

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-527741

(P2023-527741A)

(43)公表日 令和5年6月30日(2023.6.30)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全62頁) 最終頁に続く		

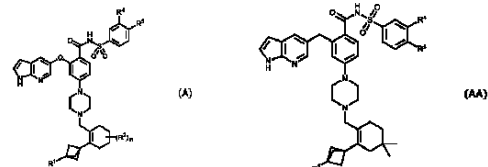
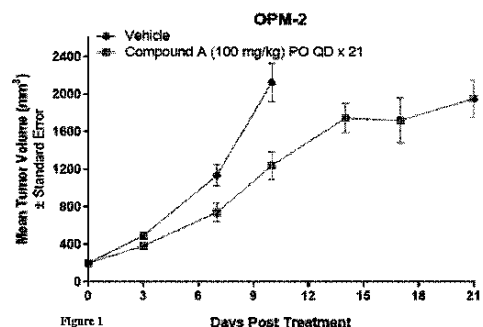
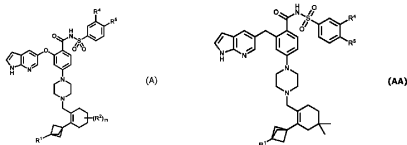
(21)出願番号	特願2022-570279(P2022-570279)	(71)出願人	518346476
(86)(22)出願日	令和3年5月17日(2021.5.17)		リキュリウム アイピー ホールディング
(85)翻訳文提出日	令和5年1月17日(2023.1.17)		ス リミテッド ライアビリティー カン
(86)国際出願番号	PCT/US2021/032808		パニー
(87)国際公開番号	WO2021/236543		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
(87)国際公開日	令和3年11月25日(2021.11.25)		2 1 サン ディエゴ サイエンス センタ
(31)優先権主張番号	63/027,194		ードライブ 1 0 2 7 5 スイート 2 0 0
(32)優先日	令和2年5月19日(2020.5.19)	(74)代理人	110002860
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士法人秀和特許事務所
	米国(US)	(72)発明者	バンカー, ケビン デュアン
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
			2 1 サン ディエゴ サイエンス センタ
			ードライブ 1 0 2 7 5 スイート 2 0 0
		(72)発明者	サマター, アフメド アブディ
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミロイドーシスの治療

(57)【要約】

本明細書では、アミロイドーシスを治療するための、本明細書で定義される式 (A) の化合物、及び化合物の組合せが開示される。治療されるアミロイドーシスのタイプのいくつかには、アミロイド軽鎖 (AL) アミロイドーシス、アミロイドA型 (AA) アミロイドーシス、透析関連アミロイドーシス (DRA)、家族性又は遺伝性アミロイドーシス、加齢性 (老人性) 全身性アミロイドーシス、及び臓器特異的アミロイドーシスが含まれる。様々な実施形態では、式 (A) の化合物は、アミロイドーシスの治療のためにコルチコステロイドと組み合わせて使用される。

【化1】



10

20

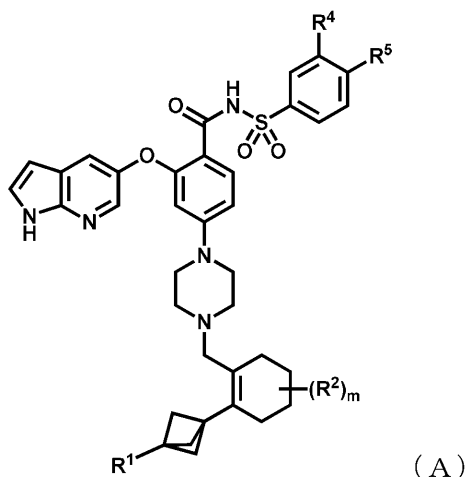
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミロイドーシスを治療するための医薬の調製における、有効量の式 (A) の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用であって、

前記式 (A) の化合物は、以下の構造：

【化 1】



(A)

〔式中、

R¹ は、水素、ハロゲン、置換又は非置換の C₁～C₆ アルキル、置換又は非置換の C₁～C₆ ハロアルキル、置換又は非置換の C₃～C₆ シクロアルキル、置換又は非置換の C₁～C₆ アルコキシ、非置換のモノ-C₁～C₆ アルキルアミン、及び非置換のジ-C₁～C₆ アルキルアミンからなる群から選択され、

各 R² は、独立して、ハロゲン、置換又は非置換の C₁～C₆ アルキル、置換又は非置換の C₁～C₆ ハロアルキル、及び置換又は非置換の C₃～C₆ シクロアルキルからなる群から選択されるか、又は、

m が 2 若しくは 3 である場合、各 R² が、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換の C₁～C₆ アルキル、置換若しくは非置換の C₁～C₆ ハロアルキル、及び置換若しくは非置換の C₃～C₆ シクロアルキルからなる群から選択されるか、又は 2 つの R² 基が、それらが結合している原子と一緒に置換若しくは非置換の C₃～C₆ シクロアルキル若しくは置換若しくは非置換の 3～6 員ヘテロシクリルを形成し、

R⁴ は、NO₂、S(O)R⁶、SO₂R⁶、ハロゲン、シアノ、及び非置換の C₁～C₆ ハロアルキルからなる群から選択され、

R⁵ は、-X¹-(Alk¹)_n-R⁷であり、

Alk¹ は、非置換の C₁～C₄ アルキレン、並びにフルオロ、クロロ、非置換の C₁～C₃ アルキル、及び非置換の C₁～C₃ ハロアルキルから独立して選択される 1、2、又は 3 つの置換基で置換された C₁～C₄ アルキレンから選択され、

R⁶ は、置換又は非置換の C₁～C₆ アルキル、置換又は非置換の C₁～C₆ ハロアルキル、及び置換又は非置換の C₃～C₆ シクロアルキルからなる群から選択され、

R⁷ は、置換又は非置換の C₁～C₆ アルコキシ、置換又は非置換の C₃～C₁₀ シクロアルキル、置換又は非置換の 3～10 員ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アミノ、置換又は非置換の一置換アミン基、置換又は非置換の二置換アミン基、置換又は非置換の N-カルバミル、置換又は非置換の C-アミド、及び置換又は非置換の N-アミドから選択され、

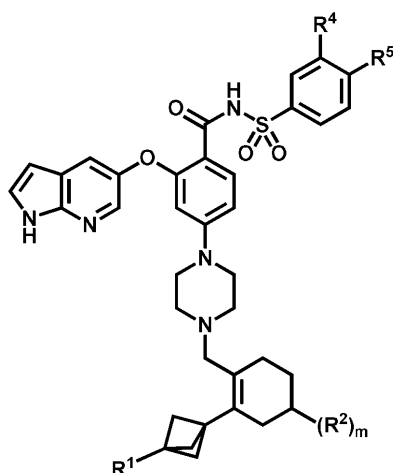
m は、0、1、2、又は 3 であり、

n は、0 及び 1 からなる群から選択され、

X¹ は、-O-、-S-、及び-NH-からなる群から選択される] を有する、使用。

【請求項 2】

前記式 (A) の化合物が、
【化 2】



10

〔式中、 m は2である〕である、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

R^1 が、水素である、請求項2に記載の使用。

【請求項4】

R^1 が、ハロゲンである、請求項2に記載の使用。

20

【請求項5】

R^1 が、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2に記載の使用。

【請求項6】

R^1 が、非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、請求項2に記載の使用。

【請求項7】

R^1 が、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、又は $-CF_2CH_3$ である、請求項6に記載の使用。

【請求項8】

m が2である、請求項1～7のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

各 R^2 が、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2～8のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項10】

2つの R^2 基が、それらが結合している原子と一緒に、置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成する、請求項2～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項11】

R^4 が、 $-NO_2$ である、請求項2～10のいずれか一項に記載の使用。

【請求項12】

R^5 が、 $-X^1 - (Alk^1)_n - R^7$ であり、式中、 X^1 は、 $-NH-$ であり、 n は0であり、 Alk^1 は、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^7 は、置換又は非置換の3～10員ヘテロシクリルである、請求項2～11のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項13】

R^5 が、 $-X^1 - (Alk^1)_n - R^7$ であり、式中、 X^1 は、 $-NH-$ であり、 n は1であり、 Alk^1 は、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^7 は、置換又は非置換の3～10員ヘテロシクリルである、請求項2～11のいずれか一項に記載の使用。

【請求項14】

R^5 が、 $-X^1 - (Alk^1)_n - R^7$ であり、式中、 X^1 は、 $-O-$ であり、 n は0であり、 Alk^1 は、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^7 は、置換又は非置換の3～10員ヘテロシクリルである、請求項2～11のいずれか一項に記載の使用。

【請求項15】

50

R^5 が、 $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ であり、式中、 X^1 は、 $-O-$ であり、 n は 1 であり、 Alk^1 は、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^7 は、置換又は非置換の 3 ～ 10 員ヘテロシクリルである、請求項 2 ～ 11 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 16】

R^7 が、置換又は非置換の 3 ～ 6 員単環式ヘテロシクリルである、請求項 12 ～ 15 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 17】

R^7 が、置換又は非置換の 6 ～ 10 員スピロヘテロシクリルである、請求項 12 ～ 15 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 18】

R^7 が、非置換である、請求項 12 ～ 17 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 19】

R^7 が、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、及び $-SO_2-$ (非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群から独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されている、請求項 12 ～ 17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

前記式 (A) の化合物 (A) が、

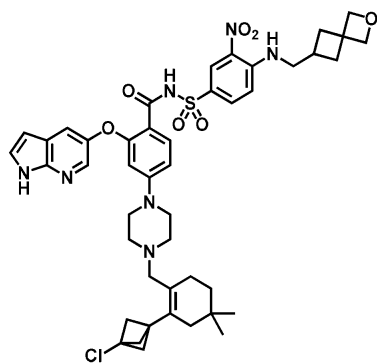
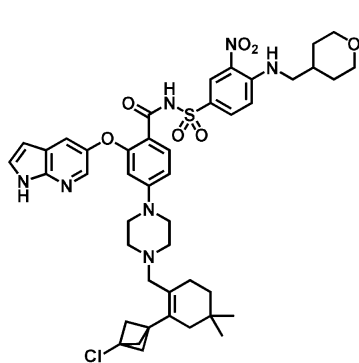
20

30

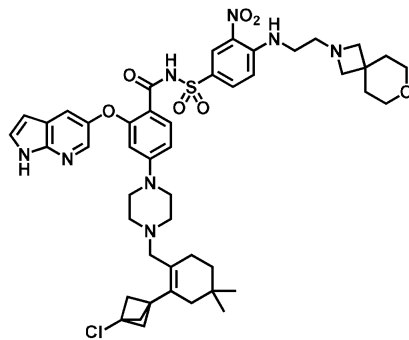
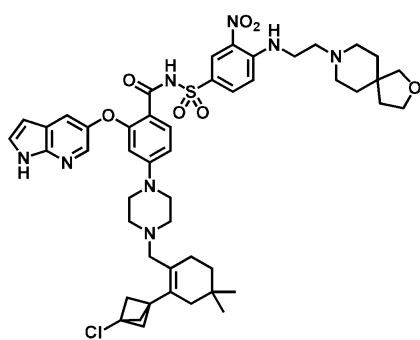
40

50

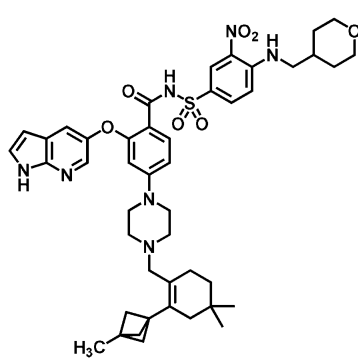
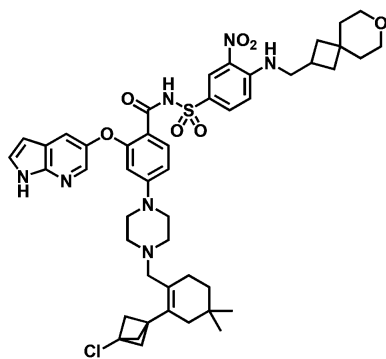
【化 3】



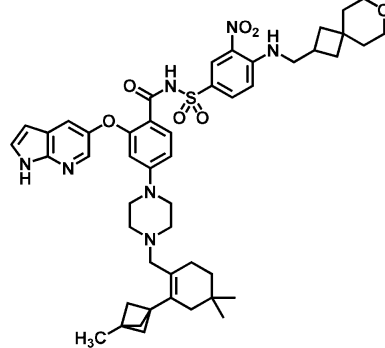
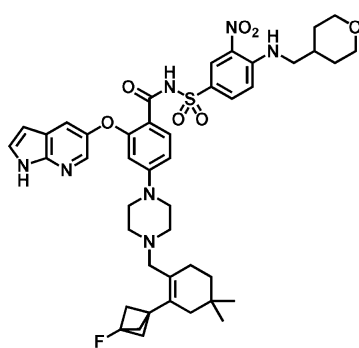
10



20



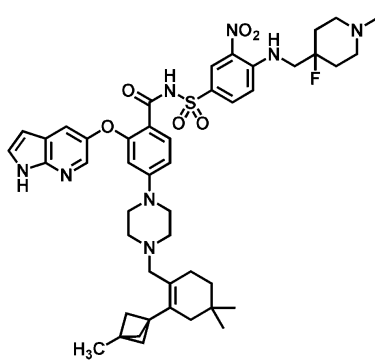
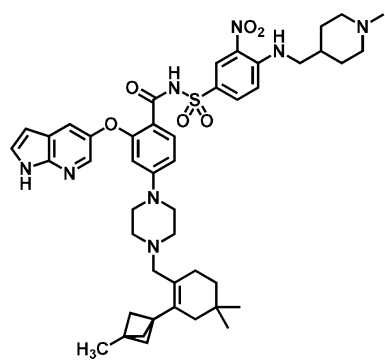
30



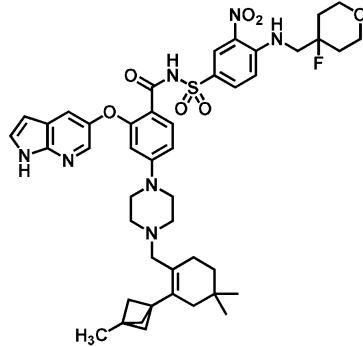
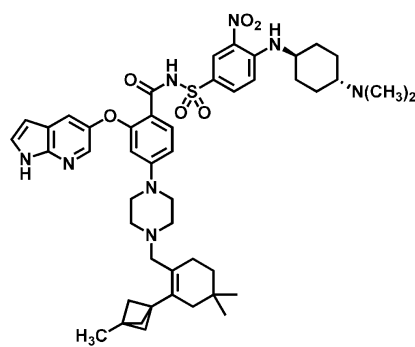
40

50

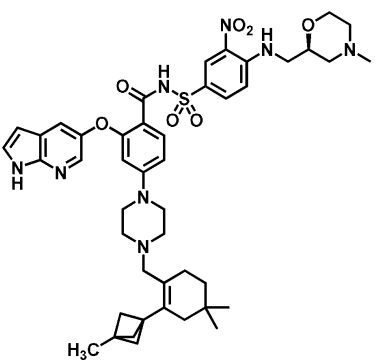
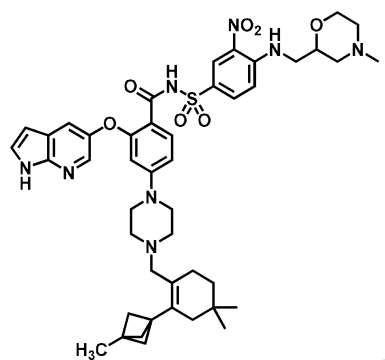
【化 4】



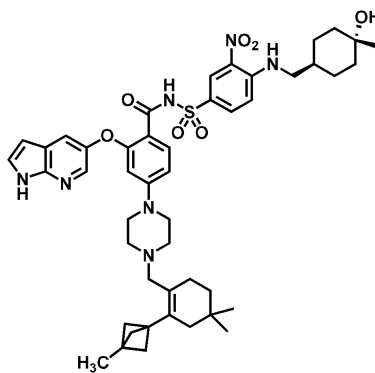
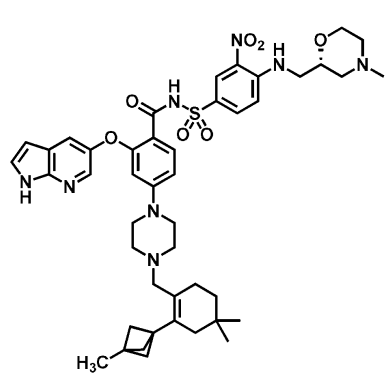
10



20



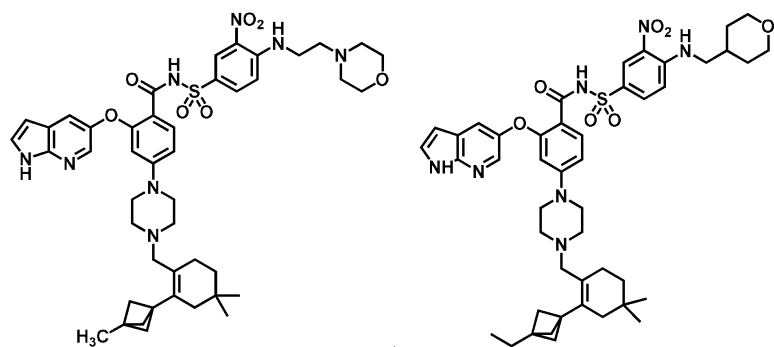
30



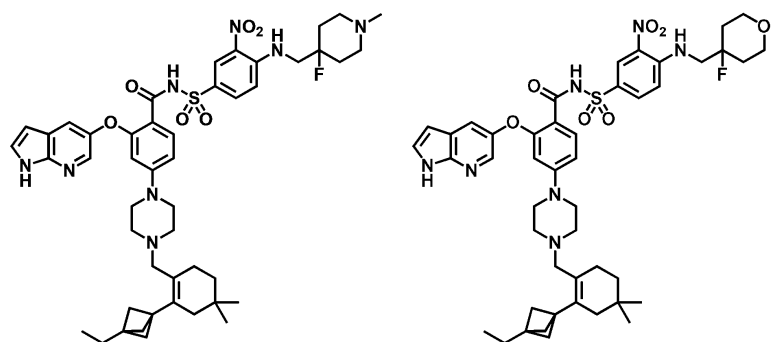
40

50

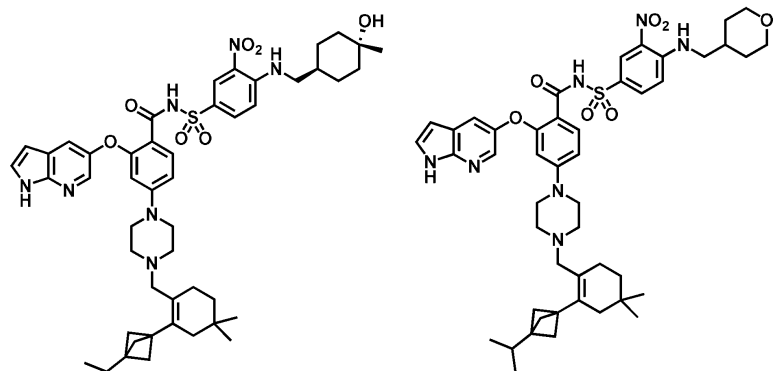
【化 5】



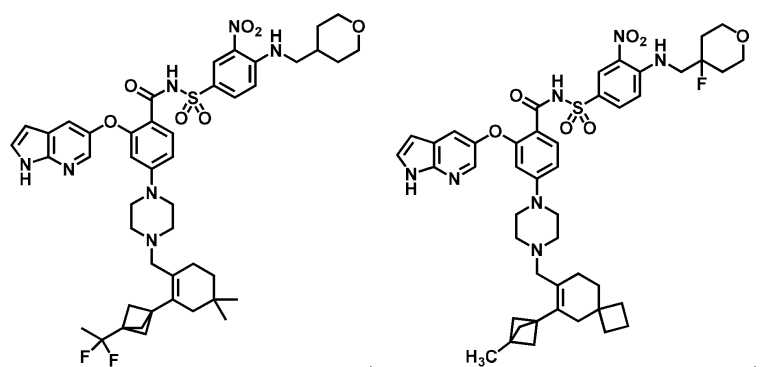
10



20



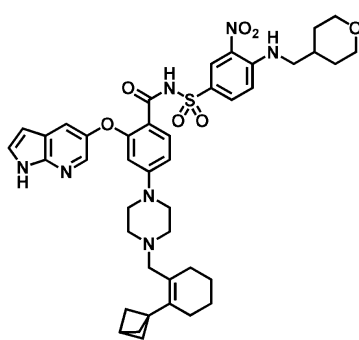
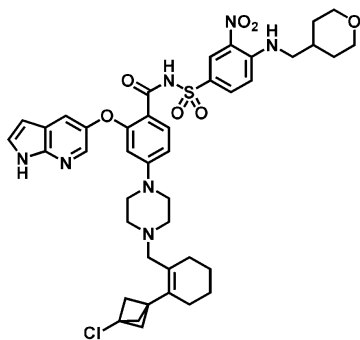
30



