

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7443375号

(P7443375)

(45)発行日 令和6年3月5日(2024.3.5)

(24)登録日 令和6年2月26日(2024.2.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 2 1

C 0 7 D 471/22 (2006.01)

C 0 7 D 471/22

C 0 7 D 487/06 (2006.01)

C 0 7 D 487/06

C S P

C 0 7 D 487/18 (2006.01)

C 0 7 D 487/18

C 0 7 D 498/18 (2006.01)

C 0 7 D 498/18

請求項の数 26 (全967頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-538160(P2021-538160)

(86)(22)出願日 令和1年9月6日(2019.9.6)

(65)公表番号 特表2021-536510(P2021-536510
A)

(43)公表日 令和3年12月27日(2021.12.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/050065

(87)国際公開番号 WO2020/051532

(87)国際公開日 令和2年3月12日(2020.3.12)

審査請求日 令和4年9月5日(2022.9.5)

(31)優先権主張番号 62/727,857

(32)優先日 平成30年9月6日(2018.9.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 521096371

アキリオン ファーマシューティカルズ,
インコーポレーテッドアメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
210, ボストン, シーポート ブー
ルバード 121

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

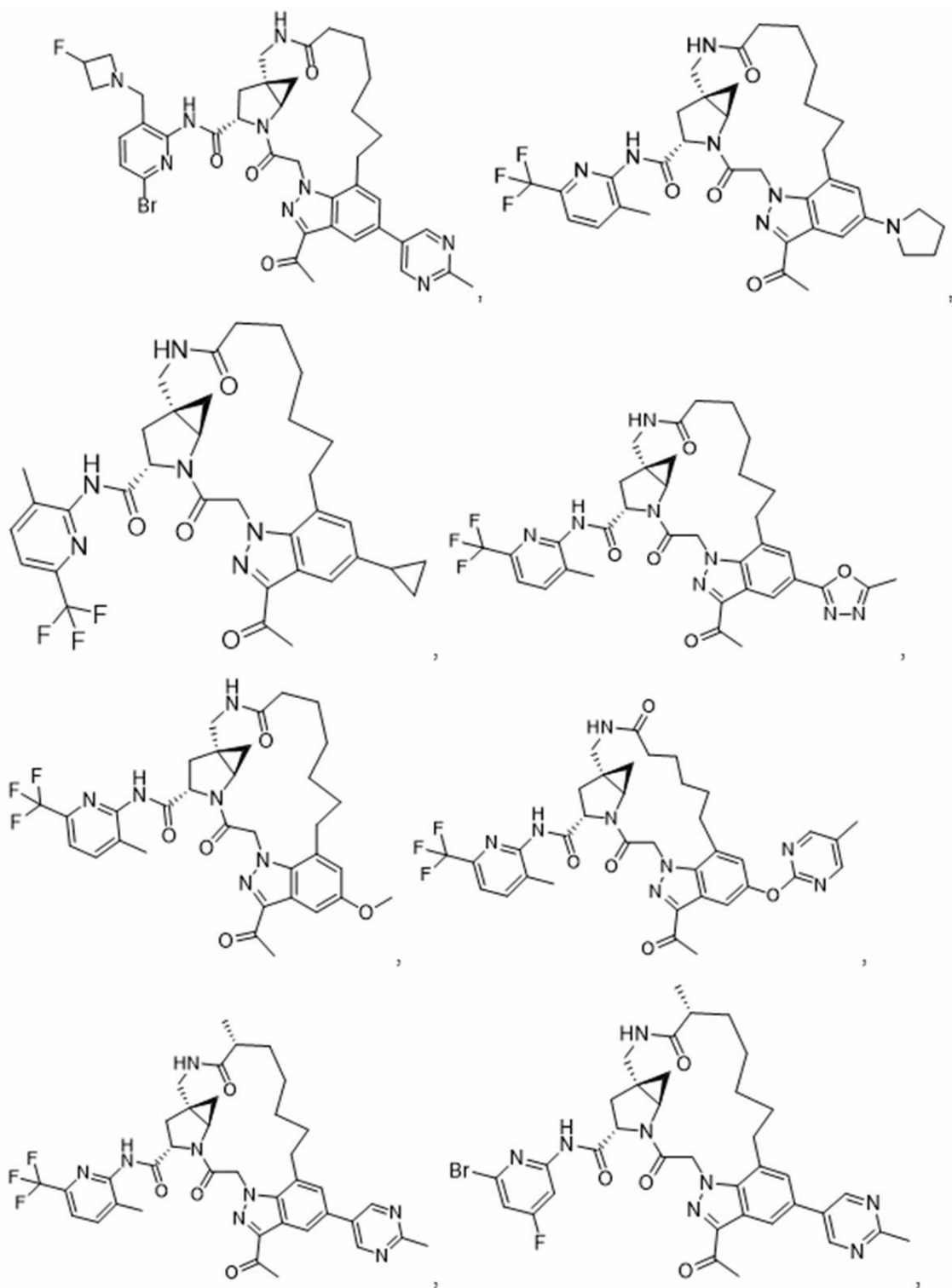
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医学的障害の治療のための大環状化合物

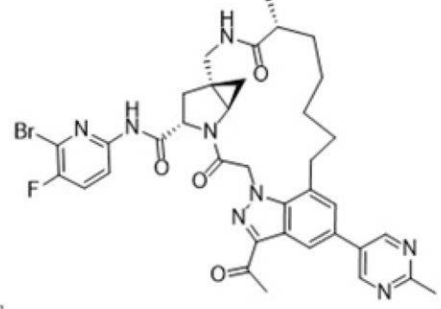
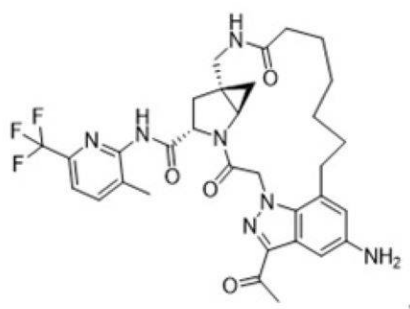
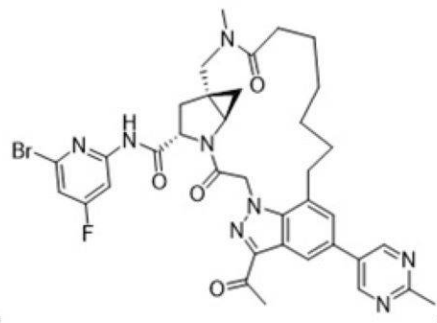
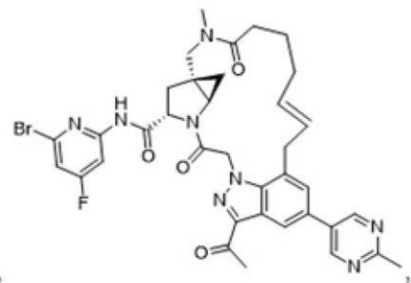
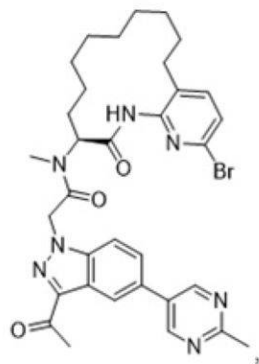
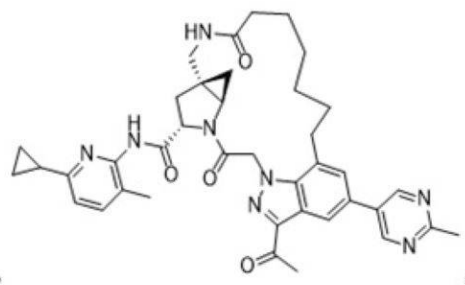
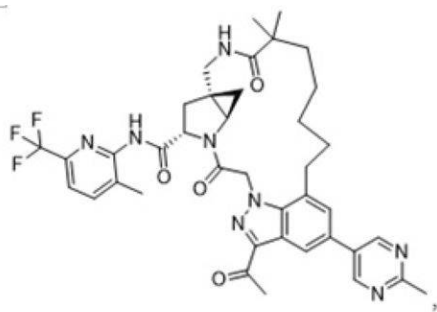
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

【化 1 - 1】



【化 1 - 2】



10

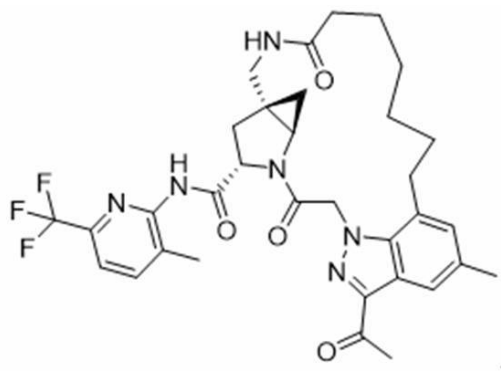
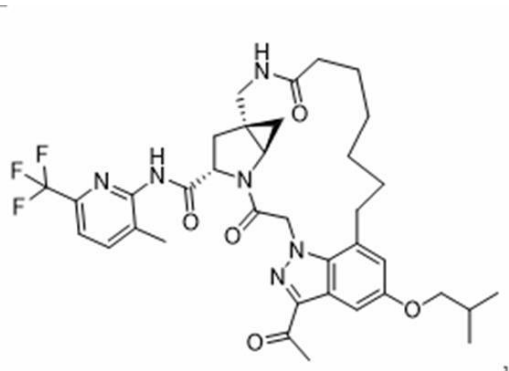
20

30

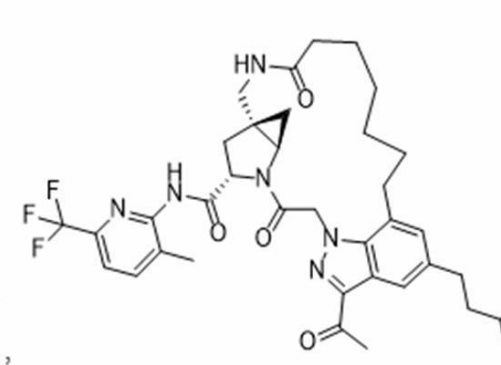
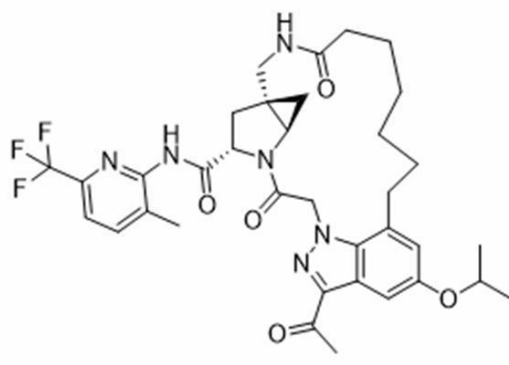
40

50

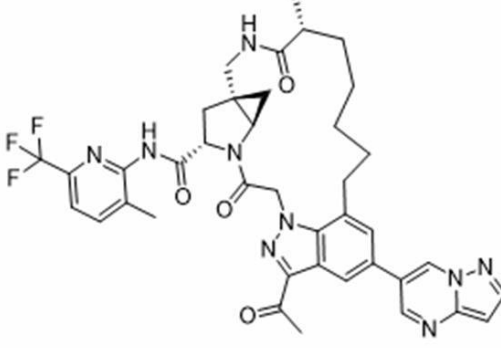
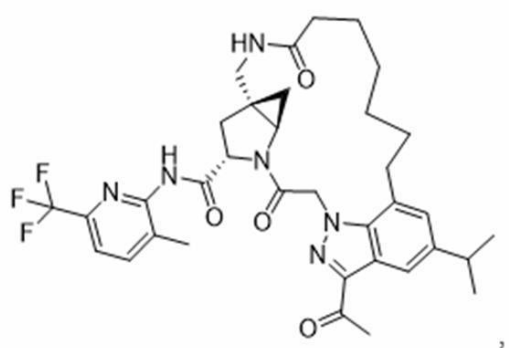
【化 1 - 3】



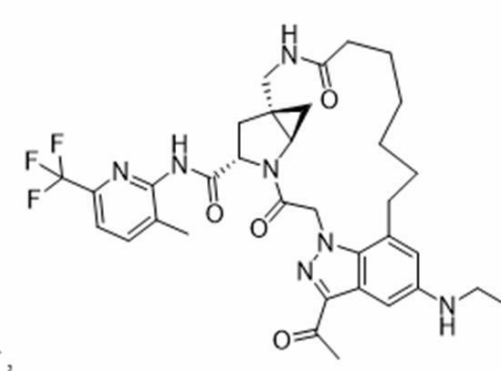
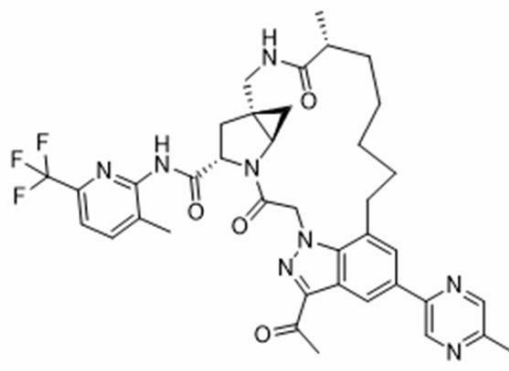
10



20



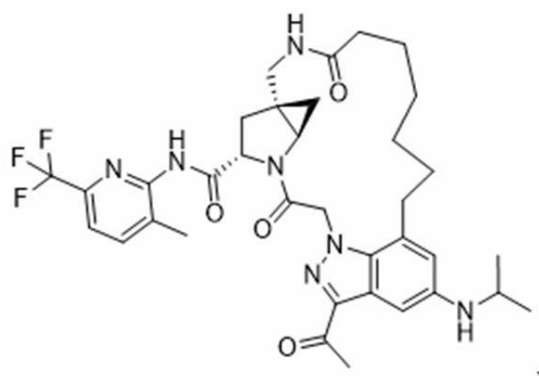
30



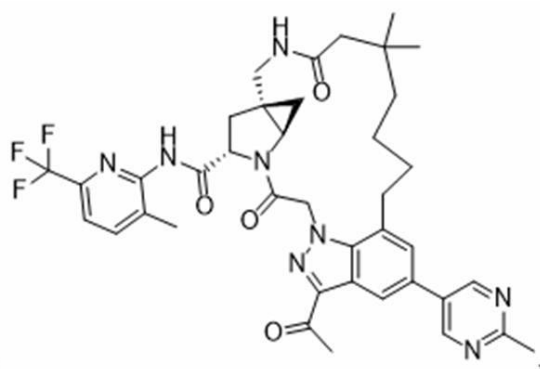
40

50

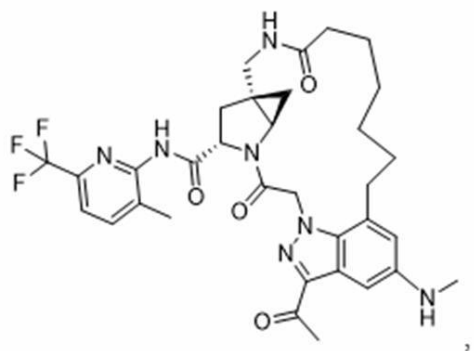
【化 1 - 4】



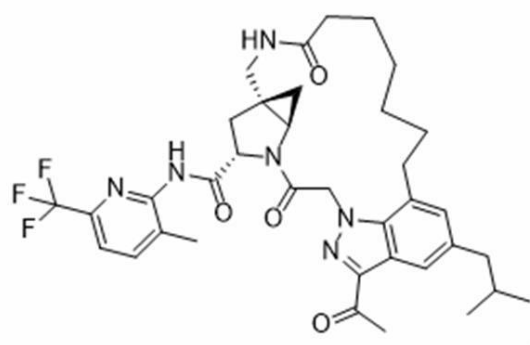
,



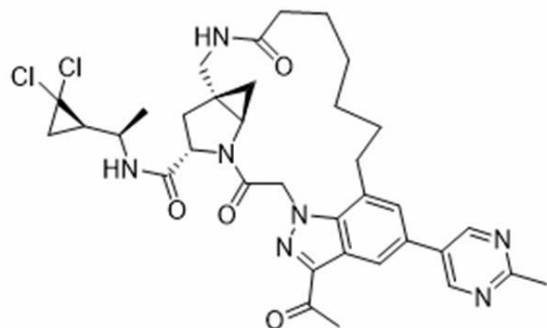
10



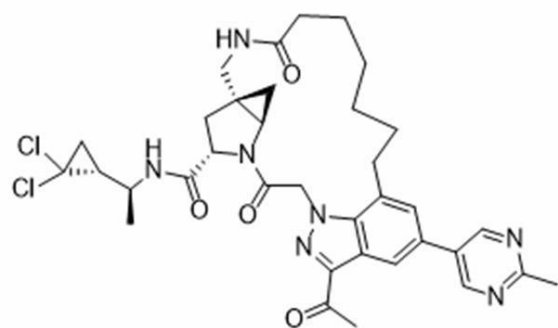
,



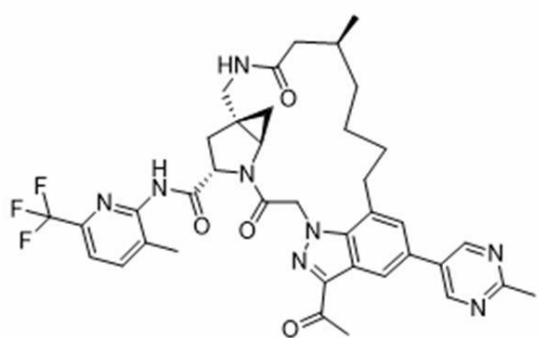
20



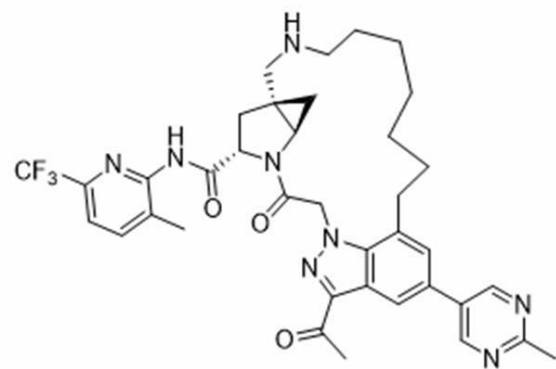
,



30



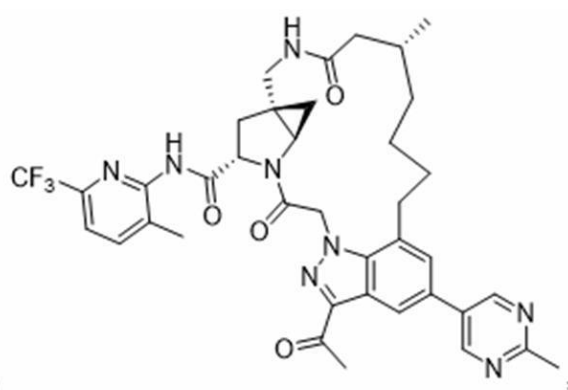
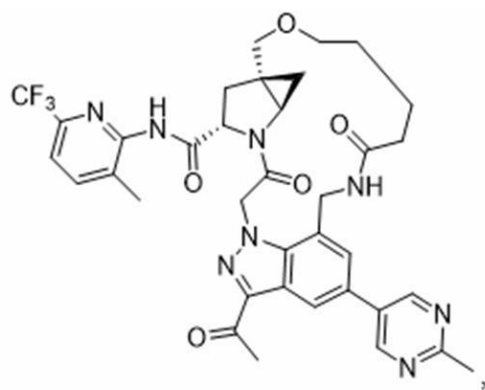
,



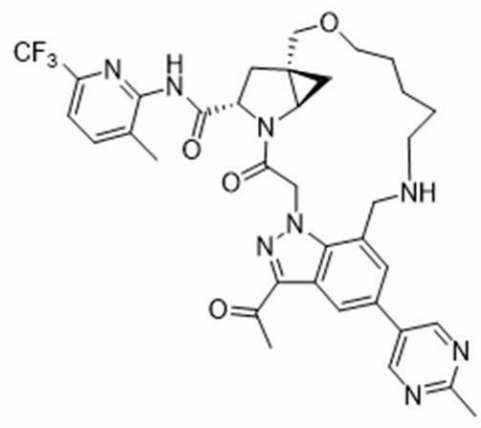
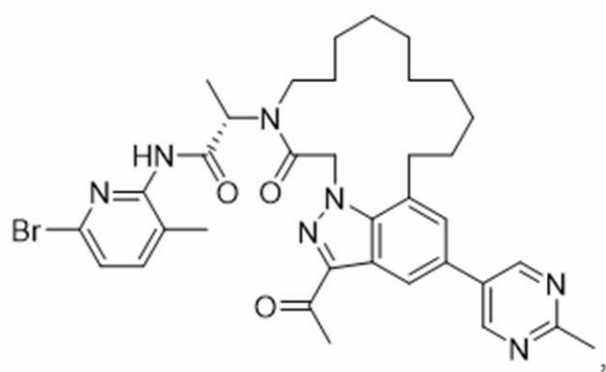
40

50

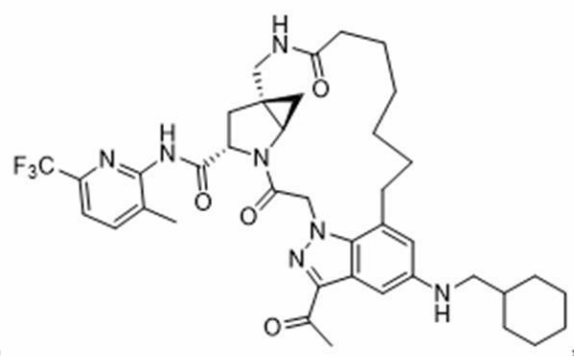
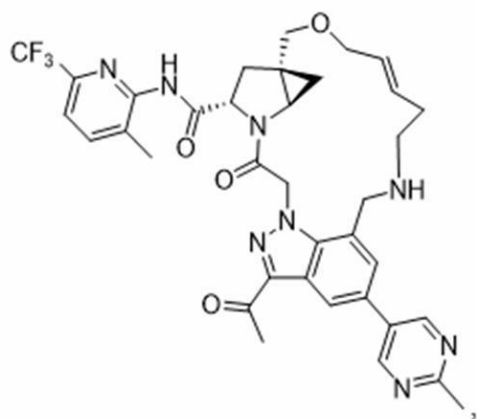
【化 1 - 5】



10



20

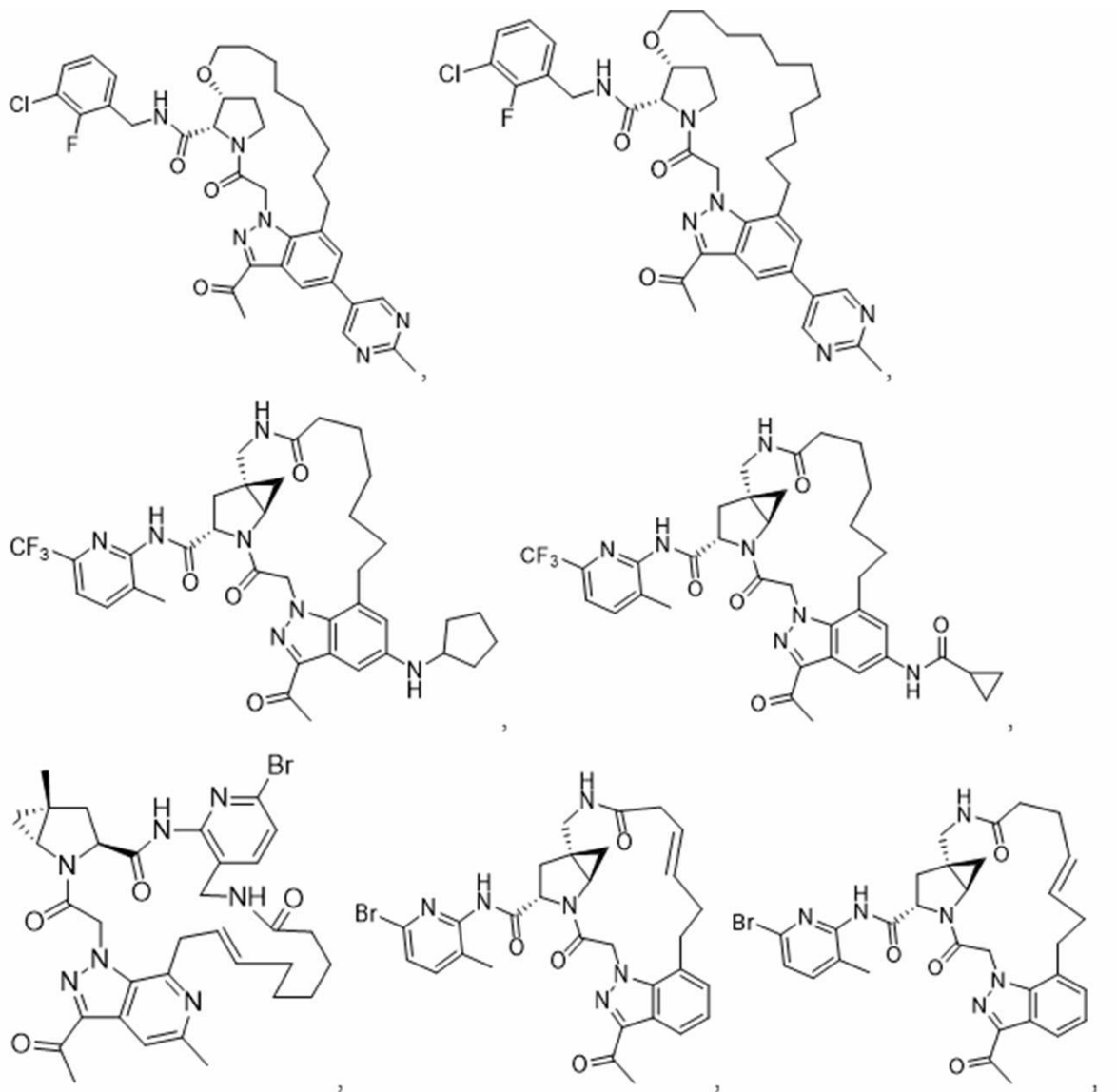


30

40

50

【化 1 - 6】



10

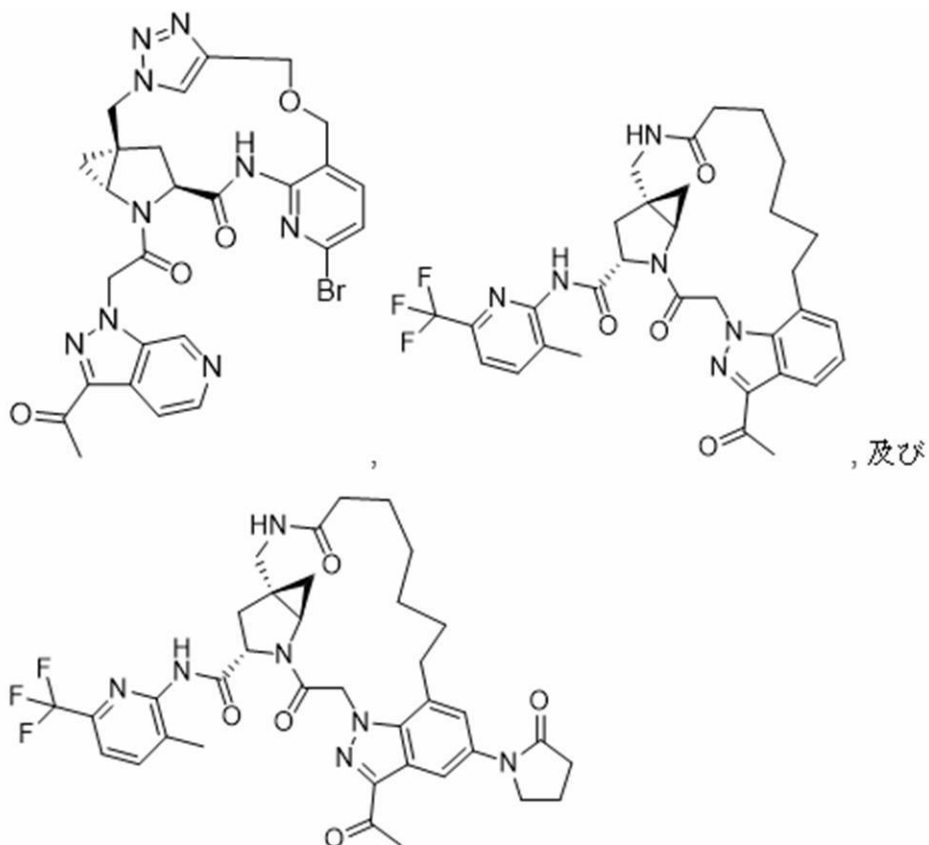
20

30

40

50

【化 1 - 7】



から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3】

補体 D 因子媒介性障害の治療を必要とする対象において、前記補体 D 因子媒介性障害を治療するための、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、または請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記対象がヒトである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記障害が C 3 系球体症である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記障害が眼科障害である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記障害が加齢黄斑変性症（AMD）である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記障害が C 3 腎炎である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記障害がデンスデポジット病である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 2 に記載の医薬組成物を、製造において使用することを特徴とする、補体 D 因子媒介性障害を治療する治療的用途のための医薬の製造方法。

【請求項 1 2】

前記対象がヒトである、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記障害が C 3 系球体症である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記障害が眼科障害である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記障害が加齢黄斑変性症（A M D）である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（P N H）である、請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記障害が C 3 腎炎である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記障害がデンスデポジット病である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 9】

補体 D 因子媒介性障害を治療するための医薬を調製するための、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 2 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 0】

前記対象が、ヒトである、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記障害が C 3 系球体症である、請求項 2 0 に記載の使用。

20

【請求項 2 2】

前記障害が眼科障害である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記障害が加齢黄斑変性症（A M D）である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（P N H）である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記障害が C 3 腎炎である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記障害がデンスデポジット病である、請求項 2 0 に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 1 8 年 9 月 6 日に提出された米国出願第 6 2 / 7 2 7 , 8 5 7 号の優先権の利益を主張し、これらの各々は、あらゆる目的のために参照により本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

本発明は、補体 D 因子媒介性障害を含む、補体媒介性障害などの医学的障害を治療するための大印環を提供する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

この補体系は、自然免疫系の一部であり、これは、宿主の生涯にわたる変化には適応しないが、適応免疫系によって動員され、使用される。例えば、補体系は、抗体及び食細胞が病原体を除去する能力を支援または補完する。この洗練された調節経路により、宿主細胞を破壊から保護する一方で、病原性生物への迅速な反応が可能になる。3 0 種以上のタンパク質及びタンパク質断片が補体系を構成する。これらのタンパク質は、オプソニン作用（抗原の食作用の増強）、走化性（マクロファージ及び好中球の誘引）、細胞溶解（外来細胞の膜の破裂）、及び凝集（病原体のクラスター化及び相互結合）を介して作用する。

50

【0004】

補体系は、3つの経路：古典経路、副経路、及びレクチン経路を有する。補体D因子は、補体カスケードの副経路の活性化において早期でかつ中心的な役割を果たす。補体副経路の活性化は、C3タンパク質内のチオエステル結合の自発的加水分解によって開始され、C3(H₂O)を生成し、これがB因子と結合してC3(H₂O)B複合体を形成する。補体D因子は、C3(H₂O)B複体内のB因子を切断して、Ba及びBbを形成するように作用する。BbフラグメントはC3(H₂O)と結合したままで、副経路C3コンバーターゼC3(H₂O)Bbを形成する。さらに、C3コンバーターゼのいずれかによって生成されるC3bもB因子と結合してC3bBを形成し、これをD因子が切断して後期副経路C3コンバーターゼC3bBbを生成する。副経路C3コンバーターゼのこの後者の形態は、定義された3つ全ての補体経路内で重要な下流増幅を提供し得、最終的に、C5からC5a及びC5bへの切断を含む補体カスケード経路内へのさらなる因子の動員及びアセンブリにつながり得る。C5bは、C6、C7、C8、及びC9因子の膜侵襲複合体へのアセンブリにおいて作用し、これが細胞を溶解することによって病原性細胞を破壊し得る。

10

【0005】

補体の機能不全または過剰な活性化は、特定の自己免疫疾患、炎症性疾患、及び神経変性疾患、ならびに虚血再灌流障害及びがんに関連している。例えば、補体カスケードの副経路の活性化は、多くの炎症性疾患にも関与している、両方とも強力なアナフィラトキシンであるC3a及びC5aの生成に寄与している。したがって、補体副経路を含む補体経路の応答を低下させることが望ましい場合もある。補体経路によって媒介される障害のいくつかの例として、加齢黄斑変性症(AMD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、多発性硬化症、及び関節リウマチが挙げられる。

20

【0006】

「Compounds useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways and method for their preparation」と題するBioCryst Pharmaceuticals Inc.の米国特許第6,653,340号には、D因子の阻害剤である縮合二環式環化合物が記載されている。BioCryst Pharmaceuticalsに譲渡された米国特許出願2019-0142802には、異常な補体障害の治療用のベンゾピラゾール化合物が記載されている。補体障害の治療及び予防に関してBioCrystに譲渡された追加の特許には、米国登録特許第10,125,102号及び米国特許出願公開第2018-0362458号が含まれる。BioCrystのD因子阻害剤BCX1470の開発は、化合物の特異性が欠如しており、半減期が短かったことから、中止された。

30

【0007】

「Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration」と題するNovartisのPCT特許公開WO2012/093101には、特定のD因子阻害剤が記載されている。さらなるD因子阻害剤が、Novartis PCT特許公開WO2012093101、WO2013/164802、WO2013/192345、WO2014/002051、WO2014/002052、WO2014/002053、WO2014/002054、WO2014/002057、WO2014/002058、WO2014/002059、WO2014/005150、WO2014/009833、WO2014/143638、WO2015/009616、WO2015/009977、WO2015/066241、及びWO2016088082に記載されている。

40

【0008】

「Therapeutic Inhibitory Compounds」と題するLifesci PharmaceuticalsのPCT特許公開WO2017/0983

50

28には、中心コアの複素環にバリエーションがある様々なD因子阻害剤が記載されている。同じく「Therapeutic Inhibitory Compounds」と題するPCT特許公開WO2018/015818には、環状中心コアを有さないD因子阻害剤が記載されている。

【0009】

「Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function」と題するBristol-Myers SquibbのPCT特許公開WO2004/045518には、加齢関連疾患、例えば、サルコペニアなどのアンドロゲン受容体関連病態の治療のための開鎖プロリル尿素及びチオ尿素関連化合物が記載されている。

10

【0010】

さらなる補体D因子阻害剤は、米国特許第9,598,446号；同第9,643,986号；同第9,663,543号；同第9,695,205号；同第9,732,103号；同第9,732,104号；同第9,758,537号；同第9,796,741号；同第9,828,396号；同第10,000,516号；同第10,005,802号；同第10,011,612号；同第10,081,645号；同第10,087,203号；同第10,092,584号；同第10,100,072号；同第10,138,225号；同第10,189,869号；同第10,106,563号；同第10,301,336号；及び同第10,287,301号；国際公開第WO2019/028284号；第WO2018/160889号；第WO2018/160891号；第WO2018/160892号；第WO2017/035348号；第WO2017/035349号；第WO2017/035351号；第WO2017/035352号；第WO2017/035353号；第WO2017/035355号；第WO2017/035357号；第WO2017/035360号；第WO2017/035361号；第WO2017/035362号；第WO2017/035415号；第WO2017/035401号；第WO2017/035405号；第WO2017/035413号；第WO2017/035409号；第WO2017/035411号；第WO2017/035417号；第WO2017/035408号；WO2015/130784号；第WO2015/130795号；第WO2015/130806号；第WO2015/130830号；第WO2015/130838号；第WO2015/130842号；第WO2015/130845号；及び第WO2015/130854号；ならびに米国特許公開第2016-0361329号；第同2016-0362432号；第同2016-0362433号；第同016-0362399号；第同2017-0056428号；第同2017-0057950号；第同2017-0057993号；第同2017-0189410号；第同2017-0226142号；第同2017-0260219号；第同2017-0298084号；第同2017-0298085号；第同2018-0022766号；第同2018-0022767号；第同2018-0072762号；第同2018-0030075号；第同2018-0169109号；第同2018-0177761号；第同2018-0179185号；第同2018-0179186号；第同2018-0179236号；第同2018-0186782号；第同2018-0201580号；第同2019-0031692号；第同2019-0048033号；第同2019-0144473号；及び第同2019-0211033号に記載されており、これらは全てAchillion Pharmaceuticals, Incが所有している。

20

30

40

【0011】

有害な免疫反応または炎症反応によって引き起こされる多種多様な医学的障害を考えると、医学的治療のための新規化合物が必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

50

【文献】米国特許第6,653,340号明細書
【文献】米国特許第10,125,102号明細書
【文献】米国特許出願公開第2018/0362458号明細書
【文献】国際公開第2012/093101号
【文献】国際公開第2013/164802号
【文献】国際公開第2013/192345号
【文献】国際公開第2014/002051号
【文献】国際公開第2014/002052号
【文献】国際公開第2014/002053号
【文献】国際公開第2014/002054号

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、もしくは式IX、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて、薬学的に許容される組成物中に含む。一実施形態では、本明細書に記載の化合物またはその塩もしくは組成物を、炎症性病態もしくは免疫病態である医学的障害、補体カスケードによって媒介される障害（機能不全カスケードを含む）、補体副経路を含む通常の補体活性に関与もしくは応答する細胞の能力に悪影響を与える細胞の障害もしくは異常、あるいは外科手術もしくは他の医療手技または医薬品もしくは生物医薬品の投与、輸血、または他の同種組織もしくは体液の投与などの医療処置に対する望ましくない補体媒介性応答を治療するために使用する。

20

【0014】

これらの化合物は、それを必要とする宿主、一般的にはヒトの病状を治療するために使用され得る。この活性化合物は、補体D因子カスケードの阻害剤として作用し得る。一実施形態では、以下により詳細に記載するように、必要に応じて薬学的に許容される組成物中で、有効量の式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、もしくは式IXの化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくはその単離された異性体を投与することを含む、そのような障害の治療方法を提供する。

30

【0015】

特定の実施形態では、BSEP（胆汁塩輸出ポンプタンパク質）に最小限の影響しか及ぼさない（例えば、IC₅₀が、約20、30、40、50、60、75もしくは100 μMまたはそれ以上である）か、またはD因子阻害に対するBSEPの治療指数（例えば、BSEPのIC₅₀阻害／補体D阻害剤のIC₅₀阻害）が、少なくとも約50、100、200、300、400、500、750もしくは1000またはそれ以上である化合物を提供する。BSEP阻害は、胆汁うっ滞性薬物誘発性肝障害と相関している。

【0016】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、例えば、B環に対するプロリン-カルボニル結合に対してシス置換基を有するプロリンを含むことにより、*in vivo*でC環とB環との間のアミド結合の加水分解の減少を示す。特定の実施形態では、シス置換基は、Q3位もしくはQ2位にあるか、またはQ3とQ2を橋渡す基である。

40

【0017】

アミドに対してオルト位にあるB環置換基（例えば、2-（L1）-3-メチル-6-置換-ピリジンまたは2-（L1）-3-シクロプロピル-6-置換-ピリジン）は、反応性代謝産物の形成の可能性を低減し得る。

【0018】

一実施形態では、この障害は、補体副カスケード経路に関連している。さらに別の実施形態では、この障害は、補体古典経路に関連している。さらなる実施形態では、この障害は、補体レクチン経路に関連している。あるいは、活性化合物またはその塩もしくはプロ

50

ドラッグは、本明細書に記載の障害を治療するために、補体カスケードとは異なる作用機序を介して作用し得る。

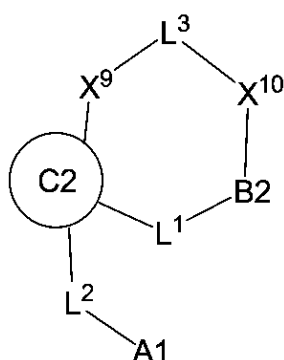
【0019】

別の実施形態では、補体系によって媒介される障害を有する宿主、一般的にはヒトの治療のための方法を提供し、この方法は、予防的抗生物質またはワクチンを投与して、本明細書に記載の化合物のうちの1つを用いた治療中に細菌に感染する可能性を低減することを含む。特定の実施形態では、宿主、一般的にはヒトに、本明細書に記載の化合物のうちの1つによる治療の前、治療中、または治療後に予防ワクチンを投与する。特定の実施形態では、宿主、一般的にはヒトに、本明細書に記載の化合物のうちの1つによる治療の前、治療中、または治療後に予防的抗生物質を投与する。いくつかの実施形態では、感染症は、特に小児における、髄膜炎菌 (meningococcal) 感染症 (例えば、敗血症及び／または髄膜炎)、アスペルギルス (Aspergillus) 感染症、または *Streptococcus pneumoniae* もしくは *Haemophilus* インフルエンザ b 型 (Hib) などの被嚢性の生物体による感染症である。他の実施形態では、補体系の阻害に起因するか、またはそれと同時に発症する感染症に罹患した後に、ワクチンまたは抗生物質を患者に投与する。

【0020】

本開示は、式 I の化合物：

【化1】



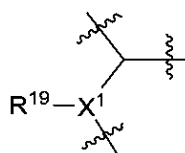
式 I

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて、薬学的に許容される担体中で提供し；

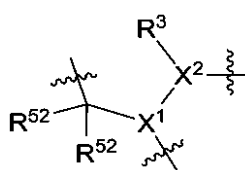
式中：

C 2 は

【化2】



【化3】



10

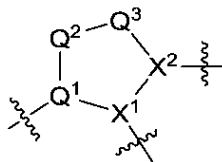
20

30

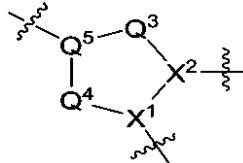
40

50

【化 4】

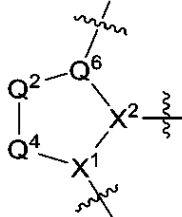


【化 5】



または

【化 6】



であり；

Q^1 は、 $C(R^1)$ であり、式中 Q^1 は、 X^9 に直接結合されており；

Q^2 は、 $C(R^2 R^2)$ であり；

Q^3 は、 $C(R^3 R^3)$ であり；

Q^4 は、 $C(R^1 R^1)$ であり；

Q^5 は、 $C(R^2)$ であり、式中、 Q^5 は、 X^9 に直接結合されており；

Q^6 は、 $C(R^3)$ であり、式中、 Q^6 は、 X^9 に直接結合されており；

X^1 は、 X^1 が直接 L^2 に結合している、窒素であり；

X^2 は、 X^2 が直接 L^1 に結合している CH であり；

ここで、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 X^1 、及び X^2 は、安定な化合物が得られるように選択され；

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、及び $R^{3'}$ は、独立して、出現ごとに、必要に応じて、かつ安定した化合物をもたらす場合にのみ、水素、 $-C_0-C_4$ アルキル $NR^9 R^{16}$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2 R^{15}$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、及び C_1-C_6 アルキルから選択されるか；

または R^1 及び R^2 は、一緒になって 3～6 員の炭素環を形成するか；

または R^2 及び R^3 は、一緒になって 3～6 員の炭素環を形成するか；

または R^1 及び R^2 は、一緒になって二重結合を形成するか；

または R^1 及び R^2 は、一緒になって二重結合を形成するか；

R^{19} は、独立して、出現ごとに、必要に応じて、かつ安定した化合物をもたらす場合にのみ、水素、 $-C_1-C_4$ アルキル $NR^9 R^{16}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル OR^{16} 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2 R^{15}$ 、及び C_1-C_6 アルキルから選択され；

A1 が；

10

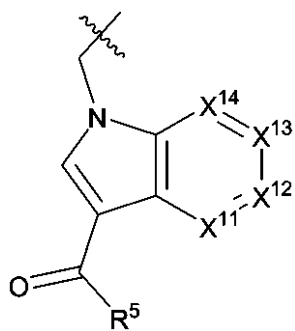
20

30

40

50

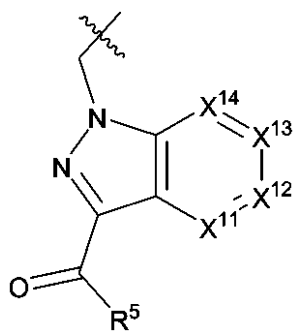
【化 7】



10

及び

【化 8】



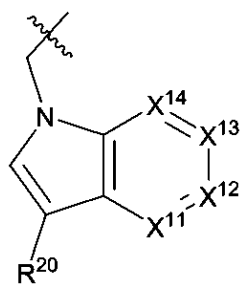
20

から選択され；

【 0 0 2 1】

別の実施形態では、A 1 は、以下：

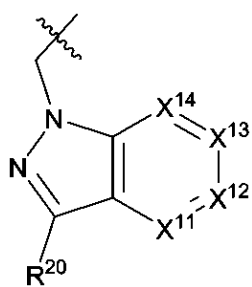
【化 9】



30

及び

【化 1 0】



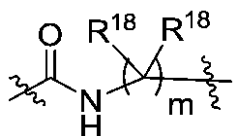
40

から選択され；

L 1 は、

50

【化 1 1】



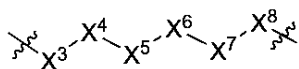
であり；

m は、0、1、2、または3であり；

L^2 は $-C(O)-$ であり；

L^3 は、

【化 1 2】



であり；

X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 は、それぞれ独立して結合、 $-C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2C(R^{52})_2C(R^{52})_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $N=S(O)_2(R^{52})-$ 、 $-S(O)_2(R^{52})=N-$ 、 $-S(O)_2-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロアリール $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及び $-NR^{16}-$ から選択され、これらの各部分は、それぞれが独立して開示されていると見なされる、安定した化合物をもたらす任意の順序で使用され；

X^9 及び X^{10} は独立して、アルキレン、 $-C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2O-$ 、 $-C(R^{52})_2NR^9-$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)-$ 、 $-C(R^{52})_2NR^9C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アルケニレン、アルキニレン、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2N(H)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2N(H)C(O)-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $CH_2N(CH_3)C(O)-$ 、 R^{32} の二価状態、及び $-NR^{16}-$ から選択され；

X^{11} は、Nまたは CR^{11} であり；

X^{12} は、Nまたは CR^{12} であり；

X^{13} は、Nまたは CR^{13} であり；

X^{14} は、Nまたは CR^{14} であり；

ここで、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、及び X^{14} のうち2つ以下はNであり；

R^5 は、 C_1-C_3 アルキル、 $-C_1-C_3$ アルキル $-OR^{16}$ 、及び $-NR^9R^{10}$ から選択され；

代替の実施形態では、 R^5 は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 $-C_1-C_3$ アルキル $-OR^{16}$ 、及び $-NR^9R^{10}$ から選択され；

各 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素、アリール、ヘテロアリール、及び C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、独立して、出現ごとに水素、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^{15}$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ $-O(P(O)(OR^{16}))_2$ 、 $-(P(O)(OR^{16}))_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、アミノ、 $-COOR^{15}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ 、及び R^{32} から選択され、各々の R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、及びハロアルコキシ以外、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$

、 $-\text{CONH}_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、フェニル、及びN、O、及びSから独立して選択された1、2または3つのヘテロ原子を含む4～7員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており；

各 R^{15} は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25a}$ 及び $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ から選択され；

各 R^{16} は、独立して、水素、アリール、ヘテロアリール、 C_1-C_3 アルキル、及び $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ から選択され；

各 R^{18} は、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^{20} は、複素環、ヘテロアリール、イミン、オキセタン、及びオキシムから選択され、ここで各 R^{20} は、必要に応じて、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 $-\text{OR}^9$ 、及び $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ から独立して選択される1、2、または3の置換基で置換されており；

R^{21} 及び R^{22} は独立して、水素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ アルキル-アリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ アルキル-ヘテロアリール、及び $-\text{C}_0-\text{C}_4$ アルキル-(N、O、及びSから独立して選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する4～7員の複素環)から選択されるか；

あるいは、 R^{21} 及び R^{22} は一緒になって、炭素環または複素環式環を形成し得；

R^{24} 及び R^{25a} は、それらが結合される窒素と一緒に4～7員の単環式ヘテロシクロアルキル基、または縮合したスピロ、または環架橋を有する6～10員の二環式複素環式基を形成し；

R^{32} は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、飽和複素環、部分不飽和複素環、 C_2-C_6 アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{P}(\text{O})\text{R}^{23b}\text{R}^{23b}$ 、及び $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{75}\text{R}^{75}$ から独立して選択され、ここで各 R^{32} は必要に応じて、ハロゲン、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、アリール、N、O、及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5員または6員の複素環、5員または6員のヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 C_2-C_6 アルカノイル、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{21})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^9\text{P}(\text{O})(\text{NHR}^{21})(\text{NHR}^{22})$ 、 $-\text{NR}^9\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{NHR}^{22})$ 、 $-\text{NR}^9\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COR}^{22}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NR}^9\text{R}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}\text{R}^{25a}$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25a}$ 、及び $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$ から選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されており；

R^{23b} は独立して、出現ごとにヒドロキシル、 OR^{16} 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、N連結アミノ酸及びN連結アミノ酸エステルから選択され；

R^{75} は独立して、出現ごとにヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ アルキル-アリール、 $-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_4$ アルキル-アリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ アルキル-(N、O、及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～7員の複素環)、または $-\text{NR}^9\text{R}^{16}$ から選択され；

B2は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロアリール、複素環、アリール、または単環式もしくは二環式の炭素環であり；ここでB2は、2つの独立した位置で、 L^1 及び X^{10} の両方に直接結合され；かつここで、B2の各々

10

20

30

40

50

は必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、 $-SO_2R^{15}$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから独立して選択される、1、2、3または4個の置換基で置換されており；

各 R^{52} は独立して、ハロゲン、水素、 C_1-C_6 アルキル、アミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_2-C_6 アルケニル（アリール）、 C_2-C_6 アルケニル（シクロアルキル）、 C_2-C_6 アルケニル（複素環）、 C_2-C_6 アルケニル（ヘテロアリール）、アルキニル、 C_2-C_6 アルキニル（アリール）、 C_2-C_6 アルキニル（シクロアルキル）、 C_2-C_6 アルキニル（複素環）、 C_2-C_6 アルキニル（ヘテロアリール）、アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-COOH$ 、 C_2-C_6 アルケニルオキシ、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{10} 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、及び $N(R^9)C(O)R^{10}$ から選択されるか；

または、2つの R^{52} 基は一緒になって、N、O、またはSから独立して選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含む3～6員の炭素環または3～6員の複素環スピロ環を形成し得るか；

または、同じ炭素上の2つの R^{52} 基は、それらが結合している炭素と一緒に、オキソまたはアルケン基を形成し得る（例えば、

【化13】



または

【化14】



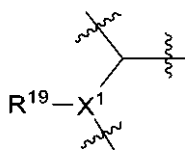
）；

そして、これらの基のいずれかは、その用語が以下の用語のセクションで定義されているようにさらに必要に応じて置換され得る場合、もし標的の効果を達成することが望ましいならば、安定な化合物をもたらす、そして基は冗長ではない（すなわち、当技術分野で公知であるように、アルキルで置換されたアルキルは冗長であるが、例えば、アルコキシで置換されたアルコキシは冗長ではない）。

【0022】

別の実施形態では、C2は

【化15】



、

10

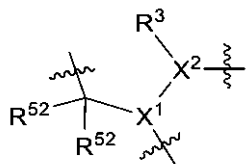
20

30

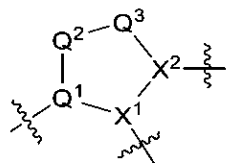
40

50

【化 1 6】

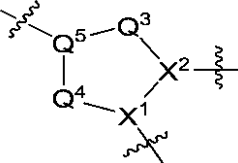


【化 1 7】



10

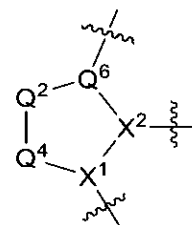
【化 1 8】



20

または

【化 1 9】



30

であり；

式中、

Q^1 は、N または $C(R^1)$ であり、式中 Q^1 は、 X^9 に直接結合されており；

Q^2 は、O、S、 NR^9 、または $C(R^2R^2)$ であり；

Q^3 は、O、S、 NR^9 、または $C(R^3R^3)$ であり；

Q^4 は、 $N(R^9)$ または $C(R^1R^1)$ であり；

Q^5 は、N または $C(R^2)$ であり、式中、 Q^5 は、 X^9 に直接結合されており；

Q^6 は、N または $C(R^3)$ であり、式中、 Q^6 は、 X^9 に直接結合されており；

40

X^1 は、CH または窒素であり、式中、 X^1 は、 L^2 に直接結合されており；

X^2 は CH または N であり、式中、 X^2 は直接 L^1 に結合されており；

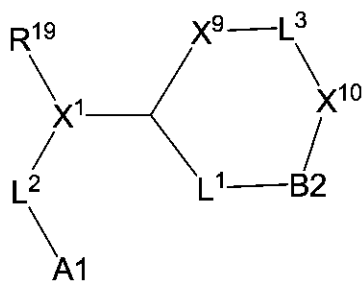
ここで、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 X^1 、及び X^2 は、安定な化合物が得られるように選択される。

【0023】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

50

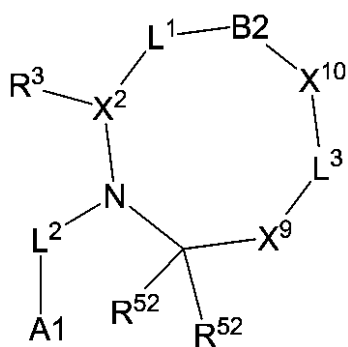
【化 2 0】



10

及び

【化 2 1】



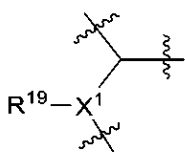
20

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体（必要に応じて、薬学的に許容される担体中）。

【0024】

本明細書に記載の任意の式の一実施形態では、C2は

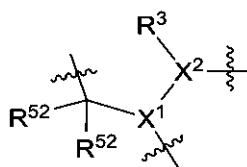
【化 2 2】



30

または

【化 2 3】



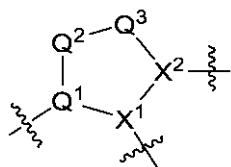
40

である。

【0025】

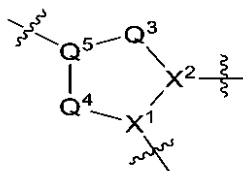
本明細書に記載の任意の式の一実施形態では、C2は

【化 2 4】



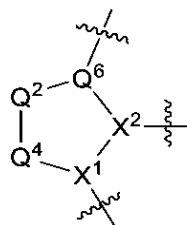
50

、
【化 2 5】



または

【化 2 6】

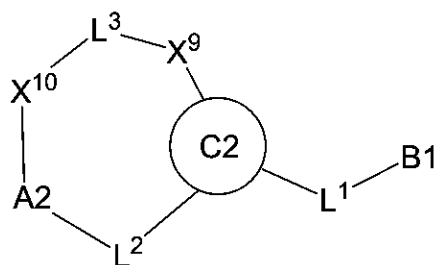


である。

【 0 0 2 6】

本開示はまた、式 (I I) の化合物：

【化 2 7】



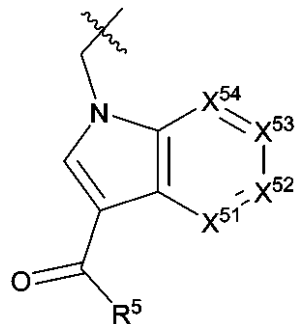
式 I I

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて、薬学的に許容される担体中で提供し；

式中：

A 2 は：

【化 2 8】



及び

10

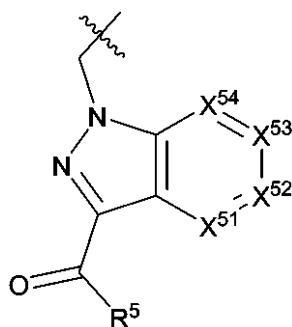
20

30

40

50

【化 29】

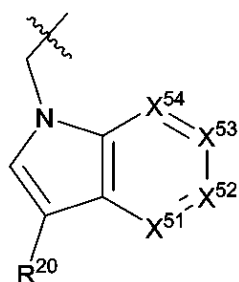


10

から選択され；式中、 X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} は、N、 CR^{13} 、及び X^{10} に直接結合した炭素から選択され、ここで、 X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} うちの1つだけが X^{10} に直接結合された炭素であり；

別の実施形態では、A2は：

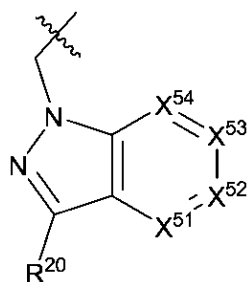
【化 30】



20

及び

【化 31】



30

から選択され；式中、 X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} は、N、 CR^{13} 、及び X^{10} に直接結合された炭素から選択され、ここで X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} のうち1つ及び1つだけが、 X^{10} に直接結合された炭素であり；

B1は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロアリール、複素環、アリール、または単環式もしくは二環式の炭素環であり；B1の各々は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、 $-SO_2R^{15}$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから独立して選択される1、2、3または4置換基で置換されており；かつ

40

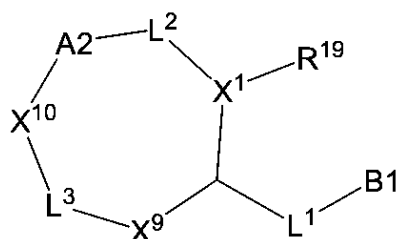
ここで、他の各変数は、本明細書で定義されているとおりである。

【0027】

一実施形態では、式IIの化合物は以下：

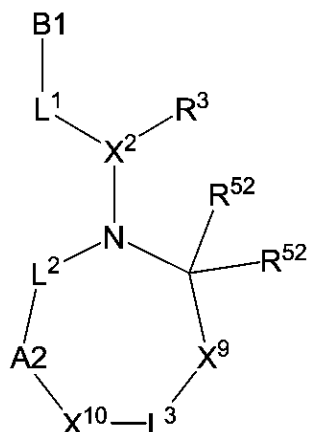
50

【化 3 2】



及び

【化 3 3】



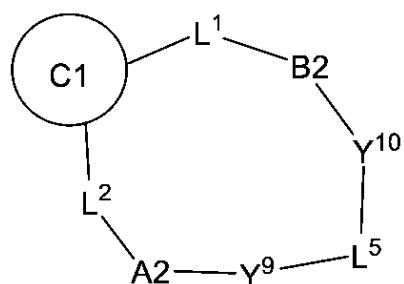
;

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシドもしくは単離された異性体（必要に応じて、薬学的に許容される担体中）から選択される。

【0028】

本開示は、式（III）の化合物：

【化 3 4】



式 III

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて、薬学的に許容される担体中で提供し；

式中：

A2は、A2が直接Y9にX10の代わりに結合されること以外は、式Iで定義され；

B2は、B2が直接Y10にX10の代わりに結合されること以外は、式Iで定義され；

L5は、L3及びL4から選択され；

Y9は、X9及びZ9から選択され；

Y10は、X10及びZ10から選択され；

C1は

10

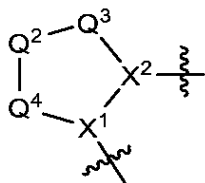
20

30

40

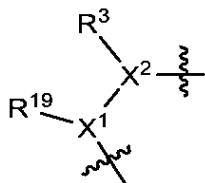
50

【化 3 5】



または

【化 3 6】



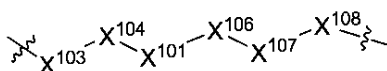
10

であり；

 Z^9 は $-CO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)-$ であり； Z^{10} は $-CO-$ または $-S(O)-$ であり； L^4 は、

【化 3 7】

20



であり；

X^{101} は、 $-CR^{52}aR^{52}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、アルケニレン、アルキニレン、複素環、ヘテロアルキレン、ヘテロアルキニレン、ヘテロアルケニレン、アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーールアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、及び

$-NR^{16}-$ から選択され、この部分は、それぞれが独立して開示されていると見なされる安定した化合物をもたす任意の順序で用いられ；

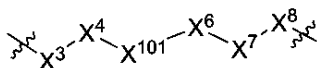
30

X^{103} 、 X^{104} 、 X^{106} 、 X^{107} 、及び X^{108} は各々独立して、 $-C(R^{52})_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、アルケニレン、アルキニレン、複素環、ヘテロアルキレン、ヘテロアルキニレン、ヘテロアルケニレン、アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーールアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、及び $-NR^{16}-$ から選択され、この部分は、それぞれが独立して開示されていると見なされる安定した化合物をもたす任意の順序で用いられるか；あるいは

別の実施形態では、 L^4 は、

【化 3 8】

40



であり；

$R^{52}a$ は独立してハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-O(P(O)(OR^{16}))_2$ 、 $-(P(O)(OR^{16}))_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル (C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-C_0-C_4$ アルコキシ (C_3-C_7 シクロアルキル)、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、アミノ、 $-COOH$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル (C_3-C_7 シクロア

50

ルキル)、 C_2-C_6 アルケニルオキシ、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{10} 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、及び $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ から選択されるか；

または、 R^{52a} 及び R^{52} は一緒になって、N、O、もしくはSから独立して選択された1つもしくは2つのヘテロ原子を含む3～6員の炭素環もしくは3～6員の複素環スピロ環を形成し得るか；

または、 R^{52a} 及び R^{52} は一緒になって、オキソまたはアルケニル基を形成し；

ここで、残りの全ての変数は、本明細書で定義されているとおりであり；

式ⅠⅠⅠの化合物については、以下の少なくとも1つが当てはまる。

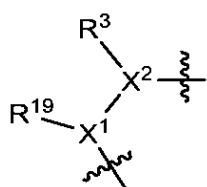
L^5 は、 L^4 であり；

Y^9 は、 Z^9 であり；

Y^{10} は、 Z^{10} であるか；または

$C1$ は

【化39】

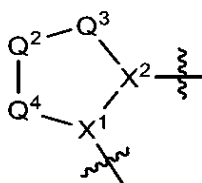


である。

【0029】

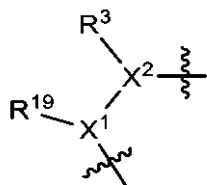
別の実施形態では、 $C1$ は

【化40】



または

【化41】



であり；

式中、

Q^2 は、O、S、 NR^9 、または $C(R^2R^2)$ であり；

Q^3 は、O、S、 NR^9 、または $C(R^3R^3)$ であり；

Q^4 は、 $N(R^9)$ または $C(R^1R^1)$ であり；

X^1 は、CHまたは窒素であり、式中 X^1 は、 L^2 に直接結合されており；

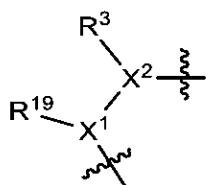
X^2 は、CHまたはNであり、式中、 X^2 は直接 L^1 に結合されており；

式中、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 X^1 、及び X^2 は、安定な化合物が得られるように選択される。

。

【0030】

本明細書に記載の任意の式の一実施形態では、C 1 は、
【化 4 2】

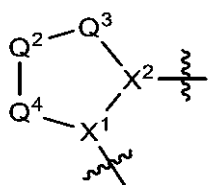


である。

【0 0 3 1】

10

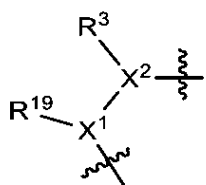
本明細書に記載の任意の式の一実施形態では、C 1 は
【化 4 3】



または

20

【化 4 4】



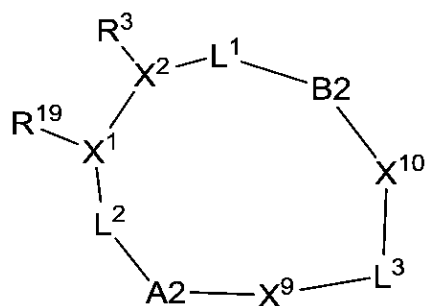
である。

【0 0 3 2】

30

一実施形態では、式 I I I の化合物は：

【化 4 5】

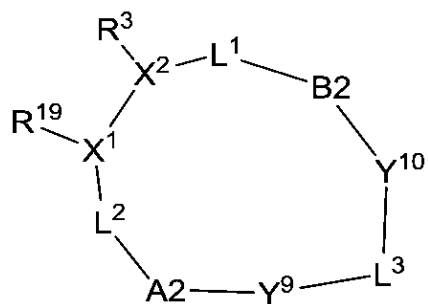


または

40

50

【化 4 6】



10

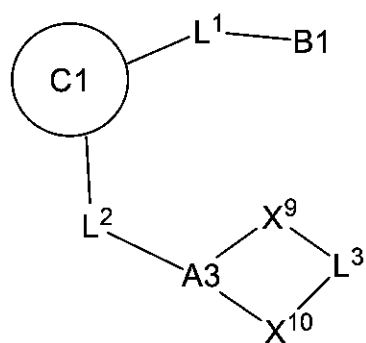
;

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシドもしくは単離された異性体であり、必要に応じて、薬学的に許容される担体中である。

【0033】

本開示はまた、式 I V の化合物

【化 4 7】



20

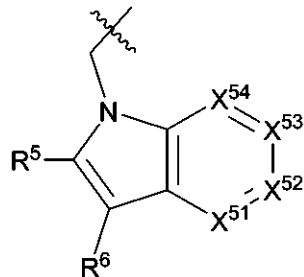
式 I V

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシドもしくは単離された異性体を、必要に応じて、薬学的に許容される担体中で提供し；

式中：

A 3 は：

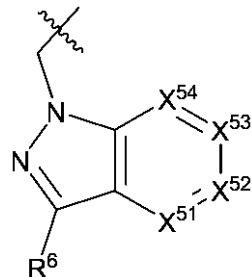
【化 4 8】



40

及び

【化 4 9】

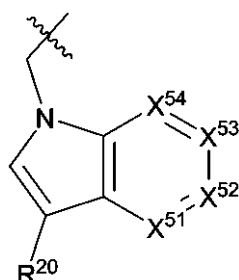


50

から選択され；式中、 X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} は、 N 、 CR^{13} 、 X^9 に直接結合された炭素、及び X^{10} に直接結合された炭素から選択され、かつここで X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} のうち 1 つ及び 1 つだけが、 X^9 に直接結合された炭素であり、かつここで X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} のうち 1 つ及び 1 つだけが、 X^{10} に直接結合された炭素であり、かつここで X^9 及び X^{10} が、 L^3 に連結されており；

別の実施形態では、 A^3 は：

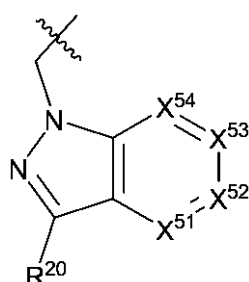
【化 5 0】



10

及び

【化 5 1】



20

；から選択され；式中 X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} は、 N 、 CR^{13} 、 X^9 に直接結合された炭素、及び X^{10} に直接結合された炭素から選択され、かつここで X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} のうちの 1 つ及び 1 つだけが、 X^9 に直接結合された炭素であり、かつここで X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} のうちの 1 つ及び 1 つだけが、 X^{10} に直接結合された炭素であり、かつここで X^9 及び X^{10} が L^3 に連結されており；

30

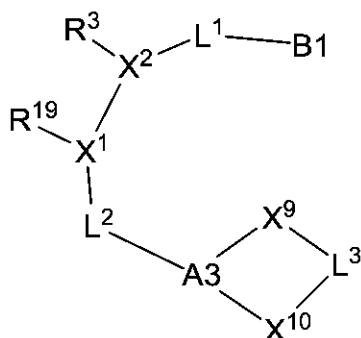
R^6 は、 $C(O)CH_3$ 及び $C(O)NR^9R^{10}$ から選択され；かつ

ここで、他の各変数は、本明細書で定義されているとおりである。

【0034】

一実施形態では、式 I V の化合物は：

【化 5 2】



40

；

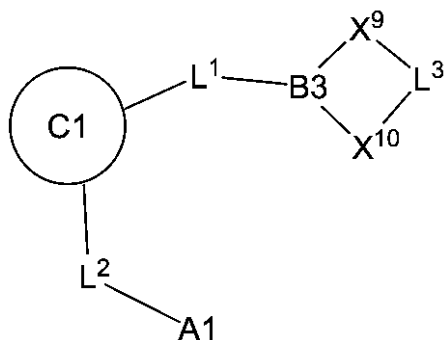
、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、 N -オキシド、もしくは単離された異性体であって、必要に応じて薬学的に許容される担体中である。

【0035】

本開示は、式 V の化合物：

50

【化 5 3】



10

式 V

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて薬学的に許容される担体中で提供し；

式中：

B3は、C₂－C₆アルケニル、C₂－C₆アルキニル、ヘテロアリール、複素環、アリール、または単環式または二環式の炭素環であり；前記B3は、3つの独立した位置でL¹、X⁹及びX¹⁰に結合されており；

かつ、ここでB3の各々は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシル、－COOH、シアノ、C₁－C₆アルキル、C₂－C₆アルカノイル、C₁－C₆アルコキシ、－C₀－C₄アルキルNR⁹R¹⁶、－C₀－C₄アルキルOR¹⁶、－SO₂R¹⁵、C₁－C₆ハロアルキル、及びC₁－C₆ハロアルコキシから独立して選択される1、2、3または4の置換基で置換されており；

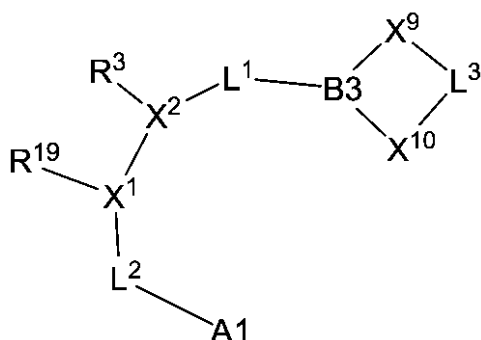
20

ここで、他の各変数は、本明細書で定義されているとおりである。

【0036】

一実施形態では、式Vの化合物は：

【化 5 4】



30

；

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体であって、必要に応じて薬学的に許容される担体中である。

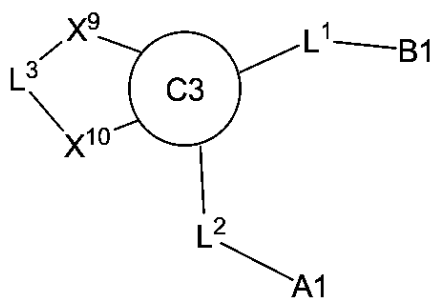
40

【0037】

本開示はまた、式VIの化合物：

50

【化 5 5】



10

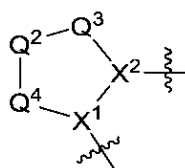
式 V I

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて薬学的に許容される担体中で提供し；

式中：

C 3 は

【化 5 6】



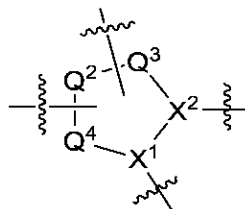
20

であって、式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{3'}$ のうちの 1 つは、 X^9 に対する直接結合で置き換えられ、かつここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{3'}$ のうちの 1 つは、 X^{10} に対する直接結合で置き換えられているか；

または C 3 は C 4 であり；

C 4 は

【化 5 7】



30

であって、式中 C 4 は、 X^9 、 X^{10} 、 L^1 、及び L^2 に直接結合されており、式中 X^9 及び／または X^{10} は、C 4 に直接結合されてもよく（例えば、 Q^4 は、 CH_2 であり、かつ 1 つの H は、 X^9 または X^{10} に対する結合で置き換えられている）、あるいは X^9 及び／または X^{10} は、本明細書に定義されるように、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{3'}$ の環化から生じる環に結合され得；かつ

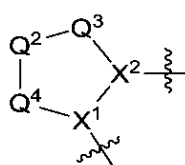
40

ここで、他の各変数は、本明細書で定義されているとおりである。

【0 0 3 8】

別の実施形態では、C 3 は

【化 5 8】



50

であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{3'}$ は、 X^9 に対する直接結合で置き換えられ、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{3'}$ のうちの1つは、 X^{10} に対する直接結合で置換されており；

Q^2 は、O、S、 NR^9 、または $C(R^2R^2)$ であり；

Q^3 は、O、S、 NR^9 、または $C(R^3R^3)$ であり；

Q^4 は、 $N(R^9)$ または $C(R^1R^1)$ であり；

X^1 は、CHまたは窒素であり、式中 X^1 は、 L^2 に対して直接結合されており；

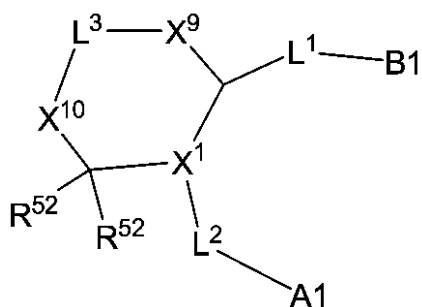
X^2 はCHまたはNであり、式中、 X^2 が直接 L^1 に結合しており；

式中、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 X^1 、及び X^2 は、安定な化合物が得られるように選択される。

【0039】

本開示はまた、式VIIの化合物：

【化59】



式VII

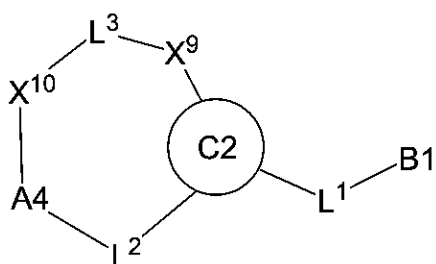
、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて、薬学的に許容される担体中で提供し；

ここで、各変数は、本明細書で定義されているとおりである。

【0040】

本開示はまた、式VIIIの化合物：

【化60】



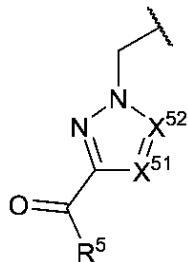
式VIII

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて、薬学的に許容される担体中で提供し；

式中：

A4は：

【化61】



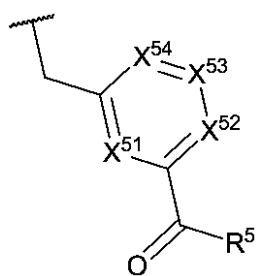
10

20

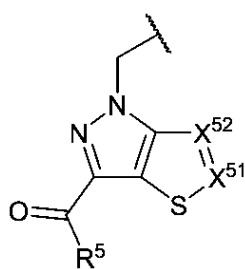
30

40

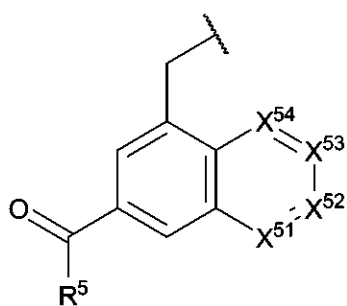
50

、
【化 6 2】

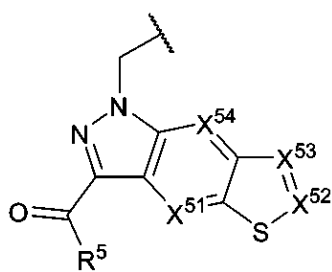
10

、
【化 6 3】

20

、
【化 6 4】

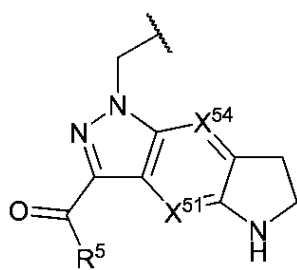
30

、
【化 6 5】

40

、及び

【化 6 6】

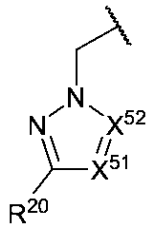


50

から選択され；ここで、 X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 、及び X^{54} は、N、CR¹³、及び X^{10} に直接結合した炭素から選択され；かつ明確にするためにあらゆるA 4は、直接 X^{10} に結合している炭素が存在するように選択され；

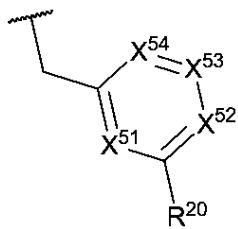
別の実施形態では、A 4は：

【化 6 7】



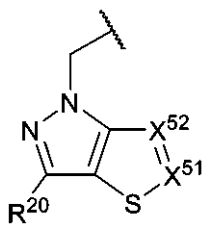
10

、
【化 6 8】



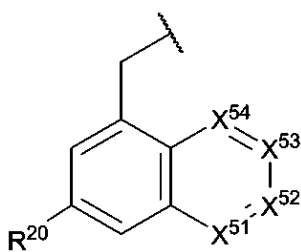
20

、
【化 6 9】



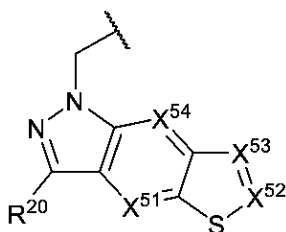
30

、
【化 7 0】



40

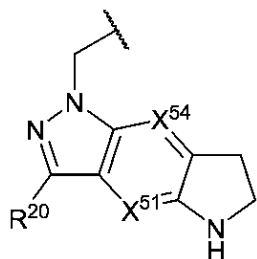
、
【化 7 1】



、及び

50

【化 7 2】



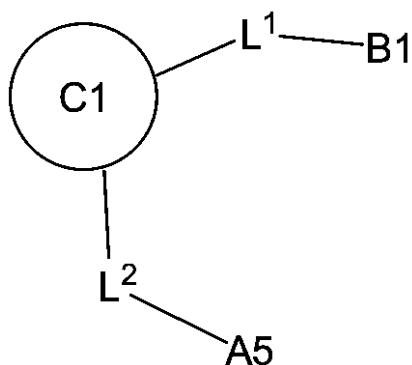
から選択され；ここで、 X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 、及び X^{54} は、N、 CR^{13} 、及び X^{10} に直接結合した炭素から選択され；かつ明確にするためにあらゆるA4は、 X^{10} に直接炭素が結合するように選択され；

ここで、他の全ての変数は、本明細書中で定義するとおりである。

【0041】

本開示はまた、式IXの化合物：

【化 7 3】



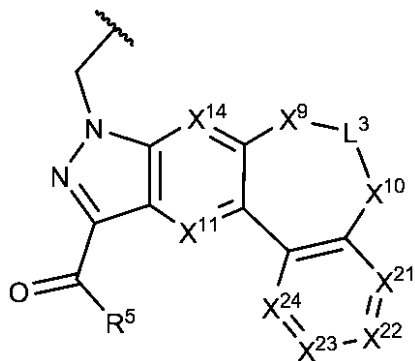
式IX

、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて、薬学的に許容される担体中で提供し；

式中：

A5は：

【化 7 4】



、

10

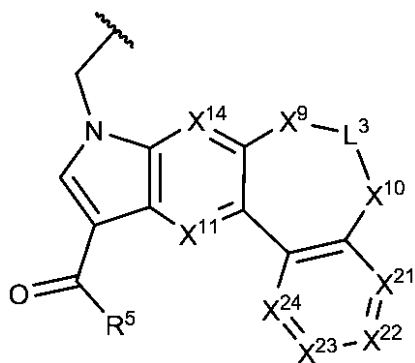
20

30

40

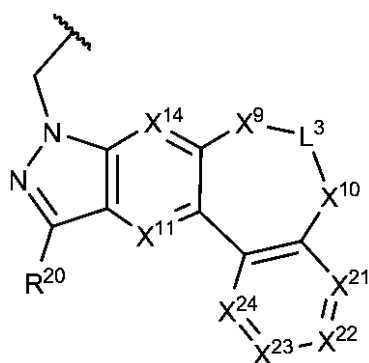
50

【化 7 5】



10

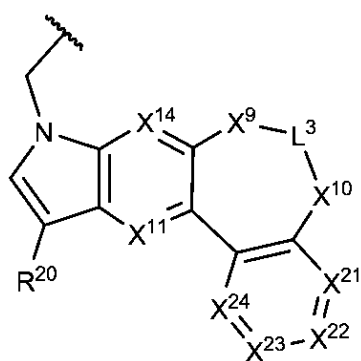
【化 7 6】



20

及び

【化 7 7】



30

から選択され；

X²¹は、NまたはCR¹¹であり；X²²は、NまたはCR¹²であり；X²³は、NまたはCR¹³であり；X²⁴は、NまたはCR¹⁴であり；ここで、X²¹、X²²、X²³、及びX²⁴のうち2つ以下がNであり；かつ

ここで、他の全ての変数は、本明細書中で定義するとおりである。

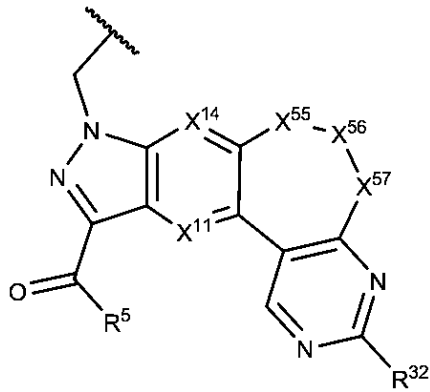
【0042】

特定の実施形態では、A5は以下：

40

50

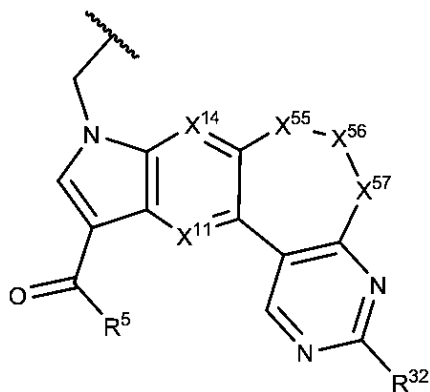
【化 7 8】



10

及び

【化 7 9】



20

から選択され；

ここで、 X^{55} 、 X^{56} 、及び X^{57} は、 NR^{16} 、 S 、 O 、及び $CR^{52}R^{52}$ から選択され、これらの部分の各々は、それぞれが、独立して開示されていると見なされる安定な化合物をもたらす任意の順序で使用される。

【0043】

30

式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳ、式Ⅴ、式Ⅵ、式Ⅶ、式Ⅷ、または式Ⅹの化合物または塩を、薬学的に許容される担体と一緒に含む医薬組成物もまた、開示される。

【0044】

したがって、本発明は、少なくとも以下の特徴を含む：

- a. 必要に応じて薬学的に許容される組成物中の、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、 N -オキシド、もしくは単離された異性体、
- b. 非アルコール性脂肪性肝炎（ $NASH$ ）、肝炎、肝硬変、または肝不全などの脂肪肝の発症及び脂肪肝に起因する病態；皮膚筋炎；筋萎縮性側索硬化症；生物療法（例えば、 CAR T細胞療法）に応答したサイトカイン反応または炎症反応；発作性夜間ヘモグロビン尿症（ PNH ）、 $C3$ 腎炎、デンスデポジット（ $dense\ deposit$ ）病、 $C3$ 系球体症、関節リウマチ、多発性硬化症、加齢黄斑変性症（ AMD ）、網膜変性症、その他の眼疾患（例えば、地図状萎縮）、呼吸器疾患または心血管疾患を含むがこれらに限定されない障害を治療または予防するのにおける使用のための、必要に応じて薬学的に許容される組成物中の、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、 N -オキシド、もしくは単離された異性体；
- c. 薬学的に許容される担体中の、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、 N -オキシド、もしくは単離された異性体の、薬学的に許容される組成物；
- d. 補体経路、及び例えば、カスケード D 因子によって媒介される障害の治療または予防

40

50

に使用するための、必要に応じて、薬学的に許容される組成物中の、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体；

e. 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝炎、肝硬変、肝不全などの脂肪肝の発症及び脂肪肝に起因する病態；皮膚筋炎；筋萎縮性側索硬化症；生物療法（例えば、CAR-T細胞療法）に応答したサイトカイン反応または炎症反応；発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、C3腎炎、デンスデポジット病、C3糸球体症、関節リウマチ、多発性硬化症、加齢黄斑変性症（AMD）、網膜変性症、その他の眼疾患（例えば、地図状萎縮）、呼吸器疾患または心血管疾患を含むがこれらに限定されない障害を治療または予防するための薬剤の製造における、必要に応じて薬学的に許容される組成物中の、本明細書に記載の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体の使用；

f. 本発明の化合物または活性化合物の実施形態を製造中に使用することを特徴とする、障害を治療もしくは予防するための、または一般的に補体カスケード因子によって媒介される障害を治療もしくは予防するための、治療的用途を目的とする医薬を製造するためのプロセス；

g. 実質的に純粋な形態（例えば、少なくとも90、95、または98%）の本明細書に記載の本発明の化合物またはその塩；

h. 炎症性病態または免疫病態である医学的障害、補体カスケード（機能不全カスケードを含む）によって媒介される障害、通常の補体活性に関与または応答する細胞の能力に悪影響を与える細胞の障害または異常、あるいは外科手術もしくは他の医療手技または医薬品もしくは生物医薬品の投与、輸血、または他の同種組織もしくは体液の投与などの医療処置に対する望ましくない補体媒介性応答を治療するために使用するための薬学的に許容される組成物を形成するための、必要に応じて担体中の、本明細書に記載の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体。

i. 上記（a）～（h）のそれぞれについて、及び本明細書の他の中で、部分の各集合体及びそれから作製される各活性化合物またはその使用は、そのような記載がスペースの都合上のものに過ぎず、そのような表示に対する属または亜属のみを説明することを意図するものではないので、それらが具体的かつ個別に開示されているものとみなし、考えるものとする。

【発明を実施するための形態】

【0045】

用語

化合物は、標準的な命名法を使用して記載する。別段の定義がない限り、本明細書中で使用する全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

【0046】

本明細書に記載の式のいずれかの化合物には、別段の指示がない限り、または文脈によって別途除外されない限り、あたかもそれぞれが具体的に記載されているかのように、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマー、互変異性体、ラセミ体、及び回転異性体などの他の異性体が含まれる。

【0047】

用語「a」及び「an」は、数量の制限を示すものではなく、言及される品目が少なくとも1つ存在することを示す。用語「または」は、「及び／または」を意味する。値の範囲の列挙は、本明細書中で別段の指示がない限り、範囲内にある各個別の値を個別に参照する簡略化された方法として機能することを単に意図しているに過ぎず、各個別の値は、あたかもそれらが本明細書中で個別に記載されているかのように、本明細書において援用される。全ての範囲の端点はその範囲内に含まれ、個別に組み合わせ可能である。本明細書に記載の全ての方法は、本明細書中で別段の指示がない限り、または文脈によって明ら

10

20

30

40

50

かに矛盾しない限り、適切な順序で実行され得る。例または例示的な言語（例えば、「など」）の使用は、単に本発明をよりよく説明することを意図しているに過ぎず、別段の請求がない限り、本発明の範囲を制限するものではない。別段の定義がない限り、本明細書中で使用する技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

【0048】

本発明は、式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳ、式Ⅴ、式Ⅵ、式Ⅶ、式Ⅷ、式Ⅸ、またはの化合物を含み、原子の少なくとも1つの所望の同位体置換を、同位体の自然存在量を超える量で、すなわち濃縮された量で有する。

【0049】

本発明の化合物に組み込まれてもよい同位体の例としては、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I が挙げられる。一実施形態では、同位体標識化合物は、代謝研究（ ^{14}C を用いて）、反応速度研究（例えば、 ^2H または ^3H を用いて）、検出技術または画像化技術、例えば、薬物もしくは基質の組織分布アッセイを含めたポジトロン放出断層撮影（PET）もしくは単光子放出コンピューター断層撮影（SPECT）、または患者の放射性治療において使用してもよい。特に、 ^{18}F 標識化合物は、PETまたはSPECT研究に対して特に望ましい場合がある。同位体標識された本発明の化合物及びそのプロドラッグは、一般的に、以下に記載のスキームまたは実施例及び調製に開示する手順を、非同位体標識試薬を、容易に入手可能な同位体標識試薬に置換して実施することにより、調製してもよい。

【0050】

一般的な例として、限定するものではないが、例えば、水素の同位体である重水素（ ^2H ）及びトリチウム（ ^3H ）を、必要に応じて、記載する構造内のどこにでも使用してよく、これによって所望の結果が達成される。あるいは、またはそれに加えて、炭素の同位体として、例えば、 ^{13}C 及び ^{14}C を使用してもよい。一実施形態では、同位体置換は、分子上の1つ以上の位置で水素を重水素に置き換えて、薬物の性能、例えば、薬力学、薬物動態、生体内分布、半減期、安定性、AUC、Tmax、Cmaxなどを向上させることである。例えば、重水素を、代謝中の結合破壊の位置（ α -重水素動態同位体効果）または結合破壊部位の隣接または近傍（ β -重水素動態同位体効果）で炭素に結合させることができる。

