

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-504379

(P2025-504379A)

(43)公表日 令和7年2月12日(2025.2.12)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 473/34 (2006.01)	C 0 7 D 473/34 3 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全80頁)

(21)出願番号	特願2024-540912(P2024-540912)	(71)出願人	524254800
(86)(22)出願日	令和5年1月5日(2023.1.5)		ケイ36・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年8月26日(2024.8.26)		K36 Therapeutics, Inc.
(86)国際出願番号	PCT/US2023/010204		アメリカ合衆国02142マサチューセッツ州ケンブリッジ、メイン・ストリート1
(87)国際公開番号	WO2023/133201	(74)代理人	100145403
(87)国際公開日	令和5年7月13日(2023.7.13)		弁理士 山尾 憲人
(31)優先権主張番号	63/296,676	(74)代理人	100156144
(32)優先日	令和4年1月5日(2022.1.5)		弁理士 落合 康
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100221534
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(72)発明者	コノリー, テレンス ジョセフ
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物、ならびに疾患及び状態の治療におけるそれらの使用

(57)【要約】

本発明は、重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物、医薬組成物、NSD2を阻害するためのそれらの使用、ならびにがんなどの疾患または状態の治療におけるそれらの使用を提供する。

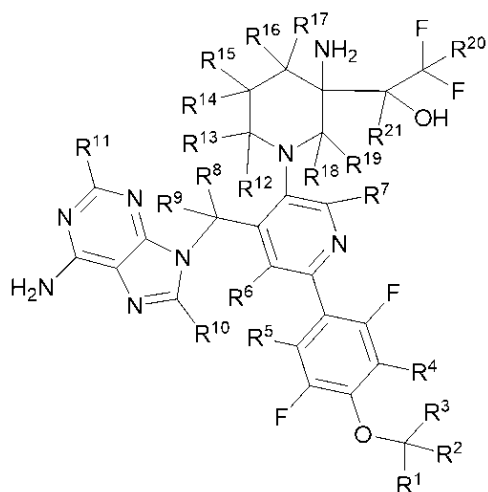
。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I によって表される化合物、

【化 1】



(I)

10

20

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、及びR²¹が、独立して、HまたはZであり、

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zが、HまたはDであり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、及びR²¹のうちの少なくとも1つが、Zであることを条件とする、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

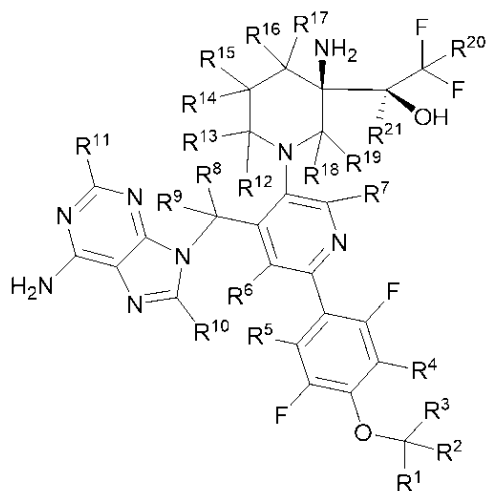
前記化合物が、式 I の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3】

前記化合物が、式 I - A によって表されるか、

【化 2】



(I-A)

40

50

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、及び R^{21} が、独立して、HまたはZであり、

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zが、HまたはDであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、及び R^{21} のうちの少なくとも1つが、Zであることを条件とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記化合物が、式I-Aの化合物である、請求項3に記載の化合物。

10

【請求項5】

R^{21} が、Zである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

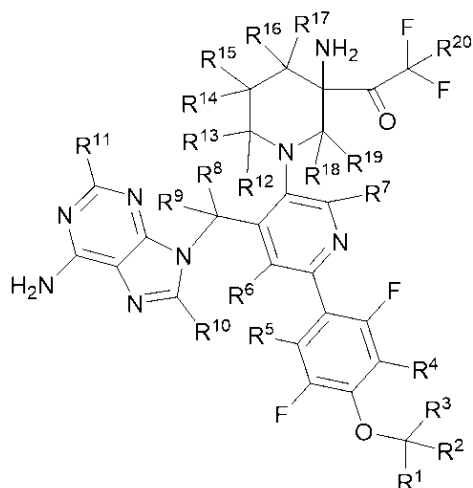
R^{21} が、Hである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

式IIによって表される化合物、

【化3】

20



(II)

30

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、及び R^{20} が、独立して、HまたはZであり、

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zが、HまたはDである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

40

【請求項8】

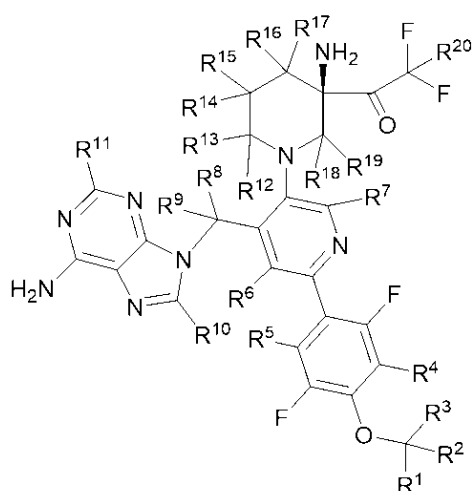
前記化合物が、式IIの化合物である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

前記化合物が、式II-Aによって表されるか、

50

【化 4】



(II-A)

10

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、及び R^{20} が、独立して、HまたはZであり、

20

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zが、HまたはDである、請求項7に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物が、式II-Aの化合物である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、及び R^{20} のうちの少なくとも1つが、Zである、請求項7～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、Zである、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項13】

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、Hである、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が、Hである、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R^8 及び R^9 が、Zである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R^8 及び R^9 が、Hである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項17】

R^{10} 及び R^{11} が、Hである、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

R^{12} 及び R^{13} が、Zである、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

R^{12} 及び R^{13} が、Hである、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{17} が、Hである、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】

50

- R¹⁸及びR¹⁹が、Zである、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。
- 【請求項22】
R¹⁸及びR¹⁹が、Hである、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。
- 【請求項23】
R²⁰が、Zである、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物。
- 【請求項24】
R²⁰が、Hである、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物。
- 【請求項25】
Z中の重水素の存在量が、少なくとも90%である、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物。 10
- 【請求項26】
Z中の重水素の存在量が、少なくとも95%である、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物。
- 【請求項27】
前記化合物が、少なくとも85%の鏡像体過剰率を有する、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物。
- 【請求項28】
前記化合物が、少なくとも90%の鏡像体過剰率を有する、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物。
- 【請求項29】 20
前記化合物が、少なくとも95%の鏡像体過剰率を有する、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物。
- 【請求項30】
本明細書の表1もしくは2の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
- 【請求項31】
請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物と、医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。
- 【請求項32】
核SETドメイン含有タンパク質2（NSD2）によって媒介される疾患または状態を治療するための方法であって、前記治療を必要とする対象に、治療有効量の請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物を投与して、前記疾患または状態を治療することを含む、前記方法。 30
- 【請求項33】
前記NSD2によって媒介される疾患または状態が、がんである、請求項32に記載の方法。
- 【請求項34】
前記NSD2によって媒介される疾患または状態が、固形腫瘍、白血病、骨髄腫、リンパ腫、及び高血圧症から選択される、請求項32に記載の方法。
- 【請求項35】
前記NSD2によって媒介される疾患または状態が、乳癌、子宮頸癌、皮膚癌、卵巣癌、胃癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、肝細胞癌、頭頸部癌、末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、白血病、非ホジキンリンパ腫、または肺動脈高血圧症である、請求項32に記載の方法。 40
- 【請求項36】
前記NSD2によって媒介される疾患または状態が、急性リンパ芽球性白血病、皮膚扁平上皮癌、またはマントル細胞リンパ腫である、請求項32に記載の方法。
- 【請求項37】
前記対象が、ヒトである、請求項32～36のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項38】
核SETドメイン含有タンパク質2（NSD2）の活性を阻害する方法であって、NS 50

D 2 を有効量の請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させて、前記 N S D 2 の活性を阻害することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2022年1月5日に出願された米国仮出願第63/296,676号の利益を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物、医薬組成物、NSD2を阻害するためのそれらの使用、ならびにがんなどの疾患または状態の治療におけるそれらの使用を提供する。

10

【背景技術】

【0003】

がんは、この疾患を治療するための文献で報告された多大な研究努力及び科学的進歩にもかかわらず、重大な健康問題であり続ける。前立腺癌、乳癌、及び肺癌を含む、固形腫瘍は、世界の人口の間で広く蔓延したままである。これらのがんに対する現在の治療選択肢は、全ての患者に有効ではなく、及び/または多大な有害副作用を有し得る。新しい療法が、がん療法におけるこの満たされていない必要性に対処するために必要とされる。

20

【0004】

多発性骨髄腫SETドメイン(MMSET)またはウォルフ・ヒルシュホーン症候群症候補1(WHSC1)としても知られる、核受容体結合SETドメインタンパク質2(NSD2)は、がん発生において役割を有するエピジェネティック修飾因子である。いくつかのヒトがんは、NSD2過剰発現及び/または活性化点変異に関連する。(Cousens et al., J. Biol. Chem. 293(2018)13750-13654。)例えば、NSD2の高発現は、膀胱、脳、胃腸、肺、肝臓、卵巣、皮膚、子宮、乳房、前立腺、及び膠芽腫を含む、ヒトがんにおいて報告されている。追加的に、小児がんゲノムは、NSD2変異を含む可能性が特に高いと思われる。最後に、NSD2の上方調節は、浸潤性腫瘍挙動及び不良な臨床転帰に関連している。NSD2を阻害するある特定の化合物は、国際特許出願公開第WO2021/028854号に記載されている。NSD2を阻害する追加の化合物は、NSD2関連疾患または状態に罹患している患者に有益であろう。

30

【0005】

本発明は、前述の必要性に対処し、他の関連利点を提供する。

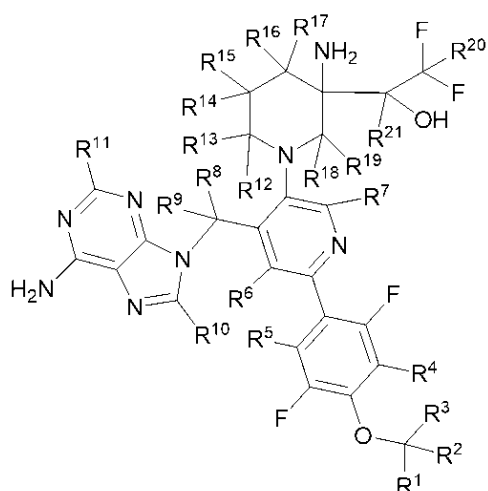
【発明の概要】

【0006】

本発明は、重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物、医薬組成物、NSD2を阻害するためのそれらの使用、ならびにがんなどの疾患または状態の治療におけるそれらの使用を提供する。特に、本発明の一態様は、式Iによって表される化合物などの重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物の集合、

40

【化 1】



(I)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、変数は、発明を実施するための形態で定義される通りである。重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物の追加の集合のさらなる説明は、発明を実施するための形態に記載されている。化合物は、医薬的に許容される担体を含む医薬組成物の一部であり得る。

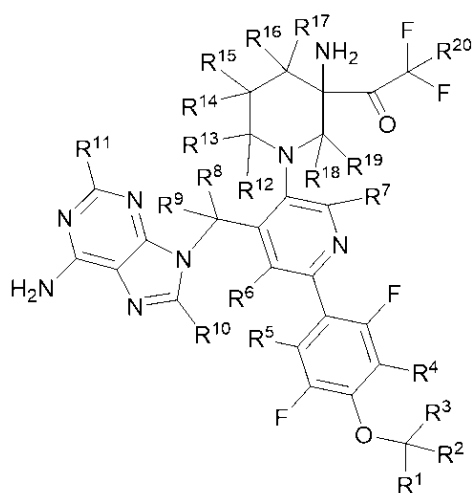
10

20

【0007】

本発明の別の態様は、式 I I によって表される化合物などの重水素濃縮化合物を含む、ジフルオロメチルケトン置換ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物の集合

【化 2】



(I I)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、変数は、発明を実施するための形態で定義される通りである。ジフルオロメチルケトン置換ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物の追加の集合のさらなる説明は、発明を実施するための形態に記載されている。化合物は、医薬的に許容される担体を含む医薬組成物の一部であり得る。

30

40

【0008】

本発明の別の態様は、対象における NSD 2 によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。本方法は、発明を実施するための形態にさらに記載されるように、治療有効量の式 I または I I の化合物などの本明細書に記載される化合物を、それを必要

50

とする対象に投与して、疾患または状態を治療することを含む。

【0009】

本発明の別の態様は、核SETドメイン含有タンパク質2 (NSD2) の活性を阻害する方法を提供する。本方法は、発明を実施するための形態にさらに記載されるように、NSD2を有効量の式IまたはIIの化合物などの本明細書に記載される化合物と接触させて、当該NSD2の活性を阻害することを含む。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明は、重水素濃縮ピペリジニル-メチル-プリンアミン及び関連化合物、医薬組成物、NSD2を阻害するためのそれらの使用、ならびにがんなどの疾患または状態の治療におけるそれらの使用を提供する。本発明の実施は、別段の指示がない限り、有機化学、薬理学、分子生物学(組換え技術を含む)、細胞生物学、生化学、及び免疫学の従来技術を採用する。そのような技術は、それらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる、“Comprehensive Organic Synthesis”(B. M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992)、“Handbook of experimental immunology”(D. M. Weir & C. C. Blackwell, eds.)、“Current protocols in molecular biology”(F. M. Ausubel et al., eds., 1987、及び定期的更新)、ならびに“Current protocols in immunology”(J. E. Coligan et al., eds., 1991)などの文献で説明されている。

【0011】

重水素濃縮とは、化合物が天然に存在する化合物または同位体の天然に存在する分布を有する基質から調製された合成化合物を超える重水素の量を有するという特徴を指す。重水素濃縮の閾値量は、本開示におけるある特定の事例で指定され、存在する重水素の量について与えられる全てのパーセンテージは、モルパーセンテージである。

【0012】

重水素(^2H)は、 ^1H 水素の安定した非放射性同位体であり、2.014の原子量を有する。水素は、同位体 ^1H 水素(すなわち、プロチウム)、重水素(^2H)、及びトリチウム(^3H)の混合物として天然に生じる。重水素の天然存在量は、0.015%である。当業者は、H原子を有する全ての化学的化合物では、H原子は、実際には、 ^1H 水素、重水素(^2H)、及びトリチウム(^3H)の混合物を表し、約0.015%が重水素であることを認識する。したがって、0.015%のその天然存在量を超えるように濃縮されている重水素のレベルを有する化合物は、非天然とみなされ、結果として、それらの非濃縮対応物と比べて新規とみなされる。

【0013】

本発明の様々な態様が、以下のセクションに記載されるが、ある特定のセクションに記載される本発明の態様は、いずれの特定のセクションにも限定されるものではない。さらに、変数に定義が付随していない場合、変数の以前の定義が優先される。

【0014】

定義

本発明の化合物は、本明細書に全般的に記載されるものを含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、及び種別でさらに例証される。本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、以下の定義が適用されるものとする。これらの定義は、別段の指示がない限り、用語が単独で使用されるか、または他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず適用される。したがって、「アルキル」の定義は、「アルキル」及び「-O-アルキル」などの「アルキル」部分に適用される。本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定される。追加的に、有機化学の一般原則は、その全容が参照により本明

細書に組み込まれる、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されている。

【0015】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、完全に飽和しているか、もしくは1つ以上の不飽和単位を含む、直鎖（すなわち、非分岐）もしくは分岐状の置換もしくは非置換炭化水素鎖、または完全に飽和しているか、もしくは1つ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない（本明細書では「脂環式」とも称される）、分子の残りの部分への単一結合点を有する、単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素を意味する。別途明記されない限り、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含む。依然として他の実施形態では、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、「脂環式」は、完全に飽和しているか、または1つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分への単一結合点を有する、単環式C₃～C₆炭化水素を指す。好適な脂肪族基には、直鎖または分岐状の置換または非置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、及び（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなどのそれらのハイブリッドが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

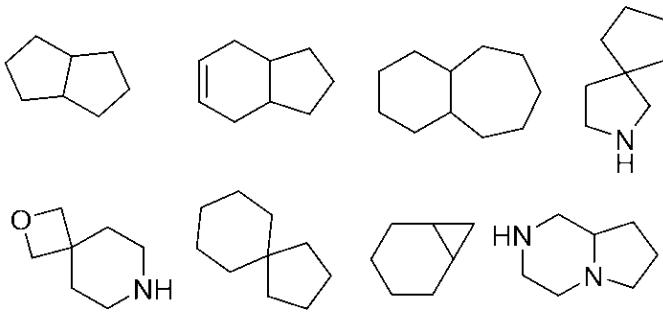
【0016】

本明細書で使用される場合、「二環式環」または「二環式環系」という用語は、環系の2つの環の間に共通する1つ以上の原子を有する、任意の二環式環系、すなわち、炭素環式もしくは複素環式、飽和、または1つ以上の不飽和単位を有するものを指す。したがって、本用語は、オルト縮合またはスピロ環式などの任意の許容される環縮合を含む。本明細書で使用される場合、「複素二環式」という用語は、1つ以上のヘテロ原子が二環の一方または両方の環中に存在することを必要とする、「二環式」のサブセットである。そのようなヘテロ原子は、環接合部に存在し得、任意選択的に置換され、窒素（N-オキシドを含む）、酸素、硫黄（スルホン及びスルホネートなどの酸化形態を含む）、リン（リン酸塩などの酸化形態を含む）、ホウ素などから選択され得る。いくつかの実施形態では、二環式基は、7～12個の環員、及び独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する。本明細書で使用される場合、「架橋二環式」という用語は、少なくとも1つの架橋を有する、任意の二環式環系、すなわち、炭素環式または複素環式、飽和または部分的な不飽和を指す。IUPACによって定義されるように、「架橋」とは、2つの橋頭をつなげる、原子（複数可）の非分岐鎖または原子価結合であり、ここで、「橋頭」とは、3個以上の骨格原子（水素を除外する）に結合される環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態では、架橋二環式基は、7～12個の環員、及び独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する。そのような架橋二環式基は、当該技術分野で周知であり、下記に記載される基を含み、ここで、各基は、任意の置換可能な炭素または窒素原子において分子の残りの部分に結合している。別途明記されない限り、架橋二環式基は、脂肪族基について記載される1つ以上の置換基で任意選択的に置換される。追加的に、または代替的に、架橋二環式基の任意の置換可能な窒素は、任意選択的に置換される。例示的な二環式環には、下記が含まれる。