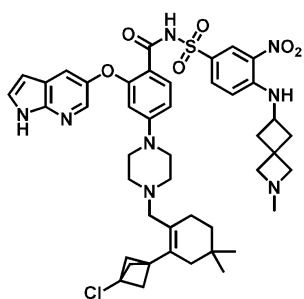
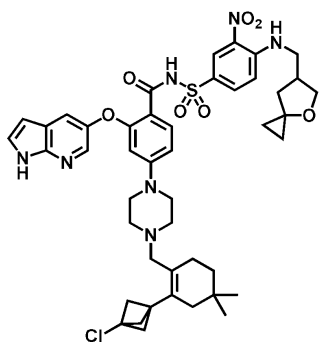
40

50

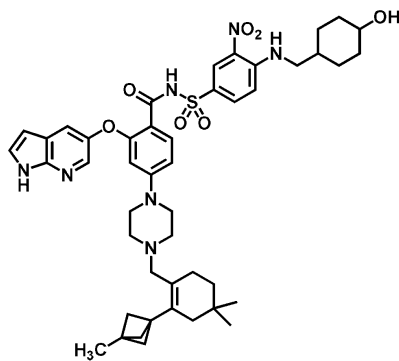
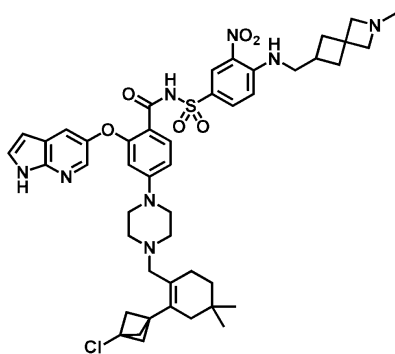
【化 6】



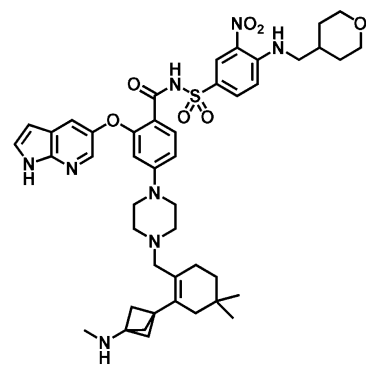
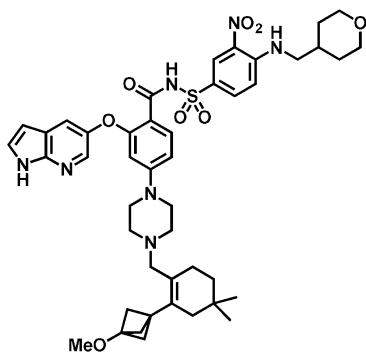
10



20



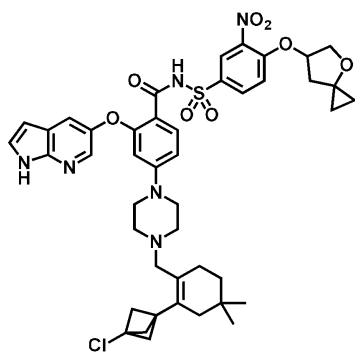
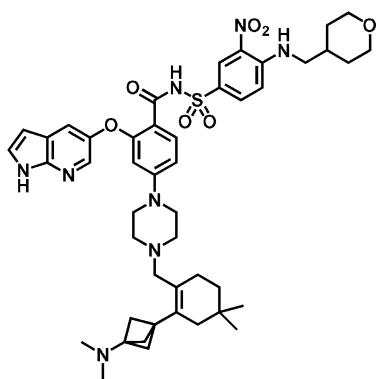
30



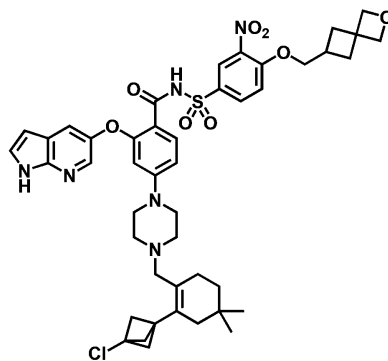
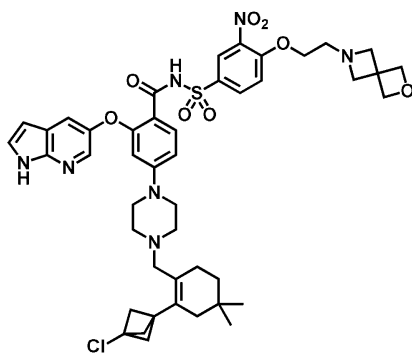
40

50

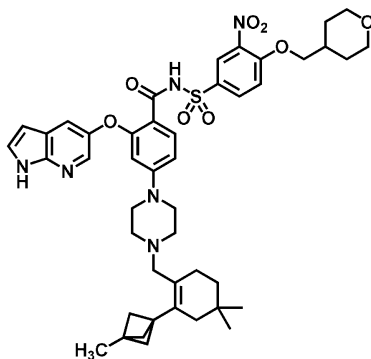
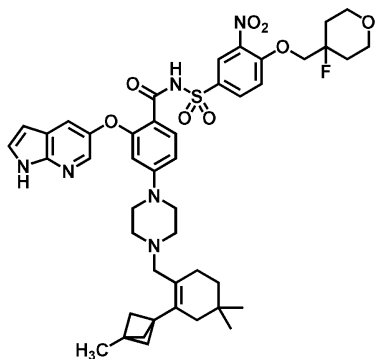
【化 7】



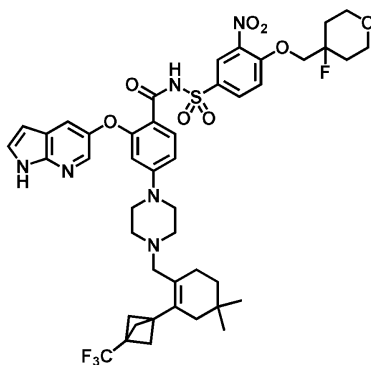
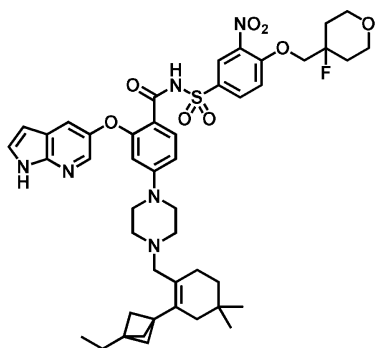
10



20



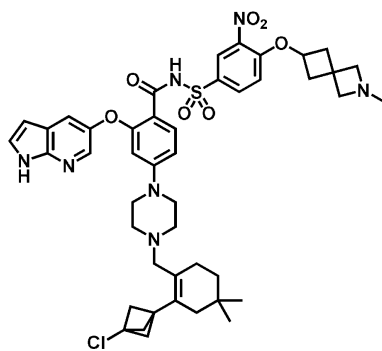
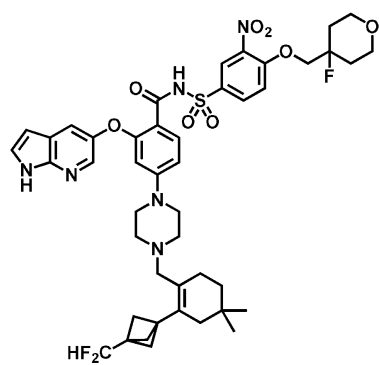
30



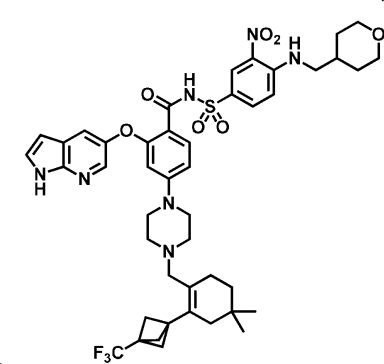
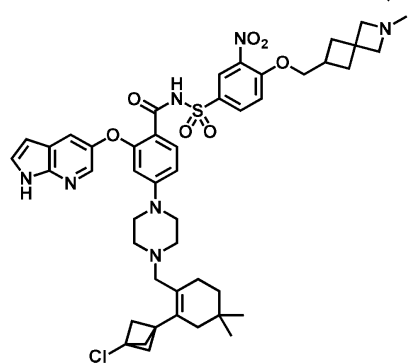
40

50

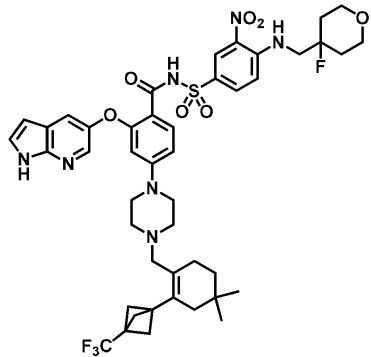
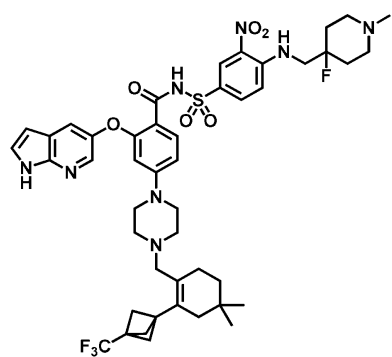
【化 8】



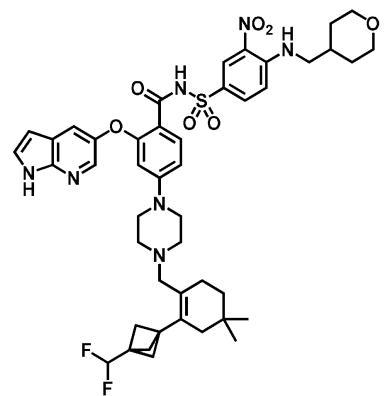
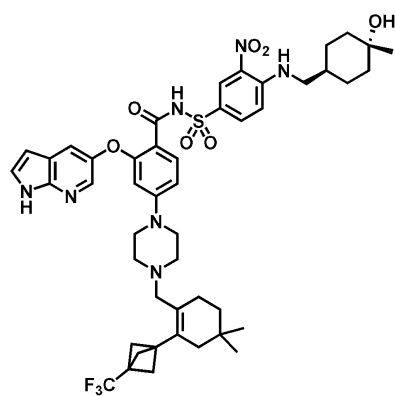
10



20



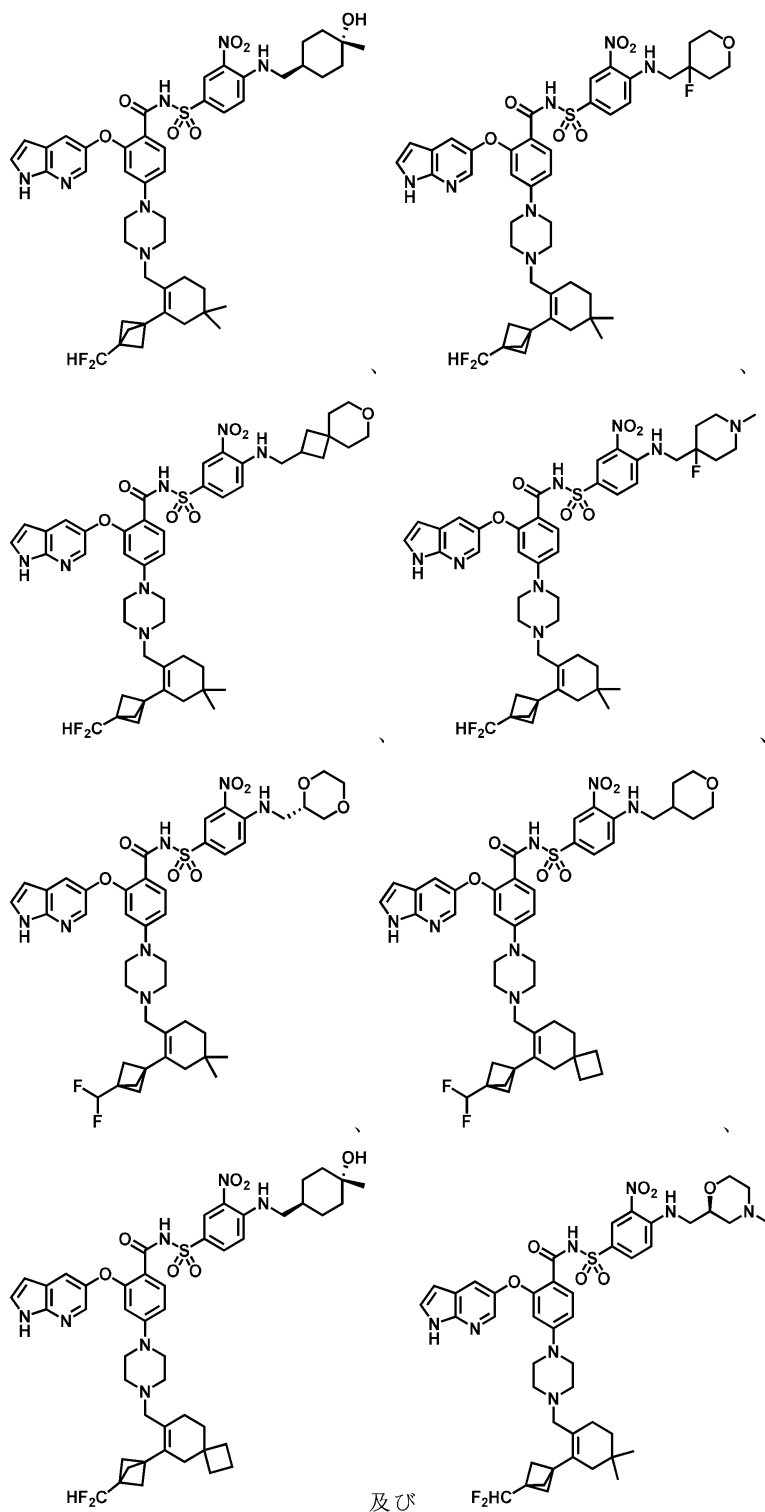
30



40

50

【化 9】

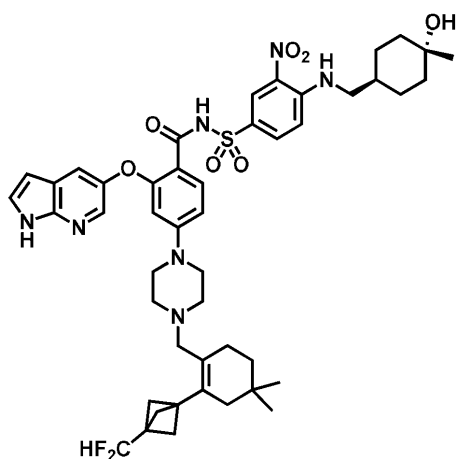


又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 21】

前記式 (A) の化合物が、

【化 1 0】



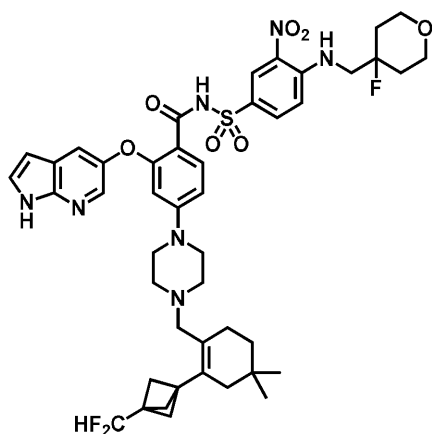
10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記式 (A) の化合物が、

【化 1 1】



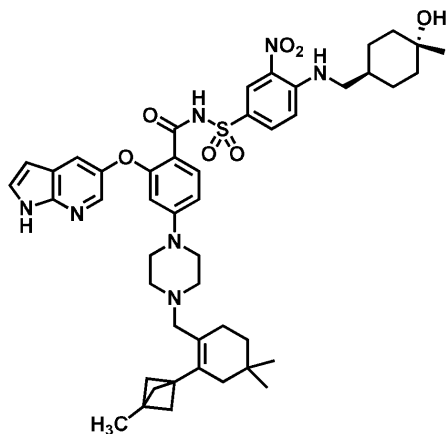
20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記式 (A) の化合物が、

【化 1 2】



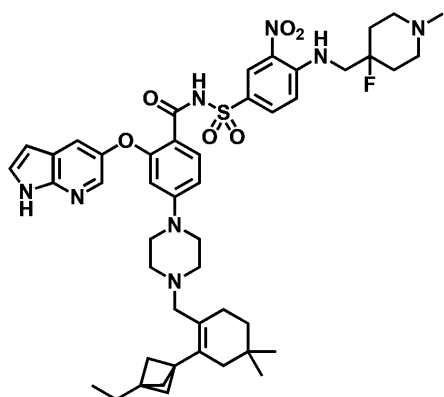
40

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 2 4】

50

前記式（A）の化合物が、
【化 1 3】

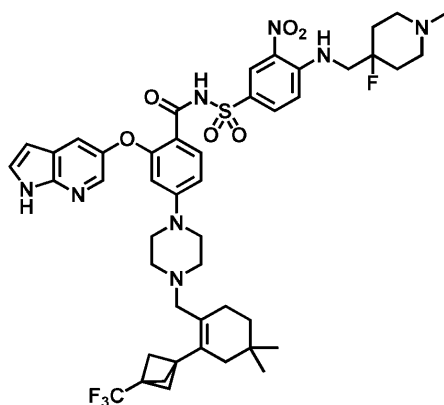


10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記式（A）の化合物が、
【化 1 4】



20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記式（A）の化合物が、化合物の組み合わせにおいて使用され、前記化合物の組み合わせは、有効量の 1 つ以上の化合物（B）、又はその薬学的に許容される塩を含み、前記 1 つ以上の化合物（B）は、コルチコステロイド、プロテアソーム阻害剤、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記コルチコステロイドが、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、コルチゾン酢酸エステル、チキソコルトールピバル酸エステル、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルオコルトロン、ハロメタゾン、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、ハルシノニド、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾンジプロピオン酸エステル、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、クロベタゾン酪酸エステル、フルプレドニデン酢酸エステル、モメタゾンフロ酸エステル、シクレソニド、コルチゾン酢酸エステル、ヒドロコルチゾンアセボン酸エステル、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ヒドロコルチゾンブテプレート、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ヒドロコルチゾン吉草酸エステル、プレドニカルベート、チキソコルトールピバル酸エステル、及び前述のいずれかの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の使用。