【0051】

同位体置換、例えば、重水素置換は、部分的または完全であり得る。部分的な重水素置換とは、少なくとも1つの水素を重水素に置換することを意味する。特定の実施形態では、同位体は、目的の任意の位置で同位体が80、85、90、95または99%以上濃縮されている。一実施形態では、重水素は、所望の位置で80、85、90、95または99%濃縮されている。特に明記しない限り、任意の時点での濃縮は天然存在比を超えており、一実施形態では、ヒトにおける薬物の検出可能な特性を変えるのに十分である。

【0052】

一実施形態では、重水素原子の水素原子の置換は、A1、A2、A3、A4、A5、B1、B2、B3、C1、C2、C4、L¹、L³、L⁴、L⁵、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²、X¹³、X¹⁴、X²¹、X²²、X²³、X²⁴、X⁵¹、X⁵²、X⁵³、X⁵⁴、X¹⁰¹、X¹⁰³、X¹⁰⁴、X¹⁰⁶、X¹⁰⁷、X¹⁰⁸、X³⁰⁰、Y⁹、及びY¹⁰のいずれかにおいて提供され得る。一実施形態では、水素原子から重水素原子への置換は、任意のR基内で生じる。一実施形態では、R基は、R、R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁵、R⁶、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R^{23b}、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R³²、R⁵²、R^{52a}、R⁷⁵、R²⁰¹、R³⁰¹、R³⁰²、R³⁰³、R³⁰⁴、R³⁰⁵、R³⁰⁶、R³⁰⁷、R³⁰⁸、及びR³⁰⁹のいずれかから選択される。例えば、R基のいずれかが、例えば置換を介して、メチ

10

20

30

40

50

ル、エチル、またはメトキシであるか、またはそれらを含む場合、アルキル残基は重水素化されていてもよい（非限定的な実施形態では、 CD_3 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CDH_2 、 CD_2H 、 CD_3 、 CHDCH_2D 、 CH_2CD_3 、 CHDCHD_2 、 OCDH_2 、 OCD_2H 、または OCD_3 など）。特定の他の実施形態では、R基は、「'」または「a」の指定を有し、これは、一実施形態では重水素化されてもよい。特定の他の実施形態では、中心コア環の2つの置換基を組み合わせせてシクロプロピル環を形成する場合、非置換メチレン炭素を重水素化してもよい。

【0053】

本発明の化合物は、溶媒（水を含む）と溶媒和物を形成し得る。したがって、一実施形態では、本発明には、活性化合物の溶媒和形態が含まれる。用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物（その塩を含む）と1つ以上の溶媒分子との分子錯体を指す。溶媒の非限定的な例は、水、エタノール、ジメチルスルホキシド、アセトン及び他の一般的な有機溶媒である。用語「水和物」とは、本発明の化合物と水を含む分子錯体を指す。本発明による薬学的に許容される溶媒和物として、結晶化の溶媒を同位体的に置換し得る溶媒和物、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが挙げられる。溶媒和物は、液体の形態であっても、または固体の形態であってもよい。

【0054】

2つの文字または記号の間ではないダッシュ（「-」）は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ は、ケト（ $\text{C}=\text{O}$ ）基の炭素を介して結合する。

【0055】

本明細書中で使用する場合、用語「置換」とは、指定する原子の通常の原子価を超えず、得られる化合物が安定である限りにおいて、指定する原子または基上の任意の1つ以上の水素を、示される基から選択される部分に置き換えることを意味する。例えば、置換基がオキソ（つまり、 $=\text{O}$ ）の場合、原子上の2つの水素を置き換える。例えば、オキソに置換したピリジル基はピリドンである。置換基及び／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定した化合物または有用な合成中間体をもたらす場合にのみ許容される。

【0056】

安定な活性化合物とは、単離されてもよく、少なくとも1か月の貯蔵寿命を有する剤形に製剤化され得る化合物を指す。活性化合物の安定した製造中間体または前駆体は、それが反応または他の使用に必要な期間内に分解しない場合、安定している。安定な部分または置換基とは、使用に必要な期間内に分解、反応または崩壊しない部分または置換基である。不安定な部分の非限定的な例は、当業者であれば一般的に公知かつ識別可能であるように、不安定な配置でヘテロ原子を組み合わせた部分である。

【0057】

任意の適切な基が、「置換」または「必要に応じて置換」された位置に存在してもよく、それによって安定な分子が形成され、本発明の所望の目的が満たされ、これには、例えば、ハロゲン（独立してF、Cl、BrまたはIであり得る）；シアノ；ヒドロキシル；ニトロ；アジド；アルカノイル（ C_2 - C_6 アルカノイル基など）；カルボキサミド；アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、フェノキシなどのアリールオキシ；1つ以上のチオエーテル結合を有するものを含むチオアルキル；アルキルスルフィニル；1つ以上のスルホニル結合を有するものを含むアルキルスルホニル基；アリール（例えば、フェニル、ピフェニル、ナフチルなど、各環は置換または非置換のいずれか）；例えば、1～3個の分離または縮合環、及び6～約14または18個の環炭素原子を有するアリールアルキル、ベンジルは例示的なアリールアルキル基であり；1～3個の分離または縮合環を有するアリールアルコキシ、例えば、ベンジルオキシは例示的なアリールアルコキシ基であり；あるいは、1つ以上のN、OもしくはS原子を有する1～3個の分離もしくは融合環を有する飽和もしくは部分不飽和複素環、または1つ以上のN、OもしくはS原子を有する1～3個の分離もしくは縮合環を有するヘテロアリール、例えば

、クマリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、フラニル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、トリアジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、及びピロロリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。そのような基を、例えば、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロゲン及びアミノでさらに置換してもよい。特定の実施形態では、「必要に応じて置換された」には、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_6 アルキルを含むアルキル、 C_2-C_6 アルケニルを含むアルケニル、 C_2-C_6 アルキニルを含むアルキニル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 C_2-C_6 アルカノイルを含むアルカノイル、(モノー及びジ- C_1-C_6 アルキルアミノ) C_0-C_2 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルを含むハロアルキル、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル、エステル、カルバメート、尿素、スルホンアミド、 $-C_1-C_6$ アルキル(ヘテロシクロ)、 C_1-C_6 アルキル(ヘテロアリール)、 $-C_1-C_6$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、ハロアルコキシを含む $O-C_1-C_6$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 $B(OH)_2$ 、ホスフェート、ホスホネート及びハロアルコキシ、例としては、 C_1-C_6 ハロアルコキシから選択される1つ以上の置換基が含まれる。

【0058】

「アルキル」とは、分岐または直鎖の飽和脂肪族炭化水素基である。一実施形態では、アルキルは、1~約12個の炭素原子、より一般的には1~約6個の炭素原子、または1~約4個の炭素原子を含む。一実施形態では、アルキルは、1~約8個の炭素原子を含む。特定の実施形態では、アルキルは、 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、 C_1-C_4 、 C_1-C_5 または C_1-C_6 である。本明細書中で使用する特定の範囲は、独立した種として記述する、その範囲の各メンバーを有するアルキル基を示す。例えば、本明細書中で使用する用語 C_1-C_6 アルキルは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状のアルキル基を示し、これらの各々が独立した種として記載されていることを意味することを意図している。例えば、本明細書中で使用する用語 C_1-C_4 アルキルは、1、2、3、または4個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状のアルキル基を示し、これらの各々が独立した種として記載されていることを意味することを意図している。本明細書中で C_0-C_n アルキルを別の基、例えば、(C_3-C_7 シクロアルキル) C_0-C_4 アルキル、または $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)と組み合わせて使用する場合、示された基、この場合ではシクロアルキルは、単一の共有結合(C_0 アルキル)で直接結合するか、またはアルキル鎖、この場合では1、2、3、もしくは4個の炭素原子で結合する。アルキルは、 $-O-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)のように、ヘテロ原子などの他の基を介して結合することもできる。アルキルの例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンタン、3-メチルペンタン、2,2-ジメチルブタン、2,3-ジメチルブタン、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

「脂肪族」とは、飽和または不飽和の、直鎖、分岐、または環状炭化水素を指す。「脂肪族」は、本明細書中では、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル部分を含むがこれらに限定されないことを意図しており、したがって、これらの定義のそれぞれを組み込んでいる。一実施形態では、「脂肪族」は、1~20個の炭素原子を有する脂肪族基を示すために使用される。脂肪族鎖は、例えば、モノ不飽和、ジ不飽和、トリ不飽和、多価不飽和、またはアルキニルであり得る。不飽和脂肪族基は、シス配置またはトランス配置であり得る。一実施形態では、脂肪族基は、1~約12個の炭素原子、より一般的には1~約6個の炭素原子または1~約4個の炭素原子を含む。一実施形態では、脂肪族基は、1~約8個の炭素原子を含む。特定の実施形態では、脂肪族基は、 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、 C_1-C_4 、 C_1-C_5 または C_1

ーC₆である。本明細書中で使用する特定の範囲は、独立した種として記述する、その範囲の各メンバーを有する脂肪族基を示す。例えば、本明細書中で使用する用語C₁ーC₆脂肪族は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を示し、これらの各々が独立した種として記載されていることを意味することを意図している。例えば、本明細書中で使用する用語C₁ーC₄脂肪族は、1、2、3、または4個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を示し、これらの各々が独立した種として記載されていることを意味することを意図している。一実施形態では、脂肪族基を、安定した部分の形成をもたらす1つ以上の官能基に置換する。

【0060】

用語「ヘテロ脂肪族」とは、鎖中に少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、アミン、カルボニル、カルボキシ、オキソ、チオ、ホスフェート、ホスホネート、窒素、リン、シリコン、またはホウ素原子を、炭素原子の位置に含む脂肪族部分を指す。一実施形態では、唯一のヘテロ原子は窒素である。一実施形態では、唯一のヘテロ原子は酸素である。一実施形態では、唯一のヘテロ原子は硫黄である。「ヘテロ脂肪族」は、本明細書中では、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、複素環、及びヘテロシクロアルキニル部分を含むが、これらに限定されないことを意図している。一実施形態では、「ヘテロ脂肪族」は、1～20個の炭素原子を有するヘテロ脂肪族基（環状、非環状、置換、非置換、分岐または非分岐）を示すために使用される。一実施形態では、ヘテロ脂肪族基を、必要に応じて、安定した部分の形成をもたらす方法で置換する。ヘテロ脂肪族部分の非限定的な例は、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、アミド、ポリアミド、ポリラクチド、ポリグリコリド、チオエーテル、エーテル、アルキルー複素環ーアルキル、ーOーアルキルーOーアルキル、アルキルーOーハロアルキルなどである。

【0061】

「alk」を含む用語を使用する場合、文脈によって明確に除外されない限り、「シクロアルキル」または「炭素環式」は定義の一部とみなし得ることを理解すべきである。例えば、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルカノイル、アルケンロキシ、ハロアルキルなどの用語は、文脈によって明確に除外されない限り、全て環状形態のアルキルを含むものとみなすことができる。

【0062】

「アルケニル」は、鎖に沿った安定点で生じ得る1つ以上の炭素ー炭素二重結合を有する分岐状または直鎖状の脂肪族炭化水素基である。非限定的な例は、C₂ーC₈アルケニル、C₂ーC₇アルケニル、C₂ーC₆アルケニル、C₂ーC₅アルケニル及びC₂ーC₄アルケニルである。本明細書中で使用する特定の範囲は、アルキル部分について上述したように、その範囲の独立した種として説明される各メンバーを有するアルケニル基を示す。アルケニルの例として、エテニル及びプロベニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

「アルキニル」は、例えば、鎖に沿った任意の安定な点で生じ得る1つ以上の炭素ー炭素三重結合を有する分岐状または直鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、C₂ーC₈アルキニルまたはC₂ーC₆アルキニルである。本明細書中で使用する特定の範囲は、アルキル部分について上述したように、その範囲の独立した種として説明される各メンバーを有するアルキニル基を示す。アルキニルの例として、エチニル、プロピニル、1ーブチニル、2ーブチニル、3ーブチニル、1ーペンチニル、2ーペンチニル、3ーペンチニル、4ーペンチニル、1ーヘキシニル、2ーヘキシニル、3ーヘキシニル、4ーヘキシニル及び5ーヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

「アルコキシ」は、酸素架橋（ーOー）を介して共有結合した、上記で定義されたアルキル基である。アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、iープロポキシ、nーブトキシ、2ーブトキシ、tーブトキシ、nーペントキシ、2ーペントキシ

、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、n-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、及び3-メチルペントキシが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルキル」基は、硫黄架橋（-S-）を介して共有結合した、示された数の炭素原子を有する、上記で定義されたアルキル基である。一実施形態では、アルコキシ基を、必要に応じて、上記のように置換する。

【0065】

「アルケニルオキシ」は、酸素架橋（-O-）によって置換される基に共有結合していると定義されるアルケニル基である。

【0066】

「アルカノイル」は、カルボニル（C=O）架橋を介して共有結合した、上記で定義されたアルキル基である。カルボニル炭素は炭素数に含まれ、すなわち、C₂アルカノイルはCH₃（C=O）-基である。一実施形態では、アルカノイル基を、必要に応じて、記載されるように置換する。

【0067】

「ハロアルキル」は、最大許容ハロゲン原子数までの1つ以上のハロゲン原子で置換された分岐状及び直鎖状アルキル基の両方を示す。ハロアルキルの例として、トリフルオロメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、及びペンターフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

「ハロアルコキシ」は、酸素架橋（アルコールラジカルの酸素）を介して結合した、本明細書中で定義するハロアルキル基を示す。

【0069】

「ハロ」または「ハロゲン」は、独立して、フルオロ、クロロ、ブromo、またはヨードのいずれかを示す。

【0070】

「アリール」は、芳香環または複数の環に炭素のみが含まれる芳香族基を示す。一実施形態では、アリール基は、1～3個の分離または縮合環を含み、環員としてヘテロ原子を含まない6～14または18個の環原子である。指示される場合、そのようなアリール基を、炭素または非炭素の原子または基でさらに置換してもよい。そのような置換は、必要に応じて、N、O、B、P、Si及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む4～7または5～7員の飽和または部分不飽和の環状基へ融合させて、例えば、3，4-メチレンジオキシフェニル基を形成することを含んでもよい。アリール基として、例えば、1-ナフチル及び2-ナフチルを含むフェニル及びナフチルが挙げられる。一実施形態では、アリール基はペンダント基である。ペンダント環の例は、フェニル基で置換されたフェニル基である。

【0071】

用語「複素環」とは、飽和及び部分飽和ヘテロ原子含有環ラジカルを指し、ヘテロ原子は、N、S、及びOから選択され得る。用語「複素環」には、単環式3～12員環、及び二環式5～16員環系（縮合、架橋、またはスピロ、二環式環系を含み得る）が含まれる。-O-O-、-O-S-、または-S-S-部分を含む環は含まれない。飽和複素環基の例として、1～4個の窒素原子を含む飽和4～7員の単環式基〔例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、アゼチジニル、ピペラジニル、及びピラゾリジニル〕；1～2個の酸素原子及び1～3個の窒素原子を含む飽和4～6員単環式基〔例えば、モルホリニル〕；1～2個の硫黄原子及び1～3個の窒素原子を含む飽和3～6員のヘテロ単環式基〔例えば、チアゾリジニル〕が挙げられる。部分飽和複素環ラジカルの例として、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、及びジヒドロチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。部分飽和及び飽和複素環基の例として、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2，3-ジヒドロベンゾ〔1，4〕ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル

10

20

30

40

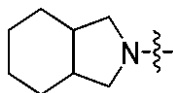
50

、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2-ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]イソキノリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、ベンゾ[1, 4]ジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1H-1λ'-ベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。「二環式複素環」は、複素環式ラジカルがアリールラジカルと縮合し、その結合点が複素環である基を含む。「二環式複素環」には、炭素環ラジカルと縮合した複素環式ラジカルも含まれる。例えば、1～5個の窒素原子を含む部分不飽和縮合複素環基、例えば、インドリン、イソインドリン、1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子を含む部分不飽和縮合複素環基、1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子を含む部分不飽和縮合複素環基、及び1～2個の酸素原子または硫黄原子を含む飽和縮合複素環基である。

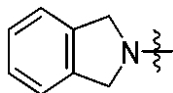
【0072】

二環式複素環の非限定的な例として、以下が挙げられる：

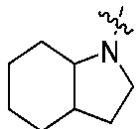
【化80】



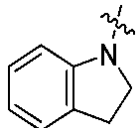
【化81】



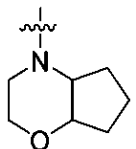
【化82】



【化83】



【化84】



10

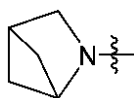
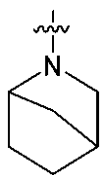
20

30

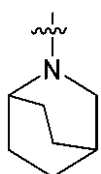
40

50

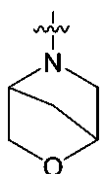
【化 8 5】

、
【化 8 6】

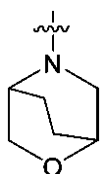
10

、
【化 8 7】

20

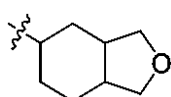
、
【化 8 8】

30

、
【化 8 9】

及び

【化 9 0】



40

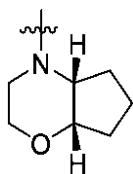
。

【0 0 7 3】

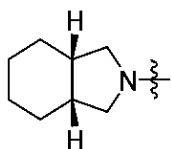
文脈から別段の指摘がない限り、または文脈から明らかでない限り、用語「二環式複素環」には、シス及びトランスジアステレオマーが含まれる。キラル二環式複素環の非限定的な例として、以下が挙げられる：

50

【化 9 1】

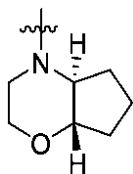


【化 9 2】



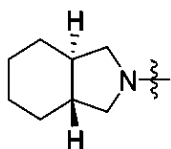
10

【化 9 3】



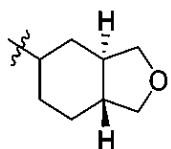
20

【化 9 4】



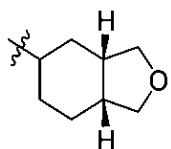
30

【化 9 5】



及び

【化 9 6】



40

【0 0 7 4】

「ヘテロアリアル」とは、N、O、S、B、及びPから選択される（そして通常はN、O、及びSから選択される）1～3個の、またはいくつかの実施形態では1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、安定した単環式、二環式、または多環式芳香環、あるいは、N、O、S、B、またはPから選択される1～3個の、またはいくつかの実施形態では1～2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、少

50

なくとも1つの5、6、または7員の芳香環を含む、安定した二環式または三環式系を指す。一実施形態では、唯一のヘテロ原子は窒素である。一実施形態では、唯一のヘテロ原子は酸素である。一実施形態では、唯一のヘテロ原子は硫黄である。単環式ヘテロアリール基は、通常、5個または6個の環原子を有する。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリール基は、8～10員のヘテロアリール基、すなわち、1つの5、6、または7員の芳香環が第2の芳香環または非芳香環と縮合している8または10個の環原子を含み、その結合点が芳香環である基である。ヘテロアリール基のS原子とO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しない。一実施形態では、ヘテロアリール基のS原子とO原子の総数は2以下である。別の実施形態では、芳香族複素環のS原子とO原子の総数は1以下である。ヘテロアリール基の例として、ピリジニル（例えば、2-ヒドロキシピリジニルを含む）、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル（例えば、4-ヒドロキシピリミジニルを含む）、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ベンゾアリル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、テトラヒドロフラニル、及びフロピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、必要に応じて、本明細書に記載の1つ以上の置換基で独立して置換される。「ヘテロアリールオキシ」は、酸素、-O-、リンカーを介して置換した基に結合した記載されているようなヘテロアリール基である。

【0075】

「ヘテロシクロアルキル」は、本明細書中で定義する完全飽和複素環である。それは、例えば、独立して、N、S、O、Si及びBから選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含んでもよく、残りの環原子が炭素である。一般的な実施形態では、窒素はヘテロ原子である。単環式ヘテロシクロアルキル基は、一般的には、3～約8個の環原子または4～6個の環原子を有する。

【0076】

「剤形」とは、活性薬剤の投与単位を意味する。剤形の例として、錠剤、カプセル、注射剤、懸濁液、液体、乳濁液、インプラント、粒子、球体、クリーム、軟膏、坐剤、吸入可能形態、経皮形態、頬側、舌下、局所、ゲル、粘膜などが挙げられる。「剤形」はまた、インプラント、例えば、光学的インプラントを含み得る。

【0077】

「医薬組成物」は、少なくとも1つの活性薬剤、及び担体などの少なくとも1つの他の物質を含む組成物である。「併用医薬」とは、単一の剤形に組み合わせるか、または別個の剤形で一緒に提供し得る少なくとも2つの活性薬剤の組み合わせであり、本明細書に記載の任意の障害を治療するために活性薬剤と一緒に使用する指示書を含む。

【0078】

「薬学的に許容される塩」とは、その親化合物を、無機及び有機の薬学的に許容される酸または塩基付加塩を作成することによって修飾した、開示する化合物の誘導体である。本化合物の塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成され得る。一般的に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論量の適切な塩基（Na、Ca、Mg、またはK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製され得る。そのような反応は、通常、水もしくは有機溶媒、またはその2つの混合物中で実施する。一般的に、実施可能な場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が一般的である。本発明の化合物の塩は、化合物及び化合物塩の溶媒和物をさらに含む。

【0079】

薬学的に許容される塩の例として、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸性塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩としては、ヒトでの消費に関して許容される塩、及び、例えば無機酸または有機酸から形成される親化合物の第四級アンモニウム塩が挙げられる。そのような塩の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸に由来する塩；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンシルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{COOH}$ などの有機酸から、または同じ対イオンを生成する異なる酸を使用して調製される塩が挙げられる。追加の適切な塩のリストは、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)に見出され得る。

10

【0080】

本発明の医薬組成物／組み合わせに適用される用語「担体」とは、活性化合物を提供する希釈剤、賦形剤、またはビヒクルを指す。

【0081】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、一般的に安全であり、ヒトでの消費に関して許容可能であり、生物学的に、あるいは、宿主への、一般的にはヒトへの投与に不適切ではない医薬組成物／併用医薬の調製に有用な賦形剤を意味する。一実施形態では、獣医学用途に関して許容される賦形剤を使用する。

20

【0082】

「患者」または「宿主」または「対象」とは、補体D因子経路の調節を含むがこれらに限定されない方法による、本明細書に具体的に記載する障害のいずれかの治療もしくは予防を必要とするか、または本明細書に記載の化合物のうちの1つで治療可能な病態を有するヒトもしくは非ヒト動物である。通常、宿主はヒトである。「患者」または「宿主」または「対象」はまた、例えば、哺乳類、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、トリなどを指す。

30

【0083】

本明細書中で使用する「プロドラッグ」は、*in vivo*で宿主に投与した場合に親薬物に変換される化合物を意味する。本明細書中で使用する場合、用語「親薬物」とは、本明細書中に記載する化合物のいずれかを意味する。プロドラッグは、親薬物の特性を強化することを含む、任意の所望の効果を達成するために、または*in vivo*での薬物の半減期を増加させることを含む、親の薬理学的もしくは薬物動態特性を向上させるために使用することができる。プロドラッグ戦略は、親薬物の*in vivo*生成のための条件を調節する際の選択肢を提供する。プロドラッグ戦略の非限定的な例として、例えば、とりわけ、アシル化、リン酸化、ホスホニル化、ホスホロアミド酸誘導体、アミド化、還元、酸化、エステル化、アルキル化、他のカルボキシ誘導体、スルホキシもしくはスルホン誘導体、カルボニル化または無水物を含むがこれらに限定されない、脱離性基または基の脱離性部分の共有結合が挙げられる。特定の実施形態では、プロドラッグは、親化合物をより親油性にする。特定の実施形態では、直鎖状、分枝状、または環状の様式のいくつかのプロドラッグ部分を有するプロドラッグを提供することができる。例えば、非限定的な実施形態は、親分子を別のプロドラッグ部分に連結することができる少なくとも2つの官能基を有し、一般的に*in vivo*で生分解性である二価リンカー部分、例えば、ジカルボン酸、アミノ酸、ジアミン、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシアミン、ジヒドロキシ化合物、または他の化合物の使用を含む。いくつかの実施形態では、2、3、4、または5つのプロドラッグ生分解性部分を、連続的、分岐状、または環状様式で親化合物に

40

50

共有結合させる。本発明によるプロドラッグの非限定的な例は、以下で形成される：

- i . 親薬物上のカルボン酸とヒドロキシル化プロドラッグ部分により、エステルを形成；
- i i . 親薬物上のカルボン酸とアミンプロドラッグ部分により、アミドを形成；
- i i i . 親薬物上のアミノとカルボン酸プロドラッグ部分により、アミドを形成；
- i v . 親薬物上のアミノとスルホン酸により、スルホンアミドを形成；
- v . 親薬物上のスルホン酸とプロドラッグ部分上のアミノにより、スルホンアミドを形成；
- v i . 親薬物上のヒドロキシル基とプロドラッグ部分上のカルボン酸により、エステルを形成；
- v i i . 親薬物上のヒドロキシルとヒドロキシル化プロドラッグ部分により、エーテルを形成；
- v i i i . 親薬物上のホスホネートとヒドロキシル化プロドラッグ部分により、ホスホネートエステルを形成；
- i x . 親薬物上のリン酸とヒドロキシル化プロドラッグ部分により、リン酸エステルを形成；
- x . 親薬物上のヒドロキシルとプロドラッグ上のホスホネートにより、ホスホネートエステルを形成；
- x i . 親薬物上のヒドロキシルとリン酸プロドラッグ部分により、リン酸エステルを形成；
- x i i . 親薬物上のカルボン酸と構造 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{C}_{2-24}\text{脂肪族基})$ のプロドラッグ、例えば、 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{C}_{2-24}\text{アルキル基})$ により、エステルを形成；
- x i i i . 親薬物上のカルボン酸と構造 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-(\text{C}_{2-24}\text{脂肪族基})$ のプロドラッグ、例えば、 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-(\text{C}_{2-24}\text{アルキル基})$ により、チオエステルを形成；
- x i v . 親薬物上のヒドロキシルと構造 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{C}_{2-24}\text{脂肪族基})$ のプロドラッグ、例えば、 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{C}_{2-24}\text{アルキル基})$ により、エーテルを形成；
- x v . 親薬物上のカルボン酸と、構造 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-(\text{C}_{2-24}\text{脂肪族基})$ のプロドラッグ、例えば、 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-(\text{C}_{2-24}\text{アルキル基})$ により、チオエーテルを形成；及び
- x v i . 親化合物上のカルボン酸、オキシム、ヒドラジド、ヒドラゾン、アミンまたはヒドロキシルと、ポリ乳酸、ポリラクチド-コグリコリド、ポリグリコリド、ポリエチレングリコール、ポリ無水物、ポリエステル、ポリアミドまたはペプチドを含むがこれらに限定されない生分解性ポリマーまたはオリゴマーであるプロドラッグ部分。オキシム結合の例示的な合成は、Jinet. al. の表題 “Oxime Linkage: A Robust Tool for the Design of PH-Sensitive Polymeric Drug Carriers” in BioMacromolecules, 2011, 12 (10), 3460-3468 に公開された論文に提供されている。

【0084】

一実施形態では、プロドラッグは、天然または非天然アミノ酸を親化合物上の適切な機能部分、例えば、酸素、窒素、または硫黄、一般的には酸素または窒素に、通常はそのアミノ酸が *in vivo* で切断されて親薬物を提供し得るような方法で、結合することによって提供される。アミノ酸は、単独で使用してもよいし、または1つ以上の他のプロドラッグ部分に共有結合（直鎖状、分岐状、または環状）させて親薬物を修飾し、半減期の増加、親油性、または他の薬物送達特性もしくは薬物動態特性などの所望の性能を達成してもよい。アミノ酸は、アミノ基とカルボン酸を有する任意の化合物であってもよく、これには、脂肪族アミノ酸、アルキルアミノ酸、芳香族アミノ酸、ヘテロ脂肪族アミノ酸、ヘテロアルキルアミノ酸、または複素環式アミノ酸もしくはヘテロアリールアミノ酸が含まれる。

【0085】

例えば、一実施形態における「化合物に少なくとも1つの追加の活性薬剤を提供するこ

10

20

30

40

50

と」とは、化合物と追加の活性薬剤（複数可）を、単一の剤形で同時に提供するか、別々の剤形で同時に提供するか、または投与するための別々の剤形で提供することを意味し得る。一実施形態では、化合物及び少なくとも1つの追加の活性薬剤の両方が患者の血流内に存在する時間内で、一定時間、化合物の投与を分離させる。特定の実施形態では、化合物と追加の活性薬剤は、同じ医療従事者によって患者に処方する必要はない。特定の実施形態では、1つ以上の追加の活性薬剤は、処方箋を必要としない。化合物または少なくとも1つの追加の活性薬剤の投与は、任意の適切な経路、例えば、経口錠剤、経口カプセル、経口液体、吸入、注射、坐剤、非経口、舌下、頬側、静脈内、大動脈内、経皮、高分子調節性送達、非高分子調節性送達、ナノまたはマイクロ粒子、リポソーム、及び／または局所接触を介して起こり得る。一実施形態では、併用療法の形態での投与に関する指示書を、薬物ラベルで提供する。

10

【0086】

本発明の医薬組成物／併用医薬の「治療有効量」とは、宿主に投与した場合に、症状の改善または疾患自体の軽減もしくは減退などの治療効果を提供する有効な量を意味する。一実施形態では、治療有効量は、患者の血液、血清、または組織中の補体D因子の検出可能レベルの有意な増加を防止するか、または有意に低下させるのに十分な量である。

【0087】

N-オキシド

特定の実施形態では、任意の活性化合物を、それを必要とする患者にそのN-オキシド形態で提供することができる。一実施形態では、活性化合物または活性化合物の前駆体のN-オキシドを、製造スキームにおいて使用する。さらに別の実施形態では、N-オキシドは、本明細書中の活性化合物のうちの1つの投与の代謝産物であり、独立した活性を有し得る。N-オキシドは、目的の化合物を、酸化剤、例えば、適切なペルオキシ酸または過酸化物で処理してN-オキシド化合物を生成することによって形成してもよい。例えば、ヘテロアリール基、例えばピリジル基を、穏やかな反応条件下、レニウム系触媒の存在下で過炭酸ナトリウムなどの酸化剤で処理して、N-オキシド化合物を生成してもよい。当業者であれば、この化学を実施するために適切な保護基が必要である場合があることを理解するであろう。Jain, S. L. et al., "Rhenium-Catalyzed Highly Efficient Oxidations of Tertiary Nitrogen Compounds to N-Oxides Using Sodium Percarbonate as Oxygen Source, Synlett, 2261-2663, 2006を参照のこと。

20

30

【0088】

一実施形態では、N-オキシドは、A環に存在する。一実施形態では、N-オキシドは、B環に存在する。一実施形態では、N-オキシドは、R³²基上に存在する。

【0089】

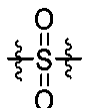
本発明の他の態様では、硫黄を有する活性化合物のいずれかを、それを必要とする患者に、そのスルホキシドまたはスルホンの形態で提供し得る。異なる実施形態では、活性化合物のうちの1つまたは活性化合物の前駆体のスルホキシドまたはスルホンを、製造スキームにおいて使用する。本明細書に記載の選択された化合物中の硫黄原子を、公知の方法を使用して酸化させて、スルホキシドまたはスルホンを形成し得る

40

【化97】



【化98】



50

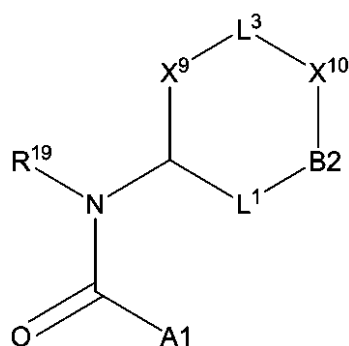
。例えば、化合物 1, 3, 5-トリアゾ-2, 4, 6-トリホスホリン-2, 2, 4, 4, 6, 6-テトラクロリド (TAPC) は、硫化物をスルホキッドに酸化するための効率的な促進剤である。Bahrami, M. et al., “TAPC-Promoted Oxidation of sulfides and Deoxygenation of Sulfoxides”, J. Org. Chem., 75, 6208-6213 (2010) を参照のこと。炭化タンタルによって触媒される 30% 過酸化水素による硫化物の酸化により、スルホキッドが高収率で得られる (Kirihara, A., et al., “Tantalum Carbide or Niobium Carbide Catalyzed Oxidation of Sulfides with Hydrogen Peroxide: Highly Efficient and Chemoselective Syntheses of Sulfoxides and Sulfones”, Synlett, 1557-1561 (2010) を参照のこと)。硫化物は、例えば、炭化ニオブを触媒として使用してスルホンに酸化することができる (Kirihara, A., et al., “Tantalum Carbide or Niobium Carbide Catalyzed Oxidation of Sulfides with Hydrogen Peroxide: Highly Efficient and Chemoselective Syntheses of Sulfoxides and Sulfones”, Synlett, 1557-1561 (2010) を参照のこと)。尿素-過酸化水素付加物は、硫化物をスルホンに酸化するための安定した安価でかつ取り扱いが容易な試薬である (Varma, R. S. and Naicker, K. P., “The Urea-Hydrogen Peroxide Complex: Solid-State Oxidative Protocols for Hydroxylated Aldehydes and Ketones (Dakin Reaction), Nitriles, Sulfides, and Nitrogen Heterocycles”, Org. Lett., 1, 189-191 (1999) を参照のこと)。当業者であれば、硫黄原子の酸化を行って所望の化合物を生成する間、窒素などの他のヘテロ原子を保護し、次いで脱保護する必要があることを理解するであろう。

【0090】

式 I の実施形態

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 99】



。

【0091】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

10

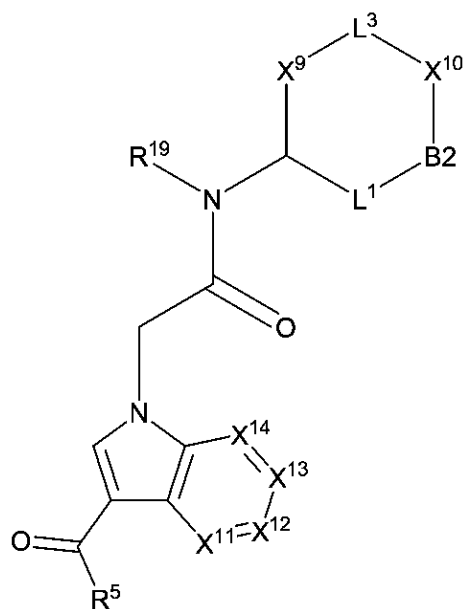
20

30

40

50

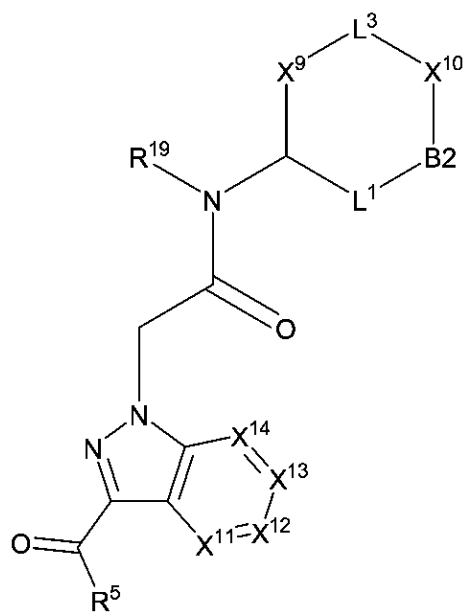
【化 1 0 0】



10

及び

【化 1 0 1】



20

30

。

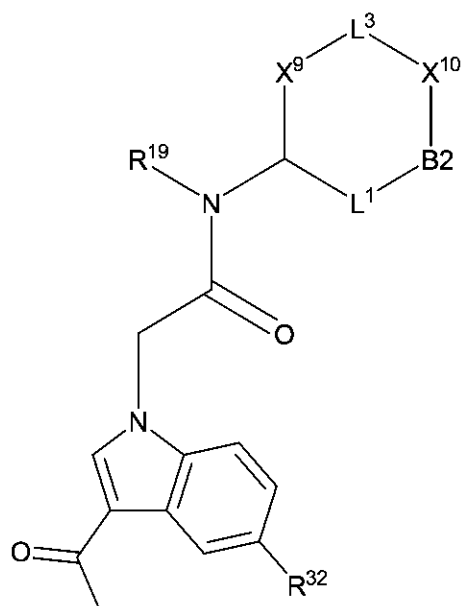
【 0 0 9 2】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

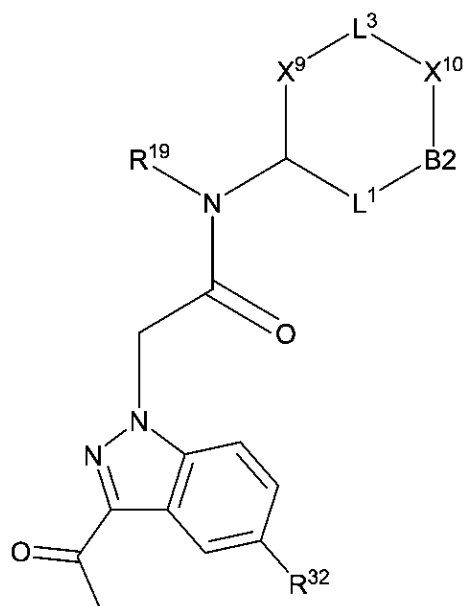
【化 1 0 2】



10

及び

【化 1 0 3】



20

30

。

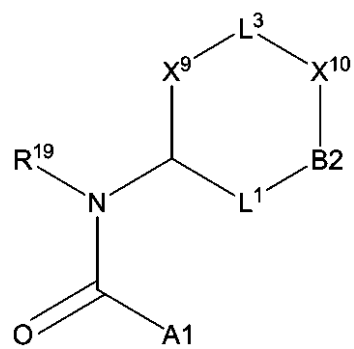
【 0 0 9 3】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 0 4】



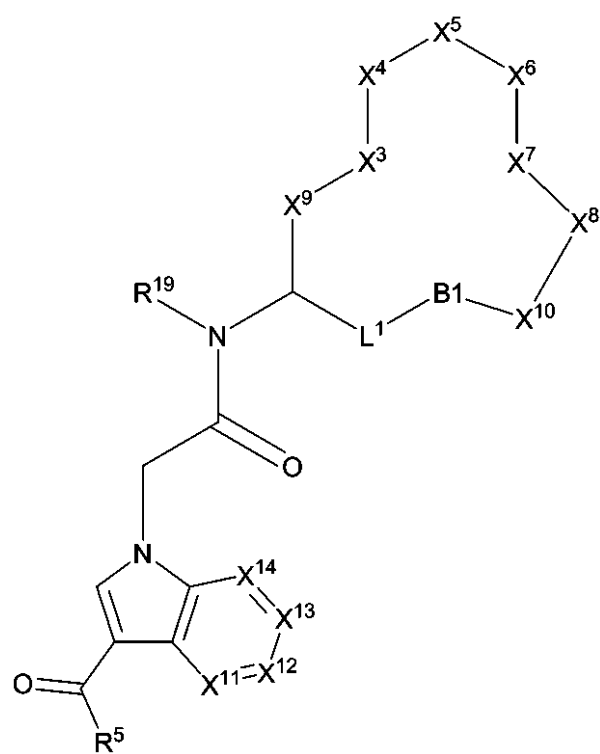
10

。

【 0 0 9 4】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 0 5】



20

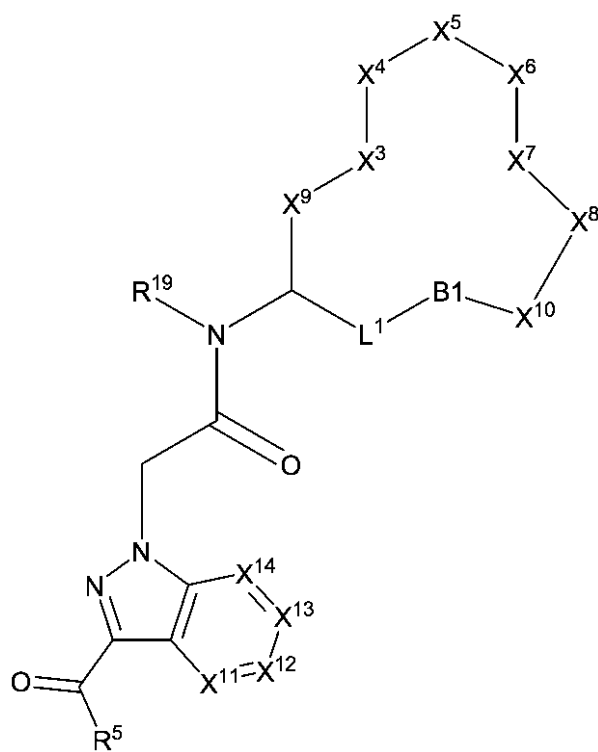
30

及び

40

50

【化 1 0 6】



10

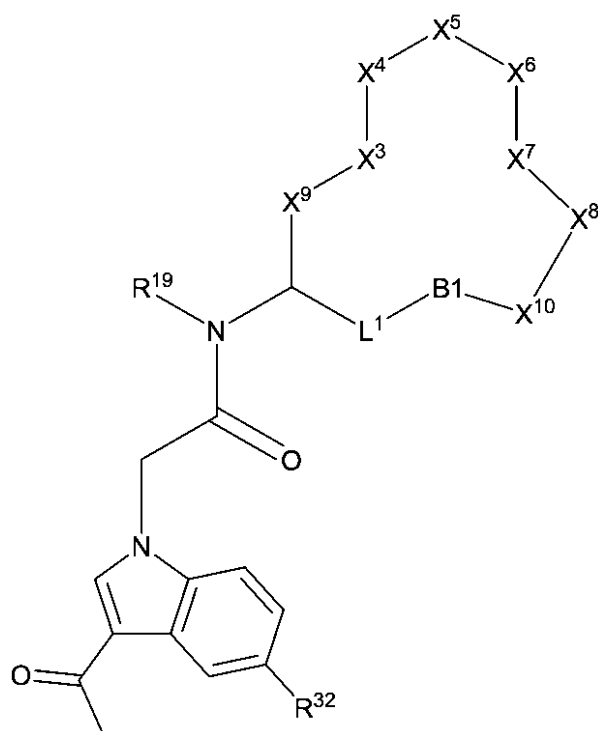
20

。

【 0 0 9 5】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 0 7】



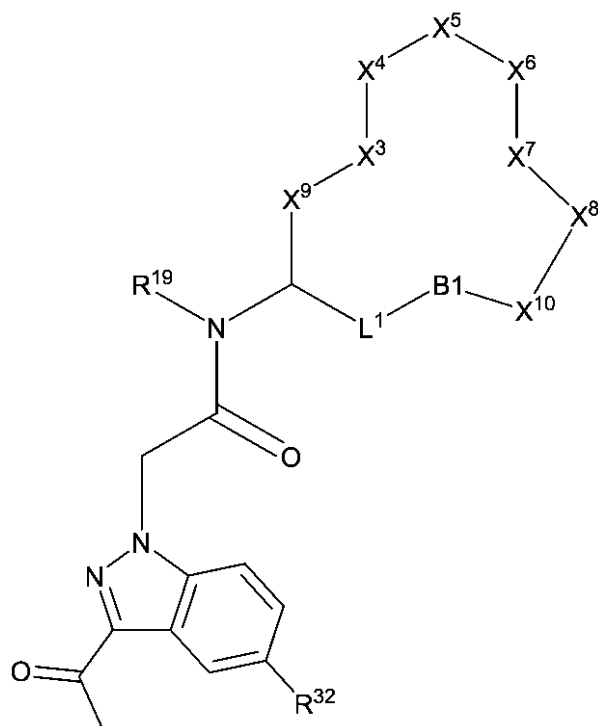
30

40

及び

50

【化 1 0 8】



10

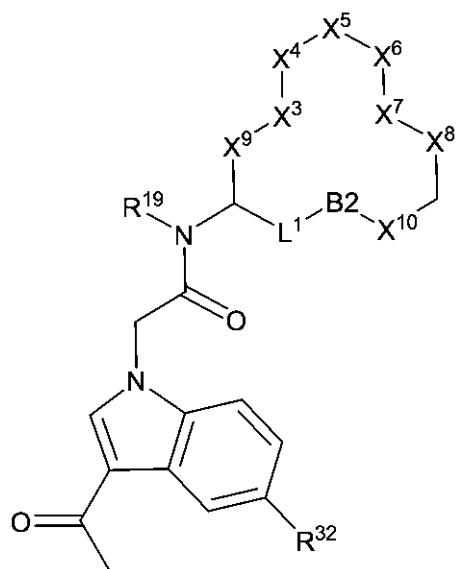
20

。

【 0 0 9 6】

特定の実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 0 9】



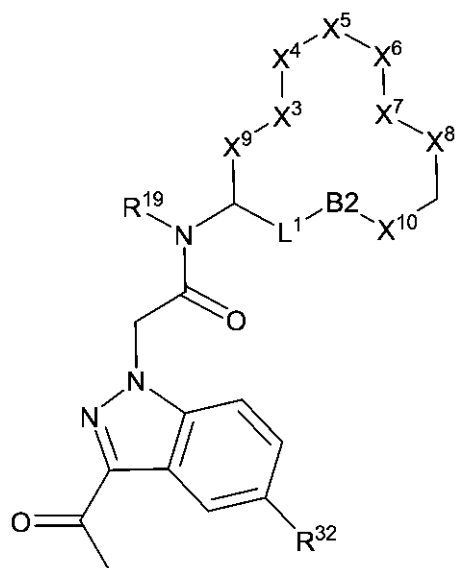
30

40

、及び

50

【化 1 1 0】



10

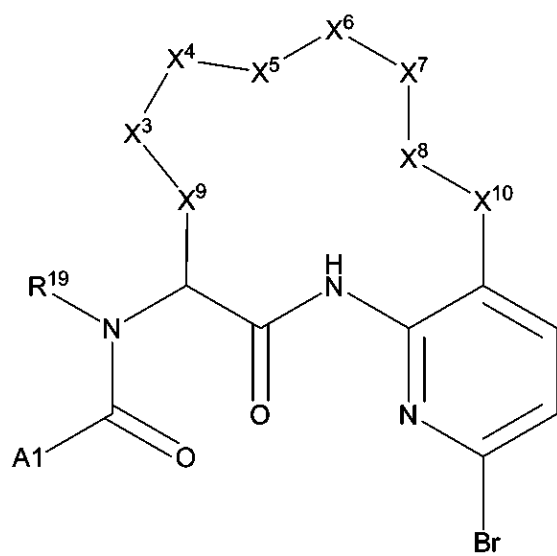
。

【 0 0 9 7】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

20

【化 1 1 1】



30

。

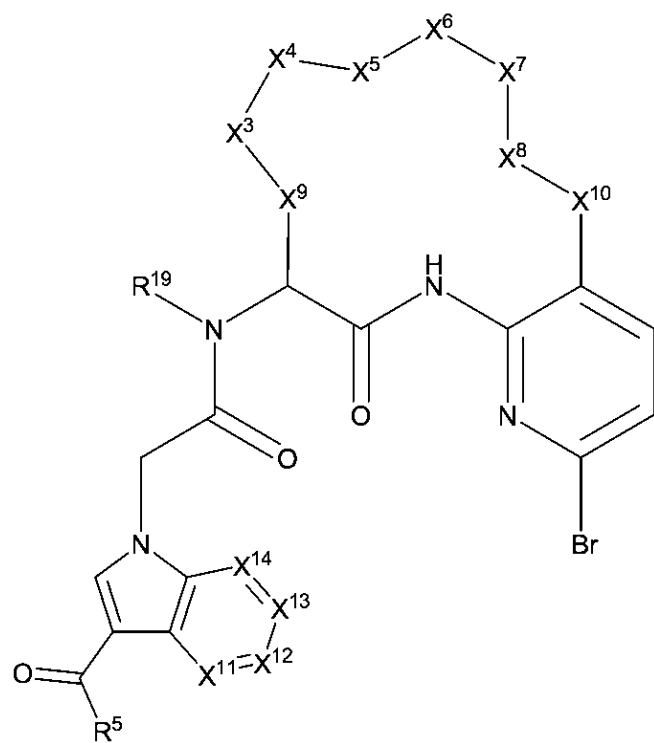
【 0 0 9 8】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 1 2】

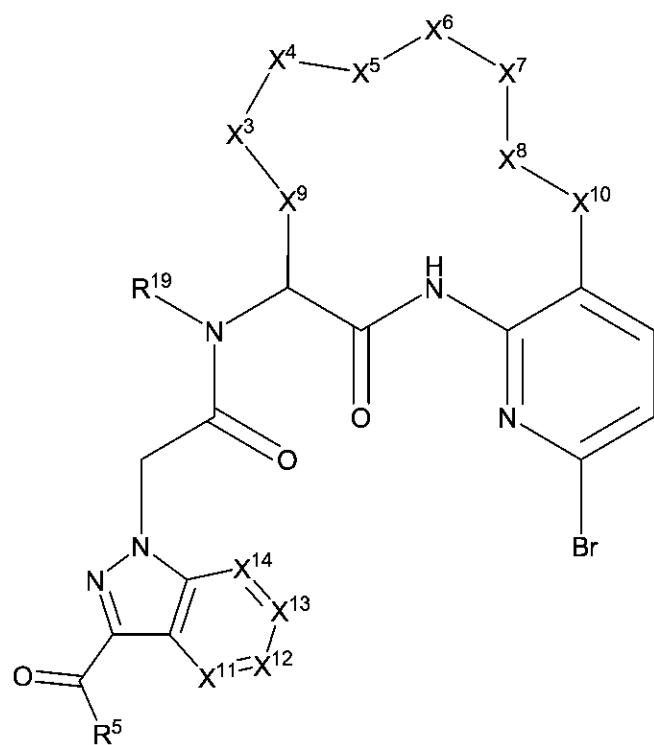


10

20

及び

【化 1 1 3】



30

40

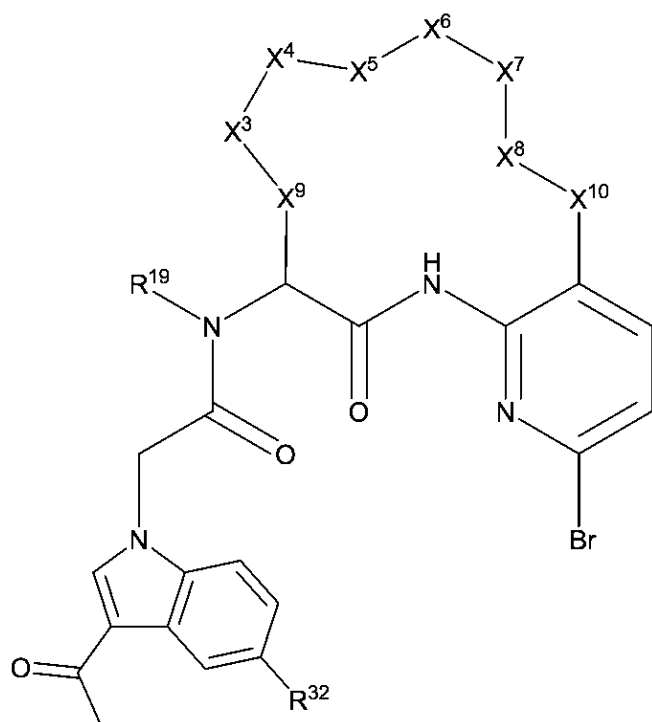
。

【0 0 9 9】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

50

【化 1 1 4】

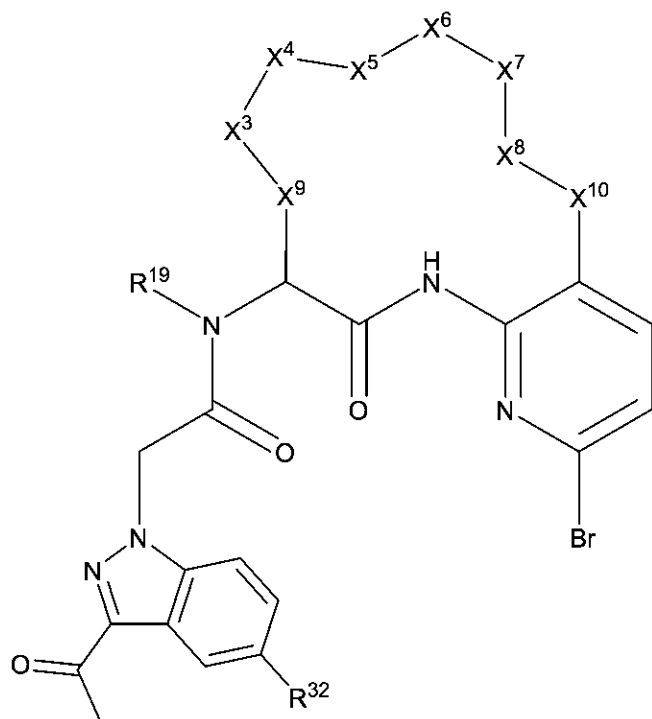


10

20

及び

【化 1 1 5】



30

40

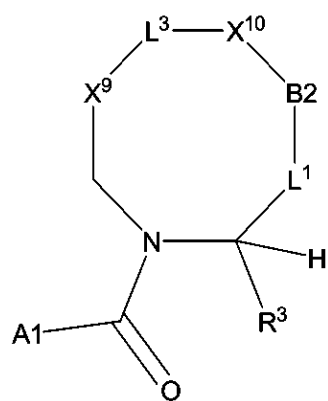
。

【 0 1 0 0】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

50

【化 1 1 6】



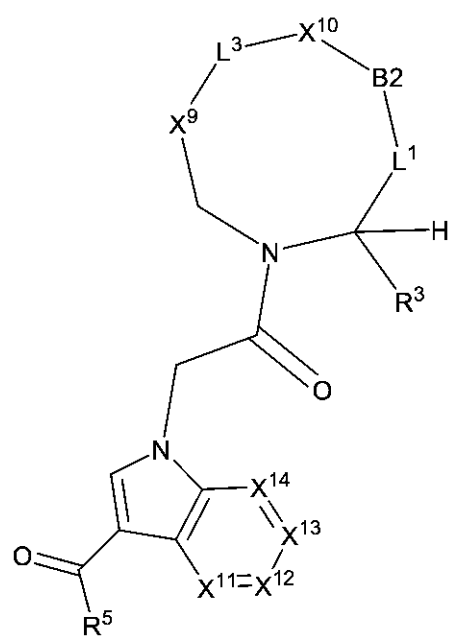
10

。

【 0 1 0 1】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 1 7】



20

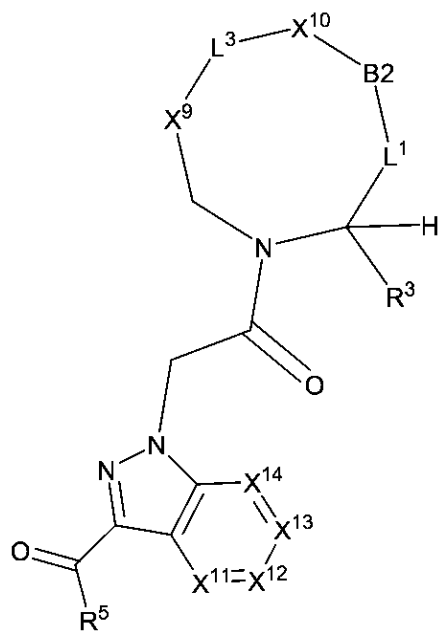
30

及び

40

50

【化 1 1 8】



10

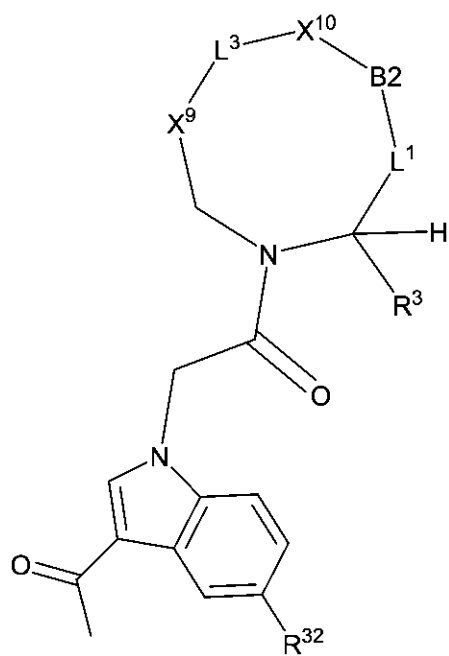
。

【 0 1 0 2】

20

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 1 9】



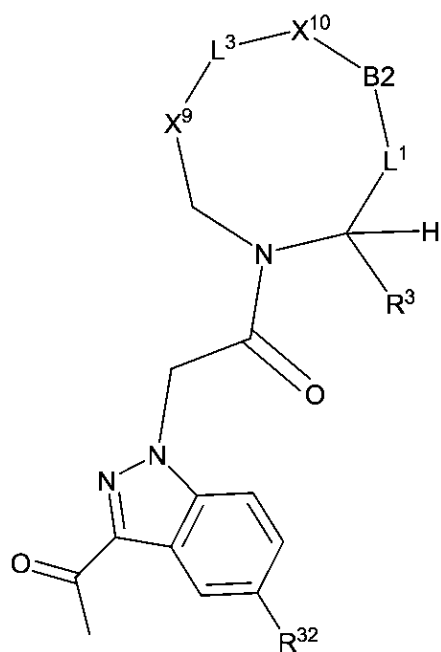
30

及び

40

50

【化 1 2 0】



10

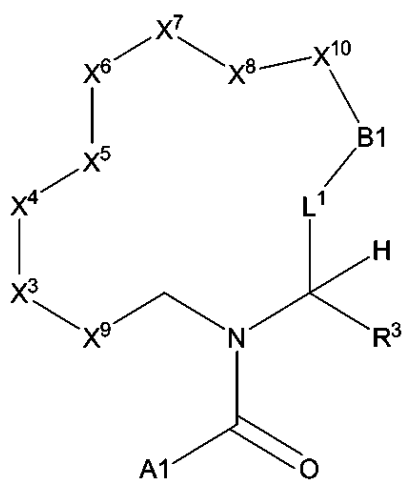
。

20

【 0 1 0 3】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 2 1】



30

。

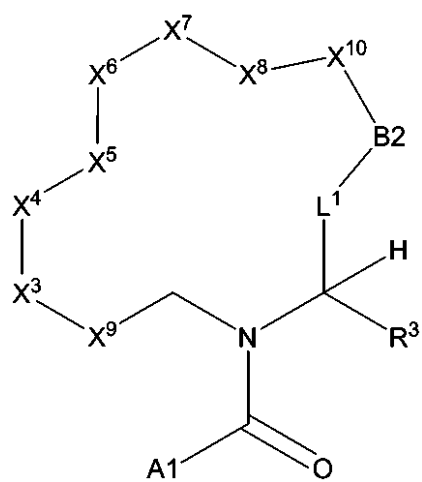
【 0 1 0 4】

別の実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 2 2】



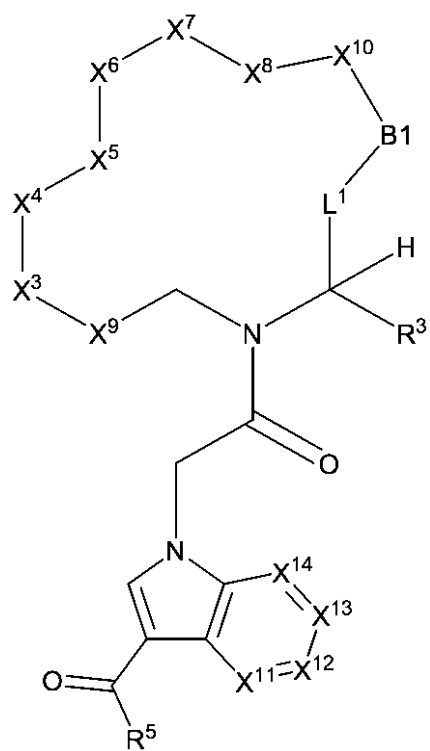
10

。

【 0 1 0 5】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 2 3】



20

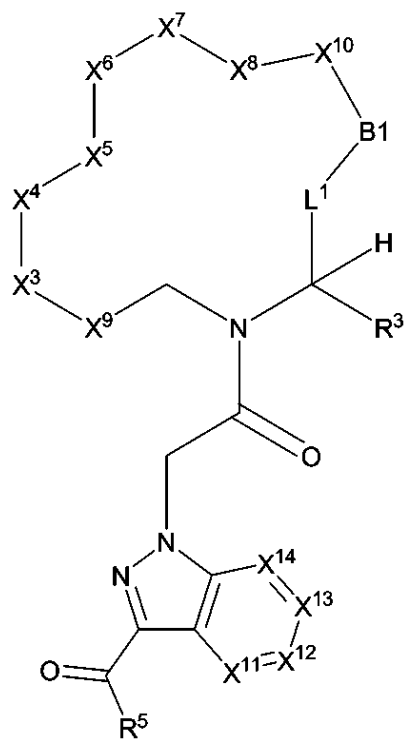
30

及び

40

50

【化 1 2 4】



10

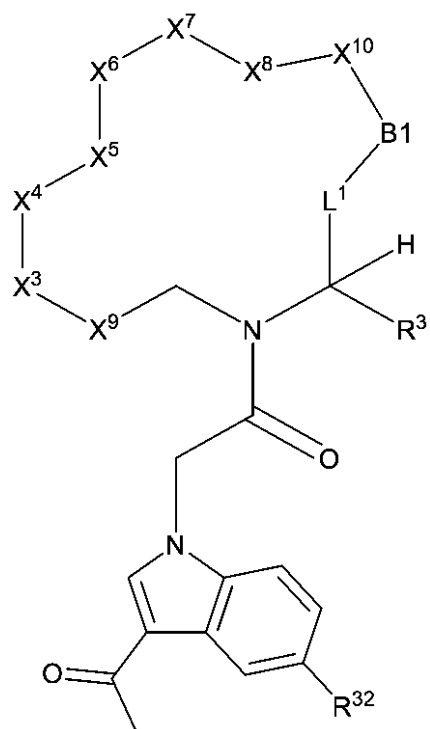
20

。

【 0 1 0 6】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 2 5】



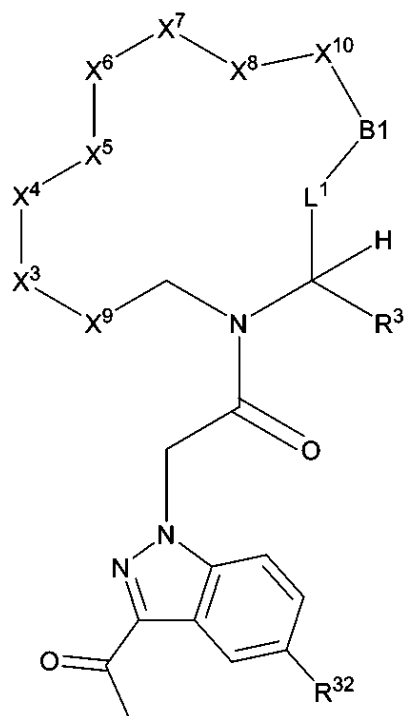
30

40

及び

50

【化 1 2 6】



10

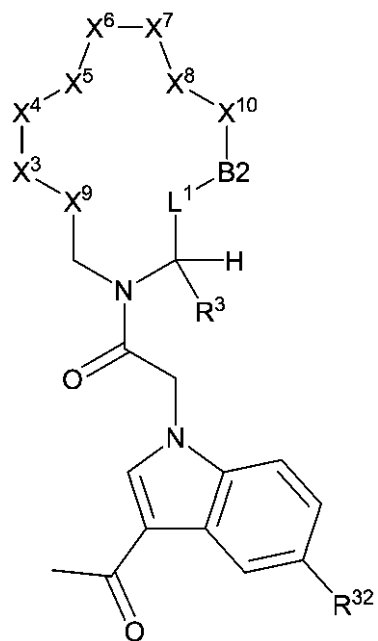
20

。

【 0 1 0 7】

特定の実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 2 7】



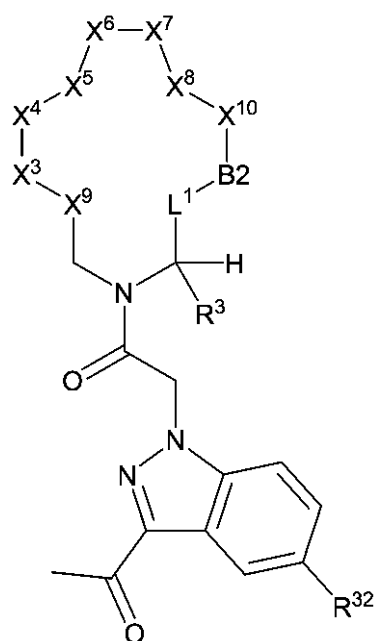
30

40

及び

50

【化 1 2 8】



10

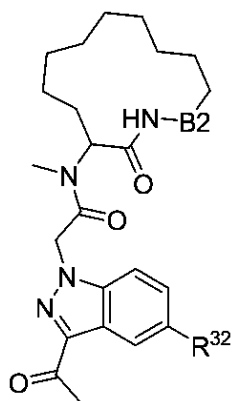
。

20

【 0 1 0 8】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

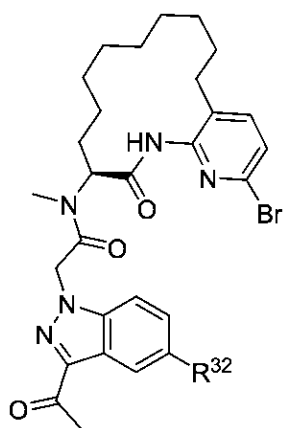
【化 1 2 9】



30

、

【化 1 3 0】

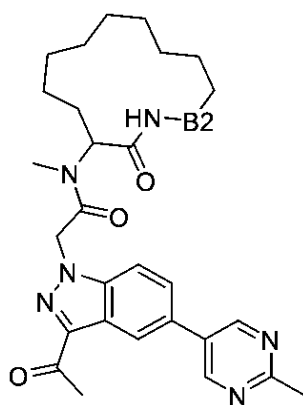


40

、

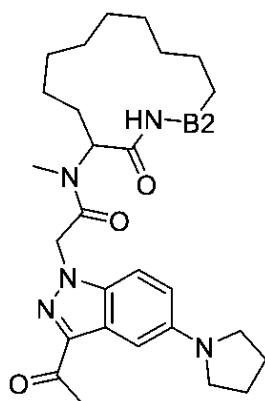
50

【化 1 3 1】



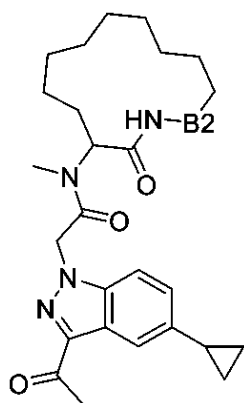
10

【化 1 3 2】



20

【化 1 3 3】

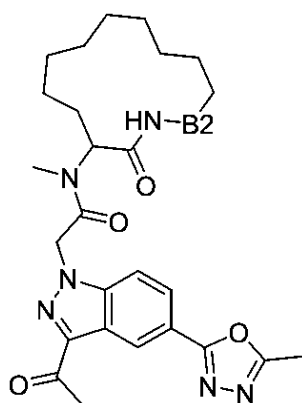


30

40

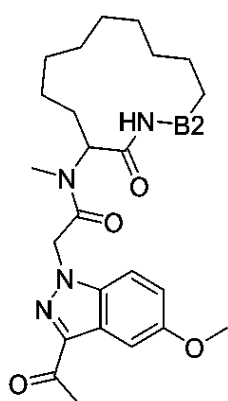
50

【化 1 3 4】



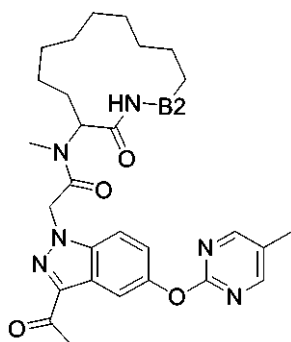
10

【化 1 3 5】



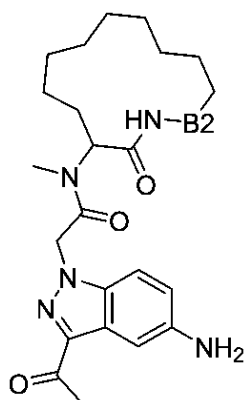
20

【化 1 3 6】



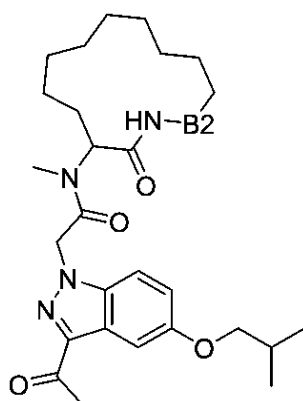
30

【化 1 3 7】

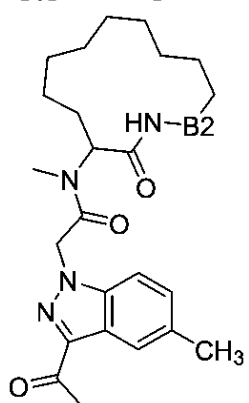


40

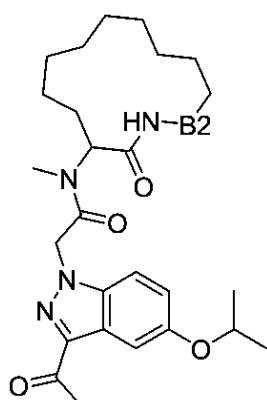
50

、
【化 1 3 8】

10

、
【化 1 3 9】

20

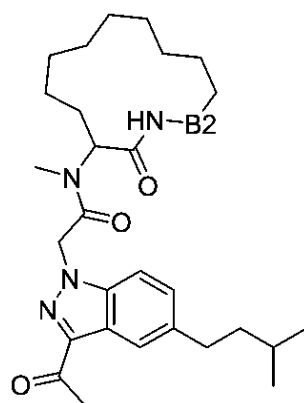
、
【化 1 4 0】

30

40

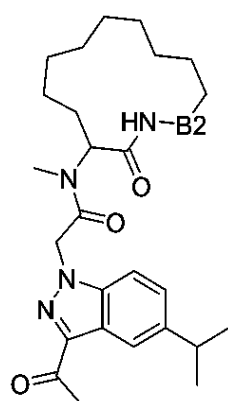
50

【化 1 4 1】



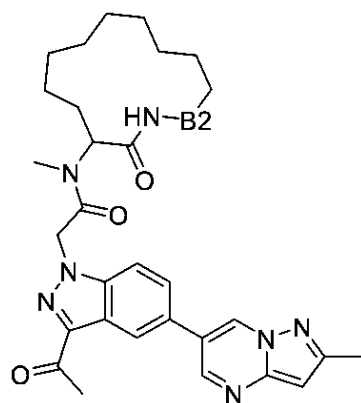
10

【化 1 4 2】



20

【化 1 4 3】

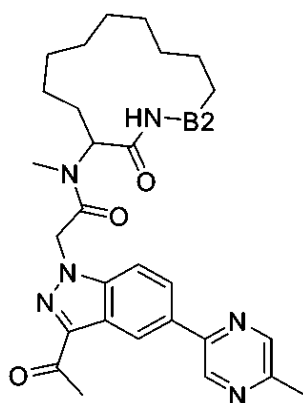


30

40

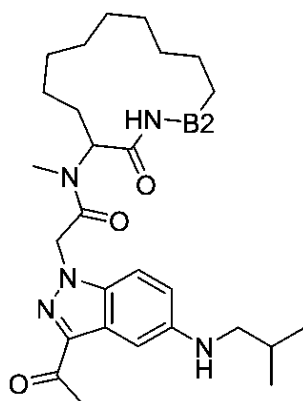
50

【化 1 4 4】



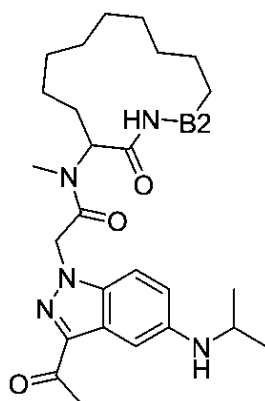
10

【化 1 4 5】



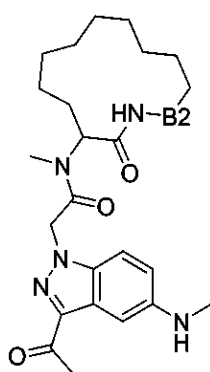
20

【化 1 4 6】



30

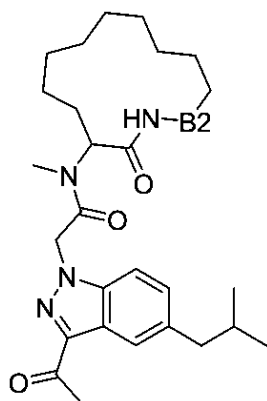
【化 1 4 7】



40

50

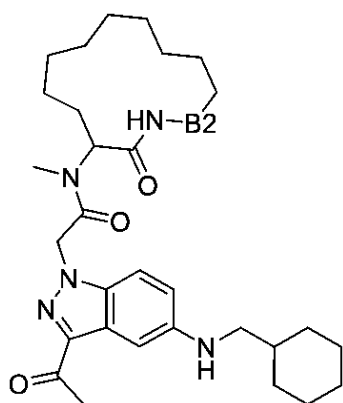
、
【化 1 4 8】



10

及び

【化 1 4 9】



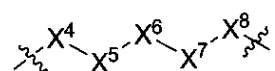
20

。

【0 1 0 9】

以下の実施形態では、L⁶は

【化 1 5 0】



30

である。

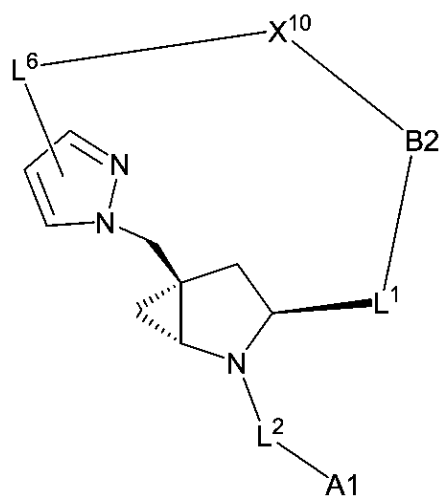
【0 1 1 0】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 5 1】



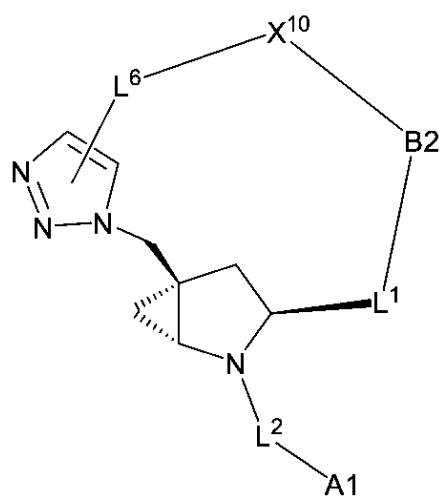
10

。

【 0 1 1 1】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 5 2】



20

30

。

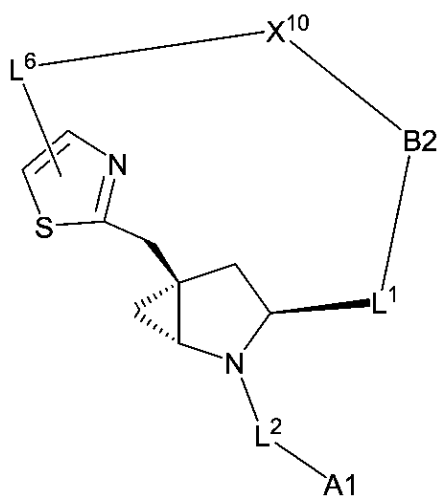
【 0 1 1 2】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 5 3】



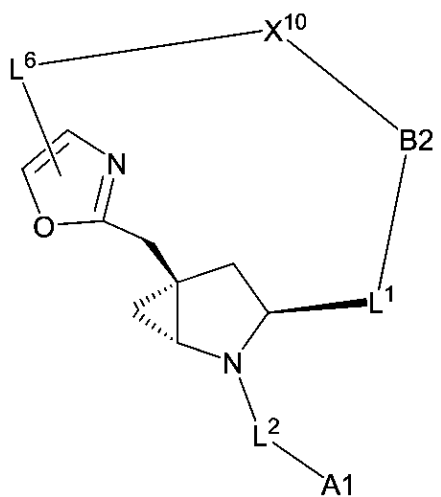
10

。

【 0 1 1 3】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 5 4】



20

30

。

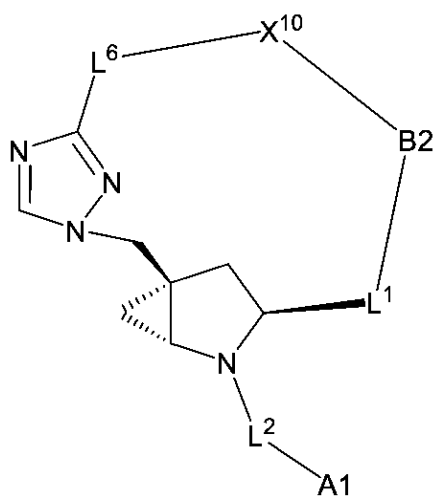
【 0 1 1 4】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

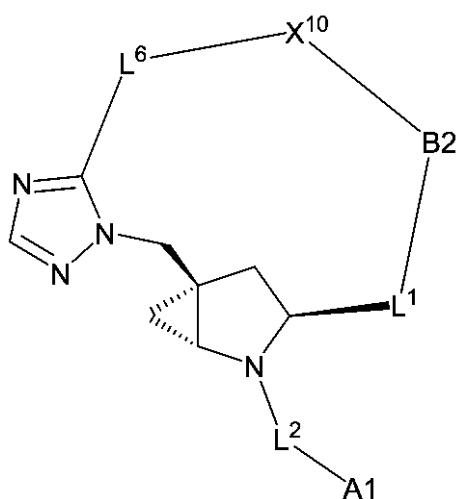
【化 1 5 5】



10

及び

【化 1 5 6】



20

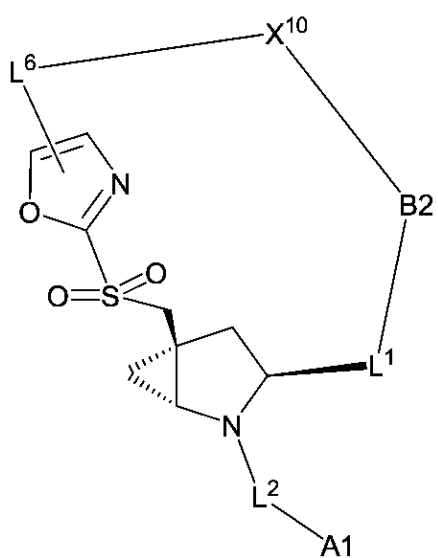
30

。

【 0 1 1 5】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 5 7】



40

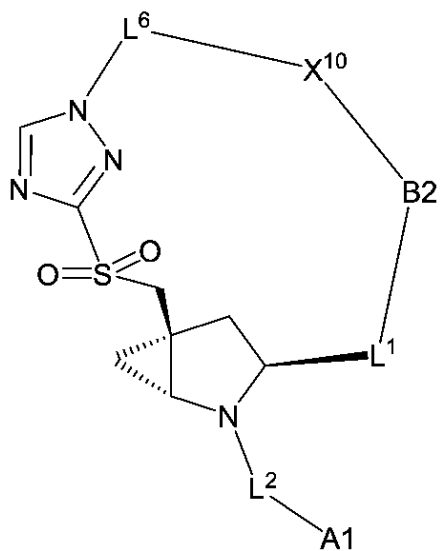
50

。

【0116】

一実施形態では、式Iの化合物は以下から選択される：

【化158】

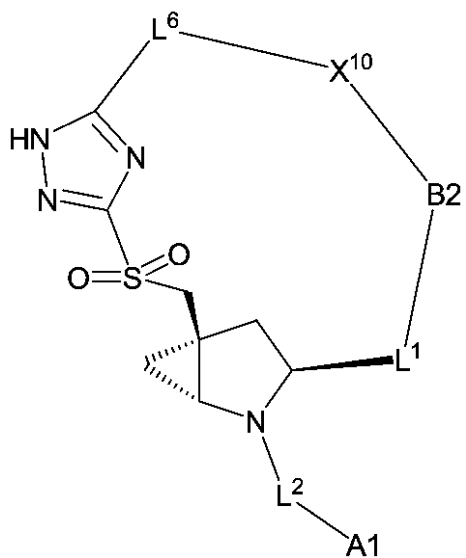


10

20

及び

【化159】



30

。

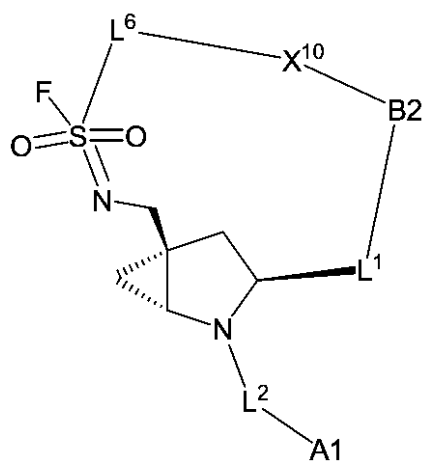
【0117】

一実施形態では、式Iの化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 6 0】



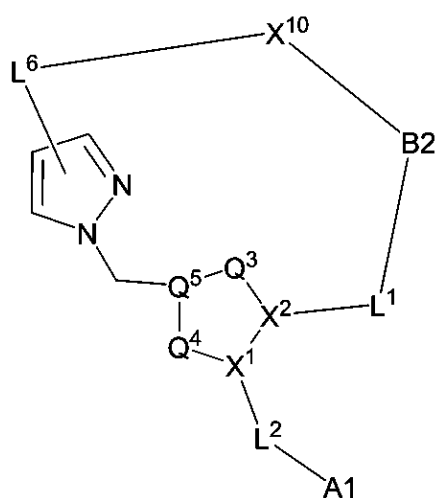
10

。

【 0 1 1 8】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 6 1】



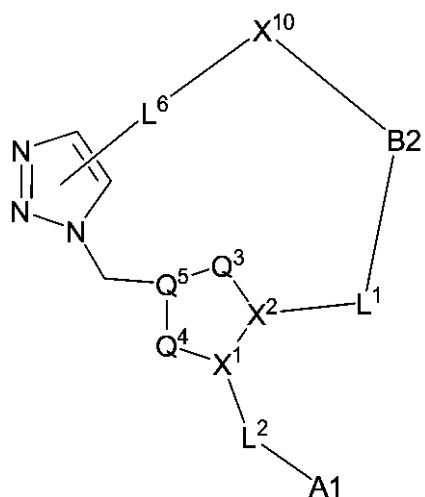
20

。

【 0 1 1 9】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 6 2】



40

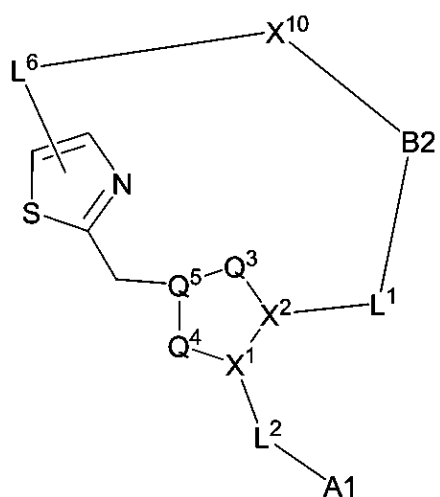
50

。

【 0 1 2 0 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【 化 1 6 3 】



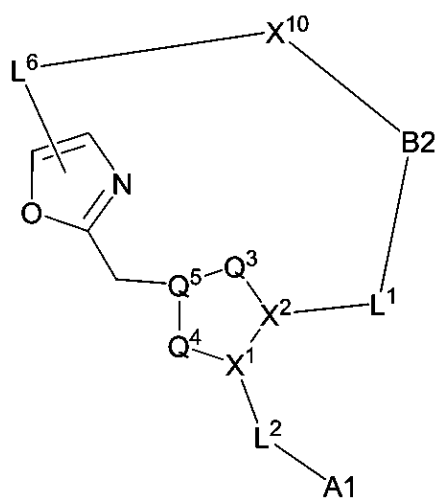
10

。

【 0 1 2 1 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【 化 1 6 4 】



20

30

。

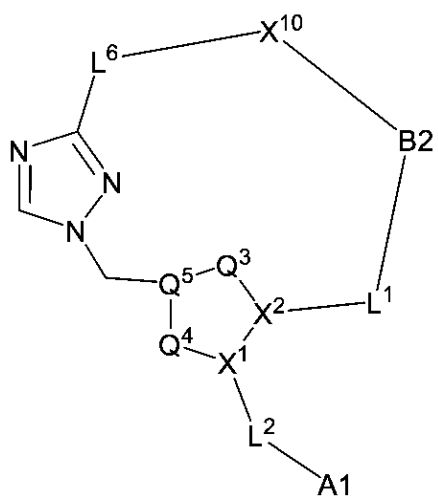
【 0 1 2 2 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

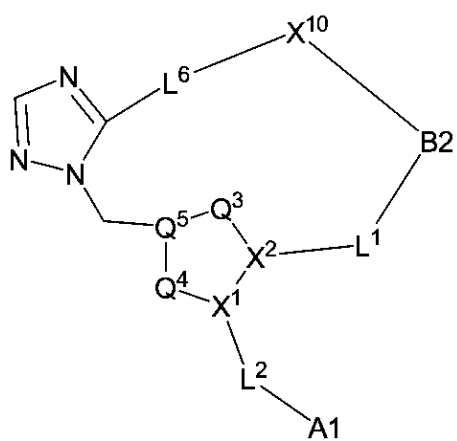
【化 1 6 5】



10

及び

【化 1 6 6】

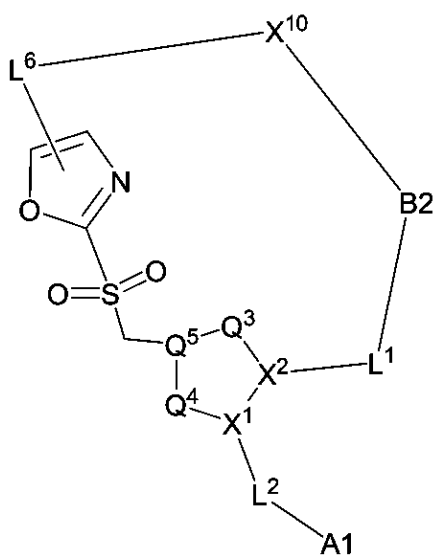


20

【 0 1 2 3 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 6 7】



30

40

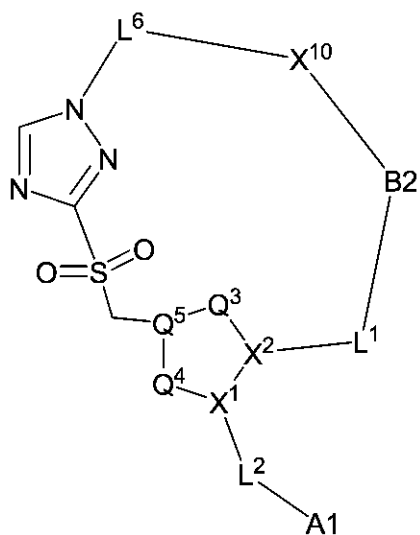
○

50

【 0 1 2 4 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

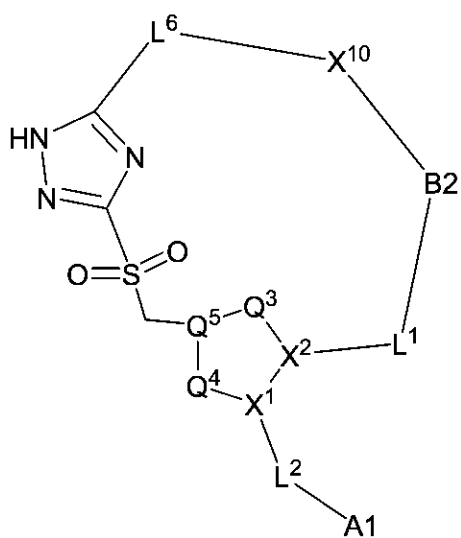
【化 1 6 8 】



10

及び

【化 1 6 9 】



20

30

。

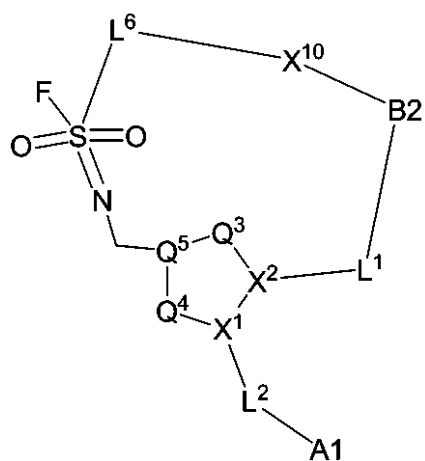
【 0 1 2 5 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 7 0】