30

40

【化 3】

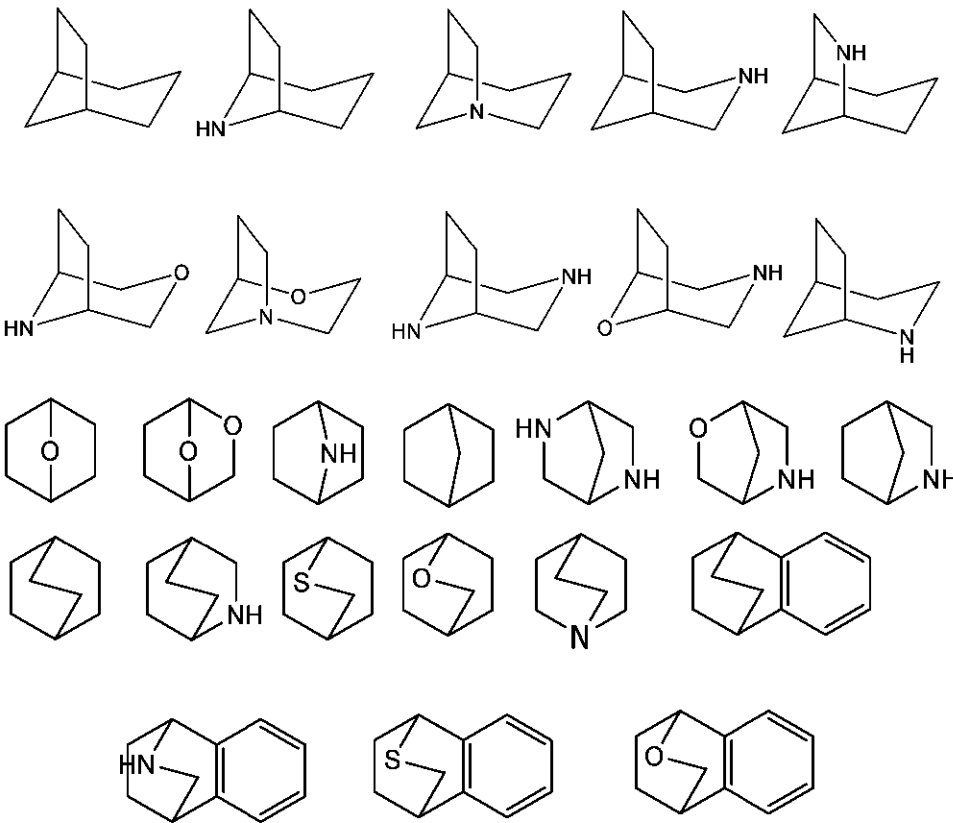


10

【0017】

例示的な架橋二環式化合物には、下記が含まれる。

【化 4】



20

30

【0018】

「低級アルキル」という用語は、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分岐状アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、及び tert - ブチルである。

40

【0019】

「低級ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim 4$ 直鎖または分岐状アルキル基を指す。

【0020】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、または複素環の置換可能な窒素、例えば、N(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロリルにあるようなもの)

50

、NH（ピロリジニルにあるようなもの）、もしくはNR⁺（N-置換ピロリジニルにあるようなもの）を含む）のうちの1つ以上を意味する。

【0021】

本明細書で使用される場合の「不飽和」という用語は、部分が1つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0022】

本明細書で使用される場合、「二価C₁~8（またはC₁~6）飽和または不飽和、直鎖または分岐状炭化水素鎖」という用語は、本明細書で定義される直鎖または分岐状である二価アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン鎖を指す。

【0023】

「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、-(CH₂)_n-であり、式中、nは、正の整数、好ましくは、1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である。置換アルキレン鎖は、1つ以上のメチレン水素原子が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。好適な置換基には、置換脂肪族基について下記に記載されるものが含まれる。

【0024】

「-(C₀アルキレン)-」という用語は、結合を指す。したがって、「-(C₀~3アルキレン)-」という用語は、結合（すなわち、C₀）及び-(C₁~3アルキレン)-基を包含する。

【0025】

「アルケニレン」という用語は、二価アルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1つ以上の水素原子が置換基で置き換えられている、少なくとも1つの二重結合を含むポリメチレン基である。好適な置換基には、置換脂肪族基について下記に記載されるものが含まれる。

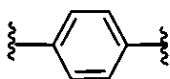
【0026】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0027】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリーロキシアルキル」にあるようにより大きい部分の一部として使用される、「アリール」という用語は、合計5~14個の環員を有する単環式または二環式環系であって、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中の各環が3~7個の環員を含むものを指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用され得る。本発明のある特定の実施形態では、「アリール」とは、1つ以上の置換基を保有し得る、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含むがこれらに限定されない、芳香環系を指す。また、芳香環が1つ以上の非芳香環に縮合している、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなどの基も、本明細書で使用される場合に「アリール」という用語の範囲内に含まれる。「フェニレン」という用語は、それに結合している基を説明するために適切な数の開放価を有する多価フェニル基を指す。例えば、「フェニレン」は、それに結合している2つの基を有する場合（例えば、

【化5】



）、二価フェニル基であり、「フェニレン」は、それに結合している3つの基を有する場合（例えば、

10

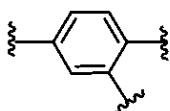
20

30

40

50

【化6】



)、三価フェニル基である。「アリーレン」という用語は、二価アリール基を指す。

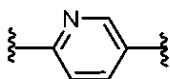
【0028】

単独で、またはより大きい部分の一部として使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル - (heteroar -)」という用語、例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」は、5 ~ 10 個の環原子、好ましくは、5、6、または9 個の環原子を有し、環状配列で共有される6、10、または14 個の電子を有し、炭素原子に加えて、1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態、及び塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリール基には、限定されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが含まれる。「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル - 」という用語は、また本明細書で使用される場合、ヘテロ芳香族環が、1つ以上のアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環に縮合されている基も含み、別途明記されない限り、ラジカルまたは結合点は、ヘテロ芳香族環の上、またはヘテロ芳香族環が縮合されている環のうちの1つの上にある。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式または二環式であり得る。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「複素芳香族」という用語と互換的に使用され得、これらの用語のうちのいずれも、任意選択的に置換される環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキル及びヘテロアリール部分が、独立して、任意選択的に置換されている、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指す。

【0029】

「ヘテロアリーレン」という用語は、それに結合している基を説明するために適切な数の開放価を有する多価ヘテロアリール基を指す。例えば、「ヘテロアリーレン」は、それに結合している2つの基を有する場合、二価ヘテロアリール基であり、「ヘテロアリーレン」は、それに結合している3つの基を有する場合、三価ヘテロアリール基である。「ピリジニレン」という用語は、それに結合している基を説明するために適切な数の開放価を有する多価ピリジンラジカルを指す。例えば、「ピリジニレン」は、それに結合している2つの基を有する場合(例えば、

【化7】



)、二価ピリジンラジカルであり、「ピリジニレン」は、それに結合している3つの基を有する場合(例えば、

10

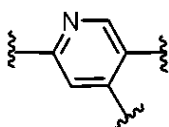
20

30

40

50

【化 8】



）、三価ピリジンラジカルである。

【0030】

本明細書で使用される場合、「複素環式化合物」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環」という用語は、互換的に使用され、飽和または部分的不飽和のいずれかであり、上記で定義されるように、炭素原子に加えて、1つ以上、好ましくは、1～4個のヘテロ原子を有する、安定した5～7員単環式または7～10員二環式複素環部分を指す。複素環式化合物の環原子に関して使用されるとき、「窒素」という用語は、置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的不飽和環において、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにあるようなもの)、NH(ピロリジニルにあるようなもの)、または⁺NR(N-置換ピロリジニルにあるようなもの)であり得る。

10

【0031】

複素環は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、これにより安定した構造をもたらす、環原子のうちのいずれかを任意選択的に置換することができる。そのような飽和または部分的不飽和複素環式ラジカルの例としては、限定されないが、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、及びキヌクリジニルが挙げられる。「複素環式化合物」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、及び「複素環式ラジカル」という用語は、本明細書で互換的に使用され、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなどの、ヘテロシクリル環が1つ以上のアリール環、ヘテロアリール環、または環状脂肪族環に縮合している基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキル部分及びヘテロシクリル部分が、独立して、任意選択的に置換されている、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指す。「オキソヘテロシクリル」という用語は、オキソ基によって置換されたヘテロシクリルを指す。「ヘテロシクリレン」という用語は、それに結合している基を説明するために適切な数の開放価を有する多価ヘテロシクリル基を指す。例えば、「ヘテロシクリレン」は、それに結合している2つの基を有する場合、二価ヘテロシクリル基であり、「ヘテロシクリレン」は、それに結合している3つの基を有する場合、三価ヘテロシクリル基である。

20

30

【0032】

本明細書で使用される場合、「部分的不飽和」という用語は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分を指す。「部分的不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図しているが、本明細書で定義されるアリール部分またはヘテロアリール部分を含むことを意図していない。

40

【0033】

本明細書に記載される場合、本発明の化合物は、「任意選択的に置換された」部分を含み得る。一般に、「置換された」という用語は、「任意選択的に」という用語が前に付くか否かにかかわらず、指定部分の1つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられることを意味する。別段の指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、当該基の各置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造における1つよりも多くの位置が、

50

指定された群から選択される1つよりも多くの置換基で置換され得る場合、当該置換基は、全ての位置で同じであるか、または異なるかのいずれかであり得る。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定した化合物または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される場合の「安定した」という用語は、それらの生産、検出、ならびにある特定の実施形態では、本明細書に開示される目的のうちの1つ以上のためのそれらの回収、精製、及び使用を可能にする条件を受けた場合に、実質的に変化しない化合物を指す。

【0034】

置換可能な炭素上の各任意選択的な置換は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}R$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR$ 、 R で置換され得る $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 R で置換され得る $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 R で置換され得る $-CH=CHPh$ 、 R で置換され得る $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(S)R$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(S)NR_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)N(R)C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$ 、 $SC(S)SR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$ 、 $-C(S)NR_2$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-SC(S)SR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(OR)R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(NOR)R$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)(NR)R$ 、 $-S(O)_2N=C(NR_2)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(OR)R$ 、 $-C(NH)NR_2$ 、 $-P(O)_2R$ 、 $-P(O)R_2$ 、 $-OP(O)R_2$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 SiR_3 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐状アルキレン) $O-N(R)_2$ 、または $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐状アルキレン) $C(O)O-N(R)_2$ から選択される一価の置換基である。

【0035】

各Rは、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2$ - (5~6員ヘテロアリアル環)、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する、5~6員飽和、部分的不飽和、もしくはアリアル環であるか、あるいは上記の定義にもかかわらず、Rの2つの独立した出現は、それらの介在する原子(複数可)と一緒にあって、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する、3~12員飽和、部分的不飽和、またはアリアル単環式もしくは二環式環を形成し、ヘテロ原子は、 $=O$ 及び $=S$ から選択されるRの飽和炭素原子上の二価の置換基によって置換され得るか、あるいは各Rは、独立して、水素、 $-(CH_2)_{0-2}R$ 、 $-(\text{ハロ}R)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR)_2$ 、 $-O(\text{ハロ}R)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR_3$ 、 $-OSiR_3$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐状アルキレン) $C(O)OR$ 、または $-SSR$ から選択される一価の置換基で任意選択的に置換される。

【0036】

10

20

30

40

50

各 R は、独立して、C₁~4 脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀~1Ph、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環から選択され、各 R は、非置換であるか、または八口が前に付く場合、1つ以上の八口ゲンのみで置換されるか、あるいは飽和炭素上の任意選択的な置換基は、独立して、=O、=S、=NNR^{*}₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHC(O)OR^{*}、=NNHS(O)₂R^{*}、=NR^{*}、=NOR^{*}、-O(C(R^{*})₂)₂~3O-、もしくは-S(C(R^{*})₂)₂~3S-から選択される二価の置換基であるか、または「任意選択的に置換された」基の隣接する置換可能な炭素に結合された二価の置換基は、-O(CR^{*})₂~3O-であり、R^{*}の各独立した出現は、水素、C₁~6 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する非置換 5~6 員飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環から選択される。

10

【0037】

R^{*}がC₁~6 脂肪族である場合、R^{*}は、水素、-R、-(八口R)、-OH、-OR、-O(八口R)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂、または-NO₂で任意選択的に置換され、各 R は、独立して、C₁~4 脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀~1Ph、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環から選択され、各 R は、非置換であるか、または八口が前に付く場合、1つ以上の八口ゲンのみで置換される。

20

【0038】

置換可能な窒素上の任意選択的な置換基は、独立して、-R[†]、-NR[†]₂、-C(O)R[†]、-C(O)OR[†]、-C(O)C(O)R[†]、-C(O)CH₂C(O)R[†]、-S(O)₂R[†]、-S(O)₂NR[†]₂、-C(S)NR[†]₂、-C(NH)NR[†]₂、または-N(R[†])S(O)₂R[†]であり、各 R[†]は、独立して、水素、C₁~6 脂肪族、不飽和-OPh、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する非置換 5~6 員飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環であるか、あるいはR[†]の2つの独立した出現は、それらの介在する原子(複数可)と一緒にあって、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する、非置換 3~12 員飽和、部分的不飽和、またはアリール単環式もしくは二環式環を形成し、R[†]がC₁~6 脂肪族である場合、R[†]は、水素、-R、-(八口R)、-OH、-OR、-O(八口R)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂、または-NO₂で任意選択的に置換され、各 R は、独立して、C₁~4 脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀~1Ph、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環から選択され、各 R は、非置換であるか、または八口が前に付く場合、1つ以上の八口ゲンのみで置換される。

30

【0039】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するために好適であり、合理的な利点/リスク比と釣り合う塩を指す。医薬的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Berg et al. は、参照により本明細書に組み込まれる、J. Pharmaceutica l Sciences, 1977, 66, 1-19で、医薬的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の医薬的に許容される塩には、好適な無機及び有機酸ならびに塩基に由来するものが含まれる。医薬的に許容される無毒の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸とともに、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸とともに形成されるか、あるいはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩には、アジピン酸塩

40

50

、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩 (pivalate)、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

10

【0040】

さらに、塩基性医薬化合物からの医薬的に有用な塩の形成に好適と一般的にみなされる酸は、例えば、P. Stahl et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH, S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1-19, P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217, Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York、及び The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., そのウェブサイト上) によって考察されている。これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0041】

適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び $N^+ (C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる医薬的に許容される塩には、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級スルホン酸アルキル、及びスルホン酸アリアルなどの対イオンを使用して形成される、無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれる。

30

【0042】

別途記述されない限り、本明細書に描写される構造はまた、構造の全ての異性体 (例えば、鏡像体、ジアステレオマー、及び幾何学的 (または立体構造)) 形態、例えば、各不斉中心の R 及び S 立体配置、Z 及び E 二重結合異性体、ならびに Z 及び E 配座異性体を含むように意図されている。したがって、本化合物の単一立体化学異性体、ならびに鏡像体、ジアステレオマー、及び幾何学的 (または立体構造) 混合物は、本発明の範囲内である。別途記述されない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体形態は、本発明の範囲内である。

40

【0043】

ジアステレオマー混合物は、例えば、クロマトグラフィー及び/または分別再結晶などの当業者に既知の方法によって、それらの物理化学的差異に基づいてそれらの個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像体は、適切な光学活性化合物 (例えば、キラルアルコールまたはモッシャー酸塩化物などのキラル補助剤) との反応により鏡像体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像体に変換する (例えば、加水分解する) ことによって分離することができる。代替的に、本発明の化合物の特定の鏡像体は、不斉合成によって調製される。なおもさらに、分子が塩基性官能基 (アミノなど) または酸性官能基 (カルボン酸

50

など)を含む場合、ジアステレオマー塩が、適切な光学活性酸または塩基で形成され、続いて、そのようにして形成されたジアステレオマーが、分別晶析法または当該技術分野で既知のクロマトグラフィー手段によって分割され、次に、純粋な鏡像体が回収される。

【0044】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含んでいない場合があるか、あるいは、例えば、ラセミ体として、または全ての他の立体異性体もしくは他の選択された立体異性体と混合され得る。本発明の化合物中のキラル中心(複数可)は、IUPAC 1974 Recommendationsによって定義されるSまたはR立体配置を有し得る。さらに、本明細書に記載される化合物がアトロプ異性体(例えば、置換ピアール)として存在し得る範囲で、そのようなアトロプ異性体の全ての形態は、本発明の一部とみなされる。

10

【0045】

化学名、一般名、及び化学構造は、同じ構造を説明するために互換的に使用され得る。化学的化合物が化学構造及び化学名の両方を使用して言及され、かつ構造と名称との間が不明瞭である場合、構造が優先される。また、本明細書のテキスト、スキーム、実施例、及び表内の満たされていない原子価を有する任意の炭素及びヘテロ原子は、原子価を満たすために十分な数の水素原子(複数可)を有すると仮定されることに留意されたい。

【0046】

別途明記されない限り、「約」という用語は、記載された値の $\pm 10\%$ 以内を指す。本発明は、値が記載された値の $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、または $\pm 1\%$ 以内である実施形態を包含する。

20

【0047】

本明細書で使用される場合、「a」及び「an」という用語は、「1つ以上」を意味し、文脈が不適切でない限り、複数を含む。

【0048】

「アルキル」という用語は、本明細書では、それぞれ、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルと称される、1~12、1~10、または1~6個の炭素原子の直鎖または分岐状基などの飽和直鎖または分岐状炭化水素を指す。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0049】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書では、例えば、シクロアルカンに由来する「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」と称される、3~12、3~8、4~8、または4~6個の炭素の一価の飽和環状、二環式、または架橋環状(例えば、アダマンチル)炭化水素基を指す。例示的なシクロアルキル基としては、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、及びシクロプロピルが挙げられる。「シクロアルキレン」という用語は、二価シクロアルキル基を指す。

40

【0050】

「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1つのハロゲンで置換されているアルキル基を指す。例示的なハロアルキル基としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ などが挙げられる。「ハロアルキレン」という用語は、二価ハロアルキル基を指す。

【0051】

「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は、当該技術分野で認識されており、上

50

に記載されるアルキルと長さ及び可能な置換が類似しているが、それぞれ、少なくとも1つの二重または三重結合を含む、不飽和脂肪族基を指す。

【0052】

「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、当該技術分野で認識されており、それに結合している酸素ラジカルを有する、上記で定義されるアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシなどが含まれる。「ハロアルコキシル」という用語は、少なくとも1つのハロゲンで置換されているアルコキシル基を指す。例示的なハロアルコキシル基としては、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_3$ などが挙げられる。「ヒドロキシアルコキシル」という用語は、少なくとも1つのヒドロキシルで置換されているアルコキシル基を指す。例示的なヒドロキシアルコキシル基としては、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2C(H)(OH)CH_2CH_2OH$ などが挙げられる。「アルコキシレン」という用語は、二価アルコキシル基を指す。

