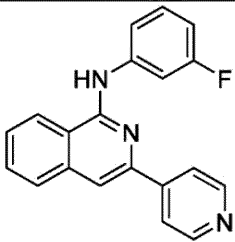
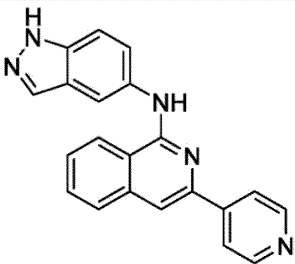
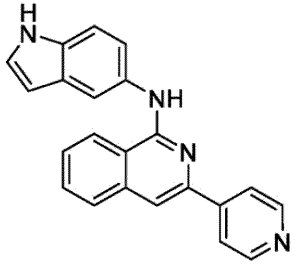
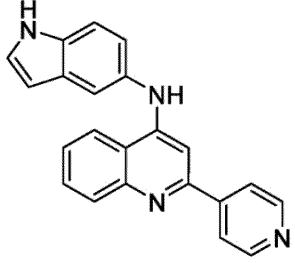
20

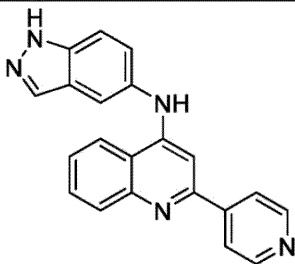
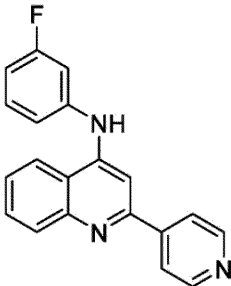
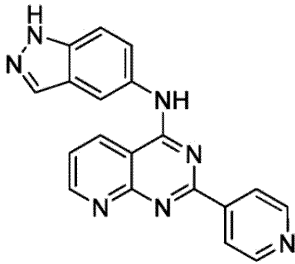
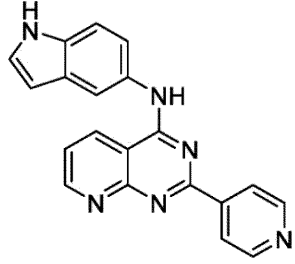
30

40

50

【表 20 - 1】

BC18663	
BC18668	
BC18669	
BC18687	

BC18688	
BC18689	
BC18707	
BC18708	

10

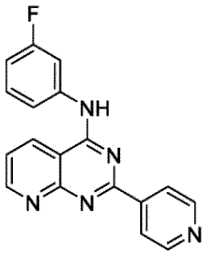
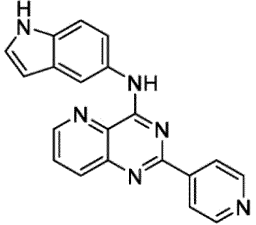
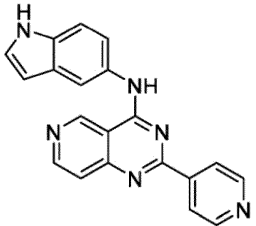
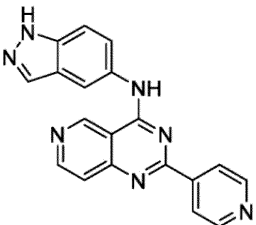
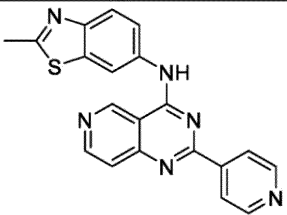
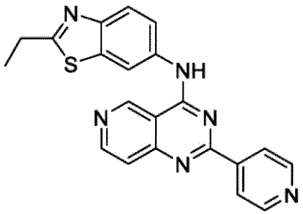
20

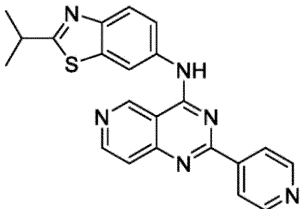
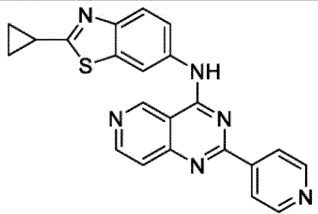
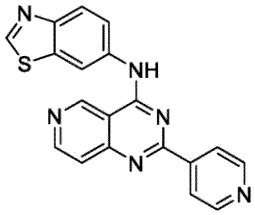
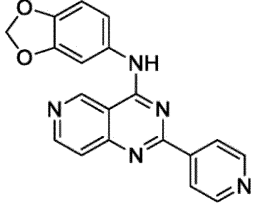
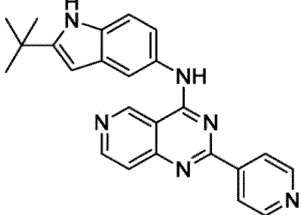
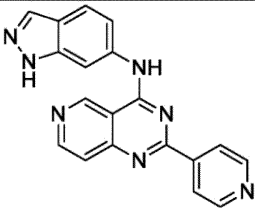
30