40

【請求項 2 8】

50

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、前述のいずれかの薬学的に許容される塩、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 26 又は 27 に記載の使用。

【請求項 29】

前記アミロイドーシスが、アミロイド軽鎖（AL）アミロイドーシス、アミロイド A 型（AA）アミロイドーシス、透析関連アミロイドーシス（DRA）、家族性又は遺伝性アミロイドーシス、加齢性（老人性）全身性アミロイドーシス、臓器特異的アミロイドーシス及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 30】

前記疾病又は病態が、AL アミロイドーシスである、請求項 29 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（任意の優先権出願を参照することによる組み込み）

例えば、本出願と共に提出される出願データシート又は請求において、外国又は国内優先権の主張が確認される全ての出願が、37 CFR 1.57 並びに規則 4.18 及び 20.6 に基づき、参照により本明細書に組み込まれ、これには、2020 年 5 月 19 日に出願された米国特許仮出願第 63 / 027194 号が含まれる。

背景

【0002】

（発明の分野）

本出願は、化学、生化学、及び医学の分野に関する。より具体的には、本明細書に開示されるのは、単剤療法及び併用療法、並びに、本明細書に記載の療法を用いて疾患及び／又は病態を治療する方法である。

【背景技術】

【0003】

アミロイドーシスは、タンパク質のミスフォールディング及び組織に沈着する高度に秩序化されたアミロイド線維への凝集によって引き起こされる疾患の群を指す。アミロイドーシスのタイプのいくつかには、アミロイド軽鎖（AL）アミロイドーシス、アミロイド A 型（AA）アミロイドーシス、透析関連アミロイドーシス（DRA）、家族性又は遺伝性アミロイドーシス、加齢性（老人性）全身性アミロイドーシス、及び臓器特異的アミロイドーシスが含まれる。治療せずに放置すると、アミロイドーシスは進行性の臓器損傷をもたらす可能性がある。現在のアミロイドーシス治療には、化学療法、幹細胞移植療法、ステロイド療法、基礎疾患の治療、及びそれらの組み合わせが含まれる。したがって、有効なアミロイドーシス治療の必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

様々な実施形態は、以下に詳細に記載され、特許請求の範囲に要約されるように、アミロイドーシスを治療するための医薬の調製における、有効量の式（A）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。以下に詳細に記載され、特許請求の範囲に要約される、アミロイドーシスの治療に使用するための、式（A）の化合物又はその薬学的に許容される塩。以下に詳細に記載され、特許請求の範囲に要約される、有効量の式（A）の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、アミロイドーシスを治療するための方法。以下に詳細に記載され、特許請求の範囲に要約される、疾患細胞を、有効量の式（A）の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、アミロイドーシスを処置するための方法。

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図 1】 OPM-2 マウスモデルにおける化合物 (A) に応答した腫瘍増殖研究の結果を示す。

【図 2】 KMS-12-BM マウスモデルにおける化合物 (A) に応答した腫瘍増殖研究の結果を示す。

【図 3】 KMS-12-BM マウスモデルにおける、単剤療法及び化合物 (A) とデキサメタゾンとの併用療法に応答した腫瘍増殖研究の結果を示す。

【図 4】 KMS-12-BM マウスモデルにおける、単剤療法及び化合物 (A) と KMS-12-BM との併用療法に応答した腫瘍増殖研究の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0006】

定義

別段の定めがない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開済出願、及び他の出版物は、特に明記しない限り、参照によりそれらの全体が組み込まれる。本明細書のある用語に対して複数の定義が存在する場合、特に明記しない限り、この節にある定義が優先される。

【0007】

ある基が「任意に置換」されていると記載されるときはいつでも、その基は、非置換であってもよく、又は示された置換基のうちの 1 つ以上で置換されていてもよい。同様に、ある基が「非置換又は置換」であると記載されるとき、置換の場合は、置換基（複数可）が指示された置換基のうちの 1 つ以上から選択されてもよい。置換基が指示されていない場合、指示された「任意に置換された」又は「置換された」基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、シクロアルキル（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、ヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、一置換アミン基、二置換アミン基、一置換アミン（アルキル）基、及び二置換アミン（アルキル）から個々に、かつ独立して選択された 1 つ以上の基（複数可）で置換されてもよいことを意味する。

【0008】

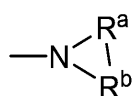
本明細書で使用される場合、「a」及び「b」が整数である「C_a~C_b」は、基における炭素原子の数を指す。示された基は、「a」~「b」個（a 及び b を含む）の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C₁~C₄ アルキル」基は、1~4 個の炭素を有する全てのアルキル基、つまり、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、及び (CH₃)₃C- を指す。「a」及び「b」が指定されない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が想定されるものとする。

【0009】

2 つの「R」基が「一緒になって」と記載される場合、R 基と R 基が結合する原子とは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環を形成することができる。例えば、限定することなく、NR^aR^b 基の R^a と R^b が「一緒になって」と示される場合、それらが互いに共有結合して環を形成することを意味する。

【0010】

【化 1】



【0011】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した脂肪族炭化水素基を指す。アルキル部分は、分枝鎖又は直鎖であってもよい。分枝鎖アルキル基の例としては、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、1～30個の炭素原子を有してもよい（本明細書中に現れる場合は常に、「1～30」など数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「1～30個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大30個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の場合も包含する）。アルキル基はまた、1～12個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。

10

【0012】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、二価の完全に飽和した直鎖脂肪族炭化水素基を指す。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、及びオクチレンが挙げられるが、これらに限定されない。アルキレン基は、

20

【0013】

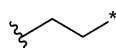
【化2】



続いて炭素原子数、続いて「*」によって表されてもよい。例えば、

【0014】

【化3】



はエチレンを表す。アルキレン基は、1～30個の炭素原子を有してもよい（本明細書中に現れる場合は常に、「1～30」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「1～30個の炭素原子」とは、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子などからなっており、最大30個の炭素原子からなってもよいことを意味するが、この定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキレン」の出現時にも及ぶ）。アルキレン基はまた、1～12個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキレン基はまた、1～4個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。アルキレン基は、置換されていても非置換であってもよい。例えば、低級アルキレン基は、C₃～6単環式シクロアルキル基（例えば、

30

【0015】

【化4】



40

）で、低級アルキレン基の1つ以上の水素を置き換えることによって、かつ／又は同じ炭素上の両方の水素を置換することによって置換され得る。

【0016】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない、炭素二重結合を含有する2～20個の炭素原子の一価直鎖又は分枝鎖ラジカルを指す。アルケニル基は、非置換であっても置換されていてもよい。

50

【0017】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない、炭素三重結合を含有する2～20個の炭素原子の一価直鎖又は分枝鎖ラジカルを指す。アルキニル基は、非置換であっても置換されていてもよい。

【0018】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、完全に飽和した（二重結合又は三重結合なし）単環式又は多環式（二環式など）炭化水素環系を指す。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に結合されてもよい。本明細書で使用される場合、「縮合」という用語は、2個の原子と1つの結合を共有する2つの環を指す。本明細書で使用される場合、「架橋シクロアルキル」という用語は、シクロアルキルが、非隣接原子を接続する1個以上の原子の連結を含有する、化合物を指す。本明細書で使用される場合、「スピロ」という用語は、1個の原子を共有する2つの環を指し、2つの環は、架橋によって結合されていない。シクロアルキル基は、環（複数可）中に3～30個の原子、環（複数可）中に3～20個の原子、環（複数可）中に3～10個の原子、環（複数可）中に3～8個の原子、又は環（複数可）中に3～6個の原子を含有することができる。シクロアルキル基は、非置換であっても置換されていてもよい。モノ-シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、決してこれらに限定されない。縮合シクロアルキル基の例は、デカヒドロナフタレニル、ドデカヒドロ-1H-フェナレニル、及びテトラデカヒドロアントラセニルであり、架橋シクロアルキル基の例は、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、アダマンタニル、及びノルボルナニルであり、スピロシクロアルキル基の例としては、スピロ[3.3]ヘプタン及びスピロ[4.5]デカンが挙げられる。

【0019】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環中に1つ以上の二重結合を含有する、単環式又は多環式（二環式など）炭化水素環系を指すが、2つ以上が存在する場合、二重結合は、全ての環全体にわたって完全に非局在化した π 電子系を形成することができない（そうでなければ、その基は、本明細書に定義される「アリール」である）。シクロアルケニル基は、環（複数可）中に3～10個の原子、環（複数可）中に3～8個の原子、又は環（複数可）中に3～6個の原子を含有することができる。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に接続されてもよい。シクロアルケニル基は、非置換であっても置換されていてもよい。

【0020】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、全ての環全体にわたって完全に非局在化した π 電子系を有する、炭素環式（全てが炭素の）単環式又は多環式（二環式など）芳香環系（2つの炭素環が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基中の炭素原子の数は異なり得る。例えば、アリール基は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、又は C_6 アリール基であってもよい。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン、及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0021】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、1個以上のヘテロ原子（例えば、1個、2個、又は3個のヘテロ原子）、つまり、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素を含有する、単環式又は多環式（二環式など）芳香環系（完全に非局在化した π 電子系を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環（複数可）中の原子の数は異なり得る。例えば、ヘテロアリール基は、環（複数可）中に4～14個の原子、環（複数可）中に5～10個の原子、又は環（複数可）中に5～6個の原子を含有することができ、例えば、9個の炭素原子及び1個のヘテロ原子；8個の炭素原子及び2個のヘテロ原子；7個の炭素原子及び3個のヘテロ原子；8個の炭素原子及び1

10

20

30

40

50

個のヘテロ原子；7個の炭素原子及び2個のヘテロ原子；6個の炭素原子及び3個のヘテロ原子；5個の炭素原子及び4個のヘテロ原子；5個の炭素原子及び1個のヘテロ原子；4個の炭素原子及び2個のヘテロ原子；3個の炭素原子及び3個のヘテロ原子；4個の炭素原子及び1個のヘテロ原子；3個の炭素原子及び2個のヘテロ原子；又は2個の炭素原子及び3個のヘテロ原子などである。更に、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つのアリール環及び少なくとも1つのヘテロアリール環、又は少なくとも2つのヘテロアリール環など、2つの環が少なくとも1つの化学結合を共有する、縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例としては、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

10

【0022】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」は、炭素原子と1～5個のヘテロ原子と一緒に当該環系を構成する、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、最大18員の単環式、二環式、及び三環式環系を指す。複素環は、そのように位置している1つ以上の不飽和結合を任意選択的に含有し得るが、完全に非局在化した π 電子系は、全ての環全体にわたって発生しない。ヘテロ原子は、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素である。複素環は、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバメートなどのオキソ系及びチオ系を含むように定義するために、1つ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基を更に含有してもよい。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式と一緒に結合されてもよい。本明細書で使用される場合、「縮合」という用語は、2個の原子と1つの結合を共有する2つの環を指す。本明細書で使用される場合、「架橋ヘテロシクリル」又は「架橋ヘテロアリシクリル」という用語は、ヘテロシクリル又はヘテロアリシクリルが非隣接原子を接続する1個以上の原子の連結を含有する、化合物を指す。本明細書で使用される場合、「スピロ」という用語は、1個の原子を共有する2つの環を指し、2つの環は、架橋によって結合されていない。ヘテロシクリル及びヘテロアリシクリル基は、環（複数可）中に3～30個の原子、環（複数可）中に3～20個の原子、環（複数可）中に3～10個の原子、環（複数可）中に3～8個の原子、又は環（複数可）中に3～6個の原子を含有することができる。例えば、5個の炭素原子及び1個のヘテロ原子；4個の炭素原子及び2個のヘテロ原子；3個の炭素原子及び3個のヘテロ原子；4個の炭素原子及び1個のヘテロ原子；3個の炭素原子及び2個のヘテロ原子；2個の炭素原子及び3個のヘテロ原子；1個の炭素原子及び4個のヘテロ原子；3個の炭素原子及び1個のヘテロ原子；又は2個の炭素原子及び1個のヘテロ原子などである。加えて、ヘテロアリシクリル環中の任意の窒素は、四級化されてもよい。ヘテロシクリル又はヘテロアリシクリル基は、置換されていても非置換であってもよい。そのような「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」基の例としては、1, 3-ジオキシン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジオキソラン、1, 3-ジオキソラン、1, 4-ジオキソラン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチン、1, 3-オキサチオラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキサピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジ

20

30

40

50

ノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジン N-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼパン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、及びそれらのベンゾ縮合類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、及び／又は 3, 4-メチレンジオキシフェニル）が挙げられるが、これらに限定されない。スピロヘテロシクリル基の例としては、2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3. 3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3. 4]オクタン、及び 2-アザスピロ[3. 4]オクタンが挙げられる。

10

【0023】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」及び「アリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続されるアリール基を指す。アラルキルの低級アルキレン及びアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、ベンジル、2-フェニルアルキル、3-フェニルアルキル、及びナフチルアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアラルキル」及び「ヘテロアリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続されるヘテロアリール基を指す。ヘテロアラルキルの低級アルキレン及びヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、2-チエニルアルキル、3-チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル、及びイミダゾリルアルキル、並びにそれらのベンゾ縮合類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0025】

「ヘテロアリシクリル（アルキル）」及び「ヘテロシクリル（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続されるヘテロアリシクリル又はヘテロアリシクリル基を指す。（ヘテロアリシクリル）アルキルの低級アルキレン及びヘテロシクリルは、置換されていても非置換であってもよい。例としては、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル（メチル）、ピペリジン-4-イル（エチル）、ピペリジン-4-イル（プロピル）、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル（メチル）、及び 1, 3-チアジナン-4-イル（メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0026】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」という用語は、-OH 基を指す。

【0027】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、式-OR を指し、式中、R は、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）である。アルコキシの非限定的なリストは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソプロポキシ）、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フェノキシ、及びベンゾキシである。アルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

40

【0028】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として接続される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、及びヘテロシクリル（アルキル）を指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが含まれる。アシルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0029】

50

「シアノ」基は、「 —CN 」基を指す。

【0030】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン原子」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素などの元素周期律表の第7列の放射安定性原子のうちのいずれか1つを意味する。

【0031】

「チオカルボニル」基は、「 —C(=S)R 」基を指し、式中、Rは、O-カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。チオカルボニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0032】

「O-カルバミル」基は、「 $\text{—OC(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。O-カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0033】

「N-カルバミル」基は、「 $\text{ROC(=O)N(R}_A\text{)—}$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0034】

「O-チオカルバミル」基は、「 $\text{—OC(=S)—N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。O-チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0035】

「N-チオカルバミル」基は、「 $\text{ROC(=S)N(R}_A\text{)—}$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0036】

「C-アミド」基は、「 $\text{—C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。C-アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0037】

「N-アミド」基は、「 $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)—}$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0038】

「S-スルホンアミド」基は、「 $\text{—SO}_2\text{N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）

10

20

30

40

50

、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。S－スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0039】

「N－スルホンアミド」基は、「 $\text{R SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N－スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0040】

「O－カルボキシ」基は、「 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 」基を指し、式中、Rは、本明細書に定義される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。O－カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

10

【0041】

「エステル」及び「C－カルボキシ」という用語は、「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基を指し、式中、Rは、O－カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。エステル及びC－カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0042】

「ニトロ」基は、「 $-\text{NO}_2$ 」基を指す。

20

【0043】

「スルフェニル」基は、「 $-\text{SR}$ 」基を指し、式中、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。スルフェニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0044】

「スルフィニル」基は、「 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ 」基を指し、式中、Rは、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルフィニルは、置換されていても非置換であってもよい。

30

【0045】

「スルホニル」基は、「 SO_2R 」基を指し、式中、Rは、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルホニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0046】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられたアルキル基を指す（例えば、モノ－ハロアルキル、ジ－ハロアルキル、トリ－ハロアルキル、及びポリハロアルキル）。そのような基としては、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1－クロロ－2－フルオロメチル、2－フルオロイソブチル、及びペンタフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換されていても非置換であってもよい。

40

【0047】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられたアルコキシ基を指す（例えば、モノ－ハロアルコキシ、ジ－ハロアルコキシ、及びトリ－ハロアルコキシ）。そのような基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1－クロロ－2－フルオロメトキシ、及び2－フルオロイソブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0048】

本明細書で使用される場合、「アミノ」及び「非置換のアミノ」という用語は、 $-\text{NH}$

50

2 基を指す。

【0049】

「一置換アミン」基は、「 $-NHR_A$ 」基を指し、式中、 R_A は、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 R_A は、置換されていても非置換であってもよい。一置換アミン基としては、例えば、モノアルキルアミン基、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン基、モノアリールアミン基、モノ- $C_6 \sim C_{10}$ アリールアミン基などが挙げられ得る。一置換アミン基の例としては、 $-NH$ （メチル）、 $-NH$ （フェニル）などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0050】

「二置換アミン」基は、「 $-NR_AR_B$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は独立して、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 R_A 及び R_B は、独立して、置換されていても非置換であってもよい。二置換アミン基としては、例えば、ジアルキルアミン基、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン基、ジアリールアミン基、ジ- $C_6 \sim C_{10}$ アリールアミン基などが挙げられ得る。二置換アミン基の例としては、 $-N$ （メチル）₂、 $-N$ （フェニル）（メチル）、 $-N$ （エチル）（メチル）などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0051】

本明細書で使用する時、「一置換アミン（アルキル）」基は、本明細書で提供されるように、低級アルキレン基を介して置換基として連結される、一置換アミンを指す。一置換アミン（アルキル）は、置換されていても又は非置換であってもよい。一置換アミン（アルキル）基としては、例えば、モノアルキルアミン（アルキル）基、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）基、モノアリールアミン（アルキル基）、モノ- $C_6 \sim C_{10}$ アリールアミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）基などが挙げられ得る。一置換アミン（アルキル）基の例として、 $-CH_2NH$ （メチル）、 $-CH_2NH$ （フェニル）、 $-CH_2CH_2NH$ （メチル）、 $-CH_2CH_2NH$ （フェニル）などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0052】

本明細書で使用する時、「二置換アミン（アルキル）」基は、本明細書で提供されるように、低級アルキレン基を介して置換基として連結される、二置換アミンを指す。二置換アミン（アルキル）は、置換されていても又は非置換であってもよい。二置換アミン（アルキル）基としては、例えば、ジアルキルアミン（アルキル）基、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）基、ジアリールアミン（アルキル）基、ジ- $C_6 \sim C_{10}$ アリールアミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）基などが挙げられ得る。二置換アミン（アルキル）基の例として、 $-CH_2N$ （メチル）₂、 $-CH_2N$ （フェニル）（メチル）、 $-NCH_2$ （エチル）（メチル）、 $-CH_2CH_2N$ （メチル）₂、 $-CH_2CH_2N$ （フェニル）（メチル）、 $-NCH_2CH_2$ （エチル）（メチル）などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0053】

置換基の数が指定されない場合（例えば、ハロアルキル）、1つ以上の置換基が存在してもよい。例えば、「ハロアルキル」は、同じ又は異なるハロゲンのうちの1つ以上を含んでもよい。別の例として、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシフェニル」は、1個、2個、又は3個の原子を含有する同じ又は異なるアルコキシ基のうちの1つ以上を含んでもよい。