10

【0053】

「オキソ」という用語は、当該技術分野で認識されており、「=O」置換基を指す。例えば、オキソ基で置換されたシクロペントンは、シクロペントノンである。

【0054】

記号「

【化9】

20

~~~~~

」は、結合点を示す。

【0055】

任意の置換基または変数が、任意の成分または本発明の化合物中で1回より多く生じる場合、別段の指示がない限り、各出現時のその定義は、他の全ての出現におけるその定義から独立している。

【0056】

本発明の1つ以上の化合物は、水、エタノールなどの医薬的に許容される溶媒とともに、非溶媒和形態及び溶媒和形態で存在し得、本発明は溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。「溶媒和物」とは、1つ以上の溶媒分子との本発明の化合物の物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む、様々な程度のイオン結合及び共有結合を伴う。ある特定の事例では、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合に、単離することが可能であろう。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子が $H_2O$ である、溶媒和物である。

30

【0057】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、互換的に使用され、本発明の方法によって治療される生物を指す。そのような生物には、好ましくは、哺乳動物（例えば、マウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）が含まれ、最も好ましくは、ヒトが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0058】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、重量を量られ、その構造同一性について試験され、かつ実証可能な用途を有するために十分である分子の量（例えば、アッセイ、インビトロ試験、もしくはインビボ試験で活性であることが示され得る量、または患者に投与され、治療上の利点を提供することができる量）を指す。

【0059】

別段の指示がない限り、Dがある位置に具体的に列挙されるか、または式に示される場合、このDは、重水素の量が約100%である（すなわち、重水素の存在量が少なくとも

50

90%～最大100%の範囲である)、水素及び重水素の混合物を表す。ある特定の実施形態では、D中の重水素の存在量は、95%～100%、または97%～100%である。ある特定の実施形態では、D中の重水素の存在量は、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%である。

【0060】

「IC<sub>50</sub>」という用語は、当該技術分野で認識されており、標的の50%阻害を達成するために必要とされる化合物の濃度を指す。

【0061】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、有益な結果または所望の結果(例えば、治療、改善、阻害、または予防結果)をもたらすために十分な化合物の量を指す。有効量は、1回以上の投与、塗布、または投与量で投与することができ、特定の製剤または投与経路に限定されることを意図していない。

【0062】

本明細書で使用される場合、「治療すること」という用語は、状態、疾患、障害などの改善をもたらす任意の効果、例えば、緩和、軽減、調節、改善、もしくは排除、またはその症状の改善を含む。

【0063】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、活性剤と、組成物をインビボまたはエクスピボでの診断用途または治療用途に特に好適なものにする不活性または活性の担体との組み合わせを指す。

【0064】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝生理食塩水、水、エマルション(例えば、油/水または水/油エマルションなど)、及び様々なタイプの湿潤剤などの標準的な医薬担体のうちのいずれかを指す。組成物はまた、安定剤及び防腐剤を含むこともできる。担体、安定剤、及びアジュバントの例については、例えば、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]を参照されたい。

【0065】

本明細書の全体を通して、組成物が具体的な構成要素を有する、含む(including)、もしくは含む(comprising)と説明される場合、またはプロセス及び方法が具体的なステップを有する、含む(including)、もしくは含む(comprising)と説明される場合、追加的に、列挙された構成要素から本質的になるか、またはそれらからなる本発明の組成物が存在すること、及び列挙された処理ステップから本質的になるか、またはそれらからなる本発明によるプロセス及び方法が存在することが企図される。

【0066】

一般的に、パーセンテージを指定する組成物は、別途明記されない限り、重量%である。

【0067】

I. 重水素濃縮ピペリジニル-メチル-プリンアミン及び関連化合物

本発明は、重水素濃縮ピペリジニル-メチル-プリンアミン及び関連化合物を提供する。化合物は、本明細書に記載される医薬組成物及び治療方法で使用され得る。例示的な化合物は、化合物を作製するための例示的な手順とともに、以下のセクションに記載される。

【0068】

本発明の一態様は、式Iによって表される化合物、

10

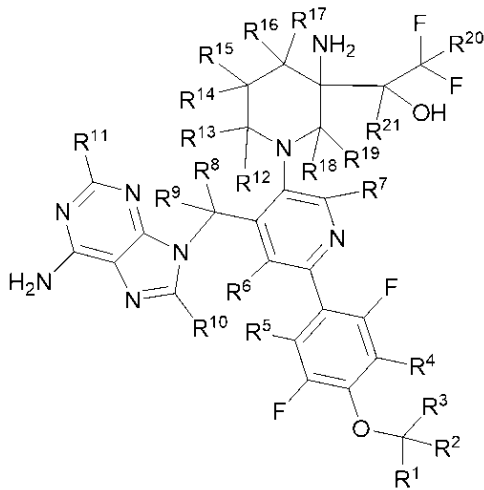
20

30

40

50

## 【化 1 0】



(I)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、独立して、  
HまたはZであり、

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、HまたはDであり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうち少なくとも1つが、Zであることを条件とする。

## 【0069】

上記の式I中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、i)変数の定義が、上に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ii)変数の定義が、上に記載される化学基から選択される化学基のうち2つ以上の集合であり、iii)化合物は、変数が(i)または(ii)によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。

## 【0070】

ある特定の実施形態では、化合物は、式Iの化合物である。

## 【0071】

上記で一般的に定義されるように、 $R^1$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0072】

上記で一般的に定義されるように、 $R^2$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^2$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^2$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^2$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0073】

上記で一般的に定義されるように、 $R^3$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^3$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^3$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^3$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0074】

ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、Zである。

## 【0075】

10

20

30

40

50

上記で一般的に定義されるように、 $R^4$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0076】

上記で一般的に定義されるように、 $R^5$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^5$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^5$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^5$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0077】

上記で一般的に定義されるように、 $R^6$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^6$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^6$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^6$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

10

## 【0078】

上記で一般的に定義されるように、 $R^7$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^7$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^7$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^7$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0079】

ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^7$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^7$ は、Hである。

## 【0080】

上記で一般的に定義されるように、 $R^8$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

20

## 【0081】

上記で一般的に定義されるように、 $R^9$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^9$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^9$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^9$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0082】

ある特定の実施形態では、 $R^8$ 及び $R^9$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 及び $R^9$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$ は、Z

30

## 【0083】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{10}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0084】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{11}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0085】

ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、及び $R^{11}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び $R^{11}$ は、Hである。

40

## 【0086】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{12}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0087】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{13}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態

50

では、 $R^{13}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0088】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、Zである。

## 【0089】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{14}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0090】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{15}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0091】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{16}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0092】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{17}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0093】

ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$ は、Hである。

## 【0094】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{18}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0095】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{19}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

## 【0096】

ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。

## 【0097】

ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。

## 【0098】

10

20

30

40

50

上記で一般的に定義されるように、 $R^{20}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

【0099】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。

【0100】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。

10

【0101】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{21}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{21}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{21}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

20

【0102】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、及び $R^{21}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、Hである。

【0103】

ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。

30

【0104】

上記で一般的に定義されるように、Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、水素または重水素である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも80%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも85%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも90%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも95%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも97%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも99%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、約100%である。

40

【0105】

上記で一般的に定義されるように、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうち少なくとも1つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうち1つは、

50

Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの少なくとも2つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの2つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの少なくとも3つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの3つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの4つまたは5つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの5つより多くは、Zである。

10

## 【0106】

ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの1つ以上は、Dが以下の表1の化合物で描写される位置におけるZである。

20

## 【0107】

ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも85%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも90%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも95%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも98%の鏡像体過剰率を有する。

## 【0108】

ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも10:1のジアステレオマー比を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも15:1のジアステレオマー比を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも20:1のジアステレオマー比を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも50:1のジアステレオマー比を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも100:1のジアステレオマー比を有する。

30

## 【0109】

上記の説明は、式Iの化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態の全ての組み合わせを企図する。

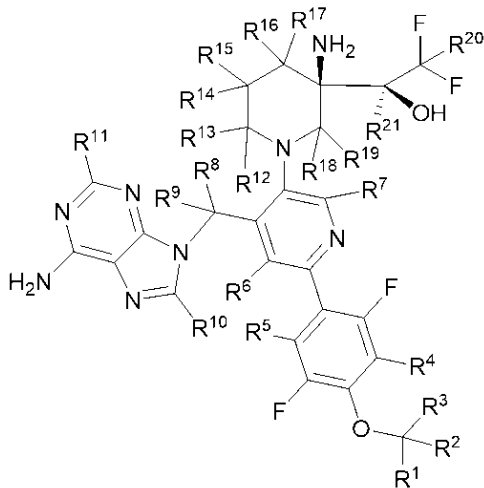
## 【0110】

本発明の別の態様は、式I-Aによって表される化合物、

40

50

## 【化 1 1】



(I-A)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、独立して、  
HまたはZであり、

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、HまたはD  
であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうち少なくとも1つが、Zであることを条件とする。

## 【0111】

上記の式 I - A 中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、i) 変数の定義が、上に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ii) 変数の定義が、上に記載される化学基から選択される化学基のうち2つ以上の集合であり、iii) 化合物は、変数が(i)または(ii)によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。

## 【0112】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 I - A の化合物である。

## 【0113】

上記で一般的に定義されるように、 $R^1$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、Zである。

## 【0114】

上記で一般的に定義されるように、 $R^2$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^2$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^2$ は、Zである。

## 【0115】

上記で一般的に定義されるように、 $R^3$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^3$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^3$ は、Zである。

## 【0116】

ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、Zである。

## 【0117】

上記で一般的に定義されるように、 $R^4$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、Zである。

## 【0118】

10

20

30

40

50

上記で一般的に定義されるように、 $R^5$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^5$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^5$ は、 $Z$ である。

【0119】

上記で一般的に定義されるように、 $R^6$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^6$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^6$ は、 $Z$ である。

【0120】

上記で一般的に定義されるように、 $R^7$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^7$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^7$ は、 $Z$ である。

【0121】

ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^7$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^7$ は、 $H$ である。 10

【0122】

上記で一般的に定義されるように、 $R^8$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^8$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^8$ は、 $Z$ である。

【0123】

上記で一般的に定義されるように、 $R^9$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^9$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^9$ は、 $Z$ である。

【0124】

ある特定の実施形態では、 $R^8$ 及び $R^9$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 及び $R^9$ は、 $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$ は、 $Z$ である。 20

【0125】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{10}$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ は、 $Z$ である。

【0126】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{11}$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$ は、 $Z$ である。

【0127】

ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、 $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、及び $R^{11}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び $R^{11}$ は、 $H$ である。 30

【0128】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{12}$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ は、 $Z$ である。

【0129】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{13}$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$ は、 $Z$ である。

【0130】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、 $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、 $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、 $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、 $Z$ である。 40

【0131】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{14}$ は、 $H$ または $Z$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ は、 $H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ は、 $Z$ である。

【0132】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{15}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$ は、Zである。

【0133】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{16}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$ は、Zである。

【0134】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{17}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$ は、Zである。

【0135】

ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$ は、Hである。ある特定の  
10  
の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及  
び $R^{17}$ は、Hである。

【0136】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{18}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態  
では、 $R^{18}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ は、Zである。ある特定の  
の実施形態では、 $R^{18}$ は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

【0137】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{19}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態  
では、 $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$ は、Zである。

【0138】

ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、  
20  
 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の  
の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、  
 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。

【0139】

ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、  
30  
 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、  
 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、  
 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、  
30  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。

【0140】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{20}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態  
では、 $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ は、Zである。

【0141】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、  
40  
 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。ある特定の  
の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、  