40

50

【表 20 - 2】

BC18709	
BC18711	
BC18713	
BC18714	
BC18755	
BC18756	

BC18757	
BC18758	
BC18759	
BC18760	
BC18761	
BC18762	

10

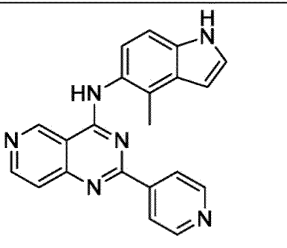
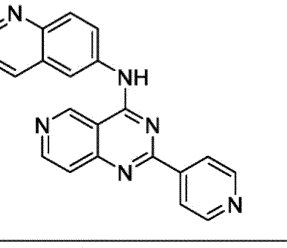
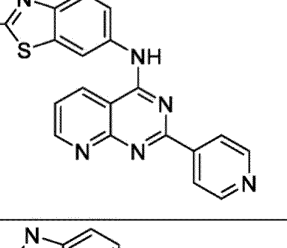
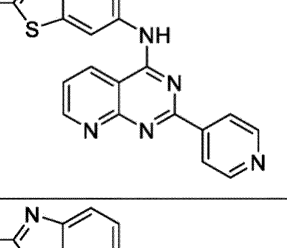
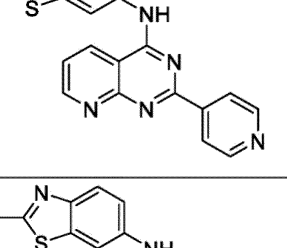
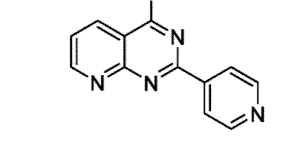
20

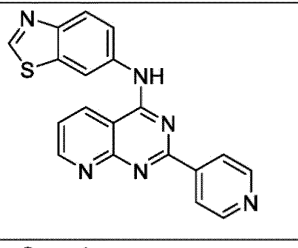
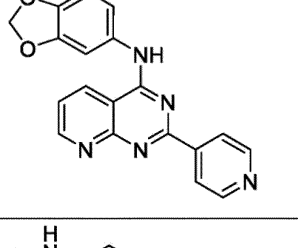
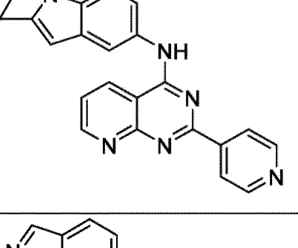
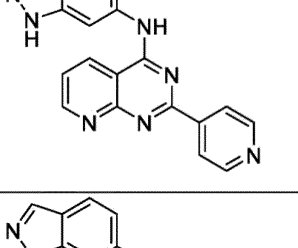
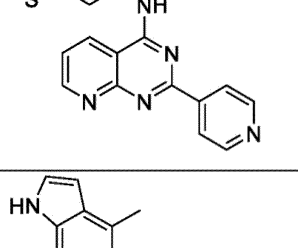
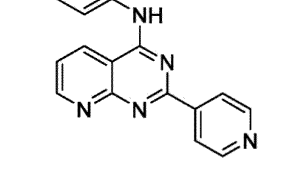
30

40

50

【表 20 - 3】

BC18763	
BC18764	
BC18765	
BC18766	
BC18767	
BC18768	

BC18769	
BC18770	
BC18771	
BC18772	
BC18773	
BC18774	

10

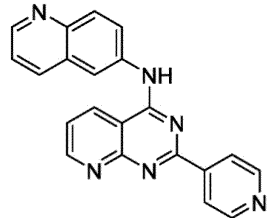
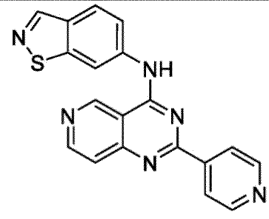
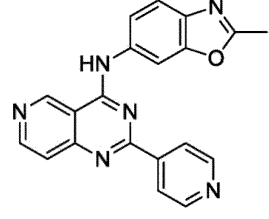
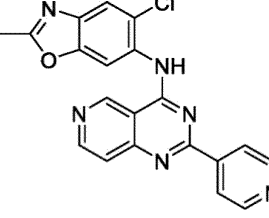
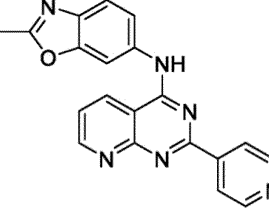
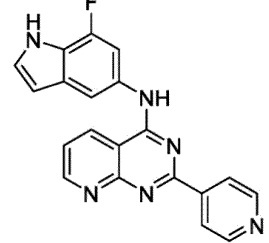
20