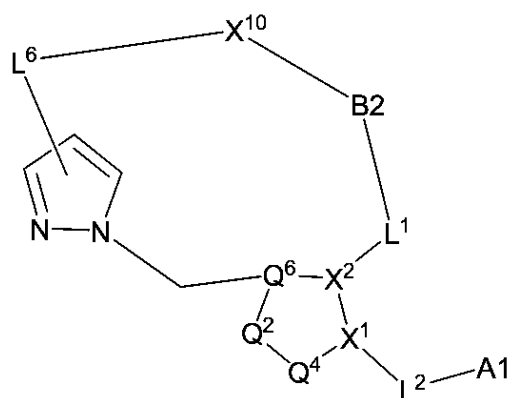
10

。

【 0 1 2 6】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 7 1】



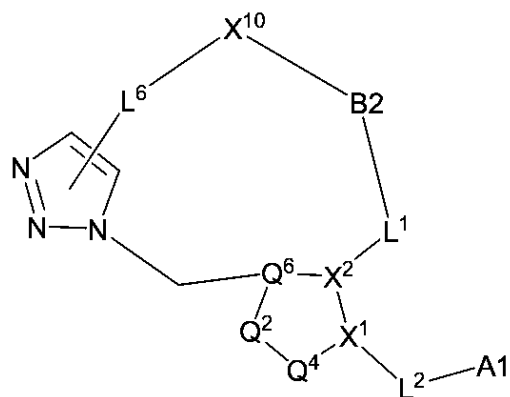
20

。

【 0 1 2 7】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 7 2】



40

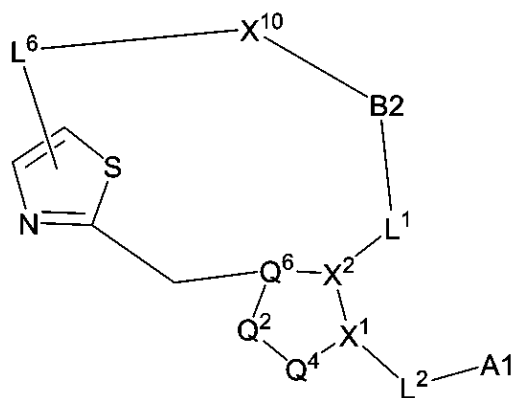
。

【 0 1 2 8】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

50

【化 1 7 3】

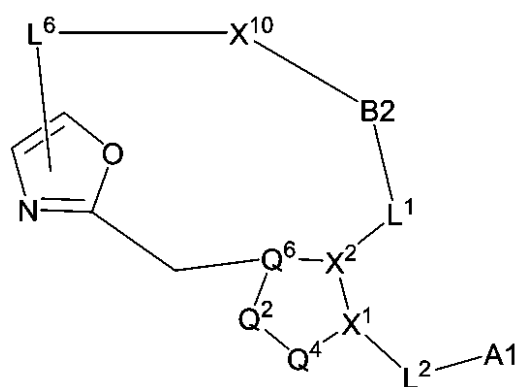


10

【 0 1 2 9】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 7 4】

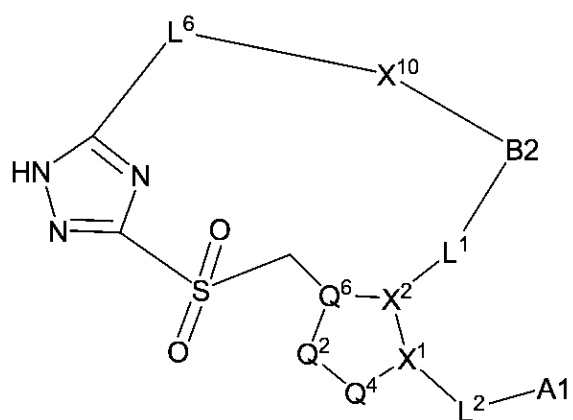


20

【 0 1 3 0】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 7 5】

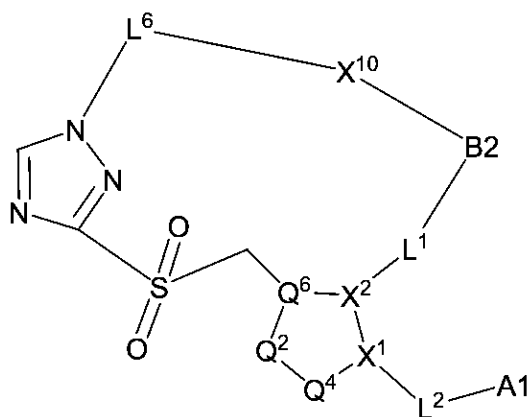


40

及び

50

【化 1 7 6】



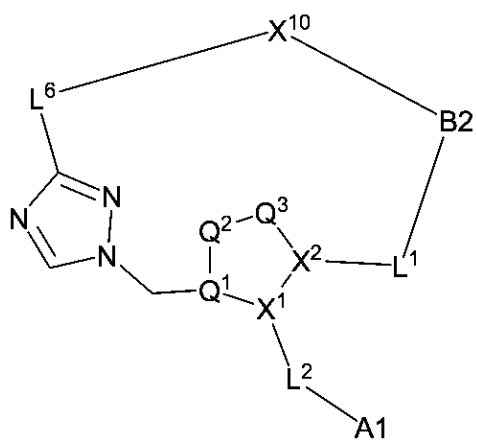
10

。

【 0 1 3 1】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

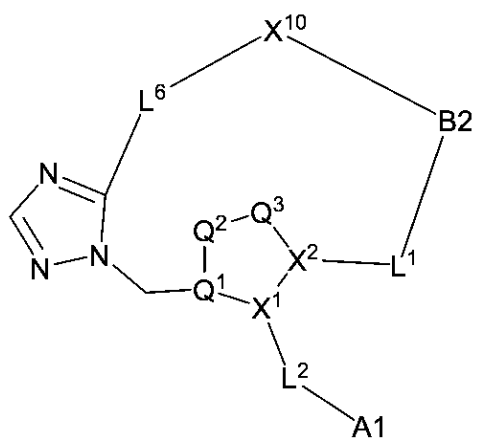
【化 1 7 7】



20

及び

【化 1 7 8】



30

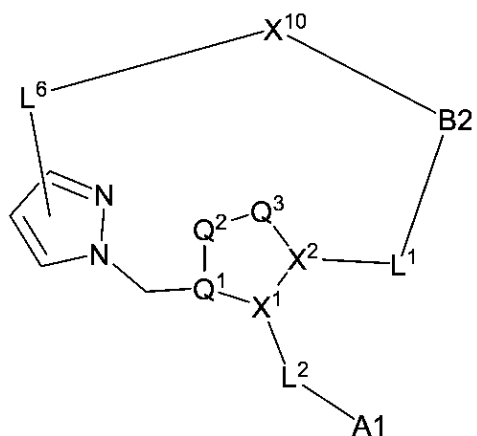
。

【 0 1 3 2】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

50

【化 1 7 9】



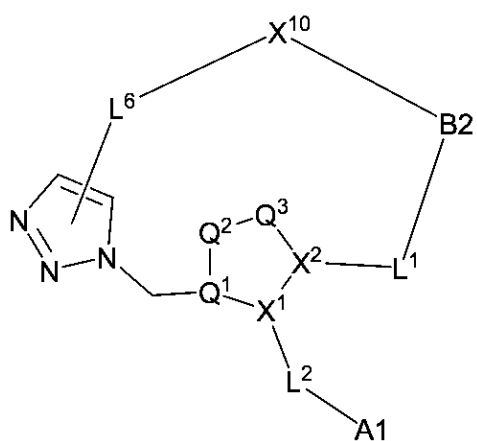
10

。

【 0 1 3 3】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 8 0】



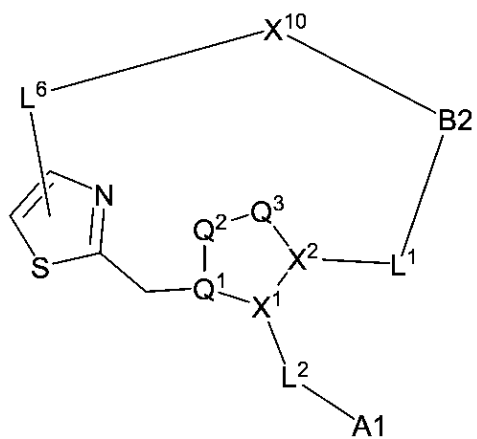
20

。

【 0 1 3 4】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 8 1】



40

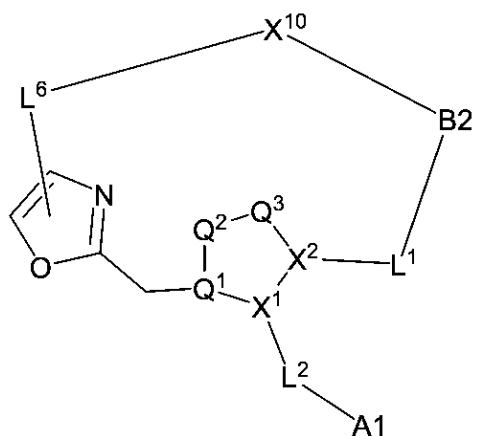
。

【 0 1 3 5】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

50

【化 1 8 2】



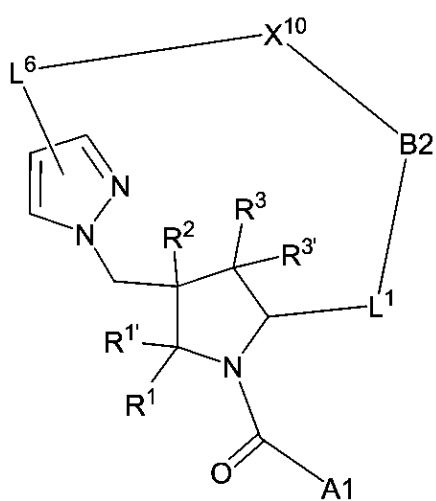
10

。

【 0 1 3 6】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 8 3】



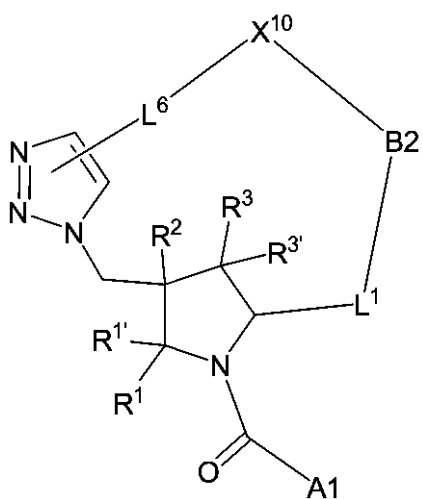
20

。

【 0 1 3 7】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 8 4】



40

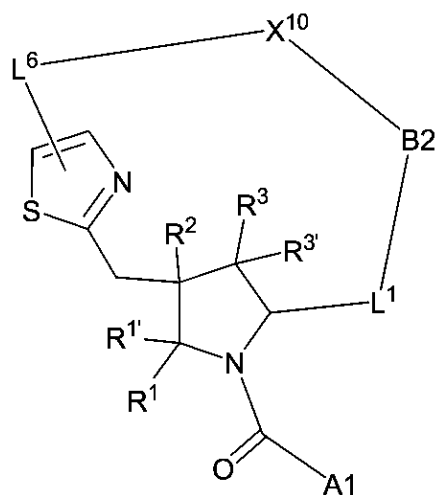
。

50

【 0 1 3 8 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 8 5】



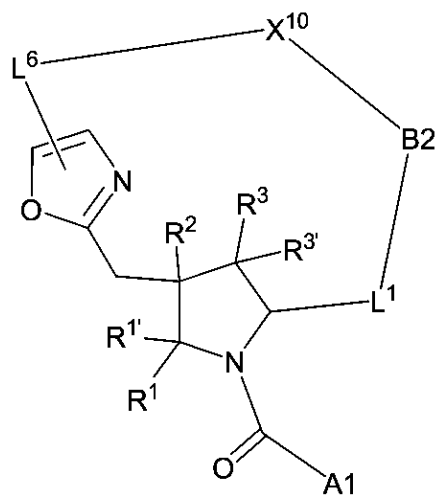
10

。

【 0 1 3 9 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 8 6】



30

。

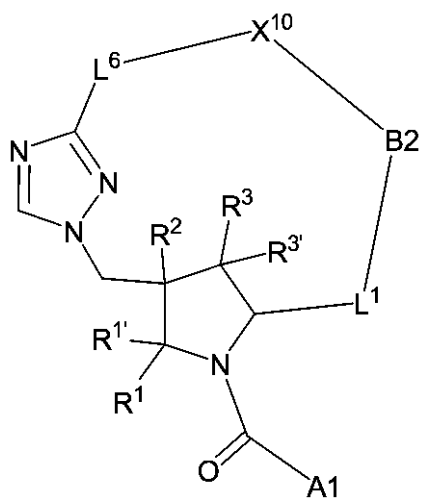
【 0 1 4 0 】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

40

50

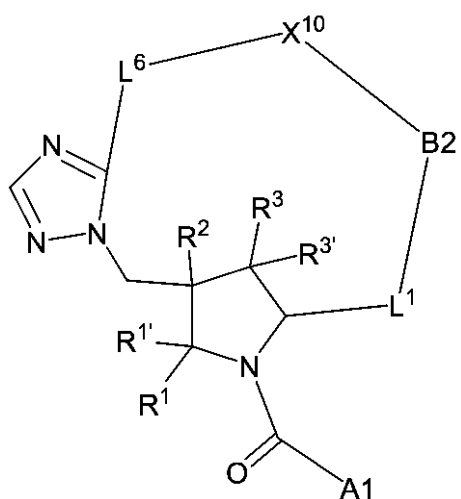
【化 1 8 7】



10

及び

【化 1 8 8】



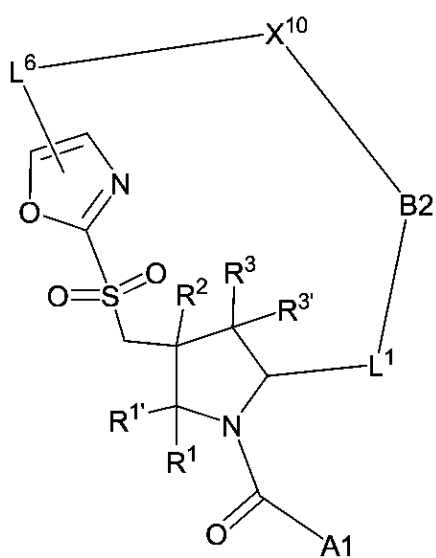
20

。

【 0 1 4 1】

一実施形態では、式 I の化合物は以下から選択される：

【化 1 8 9】



40

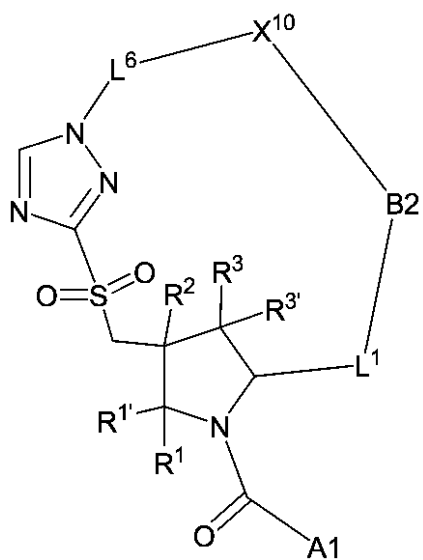
50

。

【0142】

一実施形態では、式Ⅰの化合物は以下から選択される：

【化190】

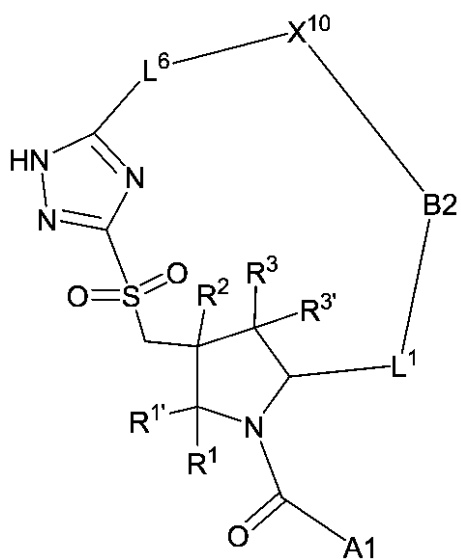


10

20

及び

【化191】



30

。

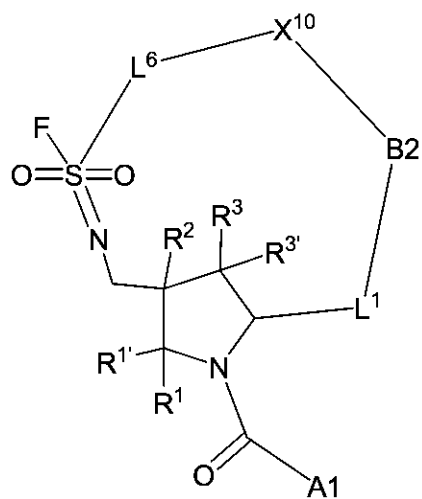
【0143】

一実施形態では、式Ⅰの化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 9 2】



10

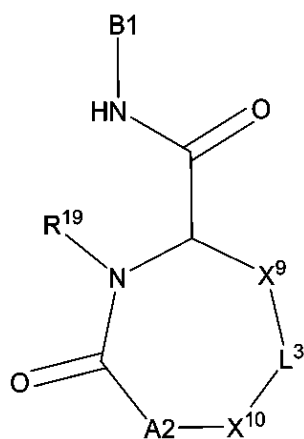
。

【 0 1 4 4】

式 I I の実施形態：

一実施形態では、式 I I の化合物は以下から選択される：

【化 1 9 3】



20

30

。

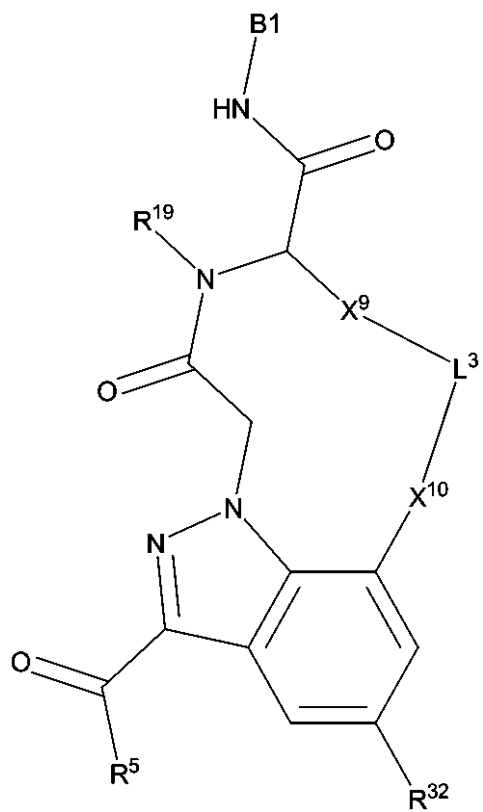
【 0 1 4 5】

一実施形態では、式 I I の化合物は以下から選択される：

40

50

【化 1 9 5】

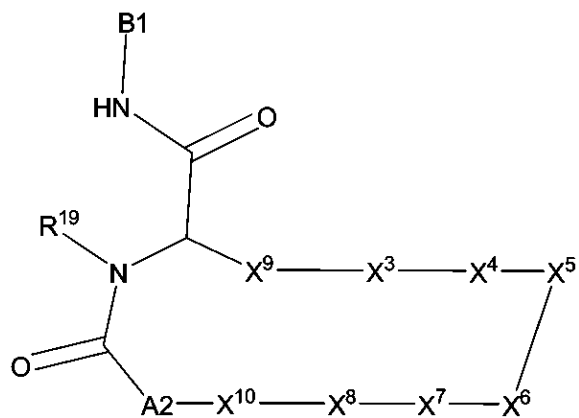


○

一実施形態では、式ⅠⅠの化合物は以下から選択される：

50

【化 1 9 6】



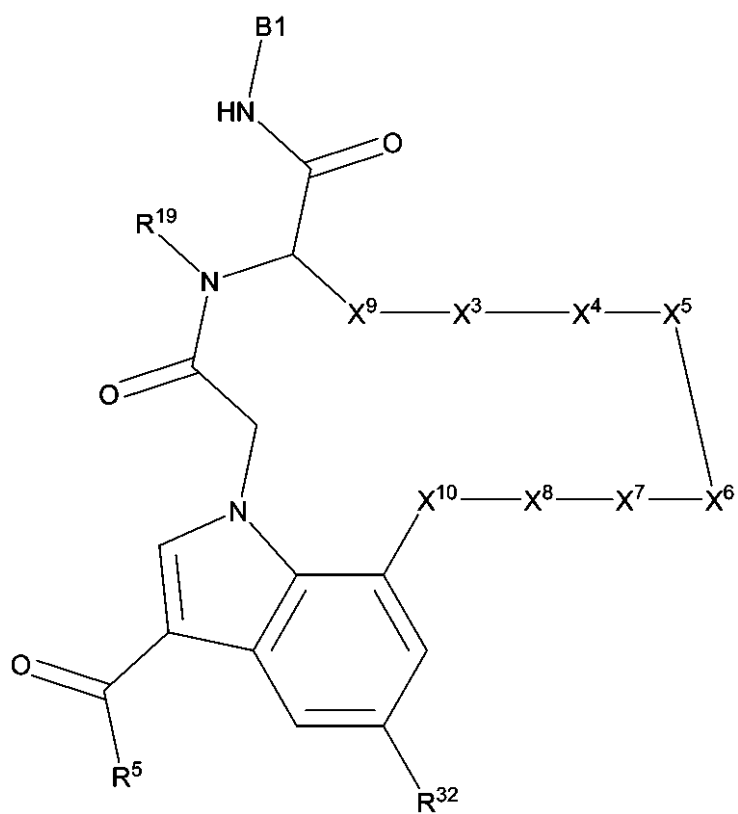
10

。

【 0 1 4 7】

一実施形態では、式 I I の化合物は以下から選択される：

【化 1 9 7】



20

30

及び

40

50

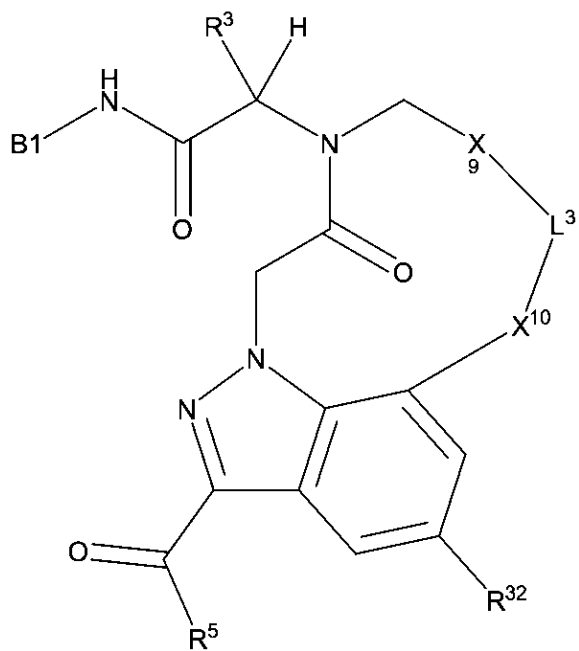
○

一実施形態では、式ⅠⅠの化合物は以下から選択される：

[illegible]

一実施形態では、式 I I の化合物は以下から選択される：

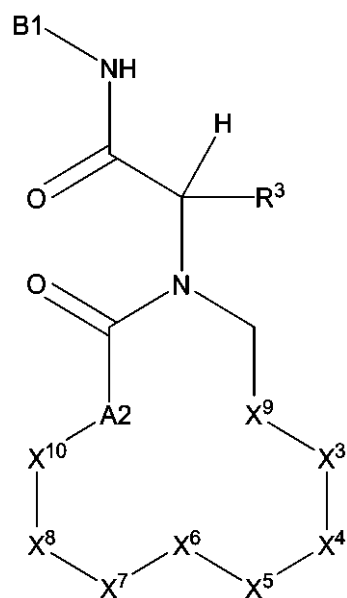
【化 2 0 1】



○

一実施形態では、式ⅠⅠの化合物は以下から選択される：

【化 2 0 2】



10

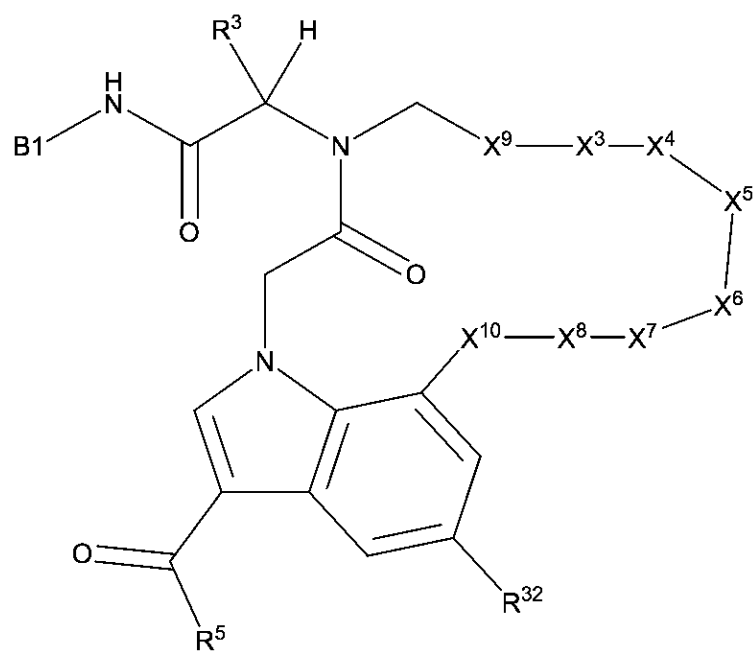
。

【 0 1 5 1】

20

一実施形態では、式 I I の化合物は以下から選択される：

【化 2 0 3】



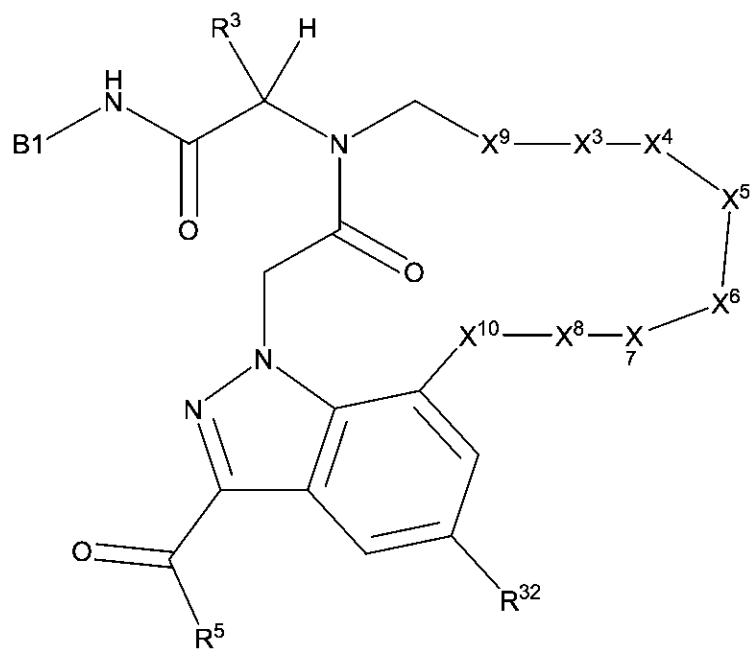
30

及び

40

50

【化 2 0 4】



10

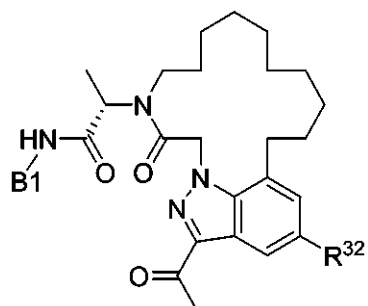
。

20

【 0 1 5 2】

一実施形態では、式 I I の化合物は以下から選択される：

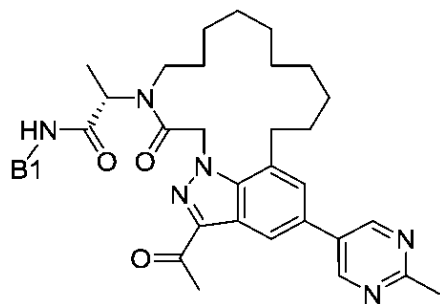
【化 2 0 5】



30

、

【化 2 0 6】

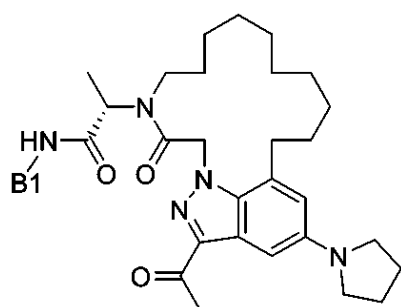


40

、

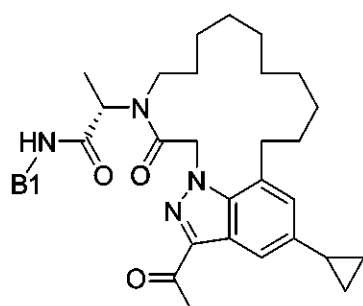
50

【化 2 0 7】



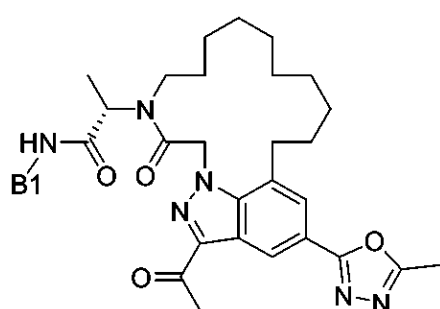
10

【化 2 0 8】



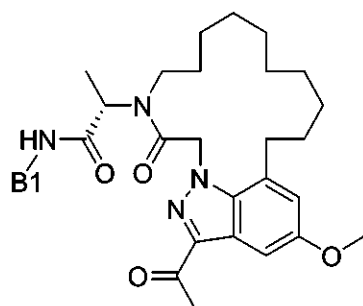
20

【化 2 0 9】



30

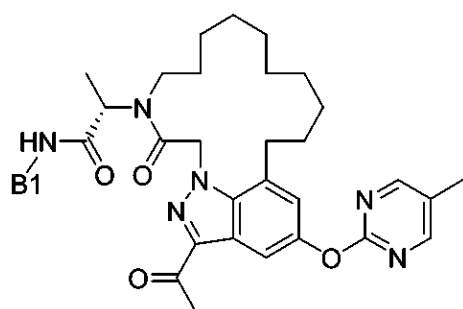
【化 2 1 0】



40

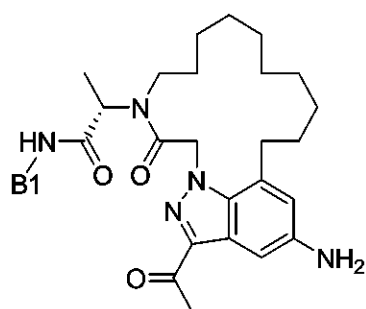
50

【化 2 1 1】



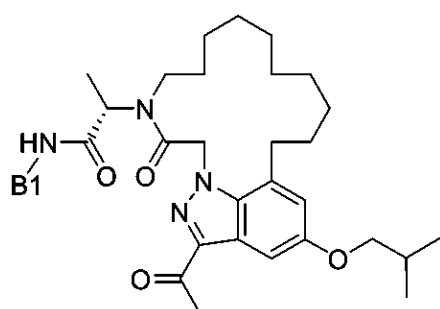
10

【化 2 1 2】



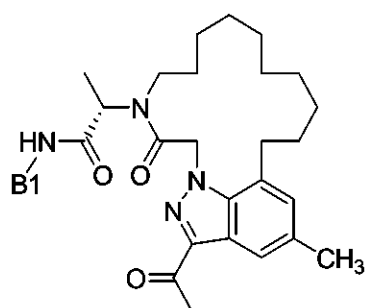
20

【化 2 1 3】



30

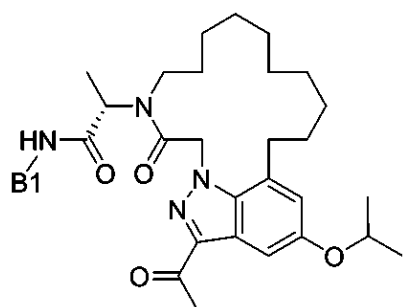
【化 2 1 4】



40

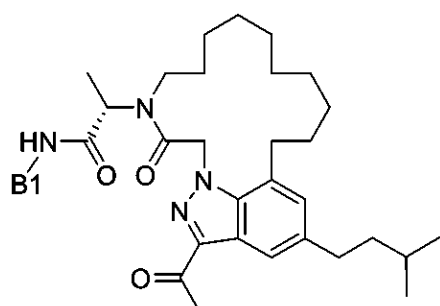
50

【化 2 1 5】



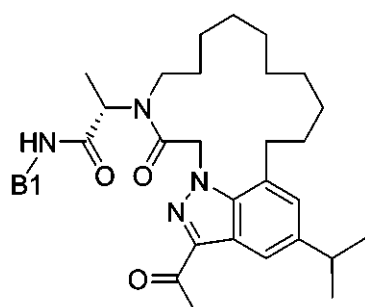
10

【化 2 1 6】



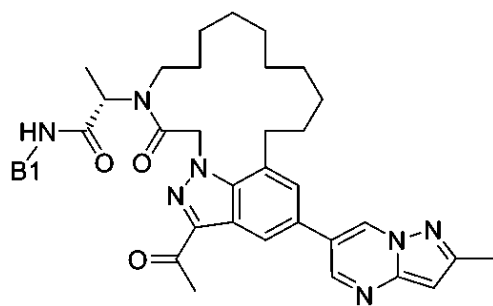
20

【化 2 1 7】



30

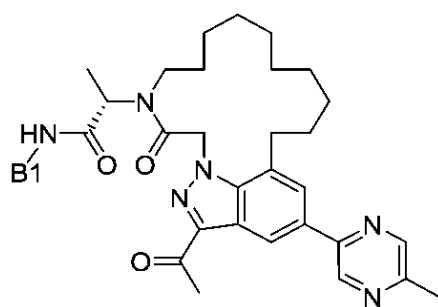
【化 2 1 8】



40

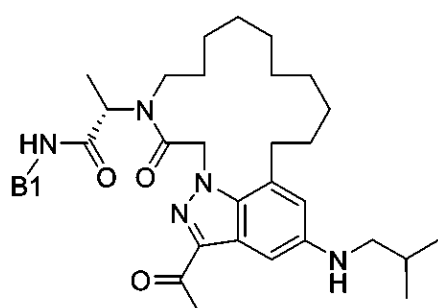
50

【化 2 1 9】



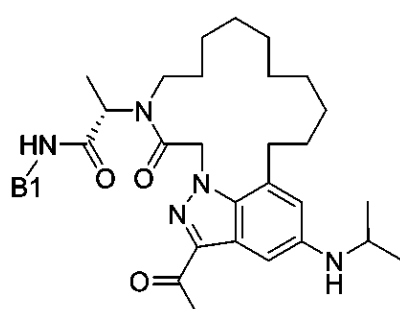
10

【化 2 2 0】



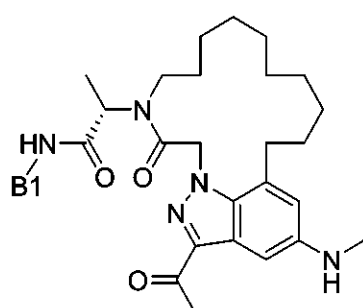
20

【化 2 2 1】



30

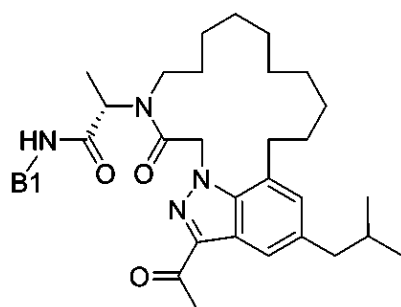
【化 2 2 2】



40

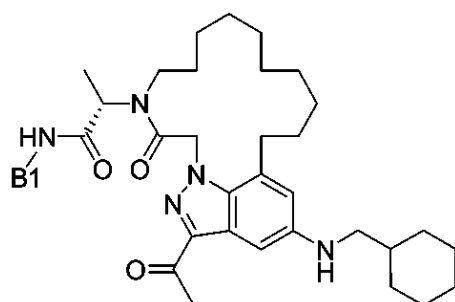
50

【化 2 2 3】



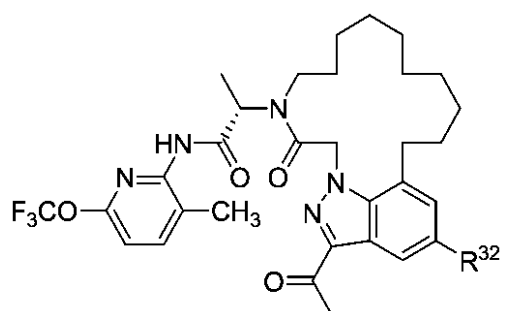
10

【化 2 2 4】



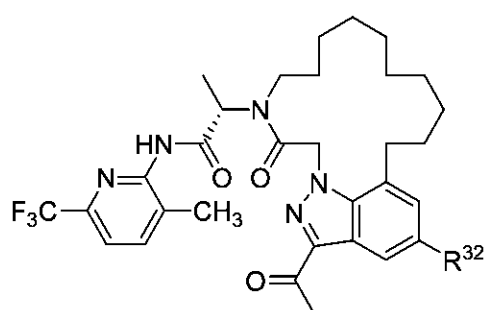
20

【化 2 2 5】



30

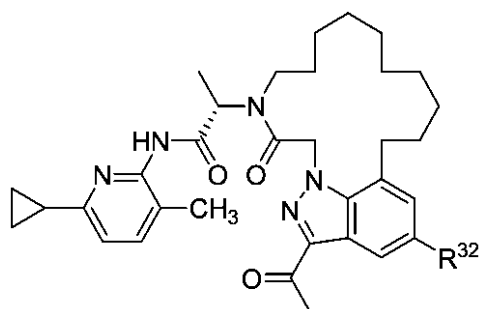
【化 2 2 6】



40

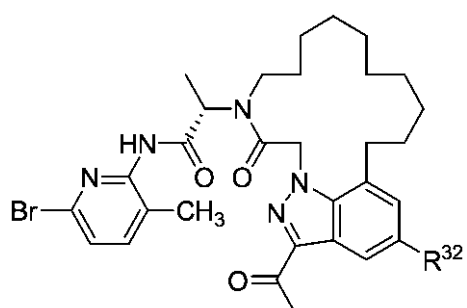
50

【化 2 2 7】



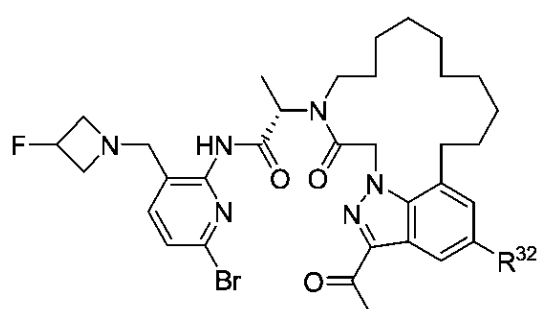
10

【化 2 2 8】



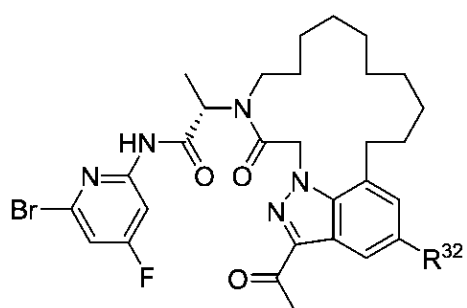
20

【化 2 2 9】



30

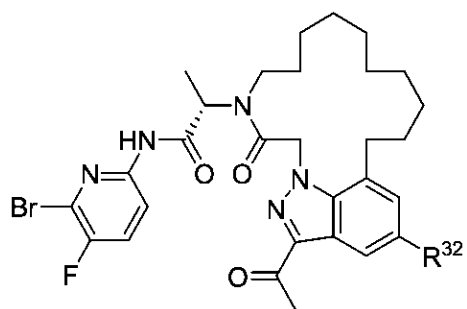
【化 2 3 0】



40

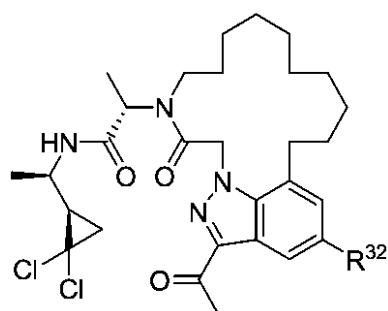
50

【化 2 3 1】



10

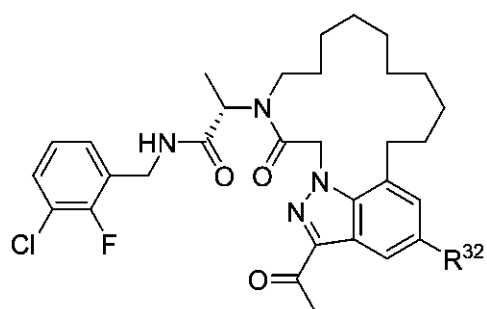
【化 2 3 2】



20

、及び

【化 2 3 3】



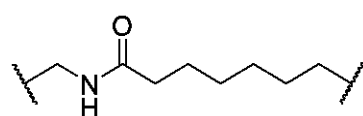
30

。

【0 1 5 3】

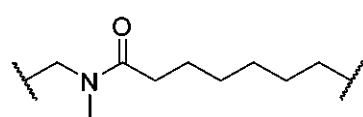
一実施形態では、 $-X^9-L^3-X^{10}-$ は、以下から選択される：

【化 2 3 4】



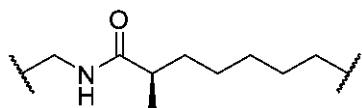
40

【化 2 3 5】

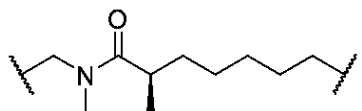


50

【化 2 3 6】

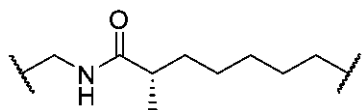


【化 2 3 7】

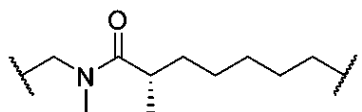


10

【化 2 3 8】

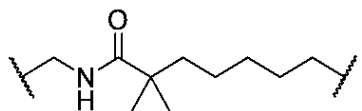


【化 2 3 9】

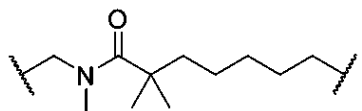


20

【化 2 4 0】

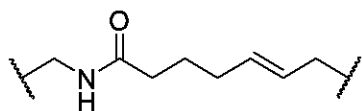


【化 2 4 1】



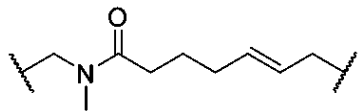
30

【化 2 4 2】



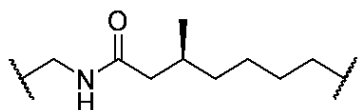
40

【化 2 4 3】

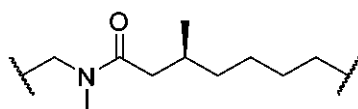


50

【化 2 4 4】

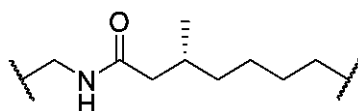


【化 2 4 5】

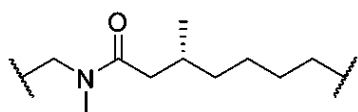


10

【化 2 4 6】

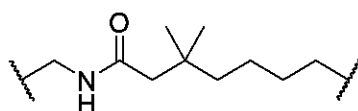


【化 2 4 7】



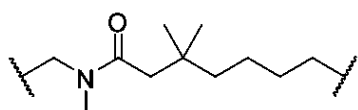
20

【化 2 4 8】

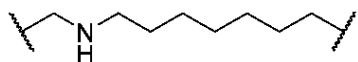


30

【化 2 4 9】



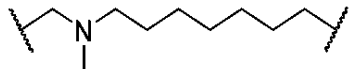
【化 2 5 0】



40

、及び

【化 2 5 1】



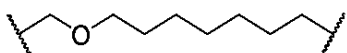
。

【0 1 5 4】

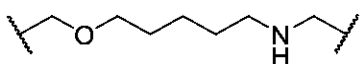
一実施形態では、 $-X^9-L^3-X^{10}-$ は、以下から選択される：

50

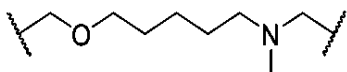
【化 2 5 2】



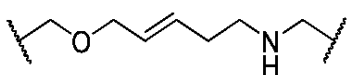
【化 2 5 3】



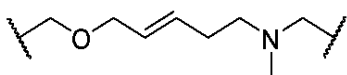
【化 2 5 4】



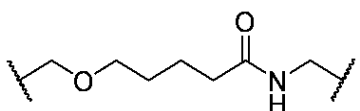
【化 2 5 5】



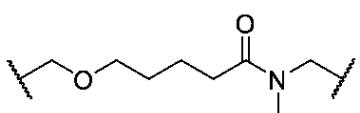
【化 2 5 6】



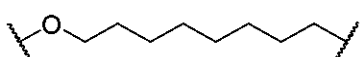
【化 2 5 7】



【化 2 5 8】

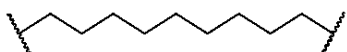


【化 2 5 9】



、及び

【化 2 6 0】



【0 1 5 5】

一実施形態では、 R^{32} は、以下から選択される：

10

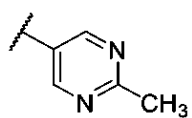
20

30

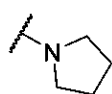
40

50

【化 2 6 1】



【化 2 6 2】

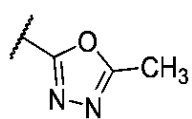


10

【化 2 6 3】

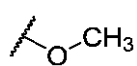


【化 2 6 4】

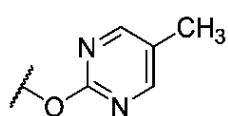


20

【化 2 6 5】



【化 2 6 6】

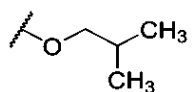


30

【化 2 6 7】



【化 2 6 8】



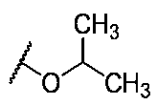
40

【化 2 6 9】

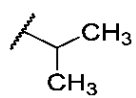


50

【化 2 7 0】

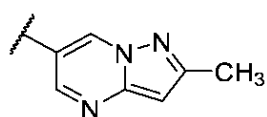


【化 2 7 1】

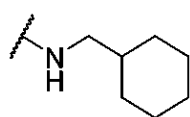


10

【化 2 7 2】

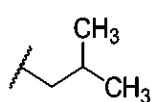


【化 2 7 3】

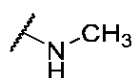


20

【化 2 7 4】

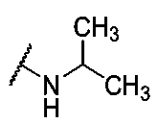


【化 2 7 5】



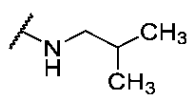
30

【化 2 7 6】

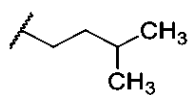


40

【化 2 7 7】



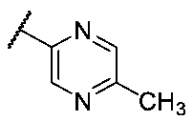
【化 2 7 8】



、及び

50

【化 2 7 9】

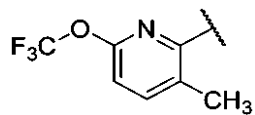


。

【 0 1 5 6】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

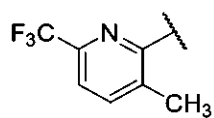
【化 2 8 0】



10

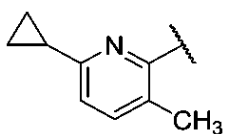
、

【化 2 8 1】



、

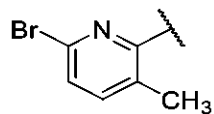
【化 2 8 2】



20

、

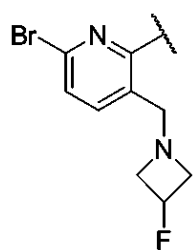
【化 2 8 3】



30

、

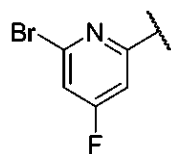
【化 2 8 4】



40

、

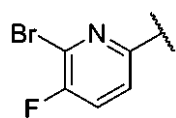
【化 2 8 5】



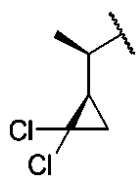
、

50

【化 2 8 6】



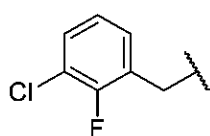
【化 2 8 7】



10

、及び

【化 2 8 8】



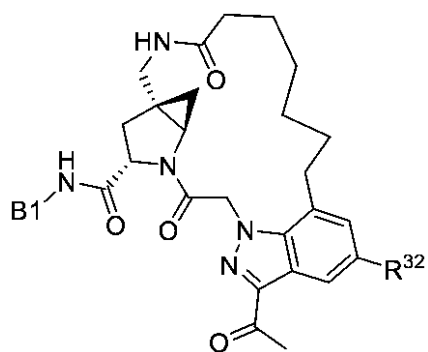
20

。

【0 1 5 7】

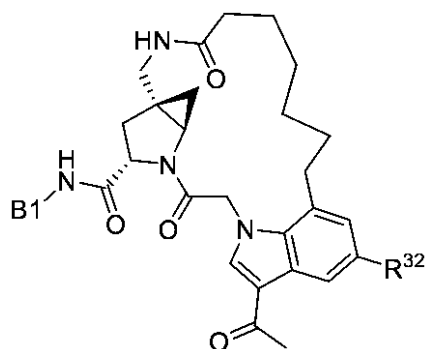
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 8 9】



30

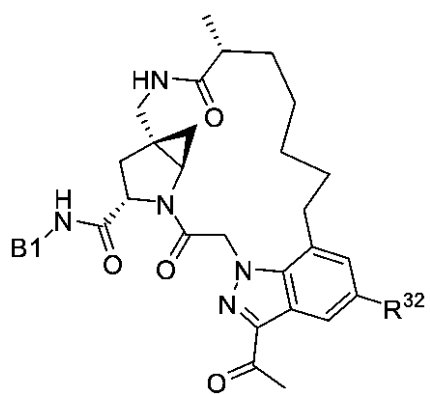
【化 2 9 0】



40

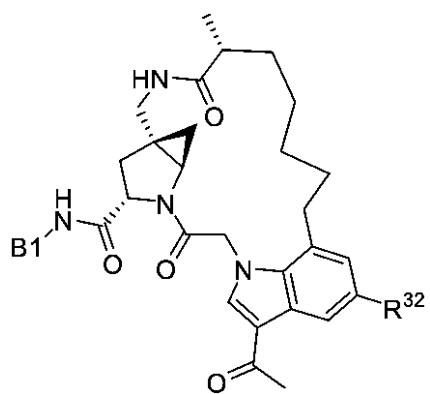
50

【化 2 9 1】



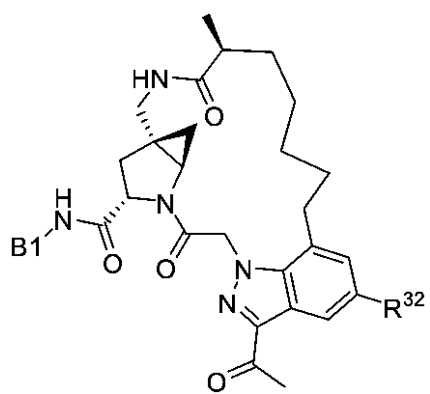
10

【化 2 9 2】



20

【化 2 9 3】

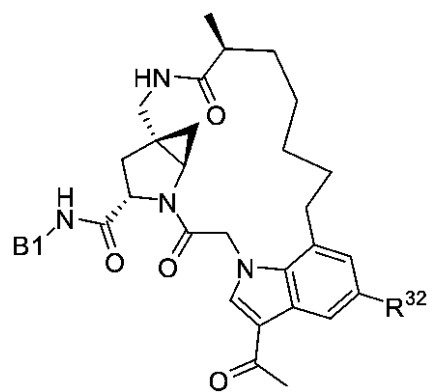


30

40

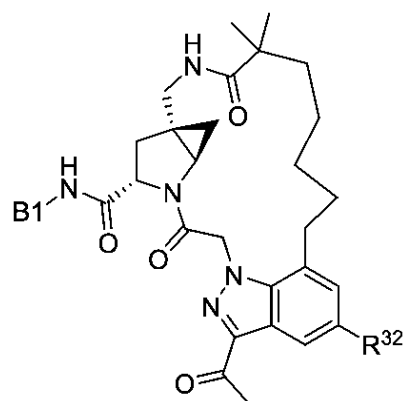
50

【化 2 9 4】



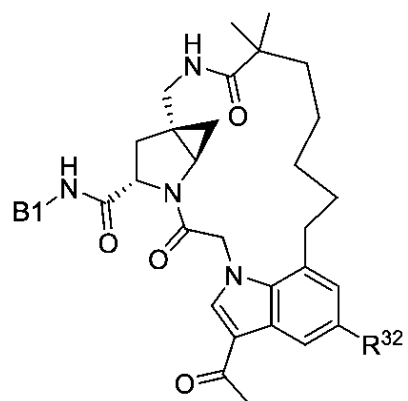
10

【化 2 9 5】



20

【化 2 9 6】

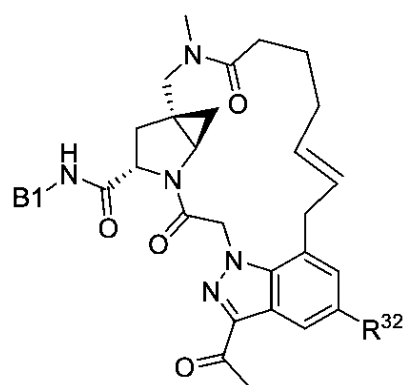


30

40

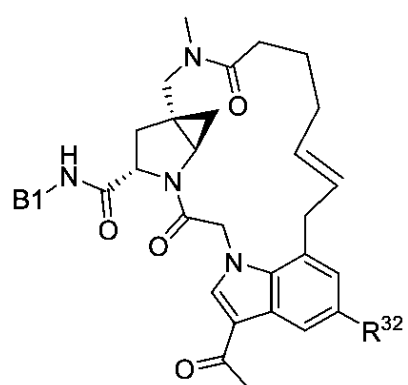
50

【化 2 9 7】



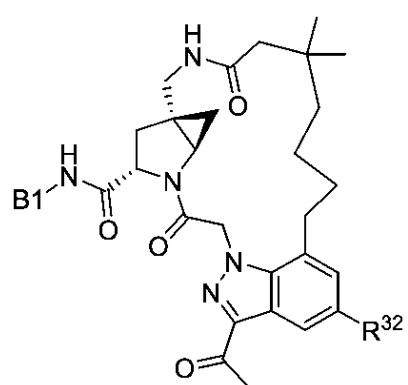
10

【化 2 9 8】



20

【化 2 9 9】

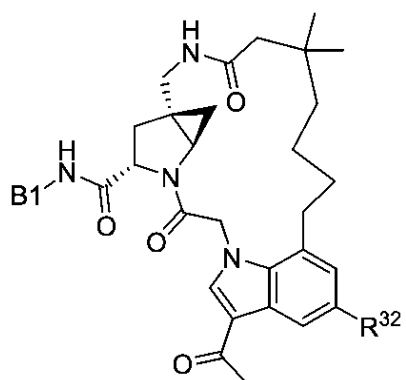


30

40

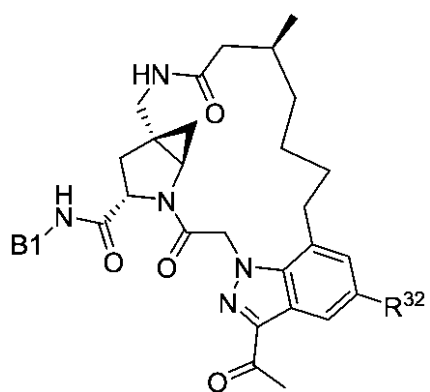
50

【化 3 0 0】



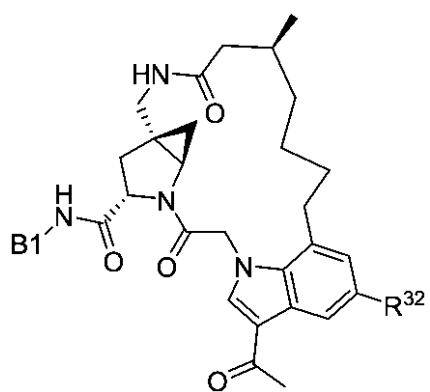
10

【化 3 0 1】



20

【化 3 0 2】

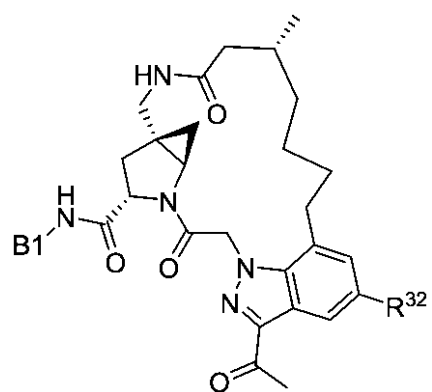


30

40

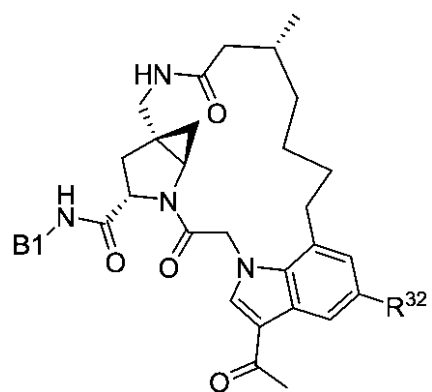
50

【化 3 0 3】



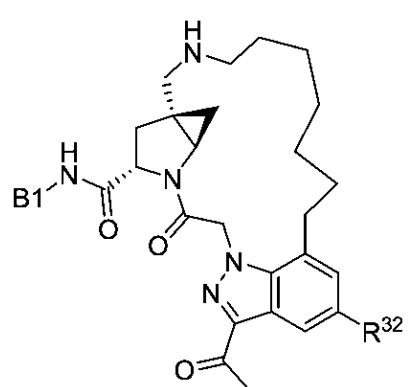
10

【化 3 0 4】



20

【化 3 0 5】

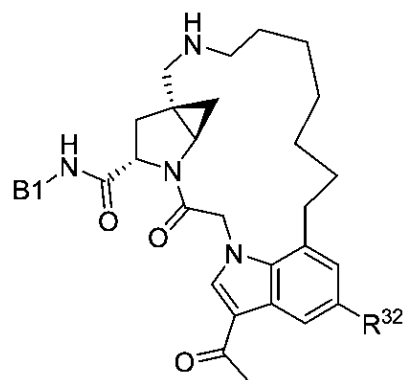


30

40

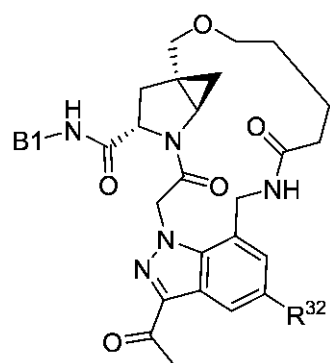
50

【化 3 0 6】



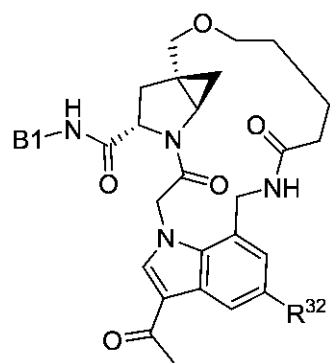
10

【化 3 0 7】



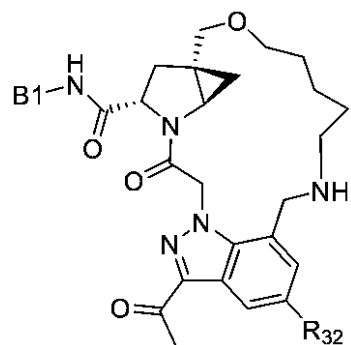
20

【化 3 0 8】



30

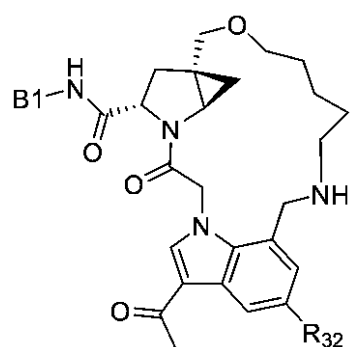
【化 3 0 9】



40

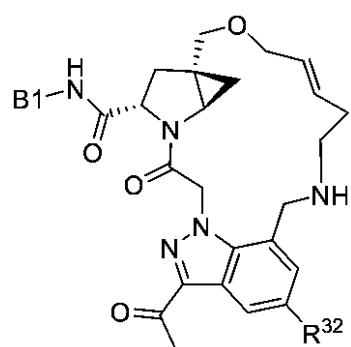
50

【化 3 1 0】



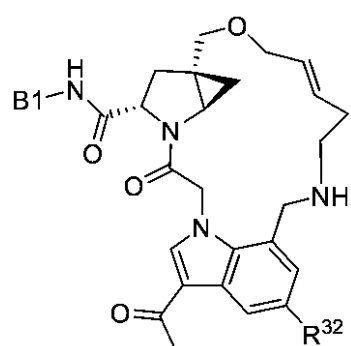
10

【化 3 1 1】



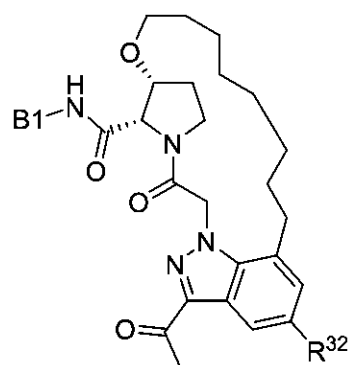
20

【化 3 1 2】



30

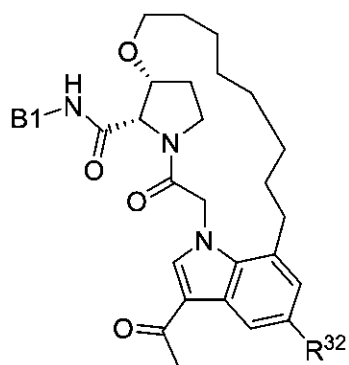
【化 3 1 3】



40

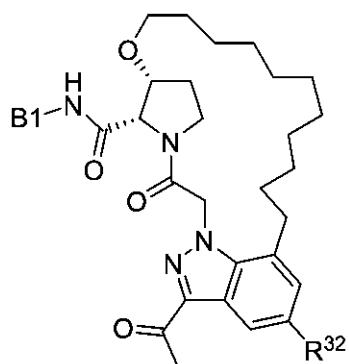
50

【化 3 1 4】



10

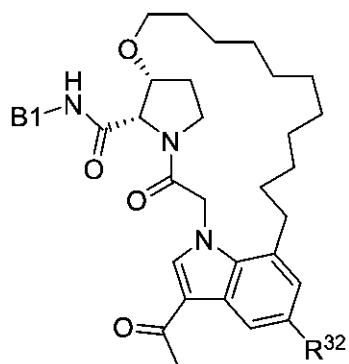
【化 3 1 5】



20

及び

【化 3 1 6】

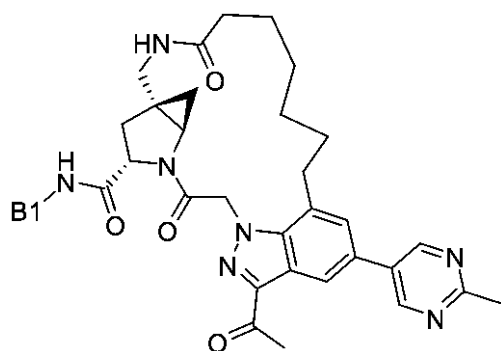


30

【 0 1 5 8】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

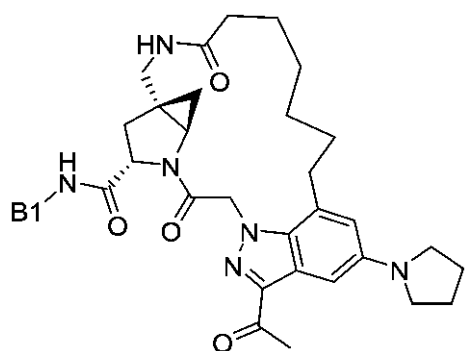
【化 3 1 7】



40

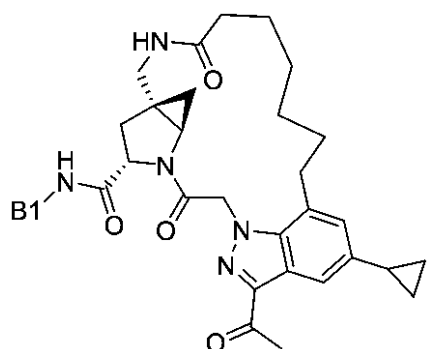
50

【化 3 1 8】



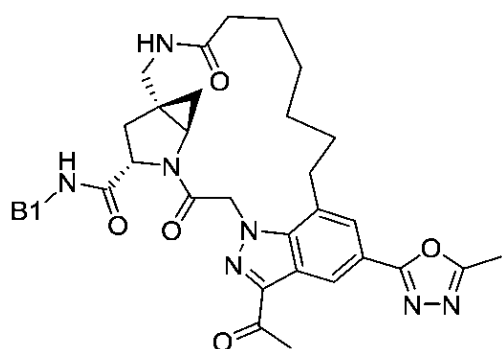
10

【化 3 1 9】



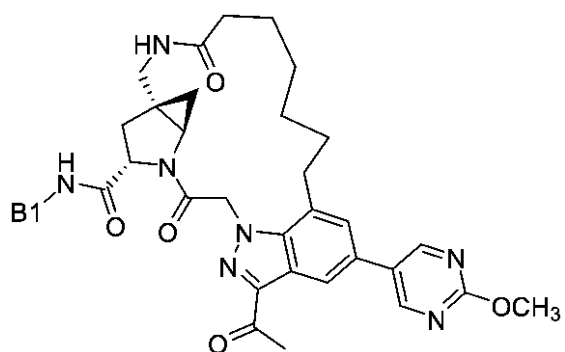
20

【化 3 2 0】



30

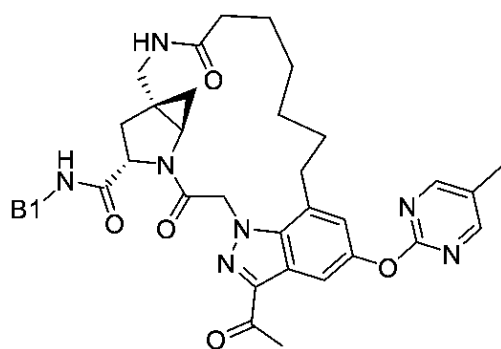
【化 3 2 1】



40

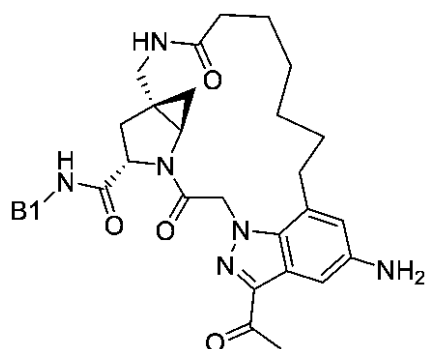
50

【化 3 2 2】



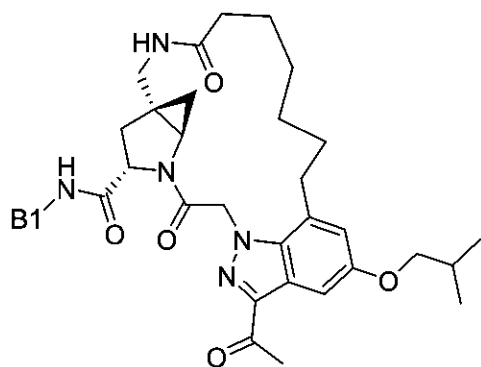
10

【化 3 2 3】



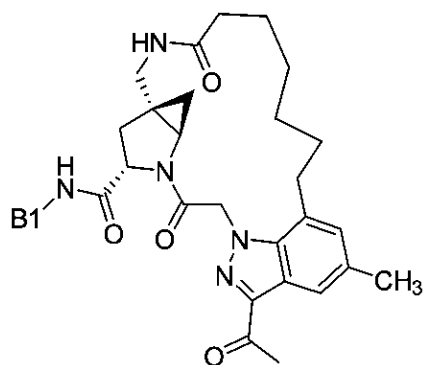
20

【化 3 2 4】



30

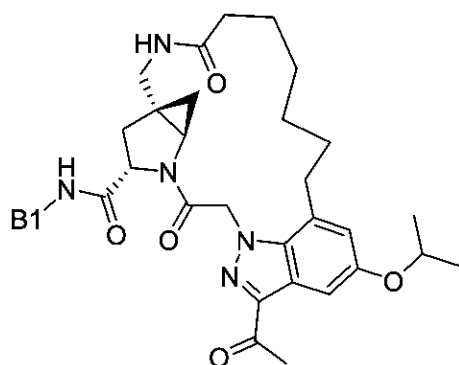
【化 3 2 5】



40

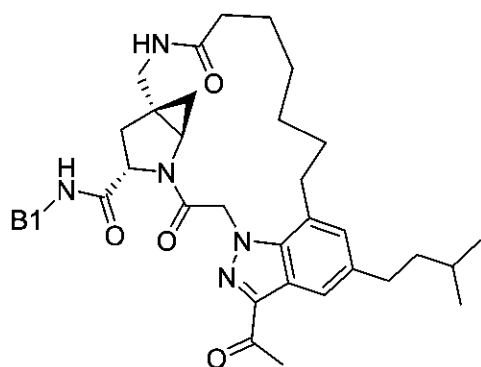
50

【化 3 2 6】



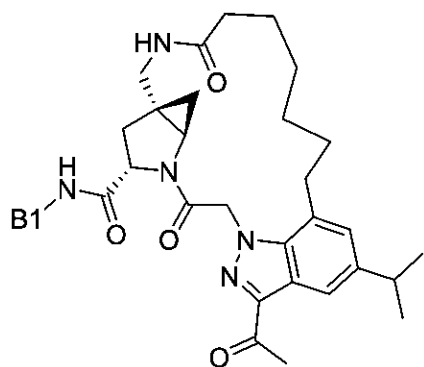
10

【化 3 2 7】



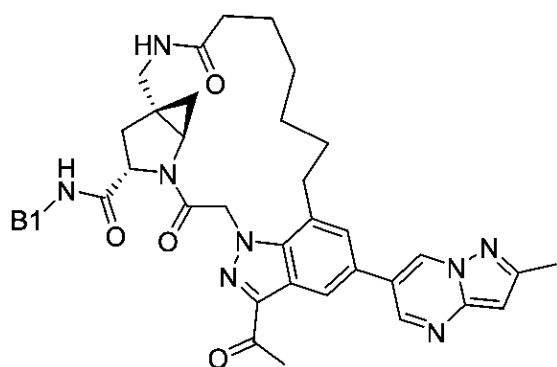
20

【化 3 2 8】



30

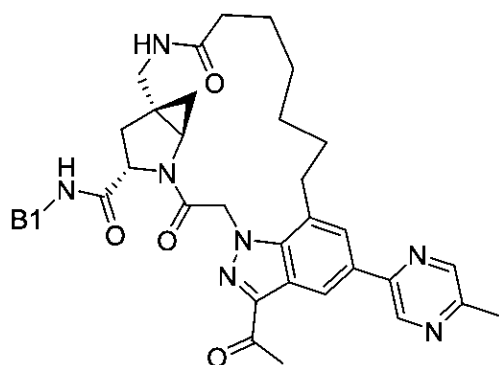
【化 3 2 9】



40

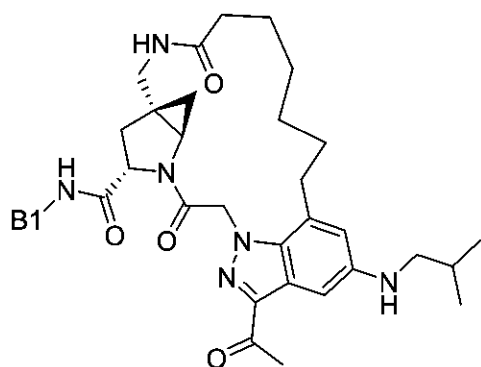
50

【化 3 3 0】



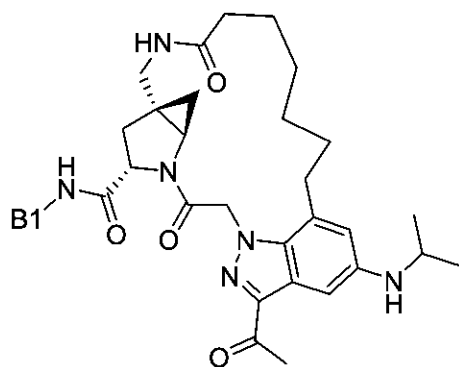
10

【化 3 3 1】



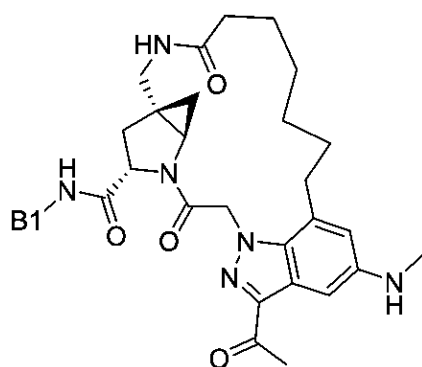
20

【化 3 3 2】



30

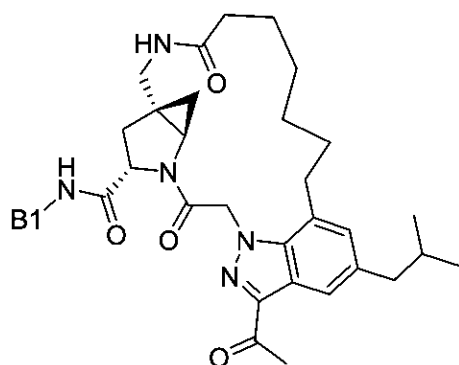
【化 3 3 3】



40

50

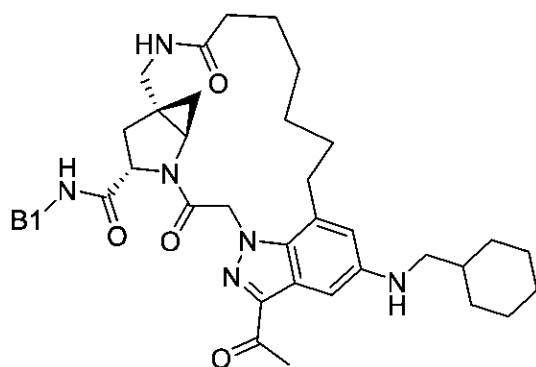
【化 3 3 4】



10

、及び

【化 3 3 5】



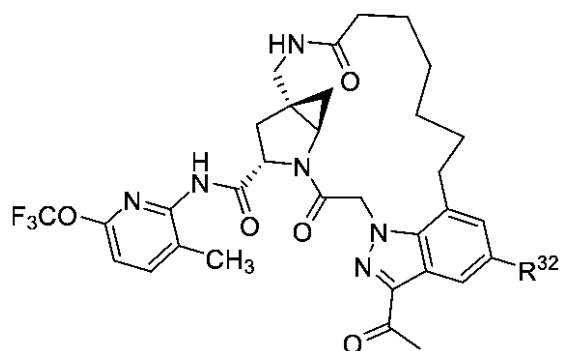
20

。

【 0 1 5 9】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

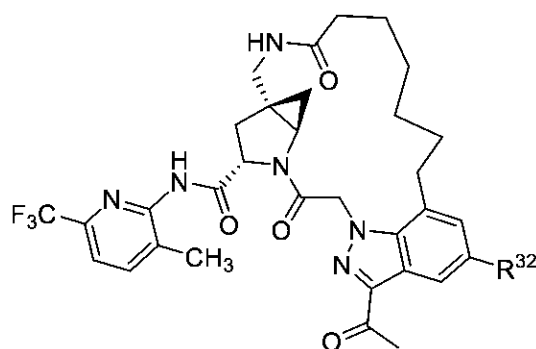
【化 3 3 6】



30

、

【化 3 3 7】



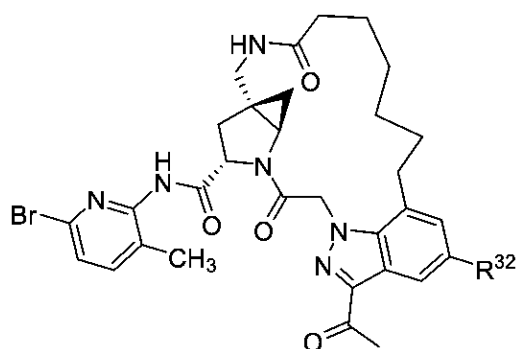
40

、

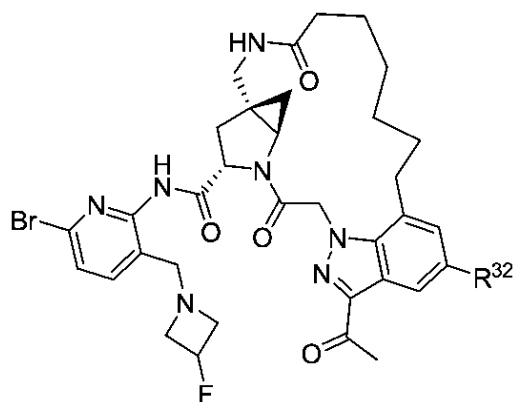
50

Cc1cc2nc(C3CC3)cnc2c1C(=O)N[C@H]4C[C@H]5C[C@@H](C(=O)N6CCCCCCCCC6c7ccc8c(c7)nn(C(=O)C)c8)c45

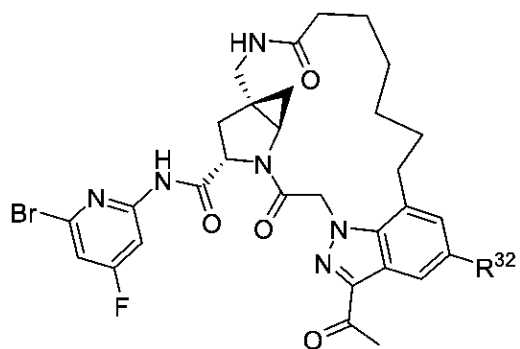
【化 3 3 9】



【化 3 4 0】

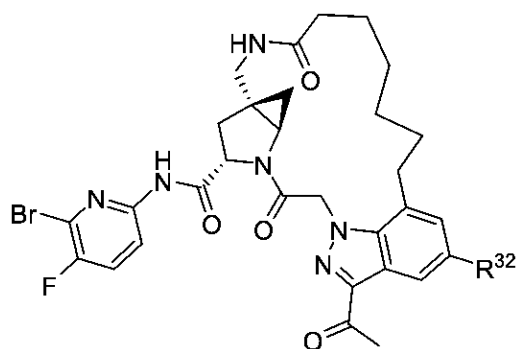


【化 3 4 1】



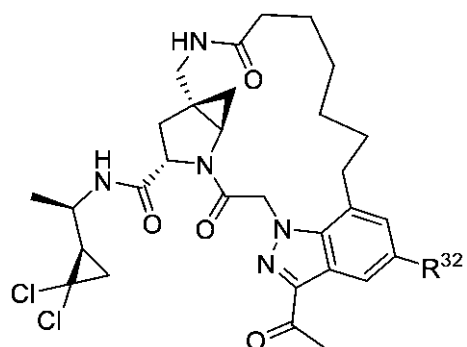
50

【化 3 4 2】



10

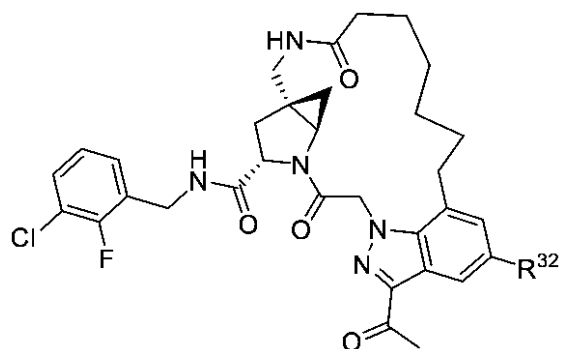
【化 3 4 3】



20

、及び

【化 3 4 4】



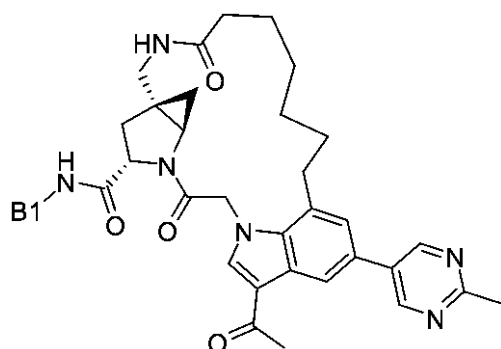
30

。

【 0 1 6 0】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 3 4 5】



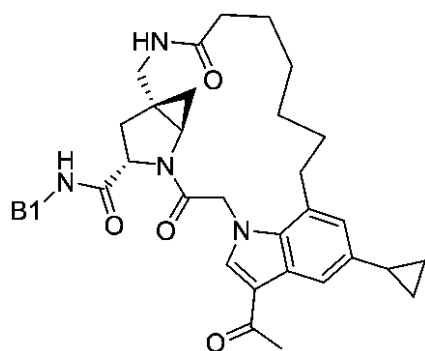
40

、

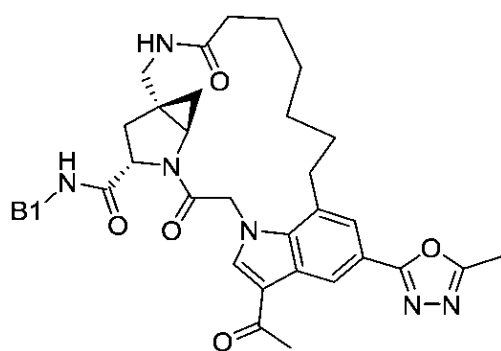
50

Chemical structure of compound 10, a complex molecule featuring a bicyclic core with a pyrrolidine ring, a carboxamide group, and a long alkyl chain.