【0054】

本明細書で 사용되는場合、ラジカルは、ラジカルを含有する種が別の種に共有結合され得るような、単一の不対電子を有する種を示す。したがって、これに関して、ラジカルは必ずしもフリーラジカルではない。むしろ、ラジカルは、より大きい分子の特定の部分

50

を示す。「ラジカル」という用語は、「基」という用語と互換的に使用され得る。

【0055】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激をもたらさず、かつ化合物の生物活性及び特性を無効にしない化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的塩は、化合物を無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸、及びリン酸（2，3-ジヒドロキシプロピルニ水素リン酸塩など）と反応させることによって得られ得る。薬学的塩はまた、化合物を有機酸、例えば、脂肪族若しくは芳香族カルボン酸若しくはスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、サリチル酸、2-オキソペンタン二酸、又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得られ得る。薬学的塩はまた、化合物を塩基と反応させて、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、又はリチウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、炭酸塩の塩、重炭酸塩の塩、有機塩基の塩、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、C₁～C₇アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、並びにアルギニン及びリシンなどのアミノ酸を有する塩を形成することによって得ることができる。当業者は、窒素ベースの基（例えば、NH₂）のプロトン化によって塩が形成される場合、窒素ベースの基が正電荷と会合し得（例えば、NH₂がNH₃⁺になり得る）、正電荷が負の電荷を持つ対イオン（Cl⁻など）によってバランスがとられ得ることを理解する。

10

20

【0056】

1つ以上のキラル中心を有する本明細書に記載の任意の化合物において、絶対立体化学が明示的に示されない場合、各中心が独立して、R配置若しくはS配置、又はこれらの混合物であってもよいことが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、鏡像異性的に純粋な化合物、鏡像異性的に富化された化合物、ラセミ混合物、ジアステレオマー的に純粋な化合物、ジアステレオマー的に富化された化合物、又は立体異性混合物であってもよい。加えて、E又はZと定義され得る幾何異性体を生成する1つ以上の二重結合を有する、本明細書に記載の任意の化合物において、各二重結合が独立して、E又はZ、これらの混合物であってもよいことが理解される。同様に、記載の任意の化合物において、全ての互変異性型もまた含まれるよう意図されることが理解される。

30

【0057】

本明細書に開示される化合物が充填されていない原子価を有する場合、その原子価が、水素又はその同位体、例えば、水素-1（プロチウム）及び水素-2（重水素）で充填されることを理解されたい。

【0058】

本明細書に記載の化合物が同位体で標識され得ることが理解される。重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボ半減期の増加又は必要投与量の低減など、より大きい代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点をもたらし得る。化合物構造中に表される各化学元素は、当該元素の任意の同位体を含んでもよい。例えば、化合物構造において、水素原子は、化合物中に存在すると明確に開示され得るか、又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、水素-1（プロチウム）及び水素-2（重水素）が挙げられるが、これらに限定されない、水素の任意の同位体であってもよい。したがって、本明細書における化合物に対する言及は、文脈が明確にそうでないと示さない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

40

【0059】

本明細書に記載の方法及び組み合わせが、結晶形態（多形体としても既知であり、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む）、非晶相、塩、溶媒和物、及び水和物を含むことが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を有する溶媒和形態で存在する。他の実施形態では

50

、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態で存在する。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒での結晶化プロセス中に形成されてもよい。溶媒が水である場合に水和物が形成されるか、又は溶媒がアルコールである場合にアルコラートが形成される。加えて、本明細書に提供される化合物は、非溶媒和形態並びに溶媒和形態で存在することができる。概して、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物及び方法の目的で、非溶媒和形態と同等であると見なされる。

【0060】

値の範囲が提供される場合、上限及び下限、並びにその範囲の上限と下限との間に介在する各値が、実施形態内に包含されることが理解される。

10

【0061】

本願で使用される用語及び語句並びにこれらの変化形、特に添付の特許請求の範囲にあるものは、特に明記しない限り、限定的ではなく非限定的であると解釈されるべきである。上記の例として、「含むこと」という用語は、「限定することなく含むこと」、「含むが、これらに限定されないこと」などを意味するよう解釈されるべきである。本明細書で使用される場合、「備えること」という用語は、「含むこと」、「含有すること」、又は「特徴とする」と同義語であり、包括的又は非限定的であり、追加の列挙されていない要素又は方法の工程を除外しない。「有すること」という用語は、「少なくとも有すること」と解釈されるべきである。「含む」という用語は、「含むが、これらに限定されない」と解釈されるべきである。「例」という用語は、考察中の項目の徹底的又は限定的なリストではなく例示的な実例を提供するために使用される。「好ましくは」、「好ましい」、「所望の」、又は「望ましい」のような用語、並びに同様の意味の単語の使用は、ある特定の特徴がその構造又は機能にとって重大、本質的、又は重要でさえあるということを暗示するものとして理解されるべきではなく、むしろ単に特定の実施形態で利用されてもされなくてもよい代替又は追加の特徴を強調することを目的とする。加えて、「備えること」という用語は、「少なくとも有すること」又は「少なくとも含むこと」という語句の同意語として解釈されるものとする。化合物、組成物、又はデバイスの文脈で使用される場合、「備えること」という用語は、化合物、組成物、又はデバイスが少なくとも列挙された特徴又は構成要素を含むが、追加の特徴又は構成要素も含んでもよいことを意味する。

20

【0062】

本明細書の実質的にいかなる複数形及び／又は単数形の使用に関しても、当業者は、文脈及び／又は用途に応じて適切に、複数形から単数形、及び／又は単数形から複数形に変換することができる。様々な単数形／複数形の入れ替えは、明確にするために本明細書で明示的に記載され得る。不定冠詞「a」又は「an」は、複数を除外しない。ある特定の手段が相互に異なる従属請求項に列挙されるという単なる事実は、利益を得るためにこれらの手段の組み合わせを使用することができないということを示すものではない。請求項中のいかなる参照符号も、その範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

30

【0063】

化合物

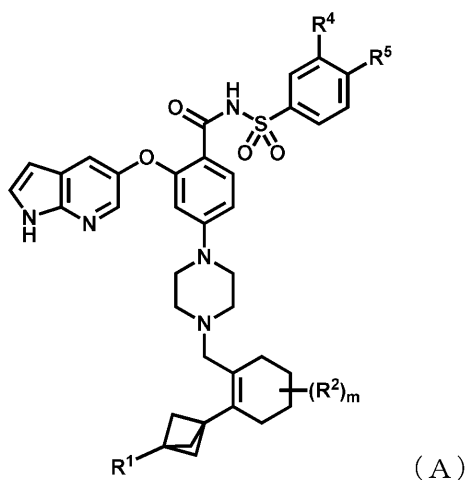
本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、アミロイドーシスを治療するための、有効量の式(A)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用であって、式(A)が以下の構造を有する、使用に関する。

40

【0064】

50

【化 5】



〔式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、非置換のモノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン、及び非置換のジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミンから選択することができ、各 R^2 は、独立して、ハロゲン、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択することができるか、又は、 m が2若しくは3である場合、各 R^2 が、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択することができるか、又は2つの R^2 基が、それらが結合している原子と一緒に、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換の3～6員ヘテロシクリルを形成することができ、 R^4 は、 NO_2 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、ハロゲン、シアノ、及び非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択することができ、 R^5 は、 $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ であってもよく、 Alk^1 は、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン、並びにフルオロ、クロロ、非置換の $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び非置換の $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルから独立して選択される1、2、又は3つの置換基で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキレンから選択することができ、 R^6 は、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択することができ、 R^7 は、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換又は非置換の $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換又は非置換の3～10員ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アミノ、置換又は非置換の一置換アミン基、置換又は非置換の二置換アミン基、置換又は非置換の N -カルバミル、置換又は非置換の C -アミド、及び置換又は非置換の N -アミドから選択することができ、 m は、0、1、2、又は3であってもよく、 n は、0及び1から選択することができ、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び $-NH-$ から選択することができる。

【0065】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造の化合物：

【0066】

10

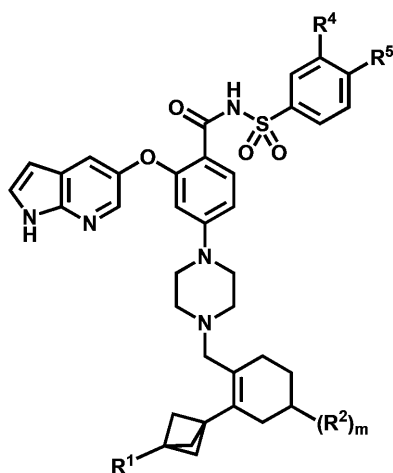
20

30

40

50

【化 6】



10

又はその薬学的に許容される塩であってもよい。いくつかの実施形態では、 m は2である。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードなどのハロゲンであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 はフルオロであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 はクロロであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は水素であってもよい。

20

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^1 は、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。好適な $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル（分枝鎖及び直鎖）、及びヘキシル（分枝鎖及び直鎖）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換のメチル又は非置換のエチルであってもよい。

30

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、例えば、置換若しくは非置換のモノ-ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換のジ-ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換のトリ-ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換のテトラ-ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換のペンタ-ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 又は $-CF_2CH_3$ であってもよい。

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換の単環式又は二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換された単環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^1 は、非置換の単環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであってもよい。好適な単環式又は二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、[1.1.1]ピシクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシであってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシであってもよい。他の実施形態では、 R^1 は、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。好適な $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イ

50

ソプロボキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ（分岐鎖及び直鎖）、及びヘキソキシ（分岐鎖及び直鎖）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換のメトキシ又は非置換のエトキシであってもよい。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換のモノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、*n*-プロピルアミン、イソプロピルアミン、*n*-ブチルアミン、イソブチルアミン、*tert*-ブチルアミン、ペンチルアミン（分岐鎖及び直鎖）、及びヘキシルアミン（分岐鎖及び直鎖）であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチルアミン又はエチルアミンであってもよい。

10

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換のジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミンであってもよい。いくつかの実施形態では、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン中の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、同じである。他の実施形態では、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン中の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、異なる。好適なジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン基の例としては、ジ-メチルアミン、ジ-エチルアミン、（メチル）（エチル）アミン、（メチル）（イソプロピル）アミン、及び（エチル）（イソプロピル）アミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

いくつかの実施形態では、 m は0であってもよい。 m が0である場合、当業者は、 R^2 が結合している環が非置換であると認識する。いくつかの実施形態では、 m は1であってもよい。いくつかの実施形態では、 m は2であってもよい。いくつかの実施形態では、 m は3であってもよい。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、1つの R^2 は、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐鎖及び直鎖）、及びヘキシル（分岐鎖及び直鎖））であってもよく、任意の他の R^2 は、存在する場合、独立して、ハロゲン（例えば、フルオロ又はクロロ）、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（本明細書に記載のものなど）、及び置換又は非置換の単環式又は二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（本明細書に記載のものなど）から選択することができる。いくつかの実施形態では、各 R^2 は、独立して、本明細書に記載のものなどの、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択することができる。

30

【0076】

いくつかの実施形態では、 m は2であってもよく、各 R^2 はジェミナルであってもよい。いくつかの実施形態では、 m は2であってもよく、各 R^2 はビシナルであってもよい。いくつかの実施形態では、 m は2であってもよく、各 R^2 は、非置換のメチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 m は2であってもよく、各 R^2 は、ジェミナルの非置換のメチルであってもよい。

【0077】

いくつかの実施形態では、2つの R^2 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換又は非置換の単環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、2つの R^2 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、本明細書に記載されるものなどの、置換された単環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができる。他の実施形態では、2つの R^2 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、本明細書に記載されるものなどの、非置換の単環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができる。いくつかの実施形態では、2つの R^2 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、非置換のシクロプロピルを形成することができる。

40

【0078】

いくつかの実施形態では、2つの R^2 基は、それらが結合している原子と一緒にあって

50

、置換又は非置換の単環式 3～6 員ヘテロシクリルを形成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、2つの R^2 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換された単環式 3～6 員ヘテロシクリルを形成することができる。他の実施形態では、2つの R^2 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、非置換の単環式 3～6 員単環式ヘテロシクリルを形成することができる。いくつかの実施形態では、置換された単環式 3～6 員ヘテロシクリルは、1つ以上の窒素原子上で置換され得る。好適な置換又は非置換の単環式 3～6 員ヘテロシクリル基の例としては、アジジリン (azidirine)、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、及びジオキササンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^4 は NO_2 であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、シアノであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンであってもよい。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、本明細書に記載されるものなどの、非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-CF_3$ であってもよい。

【0081】

いくつかの実施形態では、 R^4 は $S(O)R^6$ であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は SO_2R^6 であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は SO_2CF_3 であってもよい。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は、本明細書に記載されるものなどの、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^6 は、本明細書に記載されるものなどの、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、置換又は非置換の単環式又は二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は、置換された単環式又は二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^6 は、非置換の単環式又は二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであってもよい。好適な単環式又は二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、[1.1.1] ビシクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0084】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、本明細書に記載されるものなどの、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は $-CF_3$ であってもよい。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^5 は $-X^1 - (Alk^1)_n - R^7$ であってもよい。いくつかの実施形態では、 X^1 は $-O-$ であってもよい。いくつかの実施形態では、 X^1 は $-S-$ であってもよい。いくつかの実施形態では、 X^1 は $-NH-$ であってもよい。

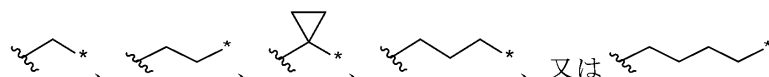
40

【0086】

いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、非置換の $-(CH_2)_{1 \sim 4} -^*$ であってもよく、「*」は、 R^7 への結合点を表す。いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、

【0087】

【化7】



50

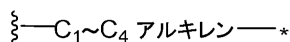
であってもよい。

【0088】

いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、置換された

【0089】

【化8】



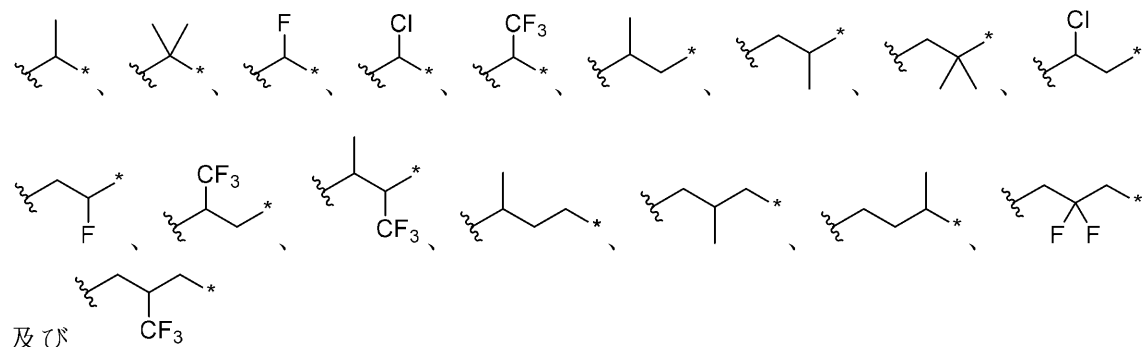
であってもよく、「*」は、 R^7 への結合点を表す。例えば、いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、置換されたメチレン、置換されたエチレン、置換されたプロピレン、又は置換されたブチレンであってもよい。いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、一置換、二置換、又は三置換であってもよい。いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、本明細書に記載されるものなどの、ハロゲン（フルオロ又はクロロなど）又は非置換の $C_1 \sim C_3$ アルキルで一置換されてもよい。他の実施形態では、 Alk^1 は、本明細書に記載されるものなどの、非置換の $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルで一置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、フルオロ又は非置換のメチルで一置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、本明細書に記載されるものなどの、1つのフルオロ及び1つの非置換の $C_1 \sim C_3$ アルキルで二置換されてもよい。他の実施形態では、 Alk^1 は、本明細書に記載されるものなどの、1つの非置換の $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び本明細書に記載されるものなどの、1つの非置換の $C_1 \sim C_3$ アルキルで二置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、1つのフルオロ及び1つの非置換のメチルで二置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、本明細書に記載されるものなどの、2つの独立して選択される非置換の $C_1 \sim C_3$ アルキル基で二置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、非置換のメチルで二置換されてもよい。

【0090】

いくつかの実施形態では、 Alk^1 は、

【0091】

【化9】



から選択されてもよい。

【0092】

いくつかの実施形態では、 n は0であってもよい。 n が0である場合、当業者は、 X^1 が直接 R^7 に接続されていると認識する。いくつかの実施形態では、 n は、1であってもよい。

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の一置換アミン基であってもよい。例えば、 R^7 は、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式5～10員ヘテロアリール、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式3～10員ヘテロシクリル、

置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル）、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 $C_6 \sim C_{10}$ アリール（非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル）、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 5 ～ 10 員ヘテロアリール（非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル）、又は置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 3 ～ 10 員ヘテロシクリル（非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル）で一置換されたアミノ基であってもよい。好適な一置換アミン基の例としては、 $-NH$ （メチル）、 $-NH$ （イソプロピル）、 $-NH$ （シクロプロピル）、 $-NH$ （フェニル）、 $-NH$ （ベンジル）、及び $-NH$ （ピリジン-3-イル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の二置換アミン基であってもよい。例えば、 R^7 は、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 5 ～ 10 員ヘテロアリール、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 3 ～ 10 員ヘテロシクリル、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル）、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 $C_6 \sim C_{10}$ アリール（非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル）、置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 5 ～ 10 員ヘテロアリール（非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル）、又は置換若しくは非置換の単環式若しくは二環式 3 ～ 10 員ヘテロシクリル（非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル）から、独立して選択される2つの置換基で置換されたアミノ基であってもよい。いくつかの実施形態では、2つの置換基は、同じであってもよい。他の実施形態では、2つの置換基は、異なってよい。好適な二置換アミン基の例としては、 $-N$ （メチル）₂、 $-N$ （エチル）₂、 $-N$ （イソプロピル）₂、 $-N$ （ベンジル）₂、 $-N$ （エチル）（メチル）、 $-N$ （イソプロピル）（メチル）、 $-N$ （エチル）（イソプロピル）、 $-N$ （フェニル）（メチル）、及び $-N$ （ベンジル）（メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の N -カルバミル、置換又は非置換の C -アミド、及び置換又は非置換の N -アミドから選択されてもよい。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の単環式 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の二環式 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、例えば、架橋、縮合、又はスピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであってもよい。好適な置換又は非置換の単環式又は二環式 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、スピロ [3. 3] ヘプチル、スピロ [2. 3] ヘキシル、スピロ [3. 4] オクチル、スピロ [3. 5] ノニル、スピロ [3. 6] デシル、スピロ [2. 4] ヘプチル、スピロ [4. 4] ノニル、スピロ [4. 5] デシル、スピロ [2. 5] オクチル、スピロ [3. 5] ノニル、ビスシクロ [1. 1. 1] ペンチル、ビスシクロ [2. 1. 1] ヘキシル、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、オクタヒドロペンタレニル、ビスシクロ [4. 2. 0] オクチル、ビスシクロ [2. 1. 0] ペンチル、及びビスシクロ [3. 2. 0] ヘプチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の $C_6 \sim C_{10}$ スピロシクロアルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換された $C_6 \sim C_{10}$ スピロシクロアルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^7 は、非置換の $C_6 \sim C_{10}$ スピロシクロアルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の-