 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。

【0142】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。  
ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の  
の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、  
 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の  
の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある  
特定の  
の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び  
40  
 $R^{20}$ は、Zである。

【0143】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{21}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態  
50

では、 $R^{21}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{21}$ は、Zである。

【0144】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、及び $R^{21}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、Hである。

【0145】

ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{21}$ は、Zである。

【0146】

上記で一般的に定義されるように、Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、水素または重水素である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも80%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも85%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも90%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも95%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも97%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも99%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、約100%である。

【0147】

上記で一般的に定義されるように、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの少なくとも1つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの1つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの少なくとも2つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの2つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの少なくとも3つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの3つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの4つまたは5つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のうちの5つより多くは、Zである。

【0148】

ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも85%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも90%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも95%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形

態では、化合物は、少なくとも 98% の鏡像体過剰率を有する。

【0149】

ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも 10 : 1 のジアステレオマー比を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも 15 : 1 のジアステレオマー比を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも 20 : 1 のジアステレオマー比を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも 50 : 1 のジアステレオマー比を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも 100 : 1 のジアステレオマー比を有する。

【0150】

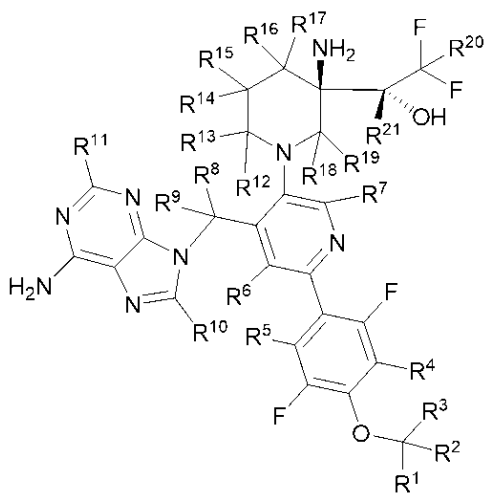
上記の説明は、式 I - A の化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態の全ての組み合わせを企図する。

10

【0151】

本発明の別の態様は、式 I - B によって表される化合物、

【化12】



20

(I-B)

30

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、及びR<sup>21</sup>は、独立して、HまたはZであり、

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、HまたはDであり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、及びR<sup>21</sup>のうち少なくとも1つが、Zであることを条件とする。

【0152】

40

上記の式 I - B 中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、i) 変数の定義が、上に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ii) 変数の定義が、上に記載される化学基から選択される化学基のうち2つ以上の集合であり、iii) 化合物は、変数が (i) または (ii) によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。

【0153】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 I - B の化合物である。

【0154】

ある特定の実施形態では、本発明は、式 I - B の化合物を提供し、変数の各々は、上記の式 I - A の説明で定義され、本明細書の実施形態では、単独及び組み合わせの両方で記

50

載される。例えば、ある特定の実施形態では、 $R^{21}$ は、Zである。別の例として、ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、Zである。さらに別の例として、ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、Zであり、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、Hである。

【0155】

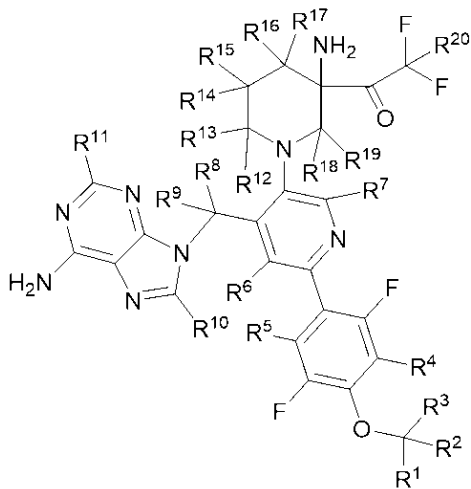
上記の説明は、式 I - B の化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態の全ての組み合わせを企図する。

【0156】

本発明の別の態様は、式 I I によって表される化合物、

10

【化13】



20

(I I)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ が、独立して、HまたはZであり、

30

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、HまたはDである。

【0157】

上記の式 I I 中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、i) 変数の定義が、上に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ii) 変数の定義が、上に記載される化学基から選択される化学基のうち2つ以上の集合であり、iii) 化合物は、変数が(i)または(ii)によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。

【0158】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 I I の化合物である。

40

【0159】

上記で一般的に定義されるように、 $R^1$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

【0160】

上記で一般的に定義されるように、 $R^2$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^2$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^2$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^2$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

【0161】

50

上記で一般的に定義されるように、 $R^3$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^3$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^3$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^3$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

## 【0162】

ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、Zである。

## 【0163】

上記で一般的に定義されるように、 $R^4$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

10

## 【0164】

上記で一般的に定義されるように、 $R^5$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^5$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^5$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^5$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

## 【0165】

上記で一般的に定義されるように、 $R^6$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^6$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^6$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^6$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

## 【0166】

上記で一般的に定義されるように、 $R^7$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^7$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^7$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^7$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

20

## 【0167】

ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^7$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^7$ は、Hである。

## 【0168】

上記で一般的に定義されるように、 $R^8$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

## 【0169】

上記で一般的に定義されるように、 $R^9$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^9$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^9$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^9$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

30

## 【0170】

ある特定の実施形態では、 $R^8$ 及び $R^9$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 及び $R^9$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$ は、Zである。

## 【0171】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{10}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

40

## 【0172】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{11}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

## 【0173】

ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、及び $R^{11}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、

50

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び $R^{11}$ は、Hである。

【0174】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{12}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

【0175】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{13}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

【0176】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$ は、Zである。

10

【0177】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{14}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

20

【0178】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{15}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

【0179】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{16}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

【0180】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{17}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

30

【0181】

ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$ は、Hである。

【0182】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{18}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

40

【0183】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{19}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

【0184】

ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Hである。

50

## 【0185】

ある特定の実施形態では、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$ は、Zである。

## 【0186】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{20}$ は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$ は、以下の表2の化合物で描写される基から選択される。

10

## 【0187】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。

## 【0188】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。

20

## 【0189】

上記で一般的に定義されるように、Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、水素または重水素である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも80%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも85%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも90%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも95%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも97%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも99%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、約100%である。

30

## 【0190】

ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの少なくとも1つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの1つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの少なくとも2つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの2つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの少なくとも3つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの3つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$

40

50

、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの4つまたは5つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの5つより多くは、Zである。

【0191】

ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの1つ以上は、Dが以下の表2の化合物で描写される位置におけるZである。

【0192】

ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも85%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも90%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも95%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも98%の鏡像体過剰率を有する。

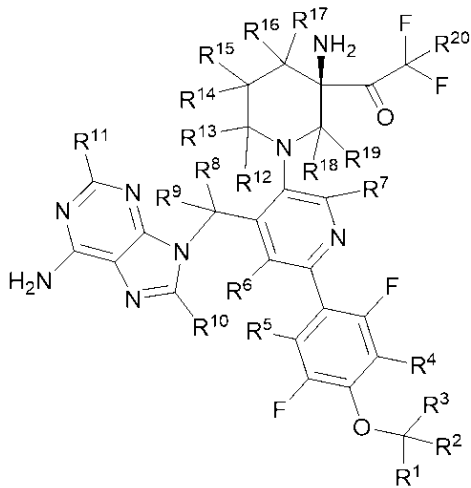
【0193】

上記の説明は、式IIの化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態の全ての組み合わせを企図する。

【0194】

本発明の別の態様は、式II-Aによって表される化合物、

【化14】



(II-A)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ が、独立して、HまたはZであり、

Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、HまたはDである。

【0195】

上記の式II-A中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、i) 変数の定義が、上に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ii) 変数の定義が、上に記載される化学基から選択される化学基のうちの2つ以上の集合であり、iii) 化合物は、変数が(i)または(ii)によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。

【0196】

ある特定の実施形態では、化合物は、式II-Aの化合物である。

【0197】

10

20

30

40

50

上記で一般的に定義されるように、 $R^1$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^1$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^1$  は、 $Z$  である。

【0198】

上記で一般的に定義されるように、 $R^2$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^2$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^2$  は、 $Z$  である。

【0199】

上記で一般的に定義されるように、 $R^3$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^3$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^3$  は、 $Z$  である。

【0200】

ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^3$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^3$  は、 $Z$  である。 10

【0201】

上記で一般的に定義されるように、 $R^4$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^4$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^4$  は、 $Z$  である。

【0202】

上記で一般的に定義されるように、 $R^5$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^5$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^5$  は、 $Z$  である。

【0203】

上記で一般的に定義されるように、 $R^6$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^6$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^6$  は、 $Z$  である。 20

【0204】

上記で一般的に定義されるように、 $R^7$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^7$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^7$  は、 $Z$  である。

【0205】

ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$  は、 $H$  である。

【0206】

上記で一般的に定義されるように、 $R^8$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^8$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^8$  は、 $Z$  である。

【0207】

上記で一般的に定義されるように、 $R^9$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^9$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^9$  は、 $Z$  である。 30

【0208】

ある特定の実施形態では、 $R^8$  及び  $R^9$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^8$  及び  $R^9$  は、 $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び  $R^9$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、及び  $R^9$  は、 $Z$  である。

【0209】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{10}$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$  は、 $Z$  である。 40

【0210】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{11}$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^{11}$  は、 $Z$  である。

【0211】

ある特定の実施形態では、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、 $Z$  である。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、及び  $R^{11}$  は、 $H$  である。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び  $R^{11}$  は、 $H$  である。

【0212】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{12}$  は、 $H$  または  $Z$  である。ある特定の実施形態 50

では、 $R^{12}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$  は、Zである。

【0213】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{13}$  は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{13}$  は、Zである。

【0214】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$  及び $R^{13}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$  及び $R^{13}$  は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$  は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$  は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、及び $R^{13}$  は、Zである。

10

【0215】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{14}$  は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$  は、Zである。

【0216】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{15}$  は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$  は、Zである。

【0217】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{16}$  は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{16}$  は、Zである。

20

【0218】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{17}$  は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{17}$  は、Zである。

【0219】

ある特定の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$  は、Hである。

【0220】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{18}$  は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$  は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{18}$  は、以下の表1の化合物で描写される基から選択される。

30

【0221】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{19}$  は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{19}$  は、Zである。

【0222】

ある特定の実施形態では、 $R^{18}$  及び $R^{19}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$  は、Hである。

40

【0223】

ある特定の実施形態では、 $R^{18}$  及び $R^{19}$  は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$  は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$  は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$  は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、及び $R^{19}$  は、Zである。