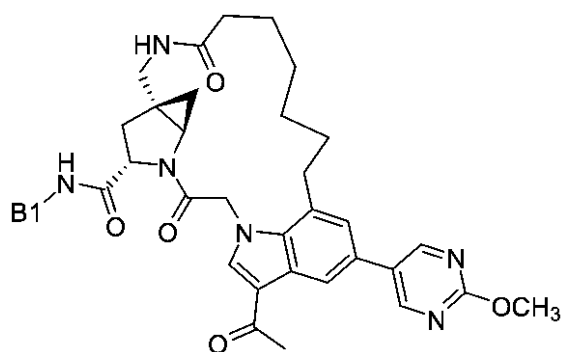
【化 3 4 7】



【化 3 4 8】

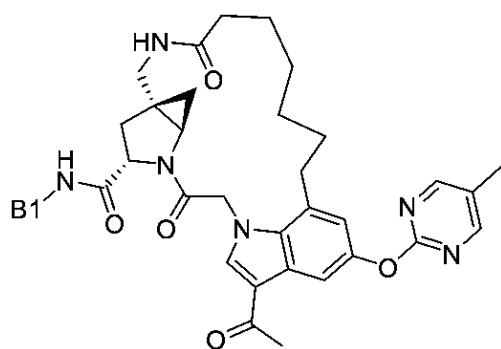


【化 3 4 9】



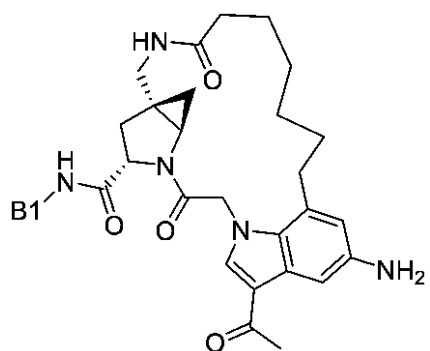
50

【化 3 5 0】



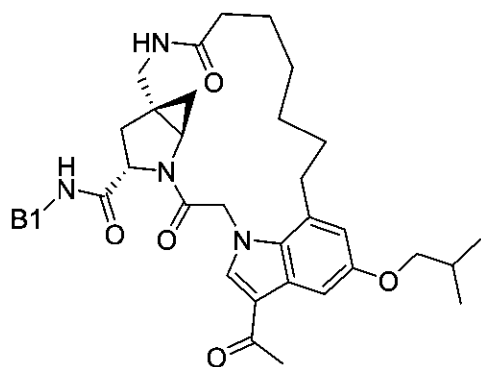
10

【化 3 5 1】



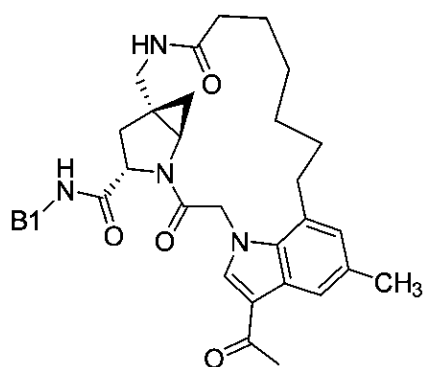
20

【化 3 5 2】



30

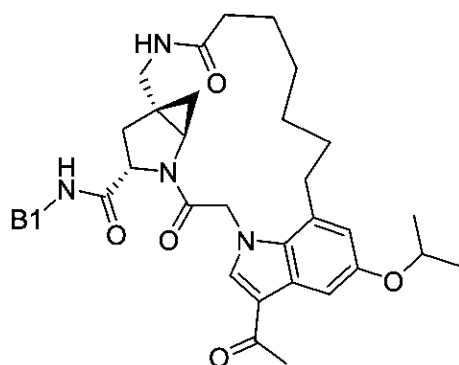
【化 3 5 3】



40

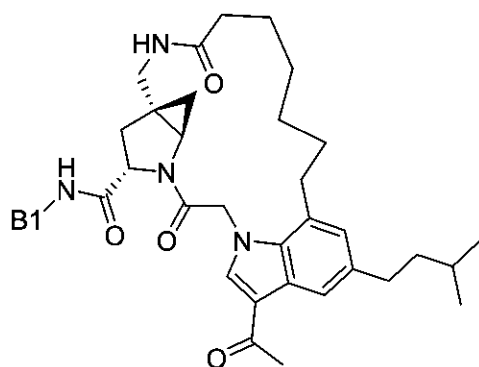
50

【化 3 5 4】



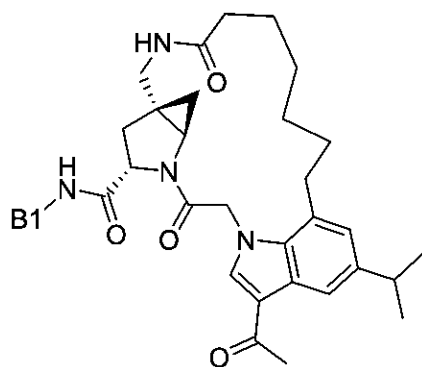
10

【化 3 5 5】



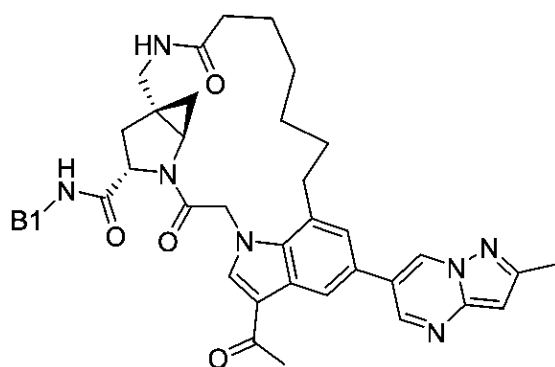
20

【化 3 5 6】



30

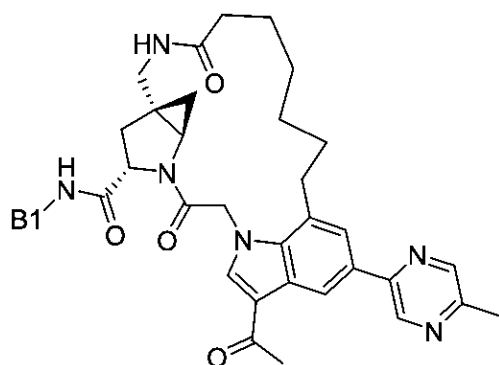
【化 3 5 7】



40

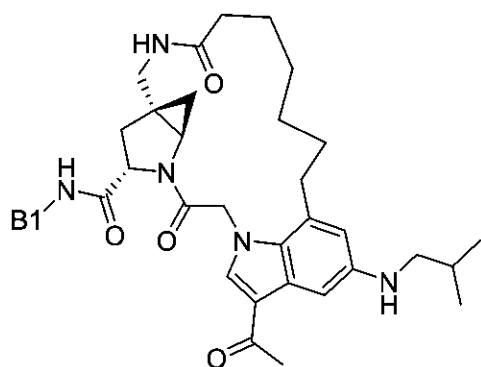
50

【化 3 5 8】



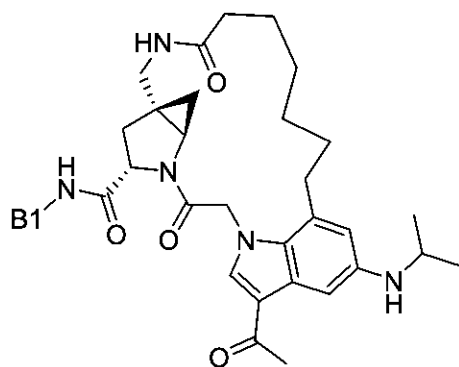
10

【化 3 5 9】



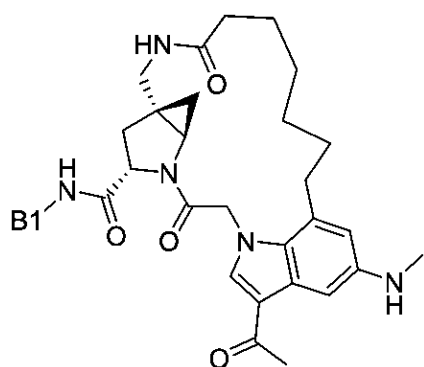
20

【化 3 6 0】



30

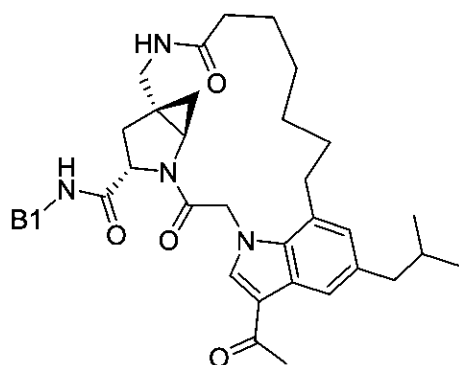
【化 3 6 1】



40

50

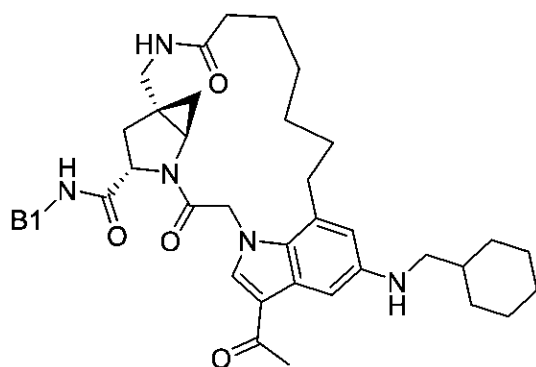
【化 3 6 2】



10

、及び

【化 3 6 3】



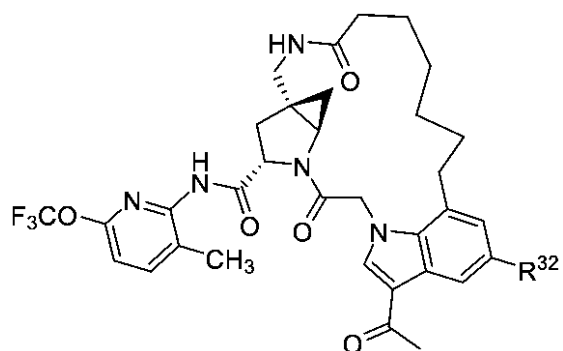
20

。

【 0 1 6 1】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

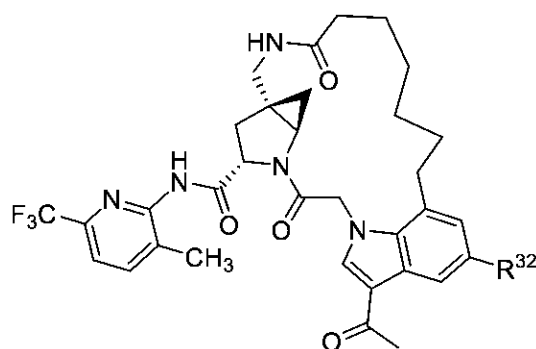
【化 3 6 4】



30

、

【化 3 6 5】

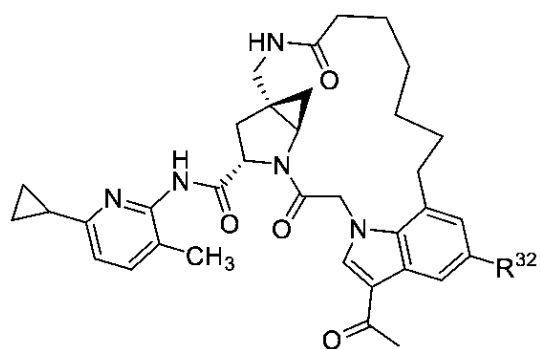


40

、

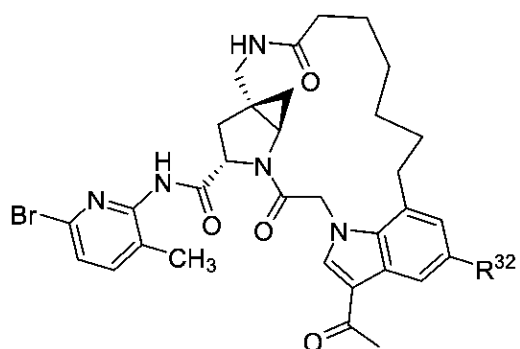
50

【化 3 6 6】



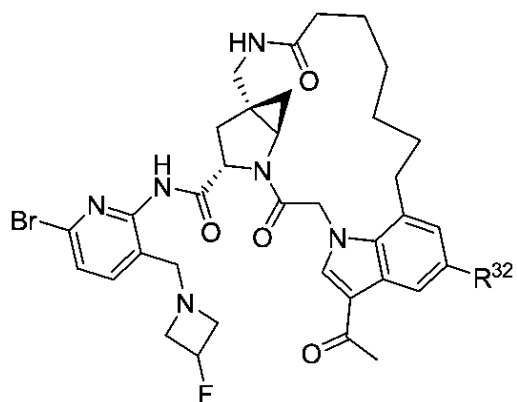
10

【化 3 6 7】



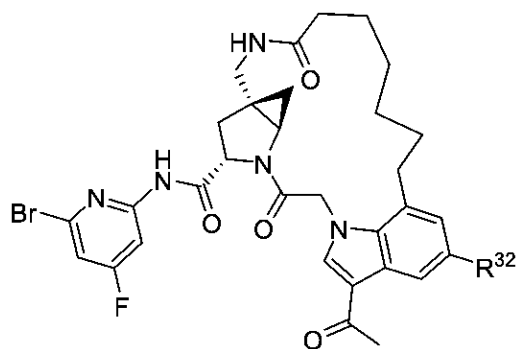
20

【化 3 6 8】



30

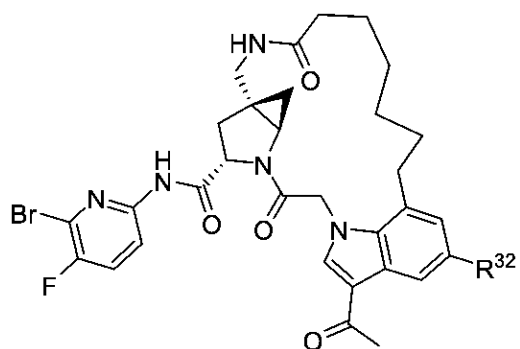
【化 3 6 9】



40

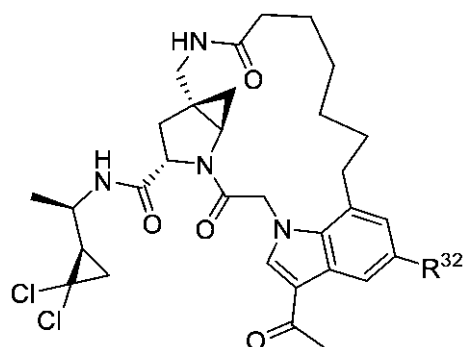
50

【化 3 7 0】



10

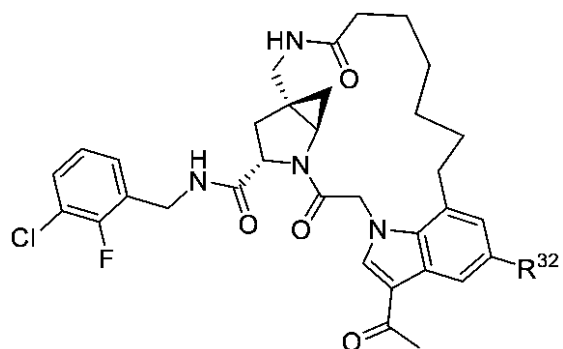
【化 3 7 1】



20

、及び

【化 3 7 2】



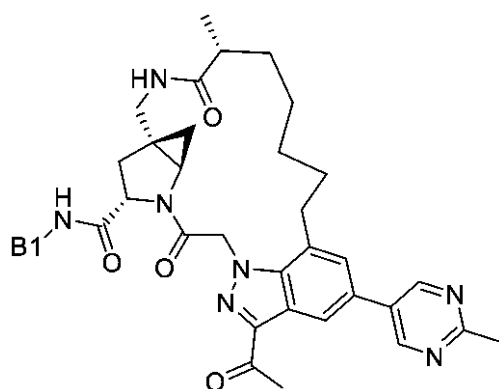
30

。

【 0 1 6 2】

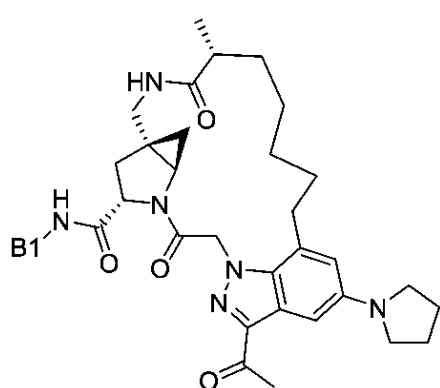
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 3 7 3】

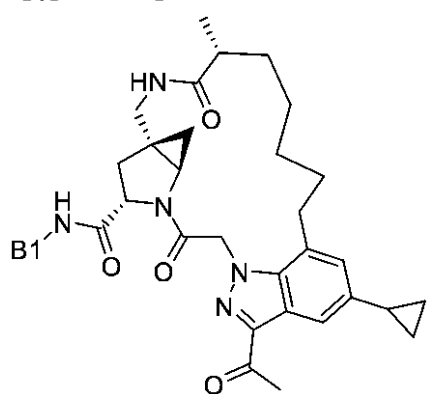


40

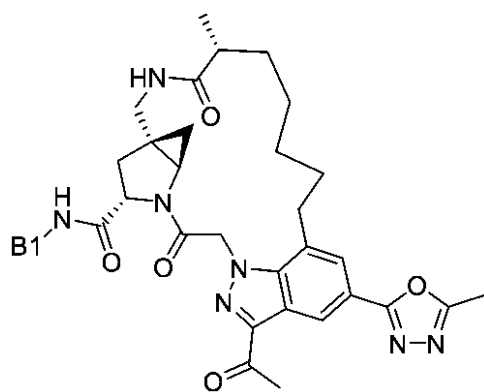
50

、
【化 3 7 4】

10

、
【化 3 7 5】

20

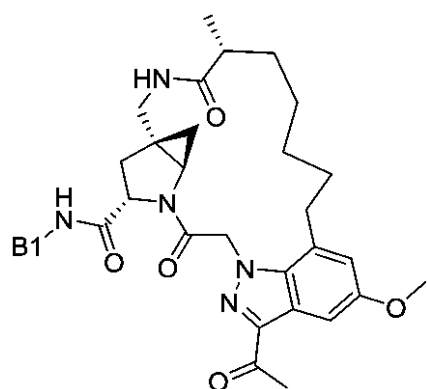
、
【化 3 7 6】

30

40

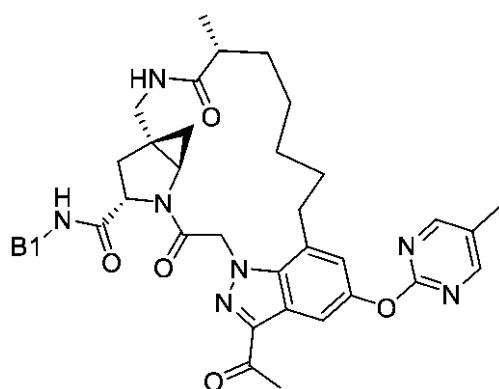
50

【化 3 7 7】



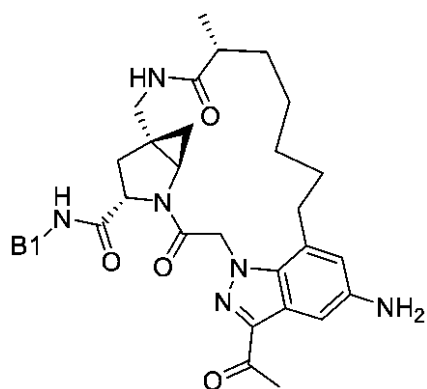
10

【化 3 7 8】



20

【化 3 7 9】

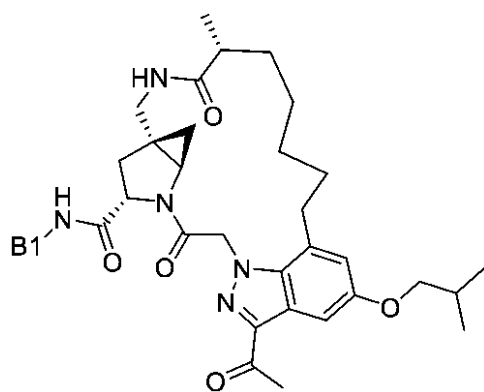


30

40

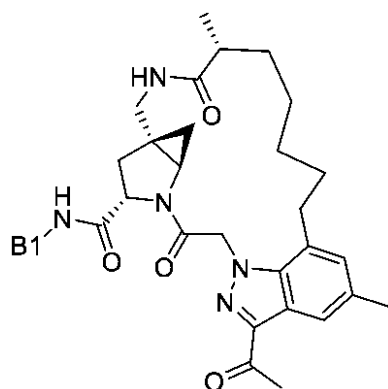
50

【化 3 8 0】



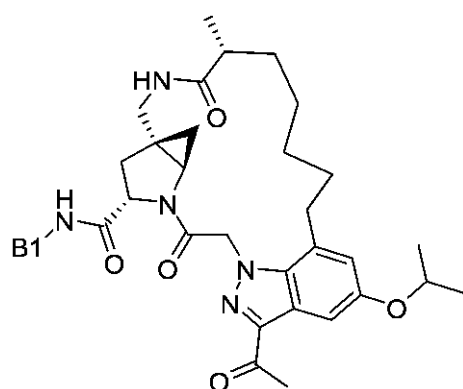
10

【化 3 8 1】



20

【化 3 8 2】

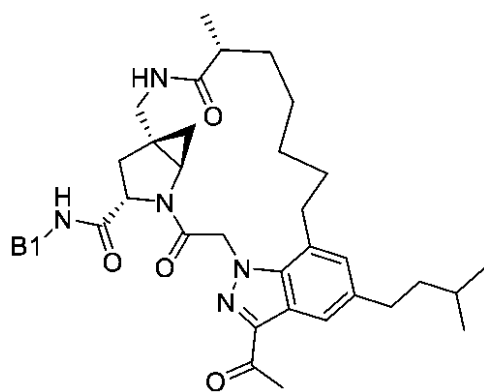


30

40

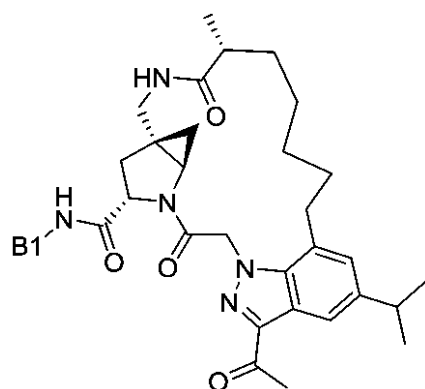
50

【化 3 8 3】



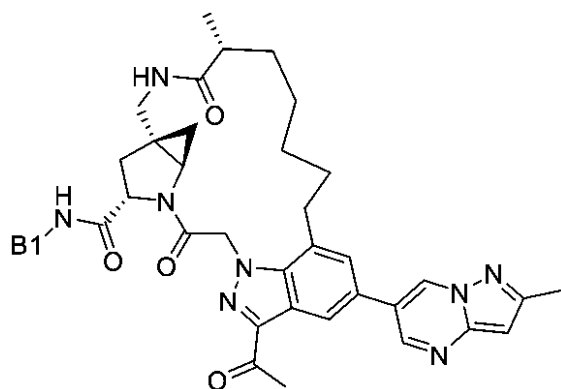
10

【化 3 8 4】



20

【化 3 8 5】

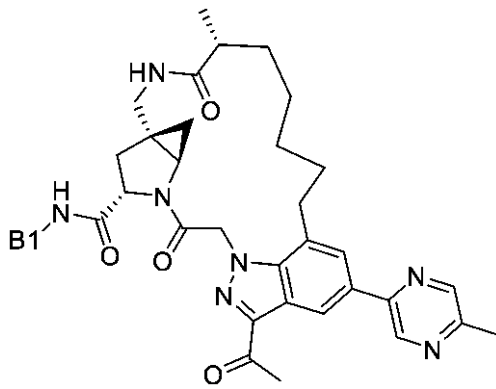


30

40

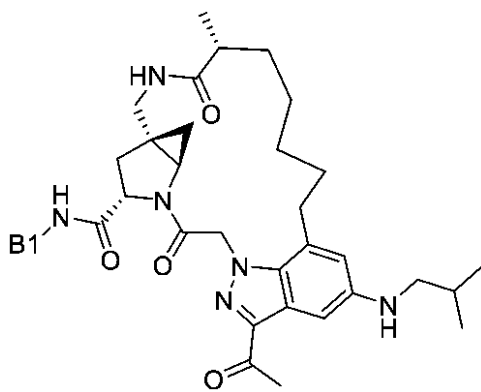
50

【化 3 8 6】



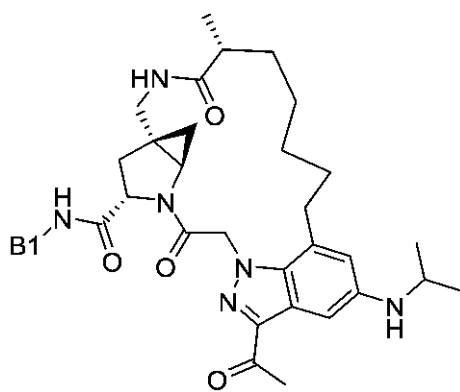
10

【化 3 8 7】



20

【化 3 8 8】

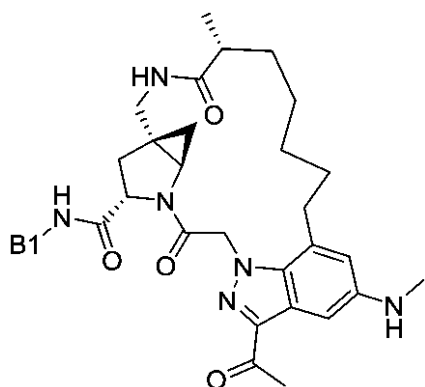


30

40

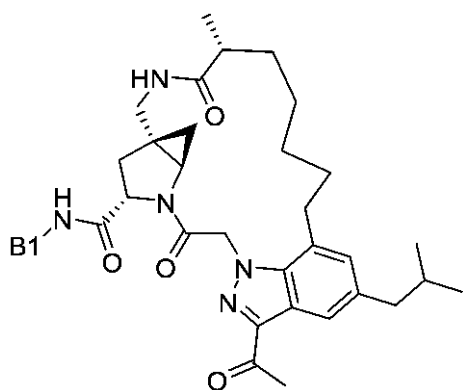
50

【化 3 8 9】



10

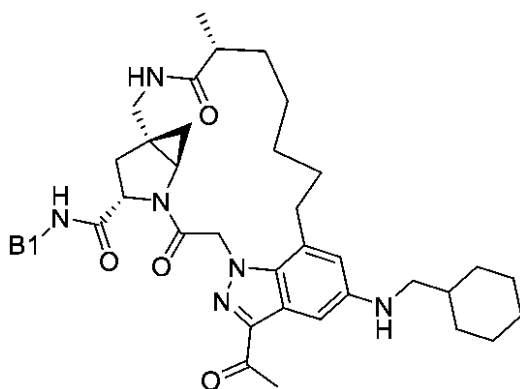
【化 3 9 0】



20

及び

【化 3 9 1】



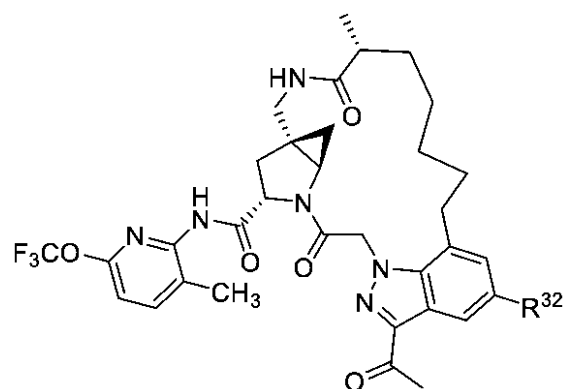
30

【 0 1 6 3 】

40

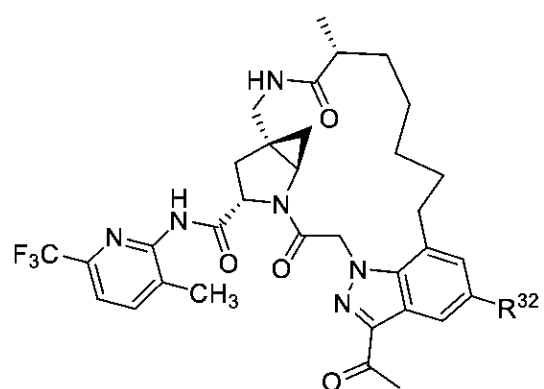
一実施形態では、式ⅠⅠの化合物は、以下から選択される：

【化 3 9 2】



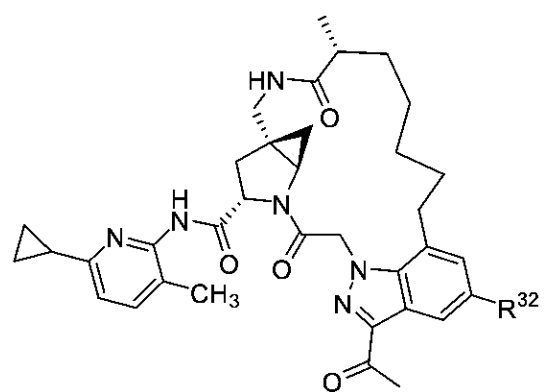
10

【化 3 9 3】



20

【化 3 9 4】

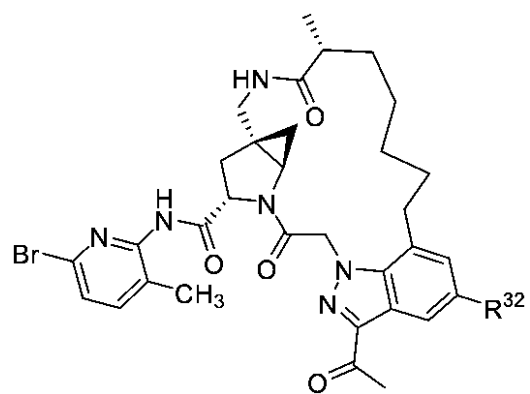


30

40

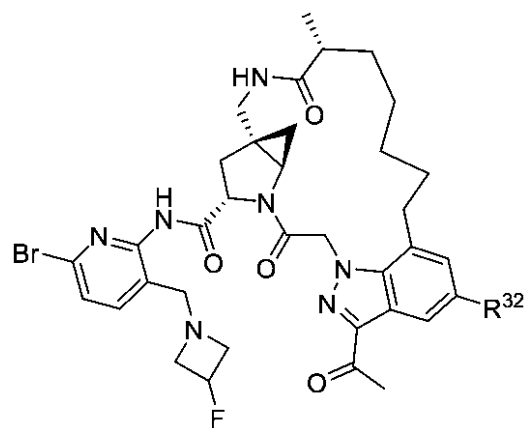
50

【化 3 9 5】



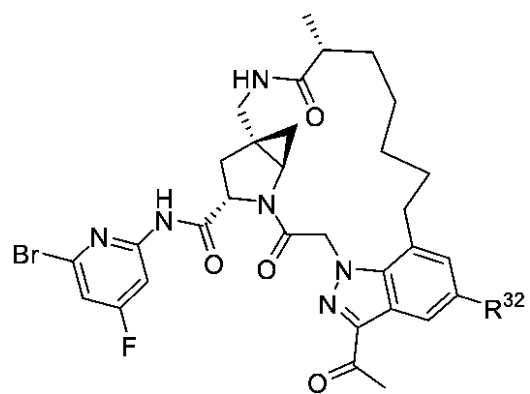
10

【化 3 9 6】



20

【化 3 9 7】

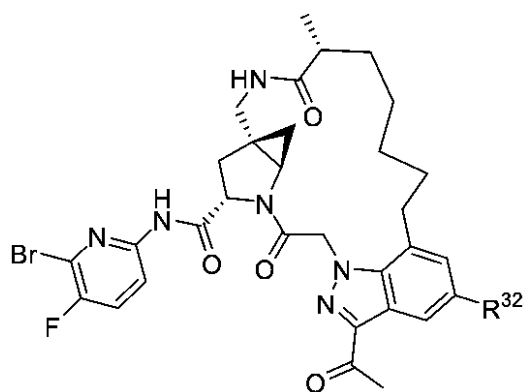


30

40

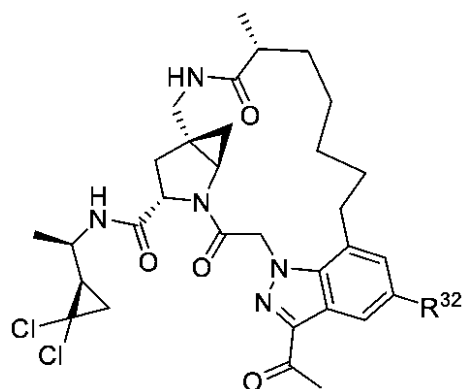
50

【化 3 9 8】



10

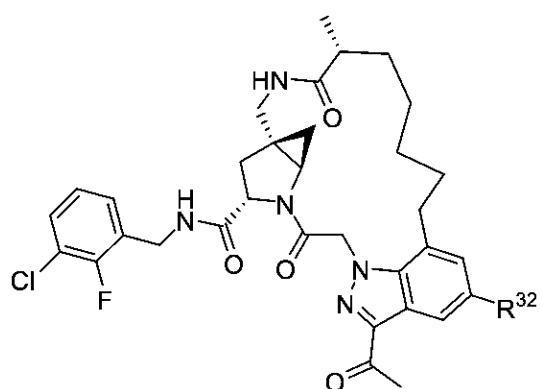
【化 3 9 9】



20

及び

【化 4 0 0】



30

。

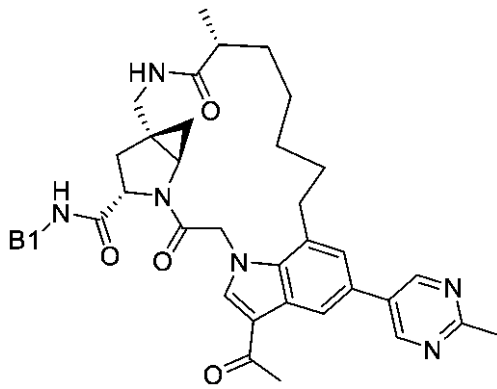
【 0 1 6 4】

40

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

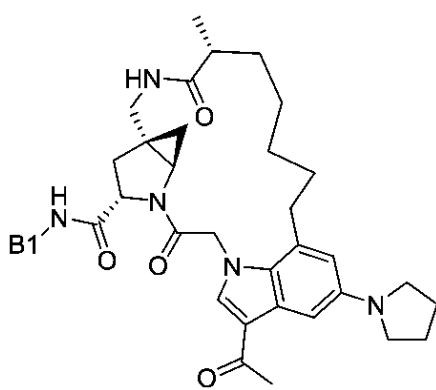
50

【化 4 0 1】



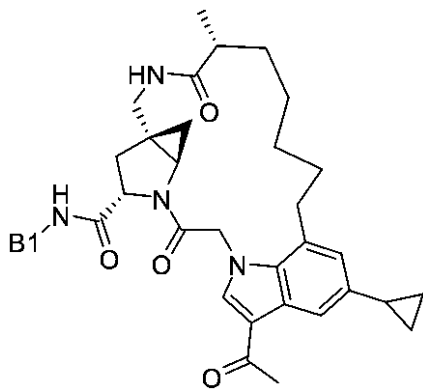
10

【化 4 0 2】



20

【化 4 0 3】

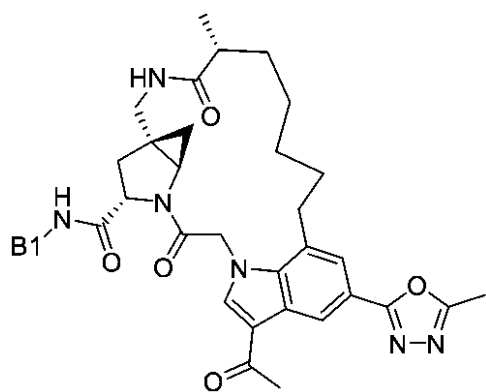


30

40

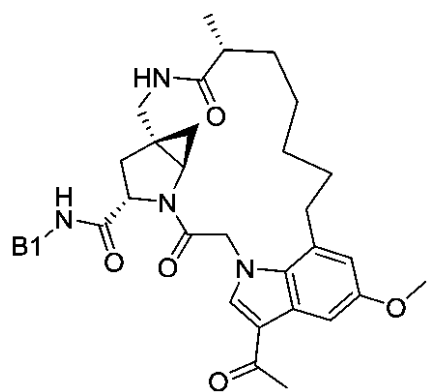
50

【化 4 0 4】



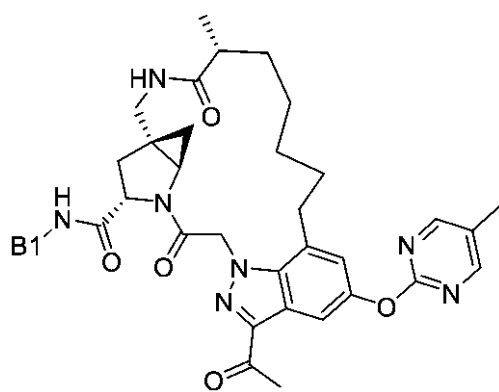
10

【化 4 0 5】



20

【化 4 0 6】

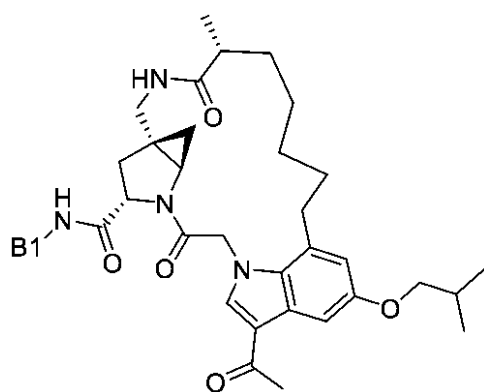


30

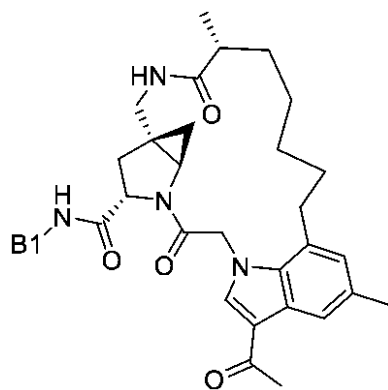
40

50

【化 4 0 8】

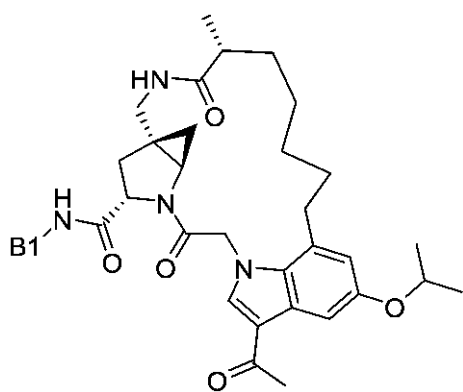


【化 4 0 9】



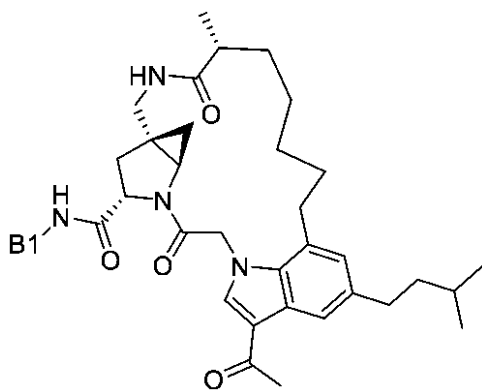
40

【化 4 1 0】



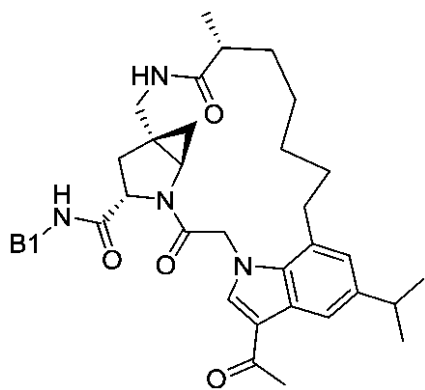
10

【化 4 1 1】



20

【化 4 1 2】

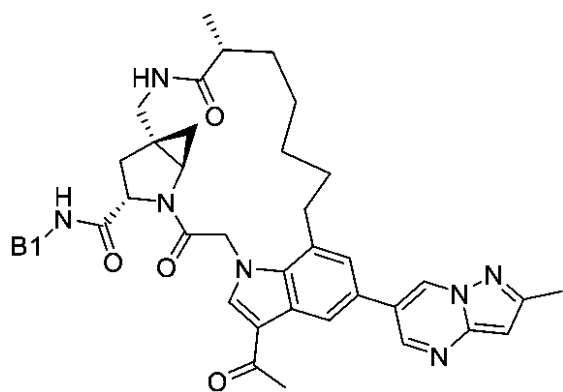


30

40

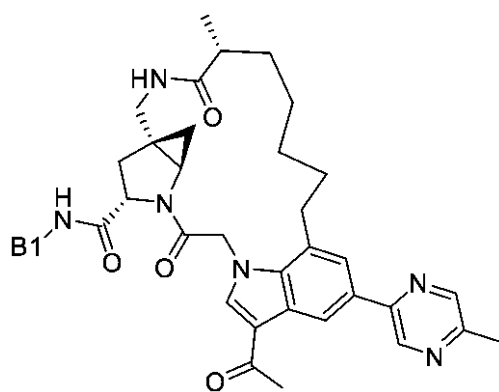
50

【化 4 1 3】



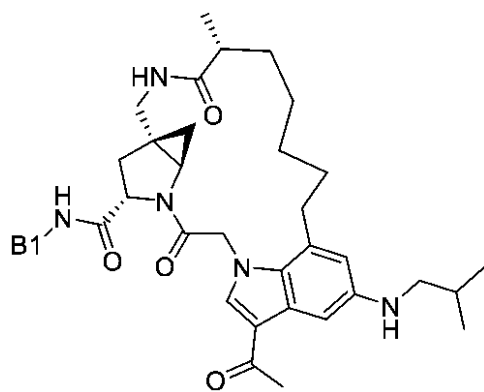
10

【化 4 1 4】



20

【化 4 1 5】

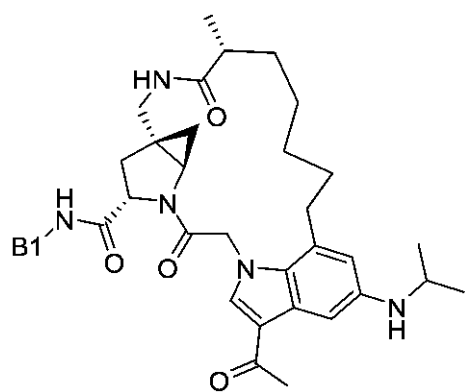


30

40

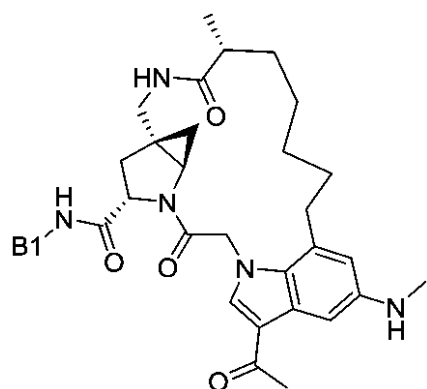
50

【化 4 1 6】



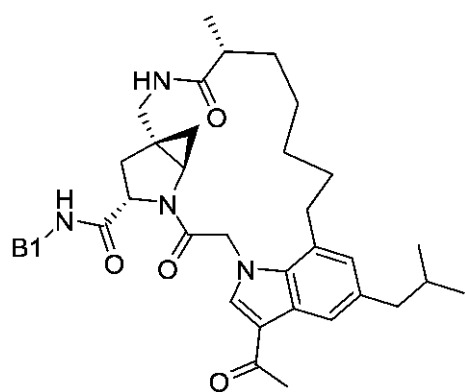
10

【化 4 1 7】



20

【化 4 1 8】



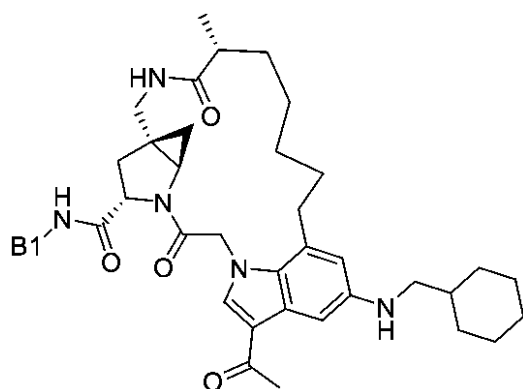
30

、及び

40

50

【化 4 1 9】



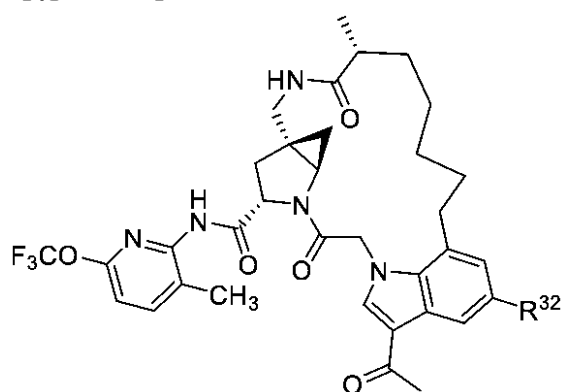
10

。

【 0 1 6 5】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

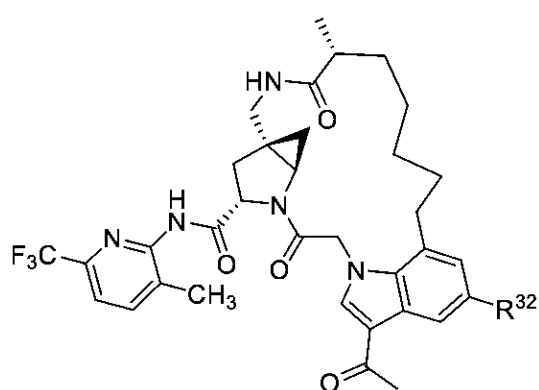
【化 4 2 0】



20

、

【化 4 2 1】



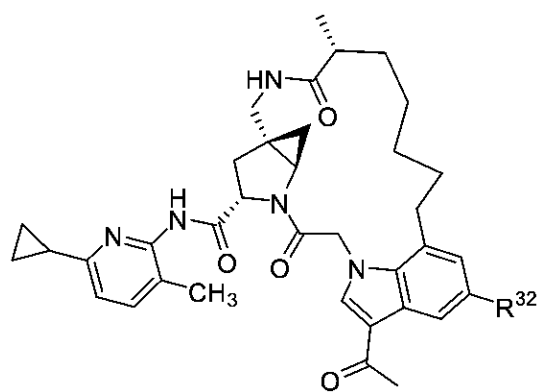
30

40

、

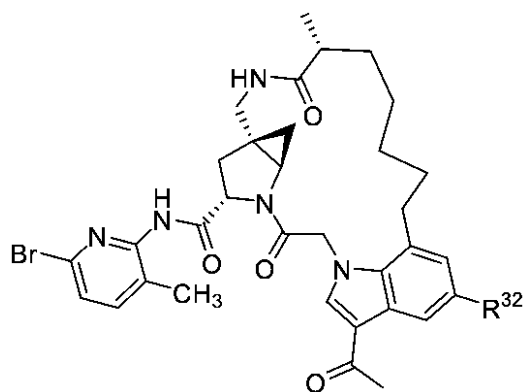
50

【化 4 2 2】



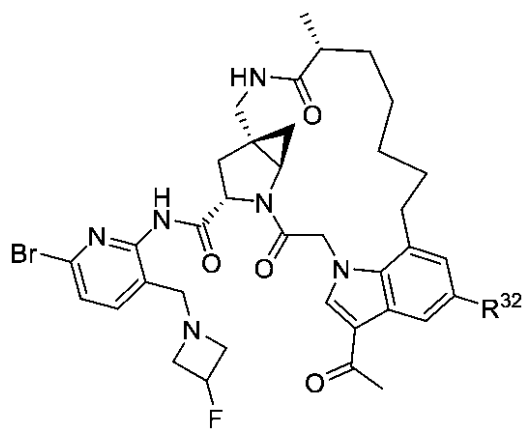
10

【化 4 2 3】



20

【化 4 2 4】

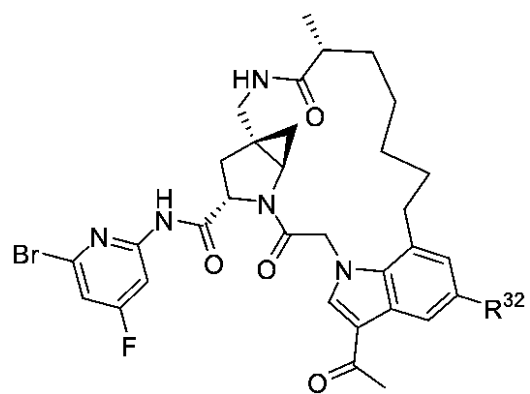


30

40

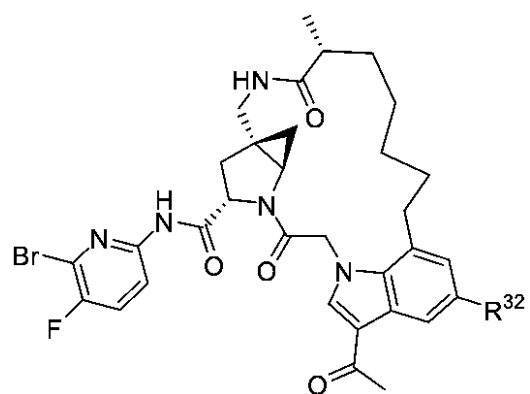
50

【化 4 2 5】



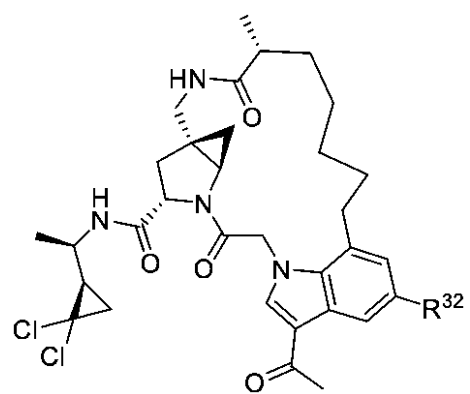
10

【化 4 2 6】



20

【化 4 2 7】



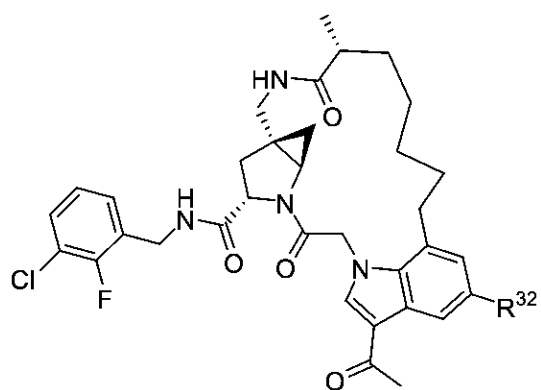
30

及び

40

50

【化 4 2 8】



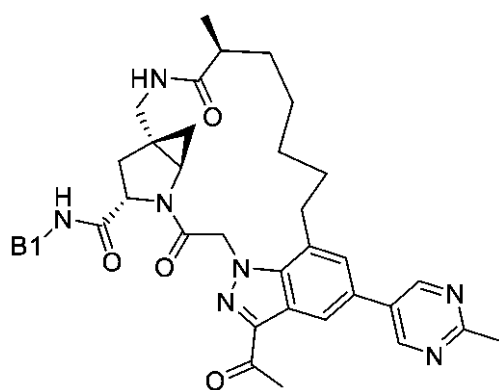
10

。

【 0 1 6 6】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

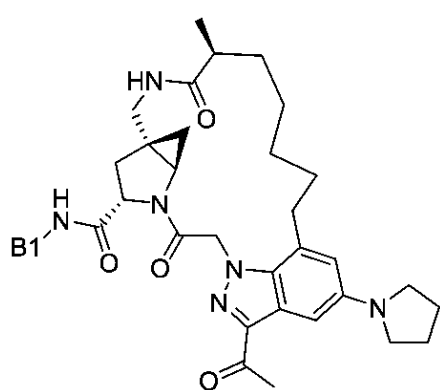
【化 4 2 9】



20

、

【化 4 3 0】



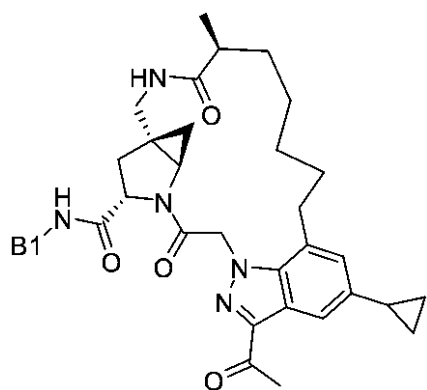
30

40

、

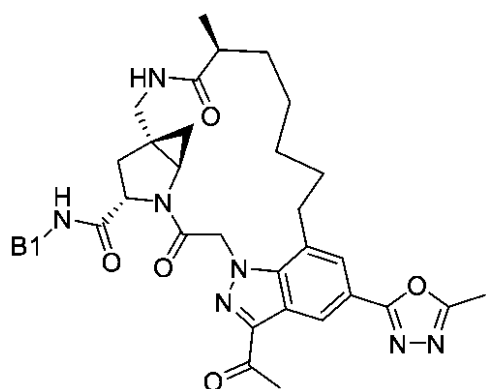
50

【化 4 3 1】



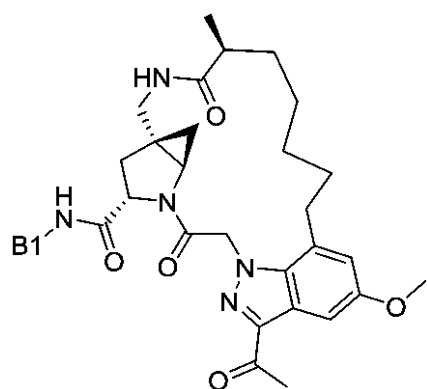
10

【化 4 3 2】



20

【化 4 3 3】

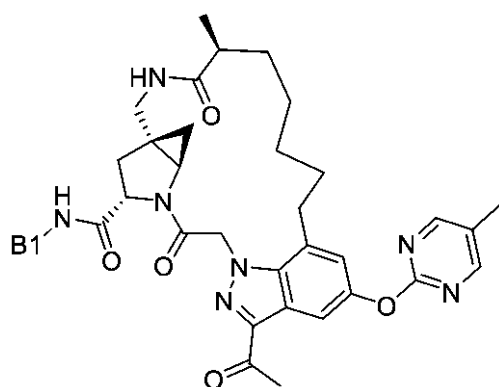


30

40

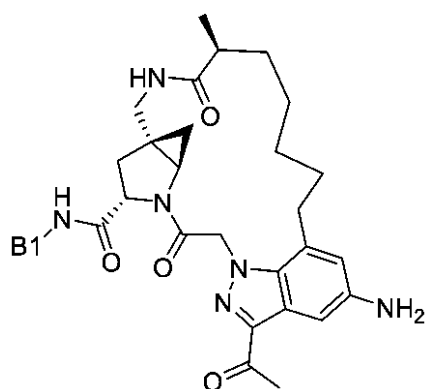
50

【化 4 3 4】



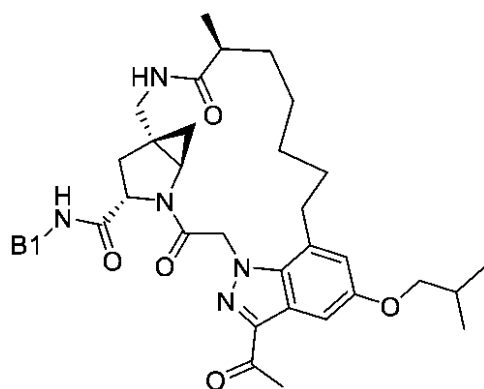
10

【化 4 3 5】



20

【化 4 3 6】

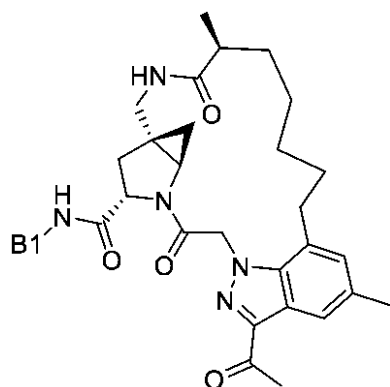


30

40

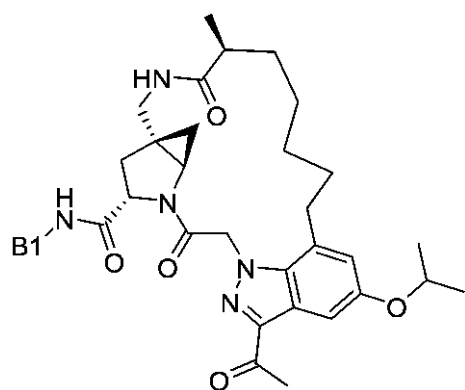
50

【化 4 3 7】



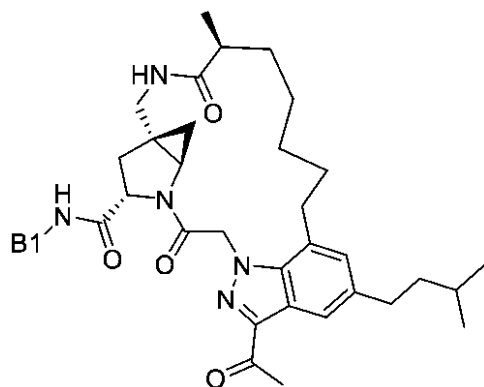
10

【化 4 3 8】



20

【化 4 3 9】



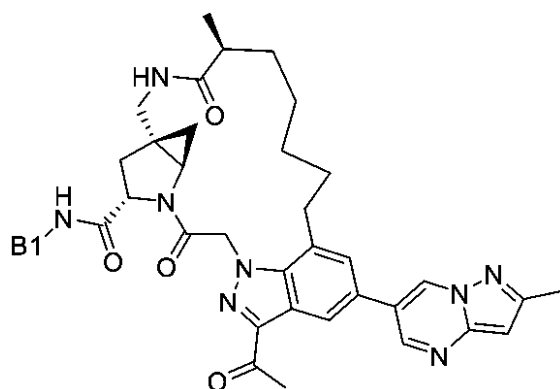
30

40

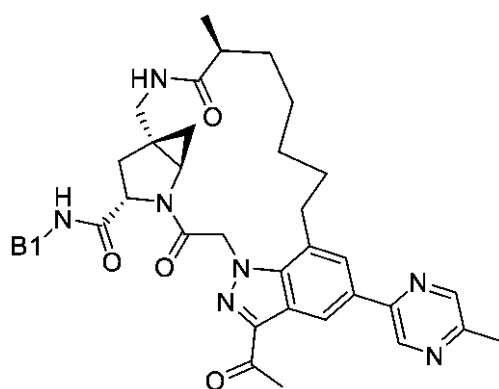
50

Chemical structure of compound 10, a complex macrocyclic molecule. It features a bicyclic amide system (a cyclopropane fused to a pyrrolidine) linked via a long alkyl chain to a substituted indole moiety. The indole ring is substituted with an isopropyl group and a carbonyl group. The molecule also contains a long alkyl chain and a carbonyl group.

【化 4 4 1】



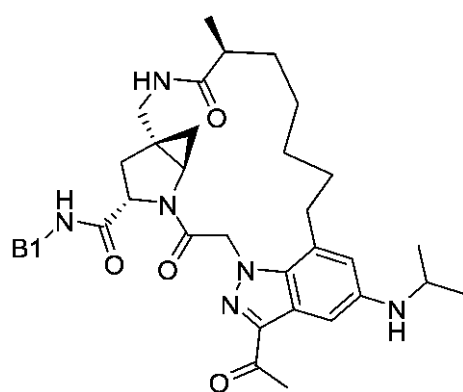
【化 4 4 2】



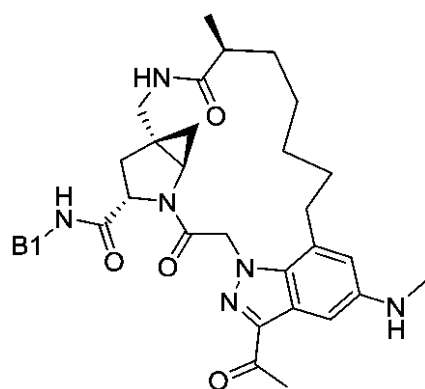
40

Chemical structure of compound 10, a complex molecule featuring a bicyclic core, a long alkyl chain, and various functional groups including amides and a ketone.

【化 4 4 4】

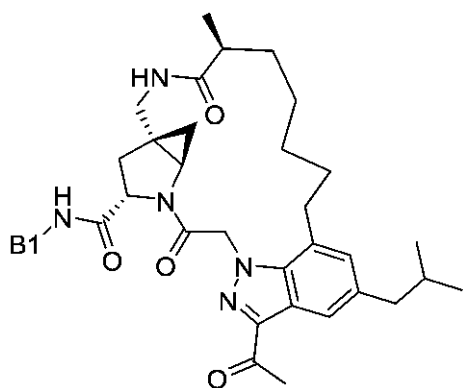


【化 4 4 5】



40

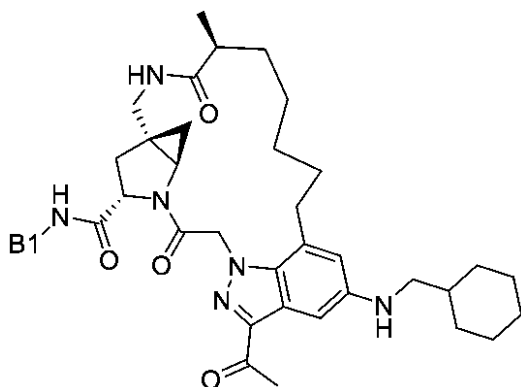
【化 4 4 6】



10

及び

【化 4 4 7】



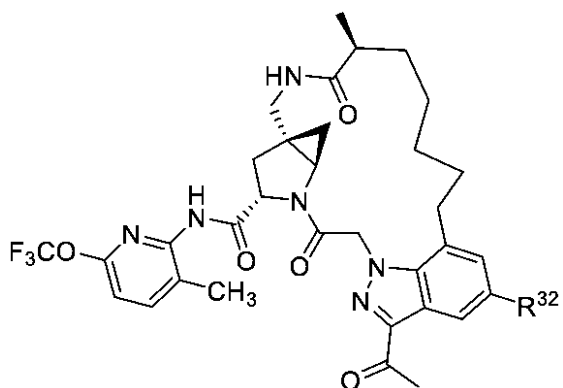
20

。

【 0 1 6 7】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 4 4 8】



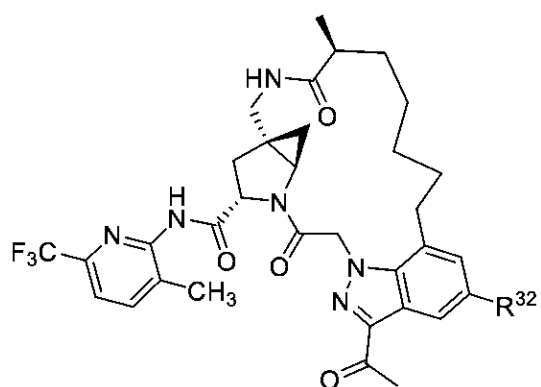
30

40

、

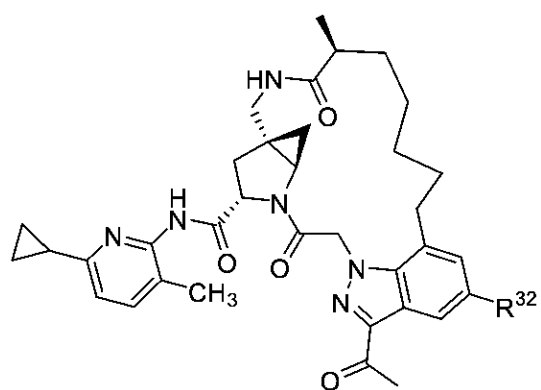
50

【化 4 4 9】



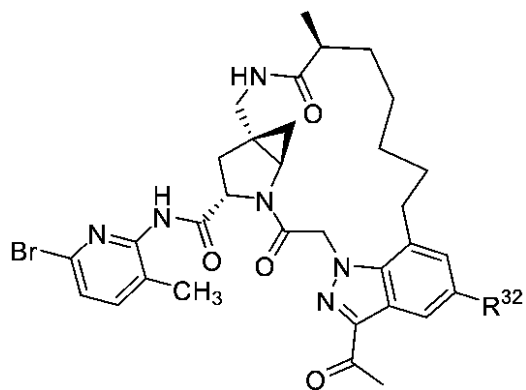
10

【化 4 5 0】



20

【化 4 5 1】

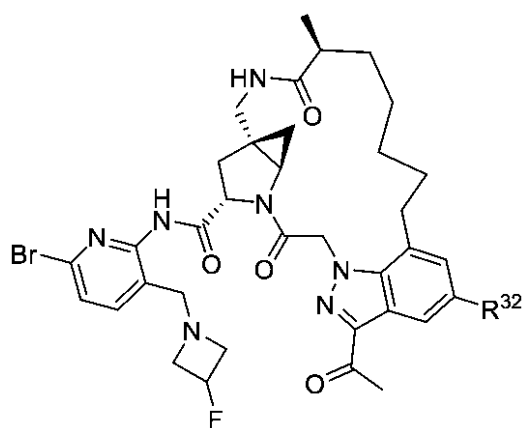


30

40

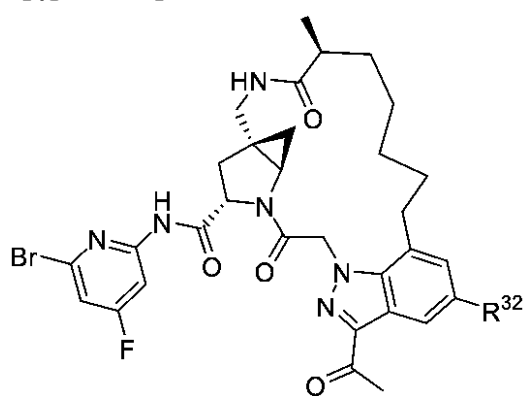
50

【化 4 5 2】



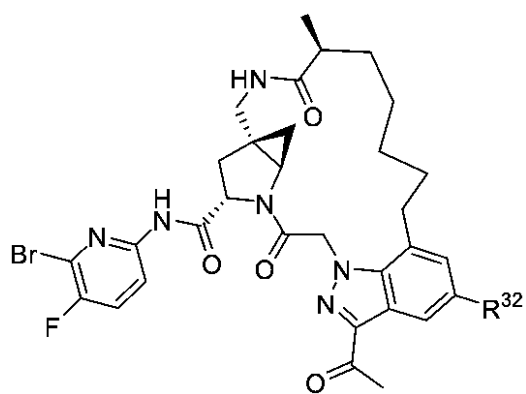
10

【化 4 5 3】



20

【化 4 5 4】

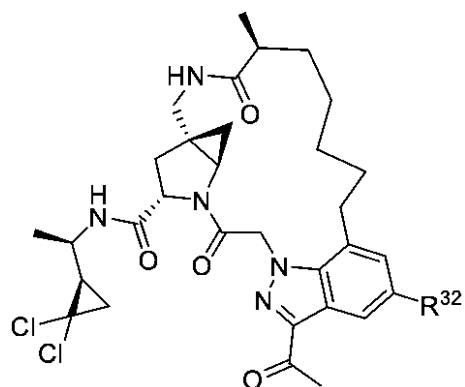


30

40

50

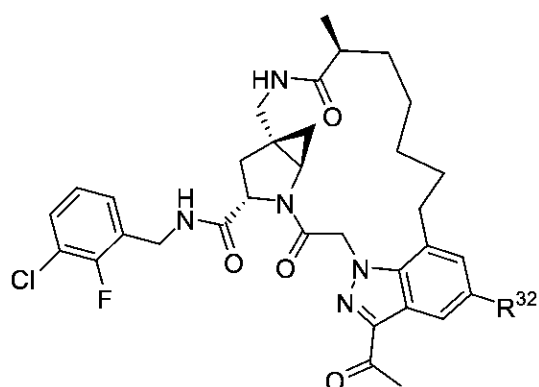
【化 4 5 5】



10

及び

【化 4 5 6】



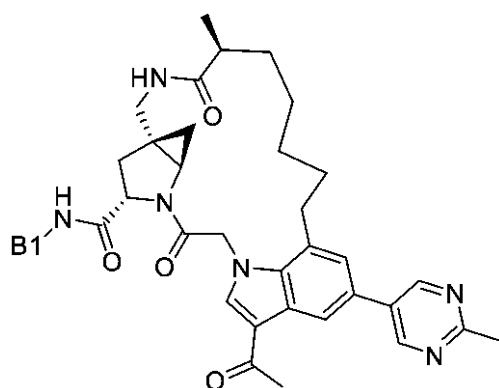
20

。

【 0 1 6 8】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 4 5 7】



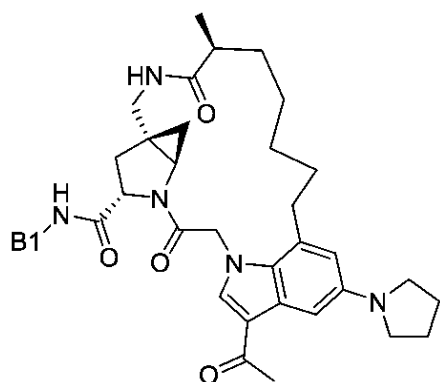
30

、

40

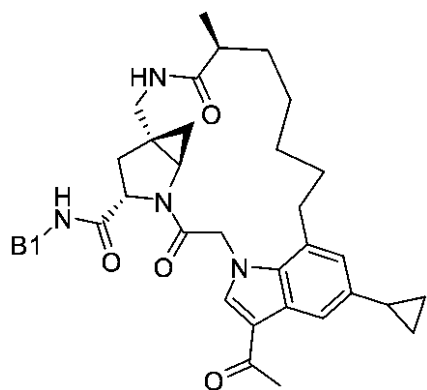
50

【化 4 5 8】



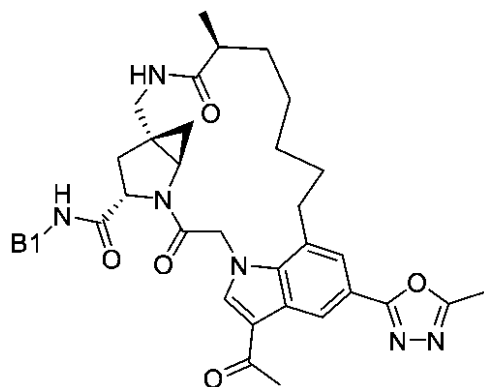
10

【化 4 5 9】



20

【化 4 6 0】

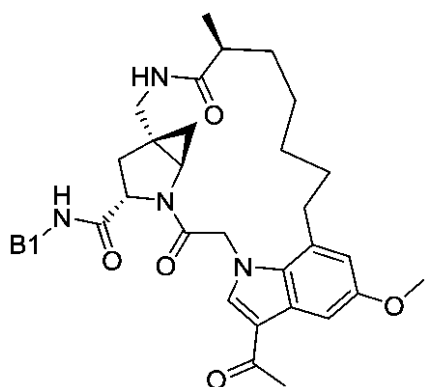


30

40

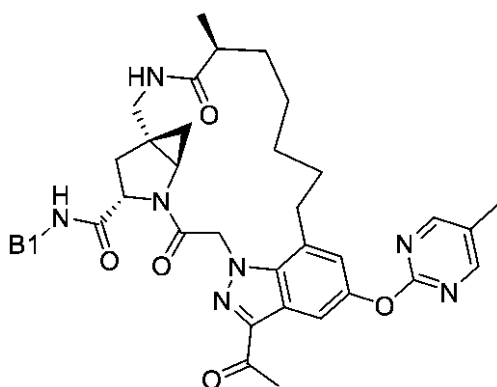
50

【化 4 6 1】



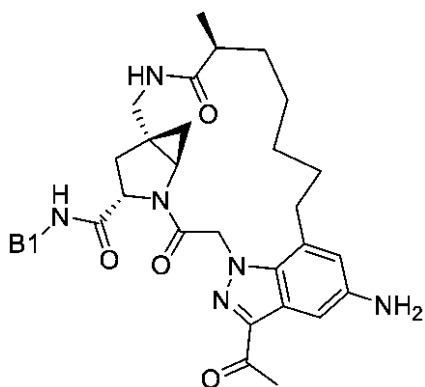
10

【化 4 6 2】



20

【化 4 6 3】

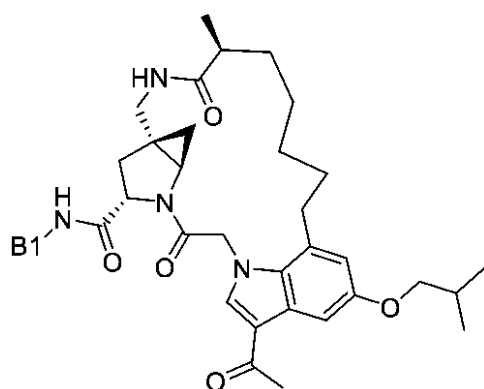


30

40

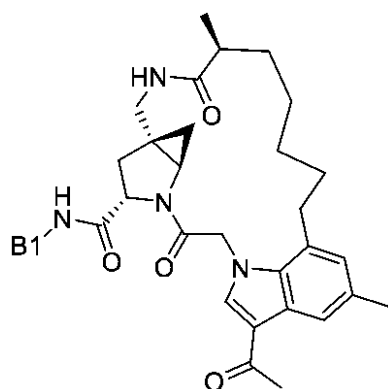
50

【化 4 6 4】



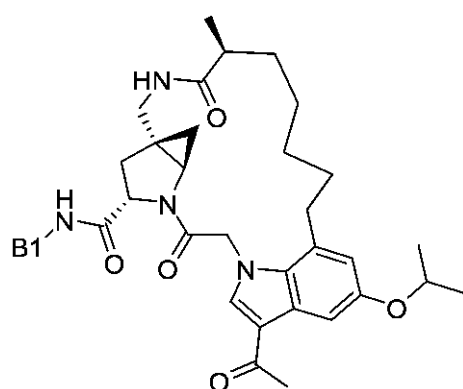
10

【化 4 6 5】



20

【化 4 6 6】



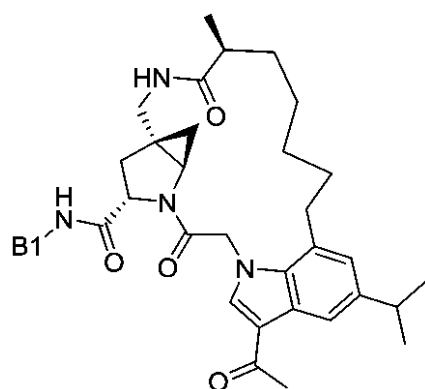
30

40

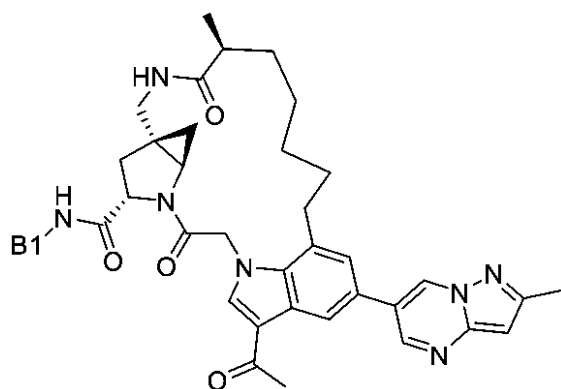
50

Chemical structure of compound 10, a complex molecule featuring a bicyclic core with a carbamate group (B1), a long alkyl chain, and a substituted indole ring.

【化 4 6 8】

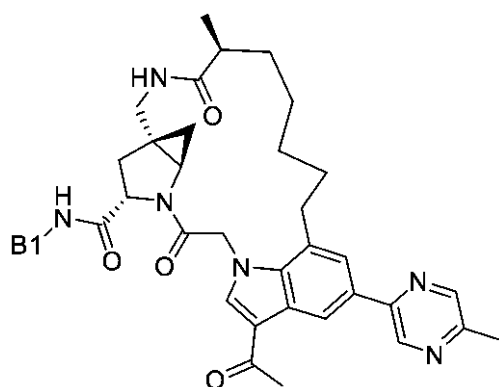


【化 4 6 9】



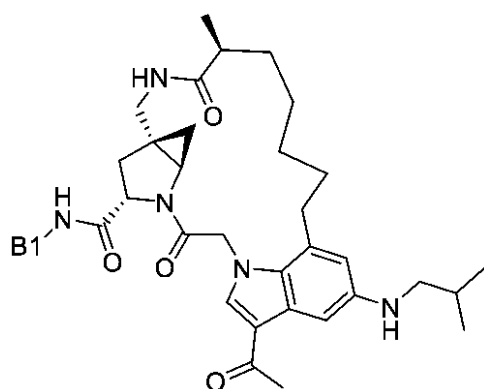
40

【化 4 7 0】



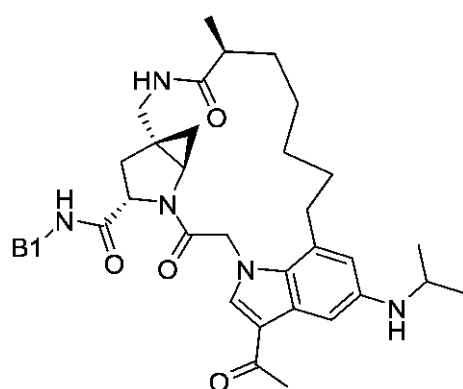
10

【化 4 7 1】



20

【化 4 7 2】

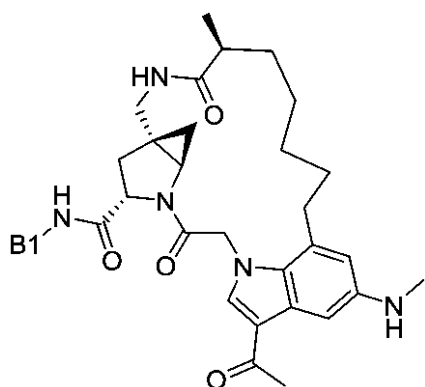


30

40

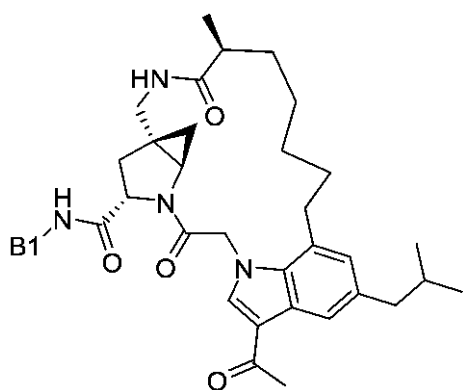
50

【化 4 7 3】



10

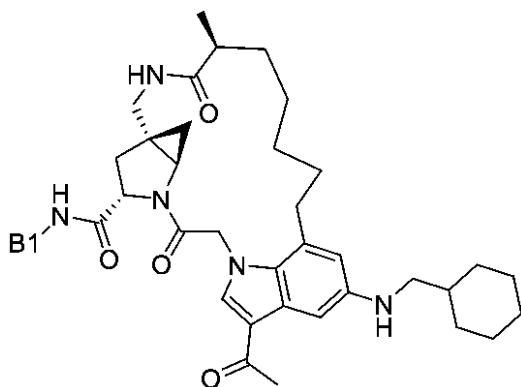
【化 4 7 4】



20

及び

【化 4 7 5】



30

。

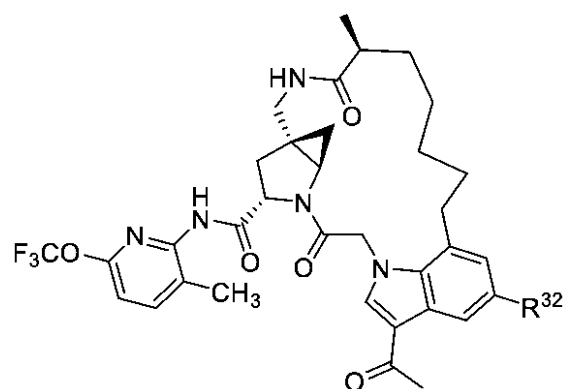
【 0 1 6 9】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

40

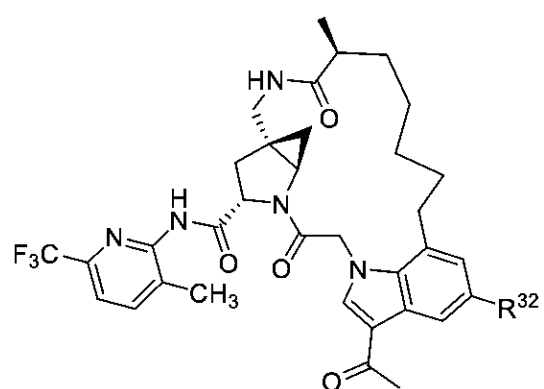
50

【化 4 7 6】



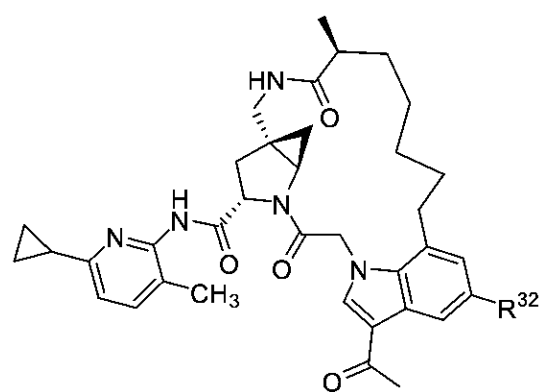
10

【化 4 7 7】



20

【化 4 7 8】

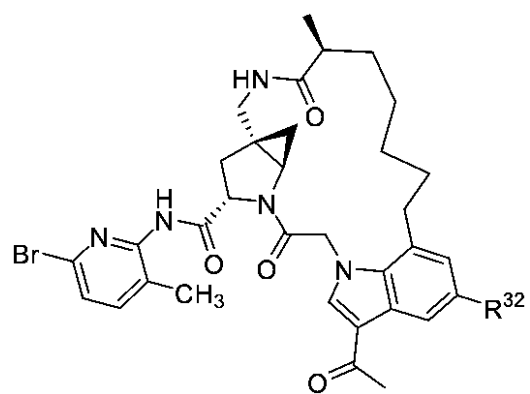


30

40

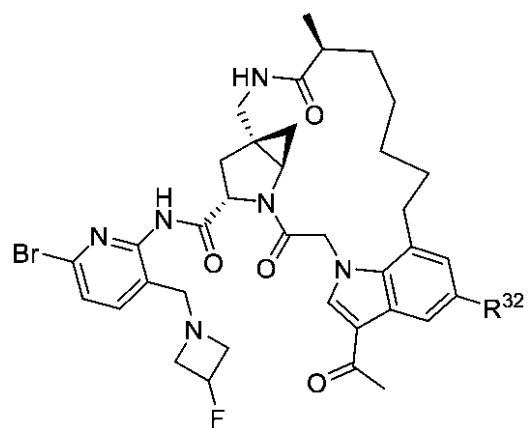
50

【化 4 7 9】



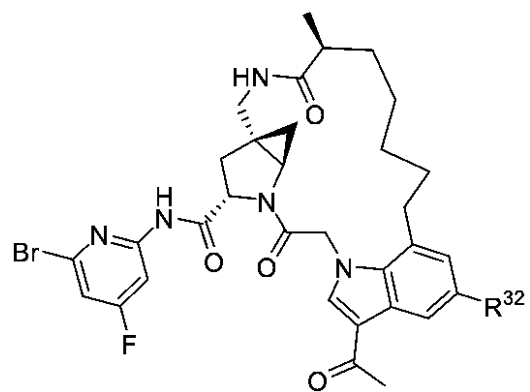
10

【化 4 8 0】



20

【化 4 8 1】

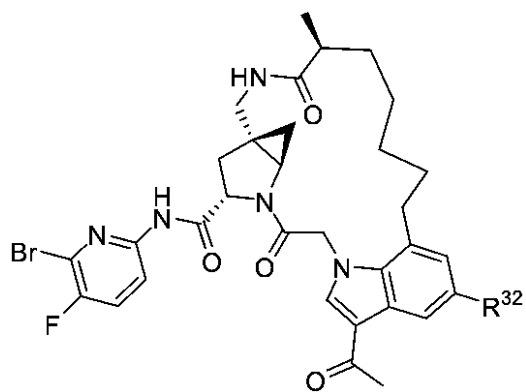


30

40

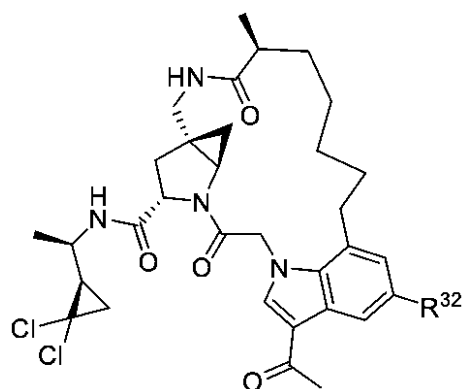
50

【化 4 8 2】



10

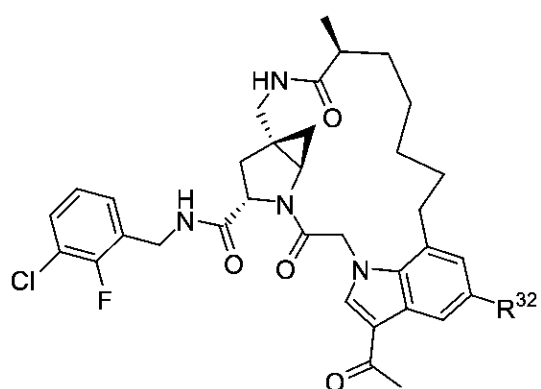
【化 4 8 3】



20

及び

【化 4 8 4】



30

。

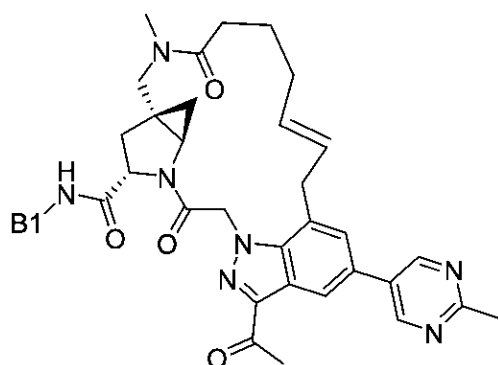
【 0 1 7 0】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