シクロプロピル-シクロプロピルスピロアルキル、

-シクロプロピル-シクロペンチルスピロアルキル、-シクロプロピル-シクロヘキシルスピロアルキル、-シクロプロピル-シクロヘプチルスピロアルキル、-シクロプロピル-シクロオクチルスピロアルキル、-シクロブチル-シクロプロピルスピロアルキル、-シクロブチル-シクロブチルスピロアルキル、-シクロブチル-シクロペンチルスピロアルキル、

-シクロブチル-シクロヘキシルスピロアルキル、-シクロブチル-シクロヘプチルスピロアルキル、-シクロペンチル-シクロプロピルスピロアルキル、-シクロペンチル-シクロペンチルスピロアルキル、シクロペンチル-シクロヘキシルスピロアルキル、-シクロヘキシル-シクロプロピルスピロアルキル、

10

-シクロヘキシル-シクロブチルスピロアルキル、-シクロヘキシル-シクロペンチルスピロアルキル、-シクロヘプチル-シクロプロピルスピロアルキル、-シクロヘプチル-シクロブチルスピロアルキル又は-シクロオクチル-シクロプロピルスピロアルキルであってもよい。

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の3～10員ヘテロシクリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換された3～10員ヘテロシクリルであってもよい。他の実施形態では、 R^7 は、非置換の3～10員ヘテロシクリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の単環式3～10員ヘテロシクリルであってもよい。他の実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の二環式5～10員ヘテロシクリル、例えば、縮合、架橋、又はスピロ5～10員ヘテロシクリルであってもよい。好適な置換又は非置換の3～10員ヘテロシクリル基としては、アジリジン (aziridine)、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-アザスピロ[3.4]オクタン、6-オキサスピロ[3.4]オクタン、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン、7-オキサスピロ[3.5]ノナン、及び2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、置換又は非置換の単環式又は二環式3～10員ヘテロシクリルは、窒素原子を介して分子の残りの部分に接続することができる。他の実施形態では、置換又は非置換の単環式又は二環式3～10員ヘテロシクリルは、炭素原子を介して分子の残りの部分に接続することができる。いくつかの実施形態では、置換された単環式又は二環式3～10員ヘテロシクリルは、1個以上の窒素原子上で置換され得る。

20

30

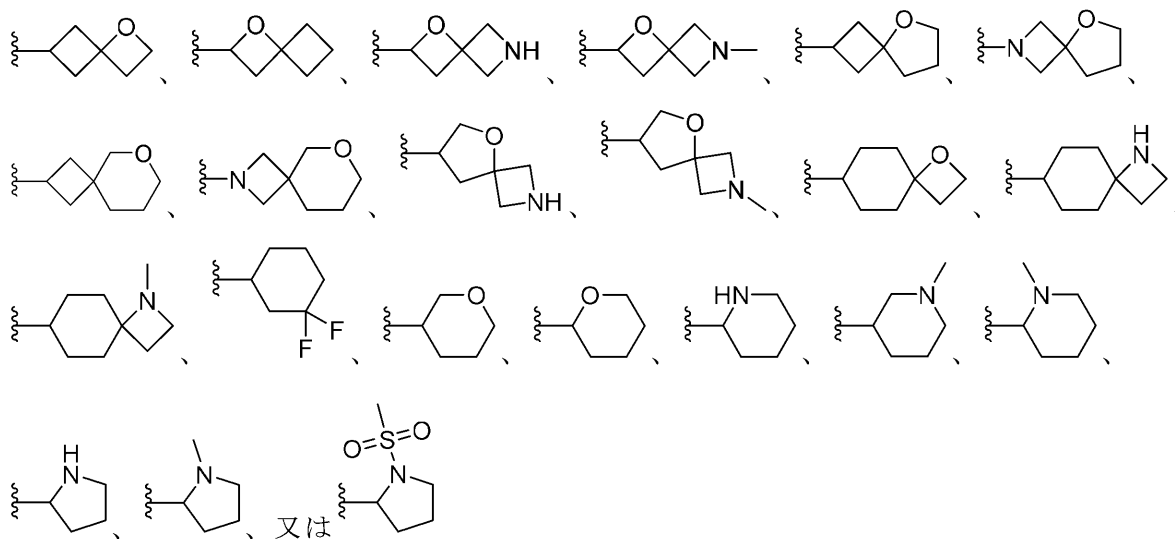
【0099】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換の6～10員スピロヘテロシクリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換された6～10員スピロヘテロシクリルであってもよい。他の実施形態では、 R^7 は、非置換の6～10員スピロヘテロシクリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換又は非置換のアザスピロヘキサン、アザスピロヘプタン、アザスピロオクタン、オキサスピロヘキサン、オキサスピロヘプタン、オキサスピロオクタン、ジアザスピロヘキサン、ジアザスピロヘプタン、ジアザスピロオクタン、ジオキサスピロヘキサン、ジオキサスピロヘプタン、ジオキサスピロオクタン、オキサ-アザスピロヘキサン、オキサ-アザスピロヘプタン、又はオキサ-アザスピロオクタンであってもよい。好適な置換又は非置換の3～10員ヘテロシクリル基としては、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-アザスピロ[3.4]オクタン、6-オキサスピロ[3.4]オクタン、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン、7-オキサ-2-アザスピロ[3.

40

50

【化 1 1】



10

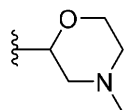
であってもよい。

【0 1 0 6】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、

【0 1 0 7】

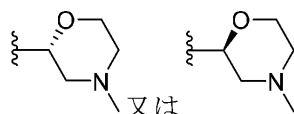
【化 1 2】



であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^7 は、

【0 1 0 8】

【化 1 3】

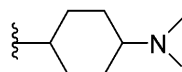


30

であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、

【0 1 0 9】

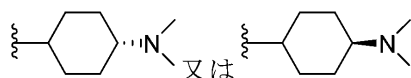
【化 1 4】



であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^7 は、

【0 1 1 0】

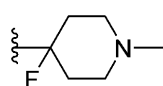
【化 1 5】



であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、

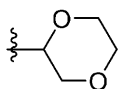
【0 1 1 1】

【化 1 6】

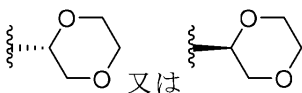


50

であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、
 【0112】
 【化17】

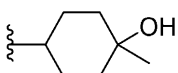


であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^7 は、
 【0113】
 【化18】



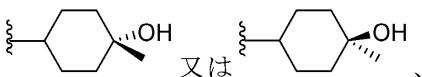
10

であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、
 【0114】
 【化19】

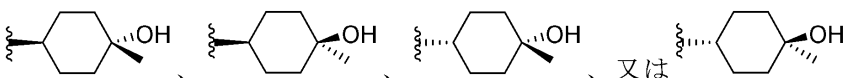


20

であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^7 は、
 【0115】
 【化20】



例えば、
 【0116】
 【化21】



30

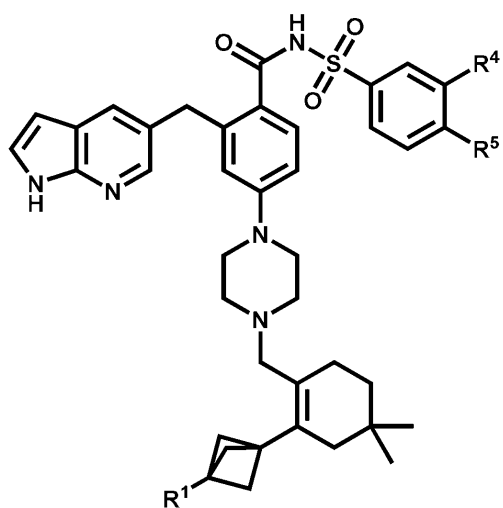
であってもよい。
 【0117】

いくつかの実施形態では、化合物（A）又はその薬学的に許容される塩は、式（A A）
 、式（B B）、式（C C）及び式（D D）の化合物：
 【0118】

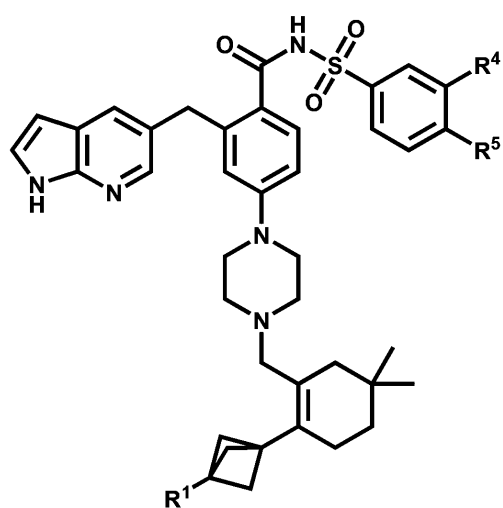
40

50

【化 2 2】

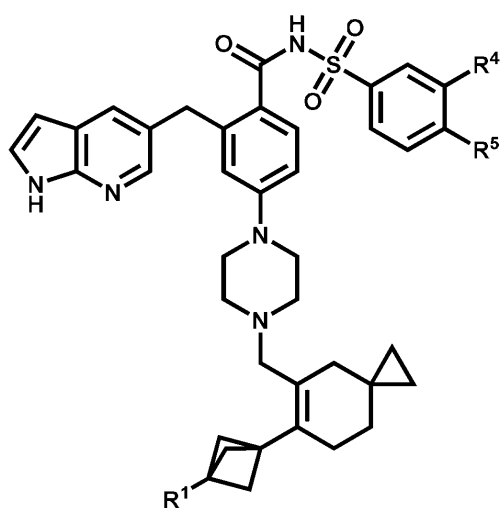


(A A)

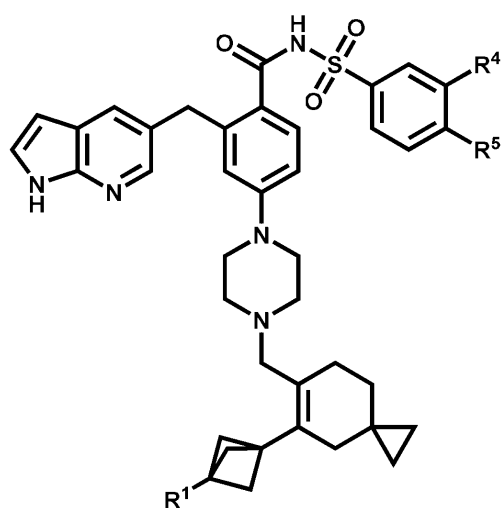


(B B)

10



(C C)



(D D) 、

20

又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択されてよい。

30

【0 1 1 9】

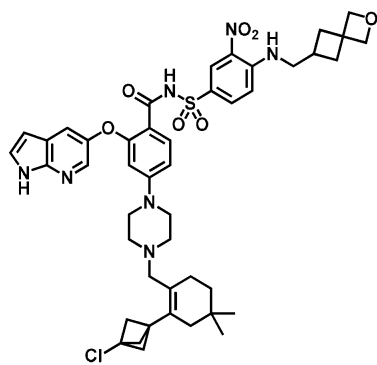
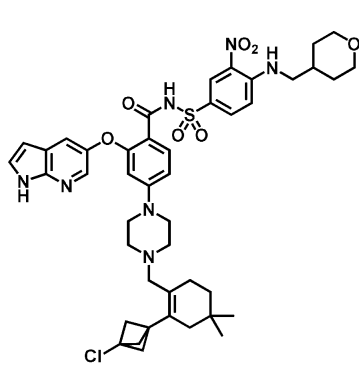
式 (I) の化合物の例として、以下が挙げられる：

【0 1 2 0】

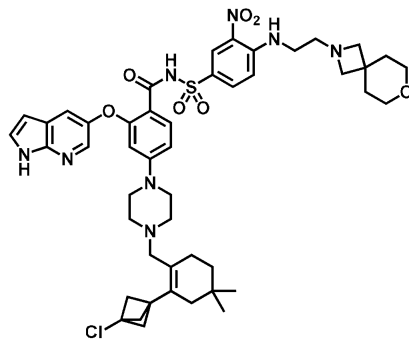
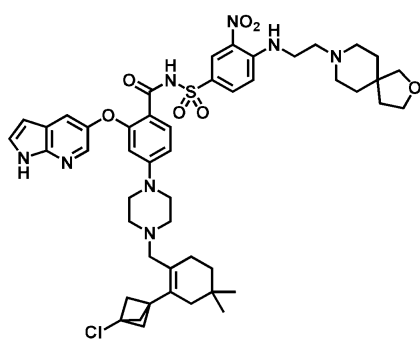
40

50

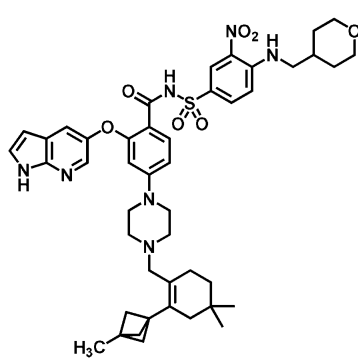
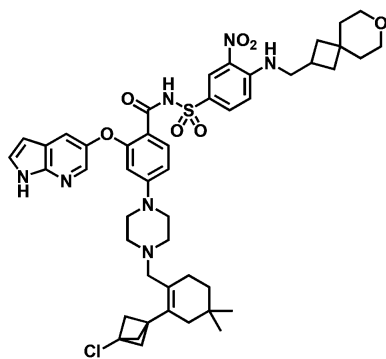
【化 2 3】



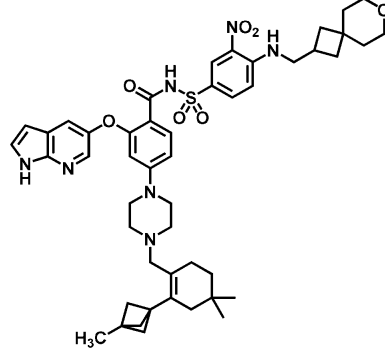
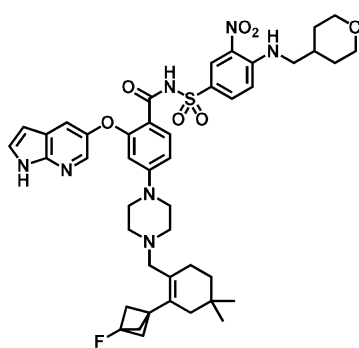
10



20



30

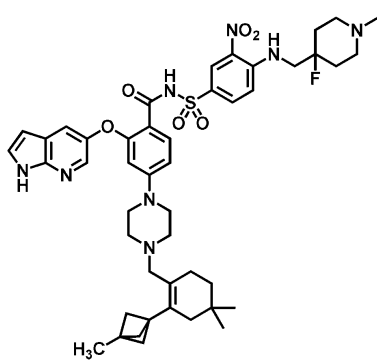
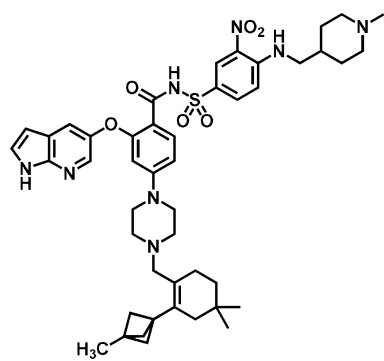


40

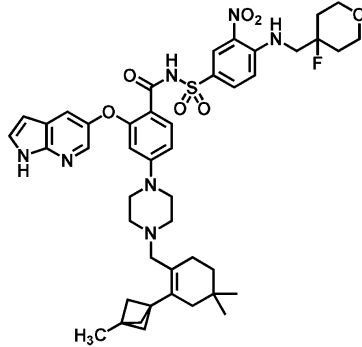
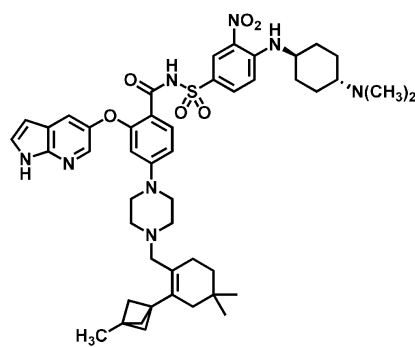
【 0 1 2 1】

50

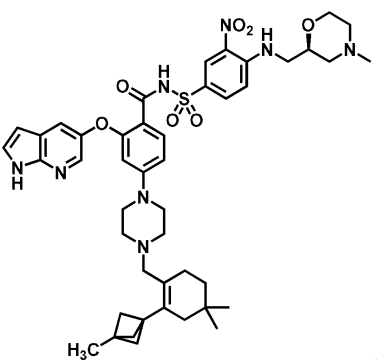
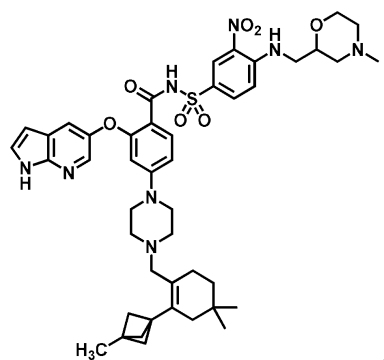
【化 2 4】



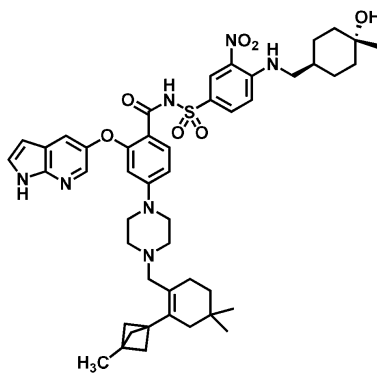
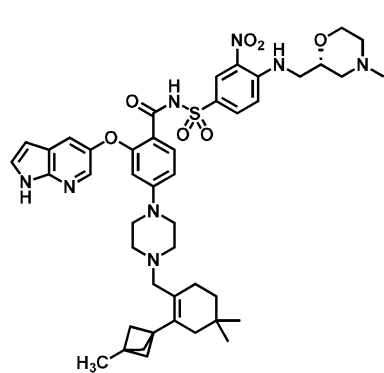
10