【0224】

上記で一般的に定義されるように、 $R^{20}$  は、HまたはZである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$  は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^{20}$  は、Zである。

【0225】

50

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Hである。

【0226】

ある特定の実施形態では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ は、Zである。ある特定の

10

【0227】

上記で一般的に定義されるように、Z中の重水素の存在量が少なくとも75%であることを条件として、Zは、水素または重水素である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも80%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも85%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも90%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも95%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも97%である。ある特定の実施形態では、Z中の重水素の存在量は、少なくとも99%である。ある特定の

20

【0228】

ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの少なくとも1つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの1つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの少なくとも2つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの2つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの少なくとも3つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの3つは、Zである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ のうちの4つまたは5つは、Zである。ある特定の

30

40

【0229】

ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも85%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも90%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも95%の鏡像体過剰率を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも98%の鏡像体過剰率を有する。

【0230】

上記の説明は、式II-Aの化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は

50



【表 1 - 2】

| 化合物番号 | 化学構造 |
|-------|------|
| I-5   |      |
| I-6   |      |
| I-7   |      |

10

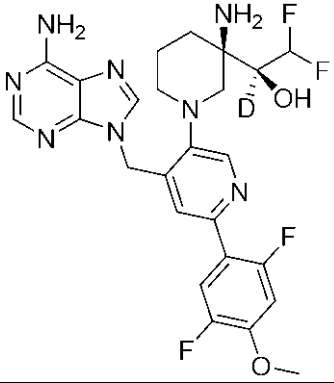
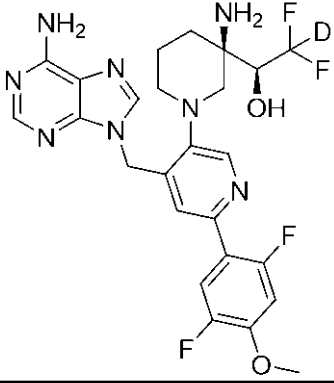
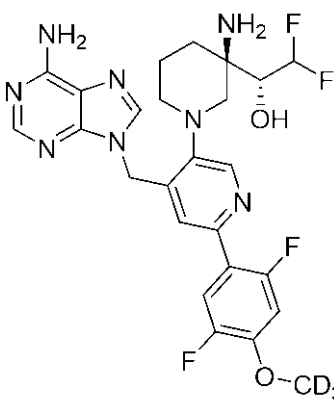
20

30

40

50

【表 1 - 3】

| 化合物番号  | 化学構造                                                                                 |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I - 8  |    |
| I - 9  |   |
| I - 10 |  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

| 化合物番号 | 化学構造 |
|-------|------|
| I-11  |      |
| I-12  |      |
| I-13  |      |
| I-14  |      |

10

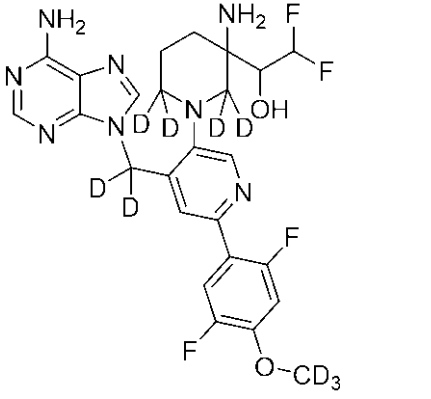
20

30

40

50

【表 1 - 5】

| 化合物番号  | 化学構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I - 15 |  <p>The chemical structure of compound I-15 is a complex molecule. It features a central piperidine ring system. Attached to this system are several other rings and functional groups: a pyrimidine ring with an amino group (NH<sub>2</sub>), a pyridine ring with two deuterium (D) atoms, and a benzene ring with two fluorine (F) atoms and a methyl deuterium (O-CD<sub>3</sub>) group. Additionally, there is a hydroxyl group (OH) and a difluoroethylamino group (NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>) attached to the piperidine ring.</p> |

10

20

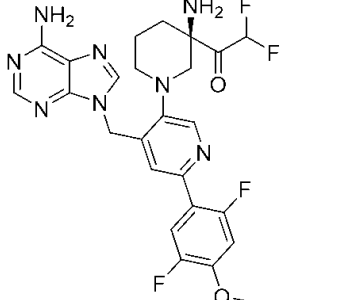
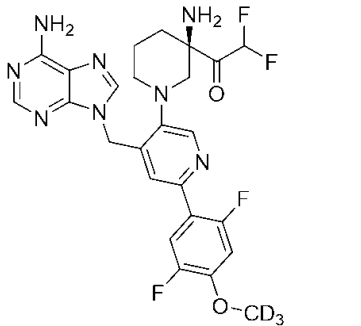
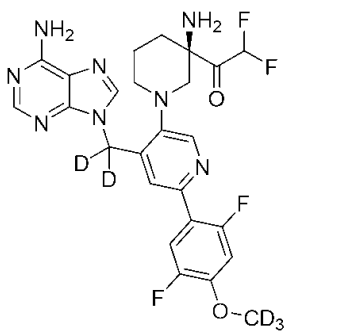
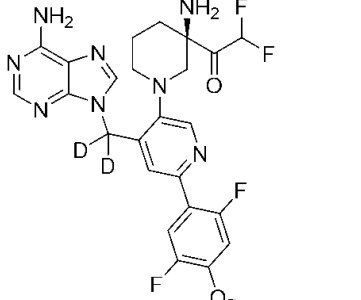
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2.

| 化合物番号   | 化学構造                                                                                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I I - 1 |    |
| I I - 2 |    |
| I I - 3 |  |
| I I - 4 |  |

10

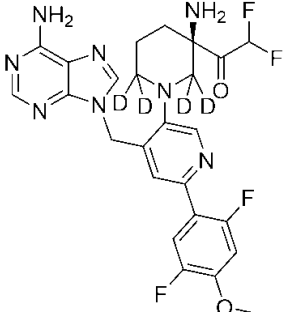
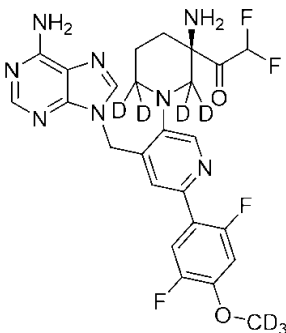
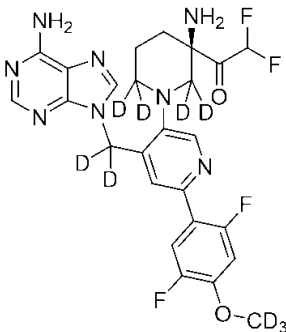
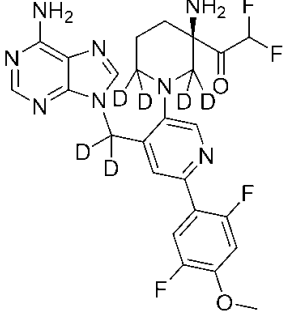
20

30

40

50

【表 2 - 2】

| 化合物番号   | 化学構造                                                                                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I I - 5 |    |
| I I - 6 |    |
| I I - 7 |   |
| I I - 8 |  |

10

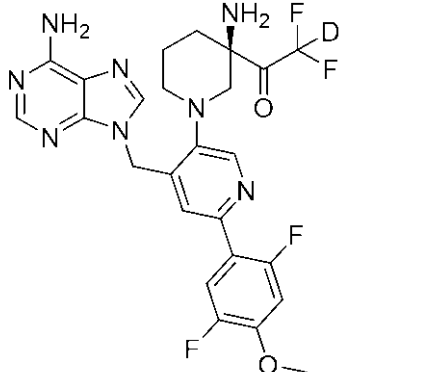
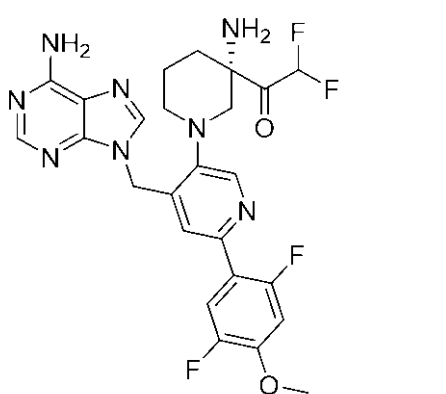
20

30

40

50

【表 2 - 3】

| 化合物番号    | 化学構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I I - 9  |  <p>The chemical structure of compound II-9 consists of a central pyridine ring. At the 2-position of the pyridine ring, there is a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) which is connected to the 4-position of a benzimidazole ring. The benzimidazole ring has an amino group (-NH<sub>2</sub>) at its 2-position. At the 5-position of the pyridine ring, there is a 2,4-difluoro-3-methoxyphenyl group. At the 4-position of the pyridine ring, there is a piperidine ring. The piperidine ring is substituted at its 2-position with a primary amide group (-NH<sub>2</sub>) and at its 3-position with a 1,1-difluoroethyl group (-CH(F)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). In compound II-9, the amide hydrogen is shown with a wedge bond, and the methyl carbon of the difluoroethyl group is labeled with a 'D' for deuterium.</p> |
| I I - 10 |  <p>The chemical structure of compound II-10 is identical to that of compound II-9, but the amide hydrogen at the 2-position of the piperidine ring is shown with a dashed bond, indicating a different stereochemical configuration.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

| 化合物番号     | 化学構造 |
|-----------|------|
| I I - 1 1 |      |
| I I - 1 2 |      |
| I I - 1 3 |      |
| I I - 1 4 |      |

10

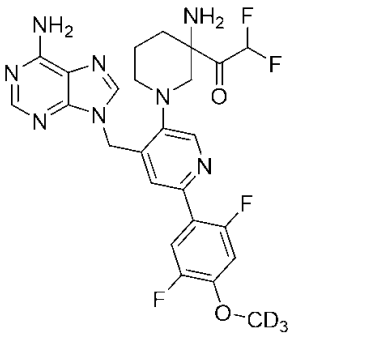
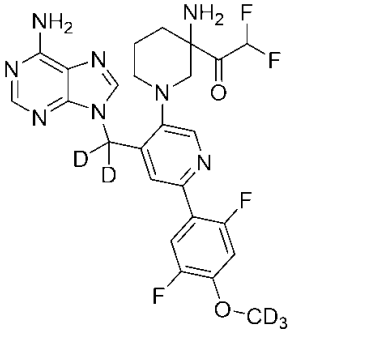
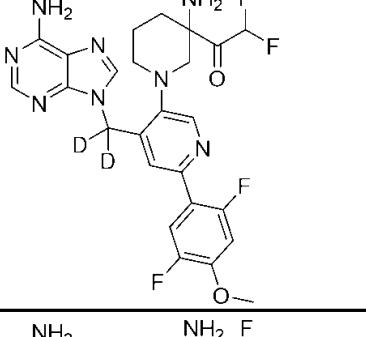
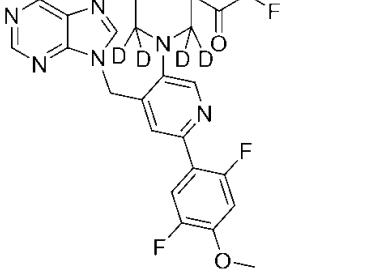
20

30

40

50

【表 2 - 5】

| 化合物番号     | 化学構造                                                                                |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I I - 1 5 |    |
| I I - 1 6 |   |
| I I - 1 7 |  |
| I I - 1 8 |  |

10

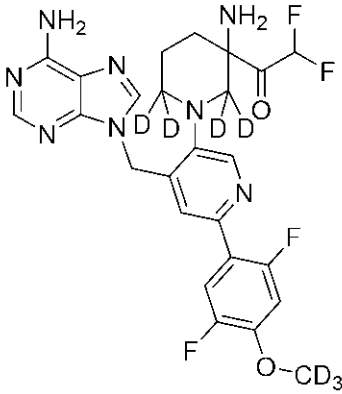
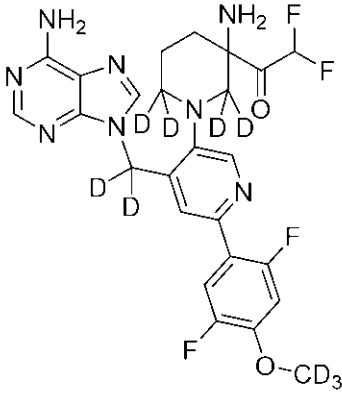
20

30

40

50

【表 2 - 6】

| 化合物番号     | 化学構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I I - 1 9 |  <p>The chemical structure of compound II-19 features a central piperidine ring system. Attached to this system are a 2-aminopyrimidin-5-yl group, a 2-amino-2-(difluoroacetyl)propanoate group, and a 2-(2,4-difluoro-5-(methoxy)phenyl)pyridin-5-yl group. The piperidine ring is substituted with two deuterium (D) atoms at the 2 and 6 positions.</p> |
| I I - 2 0 |  <p>The chemical structure of compound II-20 is identical to II-19, but with an additional deuterium (D) atom attached to the carbon atom at the 5-position of the pyridine ring.</p>                                                                                                                                                                     |

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

| 化合物番号     | 化学構造 |
|-----------|------|
| I I - 2 1 |      |
| I I - 2 2 |      |

10

20

## 【0232】

本明細書に記載される化合物を調製するための方法が、以下の合成スキームに例証される。スキームは、本発明を例証する目的のために挙げられ、本発明の範囲または趣旨を限定することを意図していない。スキームに示される出発材料は、商業的供給源から入手することができるか、または文献に記載される手順に基づいて調製することができる。出発物質及び非重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミンならびに関連化合物を調製するための追加の方略は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、WO 2021/028854に記載されている。

30

## 【0233】

スキームにおいて、分子の様々な部分上に存在する官能性は、提案される試薬及び反応と適合するべきであることが有機合成の当業者によって理解される。反応条件と適合しない置換基が当業者に明らかとなるため、したがって、代替方法（例えば、保護基または代替反応の使用）が示される。保護基の化学及び方略は、例えば、その全容が参照により本明細書に組み込まれる、“Protecting Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているように、当該技術分野で周知である。

40

## 【0234】

スキーム1に例証される合成経路は、重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミン及び関連化合物Hを調製するための一般的方法である。ハロフェノールA（Xは、BrまたはIなどのハロゲンである）に、メチル化条件（例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはDIPEAなどの塩基、及びメチル化剤B〔市販のヨードメタンまたは過重水素化ヨードメタンなど、LG<sup>1</sup>は、ヨウ化物などの脱離基である〕を使用する）、続いて、ハロゲン化物Xの金属化（例えば、リチウム/ハロゲン交換を使用し、任意選択的に続いて、例えば、有機亜

50

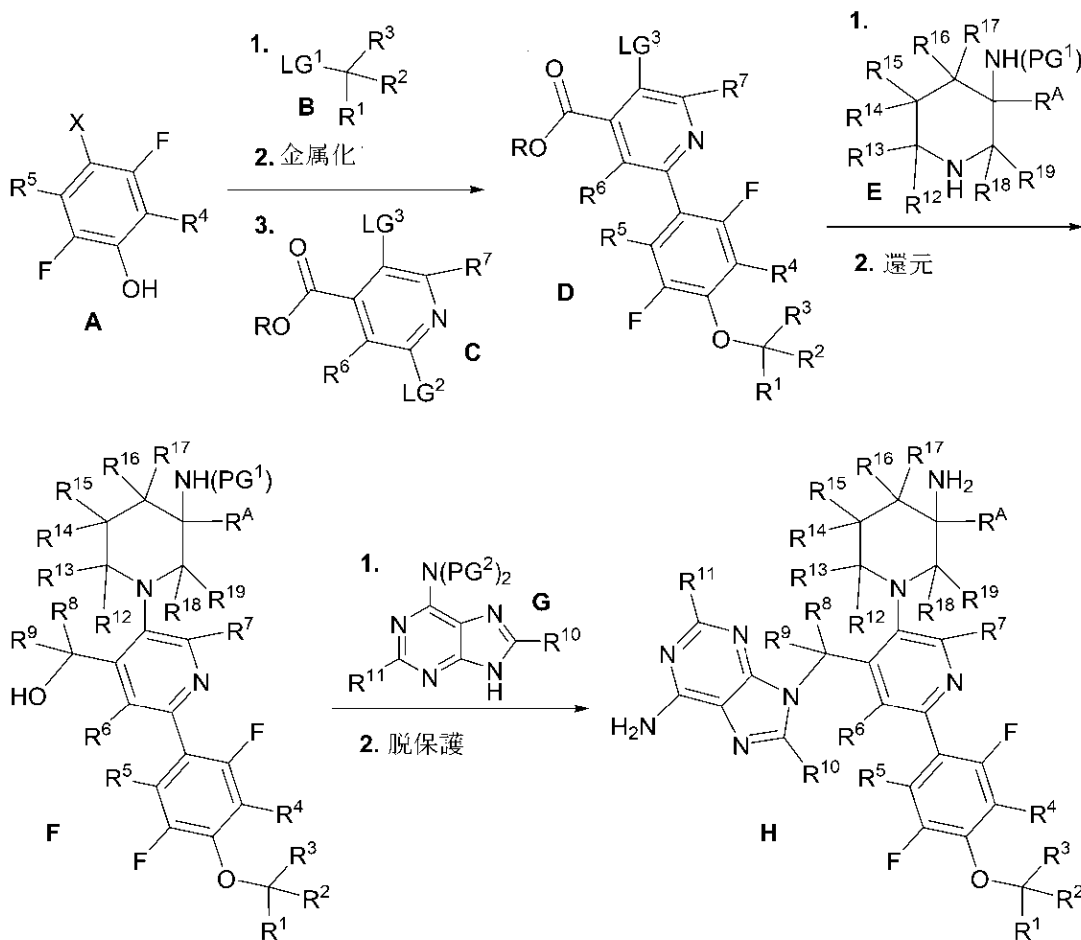
鉛、ボロン酸エステル、またはボロン酸への変換 [ 例えば、ボロン酸トリアルキル、及び結果として得られるボロン酸エステルの加水分解を使用する ] を使用する)、続いて、ピリジンCとの遷移金属媒介カップリング (LG<sup>2</sup> は、臭化物、ヨウ化物、またはスルホン酸塩などの脱離基であり、LG<sup>3</sup> は、フッ化物、塩化物、またはスルホン酸塩などの脱離基であり、Rは、メチル、エチル、エチル、またはベンジルなどの適切な基である) を受けさせることにより、アリール化ピリジンエステルDを得る。ピペリジンE (R<sup>A</sup>は、-C(OH)(R<sup>2 1</sup>)-C(R<sup>2 0</sup>)F<sub>2</sub>または-C(O)-C(R<sup>2 0</sup>)F<sub>2</sub>であり、PG<sup>1</sup>は、ベンジルなどの保護基である) とピリジンDとの縮合 (例えば、DMSOなどの極性非プロトン性溶媒中のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはDIPEAなどの塩基とともに、求核性芳香族置換条件を使用する)、続いて、エステル基の還元 (例えば、LiAlH<sub>4</sub>などの金属水素化物、または市販のLiAlD<sub>4</sub>などの金属重水素化物を使用する) により、ヒドロキシメチルピリジンFを得る。別個のステップ (例えば、塩化トシル及びDIPEAなどの塩基を使用して、例えば、スルホン酸塩への) またはインサイチュ (例えば、光延条件下) のいずれかにおける、ピリジンFのヒドロキシル基の活性化、及び保護されたアデニンGによる置換 (PG<sup>2</sup> は、Bocなどの保護基である)、続いて、大域的脱保護 (例えば、PG<sup>1</sup>及び/またはPG<sup>2</sup>のうちの少なくとも1つがベンジルである場合の水素化分解などの還元、及び/またはPG<sup>1</sup>及び/またはPG<sup>2</sup>のうちの少なくとも1つがBocである場合のTFAもしくはHClなどの酸性条件を使用する) により、重水素濃縮ピペリジル-メチル-プリンアミン及び関連化合物Hを得る。

10

20

スキーム 1 .

【化 1 5】



30

40

【 0 2 3 5】

重水素濃縮はまた、例えば、スキーム 2 に例証されるように、スキーム 1 のピペリジン

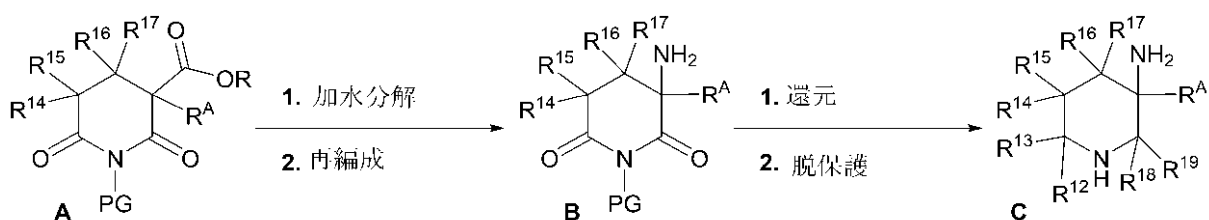
50

中間体 E に含むこともできる。ピペリジン - 2 , 6 - ジオン A ( P G は、ベンジルなどの保護基である ) に、加水分解条件 ( 例えば、 E t O H などのアルコール性溶媒中の L i O H 及び H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> を使用する )、続いて、 L o s s e n / H o f m a n / C u r t i u s / S c h m i d t 再編成を受けさせることにより、アミノピペリジン B を得る。2 , 6 - ジオンの還元 ( 例えば、 L i A l H <sub>4</sub> もしくは N a B H <sub>4</sub> などの金属水素化物、市販の L i A l D <sub>4</sub> もしくは N a B D <sub>4</sub> などの金属重水素化物、 B H <sub>3</sub> もしくは B D <sub>3</sub> などのボラン、またはそれらの組み合わせを使用する )、続いて、脱保護 ( 例えば、 P G がベンジルである場合に水素化分解などの還元を使用する ) により、重水素濃縮され得るピペリジン C を得る。ピペリジン - 2 , 6 - ジオン中の重水素の組み込みのいくつかの例は、例えば、 U S 2 0 0 7 / 0 2 7 6 0 0 1、及び P e r r i n , C . L . , e t a l . , J . A m . C h e m . S o c . ( 2 0 0 5 ) v o l . 1 2 7 , n o . 2 6 , p p . 9 6 4 1 - 9 6 4 7 で提供されている。

10

スキーム 2 .

【化 1 6】



20

【 0 2 3 6】

スキーム 3 に例証される合成経路は、 R <sup>A</sup> 基が重水素濃縮され得るものを含む、スキーム 2 の具体的なピペリジン - 2 , 6 - ジオン A を調製するための方法である。アルデヒド B (またはアセタールもしくはヘミアセタールなどのその等価物) へのピペリジン - 2 , 6 - ジオン A のアルドール添加により、アルコール C を得る。アルコール C の分割 (例えば、キラルクロマトグラフィーを使用する) により、単一立体異性体 D を得る。代替的に、アルコール C の酸化により、ケトン E を得る。ケトン E の還元 (例えば、市販の L i A l D <sub>4</sub> などの重水素濃縮還元剤を使用する)、続いて、分割 (例えば、キラルクロマトグラフィーを使用する) により、単一立体異性体 F を得る。代替的に、重水素濃縮化学量論的還元剤 (例えば、 B D <sub>3</sub> または D <sub>2</sub>) 及びキラル触媒 (例えば、オキサザボリジンまたはルテニウム / 1 , 2 - ジフェニルエタン - 1 , 2 - ジアミン触媒) の使用により、キラルクロマトグラフィーを伴わずに単一立体異性体 F を得る。アルコール D 及び F の鏡像体及びジアステレオマーは、類似の手順を使用して単一立体異性体として調製される。最後に、ケトン E は、代替的に、 - ジュウテロケトン G を得るように、そのエノールまたはエノレートを介して (例えば、 D <sub>2</sub> O 及び酸または塩基触媒を使用して) 重水素化され得る。

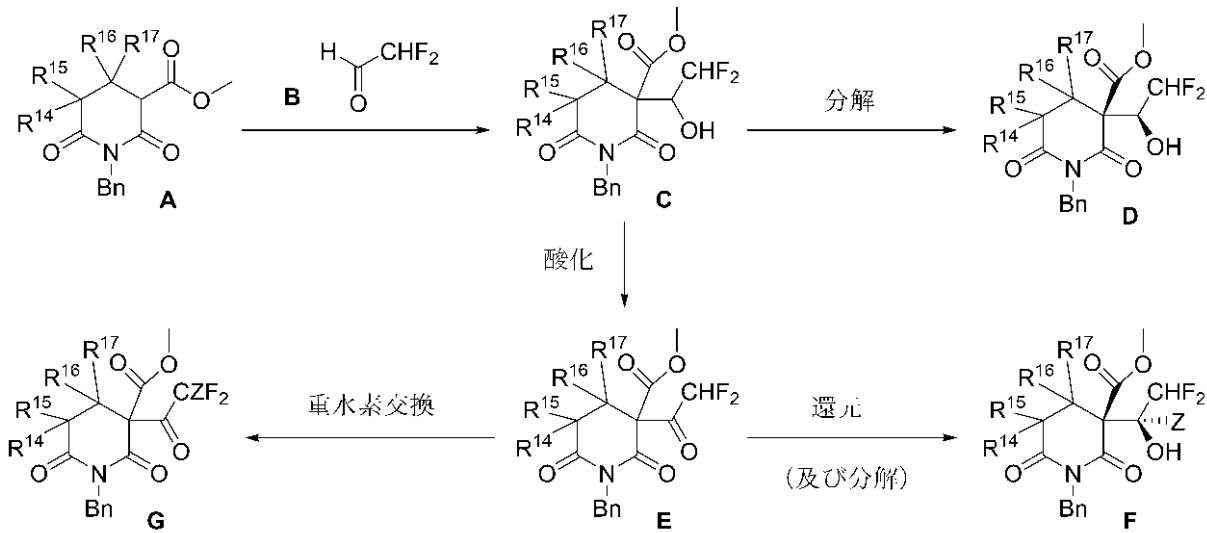
30

スキーム 3 .

40

50

## 【化17】



10

## 【0237】

スキーム1、2、及び3に例証されるモジュラー合成経路はまた、中間化合物及び最終化合物上で重水素濃縮試薬を用いた酸化及び還元などの官能基変換を行うことによって、追加の重水素濃縮ピペリジニル-メチル-プリンアミン及び関連化合物を提供するように、当業者によって容易に修正することもできる。そのような官能基変換は、例えば、“Comprehensive Organic Synthesis” (B. M. Trost & I. Fleming, eds., 1991 - 1992)に記載されるように、当該技術分野で周知である。

20

## 【0238】

本明細書に記載される化合物は、単離または精製された形態で提供することができる。単離または精製された化合物は、実験室設定で作製された場合は粗反応混合物からなどのその環境から分離されているか、または天然に存在する場合はその天然環境から除去されている化合物の群である。単離された化合物の純度の例としては、例えば、少なくとも50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、100重量%までが挙げられる。

30

## 【0239】

本発明の別の態様は、少なくとも(a) 1 µgの開示された重水素濃縮化合物、(b) 1 mg、または(c) 1グラムの量などの本明細書に記載される重水素濃縮化合物の単位量子を提供する。さらなる実施形態では、量子は、例えば、少なくとも0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、または1モルの化合物である。本量はまた、実験室規模(例えば、1、2、3、4、5 gなどを含むグラム規模)、キロ実験室規模(例えば、1、2、3、4、5 kgなどを含むキログラム規模)、及び工業的または商業的規模(例えば、100、200、300、400、500 kgなどを含む複数キログラムまたはそれを超える規模)の量が、医薬品の実際の製造においてより有用であるため、これらを網羅する。工業的/商業的規模は、臨床試験、製剤化、一般大衆への販売/流通などのために設計されたバッチで生産される製品の量を指す。

40

## 【0240】

II. 重水素濃縮ピペリジニル-メチル-プリンアミン及び関連化合物の治療用途

式IもしくはIIの化合物、またはセクションIの他の化合物などの本明細書に記載される重水素濃縮ピペリジニル-メチル-プリンアミン及び関連化合物は、がん及び他の疾患または状態に罹患している対象に治療上の利点を提供する。したがって、本発明の一態様は、核SETドメイン含有タンパク質2 (NSD2)によって媒介される疾患または状

50

態を治療するための方法を提供する。本方法は、治療有効量の式 I または I I の化合物などの本明細書に記載される化合物を、それを必要とする対象に投与して、疾患または状態を治療することを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、上に記載される実施形態のうちの 1 つによって定義される式 I または I I の化合物である。

【0241】

NSD2 によって媒介される疾患または状態の例としては、乳癌、子宮頸癌、皮膚癌（特に皮膚扁平上皮癌）、卵巣癌、胃癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、肝細胞癌、頭頸部癌、末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、白血病（特に急性リンパ芽球性白血病）、非ホジキンリンパ腫（特にマンテル細胞リンパ腫）、及び肺動脈高血圧症が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0242】

ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、がんである。

【0243】

ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、固形腫瘍、白血病、骨髄腫、リンパ腫、及び高血圧症から選択される。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、固形腫瘍である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、白血病、骨髄腫、及びリンパ腫から選択される。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、白血病である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、骨髄腫である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、リンパ腫である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、高血圧症である。

20

【0244】

ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、乳癌、子宮頸癌、皮膚癌、卵巣癌、胃癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、肝細胞癌、頭頸部癌、末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、白血病、非ホジキンリンパ腫、または肺動脈高血圧症である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、乳癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、子宮頸癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、卵巣癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、胃癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、前立腺癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、膵臓癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、肝細胞癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、頭頸部癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、末梢神経鞘腫瘍である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、骨肉腫である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、多発性骨髄腫である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、神経芽細胞腫である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、肺動脈高血圧症である。

30

40

【0245】

ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、急性リンパ芽球性白血病、皮膚扁平上皮癌、またはマンテル細胞リンパ腫である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、急性リンパ芽球性白血病である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、皮膚扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、当該 NSD2 によって媒介される疾患または状態は、マンテル細胞リンパ腫である。

【0246】

50

ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、肺癌である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、小細胞または非小細胞肺癌である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、小細胞肺癌である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、非小細胞肺癌である。

【0247】

ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、白血病である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、または慢性骨髄単球性白血病(CMML)である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、AMLである。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、CMLである。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、CMMLである。

10

【0248】

ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、皮膚癌である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、黒色腫、基底細胞癌、または扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、黒色腫である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、基底細胞癌である。

【0249】

ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、リンパ腫である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、マンツル細胞リンパ腫またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。

20

【0250】

ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、骨髄腫である。

30

【0251】

ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、甲状腺癌である。ある特定の実施形態では、当該NSD2によって媒介される疾患または状態は、結腸癌である。

【0252】

ある特定の実施形態では、がんは、NSD2を過剰発現する。ある特定の実施形態では、がんは、NSD2に変異を有する。ある特定の実施形態では、がんは、NSD2に活性化変異を有する。ある特定の実施形態では、がんは、NSD2にt(4;14)(p16.3;q32.3)転座を有する。ある特定の実施形態では、がんは、NSD2にE1099K変異を有する。ある特定の実施形態では、がんは、NSD2にT1150A変異を有する。

40

【0253】

ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、成人である。ある特定の実施形態では、対象は、小児である。ある特定の実施形態では、対象は、高齢者である。

【0254】

本発明の別の態様は、薬剤の製造における本明細書に記載される化合物(式IもしくはIIの化合物、またはセクションIの他の化合物など)の使用を提供する。ある特定の実

50

施形態では、薬剤は、がんなどの本明細書に記載される疾患または状態を治療するためのものである。

【0255】

本発明の別の態様は、本明細書に記載される疾患または状態（例えば、がん）などの疾患または状態を治療するための本明細書に記載される化合物（式 I もしくは I I の化合物、またはセクション I の他の化合物など）の使用を提供する。

【0256】

さらに、式 I もしくは I I の化合物、またはセクション I の他の化合物などの本明細書に記載される化合物は、核 SET ドメイン含有タンパク質 2 (NSD2) の活性を阻害する。したがって、本発明の別の態様は、核 SET ドメイン含有タンパク質 2 (NSD2) の活性を阻害する方法を提供する。本方法は、NSD2 を、有効量の式 I もしくは I I の化合物、またはセクション I の他の化合物などの本明細書に記載される重水素濃縮ピペリジニル - メチル - プリンアミンまたは関連化合物と接触させて、当該 NSD2 の活性を阻害することを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、上に記載される実施形態のうちの一つによって定義される式 I または I I の化合物である。

10

【0257】

化合物は、例えば、SAH 産生を監視する LC - MS / MS 酵素アッセイ、細胞 FRET アッセイ、細胞 ELISA アッセイ、SAH 産生を監視するメチルトランスフェラーゼ酵素発光アッセイ、及びトリチウム標識 SAM を使用する放射測定アッセイを含む、当該技術分野で既知の様々なアッセイのいずれかに従って、NSD2 活性に結合する、及び / または NSD2 活性を阻害する能力について試験され得る。そのようなアッセイは、例えば、それらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる、WO2021/028854、及び Coussens, N. P. et al. J. Biol. Chem. (2018) Vol. 293, No. 35, pp. 13750 - 13755 に記載されている。

20

【0258】

本明細書に記載される重水素濃縮化合物の利点は、増加した代謝安定性を含むことができる。そのような増加した代謝安定性は、患者の循環系中の重水素濃縮化合物のより長い半減期及び / または患者の血漿中のより高い Cmax 値をもたらし得る。重水素濃縮化合物のより長い半減期は、望ましいレベルの有効性を依然として達成しながら、患者への重水素濃縮化合物のより少ない頻度の投与を可能にし得る。重水素濃縮化合物のより高い Cmax 値は、重水素濃縮化合物を使用して疾患を治療する際に、より優れた有効性を提供し得る。化合物の増加した代謝安定性はまた、低用量の化合物を患者に投与することを可能にし得、そのような低用量の化合物は、任意の有害副作用の頻度及び / または規模を低減し得る。

30

【0259】

重水素濃縮化合物の代謝安定性は、化合物の代謝安定性を測定するための文献に記載される手順を使用して評価することができる。例えば、試験重水素濃縮化合物は、対象（例えば、マウス、ラット、イヌ、サル、またはヒト）から取得された肝細胞を含有する溶液中で、37 でインキュベートされ得る。溶液のアリコートが、いくつかの時点（例えば、0、15、30、60、120、及び 180 分）で取得され、アリコートは、元の重水素濃縮化合物の量、及び / または元の重水素濃縮化合物の任意の代謝産物及び / または分解産物の存在を決定するために、分析方法（例えば、HPLC 及び / または HPLC - MS 技術）によって評価される。対照物品（例えば、ペラパミル）が、実験中に内部標準として使用され得る。

40

【0260】

より具体的な実施形態では、重水素濃縮化合物の代謝安定性は、以下の手順によって評価することができる：(i) 新たに調製された反応緩衝液中の特異的なメチルトランスフェラーゼ（例えば、NSD2）のための適切な基質（例えば、ヌクレオソーム）を調製する、(ii) 基質溶液中に適切なメチルトランスフェラーゼを送達し、穏やかに混合する、(iii) 例えば、ナノリットル範囲内の音響技術（Echo 550、LabCyt

50

e Inc. Sunnyvale, CA)を使用することによって、メチルトランスフェラーゼ反応混合物中にDMSO中の重水素濃縮試験化合物を送達し、室温で20分間インキュベートする、(iv)反応混合物中に1 $\mu$ Mの<sup>3</sup>H-SAM(メチルドナー)を送達して、反応を開始する、(v)反応混合物を30で1時間インキュベートする、(vi)検出のために反応混合物をろ紙に送達する、(vii)Excel及びGraphPad Prismソフトウェアを使用してデータを分析する。

#### 【0261】

##### III. 併用療法

本発明の別の態様は、併用療法を提供する。本明細書に記載される重水素濃縮ピペリジニル-メチル-プリンアミンもしくは関連化合物(例えば、式IもしくはIIの化合物、またはセクションIの他の化合物)、またはそれらの医薬的に許容される塩は、がんなどの疾患または状態を治療するために追加の治療剤と組み合わせて使用され得る。

#### 【0262】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、開示される疾患または状態を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の本明細書に開示される化合物を投与することと、有効量の本明細書に記載されるものなどの1つ以上の追加の治療剤を同時に、または連続して共投与することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、1つの追加の治療剤を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、2つの追加の治療剤を共投与することを含む。

#### 【0263】

1つ以上の他の治療剤は、多重投薬計画の一部として、本発明の化合物または組成物とは別に投与され得る。代替的に、1つ以上の他の治療剤は、単一の組成物中で本発明の化合物と一緒に混合された、単一の剤形の一部であり得る。多重投薬計画として投与される場合、1つ以上の他の治療剤及び本発明の化合物または組成物は、同時に、連続して、または互いからある期間内に投与され得る。

#### 【0264】

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗がん剤、抗アレルギー剤、抗嘔吐剤(または制吐剤)、鎮痛剤、細胞保護剤、またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗がん剤、鎮痛剤、抗炎症剤、またはそれらの組み合わせである。

#### 【0265】

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗がん剤または化学療法剤である。本発明の併用療法で使用するために考慮される抗がん剤の例としては、エルロチニブ、ボルテゾミブ、フルベストラント、スニチブ、イマチニブメシル酸塩、レトロゾール、フィナスネート(finansunate)、オキサリプラチン、カルボプラチン、及びシスプラチンなどのプラチン、フィナスネート(finansunate)、フルオロウラシル、ラパマイシン、ロイコボリン、ラパチニブ、ロナファミブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、カンプトテシン、トポテカン、プリオスタチン、アデゼレシン、アントラサイクリン、カルゼレシン、ビゼレシン、ドラスタチン、アウリスタチン、デュオカルマイシン、エレウテロピン、パクリタキセルまたはドセタキセルなどのタキソール、シクロホスファミド、ドキソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾンまたはプレドニゾン、メクロレタミン、クロラムブシル、及びイホスファミドなどの他のアルキル化剤、アザチオプリンまたはメルカプトプリンなどの代謝拮抗物質、他の微小管阻害剤(ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルピン、及びビンデシンなどのピンカルカロイド、ならびにタキサン)、ポドフィロトキシン(エトポシド、テニポシド、エトポシドリン酸塩、及びエピポドフィロトキシン)、トポイソメラーゼ阻害剤、アクチノマイシン、ダウノルピシン、バルルピシン、イダルピシン、エドレコロマブ、エピルピシン、プレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシンなどの他の細胞毒素、ならびに他の抗がん抗体(セツキシマブ、ベバシズマブ、イブリツモマブ、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アラシズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブ、アポリズマブ、バビツキシマブ、ベリムマブ、ビバツズマ

10

20

30

40

50

ブメルタンシン、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブベドチン、カンツズマブメルタンシン、カテマゾマブ、セツキシマブ、シタツズマブボガトクス、シクスツムマブ、クリバツズマブテトラキセタン、コナツムマブ、ダセツズマブ、ダクリズマブ、デツモマブ、エクロメキシマブ、エドレコロマブ、エロツズマブ、エブラツズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、ファレツズマブ、フィギツムマブ、フレゾリムマブ、ガリキシマブ、ゲンバツムマブベドチン、ゲムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、ラベツズマブ、レキサツムマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、ルミリシマブ、マパツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、ミツモマブ、ナコロマブタフェナトクス、ナプツモマブエスタフェナトクス、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オフアツムマブ、オララツマブ、オボルツズマブモナトクス、オレゴボマブ、パニツムマブ、ペムツモマブ、ペルツズマブ、ピンツモマブ、プリツムマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、ロバツムマブ、リツキシマブ、シブロツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タブリツモマブパプトクス、テナツモマブ、チシリムマブ、チガツズマブ、トシツモマブまたは<sup>1 3 1</sup>I - トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリムマブ、ツオコツズマブセルモロイキン、ベルツズマブ、ビシリズマブ、ボロシキシマブ、ボツムマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、IGN - 101、MDX - 010、ABX - EGR、EMD72000、ior - t1、MDX - 220、MRA、H - 11 scFv、huJ591、TriGem、TriAb、R3、MT - 201、G - 250、ACA - 125、Onyvax - 105、CD : - 960、Cea - Vac、Brevarex AR54、IMC - 1C11、GlioMab - H、ING - 1、抗LCGMAb、MT - 103、KSB - 303、Therex、KW2871、抗HMI . 24、抗PTHrP、2C4抗体、SGN - 30、TRAIL - RI MA b、前立腺癌抗体、H22xKi - r、ABX - Mai、Imuteran、Monopharm - C)、及び上記の薬剤のうちのいずれかを含む抗体薬物コンジュゲート(特に、アウリスタチンMMAE及びMMAF、DM - 1のようなメイタンシノイド、カリケアマイシン、または様々な細胞毒素)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0266】

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、アナストロゾール(ARIMIDEX(登録商標))、ピカルタミド(CASODEX(登録商標))、ブレオマイシン硫酸塩(BLENOXANE(登録商標))、ブスルファン(MYLERAN(登録商標))、ブスルファン注射(BUSULFEX(登録商標))、カペシタピン(XELODA(登録商標))、N4 - ペントキシカルボニル - 5 - デオキシ - 5 - フルオロシチジン、カルボプラチン(PARAPLATIN(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、クロラムブシル(LEUKERAN(登録商標))、シスプラチン(PLATINOL(登録商標))、クラドリピン(LEUSTATIN(登録商標))、シクロホスファミド(CYTOXAN(登録商標))またはNEOSAR(登録商標))、シタラピン、シトシンアラビノシド(CYTOSAR - U(登録商標))、シタラピンリポソーム注射(DEPOCYT(登録商標))、ダカルバジン(DTIC - Dome(登録商標))、ダクチノマイシン(アクチノマイシンD、COSMEGAN(登録商標))、ダウノルピシン塩酸塩(CERUBIDINE(登録商標))、ダウノルピシクエン酸塩リポソーム注射(DAUNOXOME(登録商標))、デキサメタゾン、ドセタキセル(TAXOTERE(登録商標))、ドキシソルピシン塩酸塩(ADRIAMYCIN(登録商標))、RUBEX(登録商標))、エトポシド(VEPESID(登録商標))、フルダラピンリン酸塩(FLUDARA(登録商標))、5 - フルオロウラシル(ADRUCIL(登録商標))、EFUDEX(登録商標))、フルタミド(EULEXIN(登録商標))、テザシチピン、ゲムシタピン(ジフルオロデオキシシチジン)、ヒドロキシ尿素(HYDREA(登録商標))、イダルビシン(IDAMYCIN(登録商標))、イホスファミド(IFEX(登録商標))、イリノテカン(CAMPTOSAR(登録商標))、L - アスパラギナーゼ(ELSPAR(登録商標))、ロイコボリンカルシウム、メルファラン(ALKERAN(登録商標))、6 - メルカプトプリン(PURINETHOL(登録

30

40

50

商標))、メトトレキサート(FOLEX(登録商標))、ミトキサントロン(NOVANTRONE(登録商標))、ゲムツズマブオゾガマイシン(MYLOTARGTM)、パクリタキセル(TAXOL(登録商標))、nab-パクリタキセル(ABRAXANE(登録商標))、フェニックス(イットリウム90/MX-DTPA)、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを含むポリフェプロサン20(GLIADEL(登録商標))、タモキシフェンクエン酸塩(NOLVADEX(登録商標))、テニポシド(VUMON(登録商標))、6-チオグアニン、チオテパ、チラパザミン(TIRAZONE(登録商標))、注射用のトポテカン塩酸塩(HYCAMPтин(登録商標))、ビンプラスチン(VELBAN(登録商標))、ピンクリスチン(ONCOVIN(登録商標))、及びビノレルビン(NAVELBINE(登録商標))から選択される。

10

## 【0267】

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、BRAf、MEK、CDK4/6、SHp-2、HDAC、EGFR、MET、mTOR、PI3KもしくはAKT、またはそれらの組み合わせを阻害することが可能である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、ベムラフィニブ、デブラフィニブ、LGX818、トラメチニブ、MEK162、LEE011、PD-0332991、パノビノスタット、ベリノスタット、ロミデプシン、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、パニツムマブ、バンデタニブ、INC280、エベロリムス、シモリムス、BMK120、BYL719もしくはCLR457、またはそれらの組み合わせから選択される別の治療剤と組み合わせられる。

## 【0268】

20

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、治療されている疾患または状態に基づいて選択される。例えば、黒色腫の治療では、追加の治療剤は、アルデスロイキン(例えば、PROLEUKIN(登録商標))、ダブルフェニブ(例えば、TAFINLAR(登録商標))、ダカルバジン、組換えインターフェロンアルファ-2b(例えば、INTRON(登録商標)A)、イピリムマブ、トラメチニブ(例えば、MEKINIST(登録商標))、ペグインターフェロンアルファ-2b(例えば、PEGINTRON(登録商標))、SYLATRONTM)、ベムラフェニブ(例えば、ZELBORAF(登録商標))、及びイピリムマブ(例えば、YERVOY(登録商標))から選択される。

## 【0269】

卵巣癌の治療については、追加の治療剤は、ドキシソルピシン塩酸塩(Adriamycin(登録商標))、カルボプラチン(PARAPLATIN(登録商標))、シクロホスファミド(CYTOXAN(登録商標))、NEOSAR(登録商標))、シスプラチン(PLATINOL(登録商標))、PLATINOL-AQ(登録商標))、ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム(DOXIL(登録商標))、DOX-SL(登録商標))、EVACET(登録商標))、LIPODOX(登録商標))、ゲムシタピン塩酸塩(GEMZAR(登録商標))、トポテカン塩酸塩(HYCAMPтин(登録商標))、及びパクリタキセル(TAXOL(登録商標))から選択される。

30

## 【0270】

甲状腺癌の治療については、追加の治療剤は、ドキシソルピシン塩酸塩(Adriamycin(登録商標))、カボザンチニブ-S-リンゴ酸塩(COMETRIQ(登録商標))、及びバンデタニブ(CAPRELSA(登録商標))から選択される。

40

## 【0271】

結腸癌の治療については、追加の治療剤は、フルオロウラシル(例えば、ADRUCIL(登録商標))、EFUDEX(登録商標))、FLUOROPLEX(登録商標))、ペバシズマブ(AVASTIN(登録商標))、イリノテカン塩酸塩(CAMPтOSTAR(登録商標))、カペシタピン(XELODA(登録商標))、セツキシマブ(ERBITUX(登録商標))、オキサリプラチン(ELOXATIN(登録商標))、ロイコポリンカルシウム(WELLCOVORIN(登録商標))、レゴラフェニブ(STIVARGA(登録商標))、パニツムマブ(VECTIBIX(登録商標))、及びziv-アフリベルセプト(ZALTRAP(登録商標))から選択される。

50

## 【0272】

肺癌の治療については、追加の治療剤は、メトトレキサート、メトトレキサートLPF（例えば、FOLEX（登録商標）、FOLEX PFS（登録商標）、Abitrexate（登録商標）、MEXATE（登録商標）、MEXATE-AQ（登録商標））、パクリタキセル（TAXOL（登録商標））、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤（ABRAXANE（登録商標））、アフアチニブマレイン酸塩（GILOTRIF（登録商標））、ペメトレキセド二ナトリウム（ALIMTA（登録商標））、ペバシズマブ（AVASTIN（登録商標））、カルボプラチン（PARAPLATIN（登録商標））、シスプラチン（PLATINOL（登録商標）、PLATINOL-AQ（登録商標））、クリゾチニブ（XALKORI（登録商標））、エルロチニブ塩酸塩（TARCEVA（登録商標））、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標））、及びゲムシタピン塩酸塩（GEMZAR（登録商標））から選択される。

10

## 【0273】

膵臓癌の治療については、他の治療剤は、フルオロウラシル（ADRUCIL（登録商標））、EFUDEX（登録商標）、FLUOROPLEX（登録商標）、エルロチニブ塩酸塩（TARCEVA（登録商標））、ゲムシタピン塩酸塩（GEMZAR（登録商標））、及びマイトマイシンまたはマイトマイシンC（MITOZYTREXTM、MUTAMYCIN（登録商標））から選択され得る。

## 【0274】

子宮頸癌の治療については、追加の治療剤は、ブレオマイシン（BLENOXANE（登録商標））、シスプラチン（PLATINOL（登録商標）、PLATINOL-AQ（登録商標））、及びトポテカン塩酸塩（HYCAMTIN（登録商標））から選択される。

20

## 【0275】

頭頸部癌の治療については、追加の治療剤は、メトトレキサート、メトトレキサートLPF（例えば、FOLEX（登録商標）、FOLEX PFS（登録商標）、Abitrexate（登録商標）、MEXATE（登録商標）、MEXATE-AQ（登録商標））、フルオロウラシル（ADRUCIL（登録商標）、EFUDEX（登録商標）、FLUOROPLEX（登録商標））、ブレオマイシン（BLENOXANE（登録商標））、セツキシマブ（ERBITUX（登録商標））、シスプラチン（PLATINOL（登録商標）、PLATINOL-AQ（登録商標））、及びドセタキセル（TAXOTERE（登録商標））から選択される。

30

## 【0276】

慢性骨髄単球性白血病（CMML）を含む白血病の治療については、追加の治療剤は、ボスチニブ（BOSULIF（登録商標））、シクロホスファミド（CYTOXAN（登録商標））、NEOSAR（登録商標）、シタラピン（CYTOSAR-U（登録商標））、TARABINE PFS（登録商標）、ダサチニブ（SPRYCEL（登録商標））、イマチニブメシル酸塩（GLEEVEC（登録商標））、ポナチニブ（ICLUSIG（登録商標））、ニロチニブ（TASIGNA（登録商標））、及びオマセタキシメペスクシナート（SYNRIBO（登録商標））から選択される。

40

## 【0277】

いくつかの事例では、患者は、投与中または投与後に、本発明の化合物及び/または他の抗がん剤（複数可）に対するアレルギー反応を経験し得る。したがって、抗アレルギー剤が、アレルギー反応のリスクを最小限化するために投与され得る。好適な抗アレルギー剤としては、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン（例えば、DECADRON（登録商標））、ベクロメタゾン（例えば、BECLOVENT（登録商標））、ヒドロコルチゾン（コルチゾン、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウムとしても知られる、例えば、ALA-CORT（登録商標）、ヒドロコルチゾンリン酸塩、Solu-CORTEF（登録商標）、HYDROCORT Acetate（登録商標）、及びLANACORT（登録商標））、プレドニゾロン（例えば、D

50

ELTA-Cortel (登録商標)、ORAPRED (登録商標)、PEDIAPRED (登録商標)、及びPRELONE (登録商標)、プレドニゾン (例えば、DELTA SONE (登録商標)、LIQUID RED (登録商標)、METICORTEN (登録商標)、及びORASONE (登録商標)、メチルプレドニゾロン (6-メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウムとしても知られる、例えば、DURALONE (登録商標)、MEDRALONE (登録商標)、MEDROL (登録商標)、M-PREDNISOL (登録商標)、及びSOLU-MEDROL (登録商標)、ジフェンヒドラミン (例えば、BENADRYL (登録商標)、ヒドロキシゾン、及びシプロヘプタジンなどの抗ヒスタミン剤、ならびにベータ-アドレナリン作動性受容体、アルブテロール (例えば、PROVENTIL (登録商標)、及びテルブタリン (例えば、BRETHINE (登録商標)) などの気管支拡張剤が挙げられる。

10

## 【0278】

他の事例では、患者は、本発明の化合物及び/または他の抗がん剤 (複数可) の投与中及び投与後に吐き気を経験し得る。したがって、制吐剤が、吐き気 (胃上部) 及び嘔吐を予防する際に投与され得る。好適な制吐剤としては、アプレピタント (EMEND (登録商標)、オンダンセトロン (ZOFRAN (登録商標)、グラニセトロンHCl (KYTRIL (登録商標)、ロラゼパム (ATIVAN (登録商標)、デキサメタゾン (DECADRON (登録商標)、プロクロルペラジン (COMPazine (登録商標)、カソピタント (REZONIC (登録商標) 及びZunrissa (登録商標))、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

20

## 【0279】

さらに他の事例では、治療期間中に経験される疼痛を軽減するための薬剤が、患者をより快適にするために処方される。TYLENOL (登録商標) などの一般的な市販の鎮痛剤が、しばしば使用される。ヒドロコドン/パラセタモールまたはヒドロコドン/アセトアミノフェン (例えば、VICODIN (登録商標)、モルヒネ (例えば、ASTRAMORPH (登録商標) またはAVINZA (登録商標)、オキシコドン (例えば、OXYCONTIN (登録商標) またはPERCOCET (登録商標)、オキシモルホン塩酸塩 (OPANA (登録商標)、及びフェンタニル (例えば、DURAGESIC (登録商標)) などのオピオイド鎮痛剤もまた、中等度または重度の疼痛に有用である。

30

## 【0280】

さらに、細胞保護剤 (例えば、神経保護剤、フリーラジカルスカベンジャー、心臓保護剤、アントラサイクリン溢出中和剤、栄養素など) が、正常な細胞を治療毒性から保護するため、かつ臓器毒性を制限するために、補助療法として使用され得る。好適な細胞保護剤としては、アミフォスチン (ETHYOL (登録商標)、グルタミン、ジメスナ (TAVOCEPT (登録商標)、メスナ (MESNEX (登録商標)、デクスラゾキサ (ZINECARD (登録商標) またはTOTECT (登録商標)、キサリプロデン (XAPRILA (登録商標)、及びロイコボリン (カルシウムロイコボリン、シトロボラム因子、及びフォリン酸としても知られる) が挙げられる。

40

## 【0281】

さらに別の態様では、本発明の化合物は、既知の治療プロセスと組み合わせて、例えば、ホルモンの投与とともに、または放射線療法で使用され得る。ある特定の事例では、本発明の化合物は、特に、放射線療法に対して不良な感受性を示す腫瘍の治療のために、放射線増感剤として使用され得る。

## 【0282】

併用療法で使用される活性成分の用量及び投薬計画は、担当臨床医によって決定され得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物 (例えば、式IもしくはIIの化合物、またはセクションIの他の化合物) 及び追加の治療剤 (複数可) は、そのような薬剤が疾患または状態を治療するための単剤療法として使用される場合に一般的に採用される用量で投与される。他の実施形態では、本明細書に記載される化合物 (例えば、式

50

IもしくはIIの化合物、またはセクションIの他の化合物)及び追加の治療剤(複数可)は、そのような薬剤が疾患または状態を治療するための単剤療法として使用される場合に一般的に採用される用量よりも低い用量で投与される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物(例えば、式IもしくはIIの化合物、またはセクションIの他の化合物)及び追加の治療剤(複数可)は、経口投与に好適である同じ組成物中に存在する。

【0283】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物(例えば、式IもしくはIIの化合物、またはセクションIの他の化合物)及び追加の治療剤(複数可)は、相加的または相乗的に作用し得る。相乗的組み合わせは、併用療法の1つ以上の薬剤のより少ない投与量の使用及び/または1つ以上の薬剤のより少ない頻度の投与を可能にし得る。1つ以上の薬剤のより少ない投与量またはより少ない頻度の投与は、療法の有効性を低減することなく、療法の毒性を低下させ得る。

10

【0284】

本発明の別の態様は、治療有効量の本明細書に記載される化合物(例えば、式IもしくはIIの化合物、またはセクションIの他の化合物)と、医薬的に許容される担体、ビヒクル、または希釈剤と、任意選択的に、上記に列挙される少なくとも1つの追加の治療剤と、を含む、キットである。ある特定の実施形態では、キットは、本明細書に記載される疾患を治療するための指示書などの指示書をさらに含む。

【0285】

IV. 医薬組成物及び投薬上の留意事項

上記に示されるように、本発明は、1つ以上の医薬的に許容される担体(添加剤)及び/または希釈剤とともに製剤化された、治療有効量の上に記載される化合物のうち1つ以上を含む、医薬組成物を提供する。医薬組成物は、以下のために適合されたものを含む、固体または液体形態で投与するために特別に製剤化され得る:(1)経口投与、例えば、水薬(水性または非水性溶液または懸濁液)、錠剤、例えば、口腔内、舌下、及び全身吸収のために標的化されたもの、ポーラス、粉末、顆粒、舌に塗布するためのペースト、(2)例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外注射による、例えば、滅菌溶液もしくは懸濁液、または持続放出製剤としての非経口投与、(3)例えば、皮膚に塗布されるクリーム、軟膏、または制御放出パッチもしくはスプレーとしての局所塗布、(4)例えば、ペッサリー、クリーム、またはフォームとして、腔内または直腸内、(5)舌下、(6)眼内、(7)経皮、あるいは(8)鼻腔内。ある特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される化合物(例えば、式IまたはIIの化合物)と、医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物を提供する。

20

30

【0286】

本明細書で使用される場合の「治療有効量」という語句は、任意の医学的治療に適用可能である合理的な利点/リスク比において、動物の細胞の少なくとも亜集団である所望の治療効果を生じるために有効である、本発明の化合物を含む化合物、材料、または組成物の量を意味する。

【0287】

「医薬的に許容される」という語句は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するために好適であり、合理的な利点/リスク比と釣り合う、化合物、材料、組成物、及び/または剤形を指すために本明細書で採用される。

40

【0288】

湿潤剤、乳化剤、及び滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

【0289】

医薬的に許容される抗酸化剤の例としては、(1)アスコルビン酸、塩酸システイン、

50

重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤、  