40

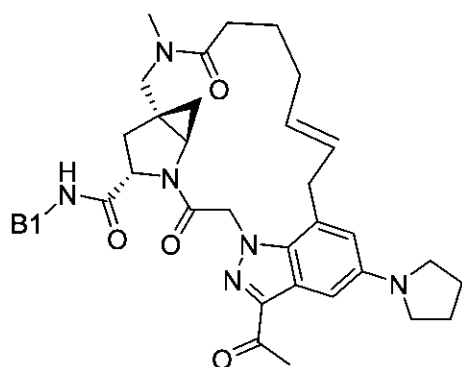
50

【化 4 8 5】



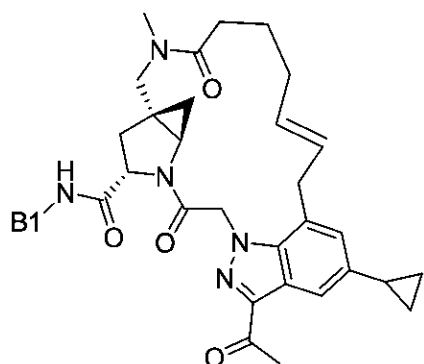
10

【化 4 8 6】



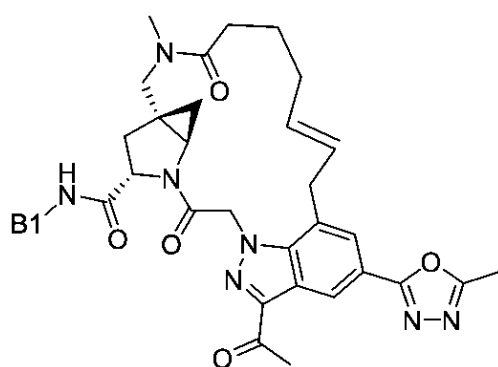
20

【化 4 8 7】



30

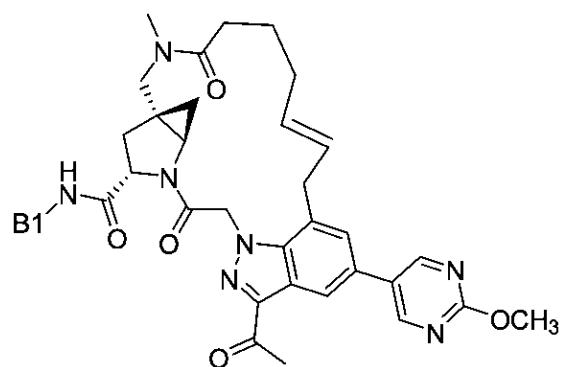
【化 4 8 8】



40

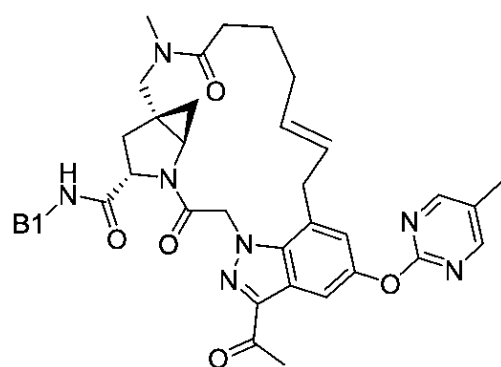
50

【化 4 8 9】



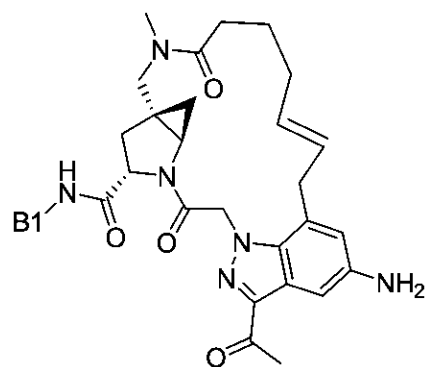
10

【化 4 9 0】



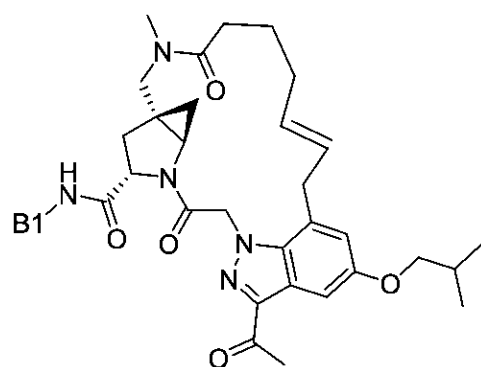
20

【化 4 9 1】



30

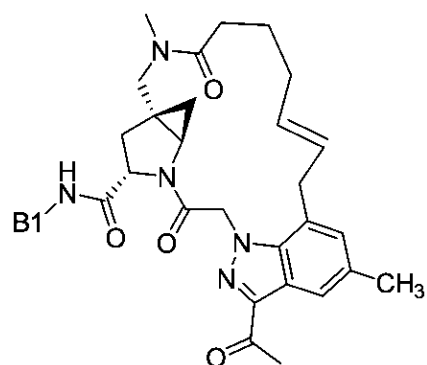
【化 4 9 2】



40

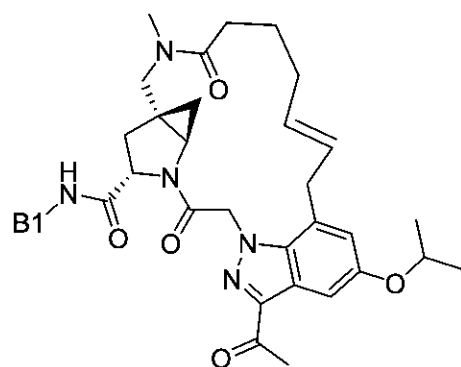
50

【化 4 9 3】



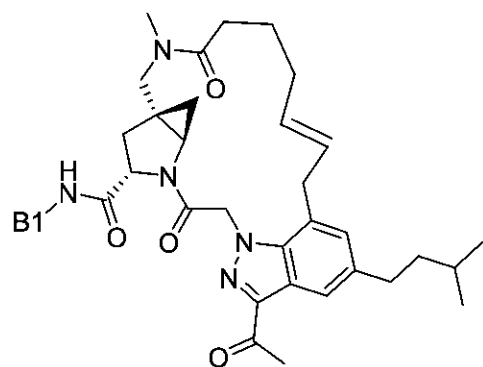
10

【化 4 9 4】



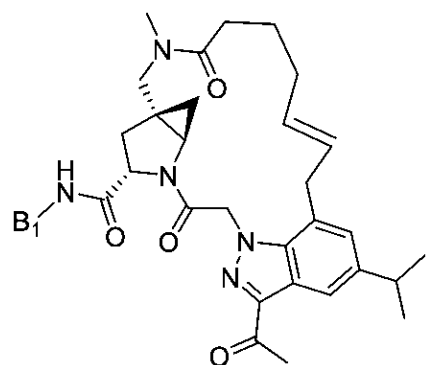
20

【化 4 9 5】



30

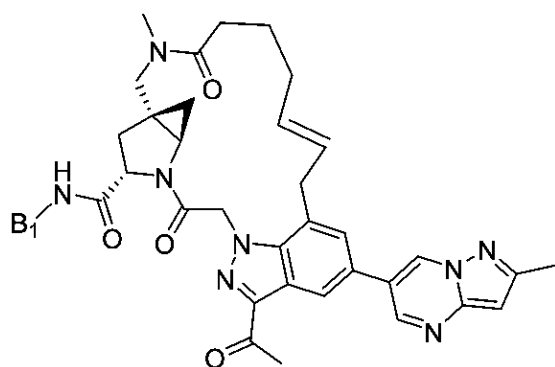
【化 4 9 6】



40

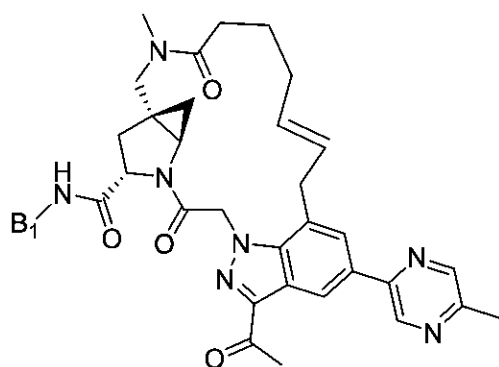
50

【化 4 9 7】



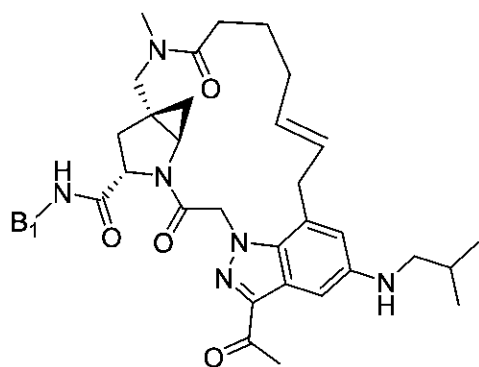
10

【化 4 9 8】



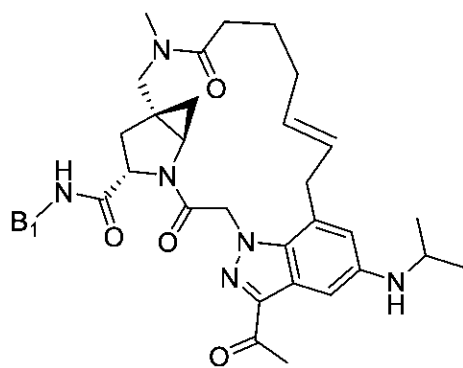
20

【化 4 9 9】



30

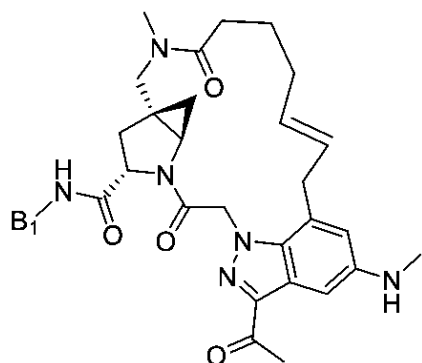
【化 5 0 0】



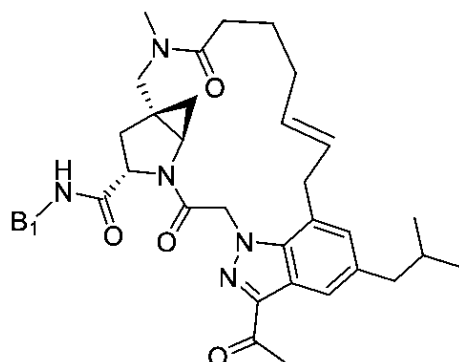
40

50

【化 5 0 1】



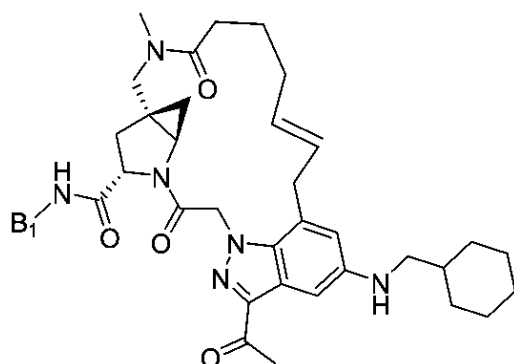
10

、
【化 5 0 2】

20

及び

【化 5 0 3】



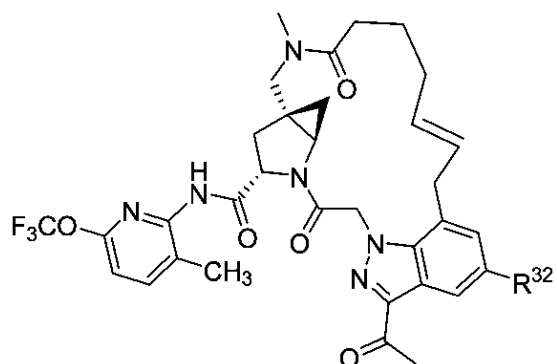
30

。

【 0 1 7 1】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 5 0 4】

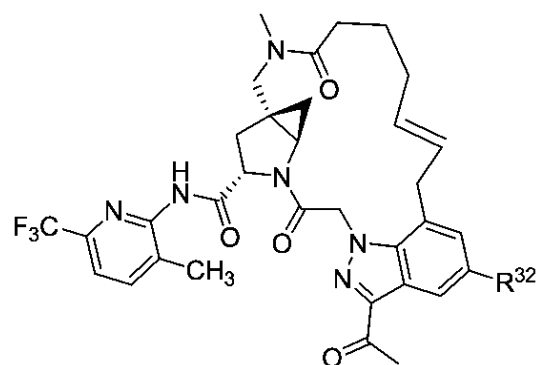


40

、

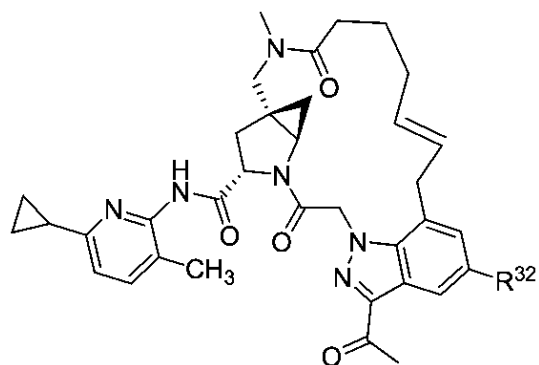
50

【化 5 0 5】



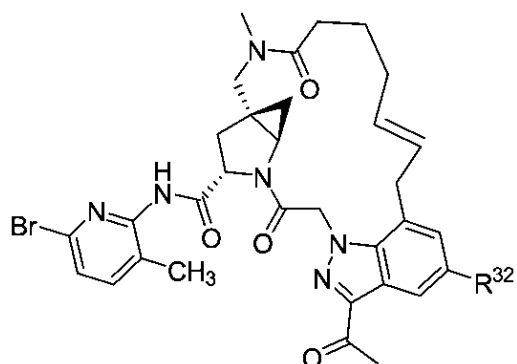
10

【化 5 0 6】



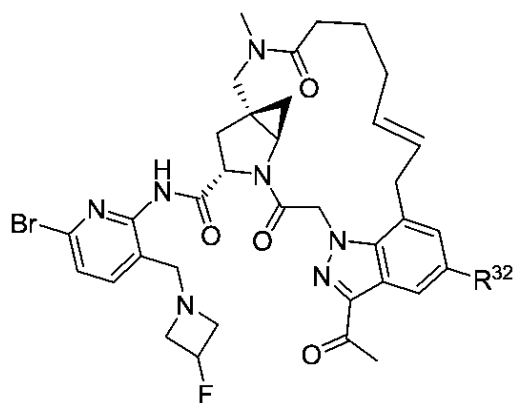
20

【化 5 0 7】



30

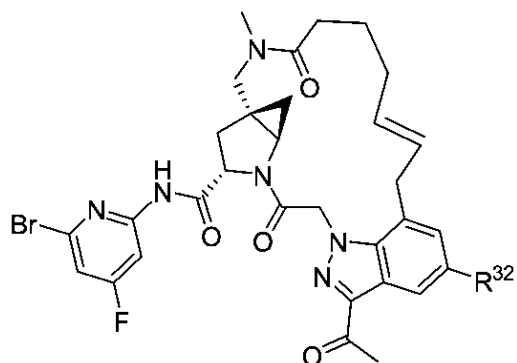
【化 5 0 8】



40

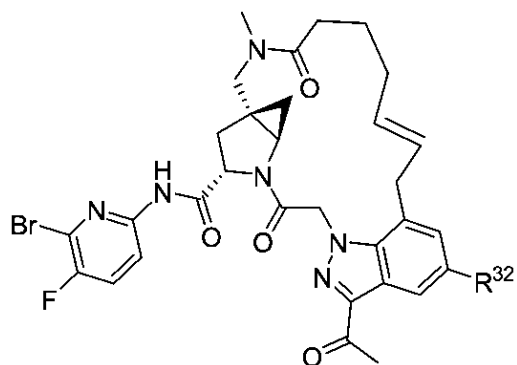
50

【化 5 0 9】



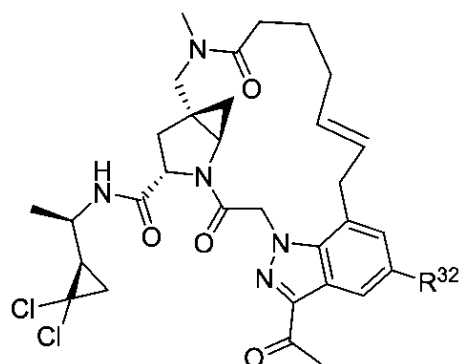
10

【化 5 1 0】



20

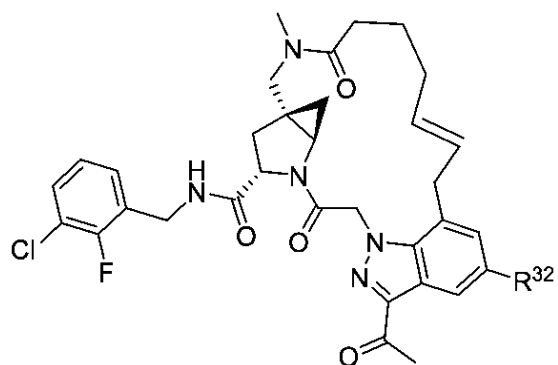
【化 5 1 1】



30

及び

【化 5 1 2】



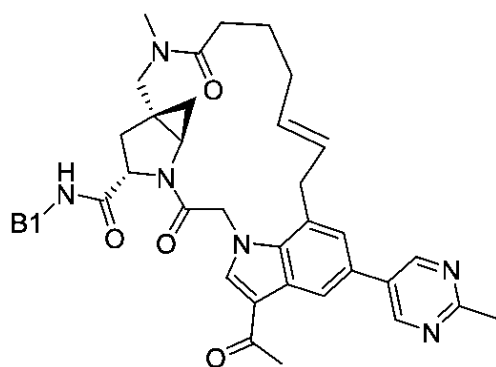
40

【 0 1 7 2】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

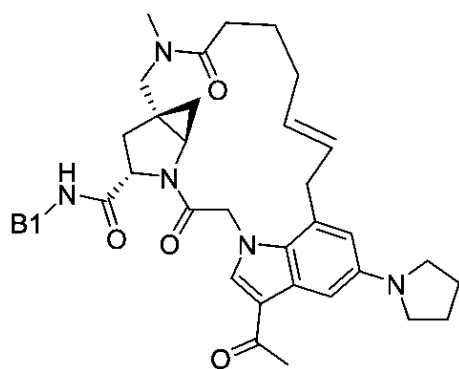
50

【化 5 1 3】



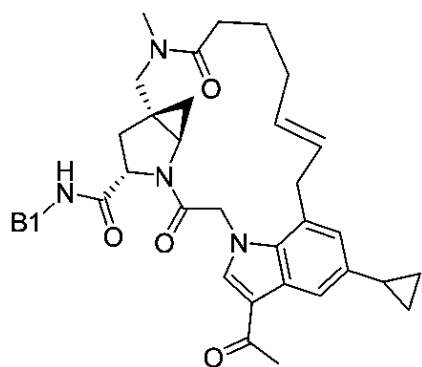
10

【化 5 1 4】



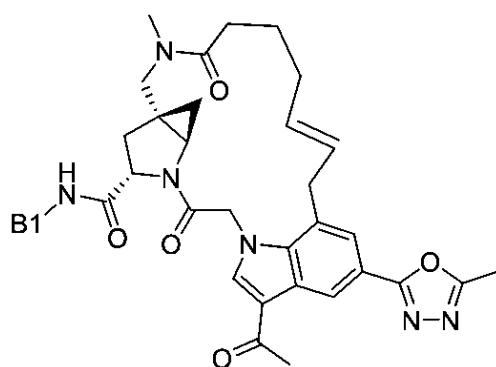
20

【化 5 1 5】



30

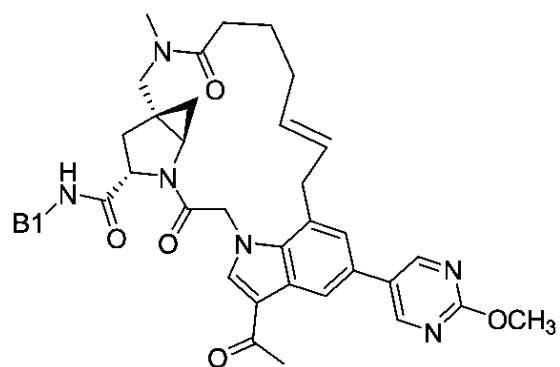
【化 5 1 6】



40

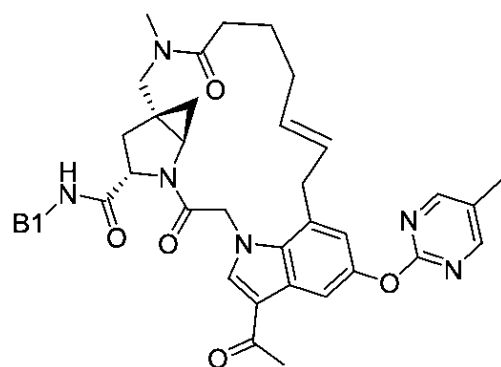
50

【化 5 1 7】



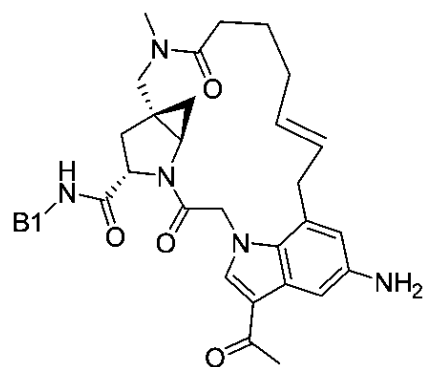
10

【化 5 1 8】



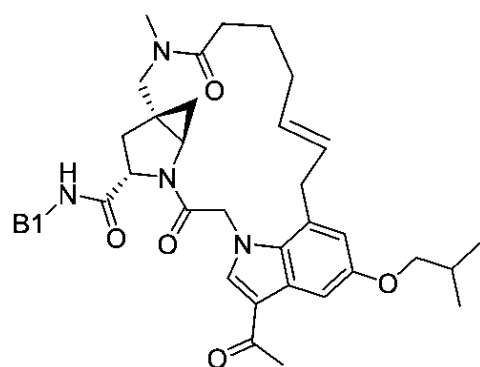
20

【化 5 1 9】



30

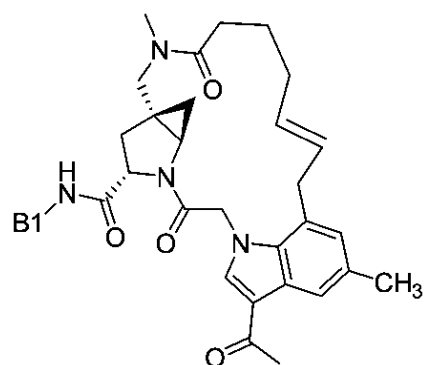
【化 5 2 0】



40

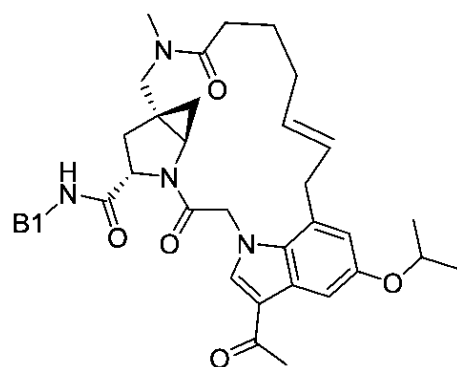
50

【化 5 2 1】



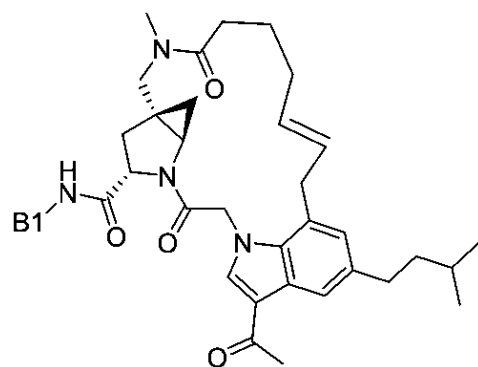
10

【化 5 2 2】



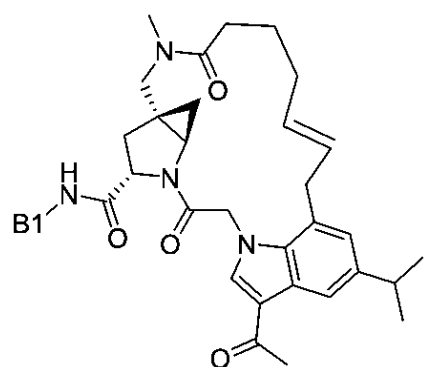
20

【化 5 2 3】



30

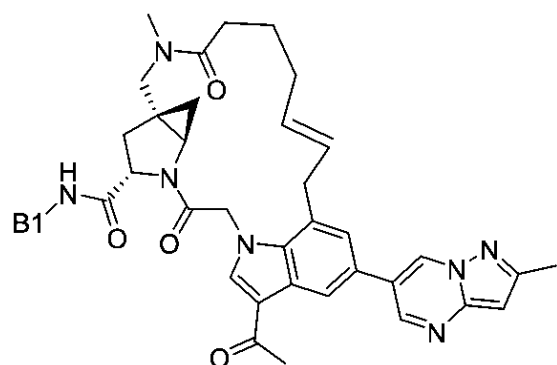
【化 5 2 4】



40

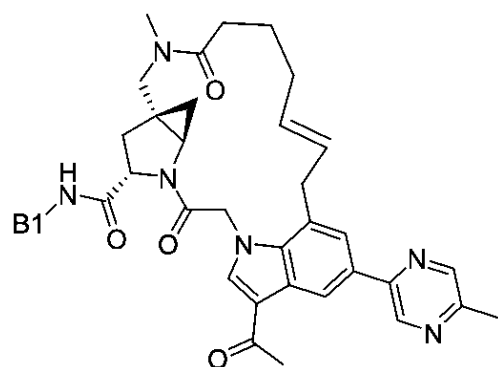
50

【化 5 2 5】



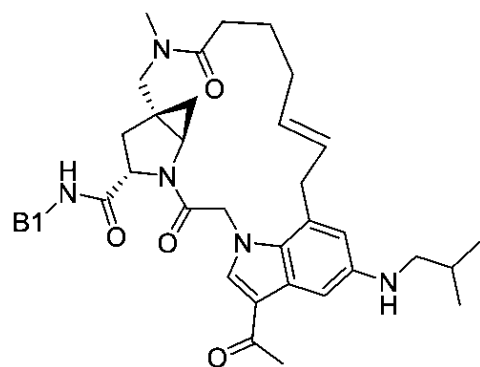
10

【化 5 2 6】



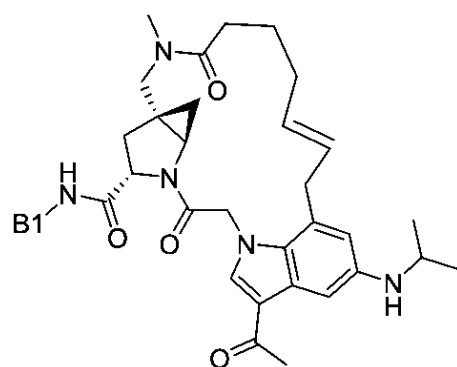
20

【化 5 2 7】



30

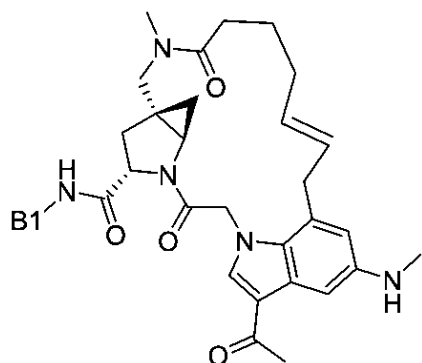
【化 5 2 8】



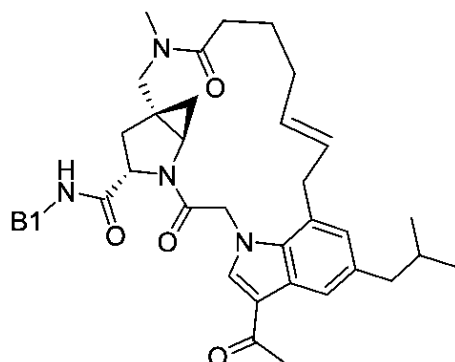
40

50

【化 5 2 9】



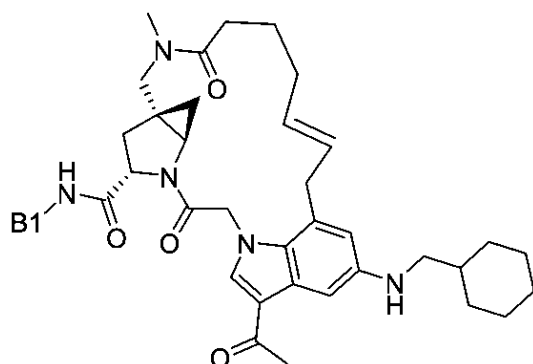
10

、
【化 5 3 0】

20

及び

【化 5 3 1】



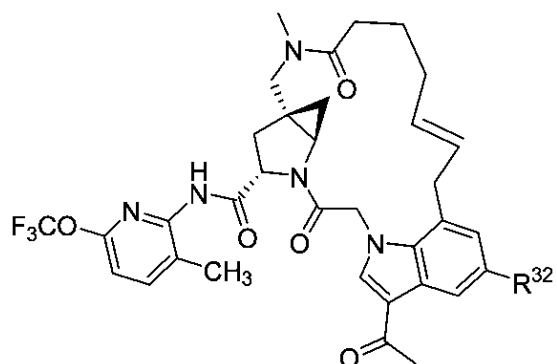
30

。

【 0 1 7 3】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 5 3 2】

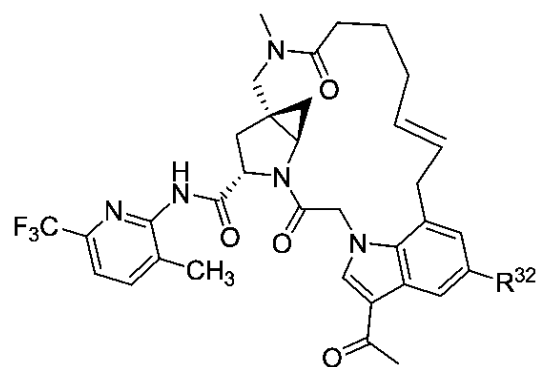


40

、

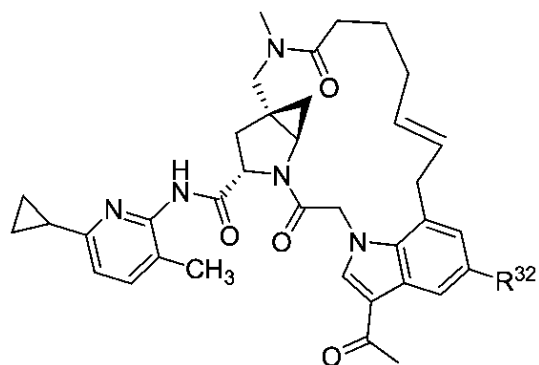
50

【化 5 3 3】



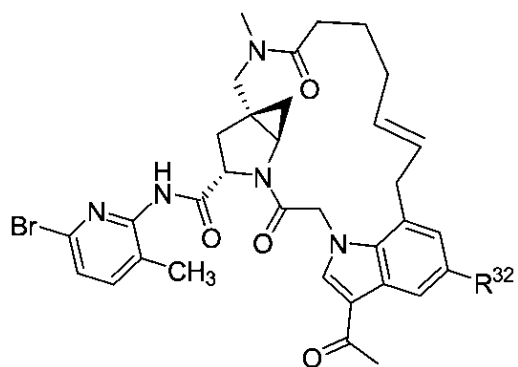
10

【化 5 3 4】



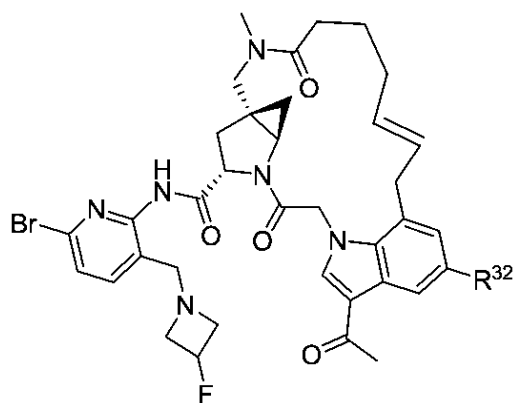
20

【化 5 3 5】



30

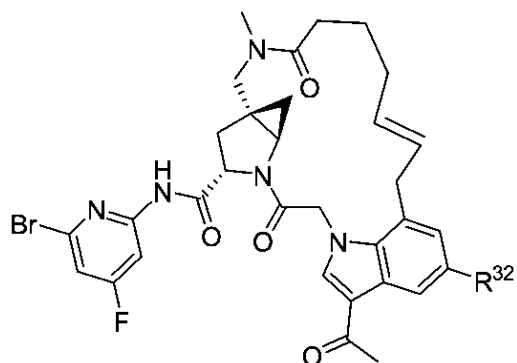
【化 5 3 6】



40

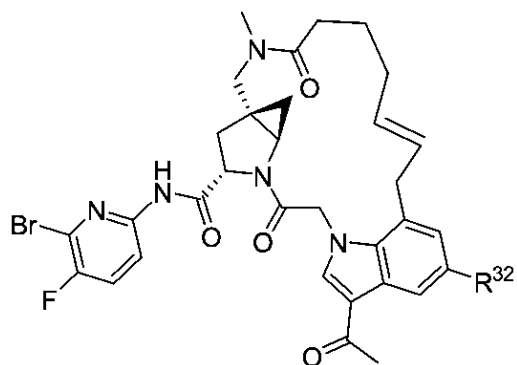
50

【化 5 3 7】



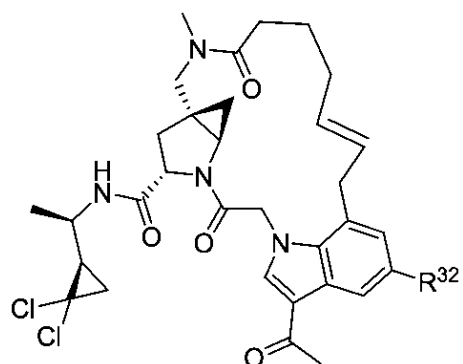
10

【化 5 3 8】



20

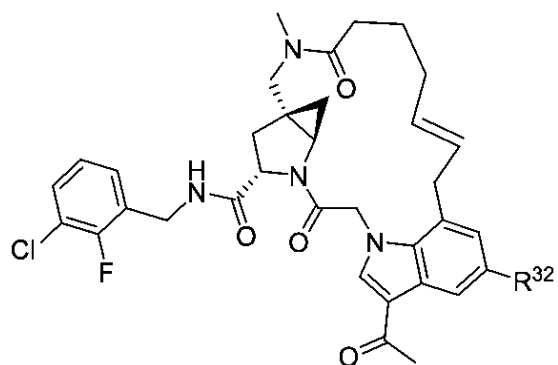
【化 5 3 9】



30

及び

【化 5 4 0】



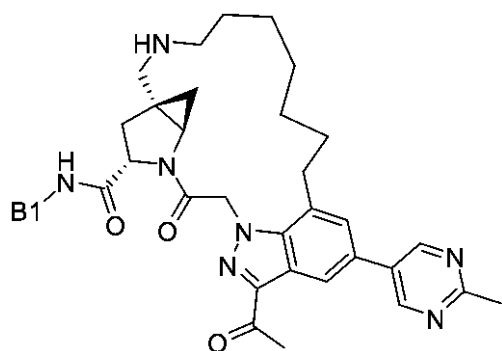
40

【 0 1 7 4】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

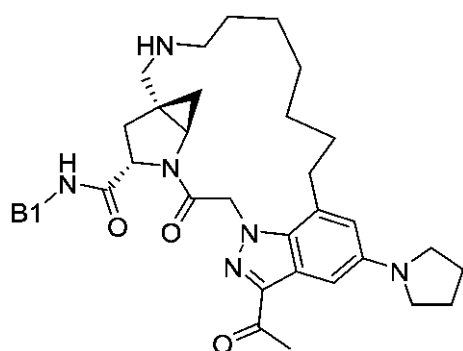
50

【化 5 4 1】



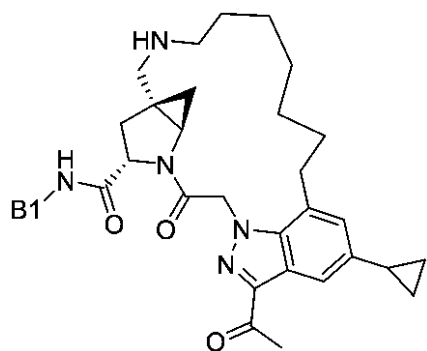
10

【化 5 4 2】



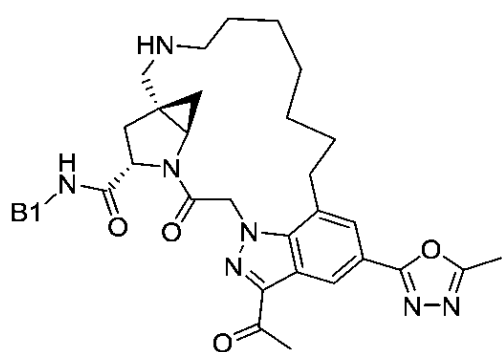
20

【化 5 4 3】



30

【化 5 4 4】



40

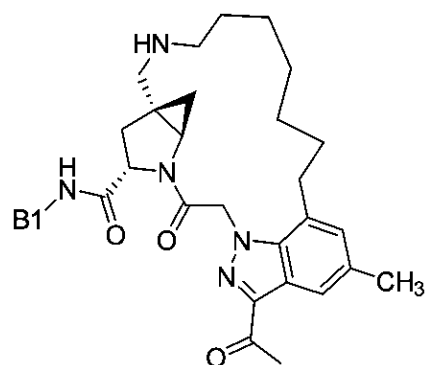
50

Chemical structure of compound 10, showing a complex molecule with a bicyclic core, a quaternary nitrogen, a benzimidazole system, and a pyrimidine ring substituted with a methoxy group. The structure includes a B1 group and a long chain with an amine group.

CC(=O)c1nc2cc(OC3=NC=CC=C3)ccc2n1CC(=O)N2C[C@H](C2)C(=O)NC(=O)C3=CC=CC=C3

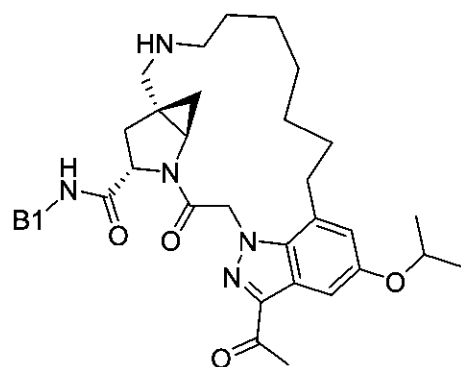
50

【化 5 4 9】



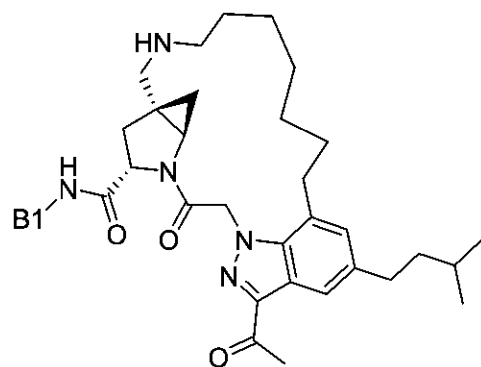
10

【化 5 5 0】



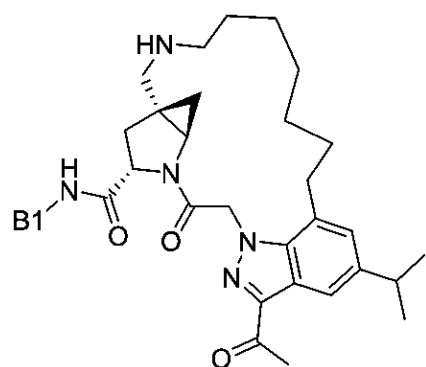
20

【化 5 5 1】



30

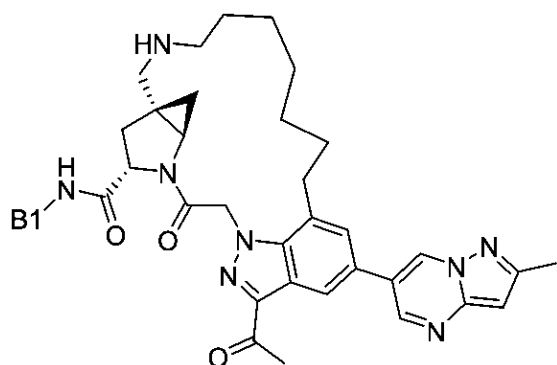
【化 5 5 2】



40

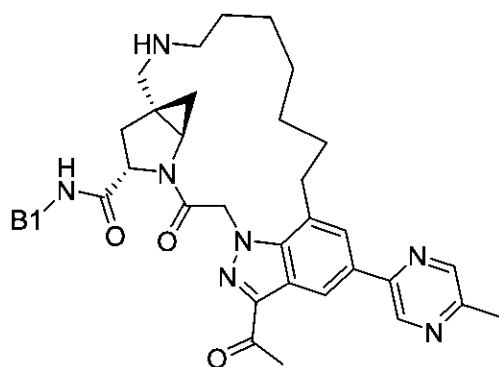
50

【化 5 5 3】



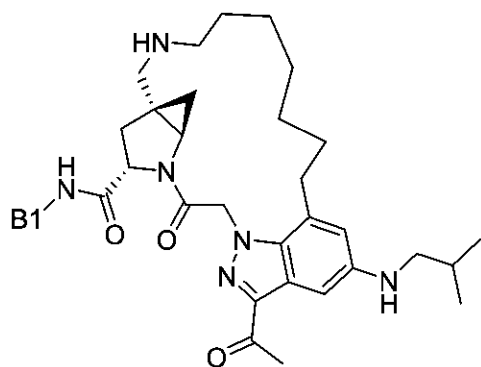
10

【化 5 5 4】



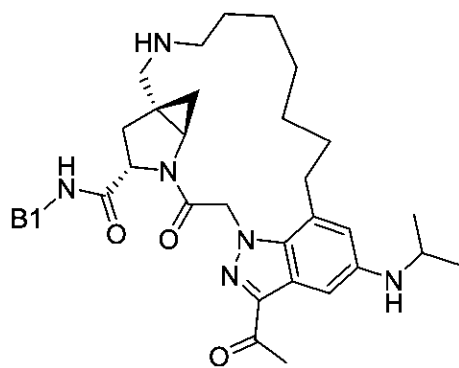
20

【化 5 5 5】



30

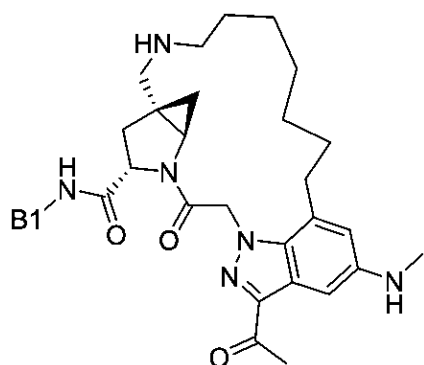
【化 5 5 6】



40

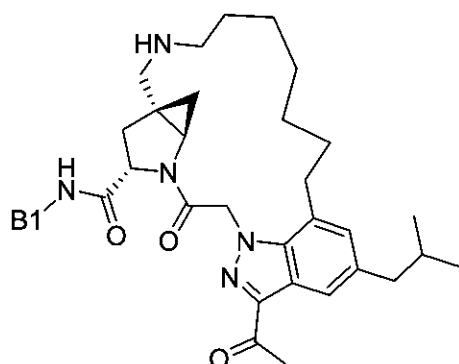
50

【化 5 5 7】



10

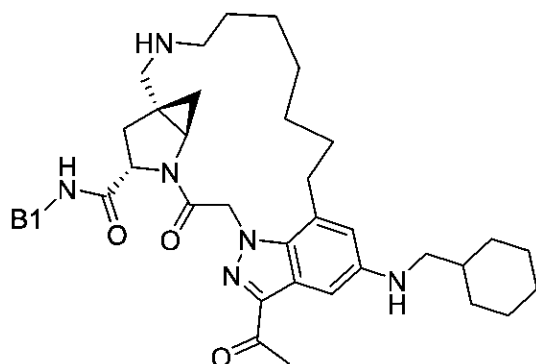
【化 5 5 8】



20

及び

【化 5 5 9】

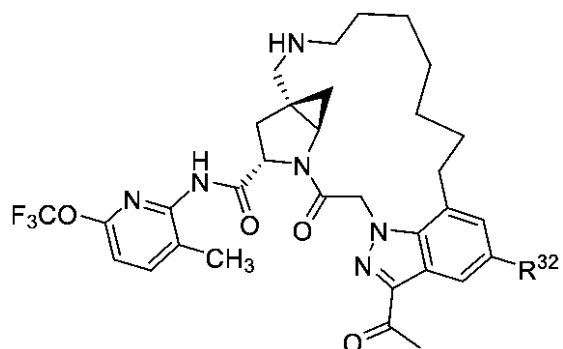


30

【 0 1 7 5】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

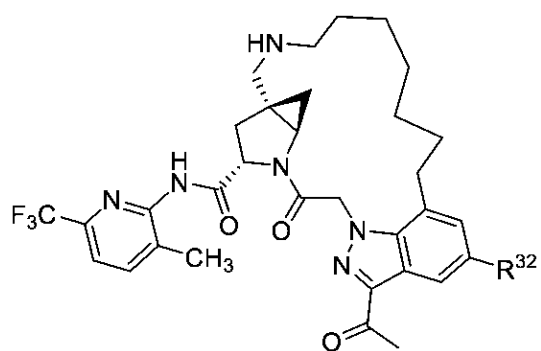
【化 5 6 0】



40

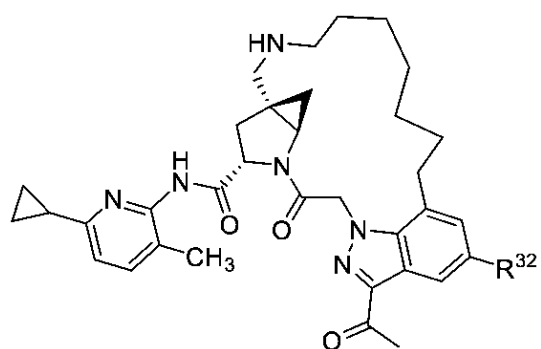
50

【化 5 6 1】



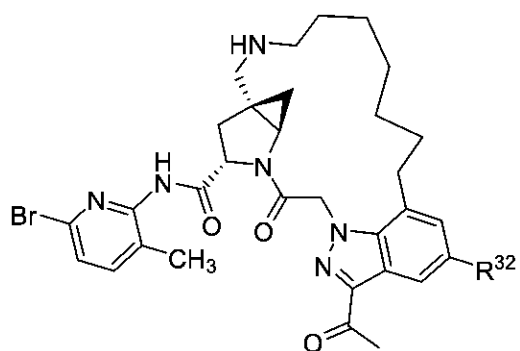
10

【化 5 6 2】



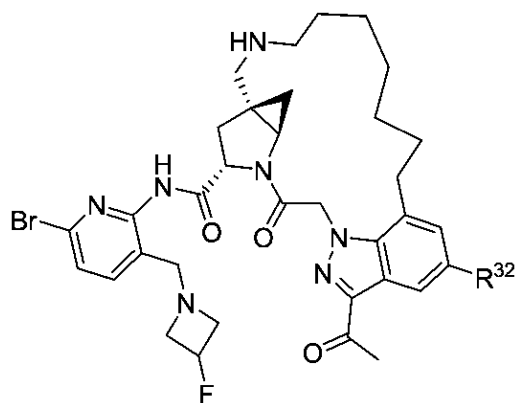
20

【化 5 6 3】



30

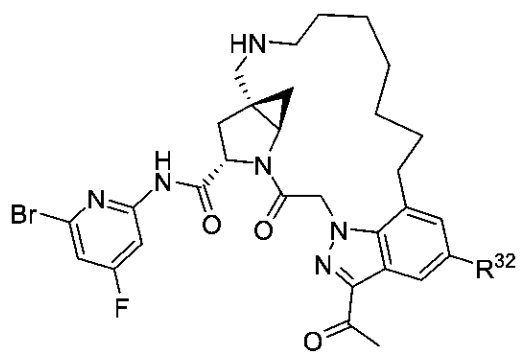
【化 5 6 4】



40

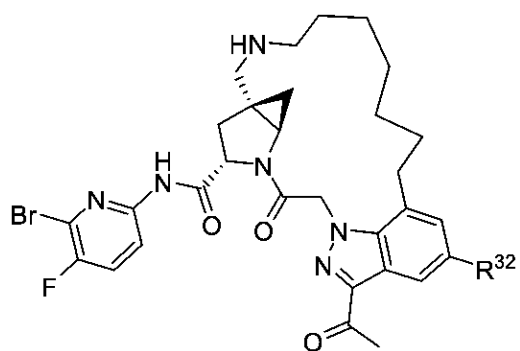
50

【化 5 6 5】



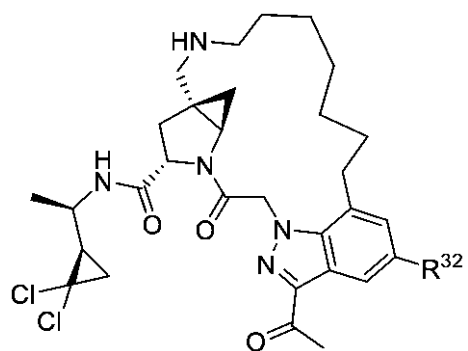
10

【化 5 6 6】



20

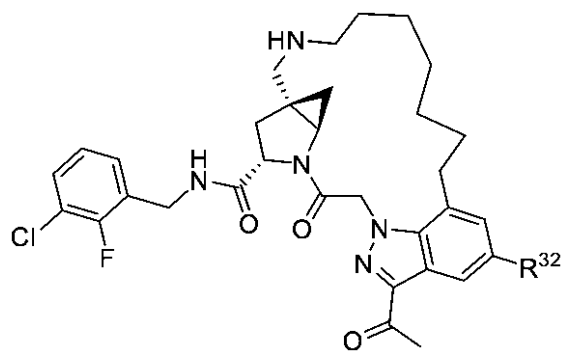
【化 5 6 7】



30

及び

【化 5 6 8】



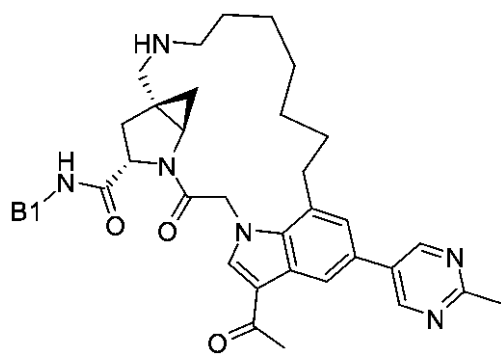
40

【 0 1 7 6】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

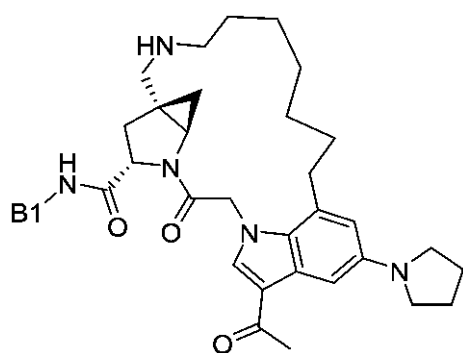
50

【化 5 6 9】



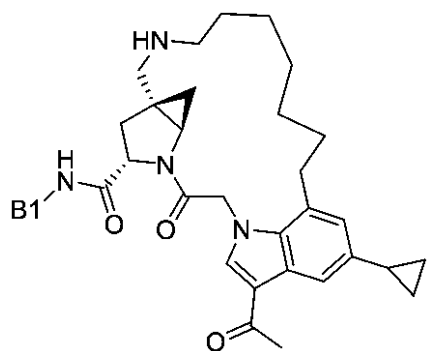
10

【化 5 7 0】



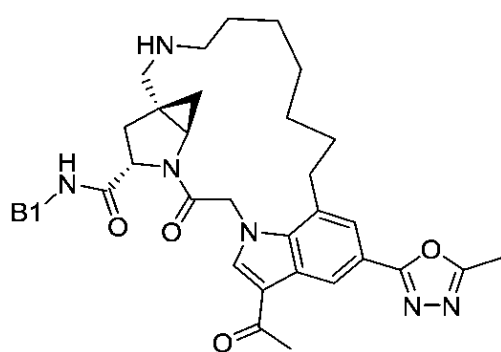
20

【化 5 7 1】



30

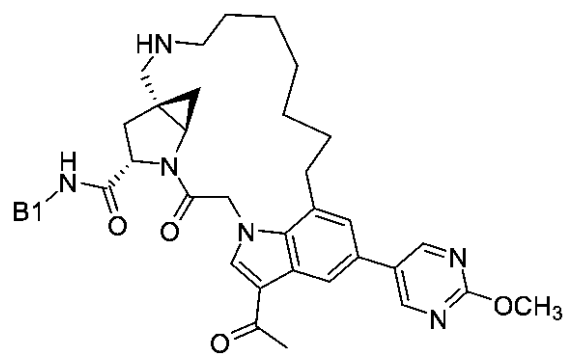
【化 5 7 2】



40

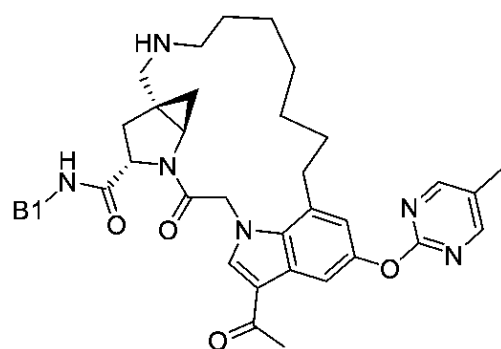
50

【化 5 7 3】



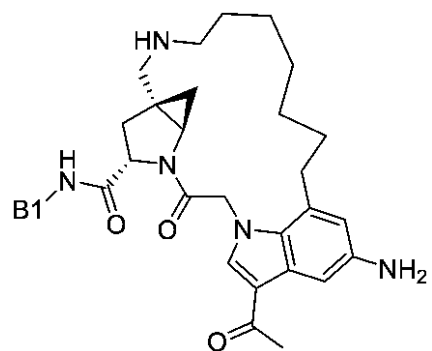
10

【化 5 7 4】



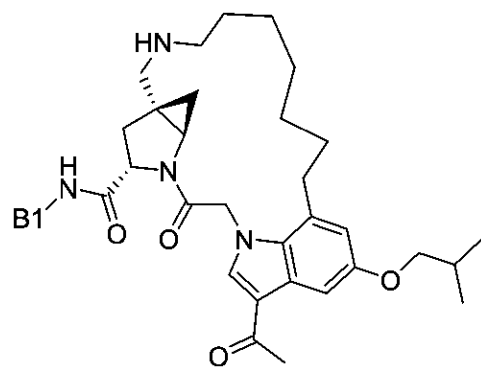
20

【化 5 7 5】



30

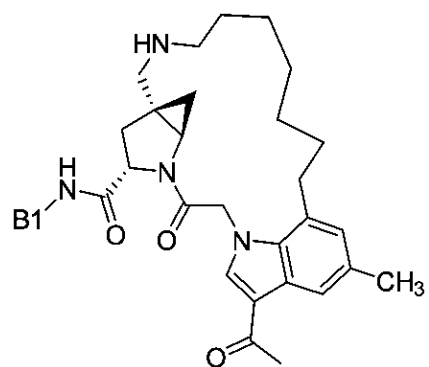
【化 5 7 6】



40

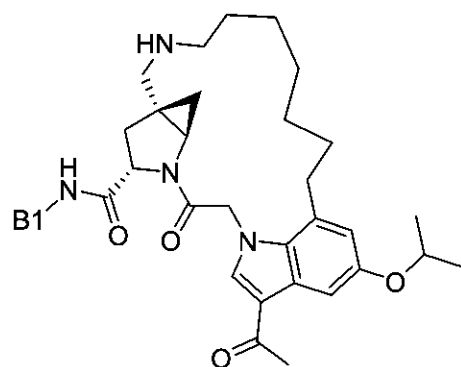
50

【化 5 7 7】



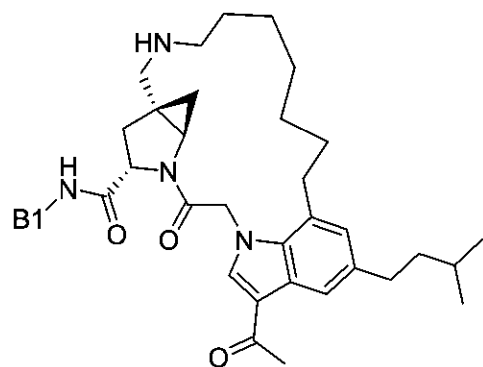
10

【化 5 7 8】



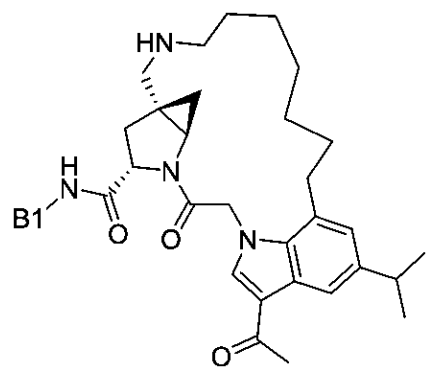
20

【化 5 7 9】



30

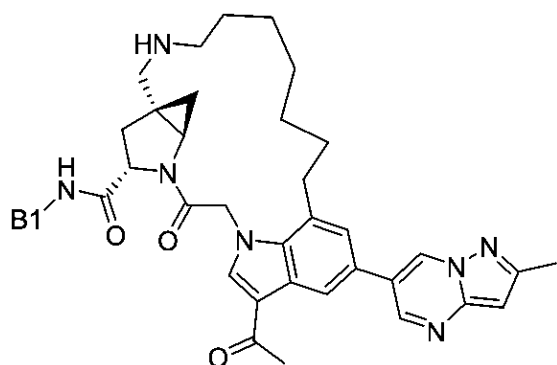
【化 5 8 0】



40

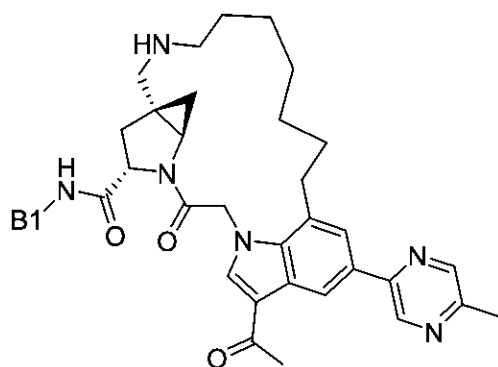
50

【化 5 8 1】



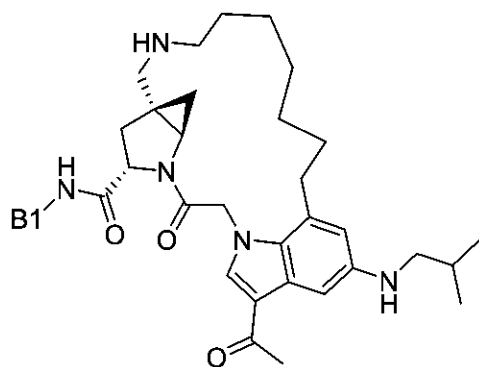
10

【化 5 8 2】



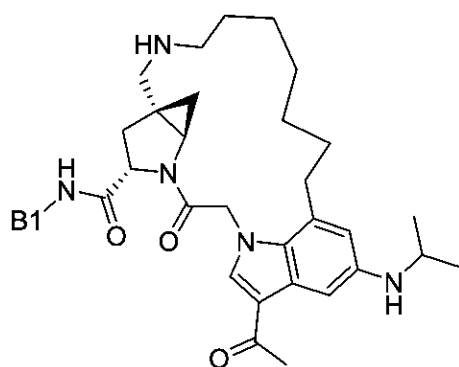
20

【化 5 8 3】



30

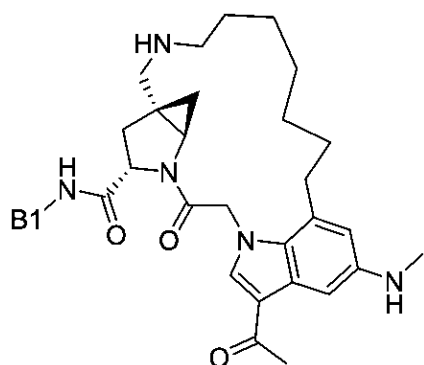
【化 5 8 4】



40

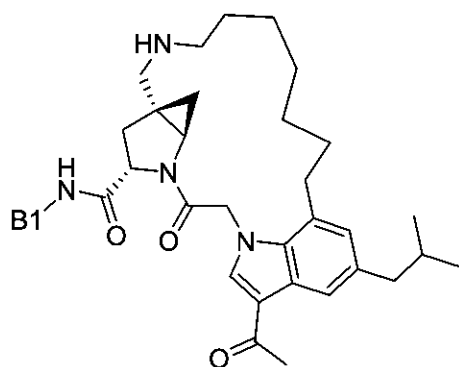
50

【化 5 8 5】



10

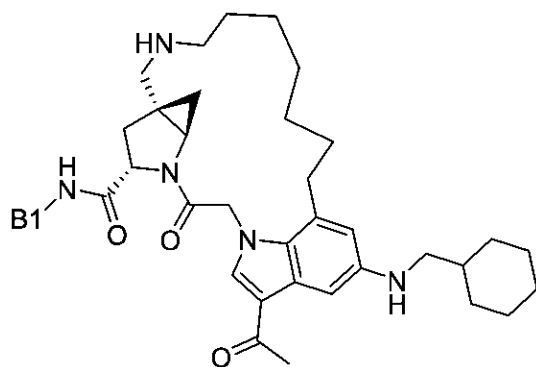
【化 5 8 6】



20

及び

【化 5 8 7】

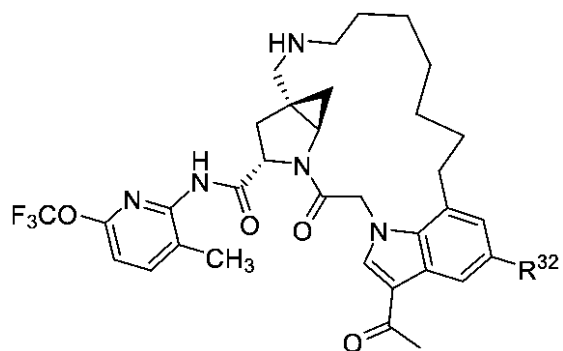


30

【 0 1 7 7】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

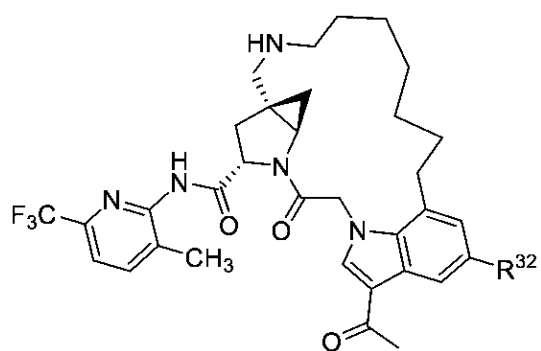
【化 5 8 8】



40

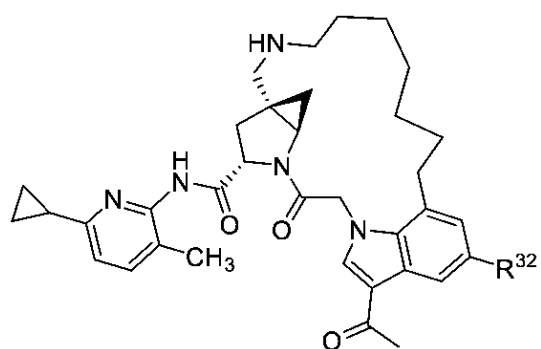
50

【化 5 8 9】



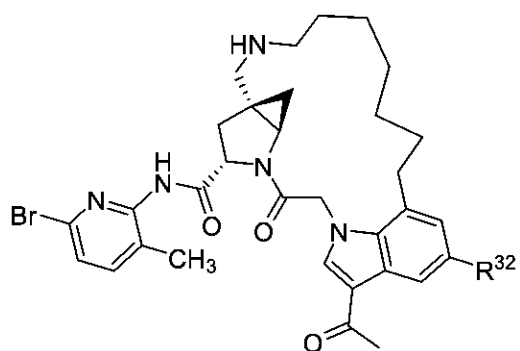
10

【化 5 9 0】



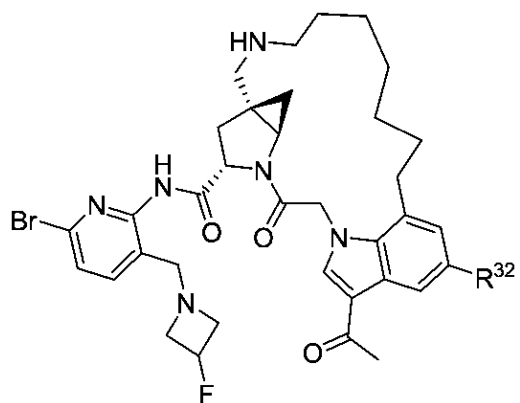
20

【化 5 9 1】



30

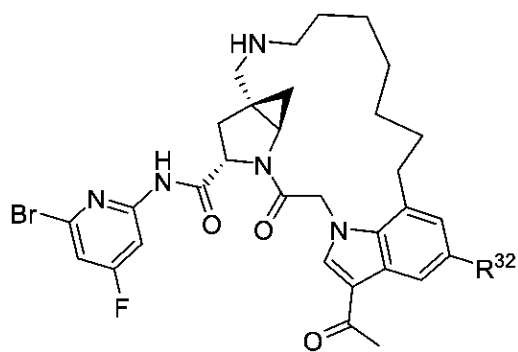
【化 5 9 2】



40

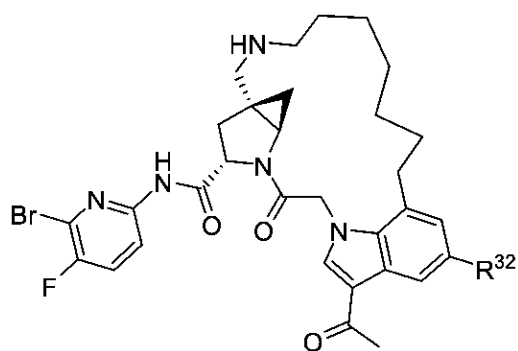
50

【化 5 9 3】



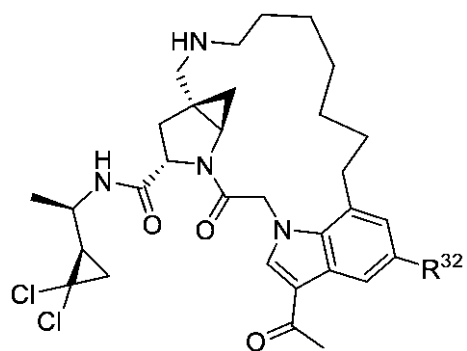
10

【化 5 9 4】



20

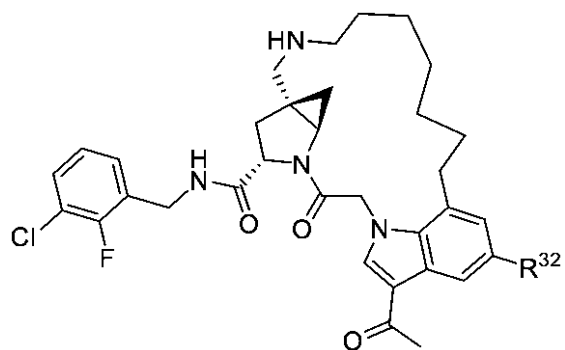
【化 5 9 5】



30

及び

【化 5 9 6】



40

【 0 1 7 8】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

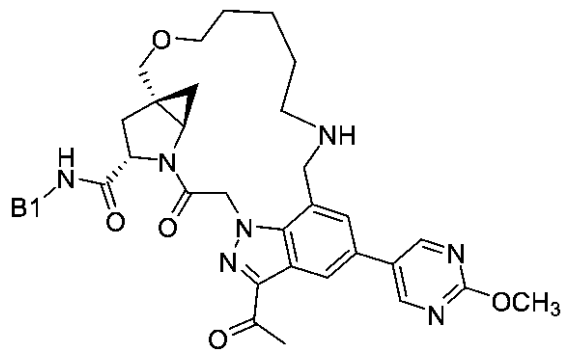
50

[illegible]

Chemical structure of compound 10, a macrocyclic peptide derivative. The structure shows a 10-membered macrocycle containing a bicyclic amide, a secondary amine, and a side chain with a cyclopropyl group and an amide linkage to a B1 group.