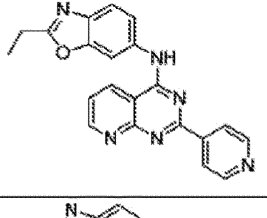
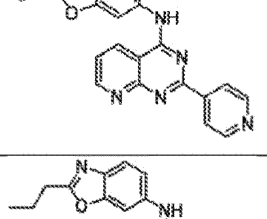
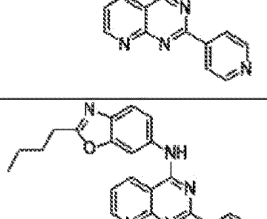
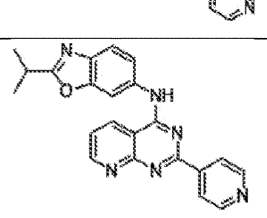
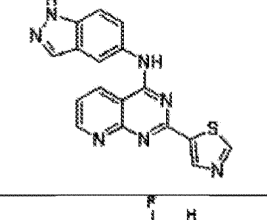
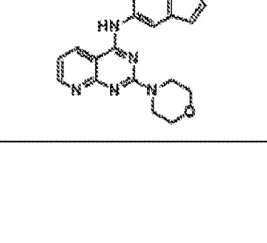
30

40

50

【表 20 - 4】

BC18775	
BC18776	
BC18778	
BC18783	
BC18785	
BC18796	

BC18799	
BC18801	
BC18806	
BC18808	
BC18821	
BC18829	
BC18830	

10

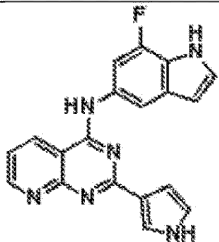
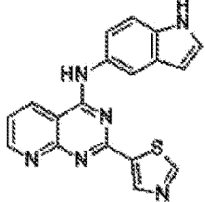
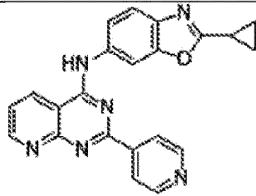
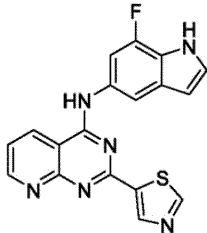
20

30

40

50

【表 20-5】

BC18831	
BC18832	
BC18837	
BC18845	

10

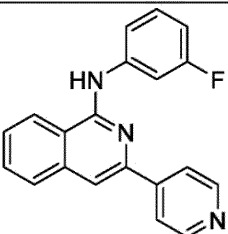
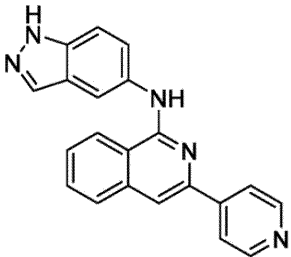
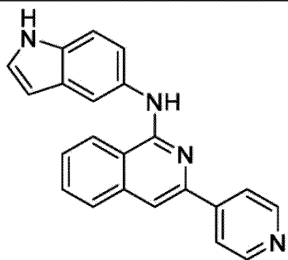
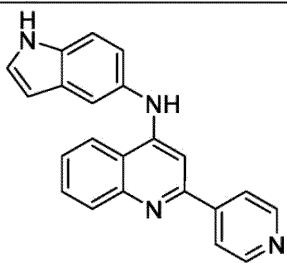
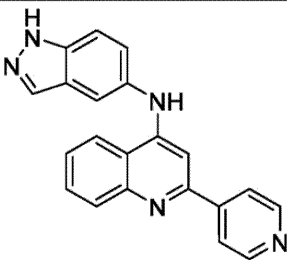
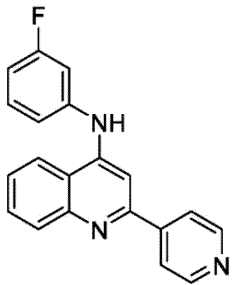
またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 99)