20



30

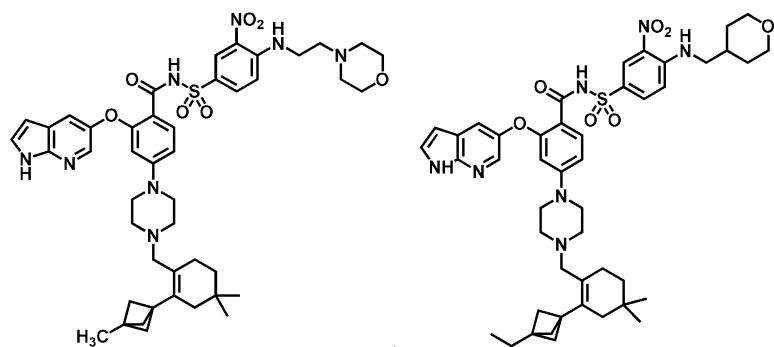


40

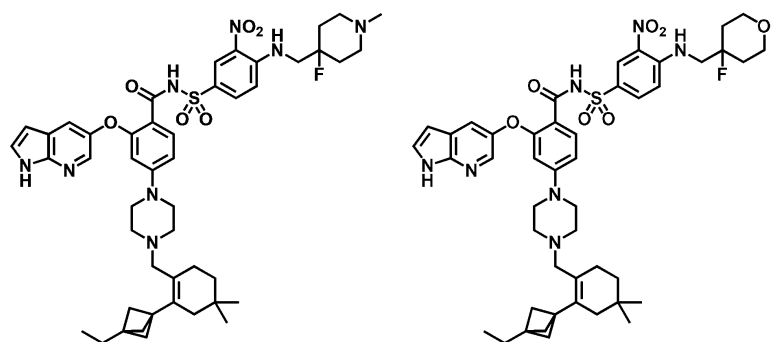
【 0 1 2 2 】

50

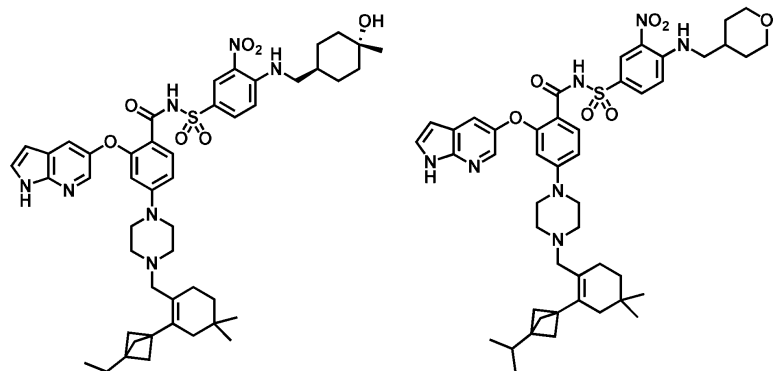
【化 2 5】



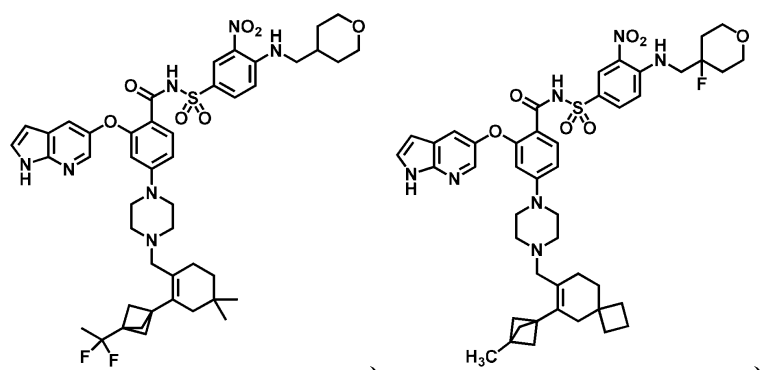
10



20



30

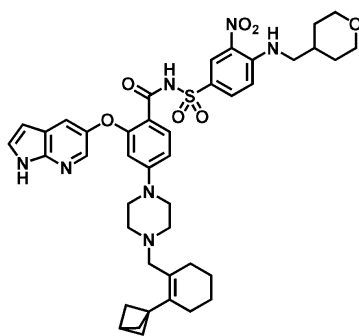
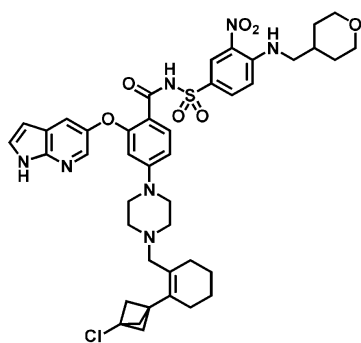


40

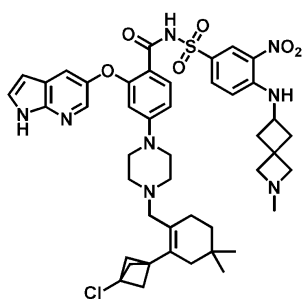
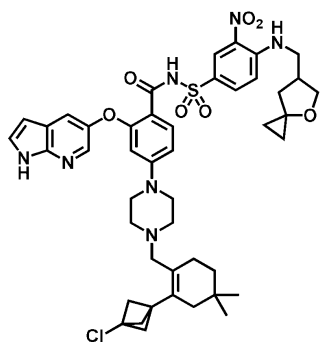
【 0 1 2 3 】

50

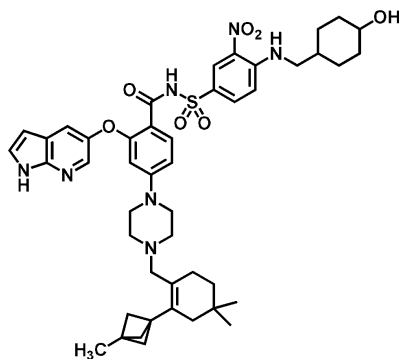
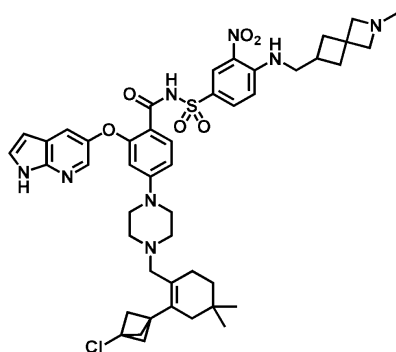
【化 2 6】



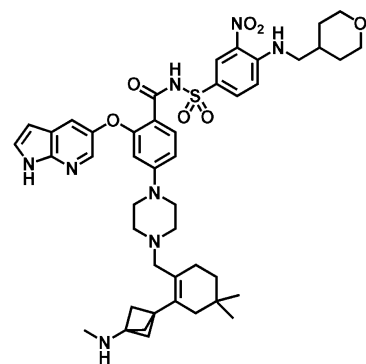
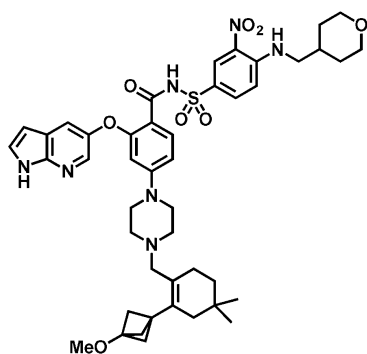
10



20



30

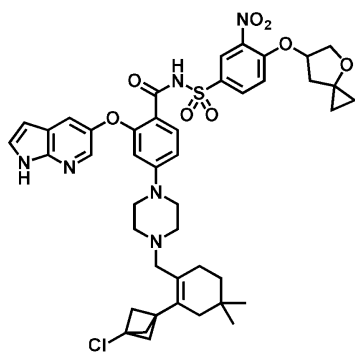
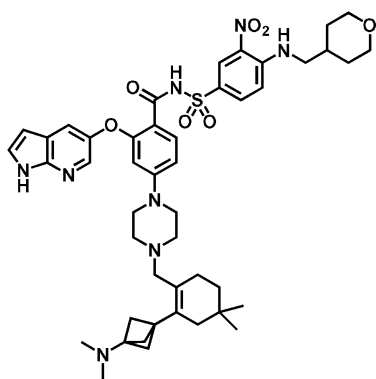


40

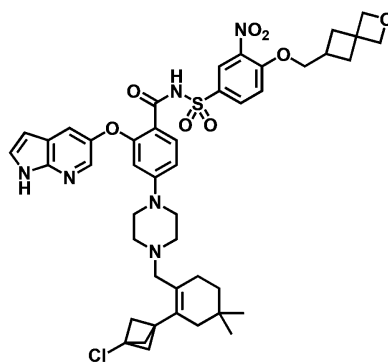
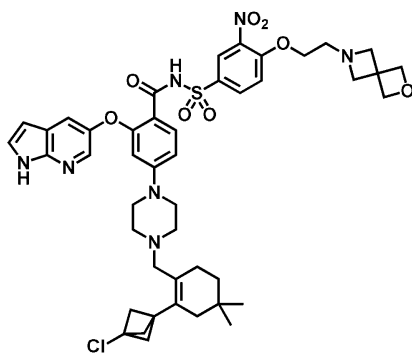
【 0 1 2 4】

50

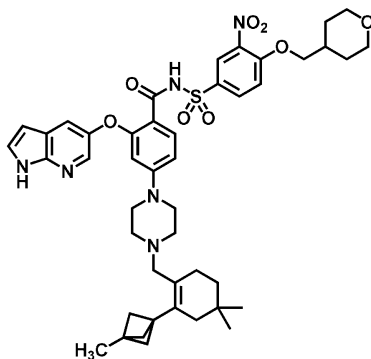
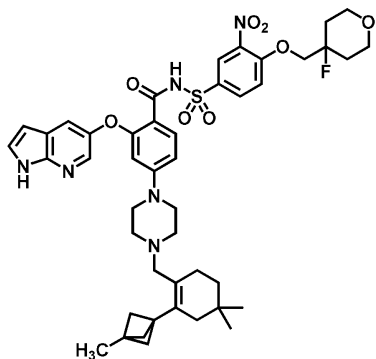
【化 2 7】



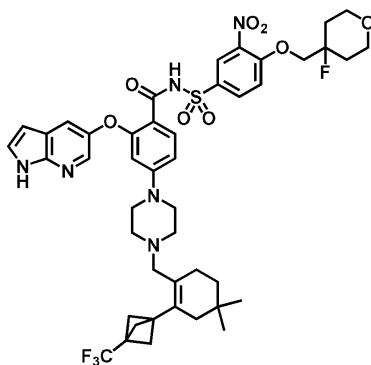
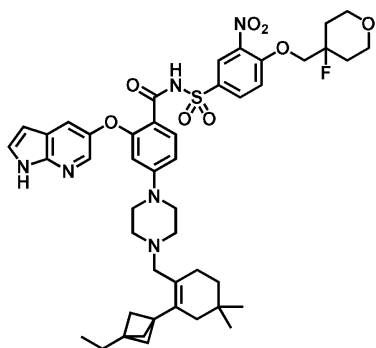
10



20



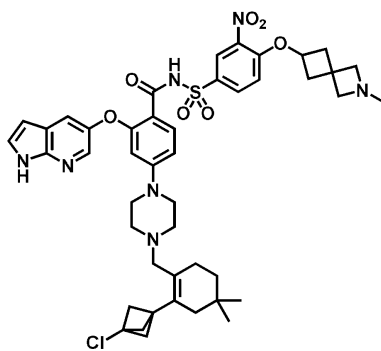
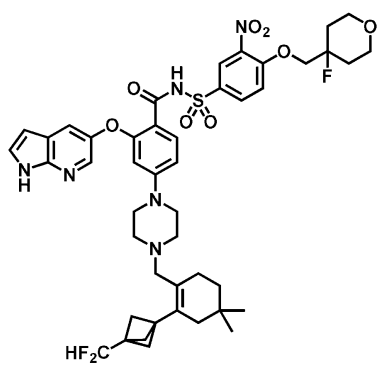
30



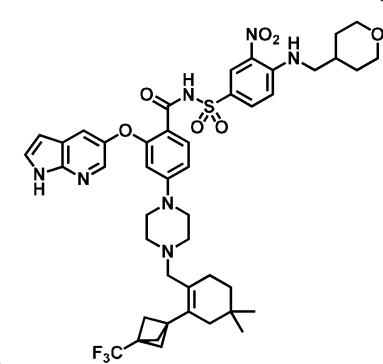
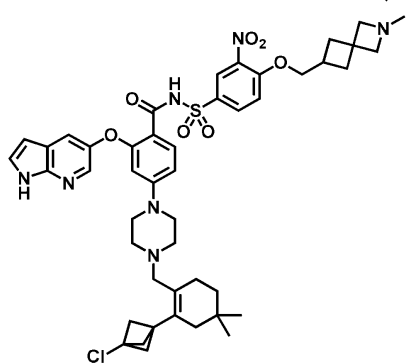
40

【 0 1 2 5 】

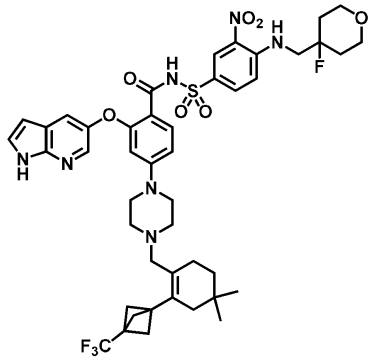
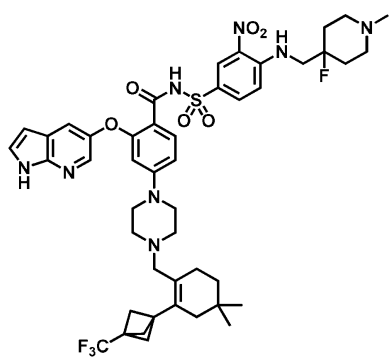
【化 2 8】



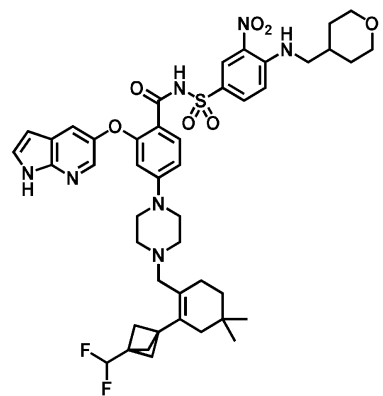
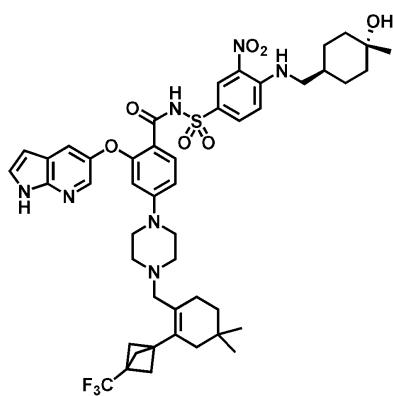
10



20



30

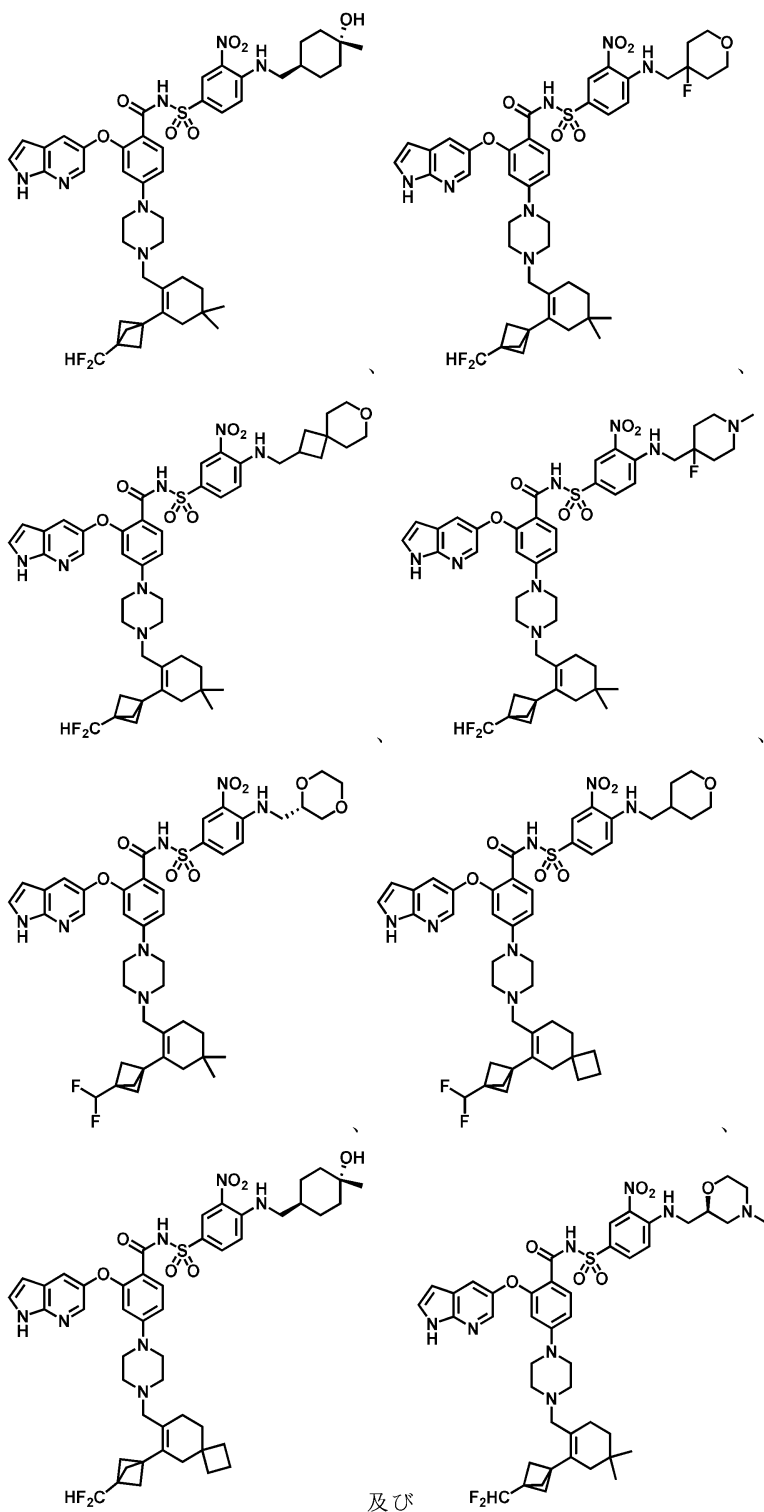


40

【 0 1 2 6】

50

【化 2 9】



10

20

30

40

又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩。

【0127】

式(A)の化合物は、その薬学的に許容される塩と共に、国際公開第2019/139902号、国際公開第2019/139900号、国際公開第2019/139907号、及び国際公開第2019/139899号に記載されているように調製することができ、当該文献は各々、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。国際公開第2019/139902号、国際公開第2019/139900号、国際公開第2019/139907号、及び国際公開第2019/139899号に記載されているように、式(A)の化合物は、Bcl-2阻害剤である。

50

【0128】

いくつかの実施形態では、式（A）の化合物は、アミロイドーシスの治療のための単剤療法として使用することができる。例えば、式（A）の化合物は、別の活性成分なしで使用することができる。

【0129】

いくつかの実施形態では、式（A）の化合物は、アミロイドーシスの治療のための化合物と組み合わせて使用される。例えば、一部の実施形態では、式（A）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、アミロイドーシスの治療のために、1つ以上の式（A）の他の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される。他の実施形態では、1つ以上の式（A）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、別のアミロイドーシス治療と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、化合物の組み合わせは、有効量の式（A）の化合物に加えて、有効量の1つ以上の化合物（B）、又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の化合物（B）は、コルチステロイド、又はその薬学的に許容される塩である。コルチコステロイドの非限定的な例としては、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、コルチゾン酢酸エステル、チキソコルトールピバル酸エステル、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルオコルトロン、ハロメタゾン、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、ハルシノニド、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾンジプロピオン酸エステル、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、クロベタゾン酪酸エステル、フルプレドニデン酢酸エステル、モメタゾンフロ酸エステル、シクレソニド、コルチゾン酢酸エステル、ヒドロコルチゾンアセポン酸エステル、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ヒドロコルチゾンブテプレート、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ヒドロコルチゾン吉草酸エステル、プレドニカルベート、チキソコルトールピバル酸エステル、及び前述のいずれかの薬学的に許容される塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、1つ以上の化合物（B）は、プロテアソーム阻害剤、又はその薬学的に許容される塩であり得る。プロテアソーム阻害剤の非限定的な例としては、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、及びイキサゾミブが挙げられる。いくつかの実施形態では、1つ以上の化合物（B）は、コルチコステロイド、プロテアソーム阻害剤、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の化合物（B）は、コルチコステロイド及びプロテアソーム阻害剤、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩であり得る。

【0130】

本明細書に記載の組み合わせにおける化合物の投与の順序は、変化し得る。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、全ての化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の前に投与することができる。他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、少なくとも1つの化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の前に投与することができる。更に他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、化合物（B）又はその薬学的に許容される塩と同時に投与することができる。なお更に他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、少なくとも1つの化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の投与に続いて投与することができる。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、全ての化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の投与に続いて投与することができる。

【0131】

本明細書に記載の化合物の組み合わせの使用について、いくつかの利点が存在し得る。例えば、複数の経路を同時に攻撃する化合物を組み合わせることは、その組み合わせの個々の化合物が単剤療法として使用される場合と比較して、本明細書に記載されるものなどのアミロイドーシスの治療においてより効果的であり得る。

【0132】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）と、1つ以上の化合物（B）又はそれらの薬学的に許容される塩との組み合わせは、本明細書に記載される、化合物（B）又はその薬学的に許容される塩などの化合物に起因し得る副作用の数及び／又は重症度を減少させることができる。

【0133】

本明細書に記載の化合物の組み合わせを使用すると、アミロイドーシスを治療するための相加効果、相乗効果、又は強力な相乗効果をもたらすことができる。本明細書に記載の化合物の組み合わせは、拮抗的ではない効果をもたらし得る。

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む2つ以上の式（A）の化合物の組み合わせは、アミロイドーシスの治療に相加効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む2つ以上の式（A）の化合物の組み合わせは、相乗効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む2つ以上の式（A）の化合物の組み合わせは、強力な相乗効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む2つ以上の式（A）の化合物の組み合わせは、拮抗的ではない。

10

【0135】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）と、1つ以上の化合物（B）又はその薬学的に許容される塩との組み合わせは、相加効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）と、1つ以上の化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の組み合わせは、相乗効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）と、1つ以上の化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の組み合わせは、強力な相乗効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）と、1つ以上の化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の組み合わせは、拮抗的ではない。

20

【0136】

本明細書で使用する時、用語「拮抗的」は、化合物を組み合わせた場合の活性が、各化合物の活性を個々に（すなわち、単一の化合物として）測定した場合のその組み合わせの各化合物の活性の総和と比較してより低いことを意味する。本明細書で使用する時、用語「相乗効果」は、化合物を組み合わせた場合の活性が、各化合物の活性を個々に測定した場合のその組み合わせの各化合物の個々の活性の総和より高いことを意味する。本明細書で使用する時、用語「相加効果」は、化合物を組み合わせた場合の活性が、各化合物の活性を個々に測定した場合のその組み合わせの各化合物の個々の活性の総和にほぼ等しいことを意味する。

30

【0137】

本明細書に記載の組み合わせを利用する潜在的な利点は、各化合物が単剤療法として投与される場合と比較して、本明細書に開示される疾患状態を治療するのに有効な化合物の必要量が低減することであり得る。例えば、本明細書に記載の組み合わせで使用される化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の量は、単剤療法として投与される場合に疾患マーカーの同じ減少を達成するために必要な化合物（B）又はその薬学的に許容される塩の量と比較して、より少ない場合がある。本明細書に記載される組み合わせを利用する別の潜在的な利点は、異なる作用機序を有する2つ以上の化合物の使用が、化合物が単剤療法として投与される場合と比較して、耐性の発生に対してより高い障害となり得ることである。本明細書に記載の組み合わせを用いる更なる利点として、本明細書に記載の組み合わせの各化合物間にほとんど又は全く交差耐性がないこと、本明細書に記載の組み合わせの各化合物の排出（elimination）の経路が異なること、及び／又は本明細書に記載の組み合わせの各化合物間の重複毒性（overlapping toxicity）がほとんどないこと、を

40

50

挙げることができる。

【0138】

医薬組成物

その薬学的に許容される塩を含む式（A）の化合物は、アミロイドーシスの治療のための医薬組成物において提供され得る。同様に、その薬学的に許容される塩を含む化合物（B）は、医薬組成物中に提供され得る。

【0139】

「医薬組成物」という用語は、本明細書に開示される1つ以上の化合物及び／又は塩と、希釈剤、担体、及び／又は賦形剤などの他の化学構成成分との混合物を指す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。医薬組成物はまた、化合物を、無機又は有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸と反応させることによって得られ得る。医薬組成物は、一般に、意図される具体的な投与経路に合わせて調整される。

10

【0140】

本明細書で使用される場合、「担体」は、細胞又は組織への化合物の組み込みを促進する化合物を指す。例えば、限定することなく、ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide、DMSO）は、対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の組み込みを促進する、一般的に利用される担体である。

【0141】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」は、明らかな薬理活性はないが、薬学的に必要又は望ましくあり得る、医薬組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤は、製造及び／又は投与には質量が小さ過ぎる、効力のある薬物のかさ増しのために使用されてもよい。それはまた、注射、摂取、又は吸入によって投与される薬物を溶解させるための液体であってもよい。当該技術分野において一般的な希釈剤の形態は、限定するものではないが、ヒト血液のpH及び等張性を模したリン酸緩衝生理食塩水などの、緩衝水溶液である。

20

【0142】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、限定するものではないが、かさ、稠度、安定性、結合能力、潤滑、崩壊能力などを組成物に提供するために、医薬組成物に添加される、本質的に不活性の物質を指す。例えば、酸化防止剤及び金属キレート剤などの安定剤は、賦形剤である。一実施形態では、医薬組成物は、酸化防止剤及び／又は金属キレート剤を含む。「希釈剤」は、ある種の賦形剤である。

30

【0143】

いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む式（A）の化合物は、アミロイドーシスの治療のための単剤療法医薬組成物において提供され得る。いくつかの実施形態では、化合物（B）は、その薬学的に許容される塩と共に、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）を含む医薬組成物において提供され得る。他の実施形態では、化合物（B）は、その薬学的に許容される塩と共に、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）を含む医薬組成物とは別の医薬組成物で投与することができる。

【0144】

本明細書に記載の医薬組成物は、ヒト患者にそれ自体で、あるいはそれらが、併用療法におけるような他の活性成分、又は担体、希釈剤、賦形剤、若しくはそれらの組み合わせと混合される医薬組成物において、投与することができる。適切な製剤設計は、選択される投与経路による。本明細書に記載の化合物の製剤設計及び投与のための技術は、当業者に既知である。

40

【0145】

本明細書に開示の医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ作製、水懸、乳化、封入、捕捉、又は錠剤化プロセスによって、それ自体が既知である様式で製造され得る。加えて、活性成分が、その意図した目的を達成するために有効な量で含有される。本明細書に開示の薬剤の組み合わせで使用される化合物の多くは、薬学的に適合する対イオンを有する塩として提供されてもよい。

50

【0146】

筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、くも膜下、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、及び眼内注射を含む、経口、直腸、肺内、局所、エアロゾル、注射、注入、及び非経口送達が挙げられるが、これらに限定されない、化合物、塩、及び／又は組成物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在する。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、経口投与することができる。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、化合物（B）及びその薬学的に許容される塩と同じ投与経路によって、対象に提供され得る。他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、化合物（B）及びその薬学的に許容される塩と異なる投与経路によって、対象に提供され得る。

10

【0147】

また、全身的な方法ではなく局所的な方法で、例えば、多くの場合、デポー製剤又は持続放出製剤として化合物を患部に直接注射する又は埋め込むことによって化合物、塩、及び／又は組成物を投与してもよい。更に、標的化した薬物送達システムで、例えば、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームで化合物を投与することができる。リポソームは、臓器に対して標的化され、かつ臓器により選択的に取り込まれる。例えば、呼吸器の疾病又は病態を標的とするための鼻腔内又は肺内送達が望ましい場合がある。

【0148】

組成物は、所望される場合、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含み得る、パック又はディスペンサデバイス中に提供されてもよい。パックは、例えば、ブリスタパックなどの金属又はプラスチック箔を含んでもよい。パック又はディスペンサデバイスには、投与に関する指示書が添付されていてもよい。パック又はディスペンサはまた、薬剤の製造、使用、又は販売を規制する行政機関によって規定された形式の、容器に関連付けられた注意書きが添付されていてもよく、その注意書きは、ヒト又は動物投与のための薬物の形態の機関による承認を反映する。そのような注意書きは、例えば、処方薬に関し米国食品医薬品局によって承認されたラベル、又は承認された製品添付文書であってもよい。適合する薬学的担体中で製剤化される本明細書に記載の化合物及び／又は塩を含むことができる組成物はまた、示された病態の治療のために調製され、適切な容器内に配置され、かつラベル付けされてもよい。

20

【0149】

使用及び治療方法

本明細書で提供されるように、いくつかの実施形態では、有効量のその薬学的に許容される塩を含む式（A）の化合物を使用して、アミロイドーシスを治療することができる。

30

【0150】

様々なタイプのアミロイドーシスが知られており、本明細書に記載の単剤療法及び併用療法を用いて治療することができる。いくつかの実施形態では、アミロイドーシスは、アミロイド軽鎖（AL）アミロイドーシス、アミロイドA型（AA）アミロイドーシス、透析関連アミロイドーシス（DRA）、家族性又は遺伝性アミロイドーシス、加齢性（老人性）全身性アミロイドーシス、臓器特異的アミロイドーシス及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。対象は、以前に治療されたことのないアミロイドーシスを有してもよい。

40

【0151】

いくつかの場合では、アミロイドーシス治療に続いて、対象は、アミロイドーシスが再燃又は再発することがある。本明細書で使用される場合、「ぶり返す」及び「再発」という用語は、当業者によって理解されるように、それらの通常の意味で使用される。したがって、アミロイドーシスは再発性アミロイドーシスであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、アミロイドーシスの以前の治療後に再燃している。

【0152】

本明細書で使用される場合、「対象」とは、治療、観察、又は実験の対象である動物を指す。「動物」には、冷血及び温血の脊椎動物及び無脊椎動物、例えば、魚、甲殻類、爬

50

虫類、及び特に、哺乳類が含まれる。「哺乳類」には、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類、例えば、サル、チンパンジー、及び類人猿、並びに特に、ヒトが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はヒトであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、小児及び／又は乳児、例えば、発熱した小児又は乳児であり得る。他の実施形態では、対象は、成人であり得る。

【0153】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」、「治療的」、及び「療法」という用語は、必ずしも疾病又は病態の完全な治療又は消滅を意味するとは限らない。疾病又は病態の任意の望ましくない兆候又は症状の任意の程度の任意の緩和が、治療及び／又は療法と見なされ得る。更に、治療は、対象の健康又は外観についての総合的な感覚を悪化させ得る行為を含み得る。

10

【0154】

「有効量」という用語は、示される生物学的又は医学的応答を誘発する、活性化合物又は薬剤の量を示すために使用される。例えば、有効量の化合物、塩又は組成物は、疾患又は状態の症状を予防、緩和、若しくは改善するか、又は治療される対象の生存を延長するために必要な量であってよい。この応答は、組織、系、動物、又はヒトにおいて生じ得、治療されている疾病又は病態の兆候又は症状の緩和を含む。有効量の決定は、本明細書に提供される本開示を考慮して、十分当業者の能力の範囲内である。用量として必要とされる本明細書に開示される化合物の有効量は、投与経路、治療されているヒトを含む動物の種類、及び考慮中の特定の動物の身体特性によって決まる。用量は、所望の効果を達成するように調整され得るが、体重、食生活、併用投薬、及び医療分野の当業者が認識するであろう他の要因などの要因によって決まる。

20

【0155】

例えば、有効量の化合物は、アミロイドーシスによって引き起こされる1つ以上の症状の低減、緩和又は消失をもたらす量である。

【0156】

治療で使用するために必要とされる化合物、塩、及び／又は組成物の量は、選択された特定の化合物又は塩だけではなく、投与経路、治療されている疾患又は状態の性質及び／又は症状、並びに患者の年齢及び状態によっても変化し、最終的に、主治医又は臨床医の判断による。薬学的に許容される塩の投与の場合、投与量は、遊離塩基として計算され得る。当業者によって理解されるように、ある特定の状況において、特に進行性の疾病又は病態を効果的かつ積極的に治療するために、本明細書に記載の投与量範囲を超えるか、又ははるかに超えさえする量で、本明細書に開示の化合物を投与することが必要であり得る。

30

【0157】

当業者には容易に明らかになるように、投与される有用なインビボ投与量及び特定の投与方法は、年齢、体重、苦痛の重症度、治療される哺乳動物種、用いられる特定の化合物、及びこれらの化合物が用いられる特定の用途に応じて異なる。有効な投与量レベル、つまり所望の結果を達成するために必要な投与量レベルの決定は、日常的な方法、例えば、ヒト臨床試験、インビボ研究、及びインビトロ研究を使用して、当業者によって達成され得る。例えば、式(A)及び／若しくは(B)の化合物、又は前述の薬学的に許容される塩の有用な投与量は、動物モデルにおけるそれらのインビトロ活性及びインビボ活性を比較することによって決定され得る。そのような比較は、アミロイドーシスなどの確立された薬物との比較によって行われ得る。

40

【0158】

投与量及び間隔は、活性部分が調節作用又は最小有効濃度(minimal effective concentration、MEC)を維持するのに十分である血漿濃度を提供するように、個々に調節さ

れてもよい。MECは、化合物毎に異なるが、インビボ及び／又はインビトロデータから推定され得る。MECを達成するために必要な投与量は、個々の特性及び投与経路に依

50

する。しかしながら、血漿濃度を測定するためにはHPLCアッセイ又はバイオアッセイが使用され得る。投与間隔もまたMEC値を使用して決定され得る。組成物は、10～90%の期間、好ましくは30～90%、最も好ましくは50～90%にわたって、MECを超える血漿濃度を維持するレジメンを使用して投与されるべきである。局所投与又は選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度に関係しない場合がある。

【0159】

毒性又は臓器機能不全により、投与の終了、中断、又は調節の方法及び時期については、主治医が承知しているであろうことに留意されたい。反対に、主治医は、臨床応答が適切ではない（毒性を除外する）場合、治療をより高いレベルに調節することも承知しているであろう。対象となる疾患の管理において投与される用量の大きさは、治療しようとする疾病又は病態の重症度並びに投与経路によって変動する。疾病又は病態の重症度は、例えば、ある程度は、標準的な予後評価方法によって評価されてもよい。更に、用量及び恐らく投薬回数はまた、個々の患者の年齢、体重、及び応答によっても変動する。上記で考察されるものに相当するプログラムが、獣医学で使用されてもよい。

10

【0160】

本明細書に開示の化合物、塩、及び組成物は、既知の方法を使用して有効性及び毒性に関して評価され得る。例えば、ある特定の化学部分を共有する特定の化合物又は化合物のサブセットについての毒性学は、哺乳動物の細胞株、好ましくはヒトの細胞株などの細胞株に対するインビトロ毒性を評価することによって確立され得る。そのような研究の結果は、多くの場合、哺乳動物、又は特にヒトなどの動物における毒性を予測する。代替的に、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、又はサルなどの動物モデルにおける特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して判定され得る。特定の化合物の有効性は、インビトロ方法、動物モデル、又はヒト臨床試験などのいくつかの認められている方法を使用して確立され得る。有効性を判定するためのモデルを選択する場合、当業者は、適切なモデル、用量、投与経路、及び／又はレジメンを選択するにあたり最先端の技術を指針とすることができる。

20

【実施例】

【0161】

特許請求の範囲を決して限定するものではない、更なる実施形態が、以下の実施例において更に詳細に開示される。

30

【0162】

多発性骨髄腫モデル

t(11;14)転座を有する細胞株（例：KMS-12BM）又はt(11;14)転座を有しない細胞株（例：OPM-2）を含む多発性骨髄腫（MM）細胞株を選択した。MMモデルにおける化合物活性は、アミロイドーシス（例えば、ALアミロイドーシス）モデル及び／又は患者における活性を予測することが理解される。

【0163】

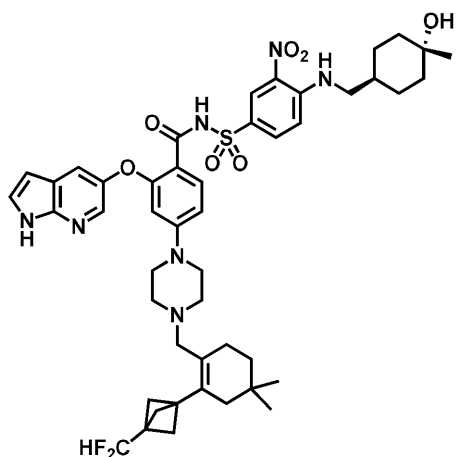
化合物（A）の単剤活性を、図1に示すように、OPM-2マウスモデルにおいて評価した。マウスに、腫瘍発生のために血清を含まない200µLのRPMI-1640マトリゲル混合物（1：1比）中の95%生存腫瘍細胞（ 1×10^7 ）の単細胞懸濁液で、右脇腹の皮下にOPM-2細胞を接種した。平均腫瘍サイズがおよそ200mm³（個々の腫瘍サイズは180～220mm³）に達した時点で治療を開始した。動物を無作為に10匹ずつの治療群に分け、ビヒクル（すなわち、「ビヒクルA」）又は構造

40

【0164】

50

【化 3 0】



10

を有する式 (A) の化合物 (「化合物 (A)」) のいずれかを $100 \text{ mg} / \text{kg}$ で 1 日 1 回強制経口投与により投与した。腫瘍体積を週に 2 回評価して、腫瘍体積を経時的に計算し、マウスを毒性の兆候の代理として週に 2 回秤量した。腫瘍増殖阻害 (TGI) 効率を、以下の式 $\text{TGI} = (1 - (T_d - T_0) / (C_d - C_0)) \times 100\%$ を使用して計算した。 T_d 及び C_d は、治療動物及び対照動物の平均腫瘍体積であり、 T_0 及び C_0 は、実験開始時の治療動物及び対照動物の平均腫瘍体積である。図 1 は、研究の平均腫瘍体積結果を示し、これは、化合物 (A) の単剤治療の投与が、10 日後に腫瘍増殖阻害及び 46% TGI 有効性をもたらしたことを示す。

20

【0165】

化合物 (A) の単剤活性を、図 2 に示すように、KMS-12-BM マウスモデルにおいて評価した。マウスに、腫瘍発生のために血清を含まない $200 \mu\text{L}$ の RPMI-1640 マトリゲル混合物 (1:1 比) 中の 95% 生存腫瘍細胞 (1×10^7) の単細胞懸濁液で、右脇腹の皮下に KMS-12-BM 細胞を接種した。平均腫瘍サイズがおおよそ 200 mm^3 (個々の腫瘍サイズは $180 \sim 220 \text{ mm}^3$) に達した時点で治療を開始した。動物を無作為に 10 匹ずつの処置群に分け、ビヒクル又は化合物 (A) のいずれかを $100 \text{ mg} / \text{kg}$ で 1 日 1 回強制経口投与により投与した。腫瘍体積を週に 2 回評価して、腫瘍体積を経時的に計算し、マウスを毒性の兆候の代理として週に 2 回秤量した。腫瘍増殖阻害 (TGI) 効率を、以下の式 $\text{TGI} = (1 - (T_d - T_0) / (C_d - C_0)) \times 100\%$ を使用して計算した。 T_d 及び C_d は、治療動物及び対照動物の平均腫瘍体積であり、 T_0 及び C_0 は、実験開始時の治療動物及び対照動物の平均腫瘍体積である。図 2 は、研究の平均腫瘍体積結果を示し、これは、化合物 (A) の単剤治療の投与が、14 日後に腫瘍増殖阻害及び 62.8% TGI 有効性をもたらしたことを示す。