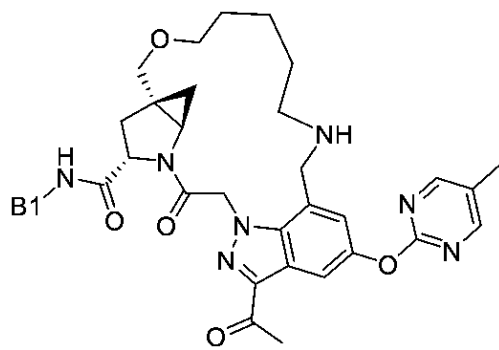
50

【化 6 0 1】



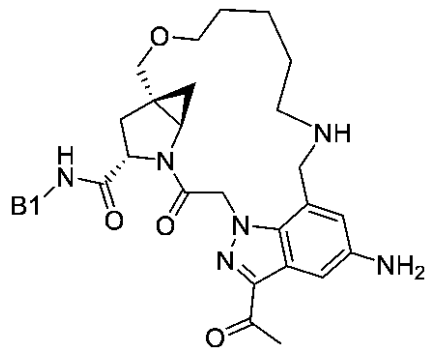
10

【化 6 0 2】



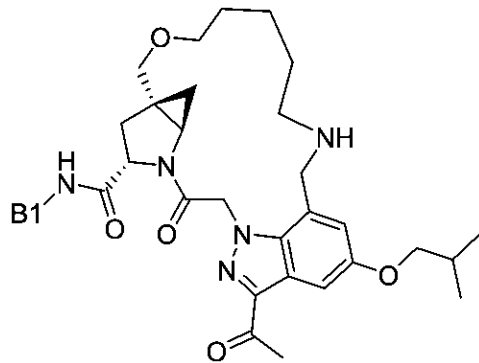
20

【化 6 0 3】



30

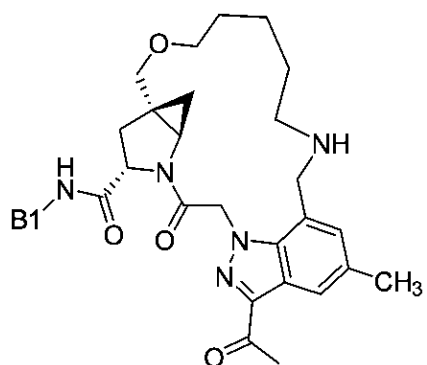
【化 6 0 4】



40

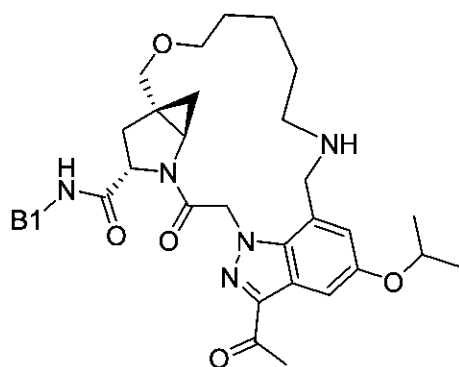
50

【化 6 0 5】



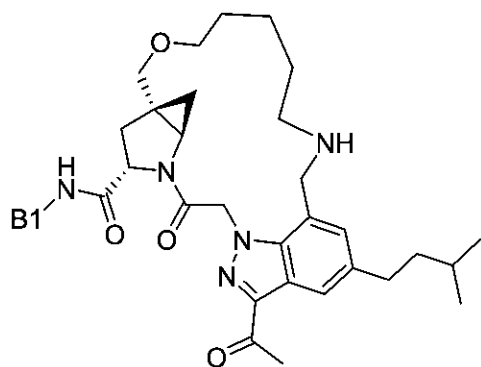
10

【化 6 0 6】



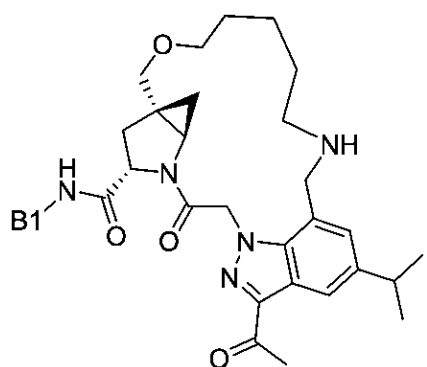
20

【化 6 0 7】



30

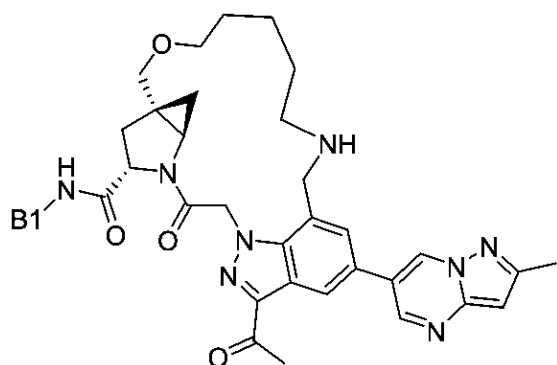
【化 6 0 8】



40

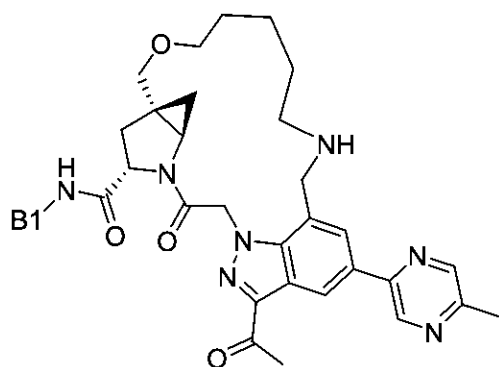
50

【化 6 0 9】



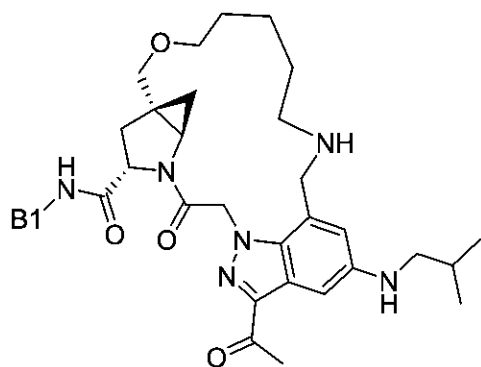
10

【化 6 1 0】



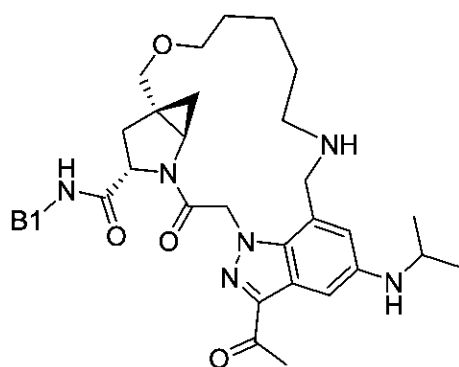
20

【化 6 1 1】



30

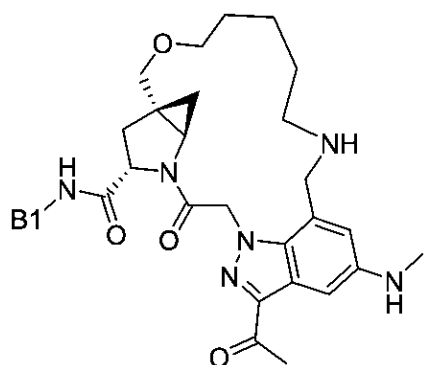
【化 6 1 2】



40

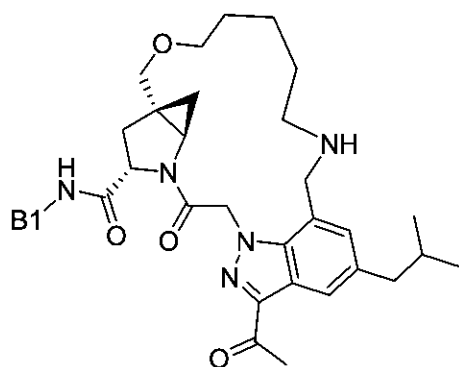
50

【化 6 1 3】



10

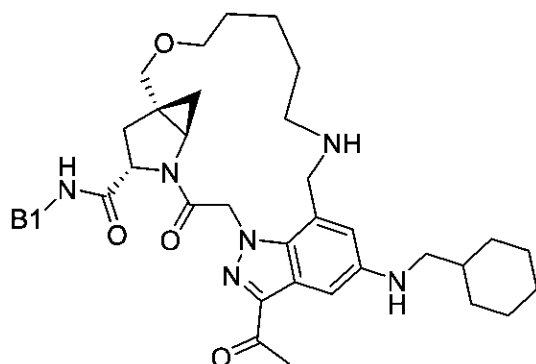
【化 6 1 4】



20

及び

【化 6 1 5】

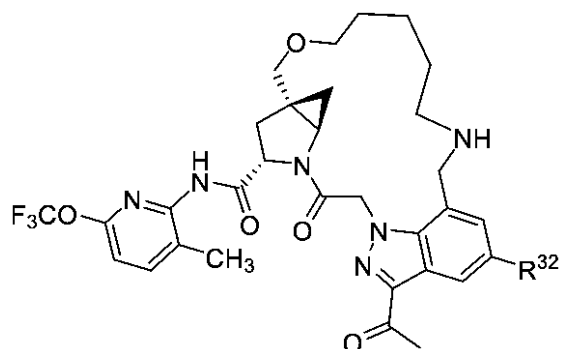


30

【 0 1 7 9】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

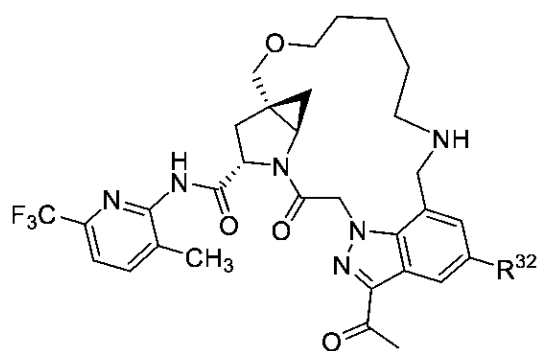
【化 6 1 6】



40

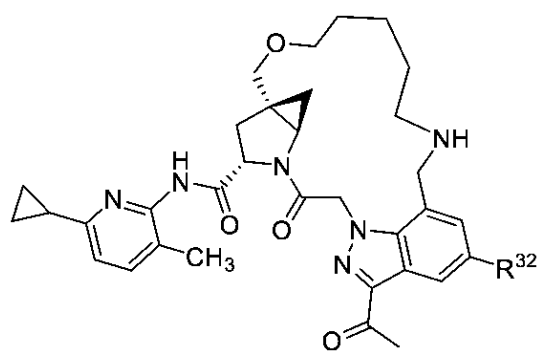
50

【化 6 1 7】



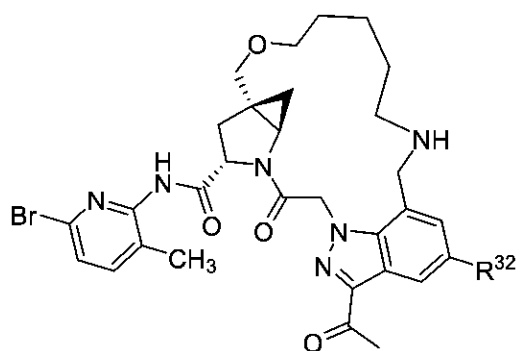
10

【化 6 1 8】



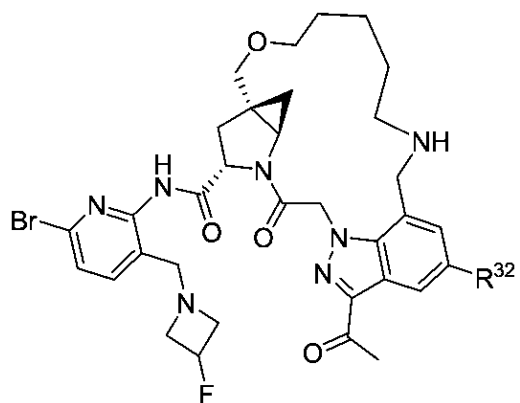
20

【化 6 1 9】



30

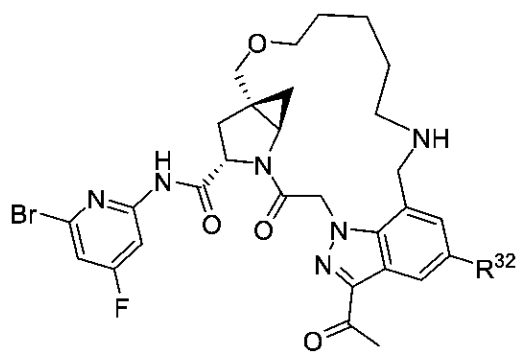
【化 6 2 0】



40

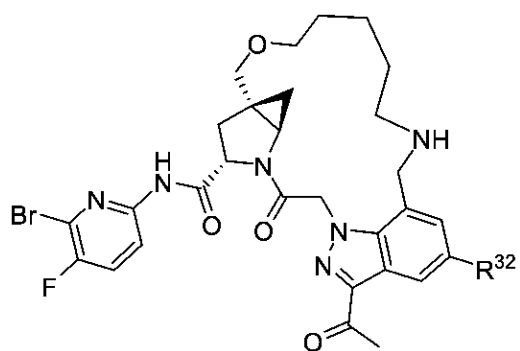
50

【化 6 2 1】



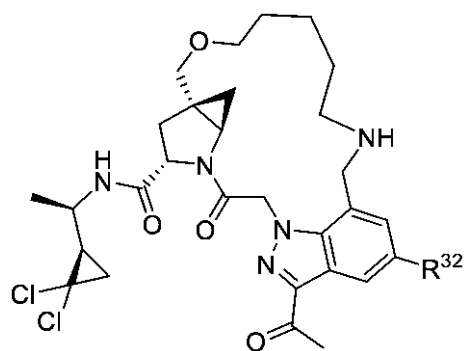
10

【化 6 2 2】



20

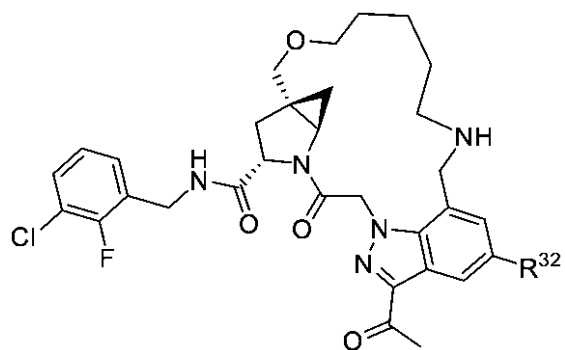
【化 6 2 3】



30

及び

【化 6 2 4】



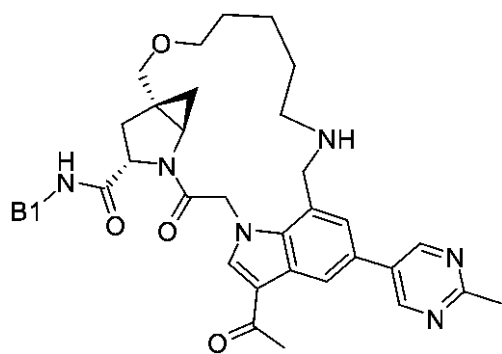
40

【 0 1 8 0】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

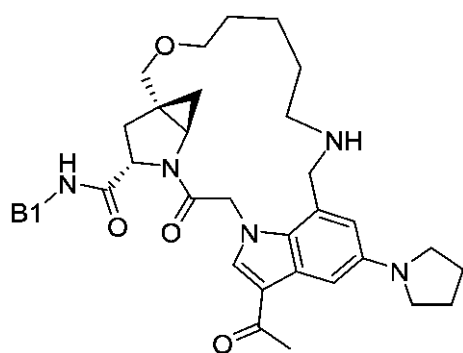
50

【化 6 2 5】



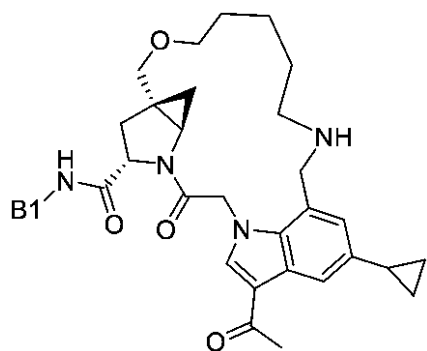
10

【化 6 2 6】



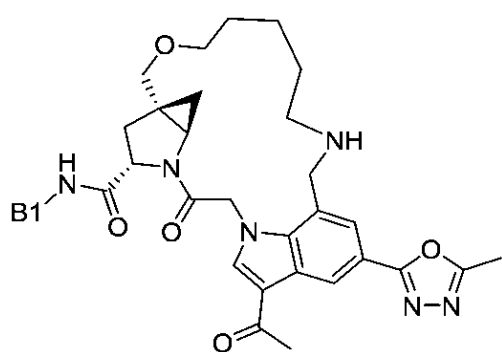
20

【化 6 2 7】



30

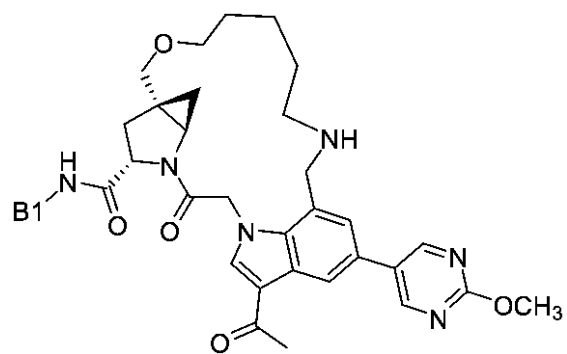
【化 6 2 8】



40

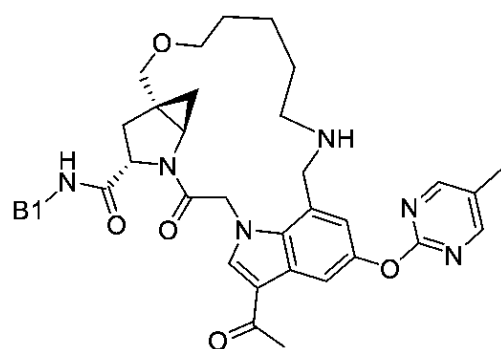
50

【化 6 2 9】



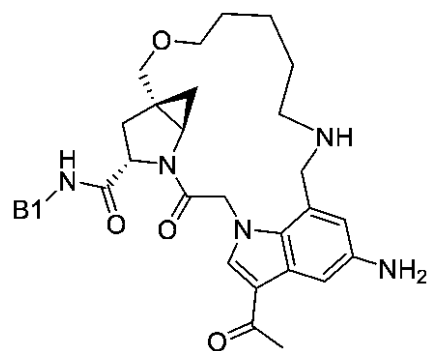
10

【化 6 3 0】



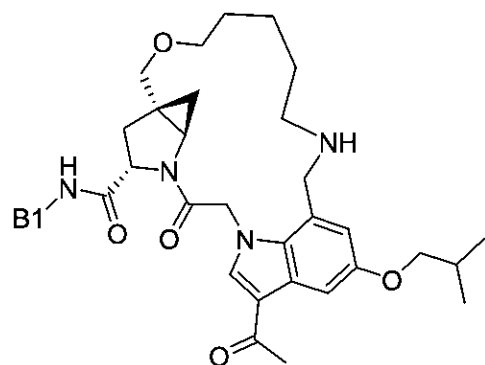
20

【化 6 3 1】



30

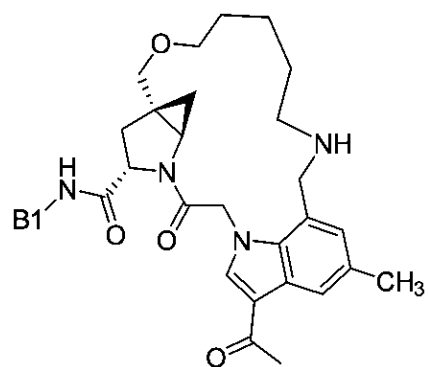
【化 6 3 2】



40

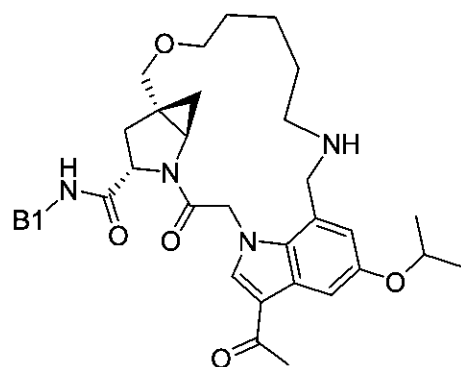
50

【化 6 3 3】



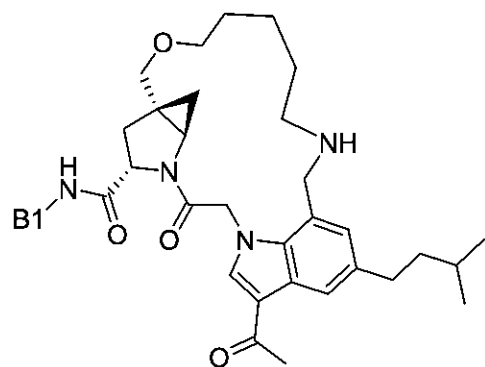
10

【化 6 3 4】



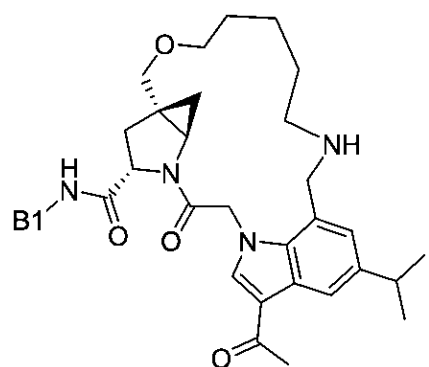
20

【化 6 3 5】



30

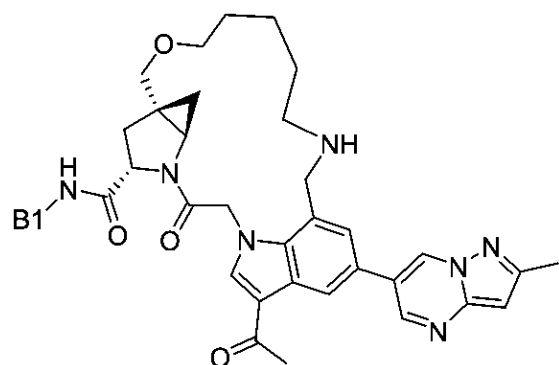
【化 6 3 6】



40

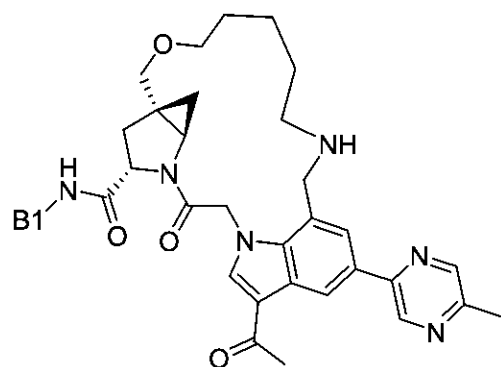
50

【化 6 3 7】



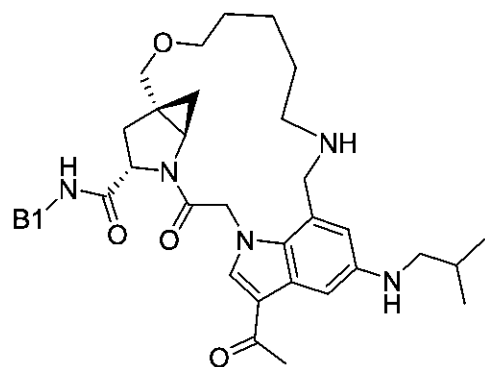
10

【化 6 3 8】



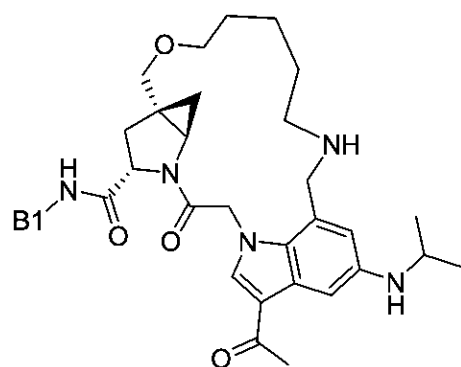
20

【化 6 3 9】



30

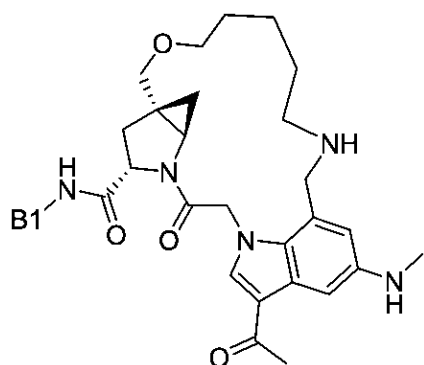
【化 6 4 0】



40

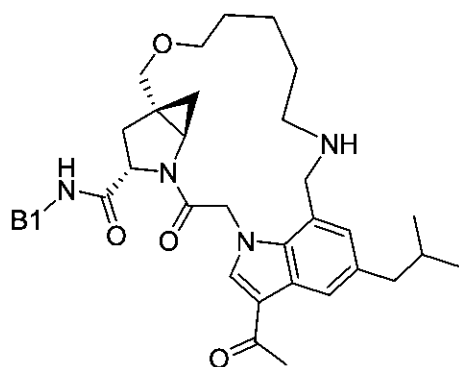
50

【化 6 4 1】



10

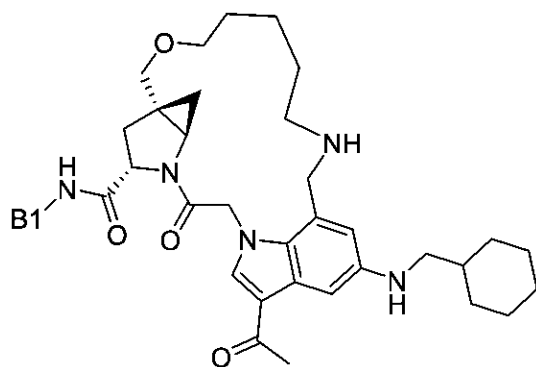
【化 6 4 2】



20

及び

【化 6 4 3】

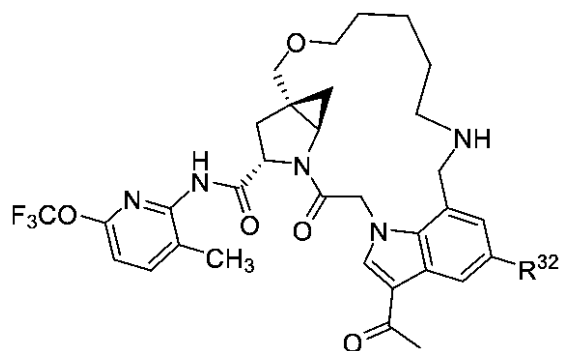


30

【 0 1 8 1】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

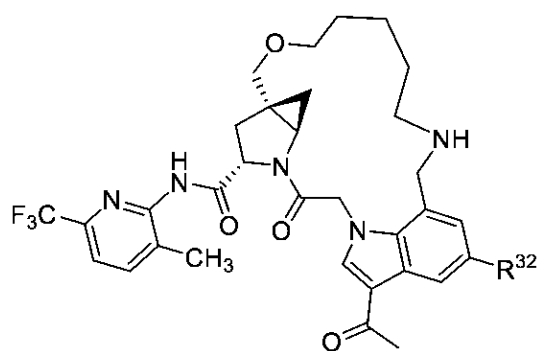
【化 6 4 4】



40

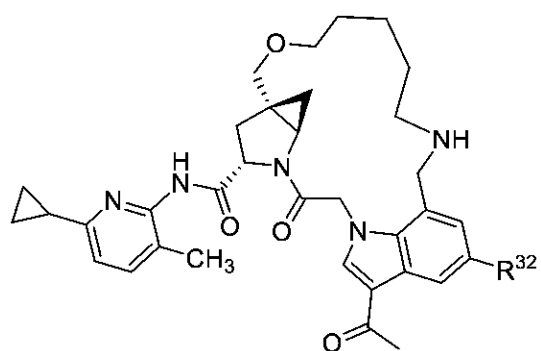
50

【化 6 4 5】



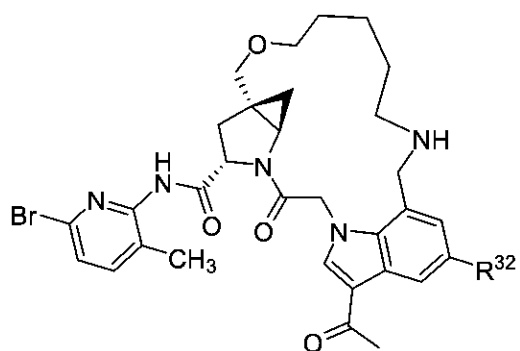
10

【化 6 4 6】



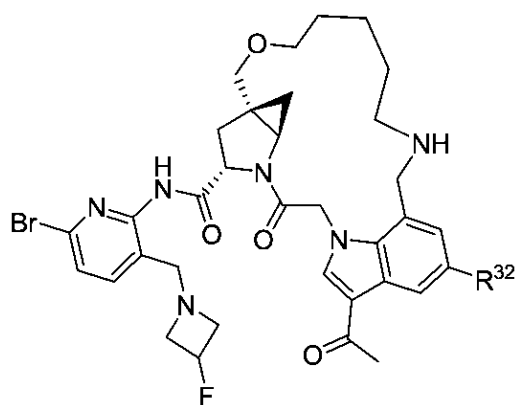
20

【化 6 4 7】



30

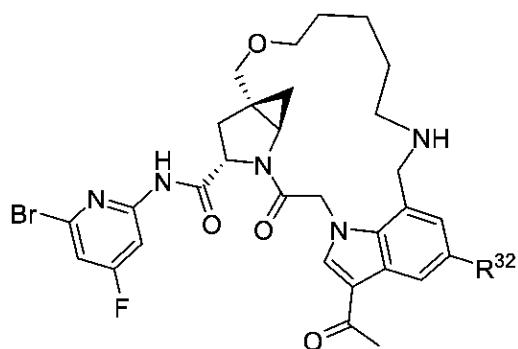
【化 6 4 8】



40

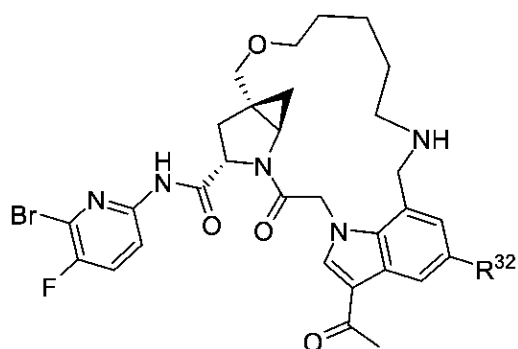
50

【化 6 4 9】



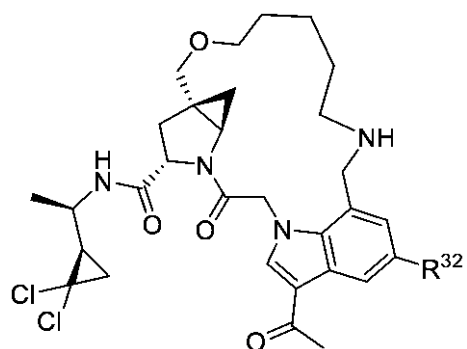
10

【化 6 5 0】



20

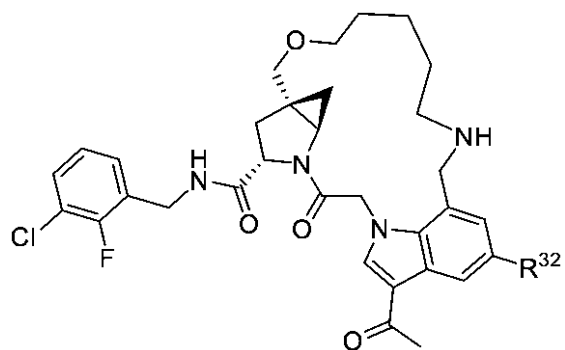
【化 6 5 1】



30

及び

【化 6 5 2】



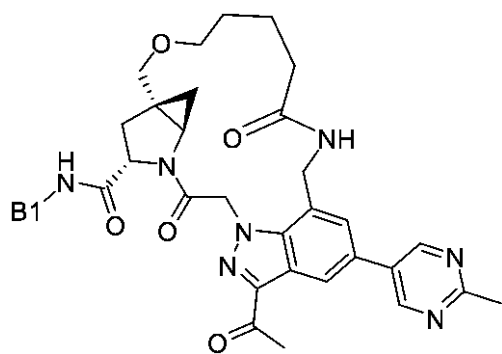
40

【 0 1 8 2】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

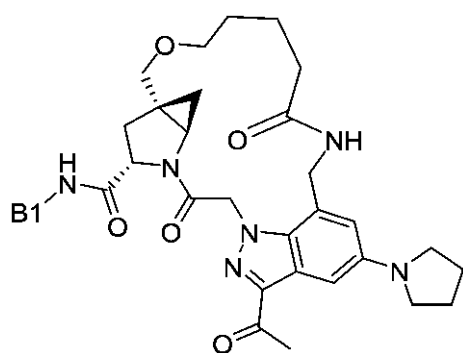
50

【化 6 5 3】



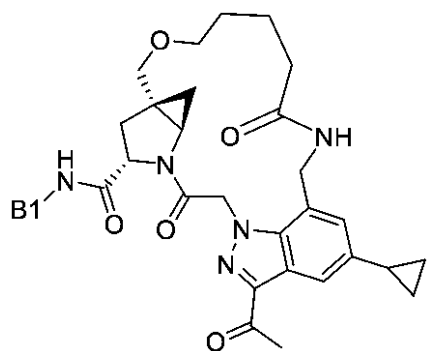
10

【化 6 5 4】



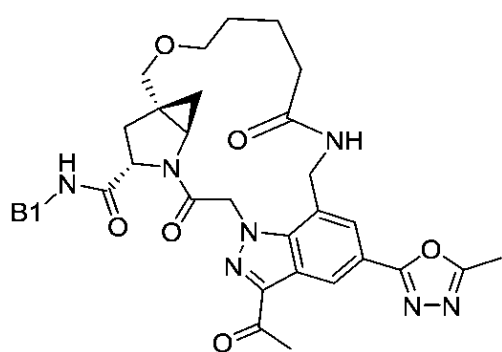
20

【化 6 5 5】



30

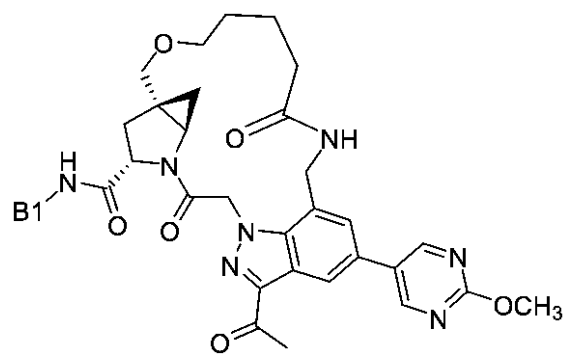
【化 6 5 6】



40

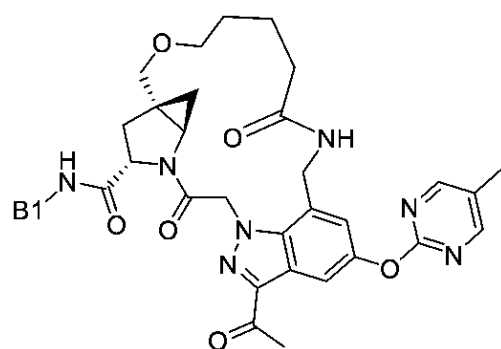
50

【化 6 5 7】



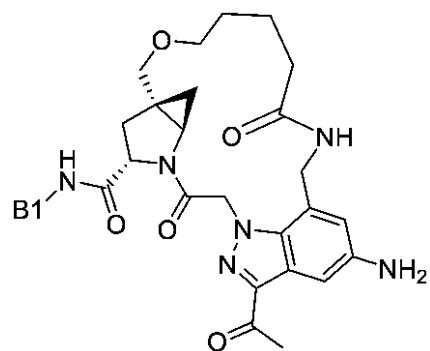
10

【化 6 5 8】



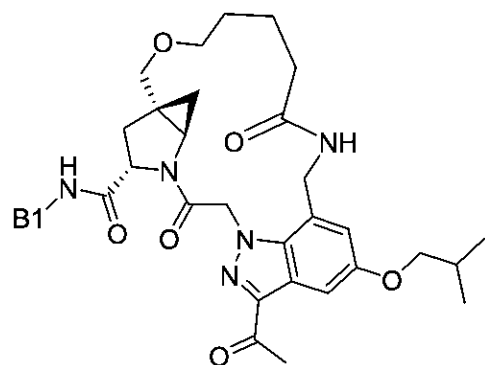
20

【化 6 5 9】



30

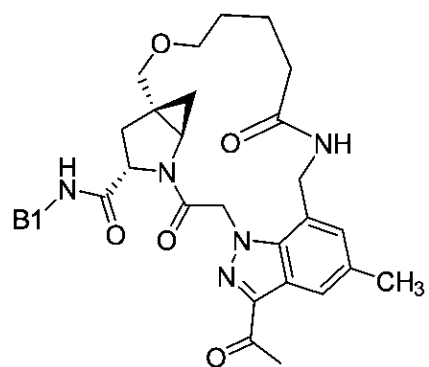
【化 6 6 0】



40

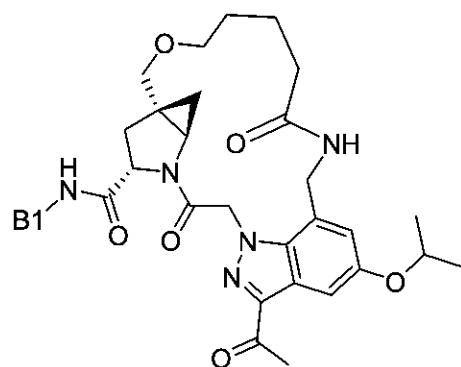
50

【化 6 6 1】



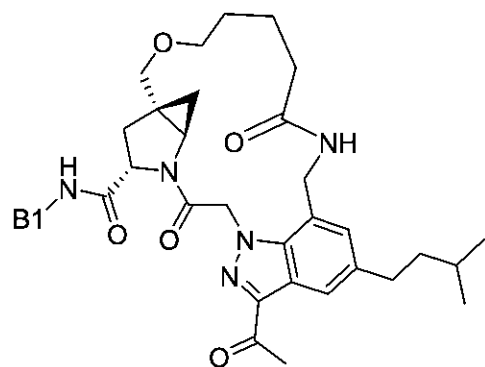
10

【化 6 6 2】



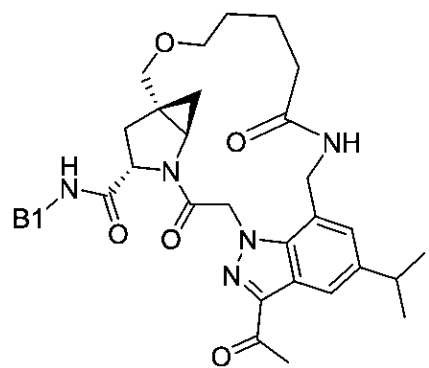
20

【化 6 6 3】



30

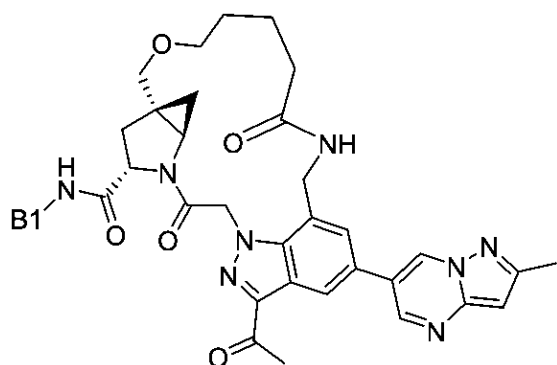
【化 6 6 4】



40

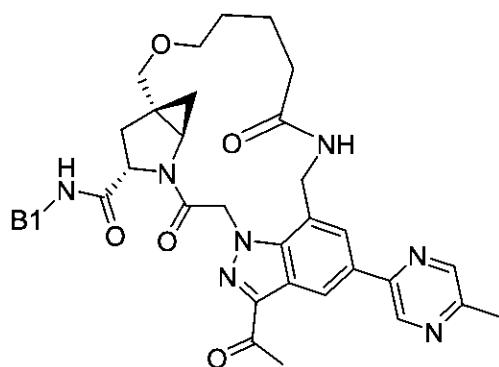
50

【化 6 6 5】



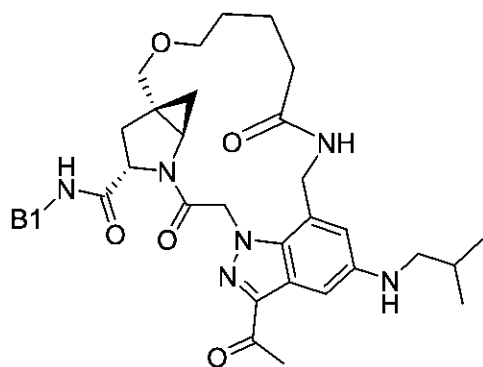
10

【化 6 6 6】



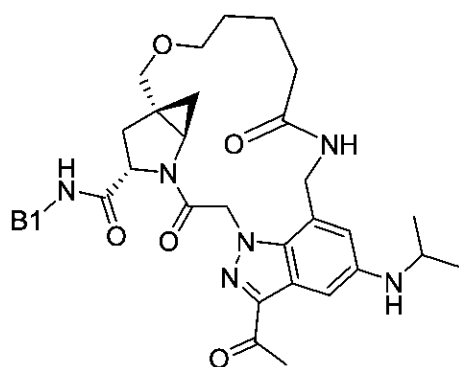
20

【化 6 6 7】



30

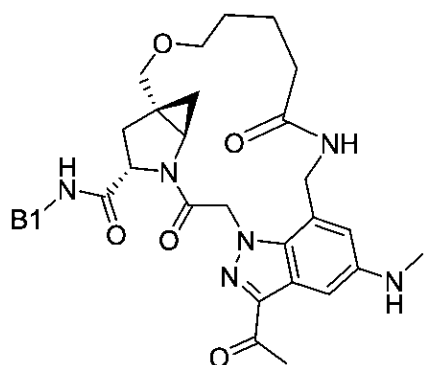
【化 6 6 8】



40

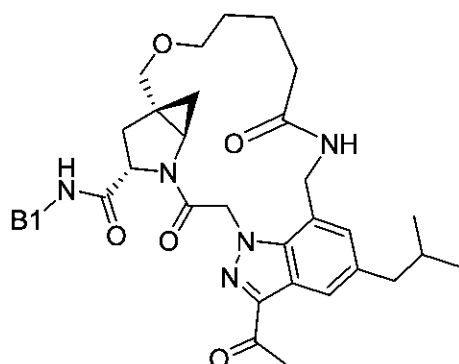
50

【化 6 6 9】



10

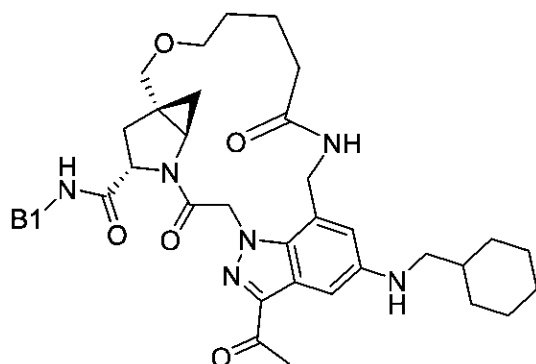
【化 6 7 0】



20

及び

【化 6 7 1】

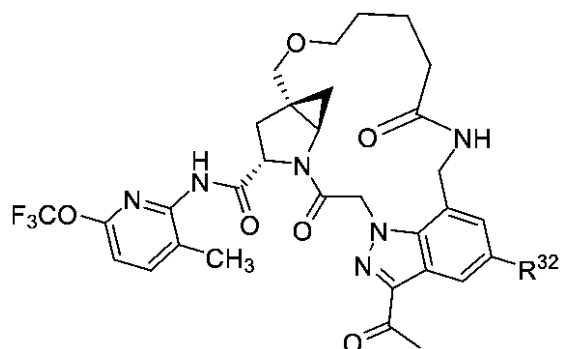


30

【 0 1 8 3】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

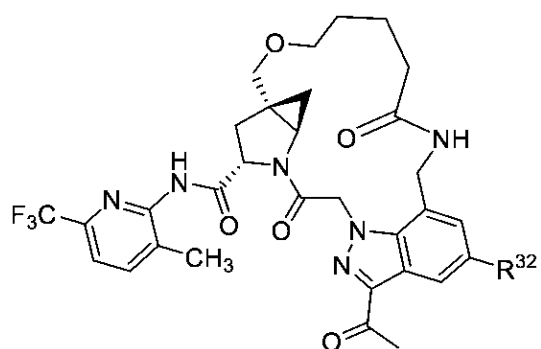
【化 6 7 2】



40

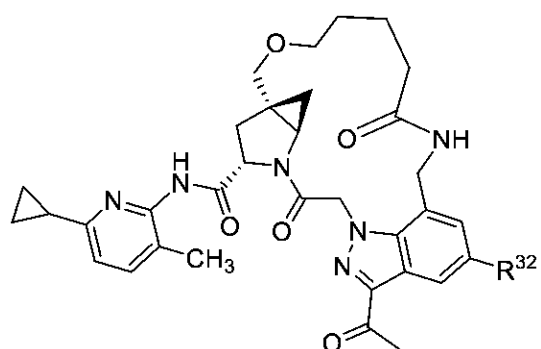
50

【化 6 7 3】



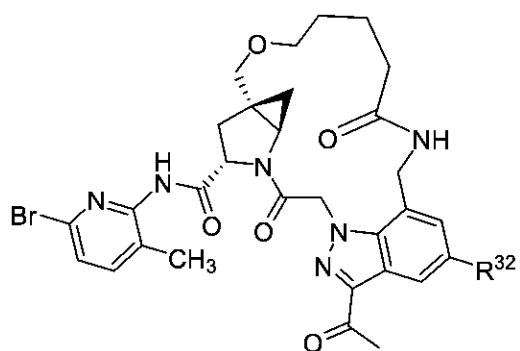
10

【化 6 7 4】



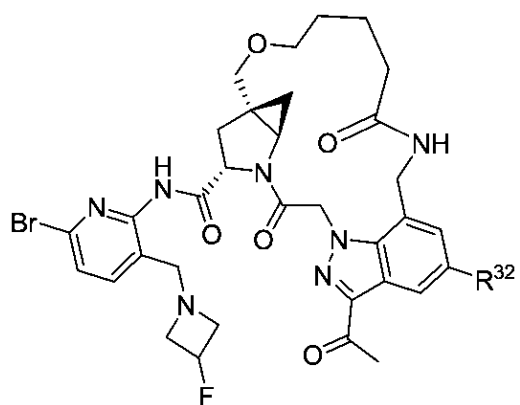
20

【化 6 7 5】



30

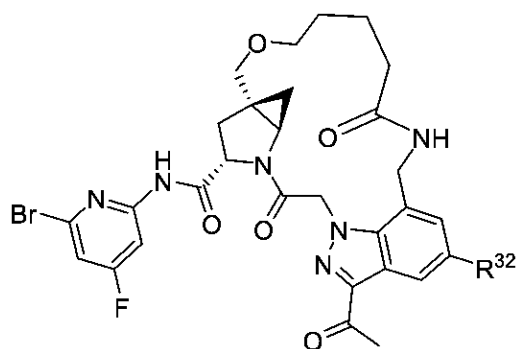
【化 6 7 6】



40

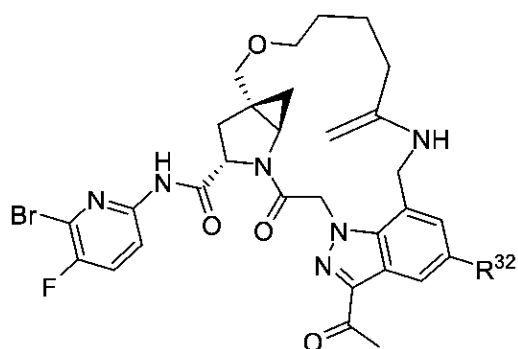
50

【化 6 7 7】



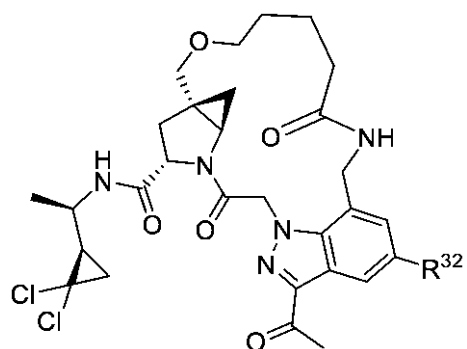
10

【化 6 7 8】



20

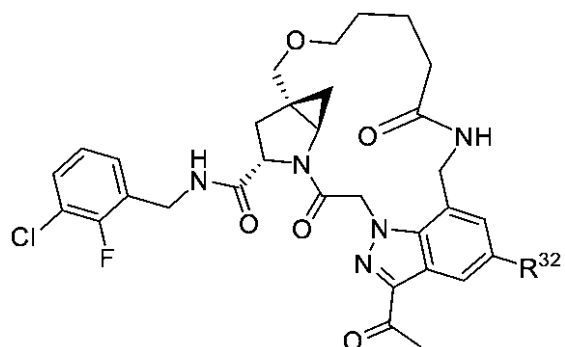
【化 6 7 9】



30

及び

【化 6 8 0】



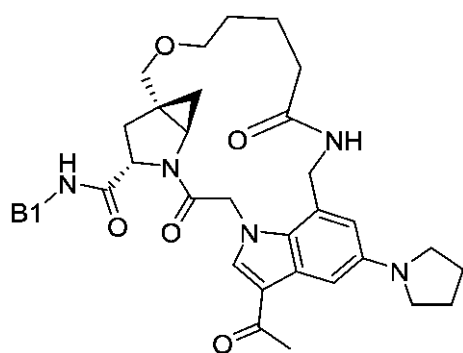
40

【 0 1 8 4】

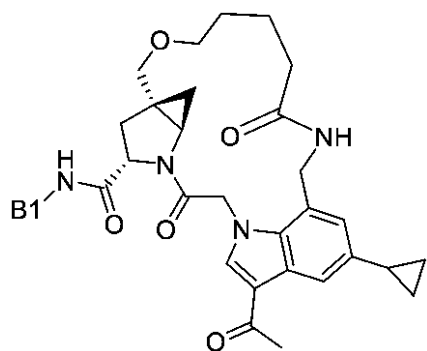
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

50

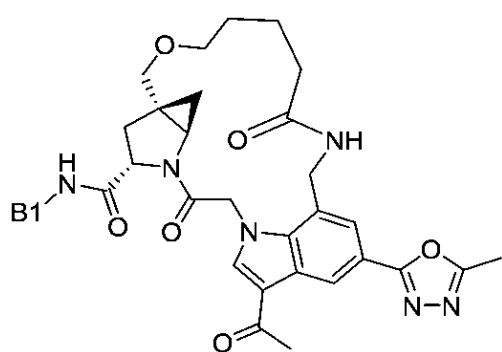
【化 6 8 2】



【化 6 8 3】

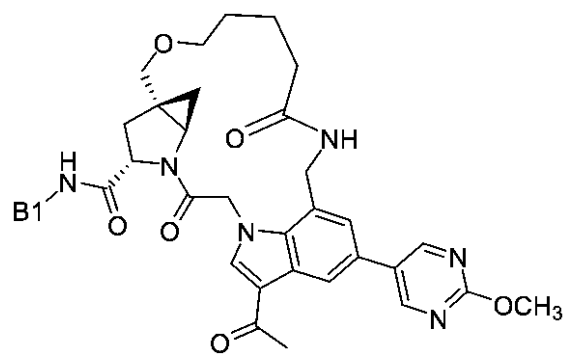


【化 6 8 4】



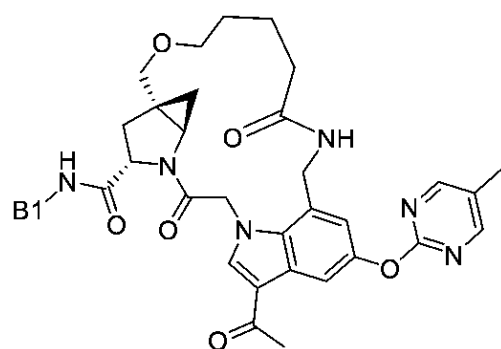
50

【化 6 8 5】



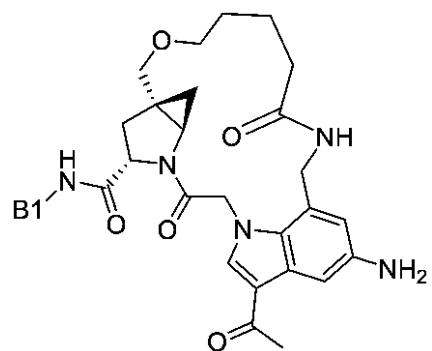
10

【化 6 8 6】



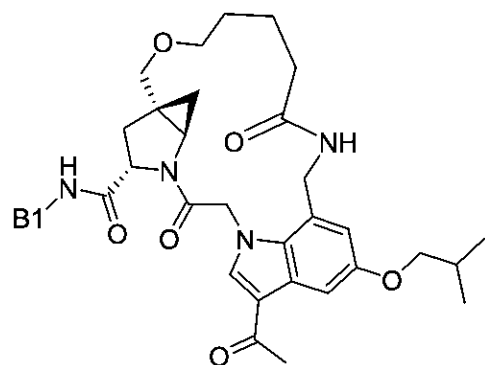
20

【化 6 8 7】



30

【化 6 8 8】



40

50

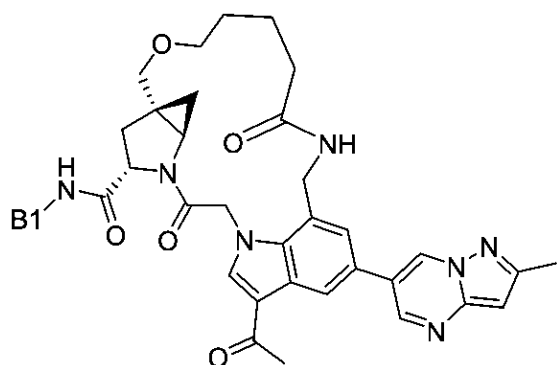
Chemical structure of compound 10, showing a bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) linked via a carbamate group to a side chain containing a carbamate and a carbonyl group.

CC(=O)c1c(CCC(C)C)ccc2c1nc(CCN(C(=O)OCC3C(C3)N(C(=O)N3)C(=O)N3)C(=O)N3)c2

Chemical structure of compound 10, showing a complex molecule with a bicyclic core, a carbamate group, and a substituted indole ring.