 (2) パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、ブチル化  
 ヒドロキシトルエン (BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロール  
 などの油溶性抗酸化剤、及び(3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、  
 ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

【0290】

本発明の製剤は、経口、経鼻、局所(口腔内及び舌下を含む)、直腸、膈内、及び/ま  
 たは非経口投与に好適なものを含む。本製剤は、単位剤形で便宜的に提示され得、薬学  
 の分野で周知である任意の方法によって調製され得る。単一剤形を生産するために担体材料  
 と組み合わせることができる活性成分の量は、治療されている宿主、特定の投与の様式に  
 応じて変化するであろう。単一剤形を生産するために担体材料と組み合わせることができ  
 る活性成分の量は、一般的に、治療効果を生じる化合物の量であろう。概して、100パ  
 ーセントのうち、この量は、活性成分の約0.1パーセント~約99パーセント、好まし  
 くは、約5パーセント~約70パーセント、最も好ましくは、約10パーセント~約30  
 パーセントの範囲であろう。

10

【0291】

ある特定の実施形態では、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソ  
 ーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、及びポリマー担体、例えば、ポリエステル及びポ  
 リ無水物からなる群から選択される添加剤と、本発明の化合物と、を含む。ある特定の実  
 施形態では、上述の製剤化により、本発明の化合物が経口的に生体利用可能となる。

20

【0292】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、担体、及び任意選択  
 的に1つ以上の補助成分と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物  
 を液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、  
 必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

【0293】

経口投与に好適な本発明の製剤は、各々が活性成分として所定の量の本発明の化合物を  
 含有する、カプセル、カシェ剤、丸薬、錠剤、トローチ剤(風味付けされた基剤、通常は  
 ショ糖及びアカシアまたはトラガカントを使用する)、粉末、顆粒の形態で、または水性  
 もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液  
 体乳濁液として、またはエリキシル剤もしくはシロップとして、または香錠(ゼラチン及  
 びグリセリン、もしくはショ糖及びアカシアなどの不活性基剤を使用する)、及び/また  
 は洗口剤などとして存在し得る。本発明の化合物はまた、ポーラス、舐剤、またはペー  
 ストとして投与され得る。

30

【0294】

経口投与のための本発明の固体剤形(カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒、ト  
 ローチ剤など)では、活性成分は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの  
 1つ以上の医薬的に許容される担体、及び/または以下のうちのいずれかと混合される:  
 (1) デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、及び/またはケイ酸  
 などの賦形剤または増量剤、(2) カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチ  
 ン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、及び/またはアカシアなどの結合剤、(3) グリセ  
 ロールなどの保湿剤、(4) 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、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(5) パラフィ  
 ンなどの溶解遅延剤、(6) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ならびにポロキ  
 サマ及びラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤、(7) 例えば、セチルアルコール、  
 モノステアリン酸グリセロール、及び非イオン性界面活性剤などの湿潤剤、(8) カオリ  
 ン及びベントナイト粘土などの吸収剤、(9) 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、ステア  
 リン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、及びそれらの混合物などの滑沢剤、  
 (10) 着色剤、ならびに(11) クロスポビドンまたはエチルセルロースなどの制御放

40

50

出剤。カプセル、錠剤、及び丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を使用して、軟質及び硬質シェルゼラチンカプセル中の賦形剤として採用され得る。

【0295】

錠剤は、圧縮または成形によって、任意選択的に1つ以上の補助成分とともに作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末の化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製され得る。

10

【0296】

本発明の医薬組成物の錠剤、ならびに糖衣剤、カプセル、丸薬、及び顆粒などの他の固体剤形は、任意選択的に、腸溶性コーティング及び医薬製剤技術で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて割線が入られるか、または調製され得る。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するための様々な割合におけるヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム、及び/またはマイクロスフェアを使用して、その中の活性成分の徐放または制御放出を提供するように製剤化され得る。それらは、急速放出のために製剤化され、例えば、凍結乾燥され得る。それらはまた、例えば、細菌保持フィルタを通したる過によって、または使用直前に滅菌水もしくはある他の滅菌注射用媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意選択的に、不透明化剤を含有し得、かつ任意選択的に遅延様式で、活性成分（複数可）を消化管のある特定の部分内のみで、または優先的に当該部分内で放出する、組成物であり得る。使用することができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上述した添加剤のうちの1つ以上を伴う、マイクロカプセル化された形態であり得る。

20

【0297】

本発明の化合物の経口投与のための液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤と、可溶化剤と、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの乳化剤と、を含有し得る。

30

【0298】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、ならびに防腐剤などのアジュバントを含むこともできる。

40

【0299】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、ならびにそれらの混合物として、懸濁剤を含有し得る。

【0300】

直腸または腔内投与のための本発明の医薬組成物の製剤は、坐薬として提供され得、該坐薬は、本発明の1つ以上の化合物を、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス、またはサリチル酸塩を含む、1つ以上の好適な非刺激性添加剤または担体と混合することによって調製され得、かつ、室温では固体であるが、体温では液体であ

50

り、したがって、直腸または腹腔で溶けて、活性化合物を放出する。

【0301】

腔内投与に好適である本発明の製剤としては、適切であることが当該技術分野で既知であるような担体などを含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤も挙げられる。

【0302】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、溶液、パッチ、及び吸入剤が挙げられる。活性化合物は、医薬的に許容される担体と、必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、または噴霧剤と、滅菌条件下で混合され得る。

10

【0303】

軟膏、ペースト、クリーム、及びジェルは、本発明の活性化合物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、ならびに酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの添加剤を含有し得る。

【0304】

粉末及びスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの添加剤を含有することができる。スプレーは、追加的に、クロロフルオロ炭化水素、ならびにブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素などの通例の噴霧剤を含有し得る。

20

【0305】

経皮パッチは、身体への本発明の化合物の制御された送達を提供するという追加利点を有する。そのような剤形は、適切な媒体中に化合物を溶解または分散させることによって作製することができる。皮膚を横断する化合物の流れを増加させるために、吸収向上剤もまた使用することができる。そのような流れの速度は、速度制御膜を提供すること、またはポリマーマトリックスもしくはジェル中に化合物を分散させることのいずれかによって、制御することができる。

【0306】

眼科製剤、眼軟膏剤、粉末、溶液などもまた、本発明の範囲内にあるものとして企図される。

30

【0307】

非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、1つ以上の医薬的に許容される滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液、またはエマルション、あるいは糖類、アルコール、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、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、または懸濁剤もしくは増粘剤を含有し得る、使用直前に滅菌注射用溶液または分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて、本発明の1つ以上の化合物を含む。

【0308】

本発明の医薬組成物で採用され得る好適な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物性油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材の使用によって、分散の場合には要求される粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。

40

【0309】

これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントも含有し得る。対象化合物に対する微生物の作用の防止は、様々な抗菌及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含むことによって、確実にされ得る。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含むことも望ましくあり得る。加えて、注射用医薬形態の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン

50

などの吸収を遅延させる薬剤の包含によってもたらされ得る。

【0310】

場合によっては、薬物の効果を延長させるために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を減速することが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶質材料または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、ひいては、溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与薬物形態の遅延吸収は、油性ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁させることによって達成される。

【0311】

注射用デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比率、及び採用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによって調製される。

10

【0312】

本発明の化合物が医薬品としてヒト及び動物に投与される場合、それらは、それ自体で、または例えば、医薬的に許容される担体と組み合わせて、0.1 ~ 99% (より好ましくは、10 ~ 30%) の活性成分を含有する医薬組成物として投与され得る。

【0313】

本発明の調製物は、経口で、非経口で、局所的に、または直腸に投与され得る。それらは当然、各投与経路に好適な形態で投与される。例えば、それらは、錠剤またはカプセル形態で、注射、吸入、点眼剤、軟膏、坐薬などによって、注射、点滴、または吸入による投与によって、ローションまたは軟膏によって局所的に、坐薬によって直腸に投与される。経口投与が好ましい。

20

【0314】

「非経口投与」及び「非経口で投与される」という語句は、本明細書で使用される場合、通常は注射による、経腸投与及び局所投与以外の投与様式を意味し、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、及び胸骨内注射及び注入を含む。

30

【0315】

「全身投与」、「全身に投与される」、「末梢投与」、及び「末梢に投与される」という語句は、本明細書で使用される場合、患者の系に進入し、したがって、代謝及び他の同様のプロセスを受けるように、化合物、薬物、または他の材料の、中枢神経系に直接投与すること以外の投与、例えば、皮下投与を意味する。

【0316】

これらの化合物は、経口、例えば、スプレーによるような経鼻、直腸、腔内、非経口、大槽内、ならびに口腔内及び舌下を含む、粉末、軟膏、または滴剤によるような局所的を含む、任意の好適な投与経路によって、治療のためにヒト及び他の動物に投与され得る。

40

【0317】

選択された投与経路に関係なく、好適な水和形態で使用され得る本発明の化合物、及び/または本発明の医薬組成物は、当業者に既知である従来の方法によって医薬的に許容される剤形に製剤化される。

【0318】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性であることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式について所望の治療応答を達成するために有効である活性成分の量を取得するように変化され得る。

【0319】

選択された投与量レベルは、採用される本発明の特定の化合物、またはそのエステル、

50

塩、もしくはアミドの活性、投与経路、投与時期、採用されている特定の化合物の排泄もしくは代謝速度、吸収の速度及び程度、治療の持続時間、採用される特定の化合物と組み合わせ使用される他の薬物、化合物、及び/または材料、治療されている患者の年齢、性別、体重、状態、全般的健康状態、及び既往歴、ならびに医療分野で周知である同様の要因を含む、様々な要因に依存するであろう。

【0320】

当該技術分野において通常の技能を有する医師または獣医は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医は、医薬組成物で採用される本発明の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させ得る。

10

【0321】

一般に、本発明の化合物の好適な1日用量は、治療効果を生じるために有効な最低用量である化合物の量であろう。そのような有効用量は、一般に、上に記載される要因に依存するであろう。好ましくは、化合物は、約0.01mg/kg～約200mg/kg、より好ましくは、約0.1mg/kg～約100mg/kg、さらにより好ましくは、約0.5mg/kg～約50mg/kgで投与される。本明細書に記載される化合物が別の薬剤（例えば、増感剤として）と共投与される場合、有効量は、薬剤が単独で使用される場合より少なくあり得る。

【0322】

所望される場合、活性化合物の有効1日量は、1日を通して適切な間隔で別々に投与される2回、3回、4回、5回、6回以上の副用量として、任意選択的に単位剤形で投与され得る。好ましい投薬は、1日当たり1回の投与である。

20

【0323】

本発明は、本明細書に記載される疾患または状態の治療のための治療有効量で、本明細書に記載される重水素濃縮ピペリジニル-メチル-プリンアミンまたは関連化合物を含む、単位剤形（錠剤またはカプセル剤など）をさらに提供する。

【実施例】

【0324】

ここで一般的に記載されている本発明は、単に本発明のある特定の態様及び実施形態を例証する目的のために含まれ、本発明を限定することを意図していない、以下の実施例を参照することによって、より容易に理解されるであろう。

30

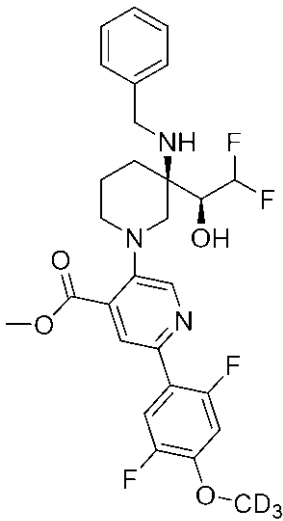
【0325】

実施例1 - 5 - ((R) - 3 - (ベンジルアミノ) - 3 - ((S) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (メトキシ - d<sub>3</sub>) フェニル) イソニコチン酸メチルの合成

40

50

## 【化18】

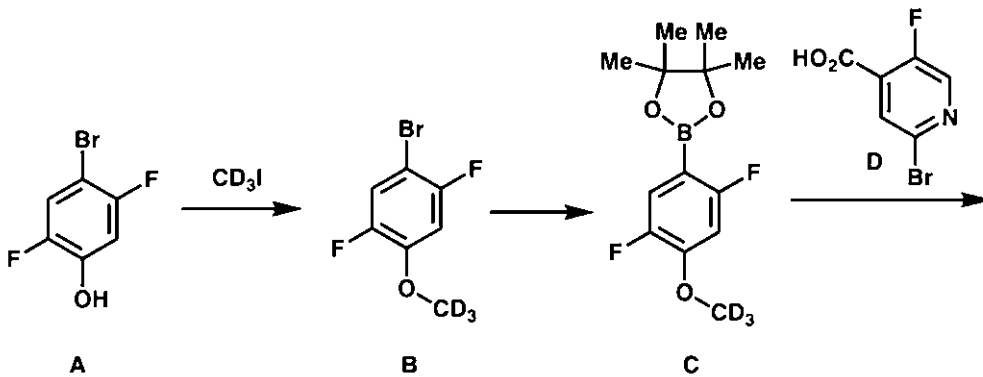


10

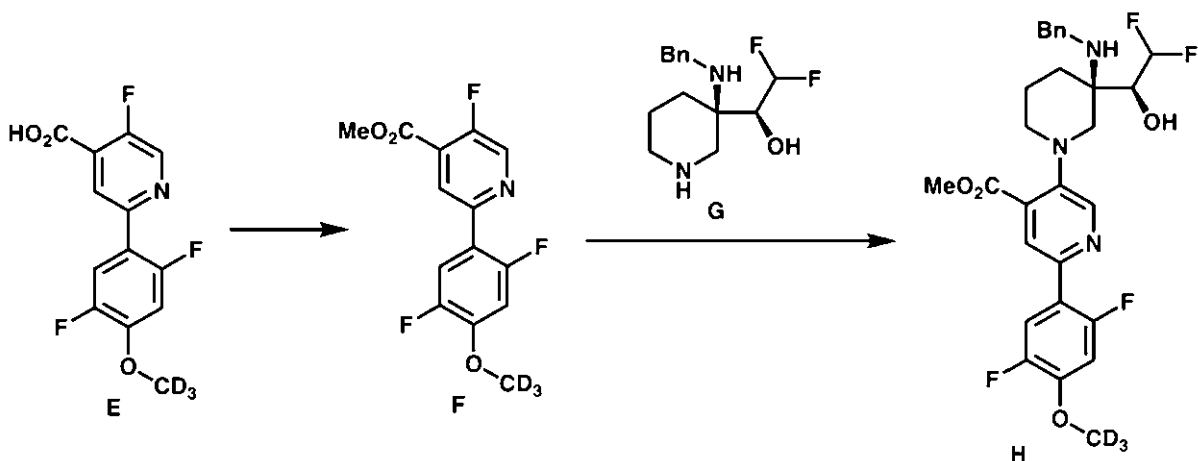
以下の手順を使用して、表題化合物を調製した。

## 【化19】

20



30



40

## 【0326】

第1部：化合物Bの調製

DMF (2.0 L) 中の化合物A (200 g、1.00当量) 及び  $K_2CO_3$  (330 g、2.50当量) の溶液に、 $CD_3I$  (208 g、1.50当量) を0 で添加した。混合物を20 で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を  $H_2O$  (1.00 L) の添加

50

によってクエンチし、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (500 mL × 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物 B (190 g、粗製物) を白色の固体として生じた。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.27 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H).

## 【0327】

## 第2部：化合物Cの調製

ジオキサン (1.05 L) 中の化合物 B (150 g、1.00 当量) 及び BPD (337 g、2.00 当量) の溶液に、AcOK (97.7 g、1.50 当量) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (48.5 g、0.10 当量) を N<sub>2</sub> 雰囲気下で添加した。結果として得られる混合物を 90 で 16 時間撹拌した。次いで、反応混合物を 20 f まで冷却し、H<sub>2</sub>O (500 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (500 mL × 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物 C (200 g、粗製物) を白色の固体として生じた。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.38 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 1.26 (s, 12H).

10

## 【0328】

## 第3部：化合物Eの調製

化合物 C (200 g、1.00 当量) 及び化合物 D (136.8 g、0.85 当量) を、ジオキサン (1.6 L) 及び水 (400 mL) 中で混合した。結果として得られる混合物に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202 g、2.00 当量) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (53.6 g、0.05 当量) を N<sub>2</sub> 雰囲気下で添加した。次いで、混合物を 80 で 16 時間撹拌した。次に、反応混合物を 20 まで冷却し、H<sub>2</sub>O (500 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (500 mL × 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物 E (390 g、粗製物) を白色の固体として生じた。<sup>1</sup>H NMR: (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) 8.45 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H).

20

30

## 【0329】

## 第4部：化合物Fの調製

DMF (2.34 L) 中の化合物 E (390 g、1.00 当量) の溶液に、Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (105.8 g、0.70 当量) を添加した。結果として得られる混合物を 25 で 16 時間撹拌した。次いで、反応混合物を H<sub>2</sub>O (1.00 L) に注ぎ、ろ過して、固体を除去した。ろ液を減圧下で濃縮して、化合物 F (128 g、粗製物) を白色の固体として生じた。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). LCMS: ESI MS + 1 = 301.0

40

## 【0330】

第5部：5 - ((R) - 3 - (ベンジルアミノ) - 3 - ((S) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (メトキシ - d<sub>3</sub>) フェニル) イソニコチン酸メチルという化学名を有する、化合物 H の調製

NMP (300 mL) 中の化合物 F (50.0 g、1.00 当量) の溶液に、DIEA (172 g、8.00 当量) 及び化合物 G (102 g、1.00 当量) を添加した。結果として得られる混合物を 100 で 12 時間撹拌した。次いで、反応混合物を 20 まで冷却し、H<sub>2</sub>O (500 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (100 mL × 2

50

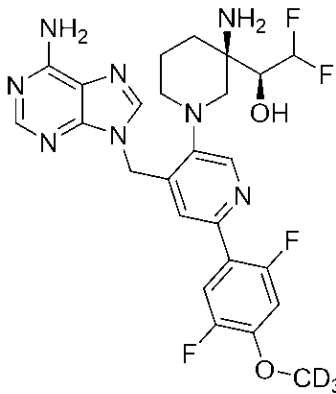
)で抽出した。組み合わせた有機層に、 $H_2O$  (300 mL)を添加し、35% HClを滴下して、20 でpH約1~2を調整し、懸濁液を提供した。懸濁液をろ過し、結果として得られるろ過ケーキを2-MeTHF (500 mL)によって溶解させた。溶液に、 $KHCO_3/H_2O$ の20%混合溶媒 (500 mL)を添加し、2-MeTHF (200 mL x 3)によって抽出した。2-MeTHF相をブライン (500 mL x 3)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物H (85.0 g)を黄色の油として生じた。 $^1H$  NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 5H), 6.65 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 5.92 (td, J = 55.2, 3.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 6H), 3.20 - 3.17 (m, 2H), 2.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.68 - 1.64 (m, 1H). LCMS: ESI MS + 1 = 550.3.

10

【0331】

実施例2 - 化合物I-1の合成

【化20】



20

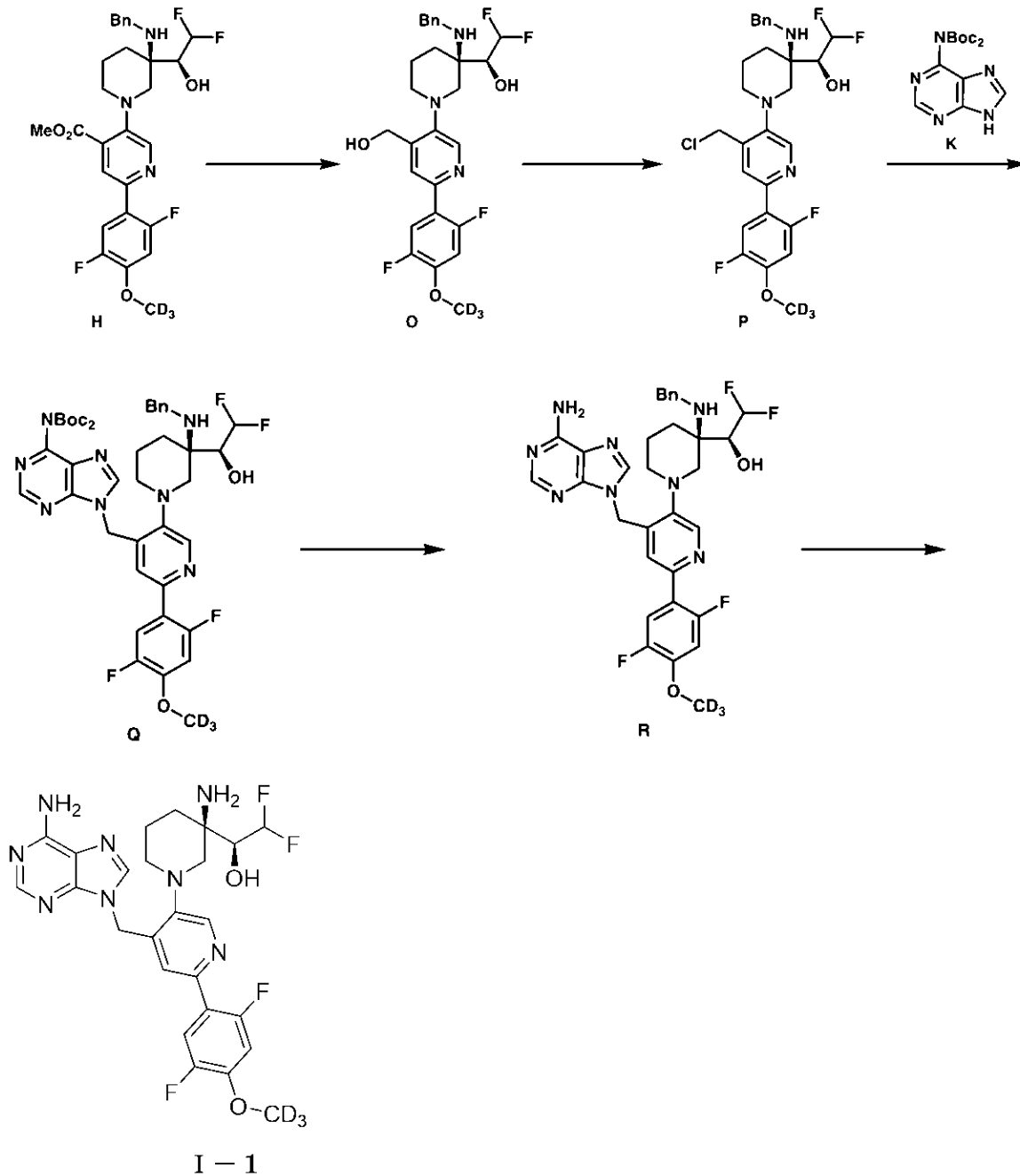
以下の手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

40

50

## 【化 2 1】



10

20

30

## 【0332】

## 第1部：化合物Oの調製

THF (297 mL) 及び MeOH (33.0 mL) 中の化合物 H (33.0 g、1.00 当量) の溶液に、LiBH<sub>4</sub> (2.00 M、59.9 mL、2.00 当量) を 20 で添加し、次いで、反応混合物を 40 で 3 時間攪拌した。次に、反応物を水 (100 mL) の添加によってクエンチし、結果として得られる混合物を EtOAc (50.0 mL × 3) で抽出した。混合物の有機相を単離し、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮して、化合物 O (29.0 g) を白色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.35 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 6.26 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.72 - 5.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.41

40

50

(t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 1H), 2.22 - 2.21 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 4H). LCMS: ESI MS + 1 = 523.2.

**【0333】**

## 第2部：化合物Pの調製

DCM (280 mL) 中の化合物O (28.0 g、1.00当量)の溶液に、SOCl<sub>2</sub> (10.96 g、1.60当量)を0 で少量ずつ添加し、次いで、反応混合物を0 で2時間撹拌した。H<sub>2</sub>O (20.0 mL)を反応混合物に添加し、結果として得られる混合物を25 で16時間撹拌した。次に、反応混合物を含水Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mL、10%)の添加によってゆっくりとクエンチした。結果として得られる混合物をDCM (100 mL × 2)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (200 mL × 2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮して、化合物P (29.0 g)を黄色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.38 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 5H), 6.67 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 5.95 (td, J = 55.2, 3.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.06 - 3.05 (m, 3H), 2.81 - 2.79 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 1H). LCMS: ESI MS + 1 = 541.2

10

20

**【0334】**

## 第3部：化合物Qの調製

DMA (174 mL) 中の化合物P (29.0 g、1.00当量)及び化合物K (18.0 g、1.30当量)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.8 g、2.00当量)を添加した。結果として得られる混合物を20 で12時間撹拌した。次いで、反応混合物を、0 ~ 5 のH<sub>2</sub>O (200 mL)の添加によってクエンチし、EtOAc (100 mL × 3)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (200 mL × 4)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、残渣を提供した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物Q (19.8 g)を黄色の固体として提供した。

30

**【0335】**

## 第4部：化合物Rの調製

TFA (59.4 mL) 及びDCM (118 mL) 中の化合物Q (19.8 g、1.00当量)の溶液を、40 で16時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、TFA及びDCMを除去した。結果として得られる残渣をMeOH (40.0 mL)で希釈し、次いで、含水Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50.0 mL)に注いだ。固体を混合物から沈殿させ、固体をろ過によって収集した。ろ過ケーキをMeOHで洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物R (16.0 g、粗製物)を白色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d, 400 MHz) 8.84 - 8.79 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.53 (m, , 2H), 7.36 - 7.25 (m, 5H), 7.13 (dd, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.81 - 5.74 (m, 1H), 5.57 - 5.53 (br d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 3H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 1H). LCMS: ESI MS + 1 = 640.4

40

**【0336】**

50