前記化合物は、以下の化合物のうちのいずれか1つから選択される、実施形態 92に記載の化合物

20

【表 21-1】

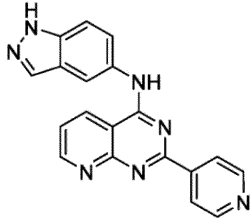
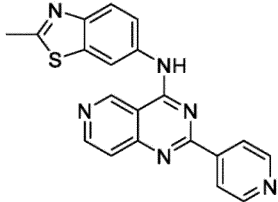
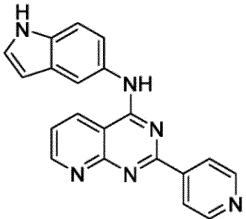
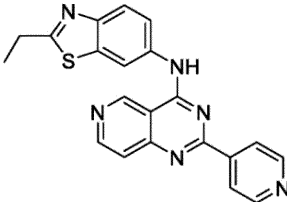
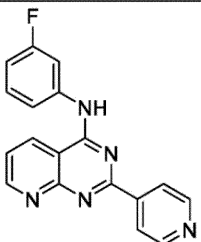
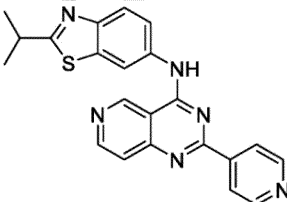
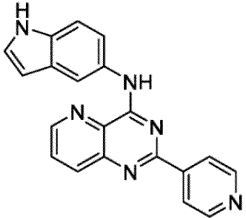
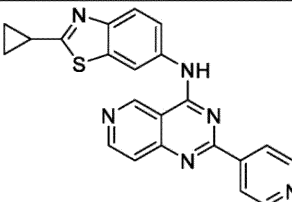
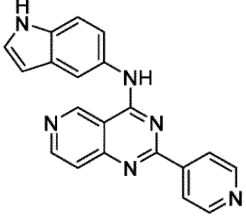
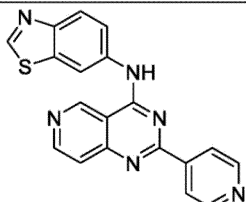
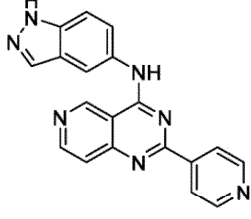
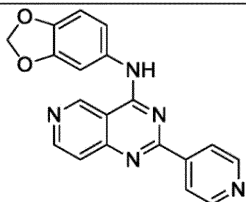
BC18663	
BC18668	
BC18669	
BC18687	
BC18688	
BC18689	

30

40

50

【表 2 1 - 2】

BC18707		BC18755	
BC18708		BC18756	
BC18709		BC18757	
BC18711		BC18758	
BC18713		BC18759	
BC18714		BC18760	

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3】

BC18761	
BC18762	
BC18763	
BC18764	
BC18765	
BC18766	
BC18767	
BC18768	
BC18769	
BC18770	
BC18771	
BC18772	

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

BC18773		
BC18774		
BC18775		
BC18776		
BC18778		
BC18783		10
BC18785		20
BC18796		30

またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 100)

前記化合物は、表 5、表 5 a、もしくは表 6 の化合物のうちのいずれか 1 つから選択される、実施形態 9 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

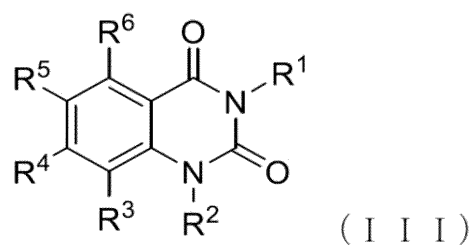
(実施形態 101)

前記化合物は、表 5 もしくは表 6 の化合物のうちのいずれか 1 つから選択される、実施形態 9 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 102)

哺乳動物における細胞の核内の T F E B ポリペプチドレベルを増加させるための方法であって、前記方法は、前記哺乳動物に、式 (I I I) の化合物

【化 9 8】



10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式中、

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

R^2 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立して CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択的に、独立してハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、および $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキレンから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキレン、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される1、2、または3個の置換基で置換されており、

あるいは任意の R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合しているN原子と一緒に4～7員ヘテ

ロシクロアルキルを形成し、これは、任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^g は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~4 ハロアルキル、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルコキシ、シアノ-C₁~3 アルキレン、HO-C₁~3 アルキレン、C₆~10 アリール、C₆~10 アリールオキシ、C₃~10 シクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール-C₁~4 アルキレン、C₃~10 シクロアルキル-C₁~4 アルキレン、(5~10 員ヘテロアリール)-C₁~4 アルキレン、(4~10 員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4 アルキレン、アミノ、C₁~6 アルキルアミノ、ジ(C₁~6 アルキル)アミノ、チオ、C₁~6 アルキルチオ、C₁~6 アルキルスルフィニル、C₁~6 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6 アルキルカルバミル、ジ(C₁~6 アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6 アルキルカルボニル、C₁~6 アルコキシカルボニル、C₁~6 アルキルカルボニルアミノ、C₁~6 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6 アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6 アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6 アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6 アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ(C₁~6 アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、方法。

(実施形態 103)

R^1 は、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、および Cy^1 から選択され、前記 C₁~6 アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 102 に記載の方法。

(実施形態 104)

R^2 は、H および C₁~6 アルキルから選択され、前記 C₁~6 アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、C(O)NR^{c1}R^{d1}、および NR^{c1}R^{d1} から選択される、実施形態 102 または 103 に記載の方法。