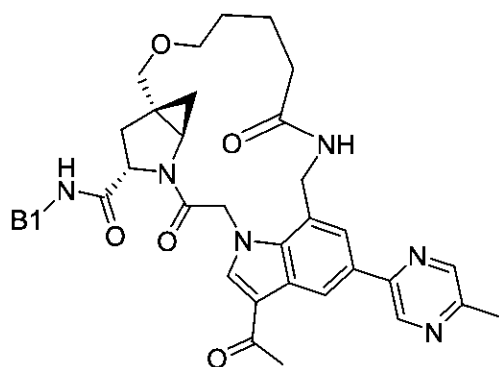
50

【化 6 9 3】



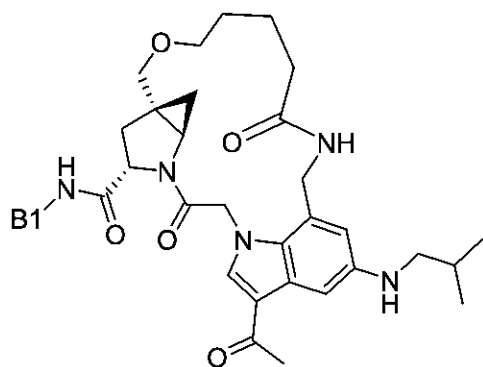
10

【化 6 9 4】



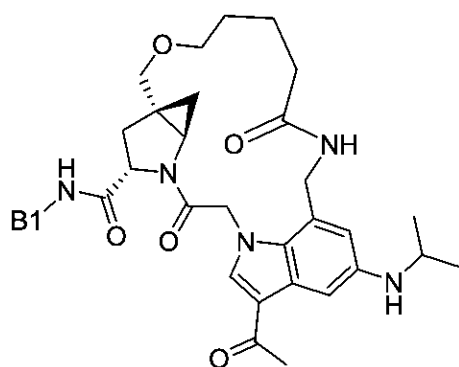
20

【化 6 9 5】



30

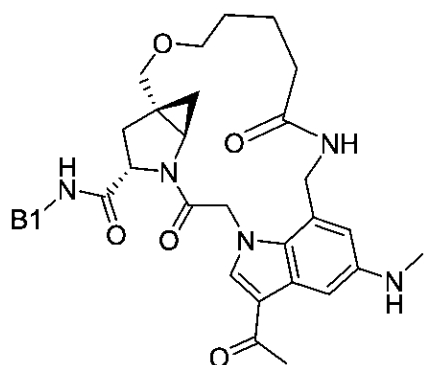
【化 6 9 6】



40

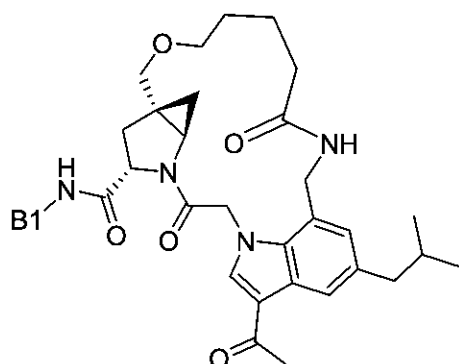
50

【化 6 9 7】



10

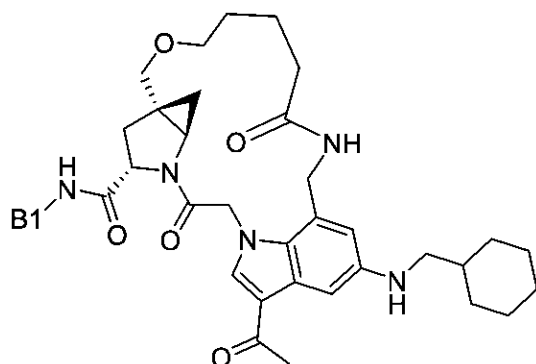
【化 6 9 8】



20

及び

【化 6 9 9】

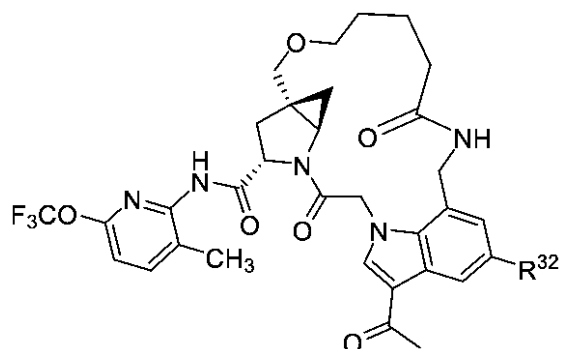


30

【 0 1 8 5】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

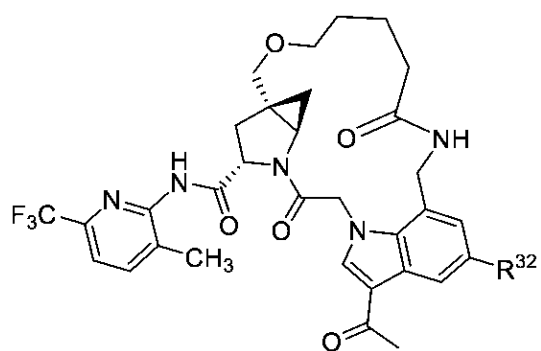
【化 7 0 0】



40

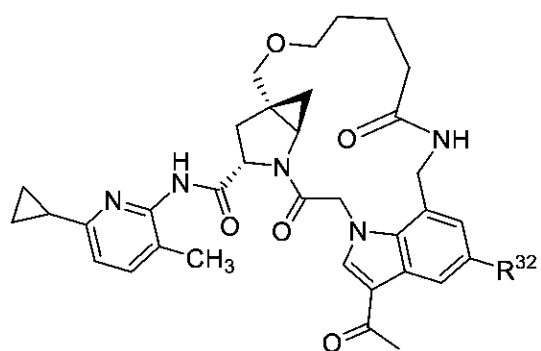
50

【化 7 0 1】



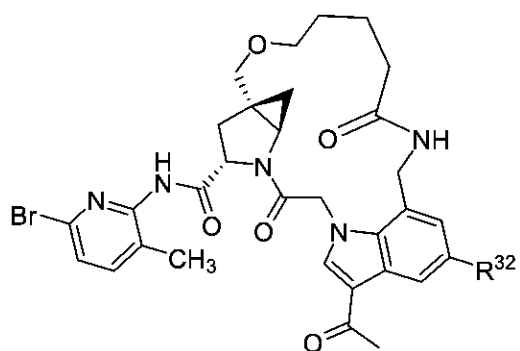
10

【化 7 0 2】



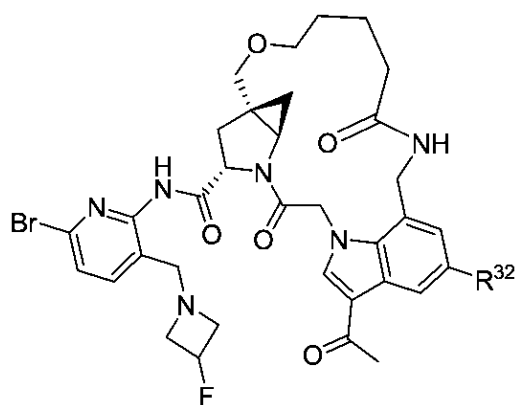
20

【化 7 0 3】



30

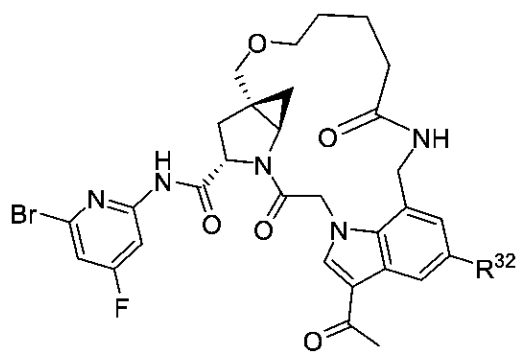
【化 7 0 4】



40

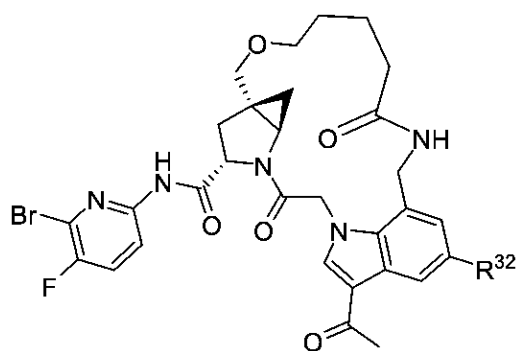
50

【化 7 0 5】



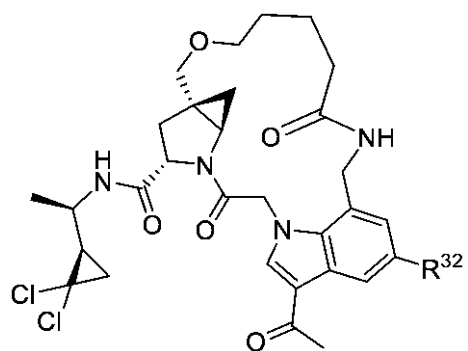
10

【化 7 0 6】



20

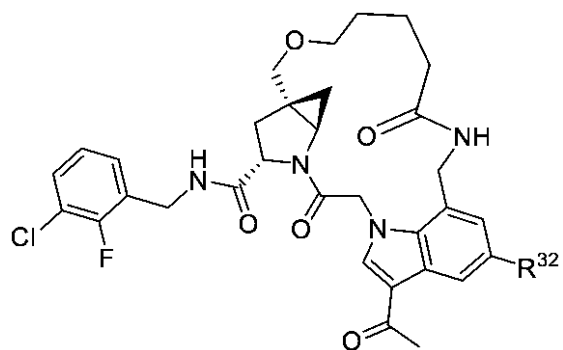
【化 7 0 7】



30

及び

【化 7 0 8】



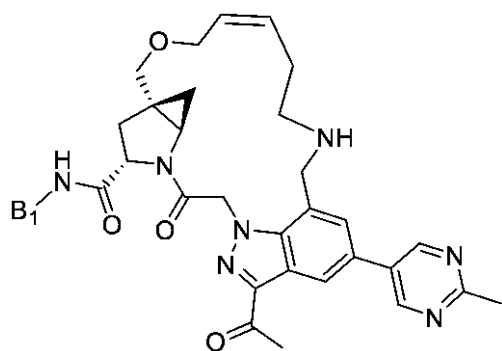
40

【 0 1 8 6】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

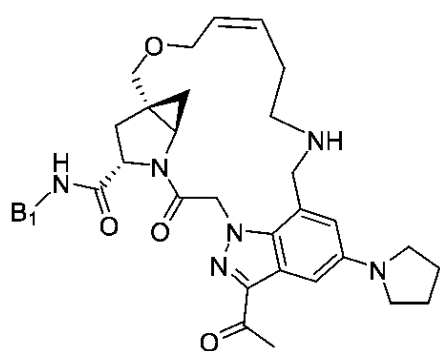
50

【化 7 0 9】



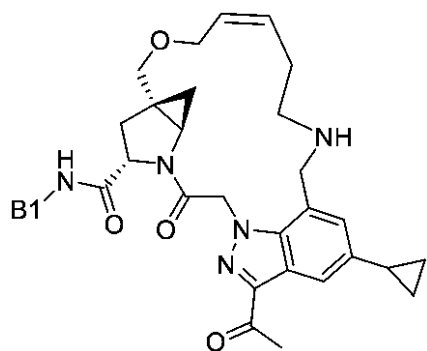
10

【化 7 1 0】



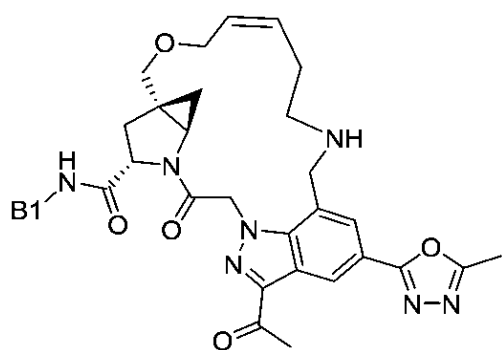
20

【化 7 1 1】



30

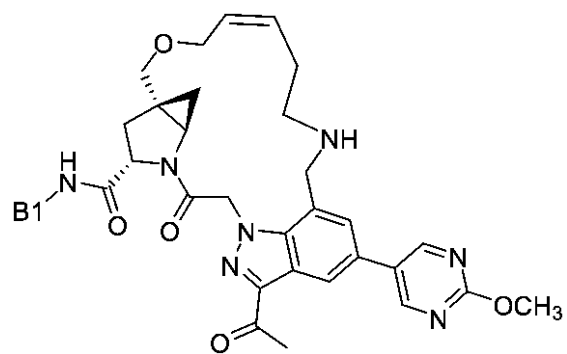
【化 7 1 2】



40

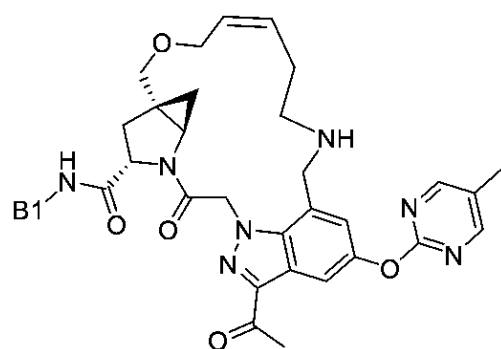
50

【化 7 1 3】



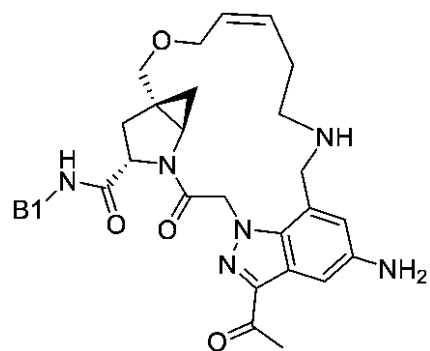
10

【化 7 1 4】



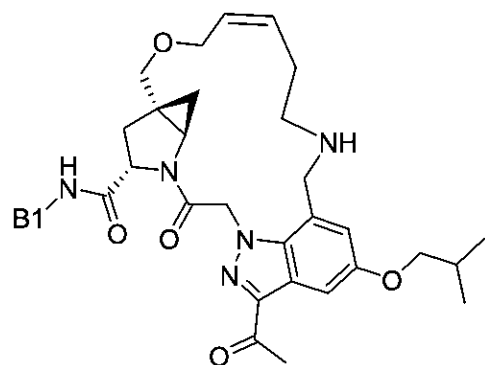
20

【化 7 1 5】



30

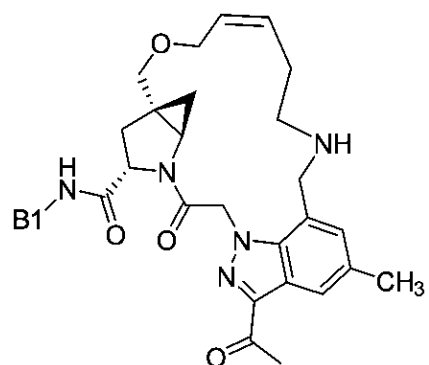
【化 7 1 6】



40

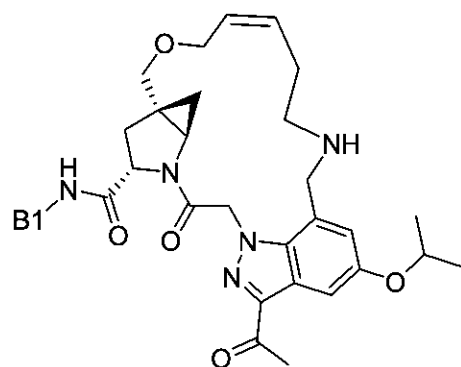
50

【化 7 1 7】



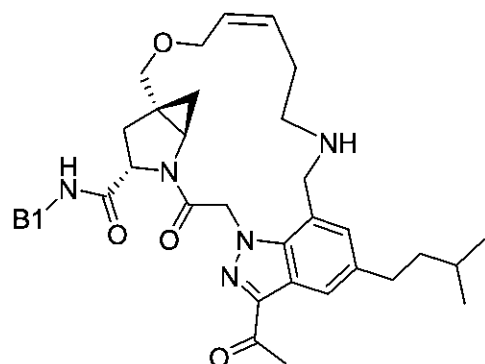
10

【化 7 1 8】



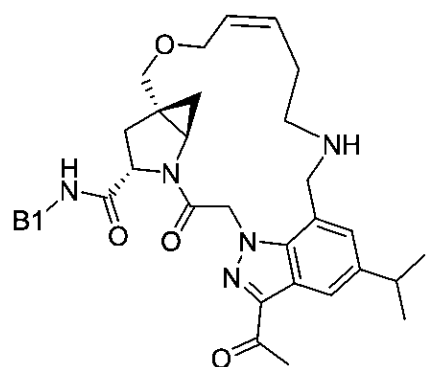
20

【化 7 1 9】



30

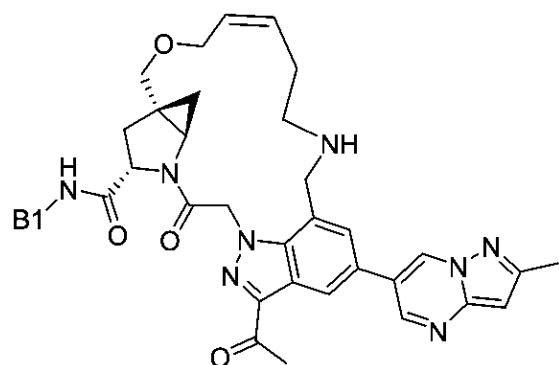
【化 7 2 0】



40

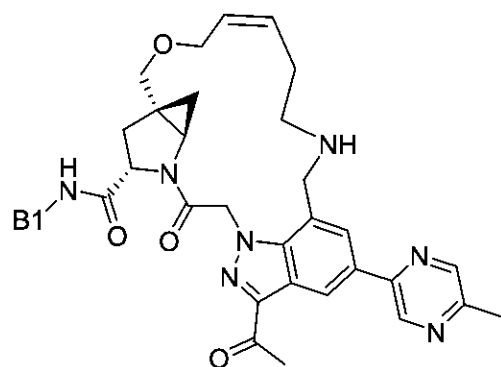
50

【化 7 2 1】



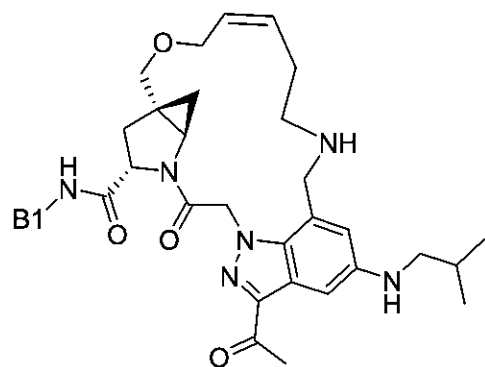
10

【化 7 2 2】



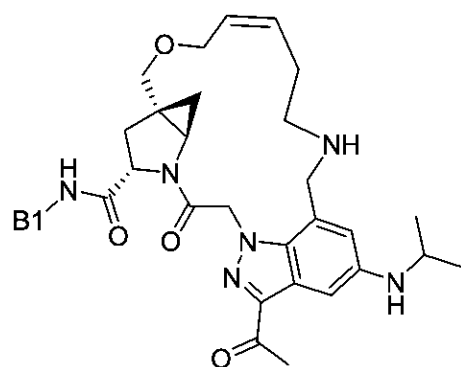
20

【化 7 2 3】



30

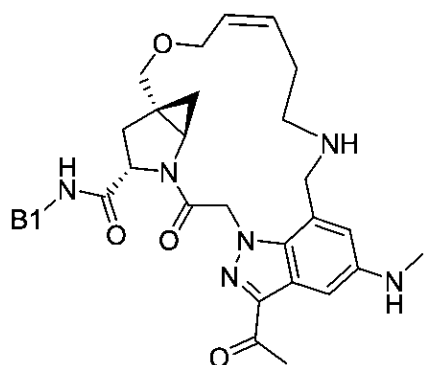
【化 7 2 4】



40

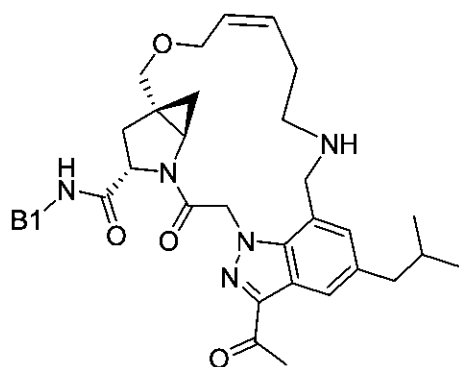
50

【化 7 2 5】



10

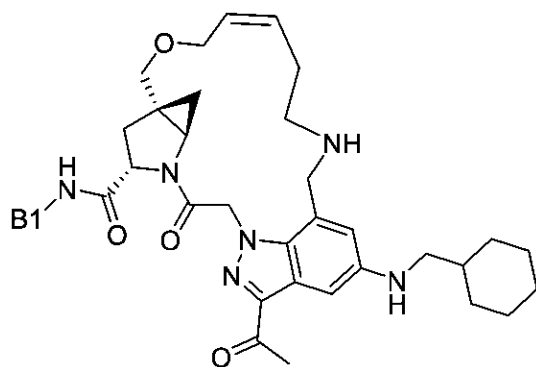
【化 7 2 6】



20

及び

【化 7 2 7】



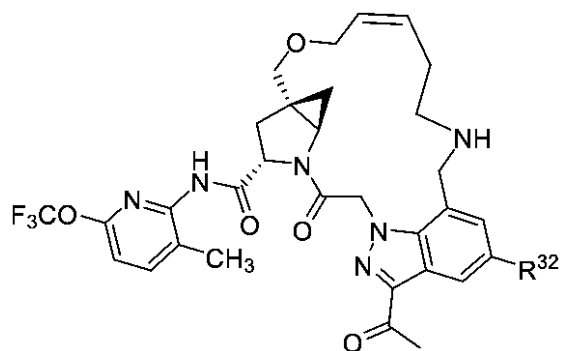
30

。

【 0 1 8 7】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 7 2 8】

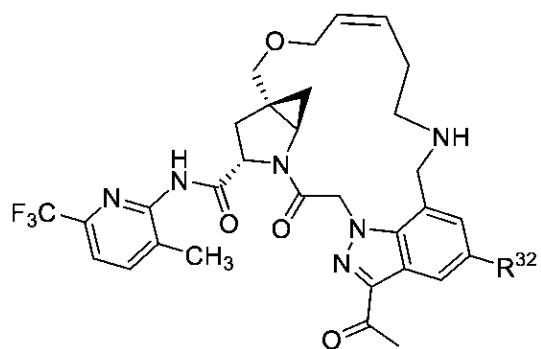


40

、

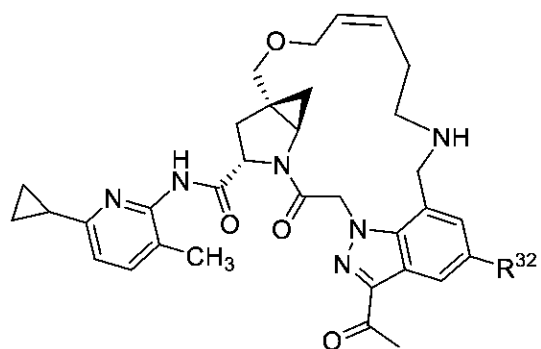
50

【化 7 2 9】



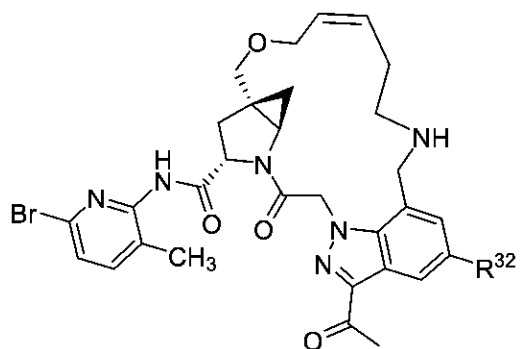
10

【化 7 3 0】



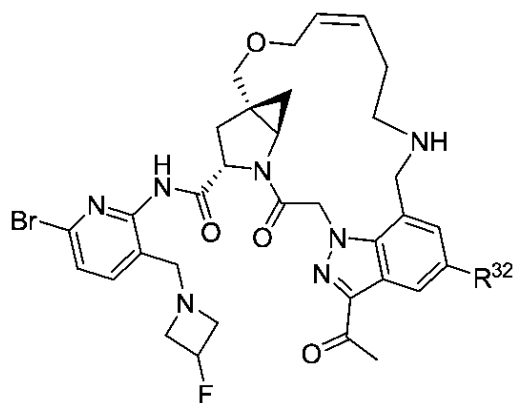
20

【化 7 3 1】



30

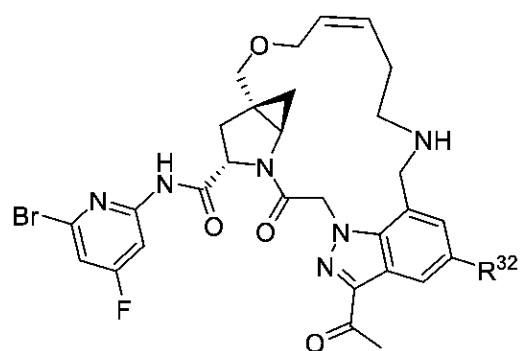
【化 7 3 2】



40

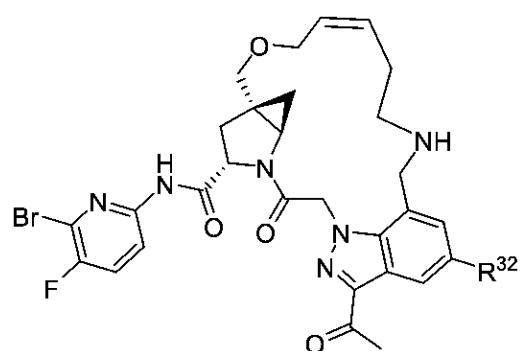
50

【化 7 3 3】



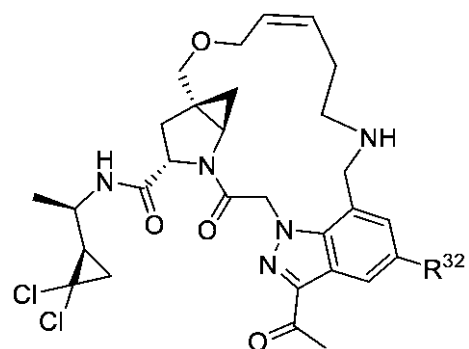
10

【化 7 3 4】



20

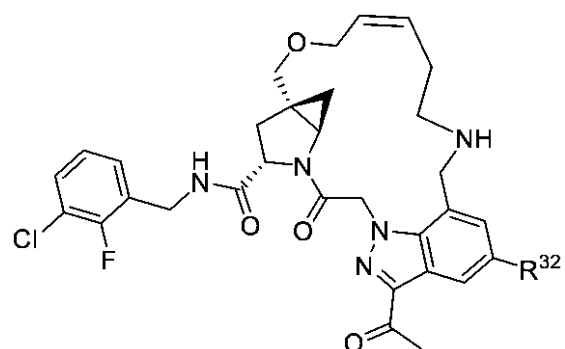
【化 7 3 5】



30

及び

【化 7 3 6】



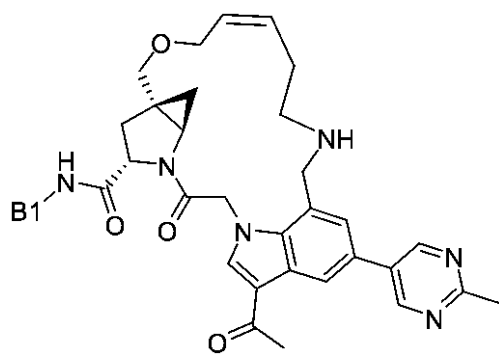
40

【 0 1 8 8】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

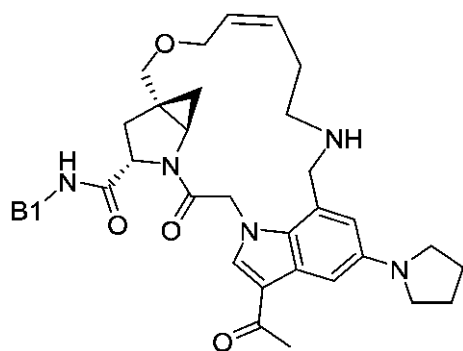
50

【化 7 3 7】



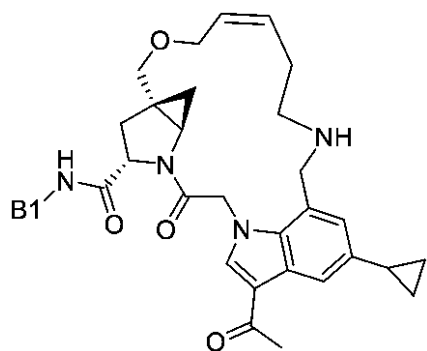
10

【化 7 3 8】



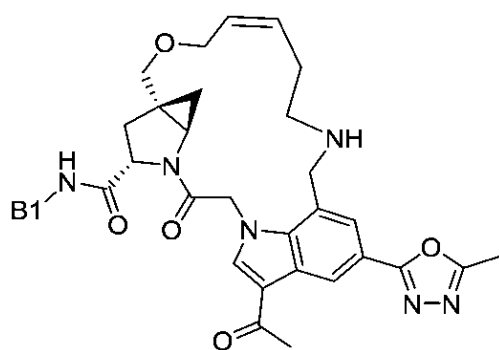
20

【化 7 3 9】



30

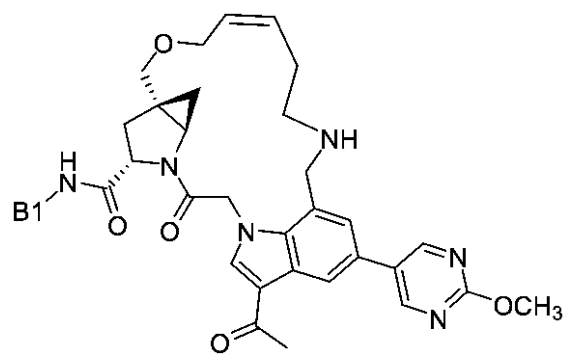
【化 7 4 0】



40

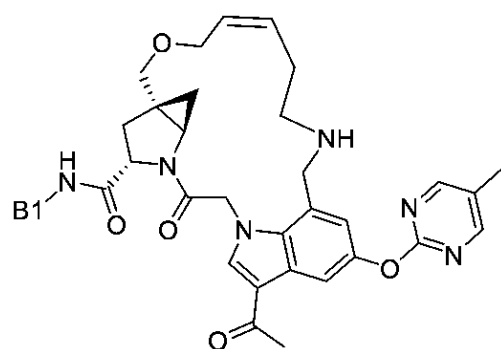
50

【化 7 4 1】



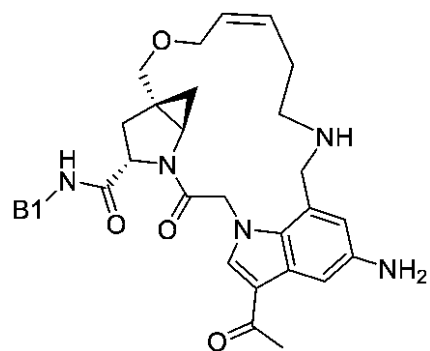
10

【化 7 4 2】



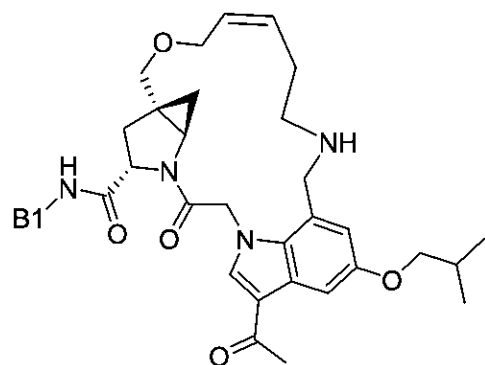
20

【化 7 4 3】



30

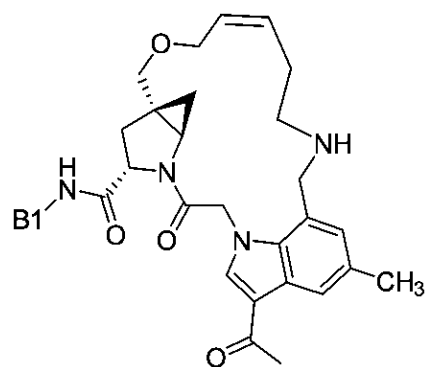
【化 7 4 4】



40

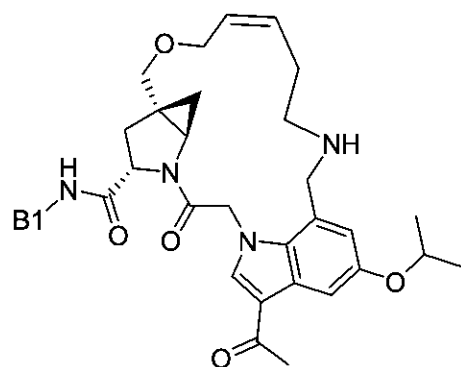
50

【化 7 4 5】



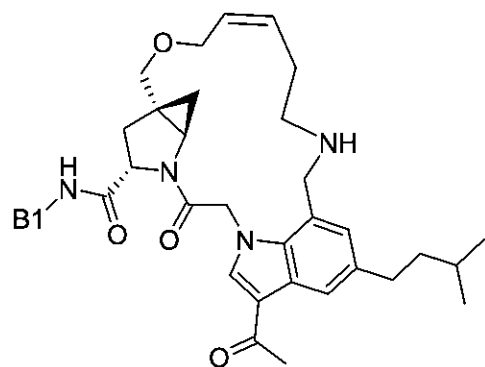
10

【化 7 4 6】



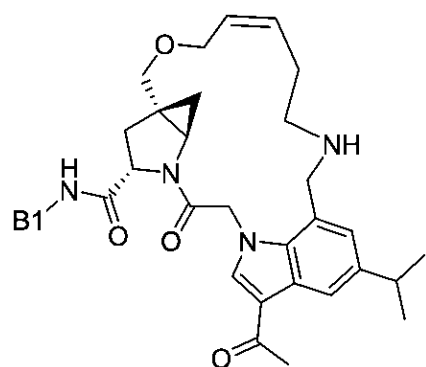
20

【化 7 4 7】



30

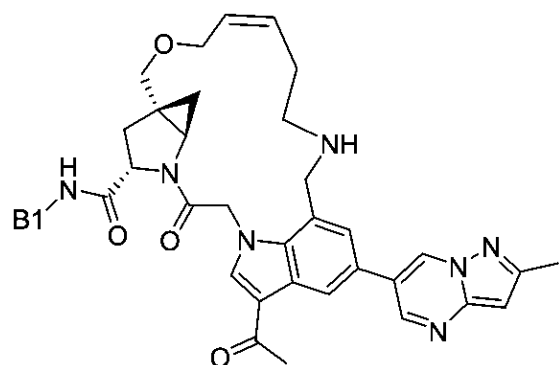
【化 7 4 8】



40

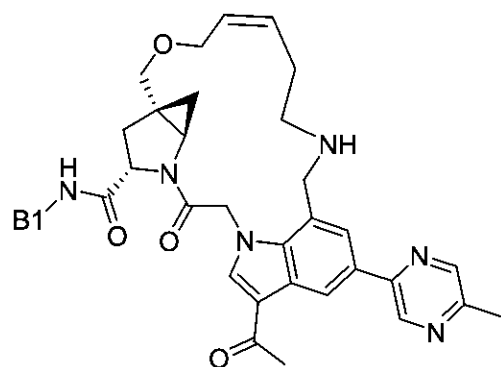
50

【化 7 4 9】



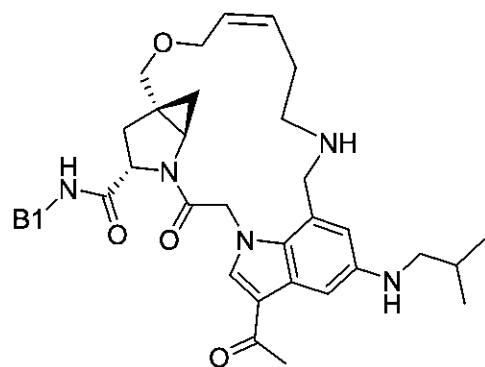
10

【化 7 5 0】



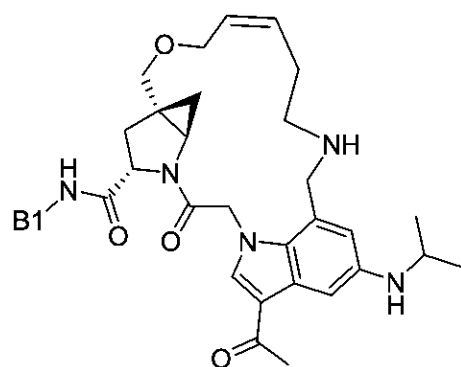
20

【化 7 5 1】



30

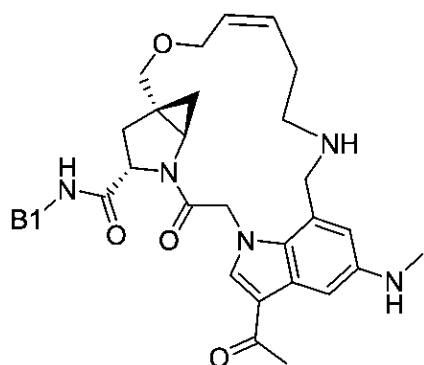
【化 7 5 2】



40

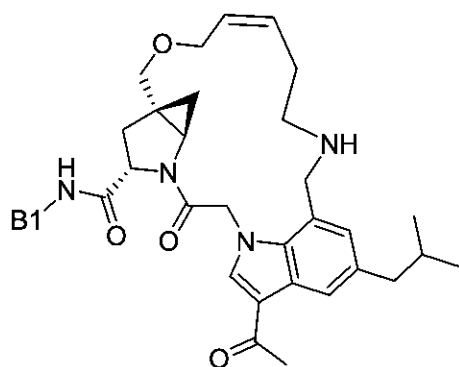
50

【化 7 5 3】



10

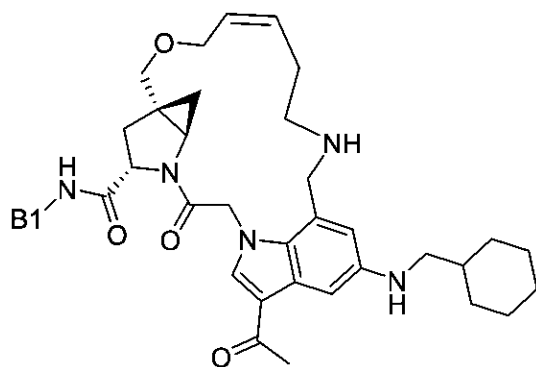
【化 7 5 4】



20

及び

【化 7 5 5】

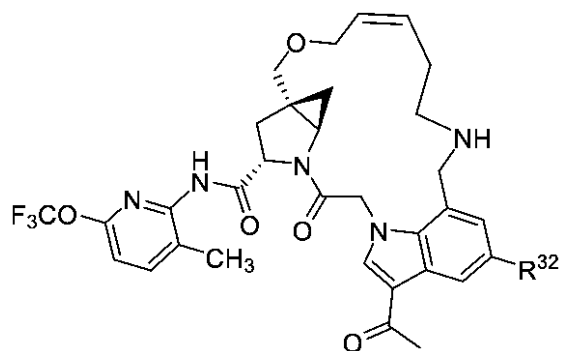


30

【 0 1 8 9】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

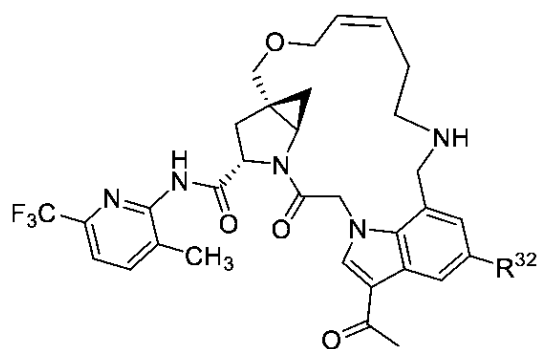
【化 7 5 6】



40

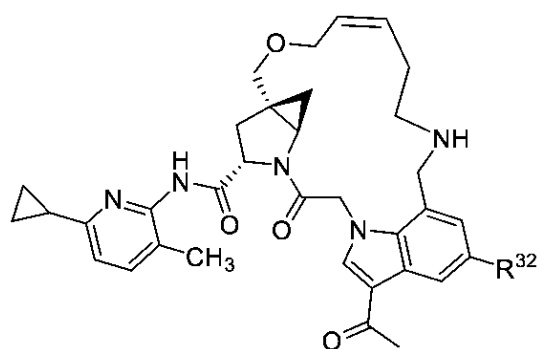
50

【化 7 5 7】



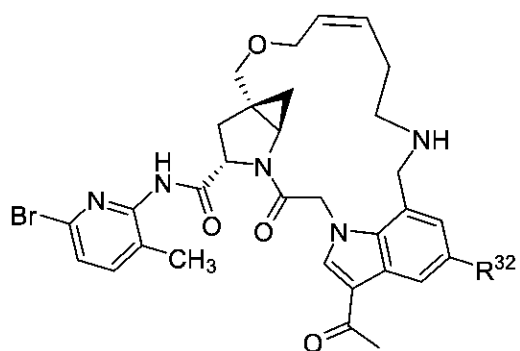
10

【化 7 5 8】



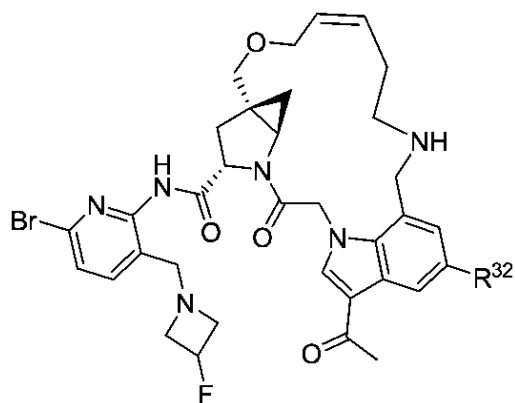
20

【化 7 5 9】



30

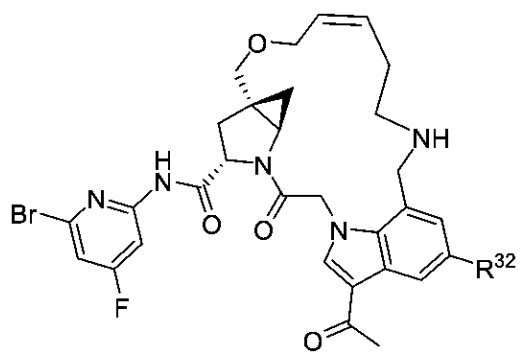
【化 7 6 0】



40

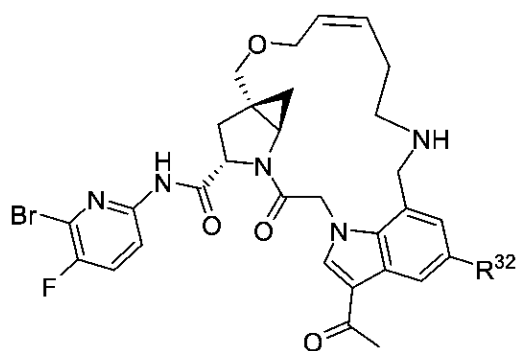
50

【化 7 6 1】



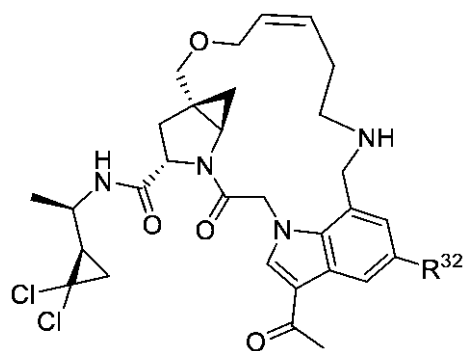
10

【化 7 6 2】



20

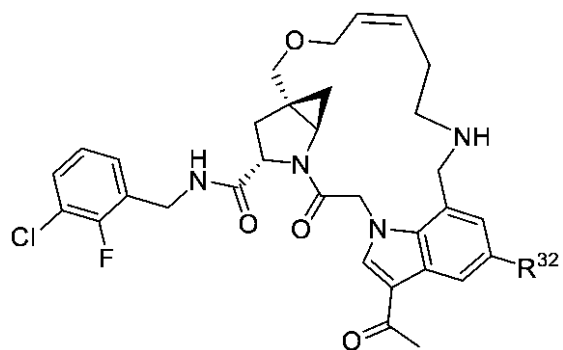
【化 7 6 3】



30

及び

【化 7 6 4】



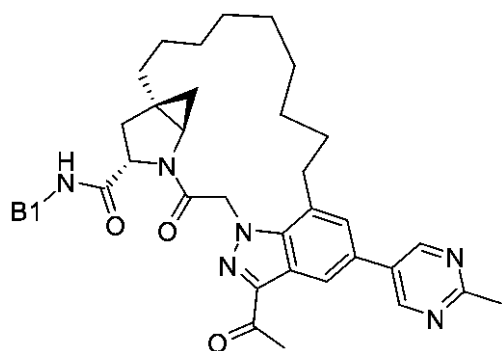
40

【0 1 9 0】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

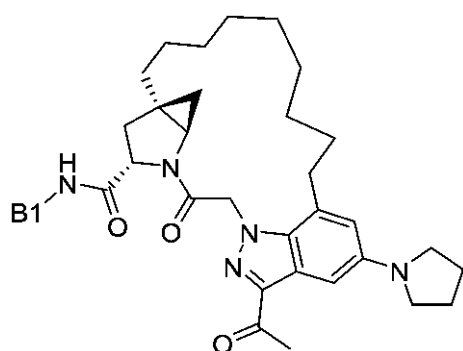
50

【化 7 6 5】



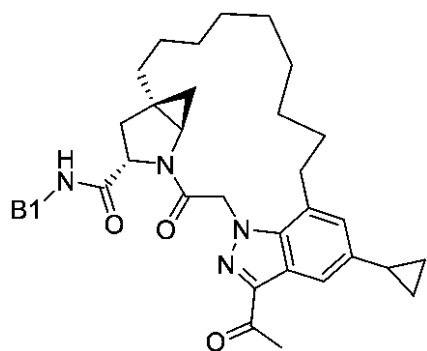
10

【化 7 6 6】



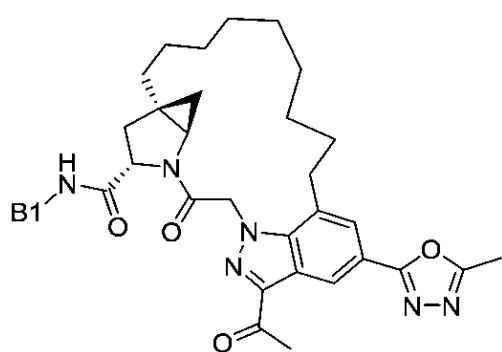
20

【化 7 6 7】



30

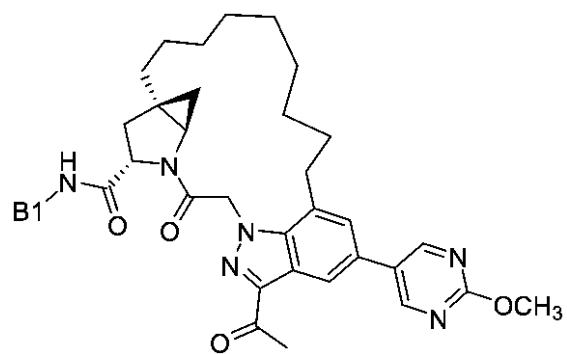
【化 7 6 8】



40

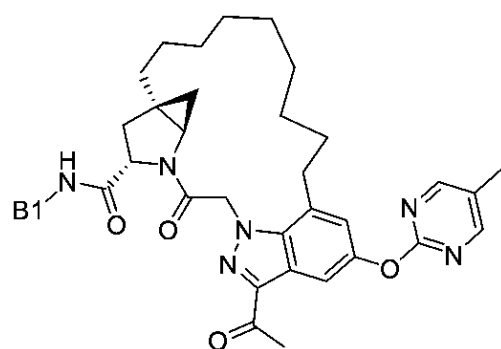
50

【化 7 6 9】



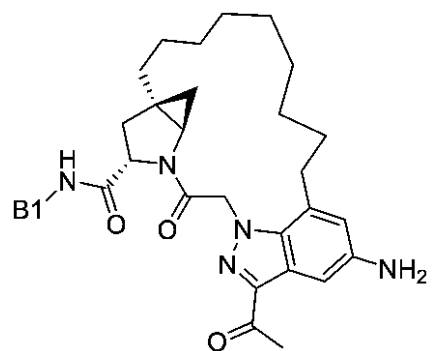
10

【化 7 7 0】



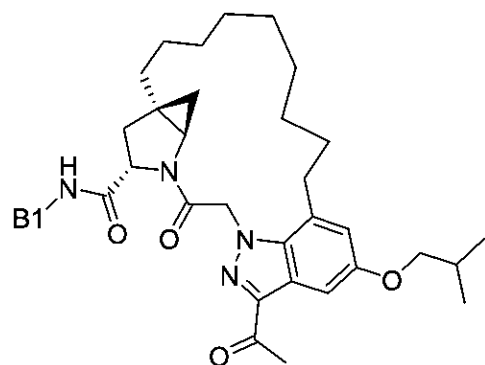
20

【化 7 7 1】



30

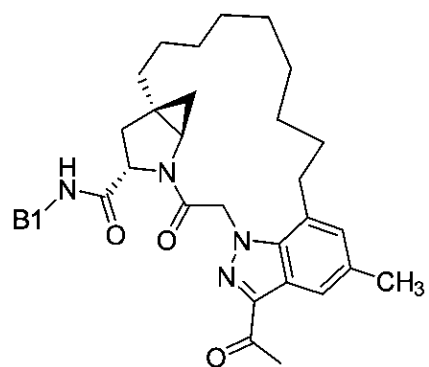
【化 7 7 2】



40

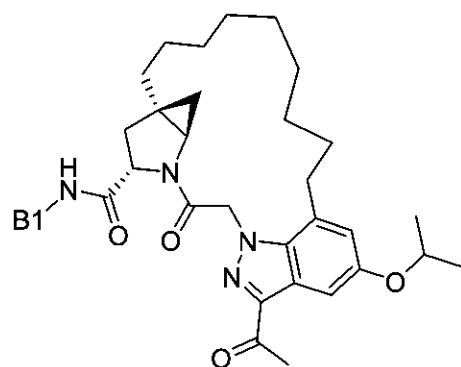
50

【化 7 7 3】



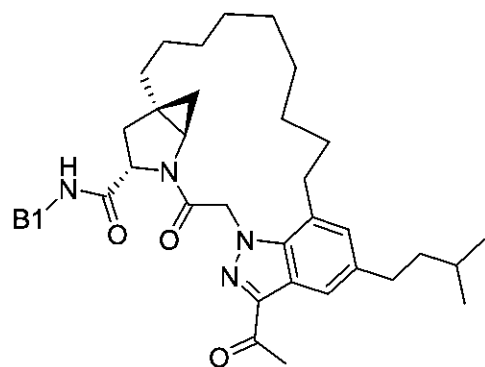
10

【化 7 7 4】



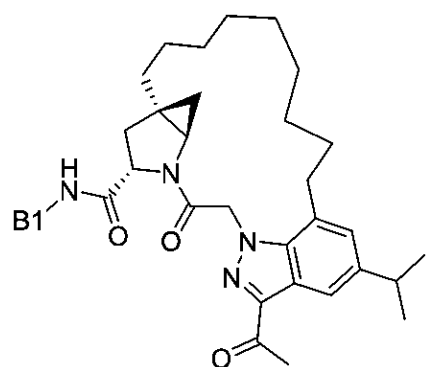
20

【化 7 7 5】



30

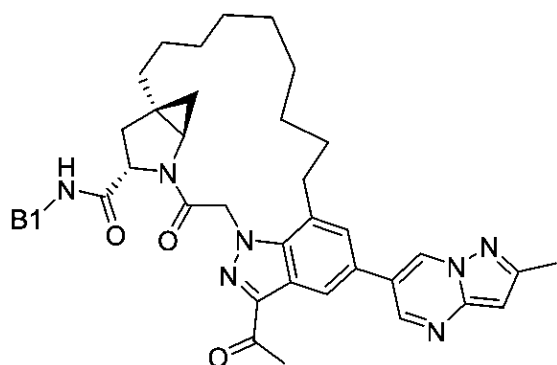
【化 7 7 6】



40

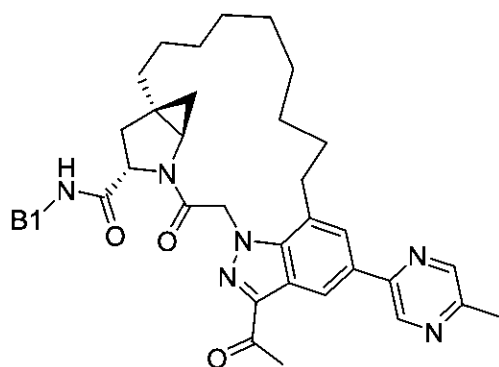
50

【化 7 7 7】



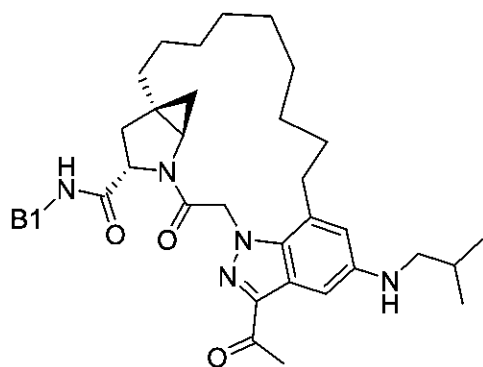
10

【化 7 7 8】



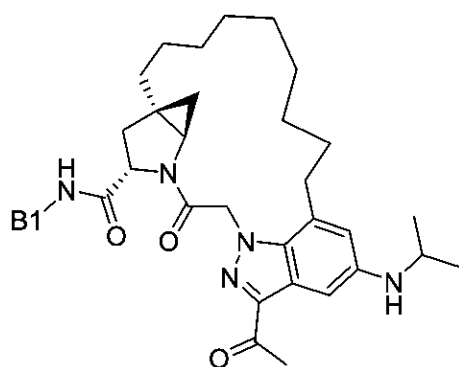
20

【化 7 7 9】



30

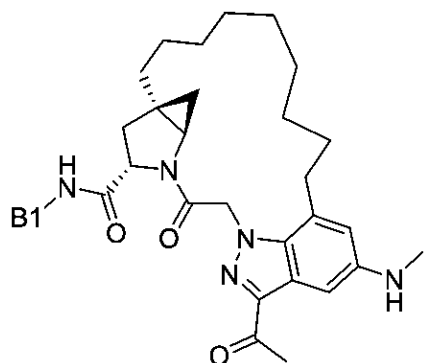
【化 7 8 0】



40

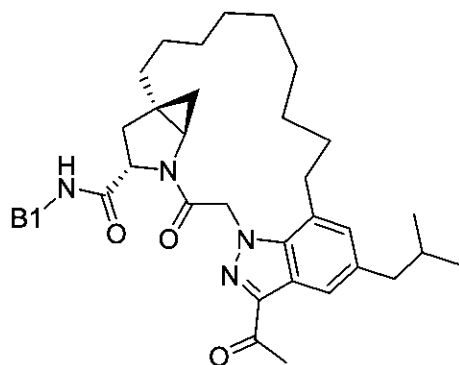
50

【化 7 8 1】



10

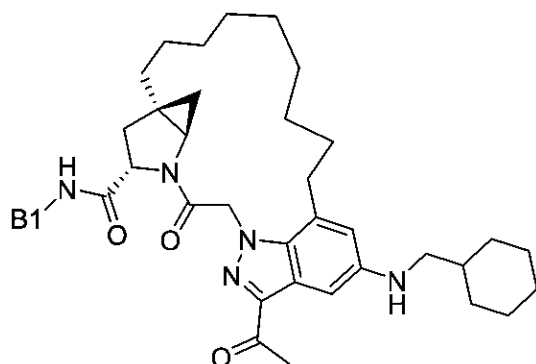
【化 7 8 2】



20

及び

【化 7 8 3】



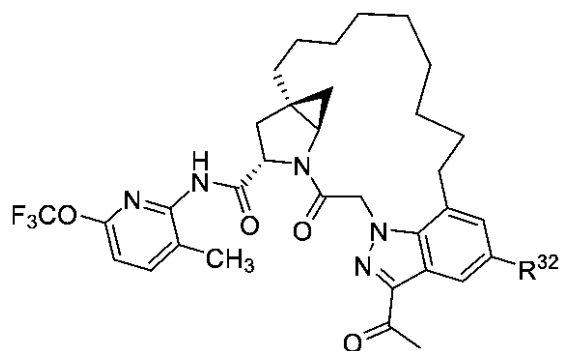
30

。

【 0 1 9 1】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 7 8 4】

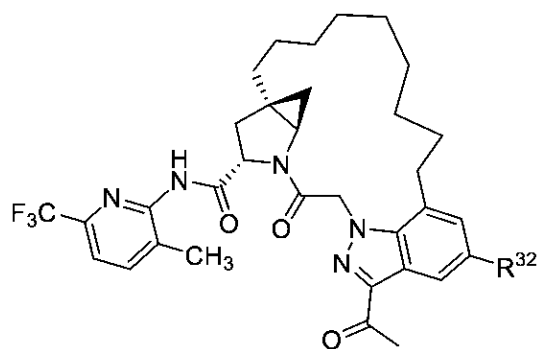


40

、

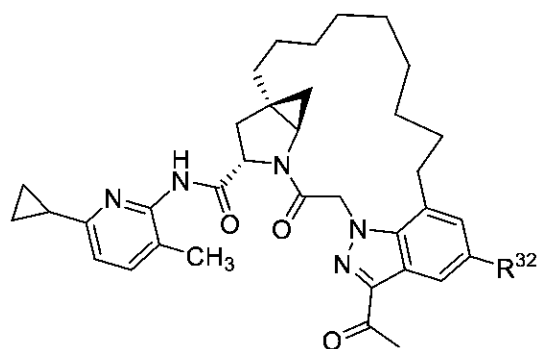
50

【化 7 8 5】



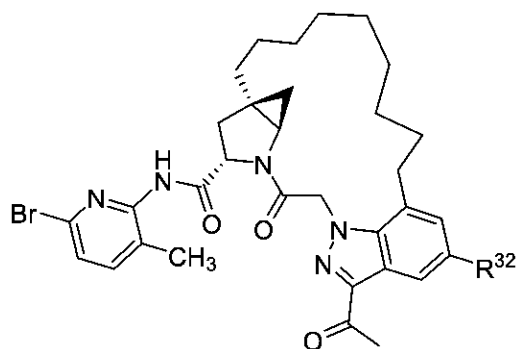
10

【化 7 8 6】



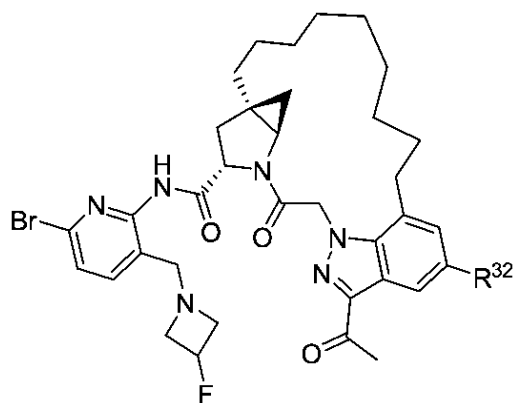
20

【化 7 8 7】



30

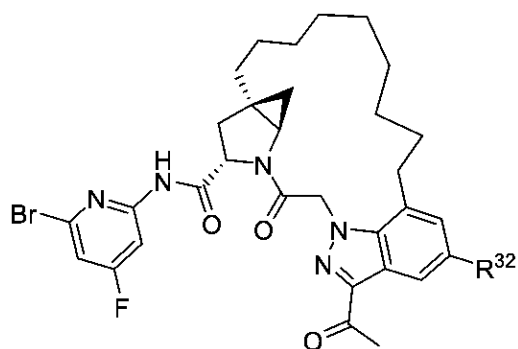
【化 7 8 8】



40

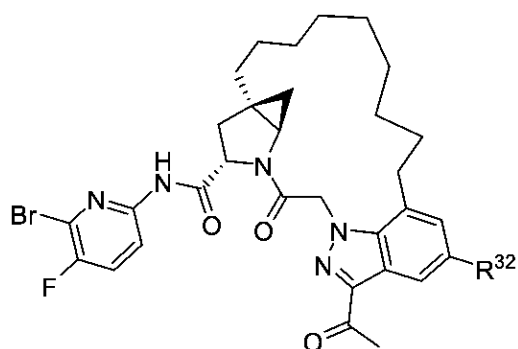
50

【化 7 8 9】



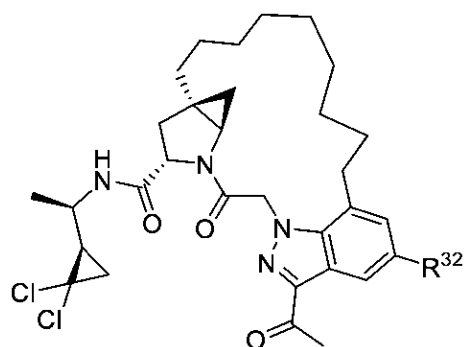
10

【化 7 9 0】



20

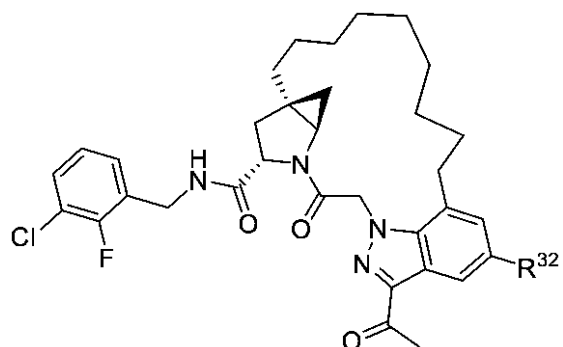
【化 7 9 1】



30

及び

【化 7 9 2】



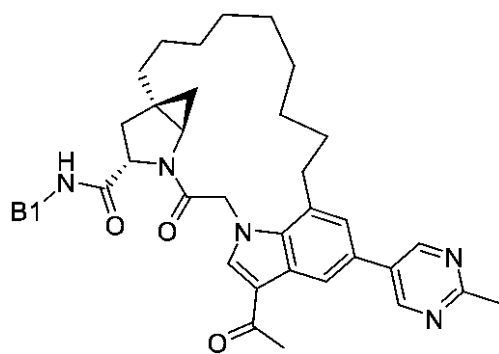
40

【 0 1 9 2】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

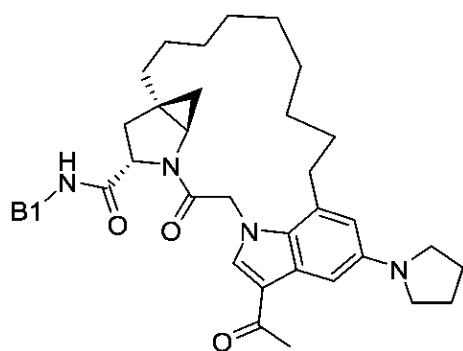
50

【化 7 9 3】



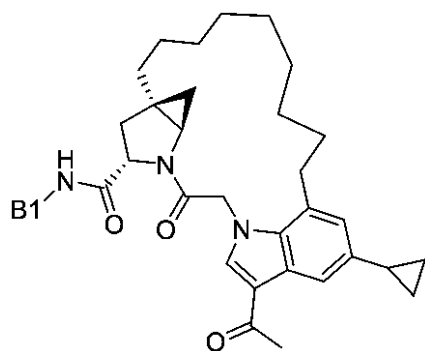
10

【化 7 9 4】



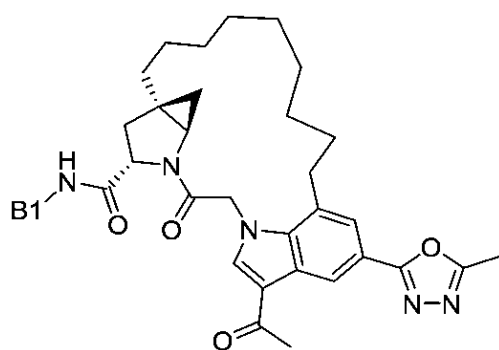
20

【化 7 9 5】



30

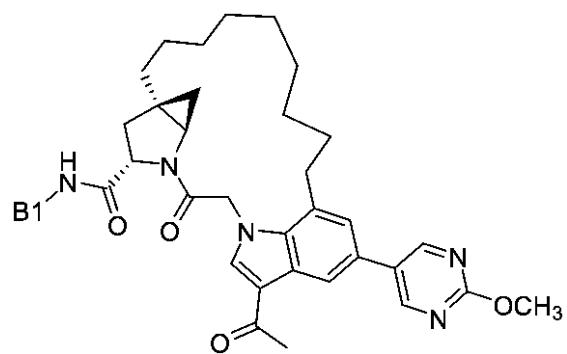
【化 7 9 6】



40

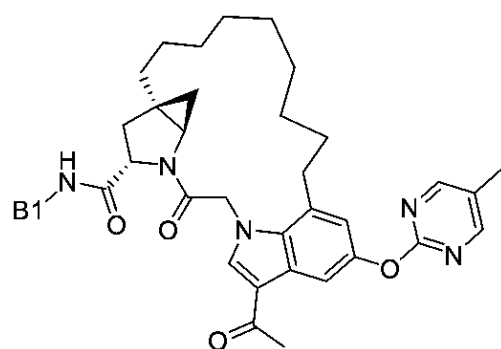
50

【化 7 9 7】



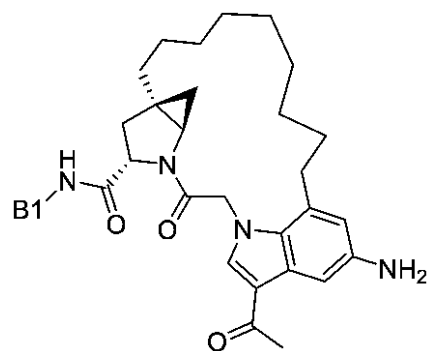
10

【化 7 9 8】



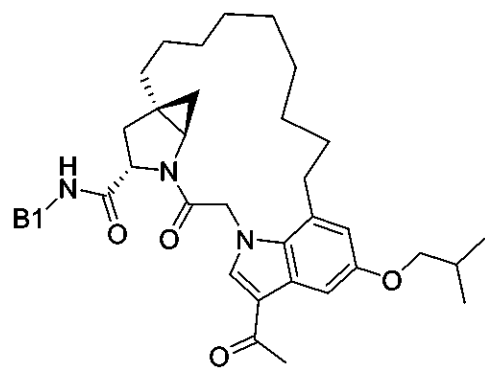
20

【化 7 9 9】



30

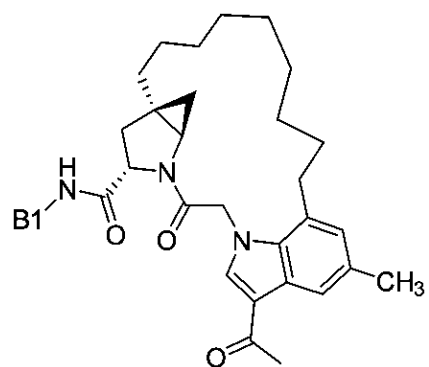
【化 8 0 0】



40

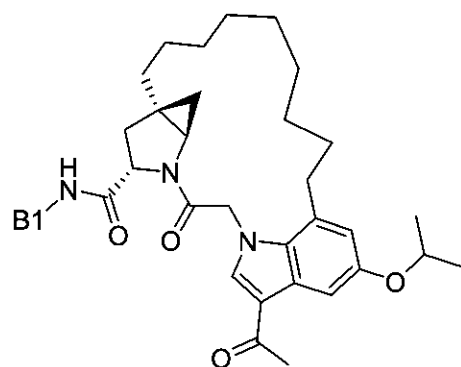
50

【化 8 0 1】



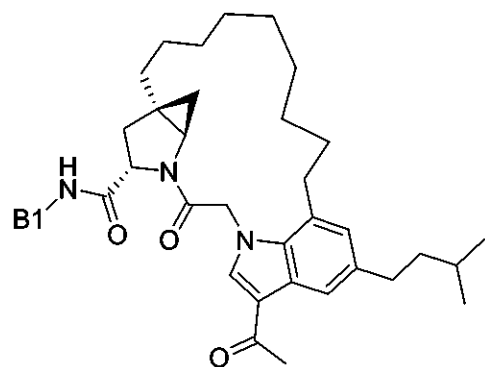
10

【化 8 0 2】



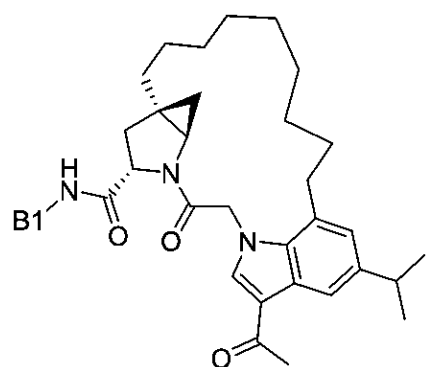
20

【化 8 0 3】



30

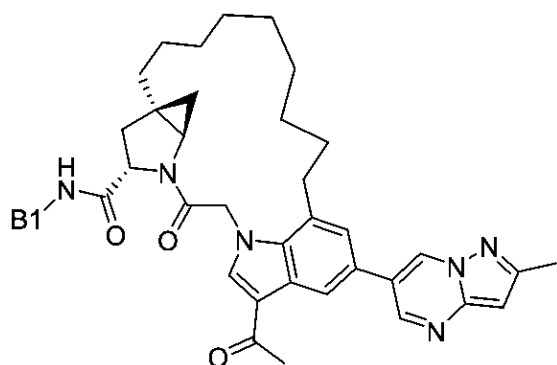
【化 8 0 4】



40

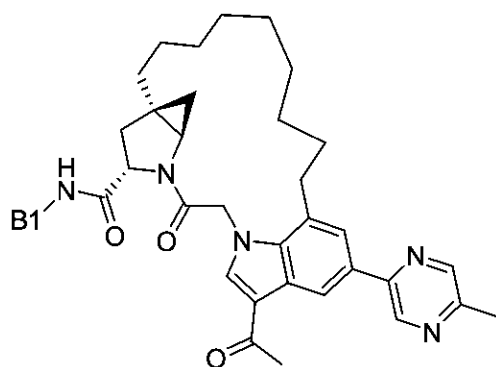
50

【化 8 0 5】



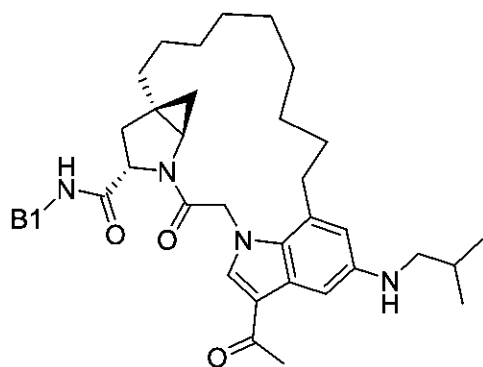
10

【化 8 0 6】



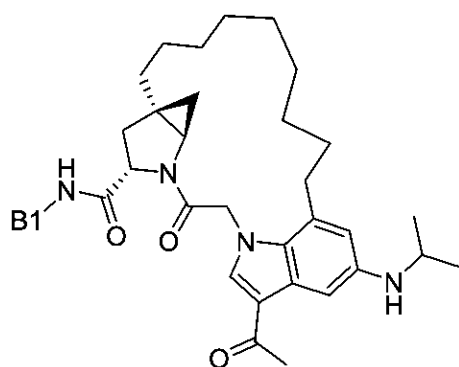
20

【化 8 0 7】



30

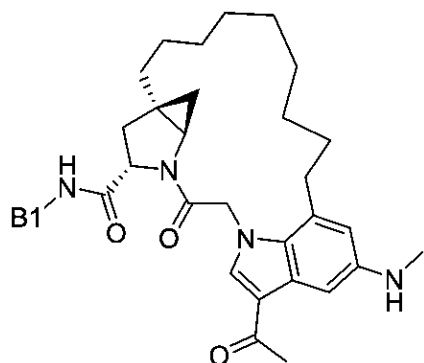
【化 8 0 8】



40

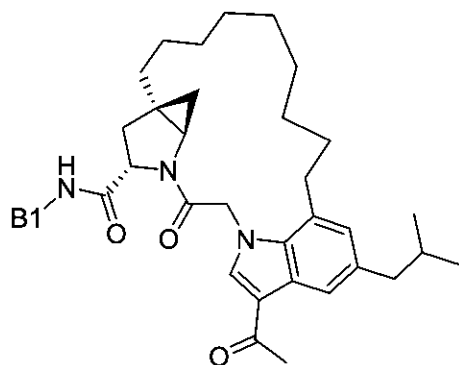
50

【化 8 0 9】



10

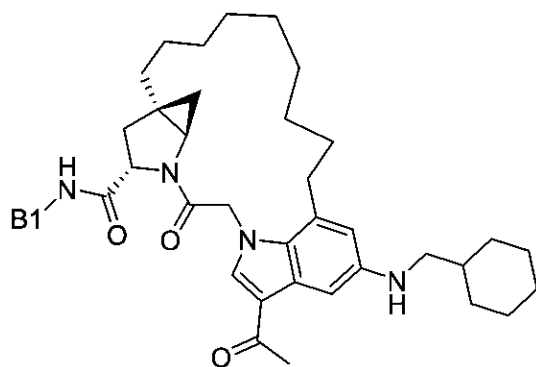
【化 8 1 0】



20

及び

【化 8 1 1】

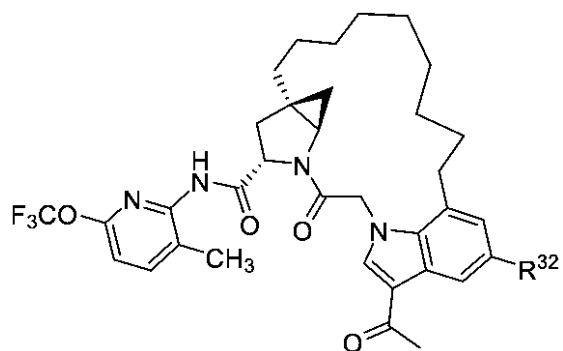


30

【 0 1 9 3】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

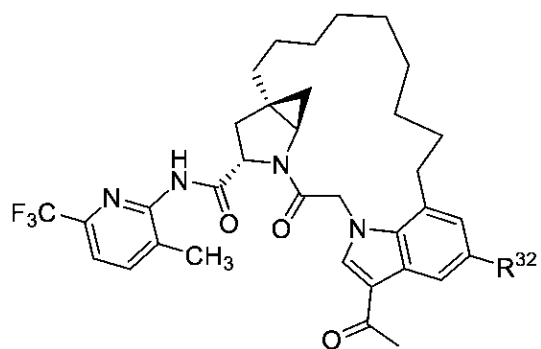
【化 8 1 2】



40

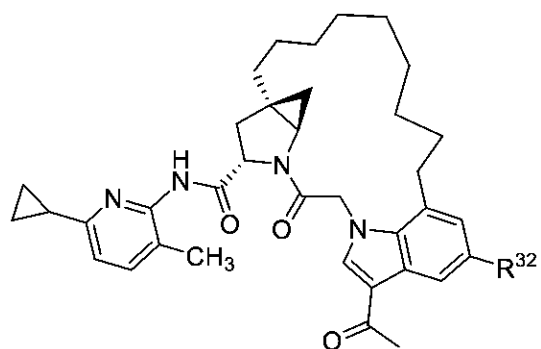
50

【化 8 1 3】



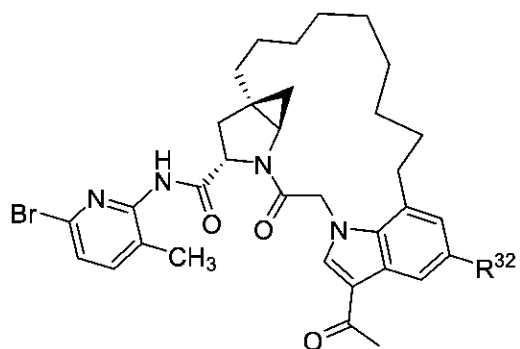
10

【化 8 1 4】



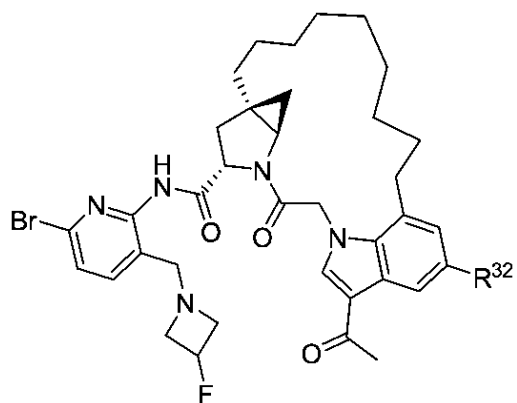
20

【化 8 1 5】



30

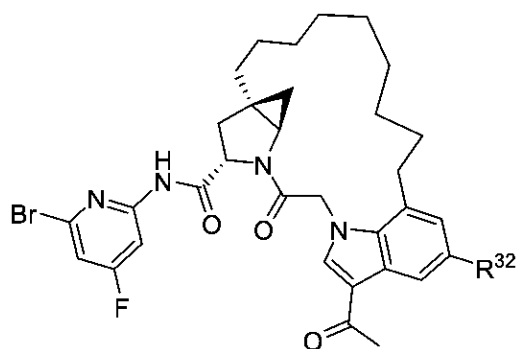
【化 8 1 6】



40

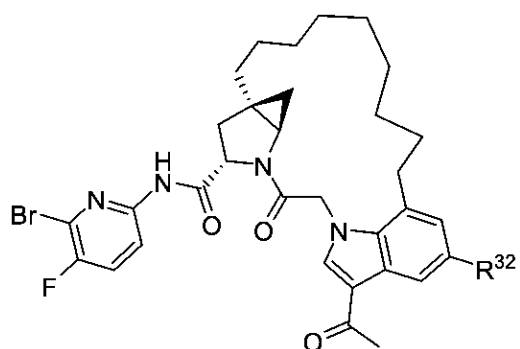
50

【化 8 1 7】



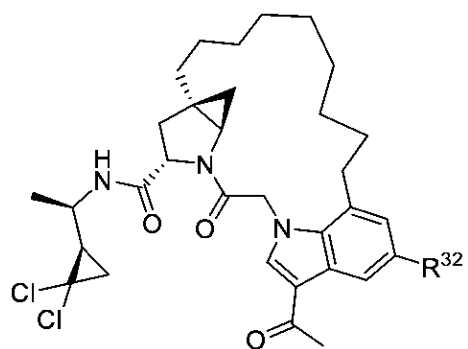
10

【化 8 1 8】



20

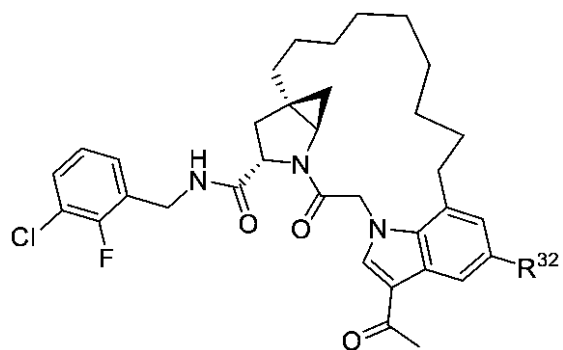
【化 8 1 9】



30

及び

【化 8 2 0】



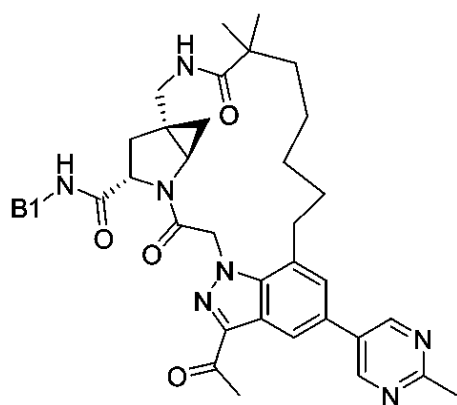
40

【 0 1 9 4】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

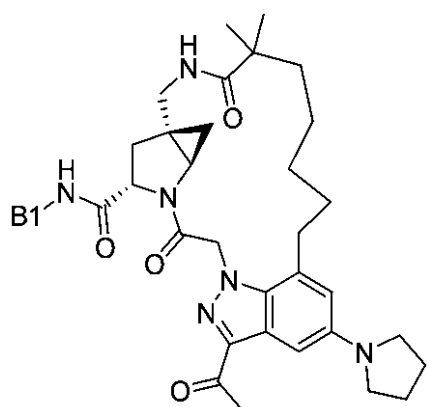
50

【化 8 2 1】



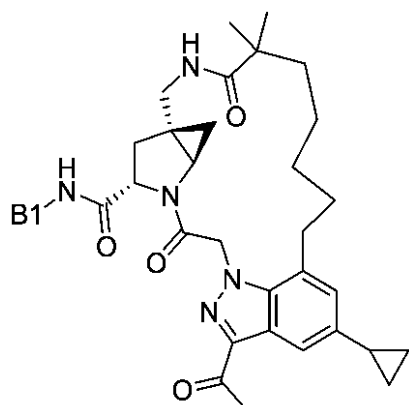
10

【化 8 2 2】



20

【化 8 2 3】

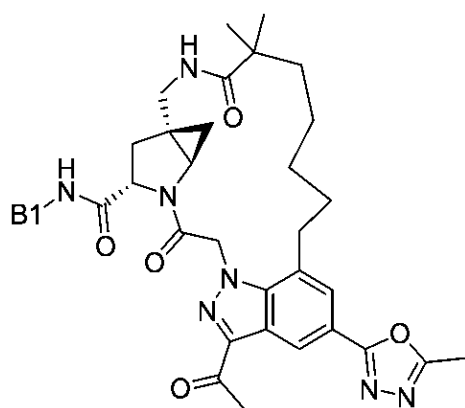


30

40

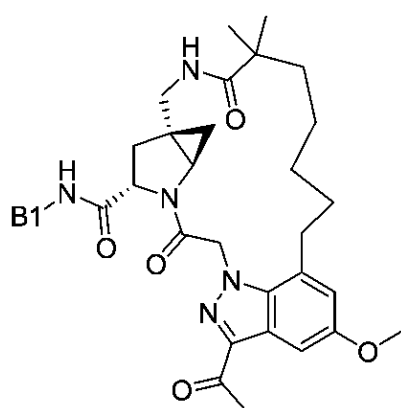
50

【化 8 2 4】



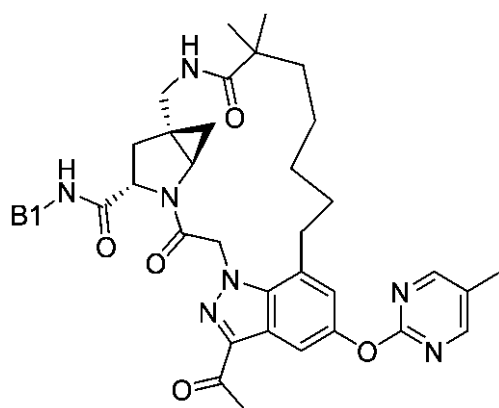
10

【化 8 2 5】



20

【化 8 2 6】

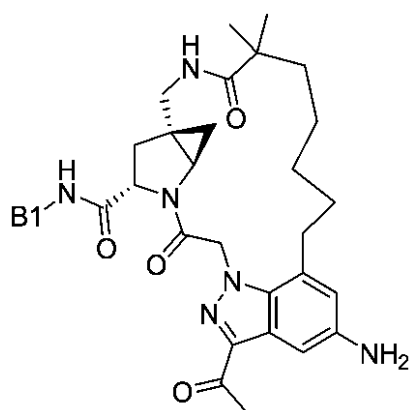


30

40

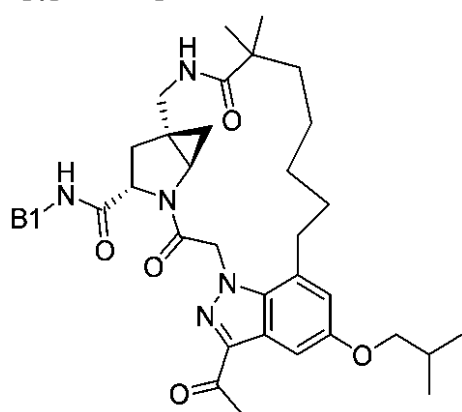
50

【化 8 2 7】



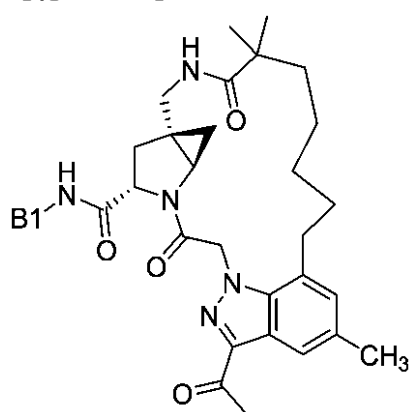
10

【化 8 2 8】



20

【化 8 2 9】

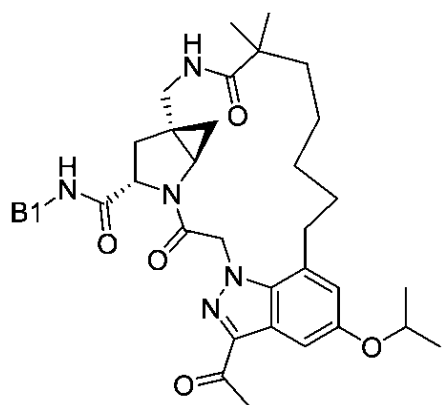


30

40

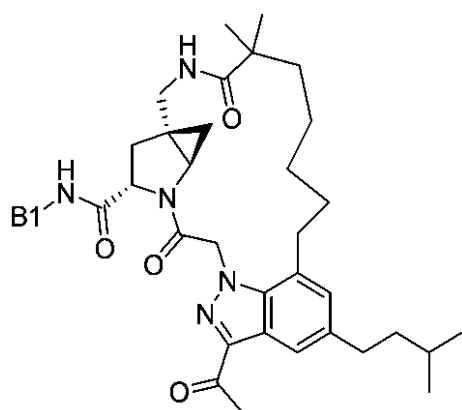
50

【化 8 3 0】



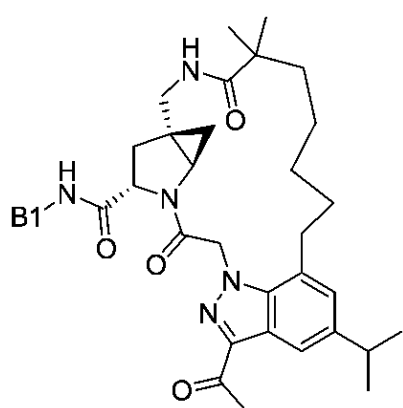
10

【化 8 3 1】



20

【化 8 3 2】

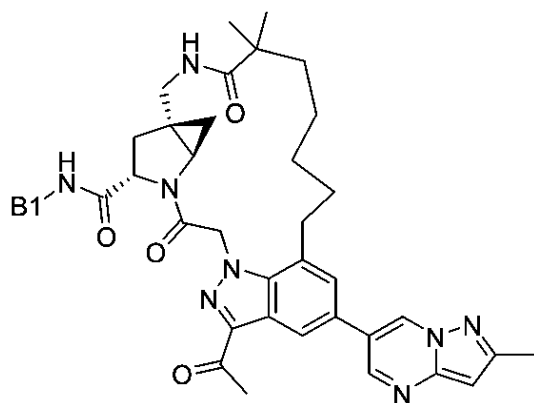


30

40

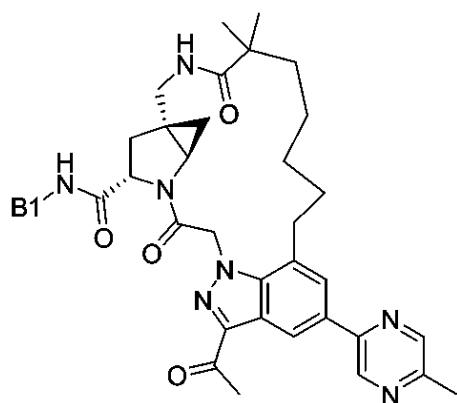
50

【化 8 3 3】



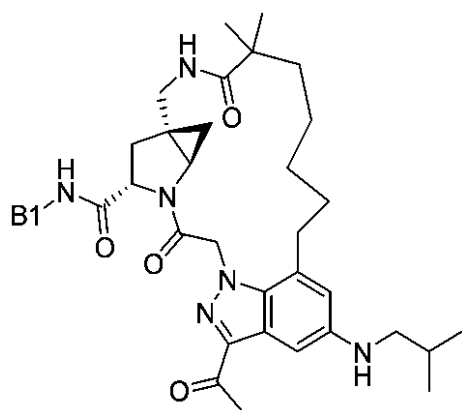
10

【化 8 3 4】



20

【化 8 3 5】

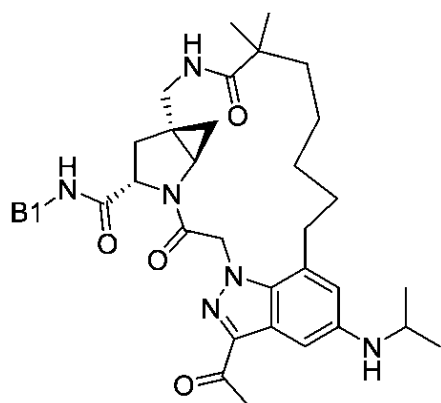


30

40

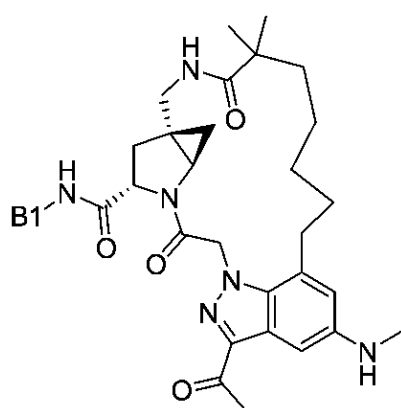
50

【化 8 3 6】



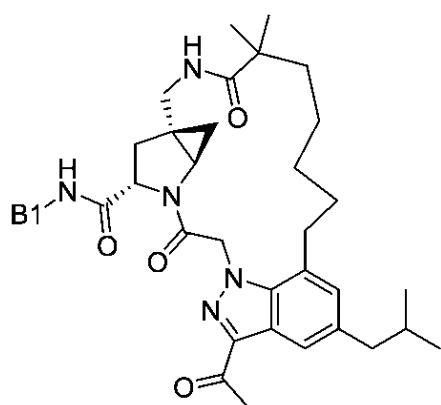
10

【化 8 3 7】



20

【化 8 3 8】



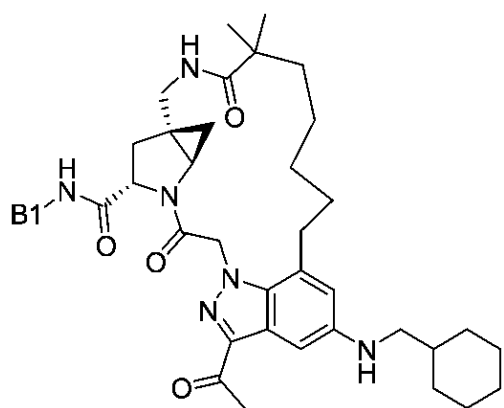
30

40

及び

50

【化 8 3 9】

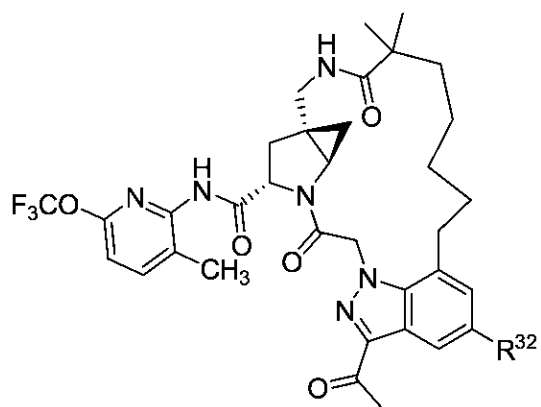


10

【 0 1 9 5】

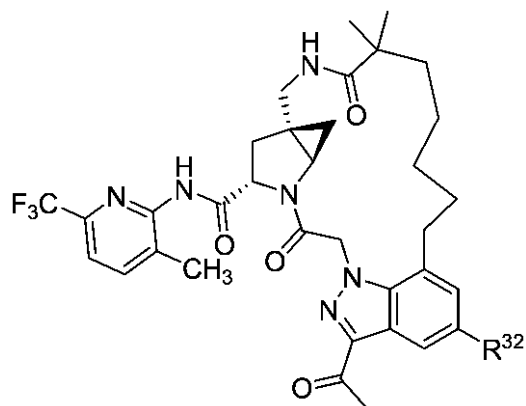
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 8 4 0】



20

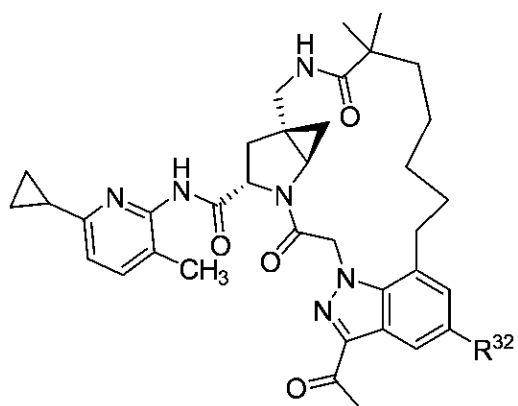
【化 8 4 1】



40

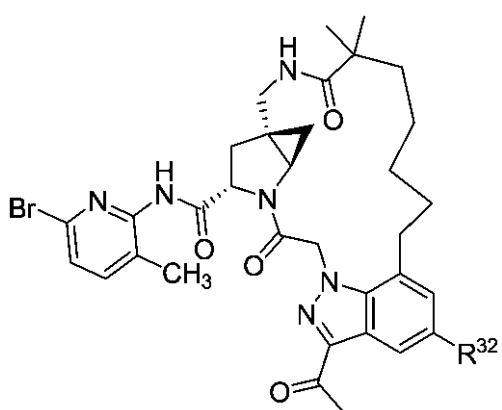
50

【化 8 4 2】



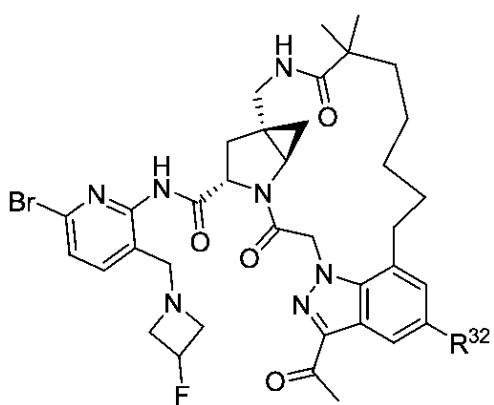
10

【化 8 4 3】



20

【化 8 4 4】

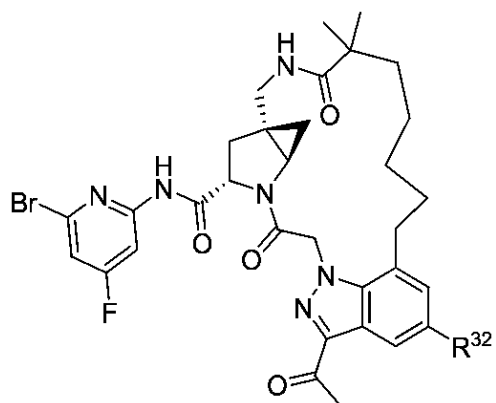


30

40

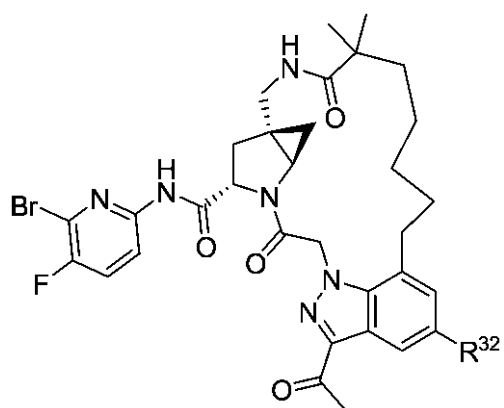
50

【化 8 4 5】



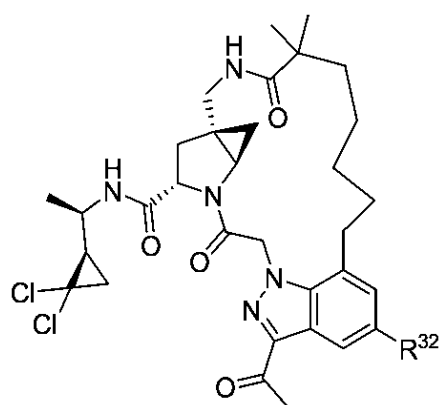
10

【化 8 4 6】



20

【化 8 4 7】



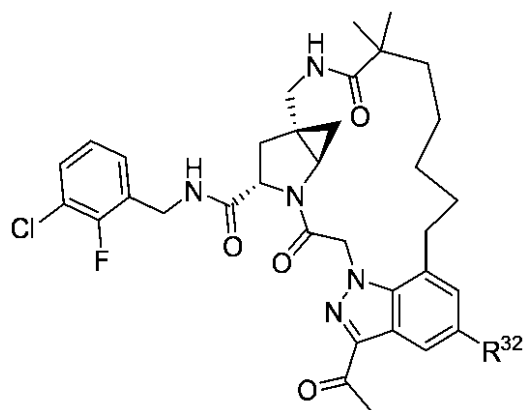
30

、及び

40

50

【化 8 4 8】



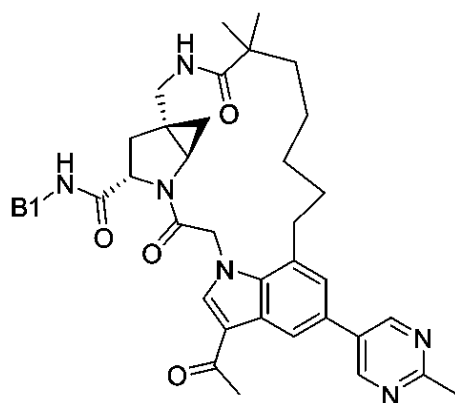
10

。

【 0 1 9 6】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

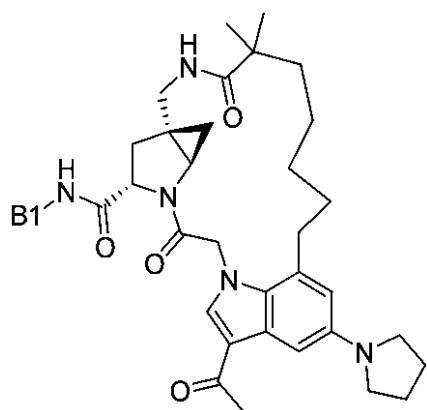
【化 8 4 9】



20

、

【化 8 5 0】

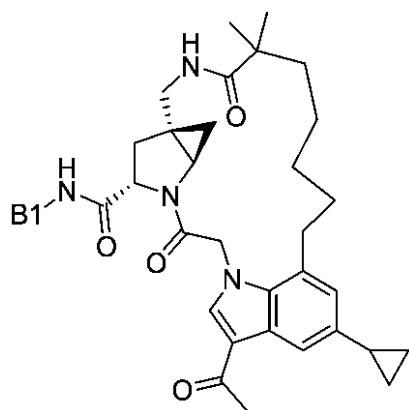


40

、

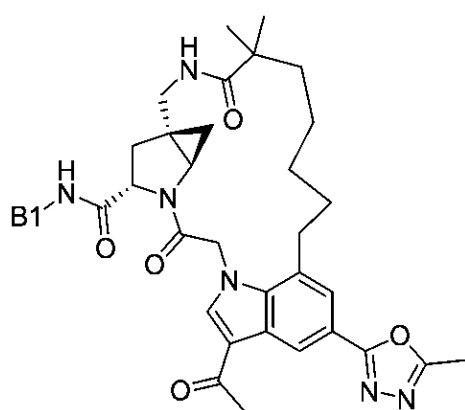
50

【化 8 5 1】



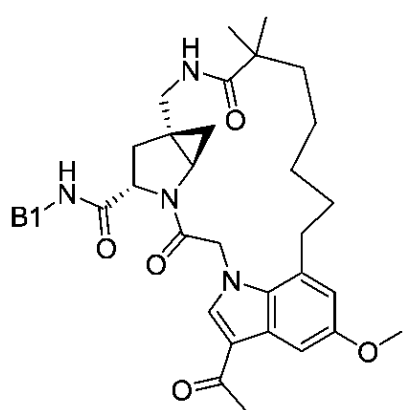
10

【化 8 5 2】



20

【化 8 5 3】

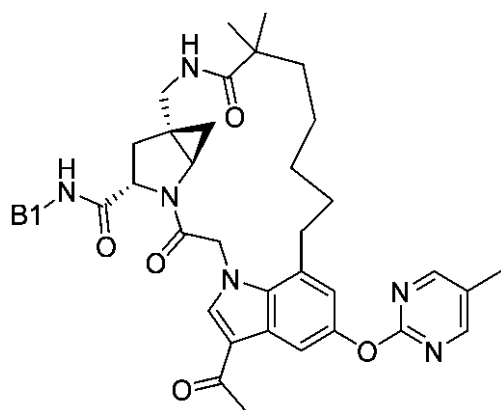


30

40

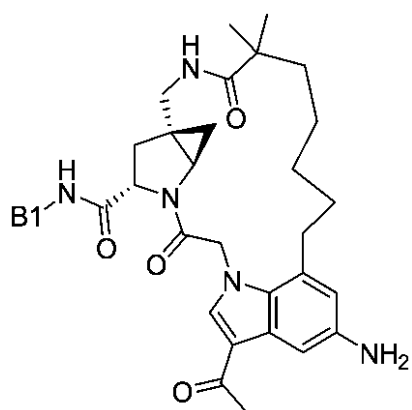
50

【化 8 5 4】



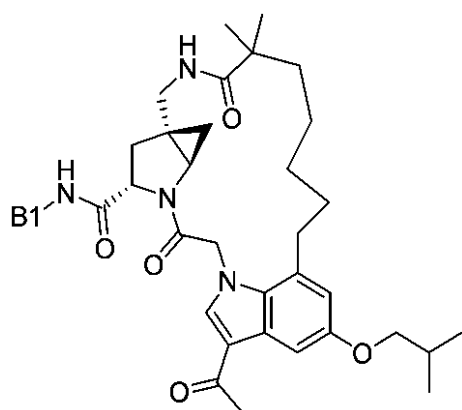
10

【化 8 5 5】



20

【化 8 5 6】

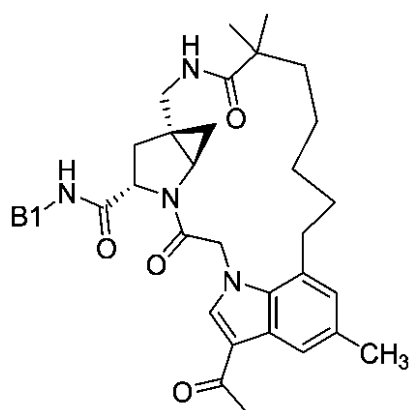


30

40

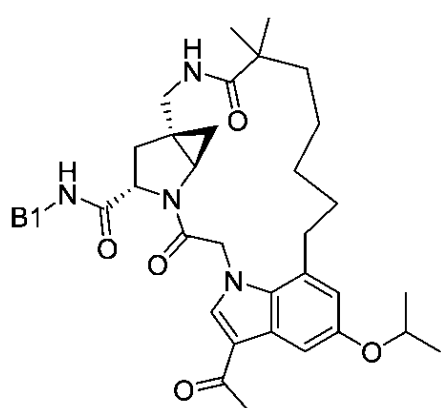
50

【化 8 5 7】



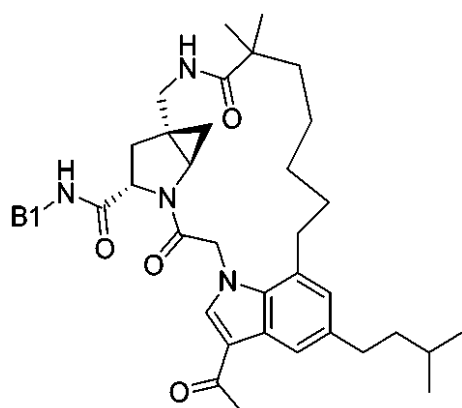
10

【化 8 5 8】



20

【化 8 5 9】

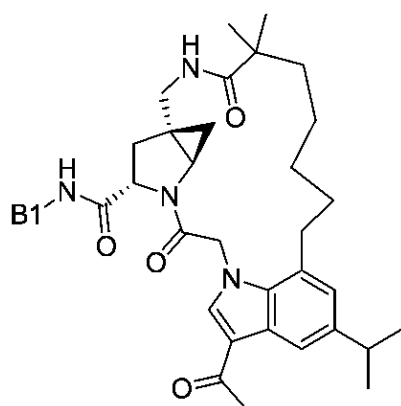


30

40

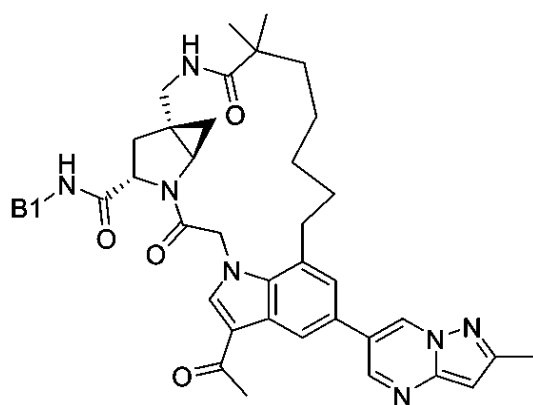
50

【化 8 6 0】



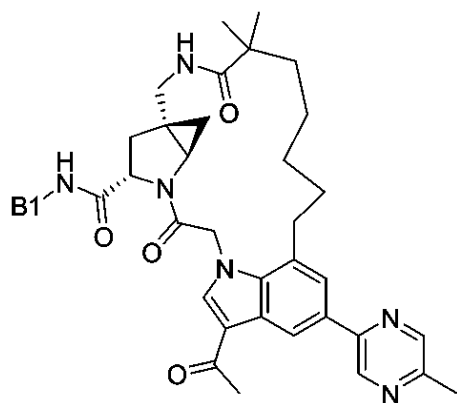
10

【化 8 6 1】



20

【化 8 6 2】

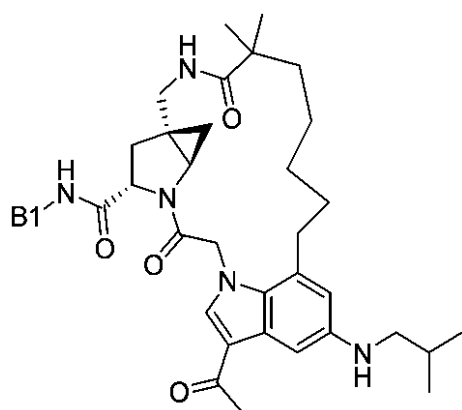


30

40

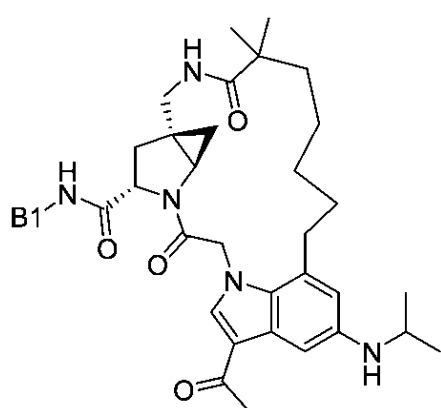
50

【化 8 6 3】



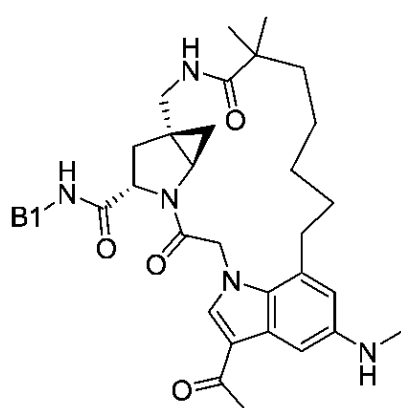
10

【化 8 6 4】



20

【化 8 6 5】

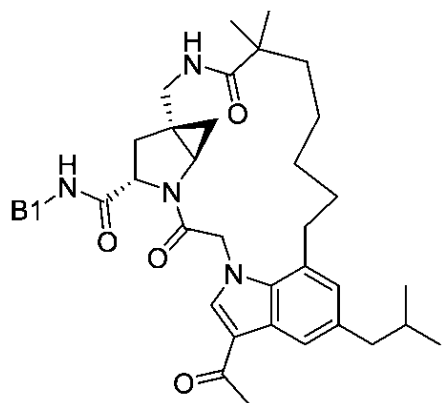


30

40

50

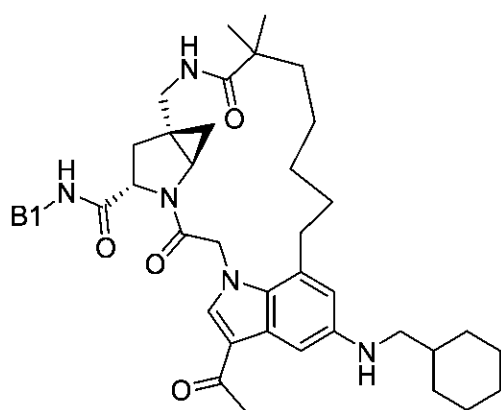
【化 8 6 6】



10

、及び

【化 8 6 7】



20

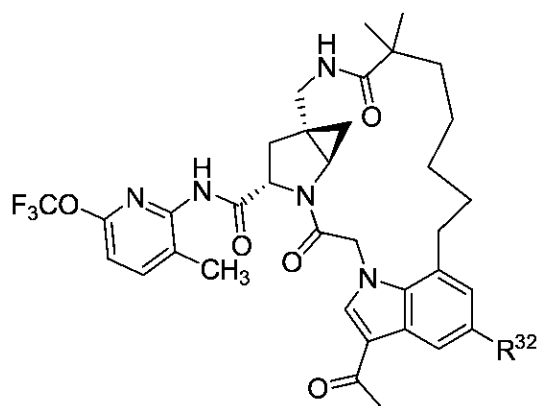
。

【 0 1 9 7】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

30

【化 8 6 8】

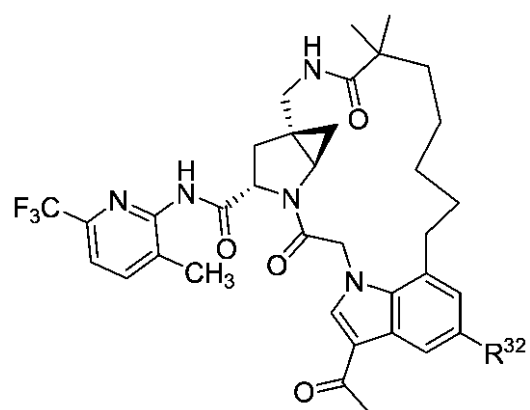


40

、

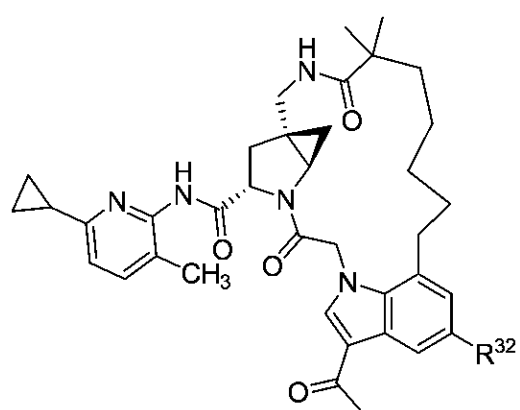
50

【化 8 6 9】



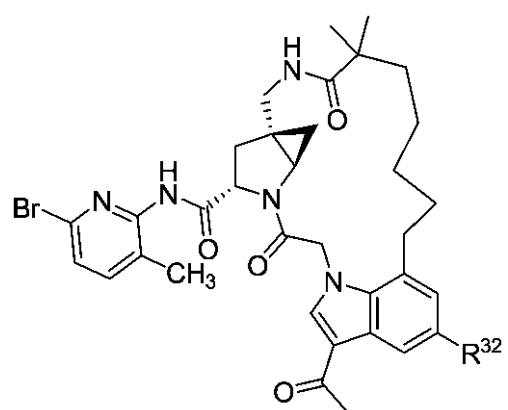
10

【化 8 7 0】



20

【化 8 7 1】

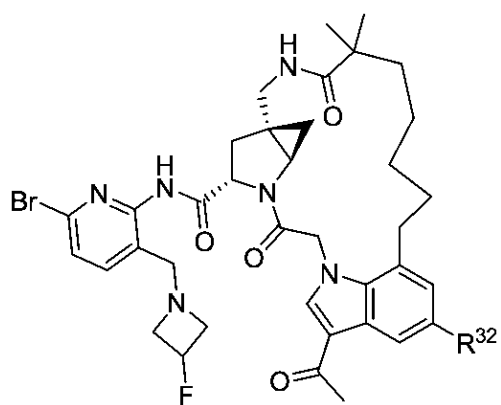


30

40

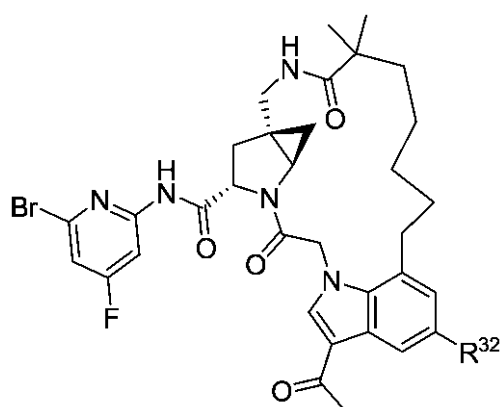
50

【化 8 7 2】



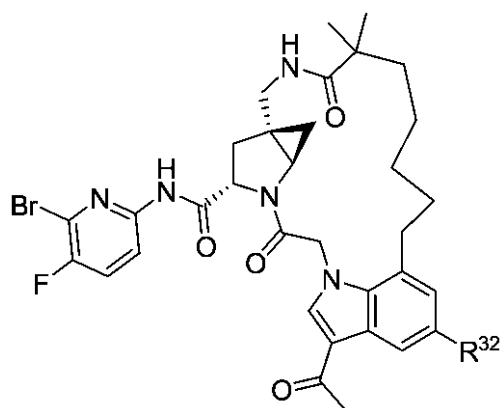
10

【化 8 7 3】



20

【化 8 7 4】

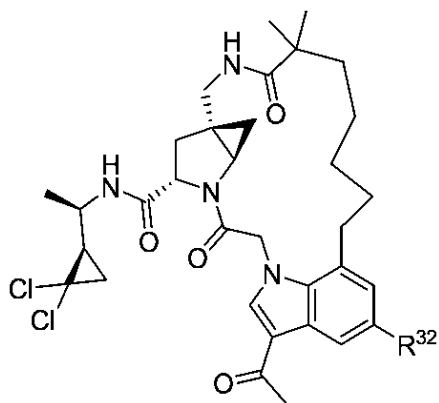


30

40

50

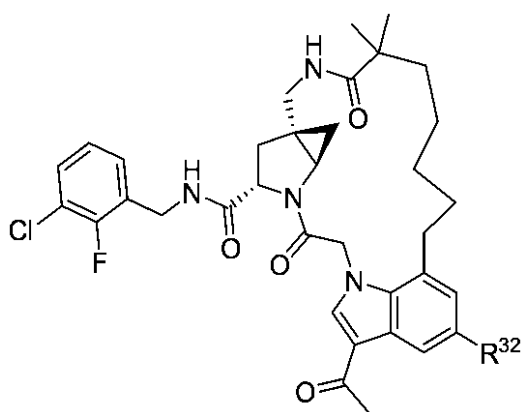
【化 8 7 5】



10

、及び

【化 8 7 6】



20

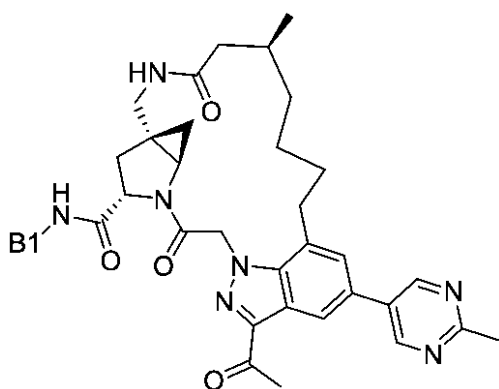
。

【 0 1 9 8】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

30

【化 8 7 7】

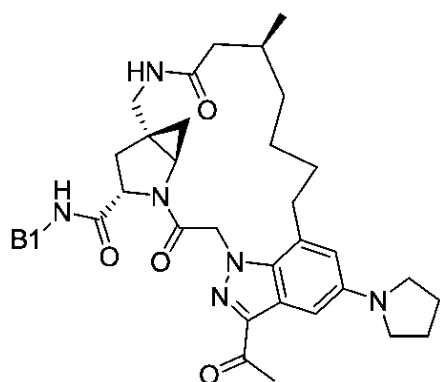


40

、

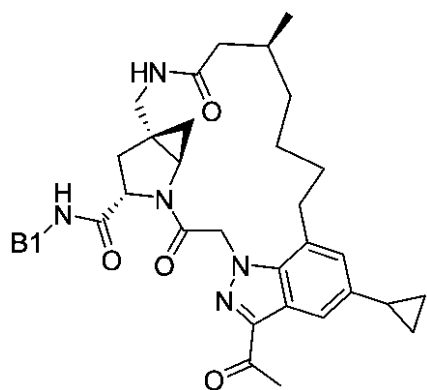
50

【化 8 7 8】



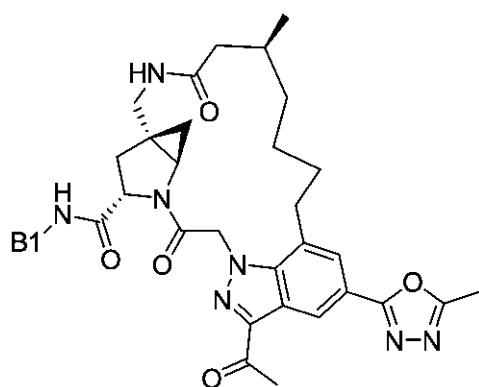
10

【化 8 7 9】



20

【化 8 8 0】

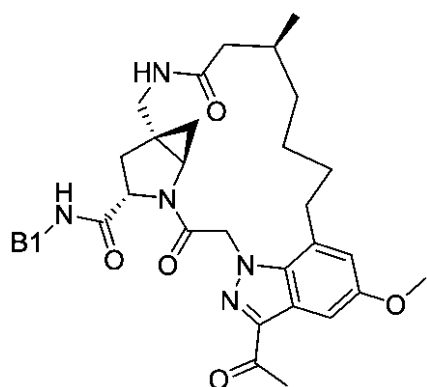


30

40

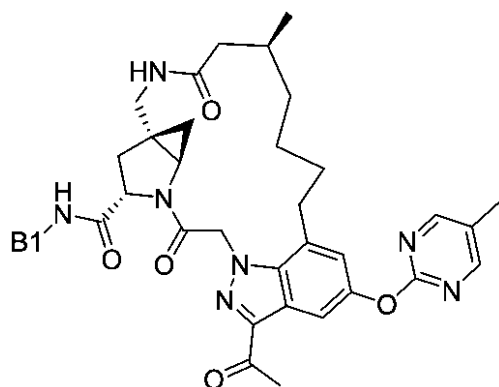
50

【化 8 8 1】



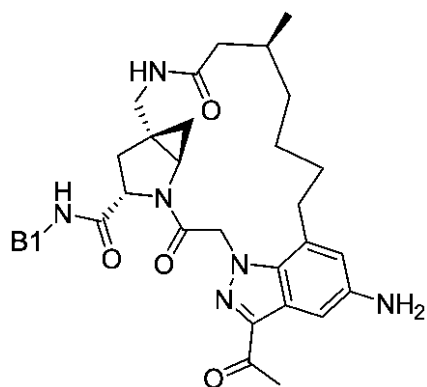
10

【化 8 8 2】



20

【化 8 8 3】

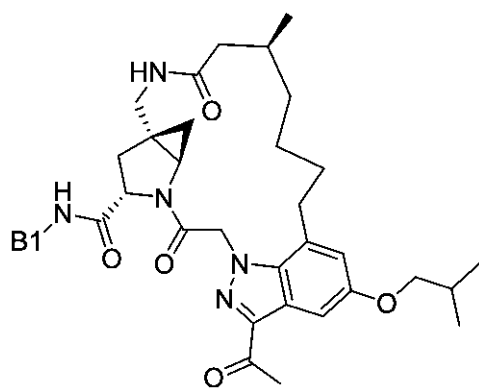


30

40

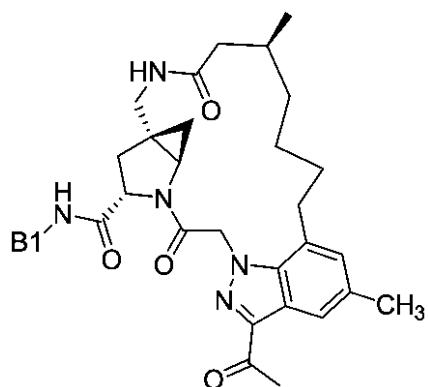
50

【化 8 8 4】



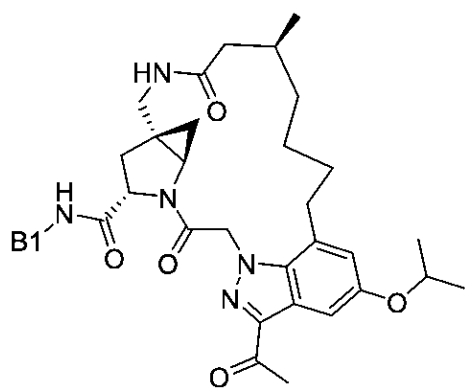
10

【化 8 8 5】



20

【化 8 8 6】



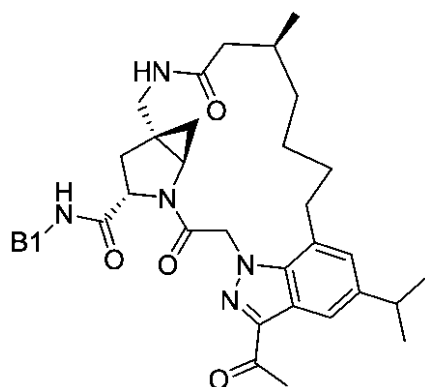
30

40

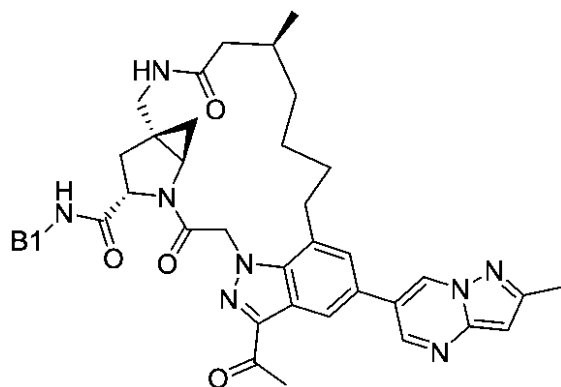
50

Chemical structure of compound 10, showing a complex molecule with a bicyclic core, a long alkyl chain, and a substituted benzene ring.

【化 8 8 8】

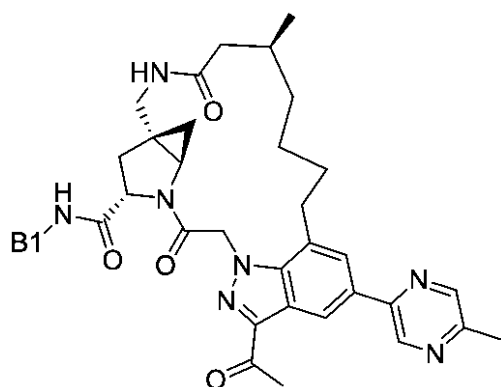


【化 8 8 9】



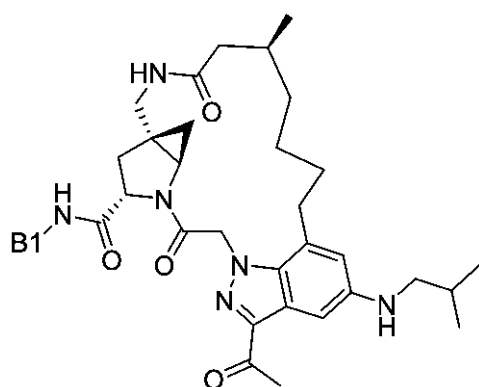
40

【化 8 9 0】



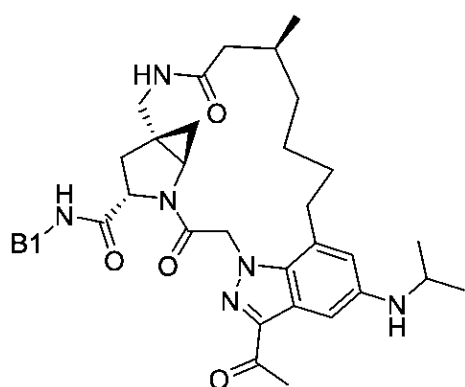
10

【化 8 9 1】



20

【化 8 9 2】

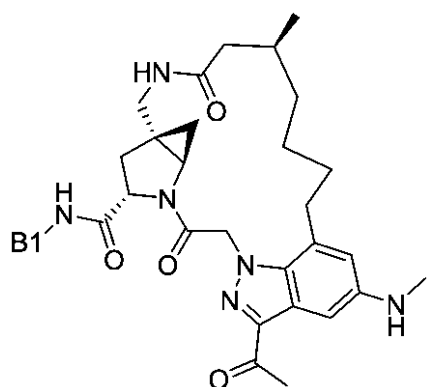


30

40

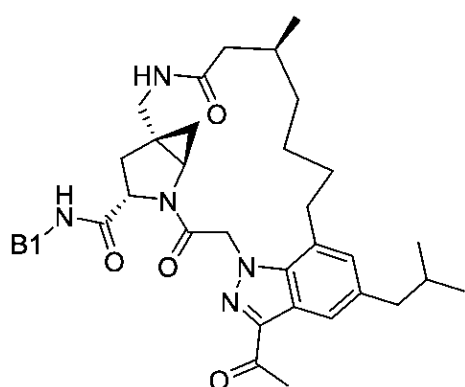
50

【化 8 9 3】



10

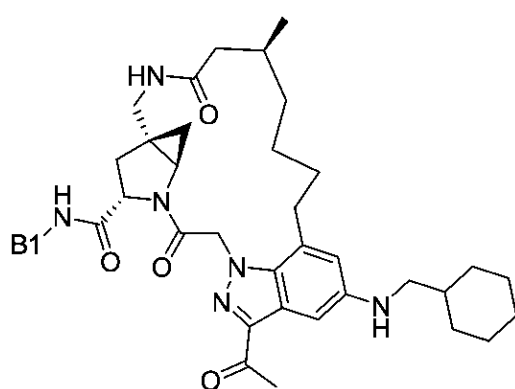
【化 8 9 4】



20

、及び

【化 8 9 5】



30

。

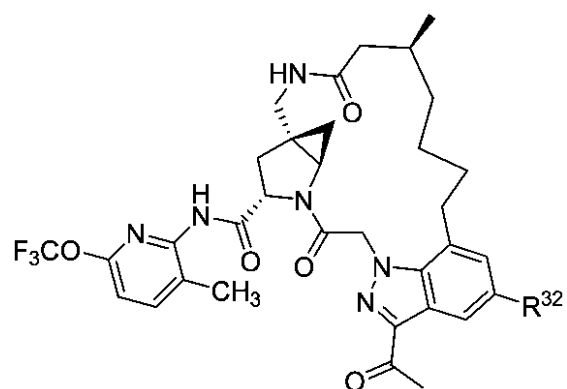
【 0 1 9 9】

40

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

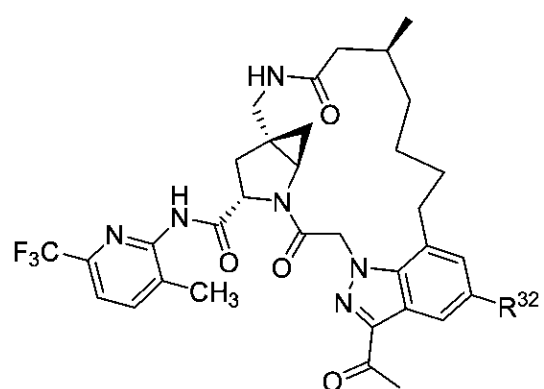
50

【化 8 9 6】



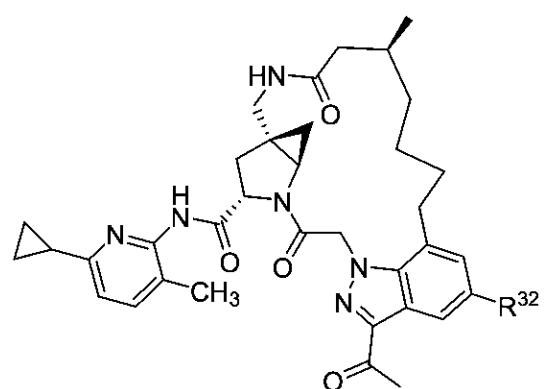
10

【化 8 9 7】



20

【化 8 9 8】

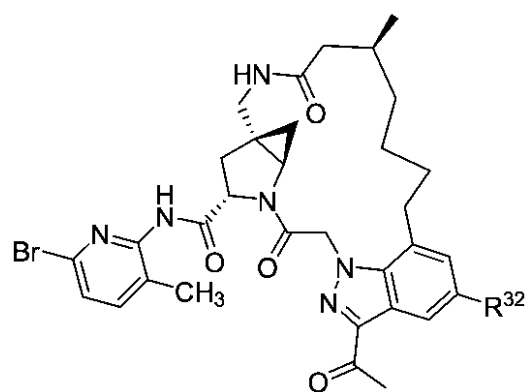


30

40

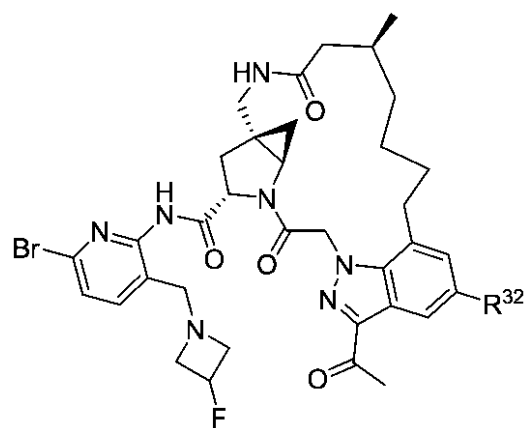
50

【化 8 9 9】



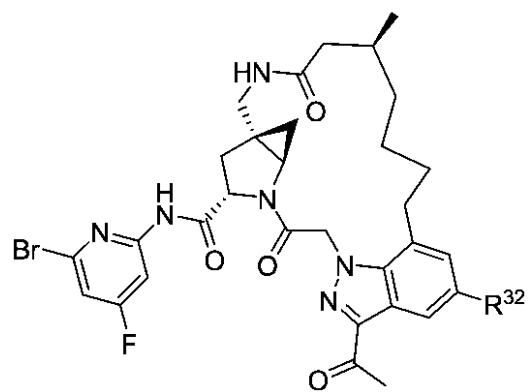
10

【化 9 0 0】



20

【化 9 0 1】

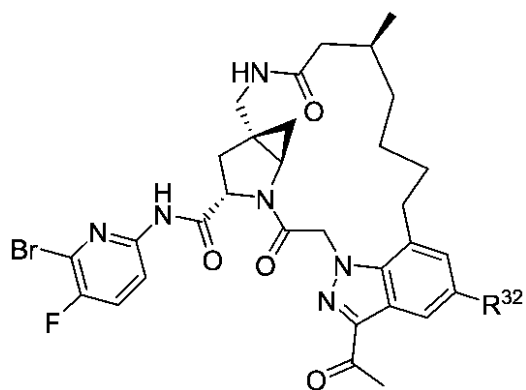


30

40

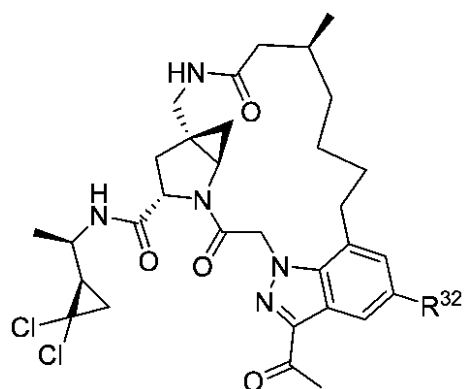
50

【化 9 0 2】



10

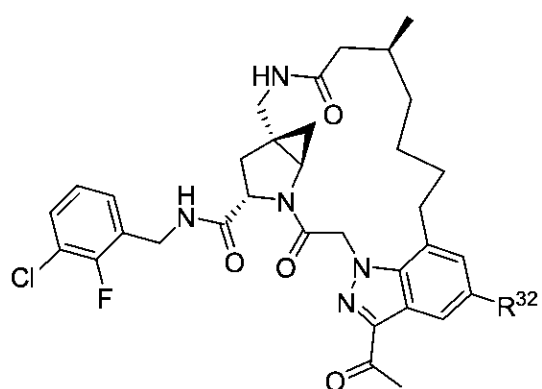
【化 9 0 3】



20

、及び

【化 9 0 4】



30

。

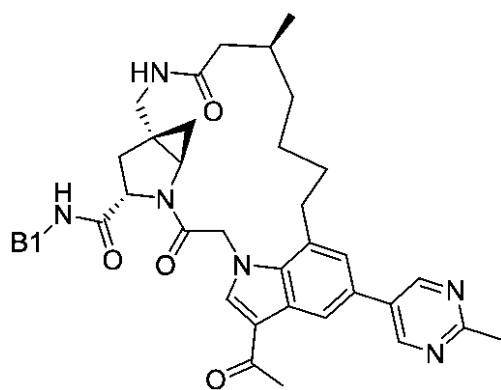
【 0 2 0 0】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

40

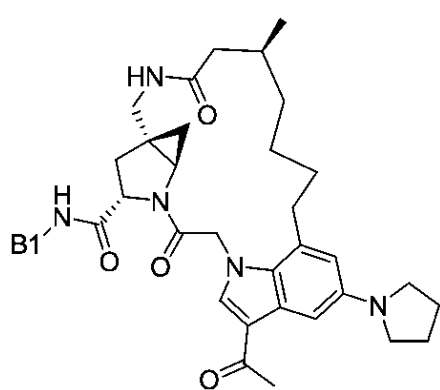
50

【化 9 0 5】



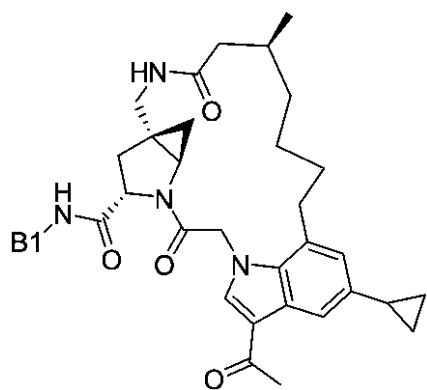
10

【化 9 0 6】



20

【化 9 0 7】

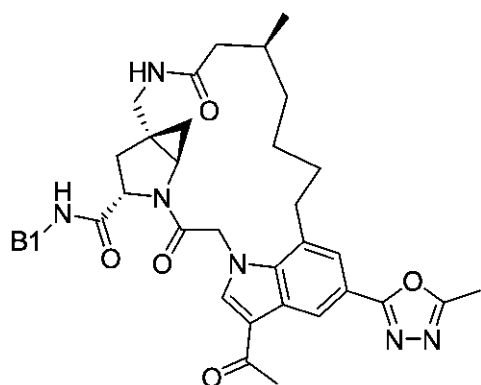


30

40

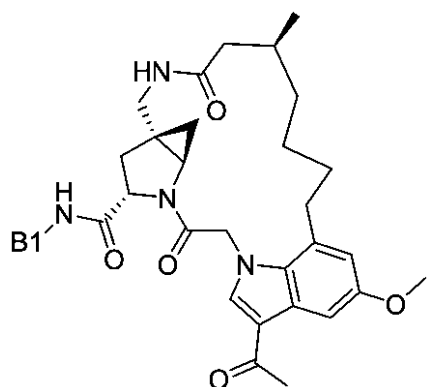
50

【化 9 0 8】



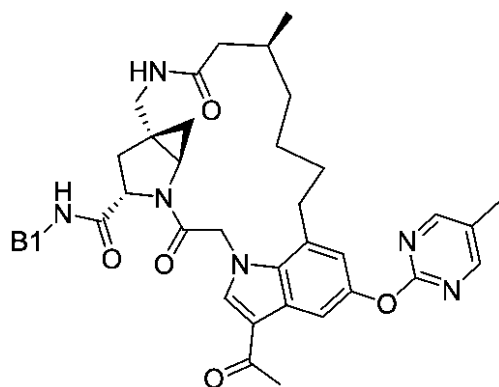
10

【化 9 0 9】



20

【化 9 1 0】

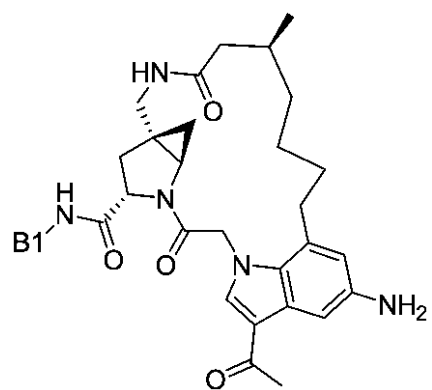


30

40

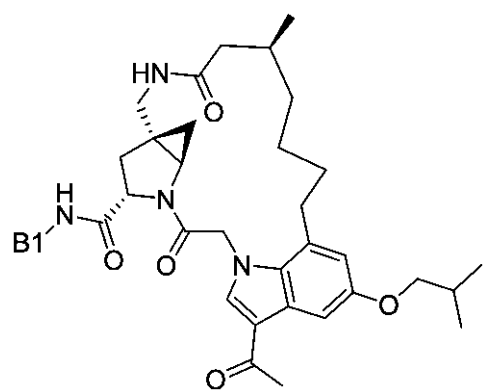
50

【化 9 1 1】



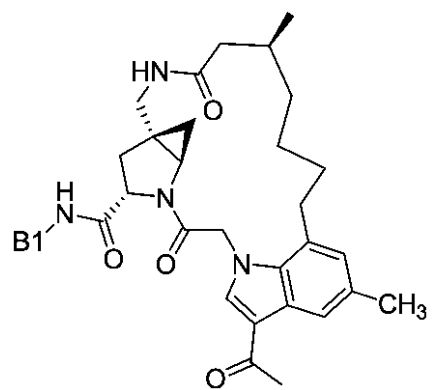
10

【化 9 1 2】



20

【化 9 1 3】

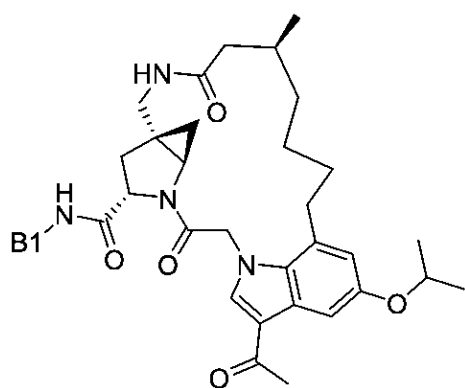


30

40

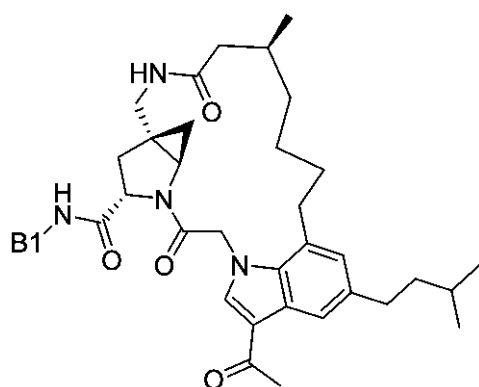
50

【化 9 1 4】



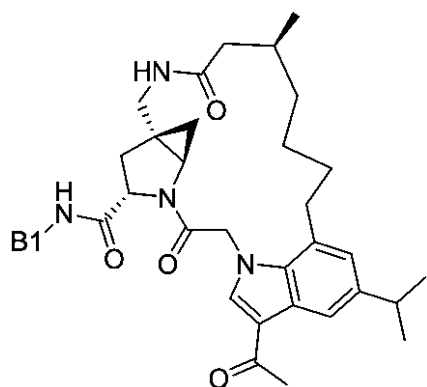
10

【化 9 1 5】



20

【化 9 1 6】

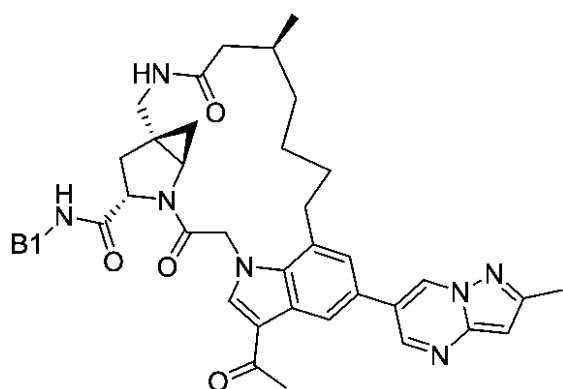


30

40

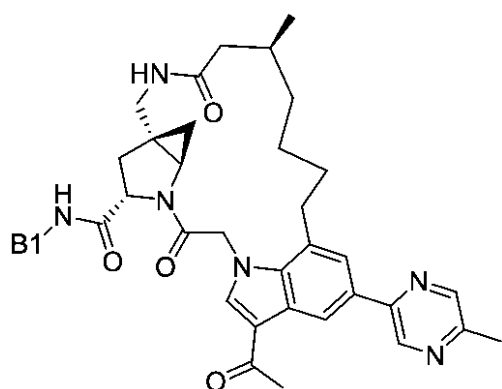
50

【化 9 1 7】



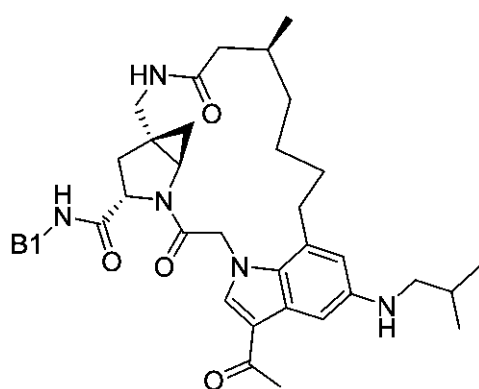
10

【化 9 1 8】



20

【化 9 1 9】

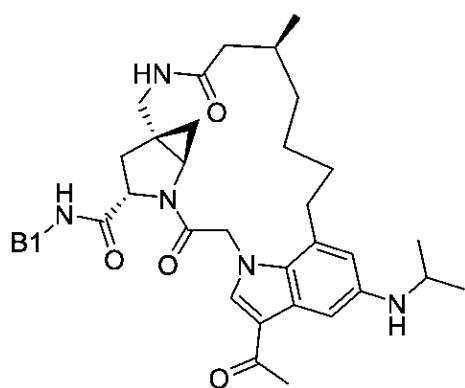


30

40

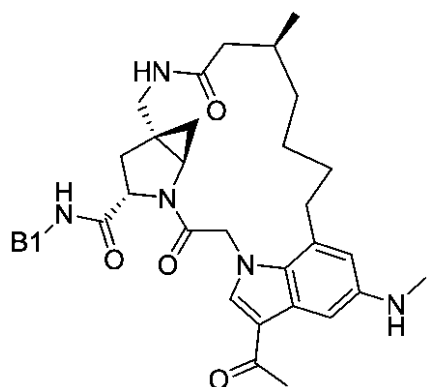
50

【化 9 2 0】



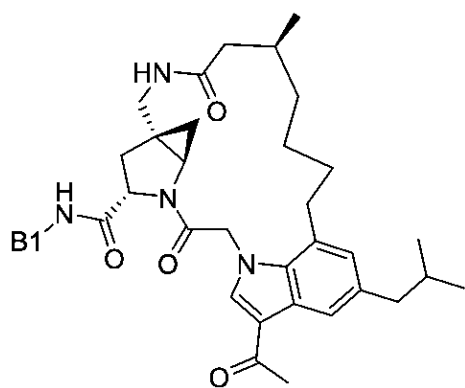
10

【化 9 2 1】



20

【化 9 2 2】



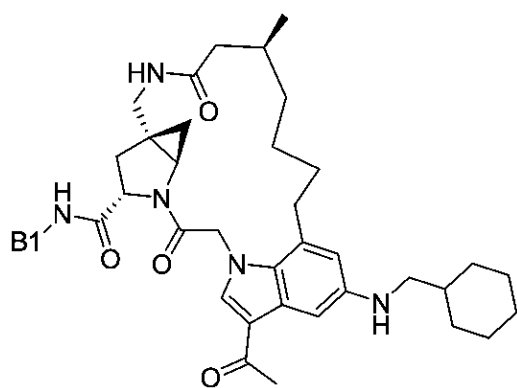
30

、及び

40

50

【化 9 2 3】



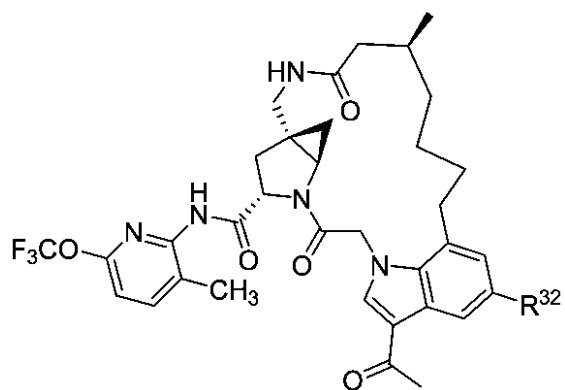
10

。

【 0 2 0 1】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

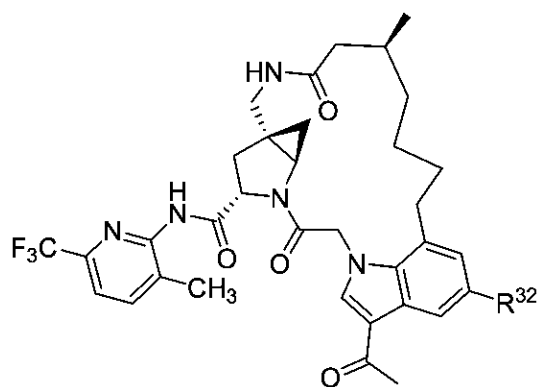
【化 9 2 4】



20

、

【化 9 2 5】



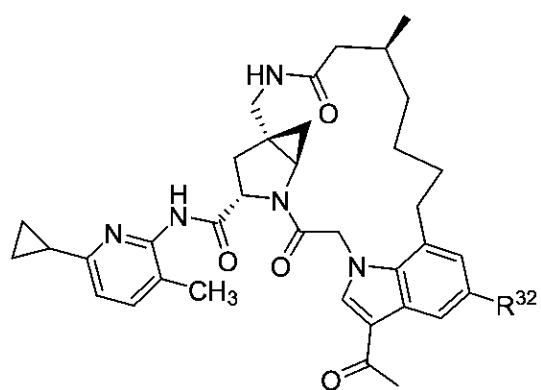
30

、

40

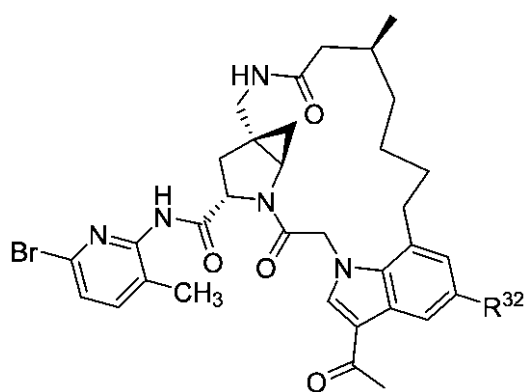
50

【化 9 2 6】



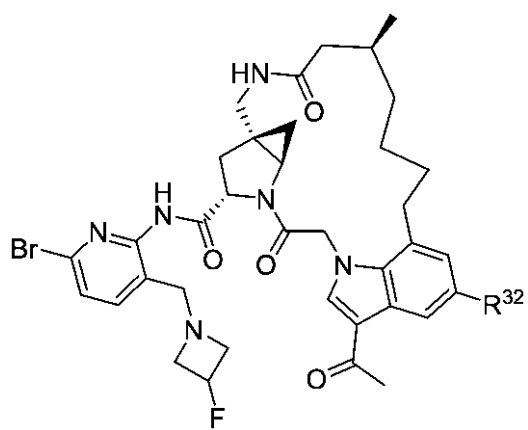
10

【化 9 2 7】



20

【化 9 2 8】

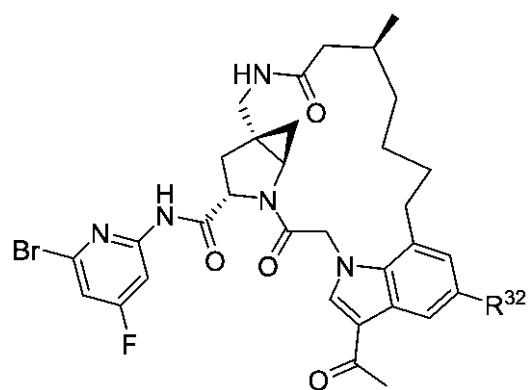


30

40

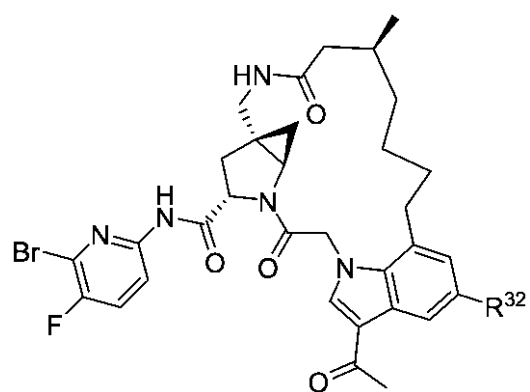
50

【化 9 2 9】



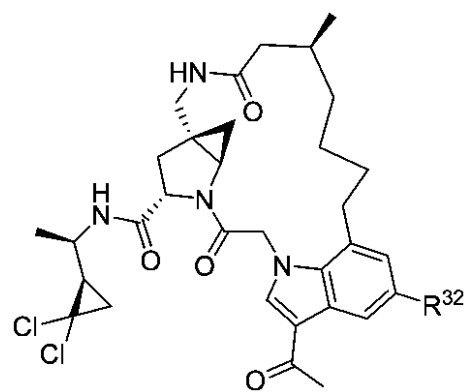
10

【化 9 3 0】



20

【化 9 3 1】



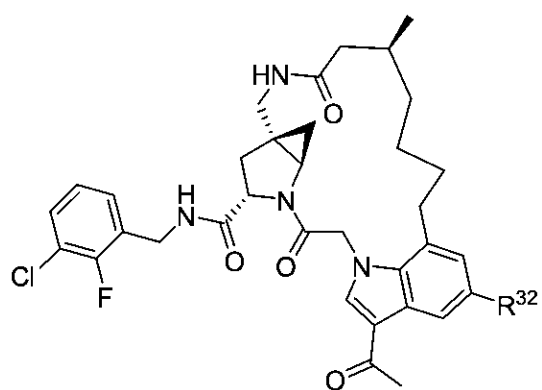
30

、及び

40

50

【化 9 3 2】

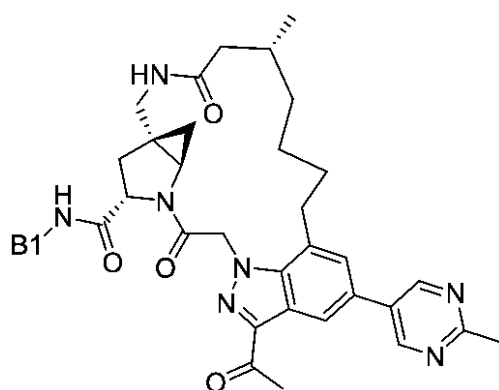


○

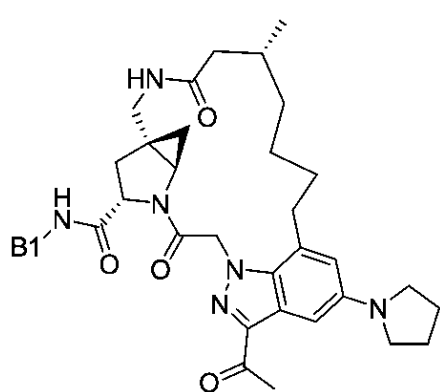
【 0 2 0 2 】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