## 第5部：化合物 I - 1 の調製

THF (70.0 mL) 中の化合物 R (14.00 g、1.00 当量) の溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub> (1.40 g、10%) 及び TFA (7.48 g、3.00 当量) を N<sub>2</sub> 雰囲気下で添加した。結果として得られる懸濁液を脱気し、H<sub>2</sub> で 3 回パージした。結果として得られる混合物を H<sub>2</sub> (15 Psi) 下にて 20 分で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、残渣を提供した。残渣を分取 HPLC によって精製して、化合物 I - 1 (6.70 g) をオフホワイト色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.18 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.56 - 5.43 (m, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.10 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.08 (br s, 1H), 2.91 (br s, 1H), 2.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 4H), 1.47 (s, 1H). MS (ESI+), 550.0、計算値 550.2 (M+H+).

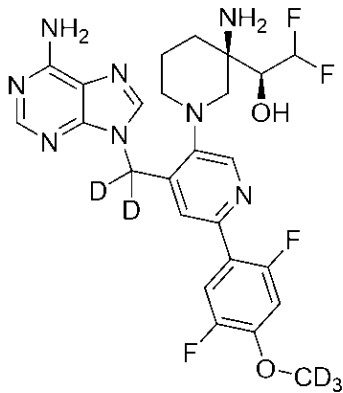
10

【0337】

実施例 3 - 化合物 I - 2 の合成

【化 2 2】

20



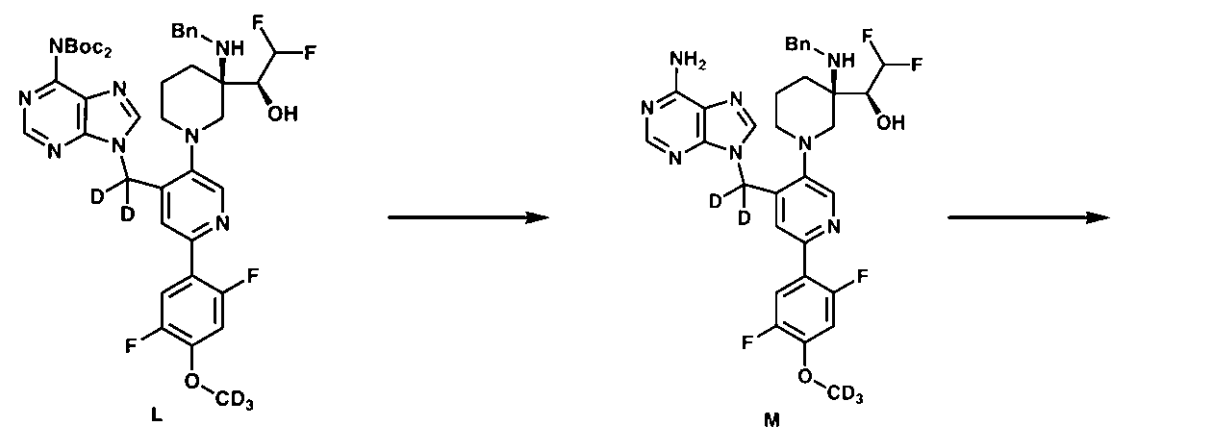
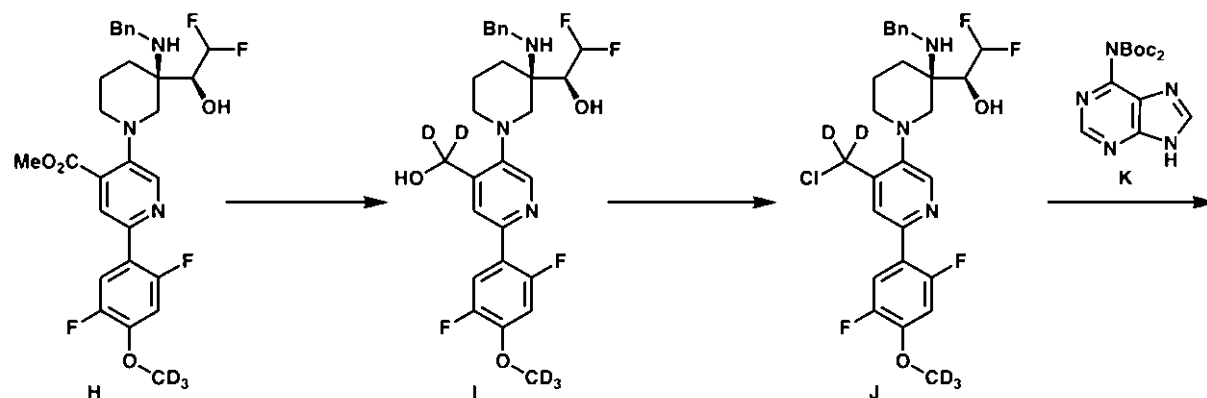
30

以下の手順を使用して、表題化合物を調製した。

40

50

## 【化 2 3】



## 【 0 3 3 8】

## 第 1 部：化合物 I の調製

THF (490 mL) 中の化合物 H (70.0 g、1.00 当量) の溶液に、LiAlD<sub>4</sub> (7.24 g、1.50 当量) を 20 ~ 30 で添加し、反応物を 40 で 3 時間攪拌した。次いで、反応物を D<sub>2</sub>O (200 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。有機相をブライン (500 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮して、化合物 I (63.0 g、粗製物) を黄色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.36 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 6H), 6.67 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 5.96 (td, J = 56.0, 4.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.6

40

50

4 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.83 - 2.81 (m, 1H), 1.97 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 3H). LCMS: ESI MS + 1 = 525.2)

**【0339】**

## 第2部：化合物Jの調製

DCM (540 mL) 中の化合物I (54.0 g、1.00当量)の溶液に、SOCl<sub>2</sub> (18.00 g、1.50当量)を0 で少量ずつ添加した。次いで、反応混合物を0 で2時間攪拌した。次に、水(60.0 mL)を反応混合物に添加し、結果として得られる混合物を25 で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を含水Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mL、10%)でゆっくりとクエンチし、DCM (100 mL x 3)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン(200 mL x 2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮して、化合物J (55.0 g、粗製物)を黄色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.38 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 5H), 6.68 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 5.97 (td, J = 55.2, 3.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 3H), 3.06 - 3.05 (m, 3H), 2.82 - 2.79 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 3H). LCMS: ESI MS + 1 = 543.1

10

**【0340】**

## 第3部：化合物Lの調製

DMA (300 mL) 中の化合物J (50.0 g、1.00当量)及び化合物K (40.0 g、1.30当量)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25.4 g、2.00当量)を添加した。結果として得られる混合物を20 で12時間攪拌した。次いで、反応混合物をD<sub>2</sub>O (500 mL)の添加によってクエンチし、次いで、EtOAc (100 mL x 3)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン(200 mL x 4)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過した。結果として得られる残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物L (60.0 g)を黄色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 6H), 6.55 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 4H), 1.36 (s, 18H).

20

30

**【0341】**

## 第4部：化合物Mの調製

化合物L (30.0 g、1.00当量)をDCM (180 mL)と混合し、次いで、TFA (90.0 mL)を添加した。結果として得られる混合物を40 で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、TFA及びDCMを除去した。結果として得られる残渣をMeOD (100 mL)で希釈し、次いで、含水Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mL)に注いだ。固体を沈殿させ、これをろ過によって収集した。ろ過ケーキをMeOHで洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物M (27.0 g、粗製物)を白色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d, 400 MHz) 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.11 (m, 8H), 6.96 (s, 1H), 6.28 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.84 (br s, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.85 - 2.83 (m, 1H), 2.44 - 2.43 (m, 1H), 1.75 - 1.73 (m, 4H). LCMS: ESI MS + 1 = 642.4)

40

50

## 【0342】

## 第5部：化合物I-2の調製

THF (135 mL) 中の化合物M (27.0 gの粗製物、1.00当量)の溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub> (6.00 g、10.0%) 及びTFA (14.4 g、3.00当量)をN<sub>2</sub>雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H<sub>2</sub>で3回パージした。混合物をH<sub>2</sub> (15 Psi) 下にて20 で16時間撹拌した。次いで、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、残渣を提供した。残渣をEtOH (40.0 mL) によって溶解させ、次いで、D<sub>2</sub>O (7.50 mL) 中の低級アルキルジカルボン酸の溶液を滴下した。混合物を50 で16時間撹拌した。次に、混合物をろ過し、ろ過ケーキを濃縮した。ろ過ケーキを、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50.0 mL) を使用して中和し、次いで、ろ過して、化合物I-2を白色の固体として提供した。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d, 400 MHz) 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.21 (td, J = 55.6, 3.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.04 - 3.02 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.58 - 1.56 (m, 1H). MS (TOF ES+), 552.2495. 552.2507 計算値 (M+H+).

10

## 【0343】

## 参照による組み込み

本明細書で参照される特許文献及び科学論文の各々の開示全体は、あらゆる目的のために参照により組み込まれる。

20

## 【0344】

## 均等物

本発明は、その趣旨または本質的特性から逸脱することなく、他の具体的形態で具現化され得る。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載される本発明を限定するのではなく、全ての点で例証的とみなされるものである。したがって、本発明の範囲は、前述の説明ではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味及び均等性の範囲内に入る全ての変更は、その中に包含されることを意図している。

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                    | International application No.<br>PCT/US2023/010204                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>C07D 473/34 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                         |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                         |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |                                                                                                                                         |
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |                                                                                                                                         |
| Databases: REGISTRY, CAPLUS, DOCDB, DWPI . IPC/CPC symbols (C07B59/00, C07B2200/05). Keywords (deuterium or deuterated and the like terms). STNext, DOCDB, DWPI and IP Australia's internal databases: Applicant/Inventor name search. Structure search based on compounds of Formula I and II.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    |                                                                                                                                         |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                    |                                                                                                                                         |
| 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                                  |                                                                                                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex                                                                             |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                    |                                                                                                                                         |
| Date of the actual completion of the international search<br>3 March 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>03 March 2023                                                                     |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaustralia.gov.au                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    | Authorised officer<br>Jason Tyrell<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. +61 2 6283 2723 |

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                    |                                                                                                                                                                                                                | International application No. |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                | <b>PCT/US2023/010204</b>      |
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                             | Relevant to claim No.         |
| X                                                     | WO 2021028854 A1 (NOVARTIS AG) 18 February 2021<br>Abstract, Page 1 lines 36-37, Page 15 line 36 - Page 16 line 2, Page 17 lines 4-19, Page 20 lines 1-7, Page 23 lines 30-34, Page 141 - Examples 160 and 161 | 1-6 and 11-38                 |
| A                                                     | WO 2012069202 A1 (ALMIRALL, S.A.) 31 May 2012                                                                                                                                                                  |                               |
|                                                       |                                                                                                                                                                                                                |                               |

10

20

30

40

50

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                           |                  | International application No. |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                  | PCT/US2023/010204             |                  |
| 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 2021028854 A1                                                                                                                                                                                                                                                      | 18 February 2021 | WO 2021028854 A1              | 18 Feb 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2020328919 A1              | 17 Feb 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | BR 112022002520 A2            | 10 May 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 3144542 A1                 | 18 Feb 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 114585622 A                | 03 Jun 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CO 2022002804 A2              | 08 Apr 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EC SP22019360 A               | 29 Apr 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 4013755 A1                 | 22 Jun 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | IL 289754 A                   | 01 Mar 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2022544946 A               | 24 Oct 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | KR 20220047330 A              | 15 Apr 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 11420970 B1                | 23 Aug 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2023002388 A1              | 05 Jan 2023      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | WO 2021026803 A1              | 18 Feb 2021      |
| WO 2012069202 A1                                                                                                                                                                                                                                                      | 31 May 2012      | WO 2012069202 A1              | 31 May 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AR 087328 A1                  | 19 Mar 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2011334146 A1              | 04 Apr 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | BR 112013012965 A2            | 23 Aug 2016      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2815029 A1                 | 31 May 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CL 2013001464 A1              | 06 Sep 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 103228654 A                | 31 Jul 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CO 6781467 A2                 | 31 Oct 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CR 20130210 A                 | 09 Aug 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EA 201300620 A1               | 30 Dec 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 2463289 A1                 | 13 Jun 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 2643321 A1                 | 02 Oct 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | GT 201300137 A                | 03 Apr 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2014501724 A               | 23 Jan 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 5809704 B2                 | 11 Nov 2015      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | KR 20140004637 A              | 13 Jan 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | MX 2013005257 A               | 06 Feb 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | NZ 608718 A                   | 24 Apr 2015      |
| PE 20140390 A1                                                                                                                                                                                                                                                        | 29 Mar 2014      |                               |                  |
| SG 190042 A1                                                                                                                                                                                                                                                          | 28 Jun 2013      |                               |                  |
| TW 201236683 A                                                                                                                                                                                                                                                        | 16 Sep 2012      |                               |                  |

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

| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                                                                    |                  | International application No. |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                  | PCT/US2023/010204             |                  |
| 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 2013309200 A1              | 21 Nov 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 9133200 B2                 | 15 Sep 2015      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | UY 33752 A                    | 31 May 2012      |
| <b>End of Annex</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |                               |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                               |                  |
| 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

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

アメリカ合衆国02142マサチューセッツ州ケンブリッジ、メイン・ストリート1、ケイ36・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ルイス, チャド アーサー

アメリカ合衆国02142マサチューセッツ州ケンブリッジ、メイン・ストリート1、ケイ36・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZB26  
ZB27 ZC41