(実施形態 105)

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H および C(O)NR^{c1}R^{d1} から選択される、実施形態 102~104 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 106)

R^3 および R^6 は、各々 H である、実施形態 105 に記載の方法。

(実施形態 107)

R^4 は、C(O)NR^{c1}R^{d1} である、実施形態 106 に記載の方法。

(実施形態 108)

R^5 は、C(O)NR^{c1}R^{d1} である、実施形態 106 に記載の方法。

(実施形態 109)

各 Cy^1 は、独立して、C₆~10 アリールおよび 4~10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、実施形態 102~108 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 110)

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、CN、C₁~6 アルキル、および OR^{a2} から選択され、前記 C₁~6 アルキルは、任意選択的に C(O)NR^{c2}R^{d2} で置換されている、実施形態 102~109 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 111)

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、H、C₁~6 アルキル、C₆~10 アリール、5~10 員ヘテロアリール、C₆~10 アリール-C₁~4 アルキレン、および (5~10 員ヘテロアリール)-C₁~4 アルキレンから選択され、前記 C₁~6 アルキル、C₆~10 アリール、5~10 員ヘテロアリール、C₆~10 アリール-C₁~4 アルキレン、および (5~10 員ヘテロアリール)-C₁~4 アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換

10

20

30

40

50

基で置換されている、実施形態 102～110 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 112)

各 R^g は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択される、実施形態 102～111 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 113)

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および Cy^1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

R^2 は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に、独立して Cy^1 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、および $NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、各々独立して、H および $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、

各 Cy^1 は、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび 4～10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々が、任意選択的に、独立して R^{Cy2} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^{Cy2} は、独立して、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および OR^{a2} から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択的に $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ で置換されており、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および (5～10 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレンから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキレン、および (5～10 員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキレンは、各々任意選択的に、独立して R^g から選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されており、

各 R^g は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立して選択される、実施形態 102 に記載の方法。

(実施形態 114)

前記化合物は、表 4 における化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 102 に記載の方法。

(実施形態 115)

前記哺乳動物は、ヒトである、実施形態 102～114 のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態 116)

実施形態 102～114 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(実施形態 117)

細胞の核内の T F E B ポリペプチドレベルの増加に反応する疾患、障害、または状態を有する哺乳動物を治療する方法であって、前記方法は、前記哺乳動物に、(a) 実施形態 1～67 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、(b) 実施形態 69 もしくは 70 に記載の医薬組成物、(c) 実施形態 71～114 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または (d) 実施形態 116 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

(実施形態 118)

前記哺乳動物は、ヒトである、実施形態 117 に記載の方法。

(実施形態 119)

前記方法は、リソソーム蓄積症 (LSD) を有する哺乳動物を治療することを含む、実施形態 117～118 のいずれか一項記載の方法。

(実施形態 120)

前記 LSD は、クラッペ病、サンフィリップ症候群、多種スルファターゼ欠損症、 α -マンノシドーシス、ファブリー病、ハンター症候群、シャイエ症候群、サンフィリップ症候

10

20

30

40

50

群、マロトー・ラミー症候群、ヒアルロニダーゼ欠損症、シアリドーシス、ムコリピジン 1 欠損症、神経性セロイドリポフスシノース（バッテン病）、ムコ多糖症Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、およびⅠⅩ型、ハーラー・シャイエ症候群、モルキオ症候群、糖タンパク質症、多種スルファターゼ欠損症、グリコーゲン蓄積症、異染性白質ジストロフィー、Sly 症候群、Ⅰー細胞病、ダノン病、ニーマン・ピック病 A、B、C 1、および C 2 型、サンドホフ病、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、GM 2 ガングリオシドース病、テイ・サックス病、ゴーチャー病、サラ病、ポンペ病、ダノン病、コレステリルエステル蓄積症、アスパルチルグルコサミヌリア、シスチン症、ムコリピドーシスⅠ型ーⅠⅣ型、Ⅰ型およびⅠⅠ型のシンドラー病、ウォルマン病、フコシドーシス、ピクノジストーシス、ならびに遊離シアル酸蓄積症からなる群から選択される、実施形態 119 に記載の方法。

10

（実施形態 121）

前記方法は、急性または慢性炎症性疾患を有する哺乳動物を治療することを含む、実施形態 117～118 のいずれか一項に記載の方法。

（実施形態 122）

前記急性または慢性炎症障害は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、肺臓炎（例えば、過敏性肺炎または放射線肺炎）、肺炎、嚢胞性線維症、乾癬、関節炎／関節リウマチ、鼻炎、咽頭炎、膀胱炎、前立腺炎、皮膚炎、花粉症を含むアレルギー、腎炎、結膜炎、脳炎、髄膜炎、眼炎、ブドウ膜炎、胸膜炎、心膜炎、心筋炎、アテローム性動脈硬化症、ヒト免疫不全ウイルス関連の炎症、糖尿病、変形性関節症、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病または潰瘍性結腸炎）、大腸炎、敗血症、血管炎、滑液囊炎、結合組織疾患、自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス（SLE））、多発性筋痛症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、側頭動脈炎、血管炎、クリオグロブリン血症、多発性硬化症、ウイルスまたはインフルエンザ誘発性炎症、慢性細菌定着または持続性細胞内病原体、および抗原チャレンジまたはワクチン投与に対する応答性の低下からなる群から選択される、実施形態 121 に記載の方法。