30

【0166】

化合物 (A) とデキサメタゾンとの併用効果を、図 3 に示すように、KMS-12-BM マウスモデルにおいて研究した。マウスに、腫瘍発生のために血清を含まない $200 \mu\text{L}$ の RPMI-1640 マトリゲル混合物 (1:1 比) 中の 95% 生存腫瘍細胞 (1×10^7) の単細胞懸濁液で、右脇腹の皮下に KMS-12-BM 細胞を接種した。平均腫瘍サイズがおおよそ 200 mm^3 (個々の腫瘍サイズは $180 \sim 220 \text{ mm}^3$) に達した時点で治療を開始した。動物を無作為に 10 匹ずつの治療群に分け、各群に、図 3 に提供されるような指示された用量及び頻度で投与した。図 3 に示すように、動物に投与された化合物は、 $100 \text{ mg} / \text{kg}$ p. o. qd $\times 21$ の化合物 (A) (四角)、 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ IP のデキサメタゾン (5 日目に 2 日間休薬) (三角)、及び $100 \text{ mg} / \text{kg}$ p. o. qd $\times 21$ の化合物 (A) + $1 \text{ mg} / \text{kg}$ のデキサメタゾン (5 日目に 2 日間休薬) (白丸、一番下の線) を含む。腫瘍体積を週に 2 回評価して、腫瘍体積を経時的に計算し、マウスを毒性の兆候の代理として週に 2 回秤量した。腫瘍成長阻害 (TGI) を、次式: $\text{TGI} = (1 - (T_d - T_0) / (C_d - C_0)) \times 100\%$ を使用して計算した。 T_d

40

50

及び C_d は、治療動物及び対照動物の平均腫瘍体積であり、 T_0 及び C_0 は、実験開始時の治療動物及び対照動物の平均腫瘍体積である。図 3 は、化合物 (A) 又はデキサメタゾンの単剤処置が、14 日目にそれぞれ 62.8% 及び 22.5% の腫瘍増殖阻害をもたらしたことを示す。加えて、化合物 (A) とデキサメタゾンとの組み合わせは、14 日目に 73.1% の TGI をもたらし、これは単剤処置と比較して有効性が向上している。

【0167】

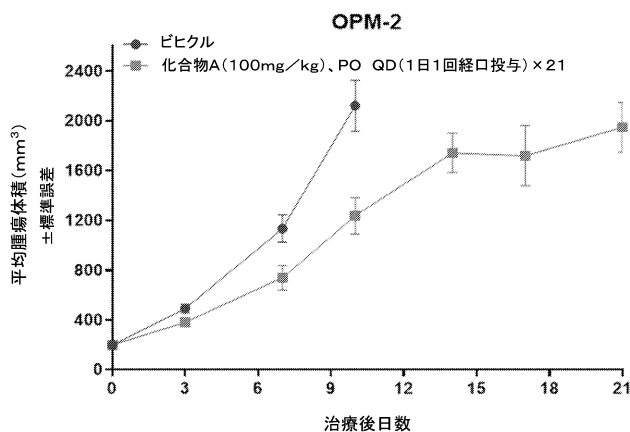
化合物 (A) とボルテゾミブとの併用効果を、図 4 に示すように、KMS-12-BM マウスモデルにおいて研究した。マウスに、腫瘍発生のために血清を含まない 200 μ L の RPMI-1640 マトリゲル混合物 (1:1 比) 中の 95% 生存腫瘍細胞 (1×10^7) の単細胞懸濁液で、右脇腹の皮下に KMS-12-BM 細胞を接種した。平均腫瘍サイズがおよそ 200 mm^3 (個々の腫瘍サイズは 180~220 mm^3) に達した時点で治療を開始した。動物を無作為に 10 匹ずつの治療群に分け、各群に、図 4 に提供されるような指示された用量及び頻度で指示された化合物を投与した。図 4 に示されるように、動物に投与された化合物は、50 mg/kg p.o. qd $\times$ 21 (四角) の化合物 A、週 2 回の 0.5 mg/kg BIW IP のボルテゾミブ (三角)、及び 50 mg/kg p.o. qd $\times$ 21 + 週 2 回の 0.5 mg/kg IP BIW のボルテゾミブ (丸、一番下の線) を含む。腫瘍体積を週に 2 回評価して、腫瘍体積を経時的に計算し、マウスを毒性の兆候の代理として週に 2 回秤量した。腫瘍成長阻害 (TGI) を、次式: $TGI = (1 - (T_d - T_0) / (C_d - C_0)) \times 100\%$ を使用して計算した。 T_d 及び C_d は、治療動物及び対照動物の平均腫瘍体積であり、 T_0 及び C_0 は、実験開始時の治療動物及び対照動物の平均腫瘍体積である。図 4 は、化合物 A 又はボルテゾミブの単剤処置が、14 日目にそれぞれ 48.7% 及び 46.5% の腫瘍増殖阻害をもたらしたことを示す。加えて、化合物 A とボルテゾミブとの組み合わせは、14 日目に 77.3% の TGI をもたらし、これは単剤処置と比較して有効性が向上している。

【0168】

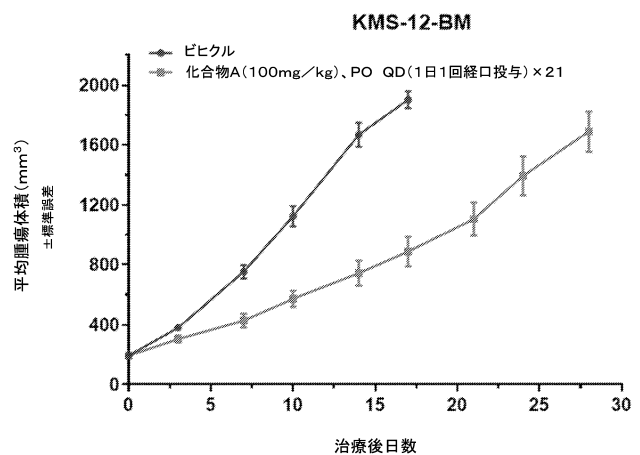
その上、上文は、明確さと理解のために、図及び実施例としてある程度詳細に記述されているが、本開示の趣旨を逸脱することなく数多くの様々な修正がなされ得ることが、当業者によって理解される。したがって、本明細書に開示される形態は例示にすぎず、本開示の範囲を限定することは意図されていないが、それどころか本発明の真の範囲及び趣旨に沿った全ての修正及び代替形態を包含することも明確に理解するべきである。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

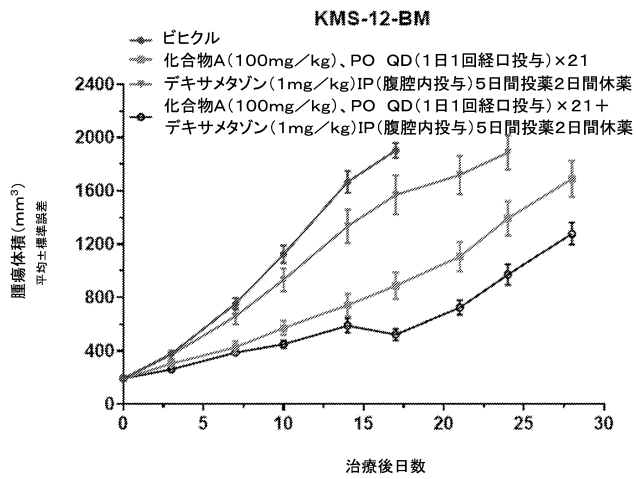
20

30

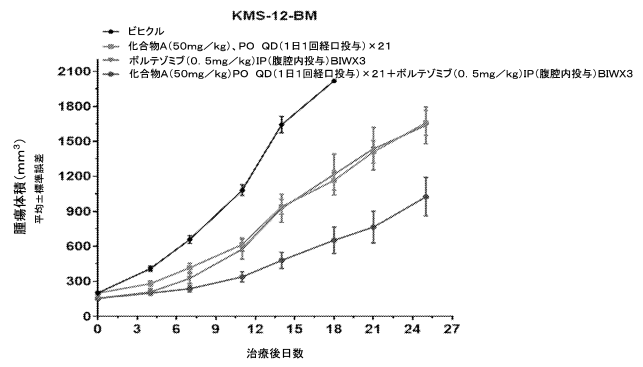
40

50

【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2021/032808
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN - CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, keywords: Bcl-2, B-cell lymphoma, inhibitor, ABT-199, venetoclax, ABT-263, navitoclax. STN - REGISTRY, HCAPLUS, keywords and control terms: structure search based on Formula (I), amyloidosis, amyloid deposit, ATTR, AFIB. GOOGLE SCHOLAR, PUBMED: amyloidosis, Bcl-2 inhibitor, venetoclax. PATENTSCOPE, CLINICALTRIALS.GOV, GOOGLE: Recurium. ESPACENET: Recurium; SAMATAR; BUNKER KEVIN with A61K/LOW; PINCHMAN Joseph Robert; HUANG Peter Qinhua. PUBMED, GOOGLE SCHOLAR: Bunker, Kevin D; Samatar, Ahmed A; Pinchman, Joseph R; HUANG, Qinhua		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 July 2021		Date of mailing of the international search report 12 July 2021
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Tracey Huynh AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832144

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2021/032808
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/139899 A1 (ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC) 18 July 2019 see whole document, in particular [0252]- [0253], Examples and Tables 1-3	1-30
Y	WO 2019/139900 A1 (ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC) 18 July 2019 see whole document, in particular [0252]- [0253], Examples and Tables 1-3	1-30
Y	WO 2019/139902 A1 (ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC) 18 July 2019 see whole document, in particular [0252]- [0253], Examples and Tables 1-3	1-30
Y	WO 2019/139907 A1 (ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC) 18 July 2019 see whole document, in particular [0252]- [0253], Examples and Tables 1-3	1-30
Y	Sidiqi, M. H. <i>et al.</i> , "Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis" <i>Blood Cancer Journal</i> , 2020, vol. 10, article no. 55, pages 1-4, https://doi.org/10.1038/s41408-020-0321-6 see whole document, in particular title, page 1 right-hand column third paragraph, Table 1 and Figure 1	1-30
Y	Sidiqi, M. H. <i>et al.</i> , "PF625 Venetoclax For The Treatment Of Translocation (11; 14) AL Amyloidosis", <i>HemaSphere</i> , 2019, vol. 3, iss. S1, pages 265-266, https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000560784.48139.c9 see whole document, in particular title and page 266 left-hand column "Results"	1-30
Y	Leung, N. <i>et al.</i> , "Venetoclax induced a complete response in a patient with immunoglobulin light chain amyloidosis plateaued on cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone", <i>Haematologica</i> , 2018, vol. 103 no. 3, pages e135-e137, https://doi.org/10.3324/haematol.2017.183749 see whole document, in particular title, page e136 left-hand column and Figure 1B	1-30
Y	Basali, D. <i>et al.</i> , "Real-world data on safety and efficacy of venetoclax-based regimens in relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma", <i>British Journal of Haematology</i> , 2 February 2020, vol. 189, pages 1136-1140, https://doi.org/10.1111/bjh.16454 see whole document, in particular title, page 1137 left-hand column "Results", page 1139 left hand column first paragraph and Table II	1-30
Y	Premkumar, V. <i>et al.</i> , "Venetoclax in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Is This the Beginning or the End?", <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 2019, vol. 19, no. 10, pages 686-688, https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.003 see whole document, in particular page 3 third paragraph under "Introduction" and pages 3-4 "Case Reports" and "Discussion"	1-30
A	Souers, A. <i>et al.</i> , "ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets", <i>Nature Medicine</i> , 2013, vol. 19, pages 202-208, https://doi.org/10.1038/nm.3048	
A	Bahlis, N. <i>et al.</i> , "Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted?", <i>Bone Marrow Transplant</i> , 2006, vol. 38, pages 7-15, https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705395	
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2021/032808	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2019/139899 A1	18 July 2019	WO 2019139899 A1	18 Jul 2019
		AR 114948 A1	11 Nov 2020
		AR 114949 A1	11 Nov 2020
		AR 114950 A1	11 Nov 2020
		AR 114998 A1	18 Nov 2020
		AU 2019207608 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207611 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207616 A1	09 Jul 2020
		BR 112020014151 A2	08 Dec 2020
		BR 112020014160 A2	08 Dec 2020
		BR 112020014169 A2	08 Dec 2020
		CA 3087261 A1	18 Jul 2019
		CA 3087262 A1	18 Jul 2019
		CA 3087263 A1	18 Jul 2019
		CN 111788203 A	16 Oct 2020
		CN 111801320 A	20 Oct 2020
		CN 111801327 A	20 Oct 2020
		EP 3737672 A1	18 Nov 2020
		EP 3737681 A1	18 Nov 2020
		EP 3740487 A1	25 Nov 2020
		JP 2021510163 A	15 Apr 2021
		JP 2021510165 A	15 Apr 2021
		JP 2021510376 A	22 Apr 2021
		KR 20200108298 A	17 Sep 2020
		KR 20200108301 A	17 Sep 2020
		KR 20200108302 A	17 Sep 2020
		SG 11202005784Y A	29 Jul 2020
		SG 11202005785X A	29 Jul 2020
		SG 11202005985P A	29 Jul 2020
		TW 201930302 A	01 Aug 2019
		TW 201930317 A	01 Aug 2019
		TW 201934538 A	01 Sep 2019
		TW 201934550 A	01 Sep 2019
		US 2020338071 A1	29 Oct 2020
		US 2020339605 A1	29 Oct 2020
		US 2021009543 A1	14 Jan 2021
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2021/032808	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		WO 2019139900 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139902 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139907 A1	18 Jul 2019
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2021/032808	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2019/139900 A1	18 July 2019	WO 2019139900 A1	18 Jul 2019
		AR 114948 A1	11 Nov 2020
		AR 114949 A1	11 Nov 2020
		AR 114950 A1	11 Nov 2020
		AR 114998 A1	18 Nov 2020
		AU 2019207608 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207611 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207616 A1	09 Jul 2020
		BR 112020014151 A2	08 Dec 2020
		BR 112020014160 A2	08 Dec 2020
		BR 112020014169 A2	08 Dec 2020
		CA 3087261 A1	18 Jul 2019
		CA 3087262 A1	18 Jul 2019
		CA 3087263 A1	18 Jul 2019
		CN 111788203 A	16 Oct 2020
		CN 111801320 A	20 Oct 2020
		CN 111801327 A	20 Oct 2020
		EP 3737672 A1	18 Nov 2020
		EP 3737681 A1	18 Nov 2020
		EP 3740487 A1	25 Nov 2020
		JP 2021510163 A	15 Apr 2021
		JP 2021510165 A	15 Apr 2021
		JP 2021510376 A	22 Apr 2021
		KR 20200108298 A	17 Sep 2020
		KR 20200108301 A	17 Sep 2020
		KR 20200108302 A	17 Sep 2020
		SG 11202005784Y A	29 Jul 2020
		SG 11202005785X A	29 Jul 2020
		SG 11202005985P A	29 Jul 2020
		TW 201930302 A	01 Aug 2019
		TW 201930317 A	01 Aug 2019
		TW 201934538 A	01 Sep 2019
		TW 201934550 A	01 Sep 2019
		US 2020338071 A1	29 Oct 2020
		US 2020339605 A1	29 Oct 2020
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2021/032808	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2021009543 A1	14 Jan 2021
		WO 2019139899 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139902 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139907 A1	18 Jul 2019
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2021/032808	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2019/139902 A1	18 July 2019	WO 2019139902 A1	18 Jul 2019
		AR 114948 A1	11 Nov 2020
		AR 114949 A1	11 Nov 2020
		AR 114950 A1	11 Nov 2020
		AR 114998 A1	18 Nov 2020
		AU 2019207608 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207611 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207616 A1	09 Jul 2020
		BR 112020014151 A2	08 Dec 2020
		BR 112020014160 A2	08 Dec 2020
		BR 112020014169 A2	08 Dec 2020
		CA 3087261 A1	18 Jul 2019
		CA 3087262 A1	18 Jul 2019
		CA 3087263 A1	18 Jul 2019
		CN 111788203 A	16 Oct 2020
		CN 111801320 A	20 Oct 2020
		CN 111801327 A	20 Oct 2020
		EP 3737672 A1	18 Nov 2020
		EP 3737681 A1	18 Nov 2020
		EP 3740487 A1	25 Nov 2020
		JP 2021510163 A	15 Apr 2021
		JP 2021510165 A	15 Apr 2021
		JP 2021510376 A	22 Apr 2021
		KR 20200108298 A	17 Sep 2020
		KR 20200108301 A	17 Sep 2020
		KR 20200108302 A	17 Sep 2020
		SG 11202005784Y A	29 Jul 2020
		SG 11202005785X A	29 Jul 2020
		SG 11202005985P A	29 Jul 2020
		TW 201930302 A	01 Aug 2019
		TW 201930317 A	01 Aug 2019
		TW 201934538 A	01 Sep 2019
		TW 201934550 A	01 Sep 2019
		US 2020338071 A1	29 Oct 2020
		US 2020339605 A1	29 Oct 2020
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2021/032808	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2021009543 A1	14 Jan 2021
		WO 2019139899 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139900 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139907 A1	18 Jul 2019
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2021/032808	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2019/139907 A1	18 July 2019	WO 2019139907 A1	18 Jul 2019
		AR 114948 A1	11 Nov 2020
		AR 114949 A1	11 Nov 2020
		AR 114950 A1	11 Nov 2020
		AR 114998 A1	18 Nov 2020
		AU 2019207608 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207611 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207616 A1	09 Jul 2020
		BR 112020014151 A2	08 Dec 2020
		BR 112020014160 A2	08 Dec 2020
		BR 112020014169 A2	08 Dec 2020
		CA 3087261 A1	18 Jul 2019
		CA 3087262 A1	18 Jul 2019
		CA 3087263 A1	18 Jul 2019
		CN 111788203 A	16 Oct 2020
		CN 111801320 A	20 Oct 2020
		CN 111801327 A	20 Oct 2020
		EP 3737672 A1	18 Nov 2020
		EP 3737681 A1	18 Nov 2020
		EP 3740487 A1	25 Nov 2020
		JP 2021510163 A	15 Apr 2021
		JP 2021510165 A	15 Apr 2021
		JP 2021510376 A	22 Apr 2021
		KR 20200108298 A	17 Sep 2020
		KR 20200108301 A	17 Sep 2020
		KR 20200108302 A	17 Sep 2020
		SG 11202005784Y A	29 Jul 2020
		SG 11202005785X A	29 Jul 2020
		SG 11202005985P A	29 Jul 2020
		TW 201930302 A	01 Aug 2019
		TW 201930317 A	01 Aug 2019
		TW 201934538 A	01 Sep 2019
		TW 201934550 A	01 Sep 2019
		US 2020338071 A1	29 Oct 2020
		US 2020339605 A1	29 Oct 2020
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2021/032808	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2021009543 A1	14 Jan 2021
		WO 2019139899 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139900 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139902 A1	18 Jul 2019
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 38/07 (2006.01)

A 6 1 K 38/07

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

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

2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1 0 2 7 5 スイート 2 0 0

(72)発明者 ピンチマン, ジョセフ ロバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1
0 2 7 5 スイート 2 0 0

(72)発明者 ファン, ピーター キンファ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1
0 2 7 5 スイート 2 0 0

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA19 BA44 DC32 MA02 NA05 ZB211 ZC082 ZC202

4C086 AA01 AA02 CB05 DA10 DA20 DA43 MA01 MA02 MA04 NA14

ZB21 ZC08 ZC20