20

（実施形態 123）

前記加齢関連障害を有する哺乳動物を治療することを含む、実施形態 117～118 のいずれか一項に記載の方法。

（実施形態 124）

前記加齢関連障害は、神経変性疾患、代謝疾患、メタボリックシンドローム、NASH、脂肪肝、糖尿病、サルコペニア、虚弱、加齢に伴う湿性および乾性黄斑変性、遺伝性または後天性網膜変性疾患、加齢に伴う難聴、早期または後期の認知機能低下、早期または後期の認知機能障害、骨粗しょう症、加齢に伴う臓器機能不全、加齢に伴う免疫機能不全から選択される、実施形態 123 に記載の方法。

30

（実施形態 125）

前記方法は、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン病、パーキンソン病、原発性加齢関連タウオパシー、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、慢性外傷性脳症、または外傷性脳損傷を有する哺乳動物を治療することを含む、実施形態 117～118 のいずれか一項に記載の方法。

40

（実施形態 126）

前記方法は、筋の遺伝性または後天性疾患を有する哺乳動物を治療することを含む、実施形態 117～118 のいずれか一項に記載の方法。

（実施形態 127）

前記筋の遺伝性または後天性疾患が、筋原線維ミオパシー、散発性封入体筋炎、前頭側頭型認知症を伴う封入体筋症（IBMTD）、および心筋症からなる群から選択される、実施形態 126 に記載の方法。

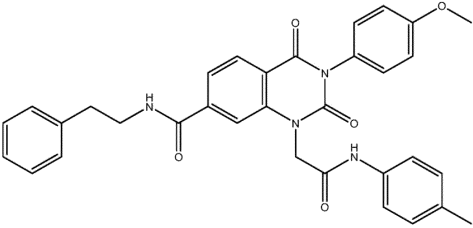
50

【図面】
【図 1】

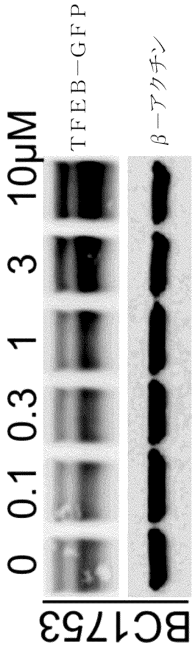
MASRIGLRMLREQAQEEQERMRQQQAVMHYMQQQQQQQQLGGPPTPAINTPVH
Q.SPPVPGEVLKVQSYLENPTSYHLQQSQHQKQVREYLSITYGNKFAAHISPAQGSFKPPPA
ASPGVRAGHVLSSSAGNSAPNSPMAMLIHIGSNPERELDDVDINIMRLDDVLDVLYINPEMQM
PNTLPLSSSHLNVYSSDPQVTASILVGTSSSCPADLTQKRELTDAESRALAKERQKKDNH
NLIERRRNFINDRIKELGMLIPKANDLDVRWNKGTLKASVDYIRRMQKDLQKSRELEN
HSRREMTNKQLWLRIQELEMQARVHGLPTTSPSGMINMAELAQVVKQELPSEEGPGEAL
MIGAFVPDPFPIPALPPOAPLPLPTOPPSPFHHLDFSHLSFGGREDEGPPGYPEPLAPG

(配列番号1)

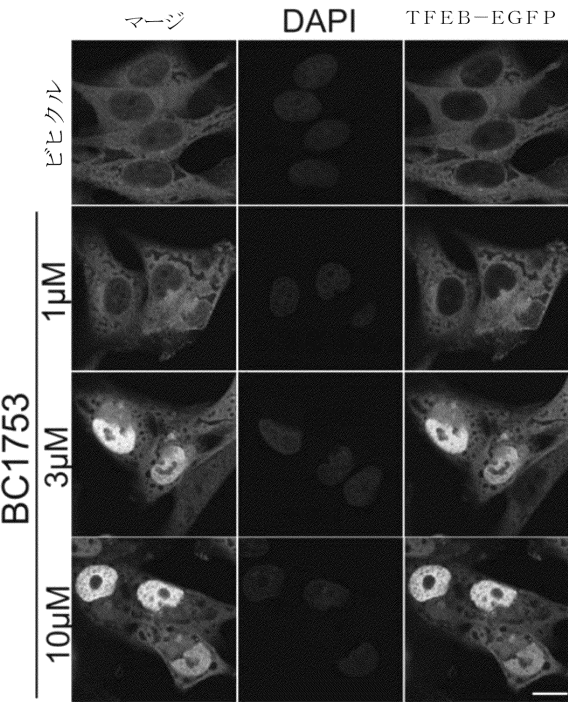
【図 2 A】



【図 2 B】



【図 2 C】



10

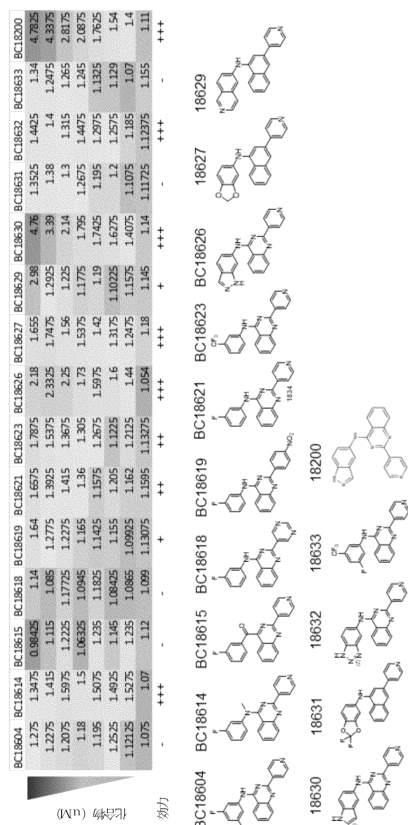
20

30

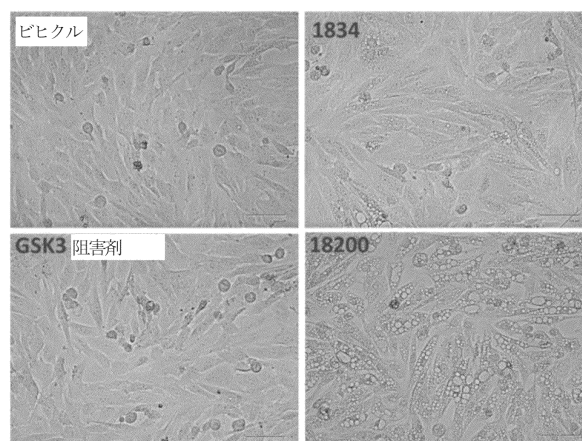
40

50

【圖 3】



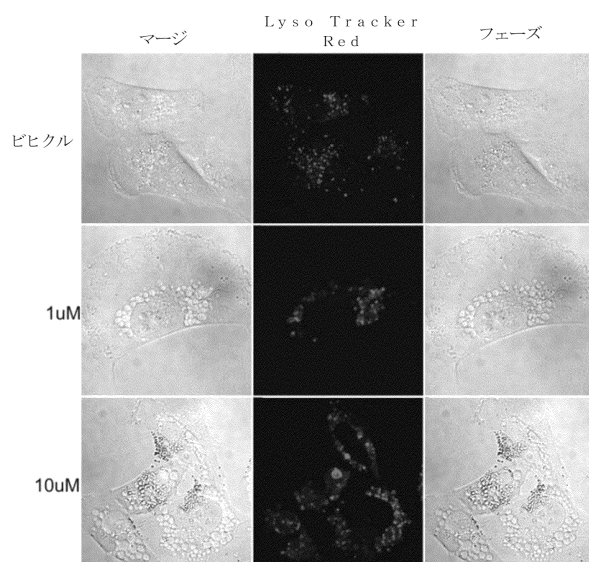
【図 4 A】



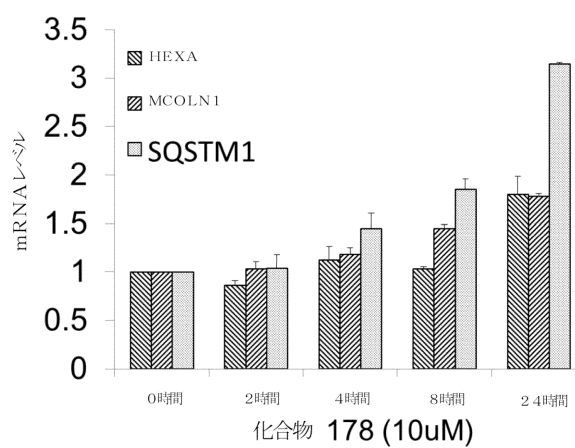
10

20

【図 4 B】



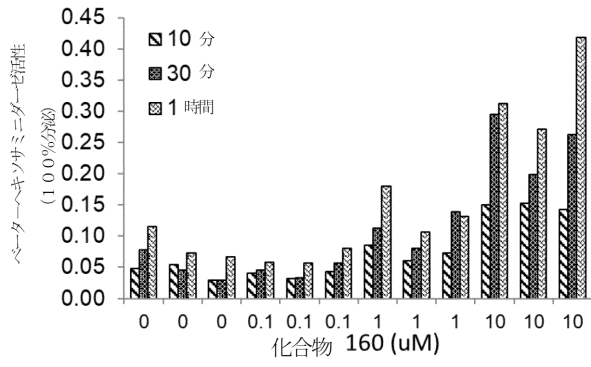
【図 5 A】



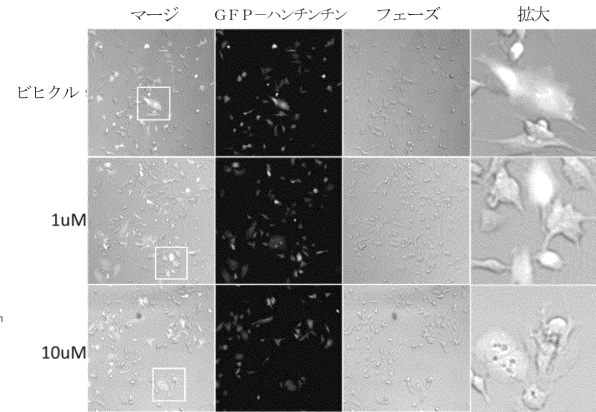
30

40

【図 5 B】

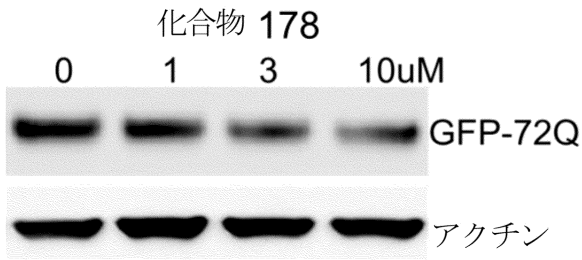


【図 6 A】

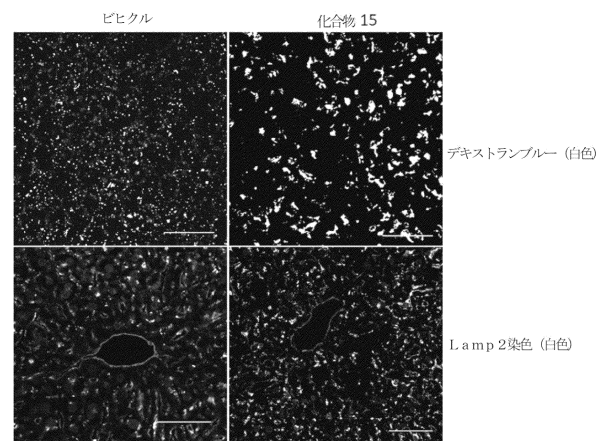


10

【図 6 B】



【図 7】



20

30

【配列表】

0007566753000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
		A 6 1 K	31/551	
		A 6 1 K	31/4985	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

(72)発明者 チェン, ベイベイ

アメリカ合衆国 1 5 1 4 3 ペンシルベニア州, セウィクリー, シラキウス コート 2 6 3 2

(72)発明者 フィンケル, トーレン

アメリカ合衆国 1 5 2 3 2 ペンシルベニア州, ピッツバーグ, アンバーソン アベニュー 8 2 6

(72)発明者 リウ, ユアン

アメリカ合衆国 1 5 1 4 3 ペンシルベニア州, セウィクリー, シラキウス コート 2 6 3 2

審査官 宮田 透

(56)参考文献

国際公開第2004/037814 (WO, A1)

特表2004-509113 (JP, A)

特表2011-529931 (JP, A)

特表2011-529932 (JP, A)

特表2006-522119 (JP, A)

米国特許出願公開第2009/0209536 (US, A1)

国際公開第2003/057695 (WO, A1)

国際公開第2004/101512 (WO, A2)

特表2013-525405 (JP, A)

特表2017-536363 (JP, A)

国際公開第2018/089493 (WO, A1)

国際公開第2018/191146 (WO, A1)

国際公開第2018/089433 (WO, A1)

国際公開第2018/089499 (WO, A1)

国際公開第2011/135351 (WO, A1)

REGISTRY (STN) [online], 2012.07.05 [検索日 2023.11.16] CAS登録番号 1381678-54-1 ほか1件

Nature Communications , 2017年, 8, 2270

ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015年, 6(3), 287-291

PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10425575#section=2D-Structure>, Identifier: CID 2244 (Create:2006-10-25)

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2009年, 19(6), 1802-1806

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2009年, 19(6), 1807-1810

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D、A61K、A61P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)