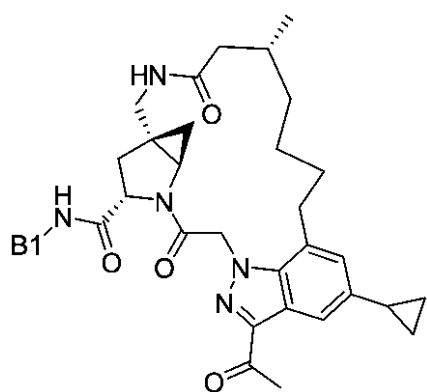
【化 9 3 3】



【化 9 3 4】

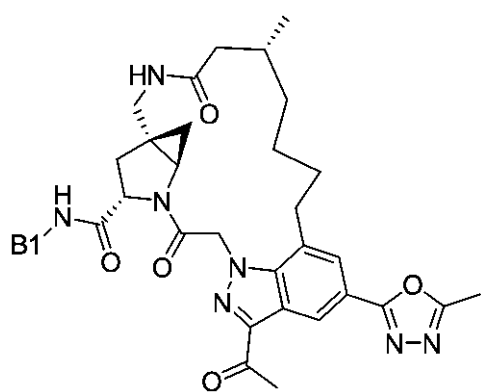


【化 9 3 5】



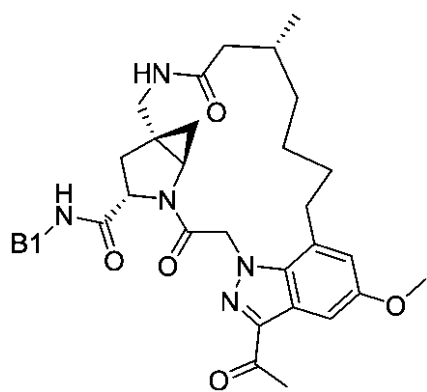
10

【化 9 3 6】



20

【化 9 3 7】

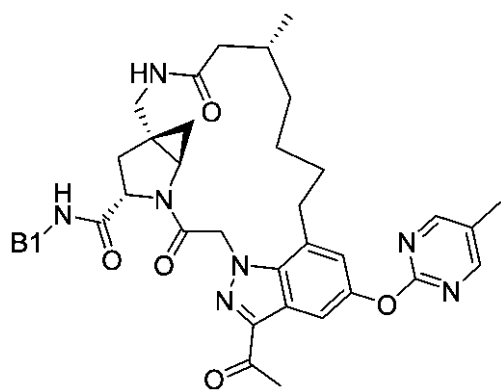


30

40

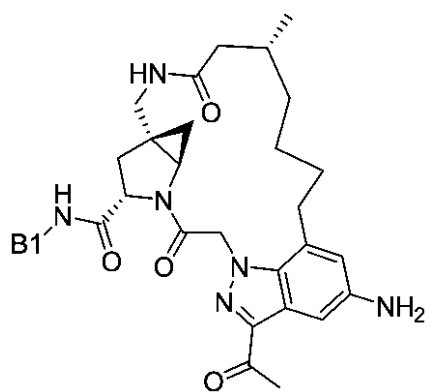
50

【化 9 3 8】



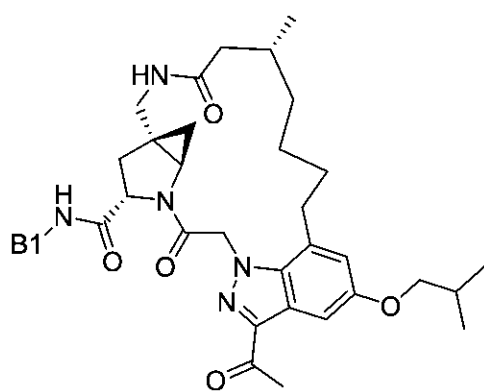
10

【化 9 3 9】



20

【化 9 4 0】

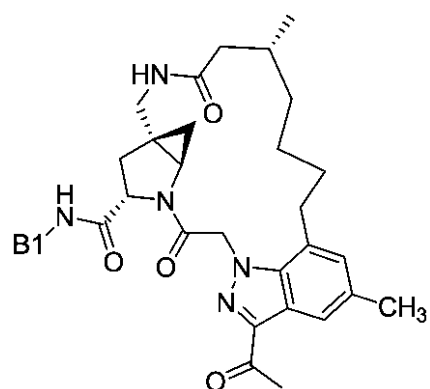


30

40

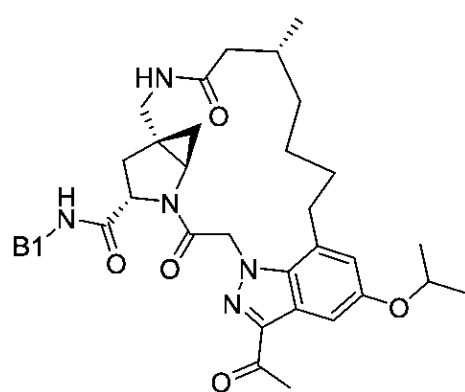
50

【化 9 4 1】



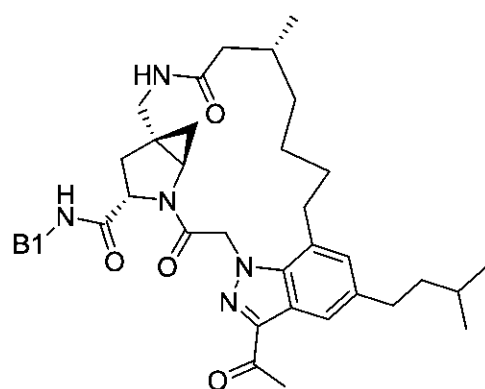
10

【化 9 4 2】



20

【化 9 4 3】

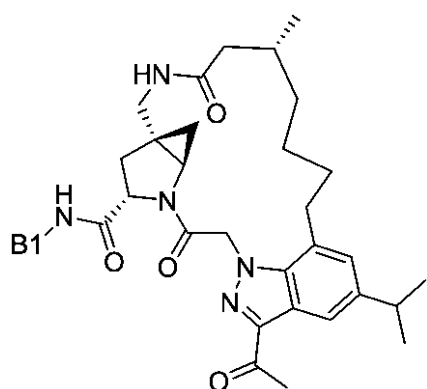


30

40

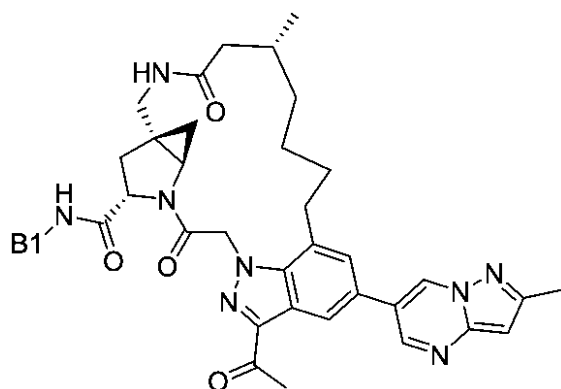
50

【化 9 4 4】



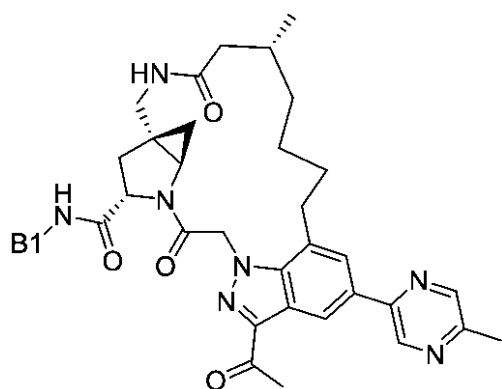
10

【化 9 4 5】



20

【化 9 4 6】

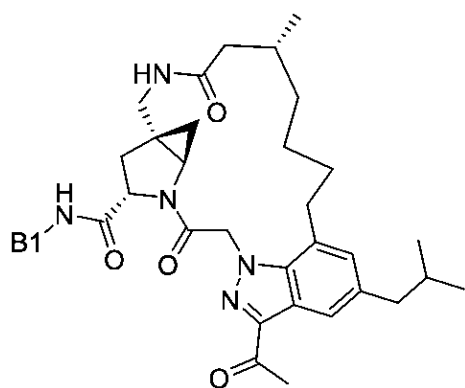


30

40

50

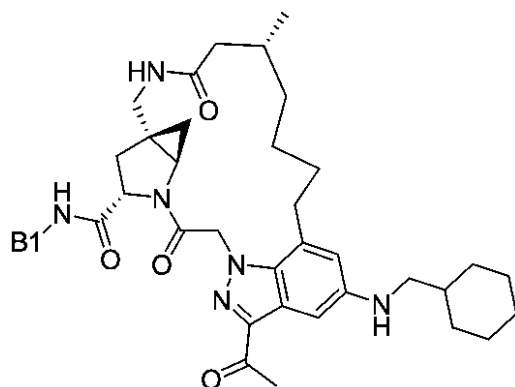
【化 9 5 0】



10

、及び

【化 9 5 1】



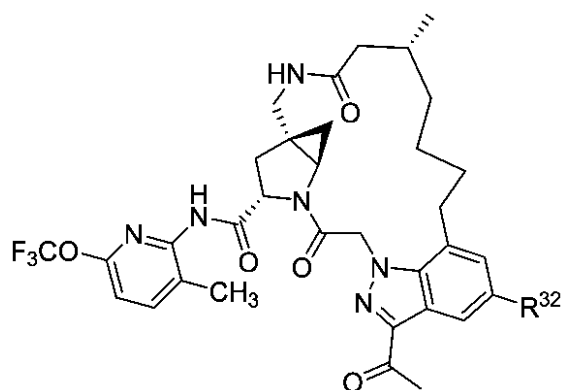
20

。

【 0 2 0 3】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 9 5 2】



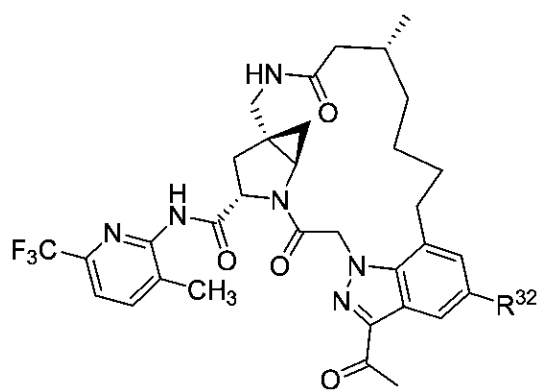
30

40

、

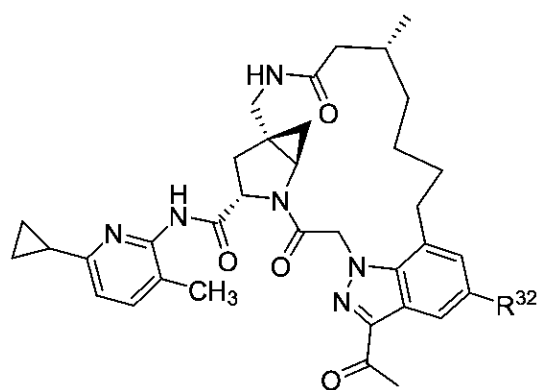
50

【化 9 5 3】



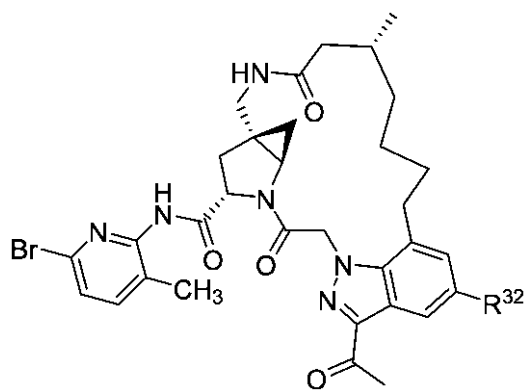
10

【化 9 5 4】



20

【化 9 5 5】

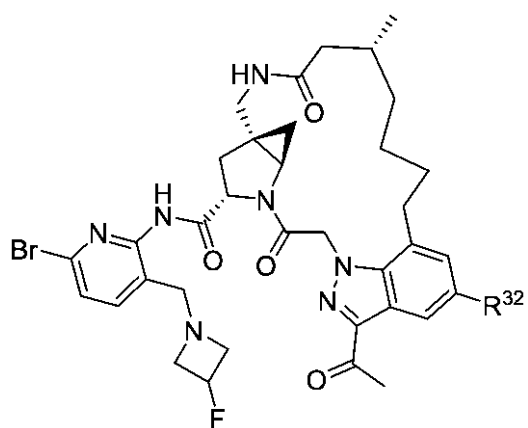


30

40

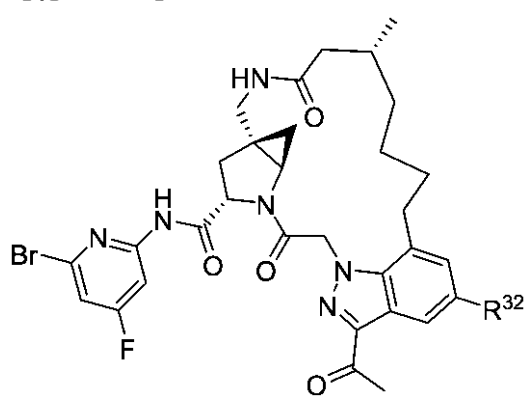
50

【化 9 5 6】



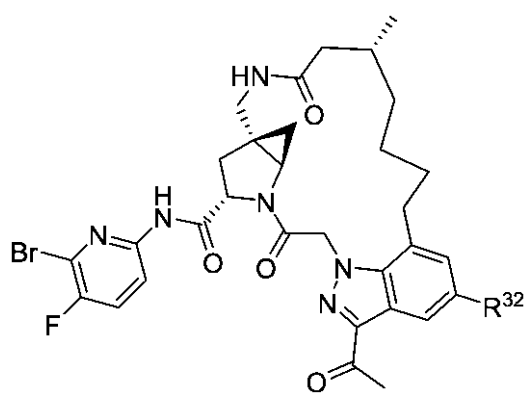
10

【化 9 5 7】



20

【化 9 5 8】

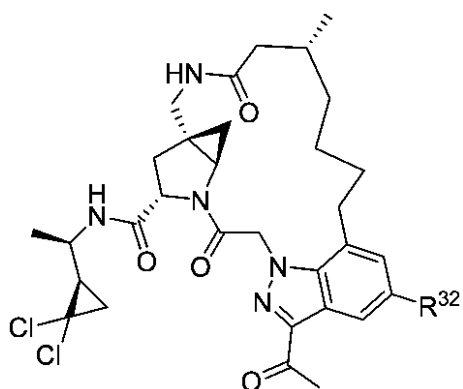


30

40

50

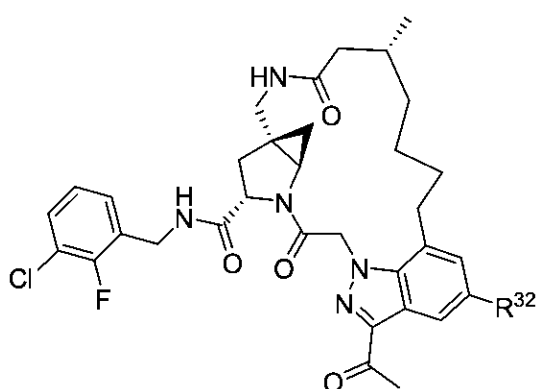
【化 9 5 9】



10

、及び

【化 9 6 0】



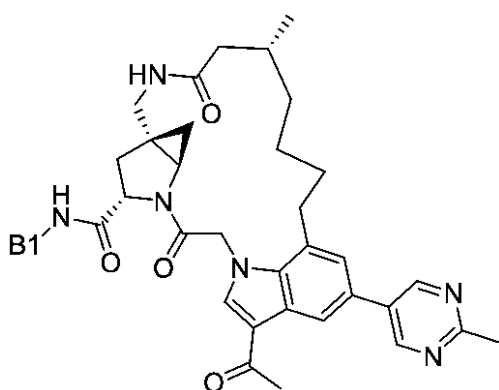
20

。

【 0 2 0 4】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 9 6 1】

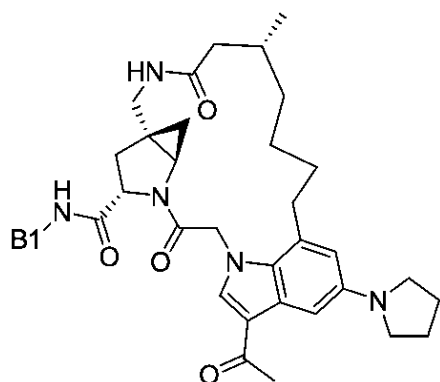


30

40

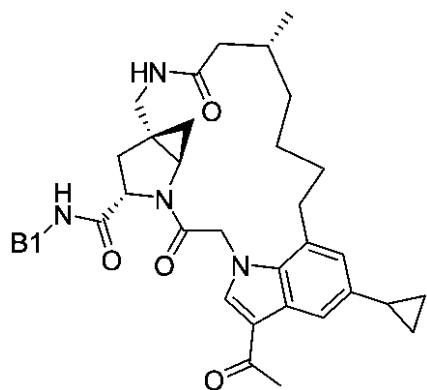
50

【化 9 6 2】



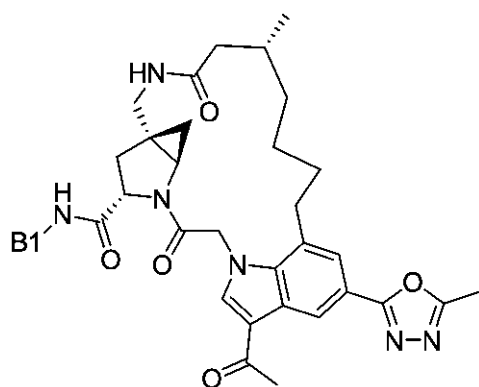
10

【化 9 6 3】



20

【化 9 6 4】

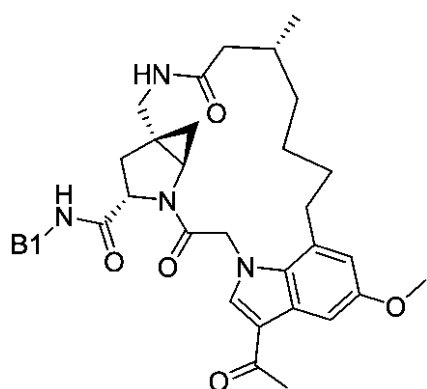


30

40

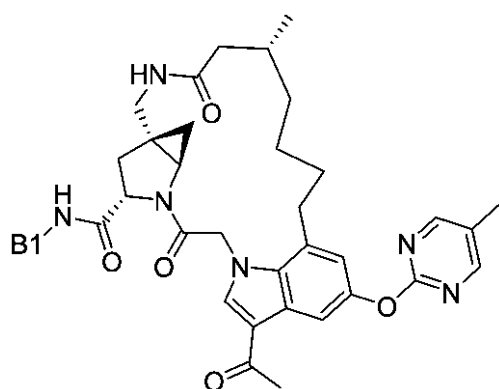
50

【化 9 6 5】



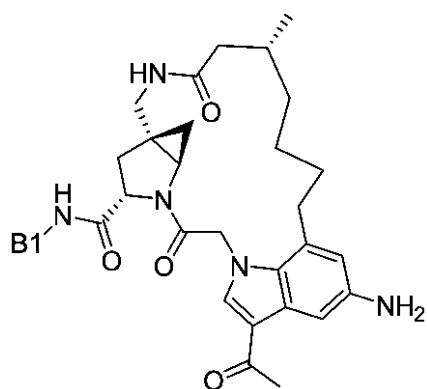
10

【化 9 6 6】



20

【化 9 6 7】

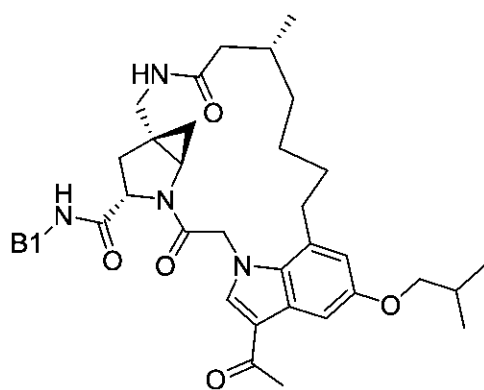


30

40

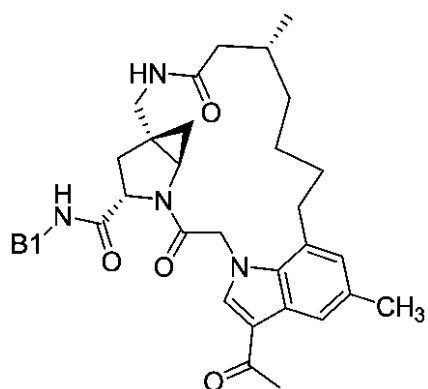
50

【化 9 6 8】



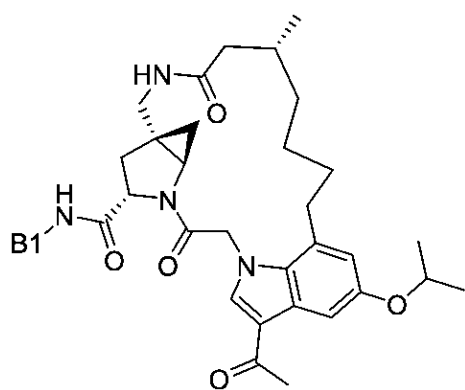
10

【化 9 6 9】



20

【化 9 7 0】

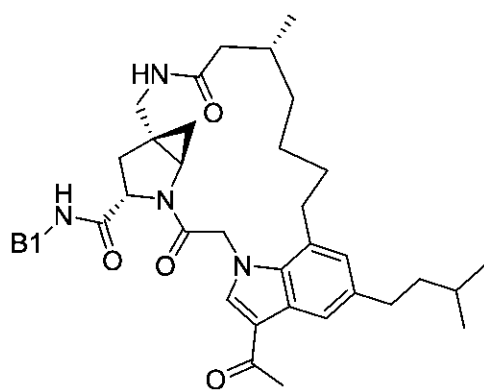


30

40

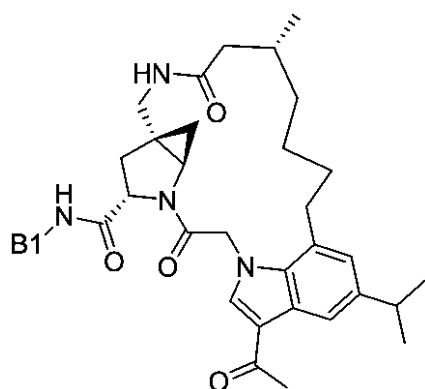
50

【化 9 7 1】



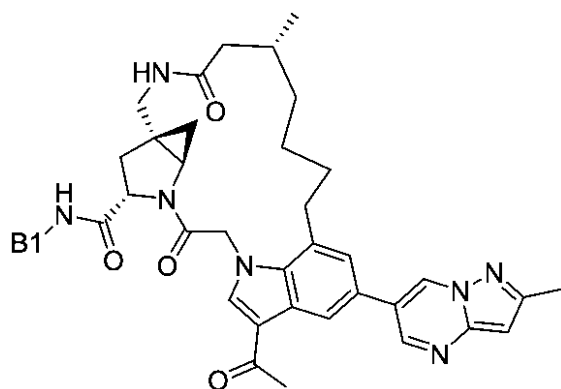
10

【化 9 7 2】



20

【化 9 7 3】

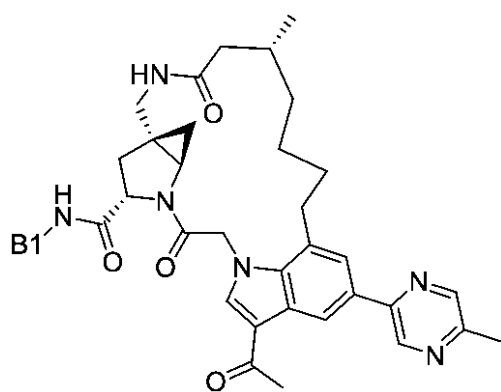


30

40

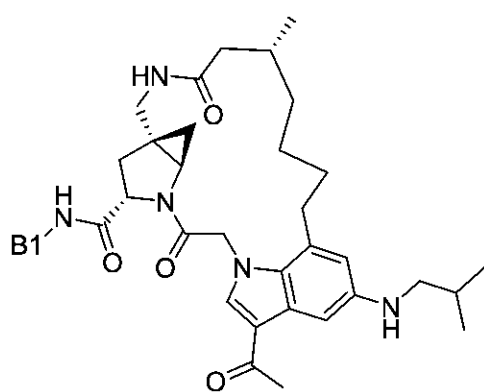
50

【化 9 7 4】



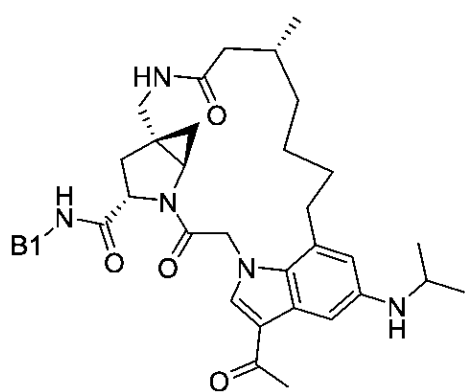
10

【化 9 7 5】



20

【化 9 7 6】

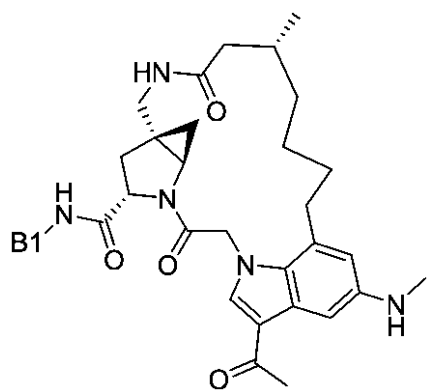


30

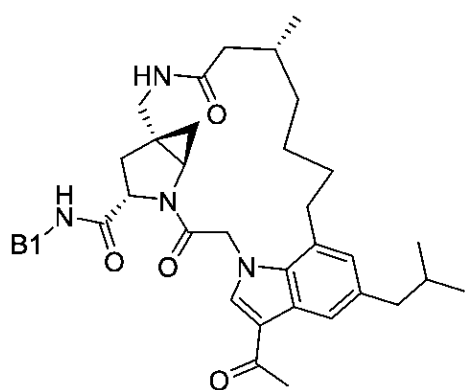
40

50

【化 9 7 7】



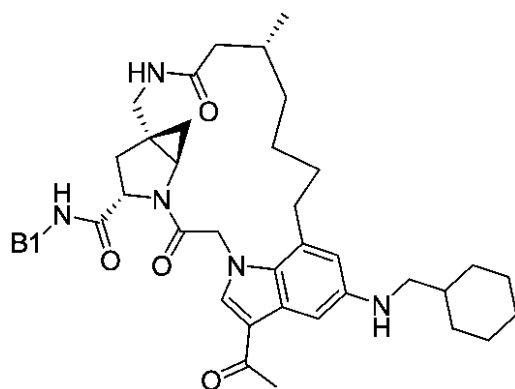
10

、
【化 9 7 8】

20

、及び

【化 9 7 9】



30

。

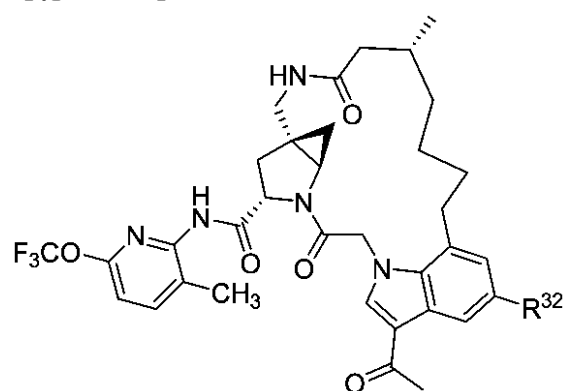
【 0 2 0 5】

40

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

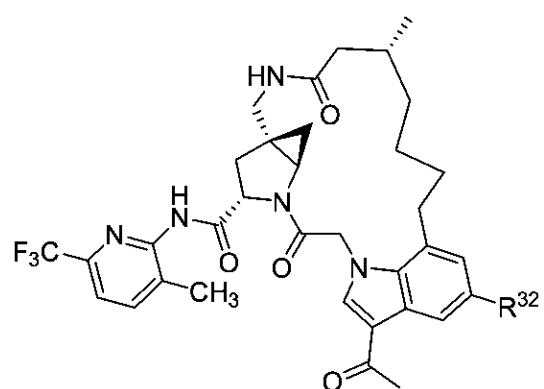
50

【化 9 8 0】



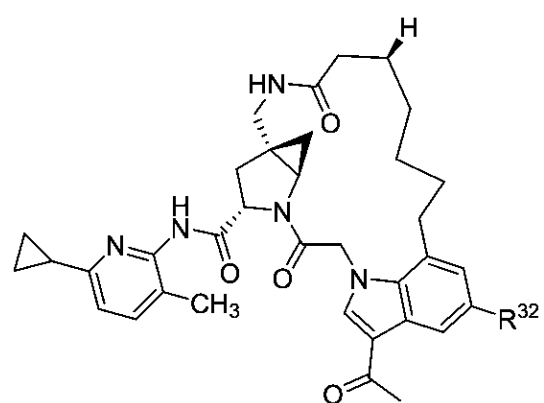
10

【化 9 8 1】



20

【化 9 8 2】

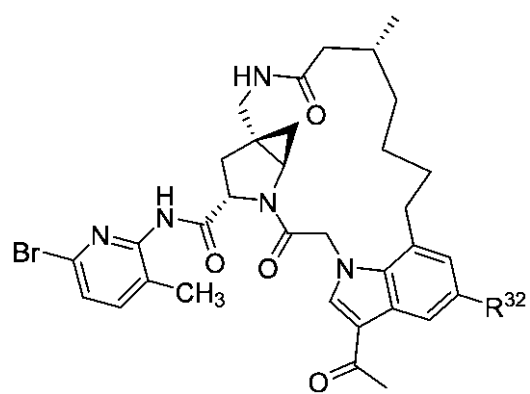


30

40

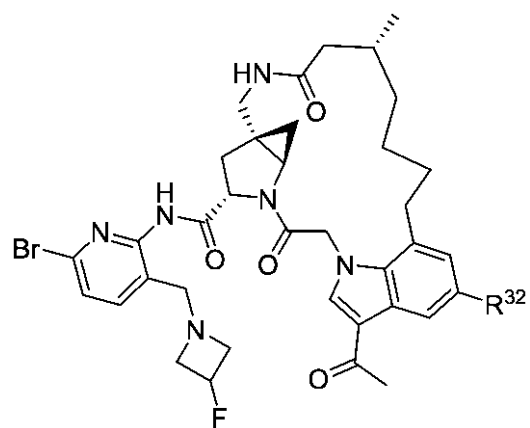
50

【化 9 8 3】



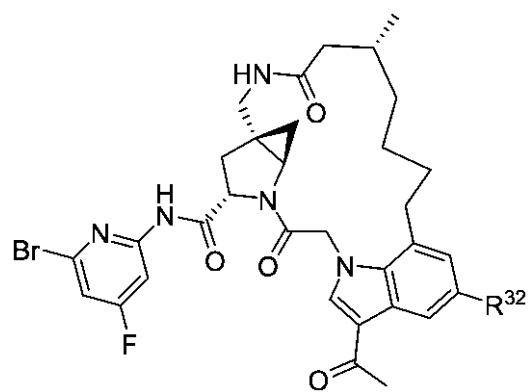
10

【化 9 8 4】



20

【化 9 8 5】

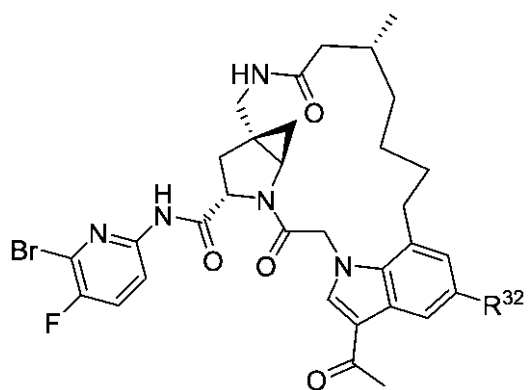


30

40

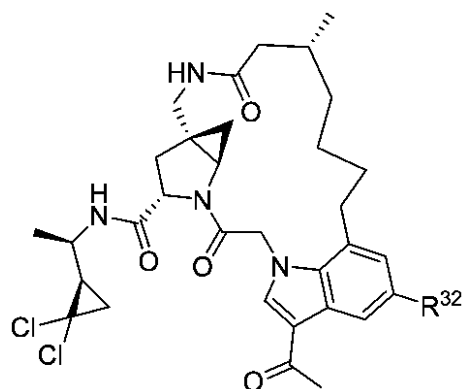
50

【化 9 8 6】



10

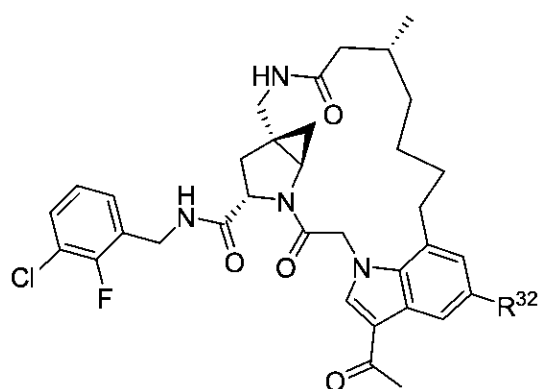
【化 9 8 7】



20

、及び

【化 9 8 8】



30

。

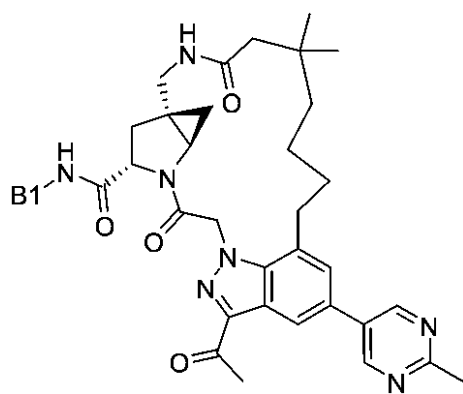
【 0 2 0 6】

40

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

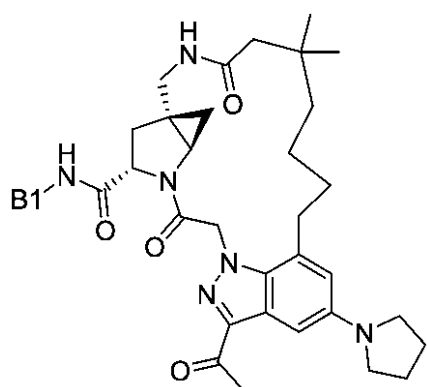
50

【化 9 8 9】



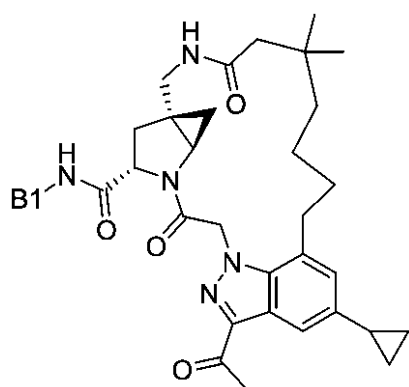
10

【化 9 9 0】



20

【化 9 9 1】

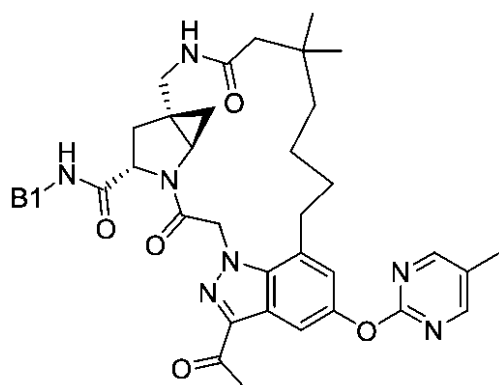


30

40

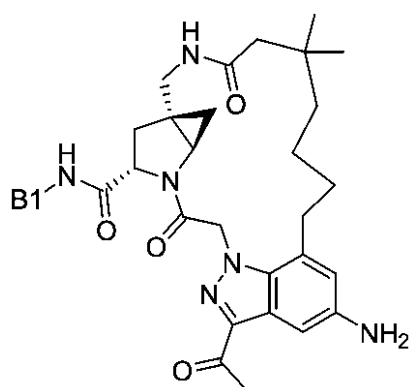
50

【化 9 9 2】



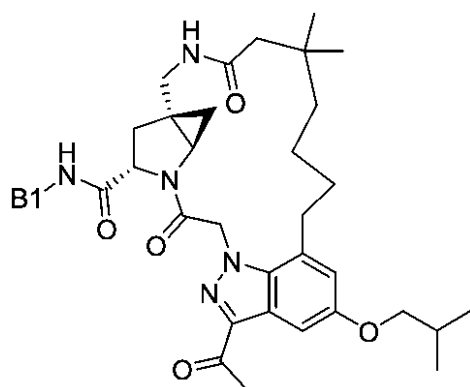
10

【化 9 9 3】



20

【化 9 9 4】

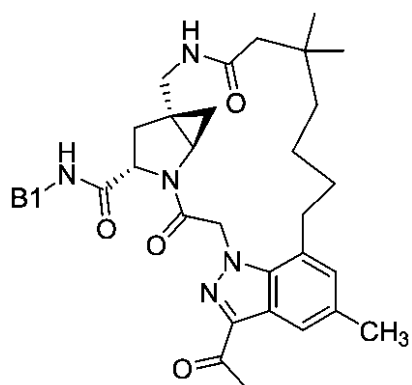


30

40

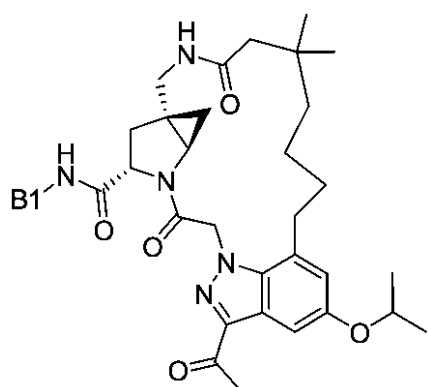
50

【化 9 9 5】



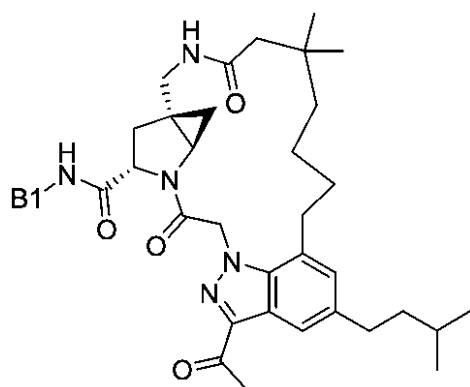
10

【化 9 9 6】



20

【化 9 9 7】

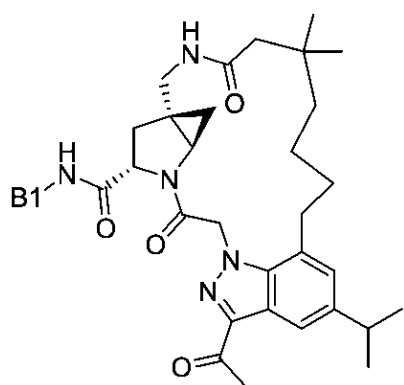


30

40

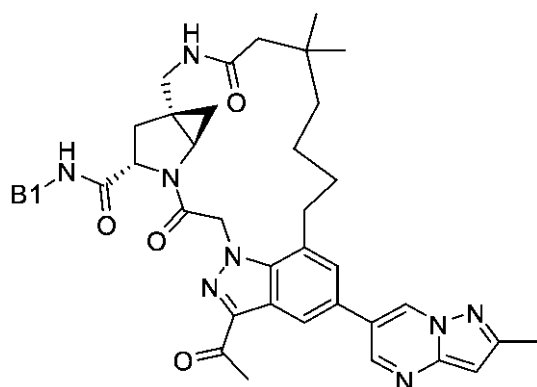
50

【化 9 9 8】



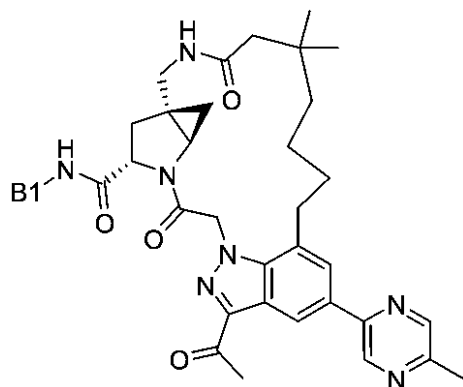
10

【化 9 9 9】



20

【化 1 0 0 0】

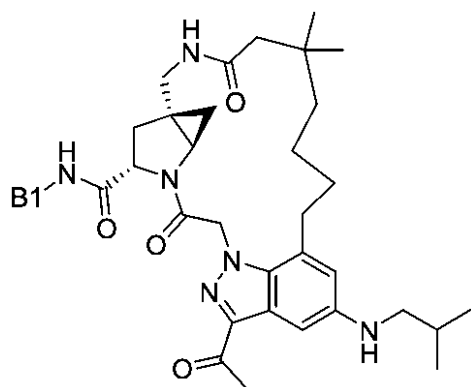


30

40

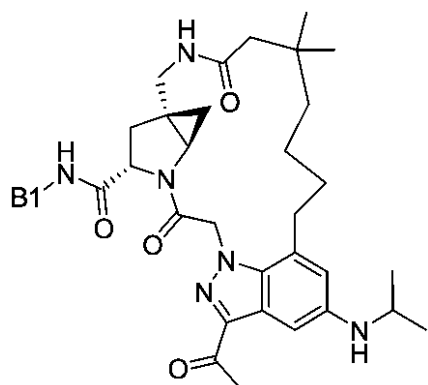
50

【化1001】



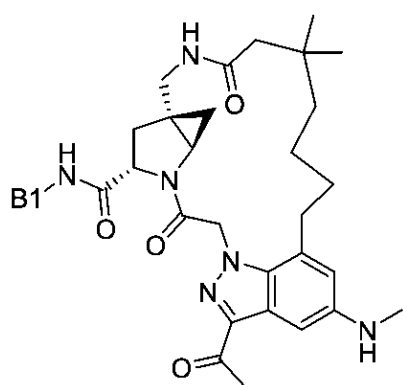
10

【化1002】



20

【化1003】

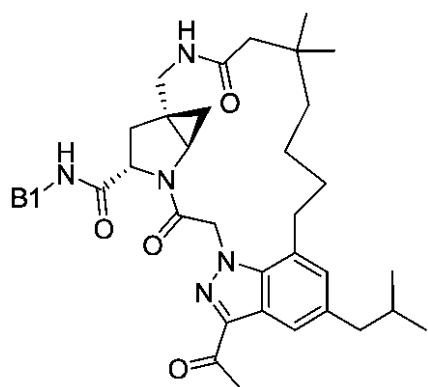


30

40

50

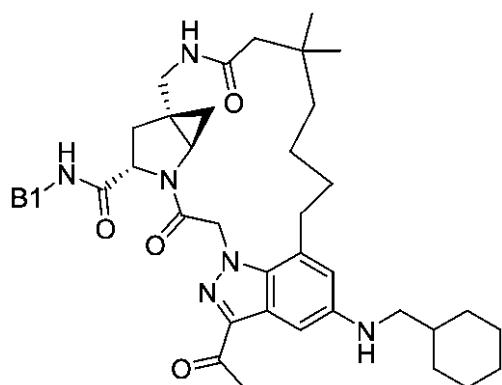
【化 1 0 0 4】



10

、及び

【化 1 0 0 5】



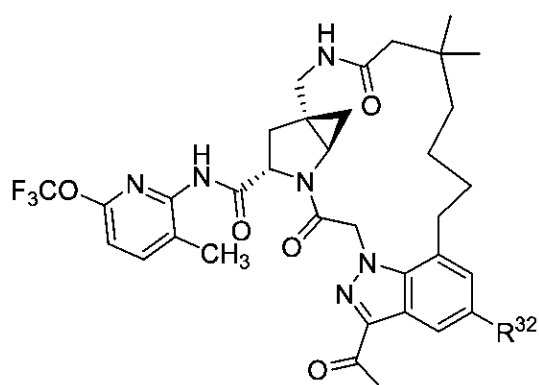
20

。

【 0 2 0 7】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 0 0 6】



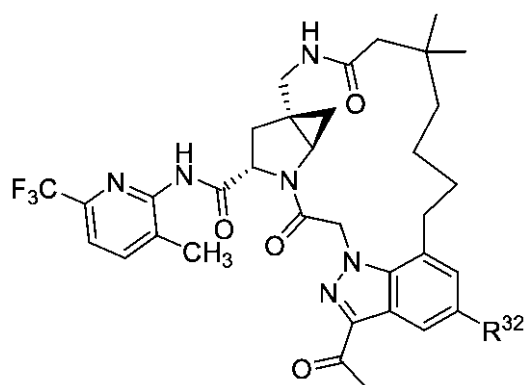
30

40

、

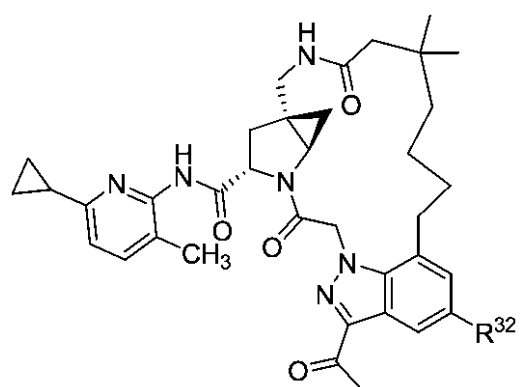
50

【化1007】



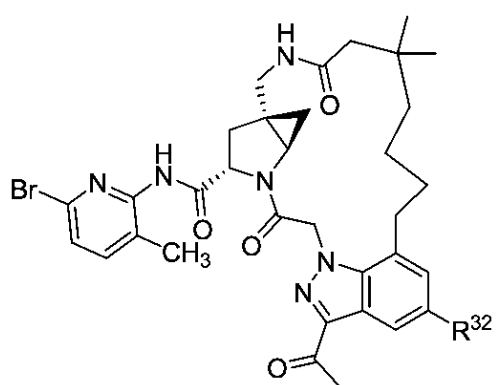
10

【化1008】



20

【化1009】

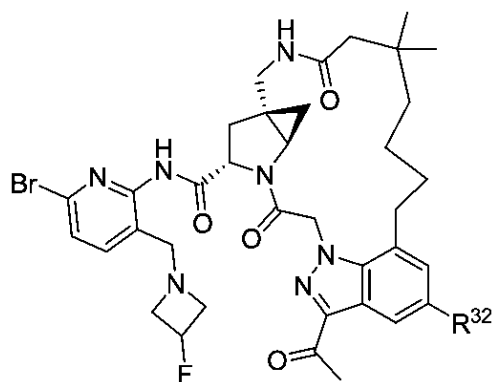


30

40

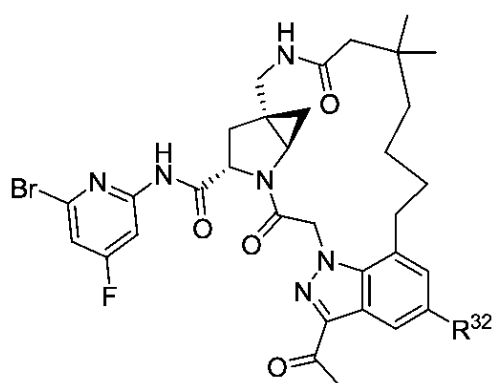
50

【化1010】



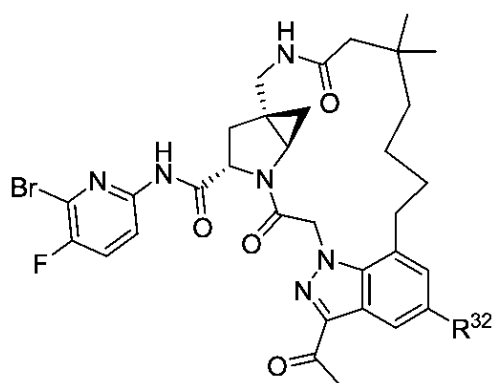
10

【化1011】



20

【化1012】

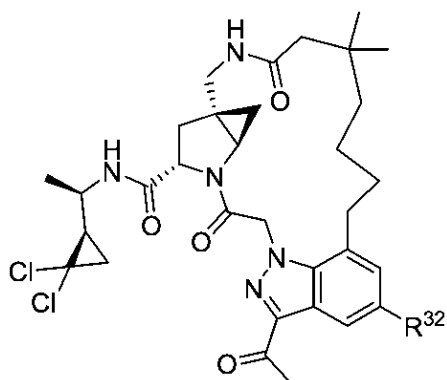


30

40

50

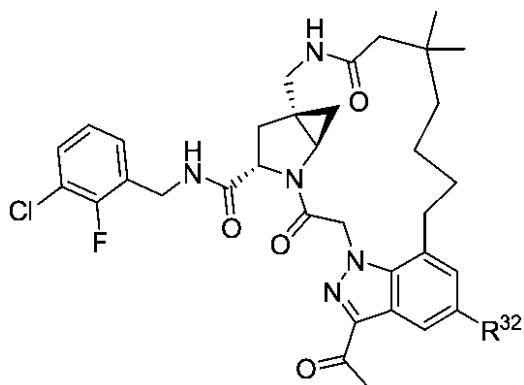
【化 1 0 1 3】



10

、及び

【化 1 0 1 4】



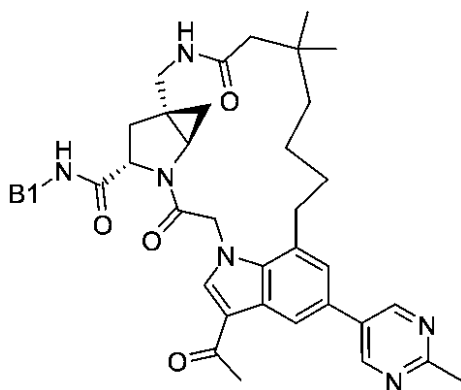
20

。

【 0 2 0 8】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 0 1 5】



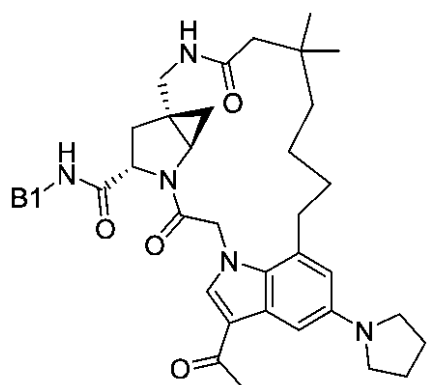
30

40

、

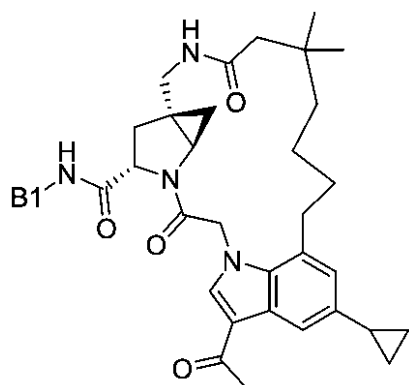
50

【化1016】



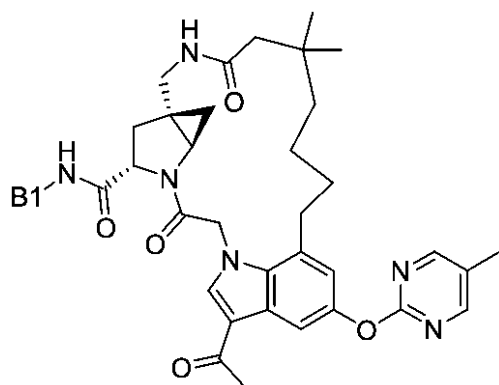
10

【化1017】



20

【化1018】

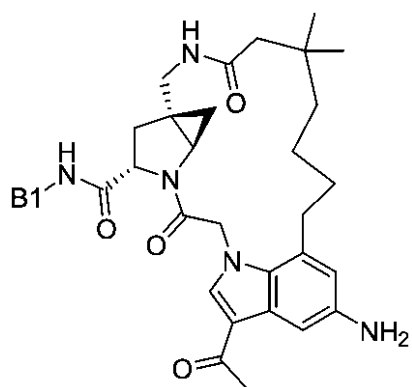


30

40

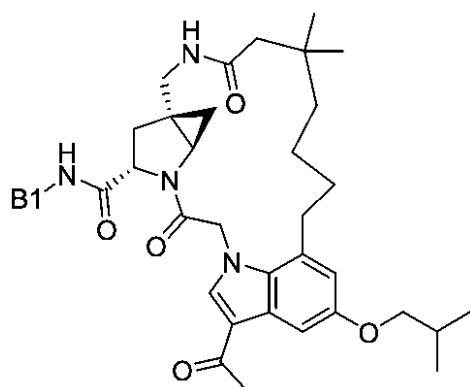
50

【化1019】



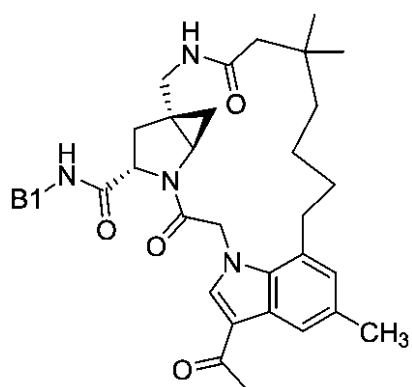
10

【化1020】



20

【化1021】

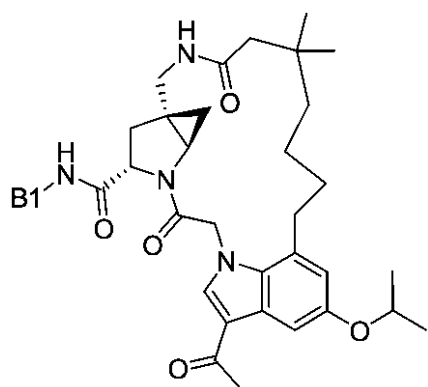


30

40

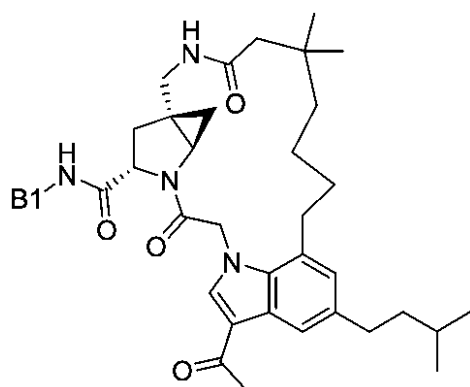
50

【化1022】



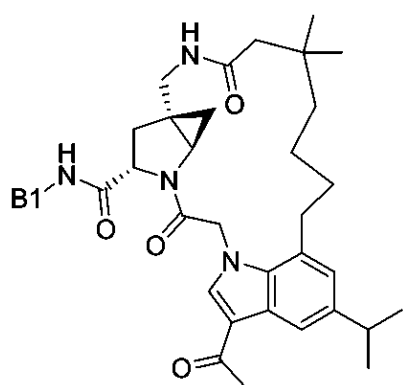
10

【化1023】



20

【化1024】

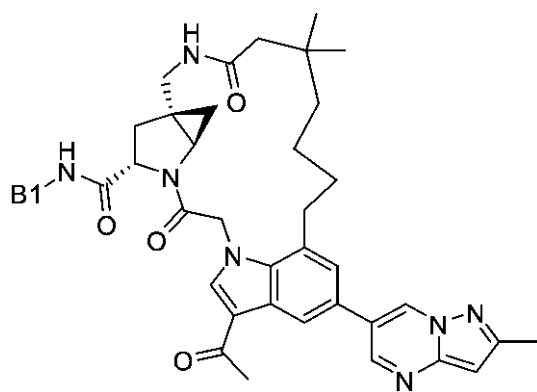


30

40

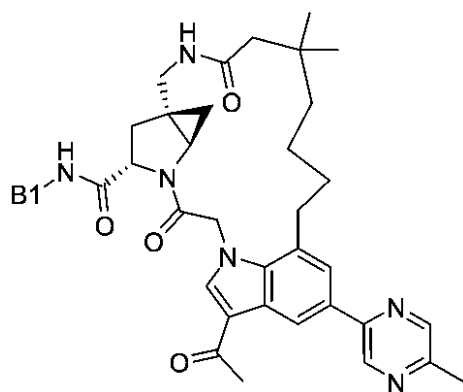
50

【化1025】



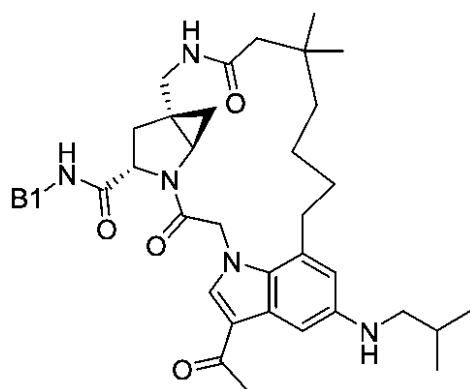
10

【化1026】



20

【化1027】

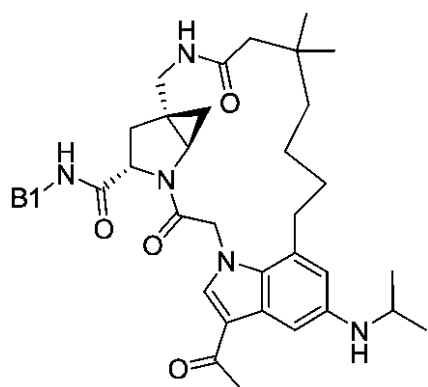


30

40

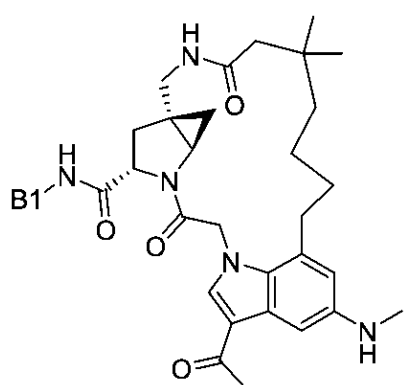
50

【化 1 0 2 8】



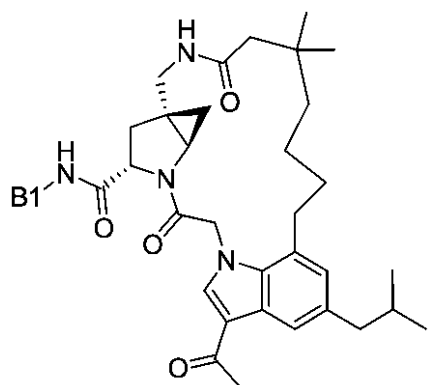
10

【化 1 0 2 9】



20

【化 1 0 3 0】



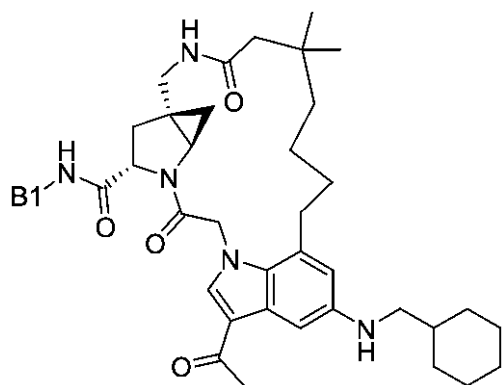
30

、及び

40

50

【化 1 0 3 1】

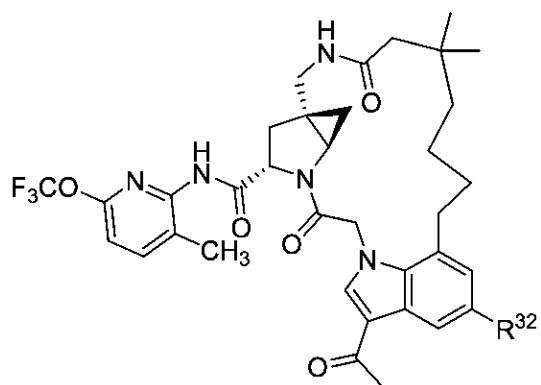


10

【 0 2 0 9】

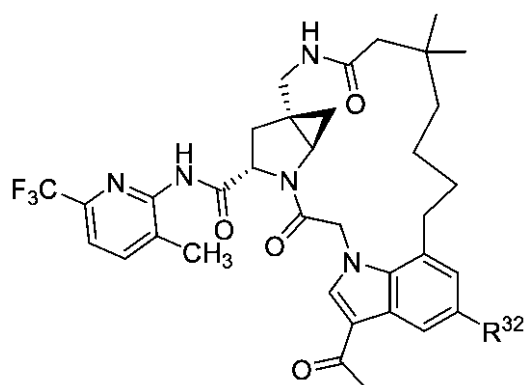
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 0 3 2】



20

【化 1 0 3 3】

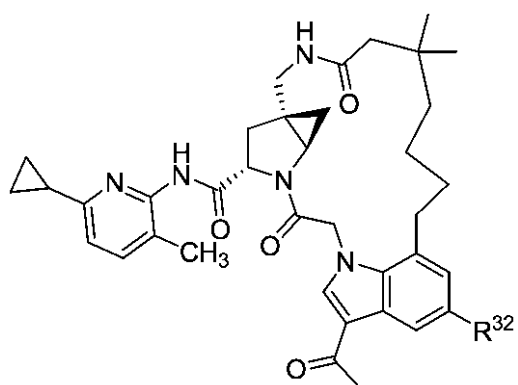


30

40

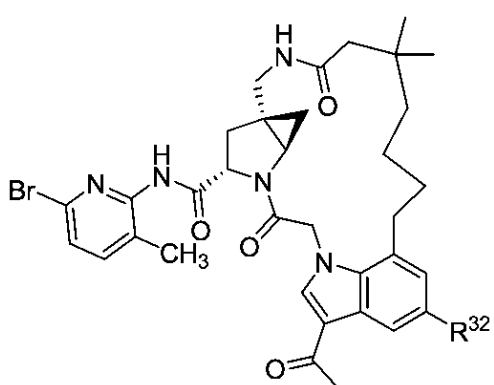
50

【化 1 0 3 4】



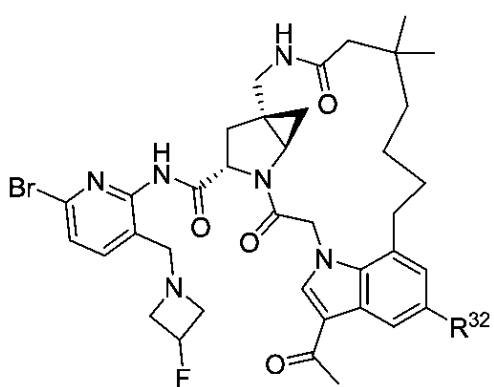
10

【化 1 0 3 5】



20

【化 1 0 3 6】

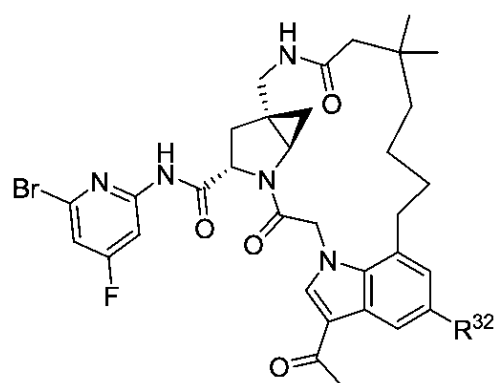


30

40

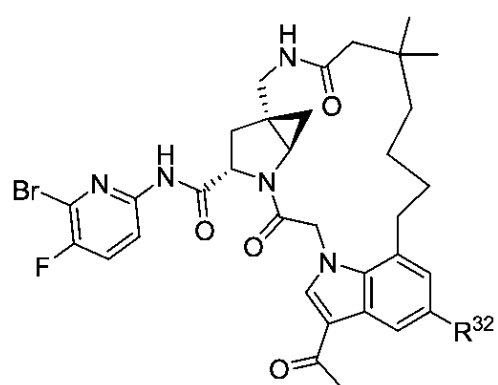
50

【化 1 0 3 7】



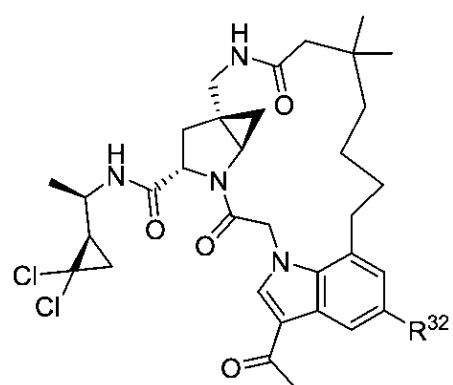
10

【化 1 0 3 8】



20

【化 1 0 3 9】



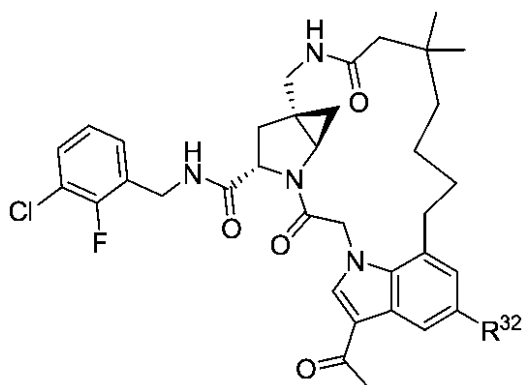
30

、及び

40

50

【化 1 0 4 0】

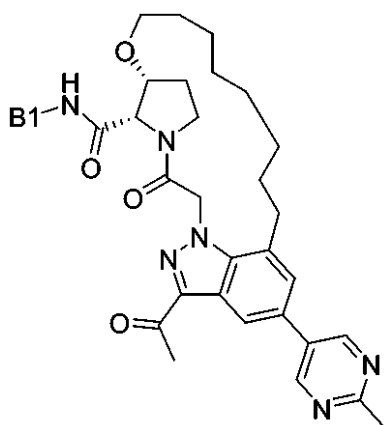


10

【 0 2 1 0】

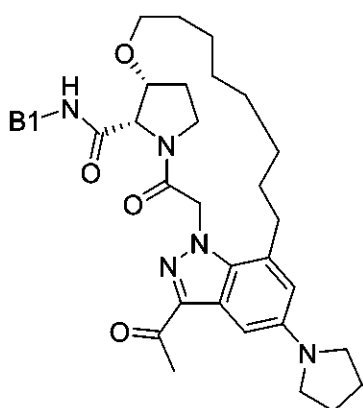
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 0 4 1】



20

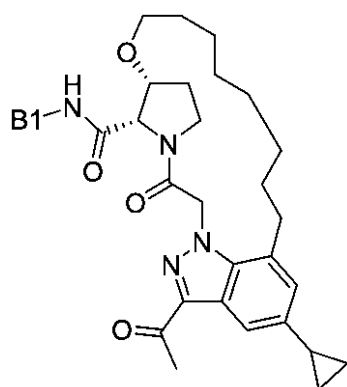
【化 1 0 4 2】



40

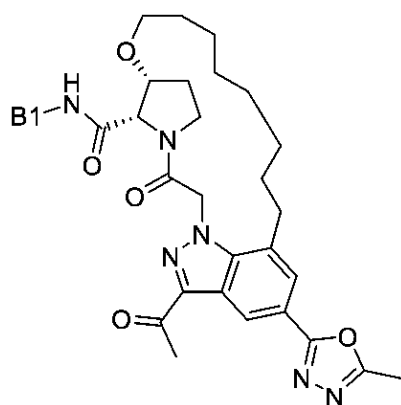
50

【化 1 0 4 3】



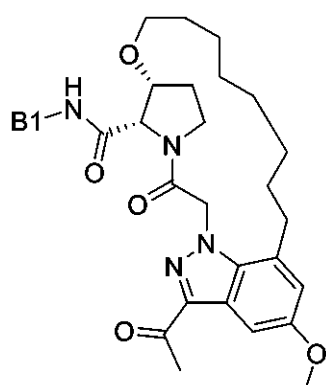
10

【化 1 0 4 4】



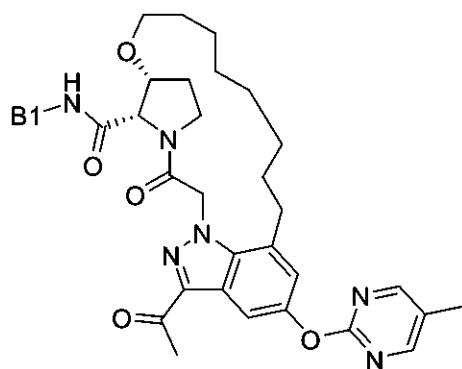
20

【化 1 0 4 5】



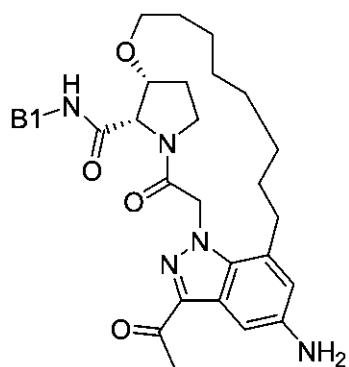
30

【化 1 0 4 6】

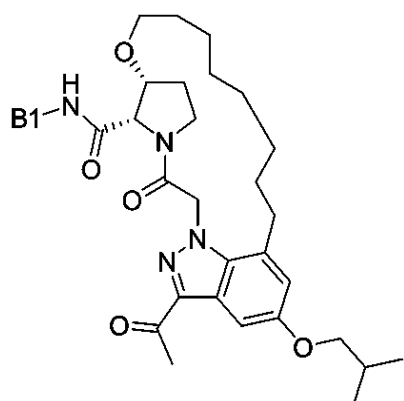


40

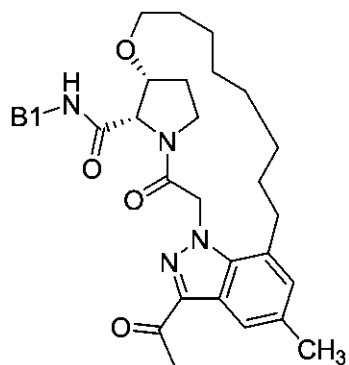
50

、
【化1047】

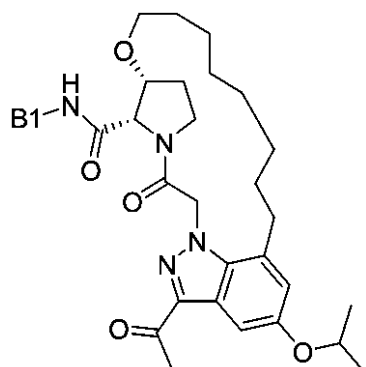
10

、
【化1048】

20

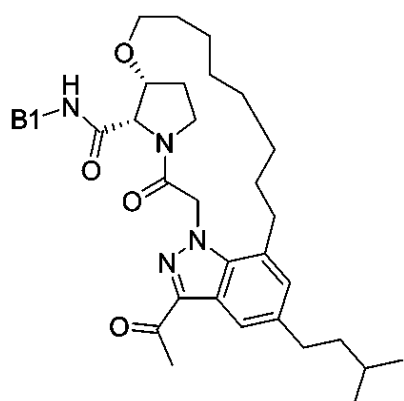
、
【化1049】

30

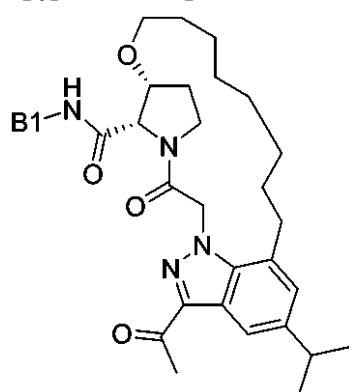
、
【化1050】

40

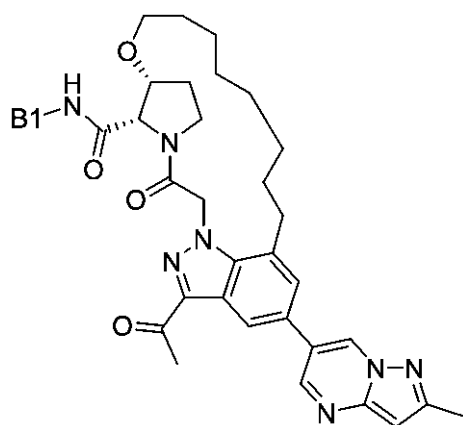
50

、
【化1051】

10

、
【化1052】

20

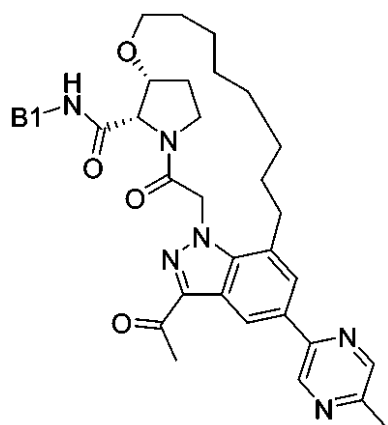
、
【化1053】

30

40

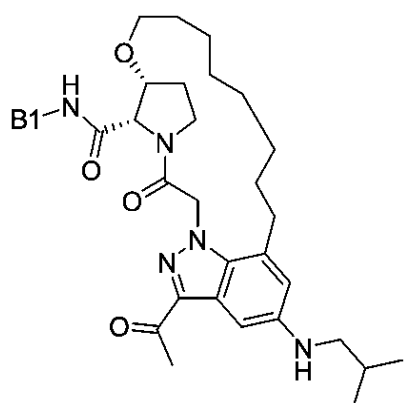
50

【化 1 0 5 4】



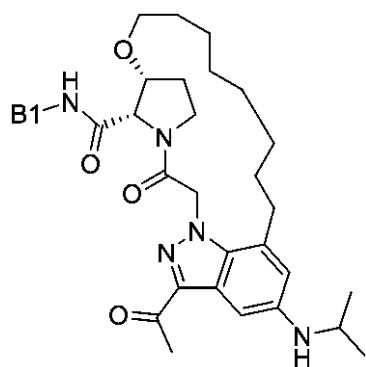
10

【化 1 0 5 5】



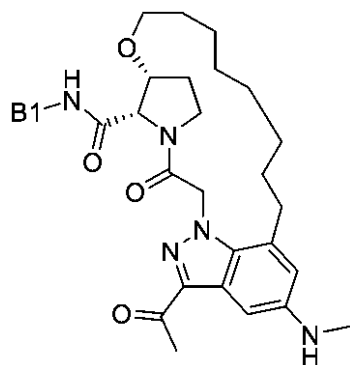
20

【化 1 0 5 6】



30

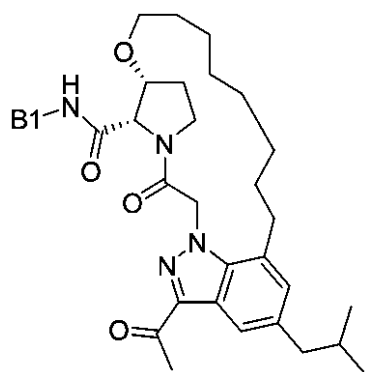
【化 1 0 5 7】



40

50

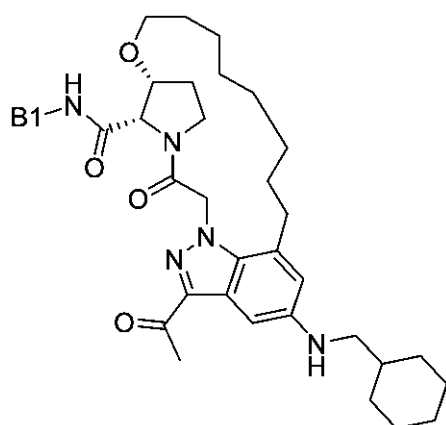
、
【化 1 0 5 8】



10

、及び

【化 1 0 5 9】



20

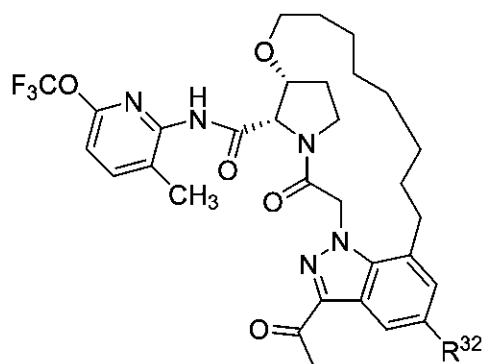
。

【 0 2 1 1】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

30

【化 1 0 6 0】

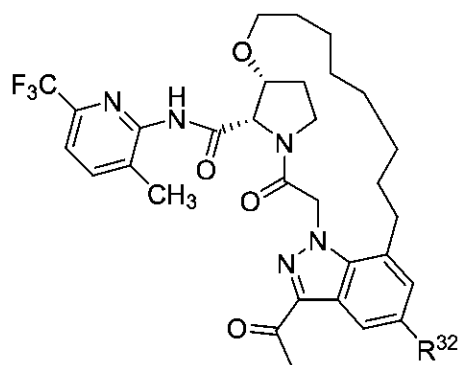


40

、

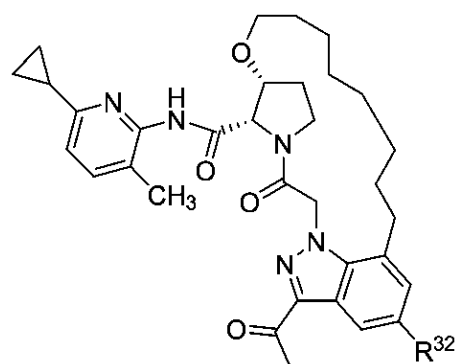
50

【化1061】



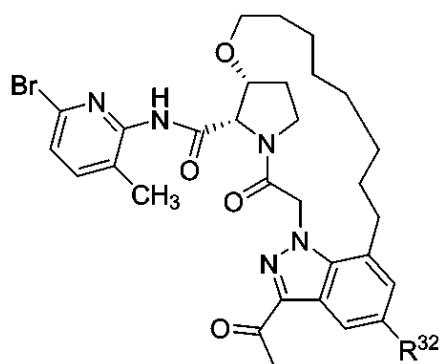
10

【化1062】



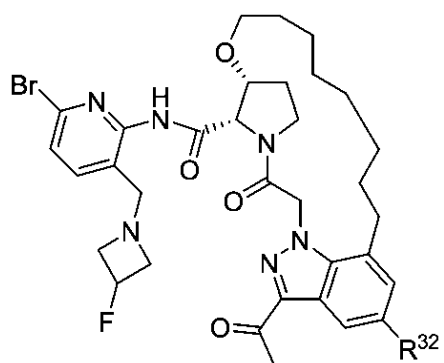
20

【化1063】



30

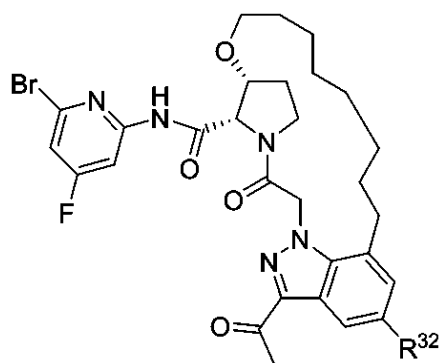
【化1064】



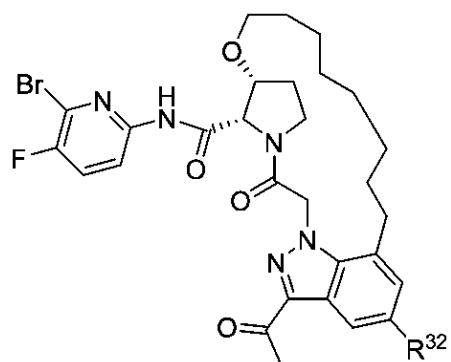
40

50

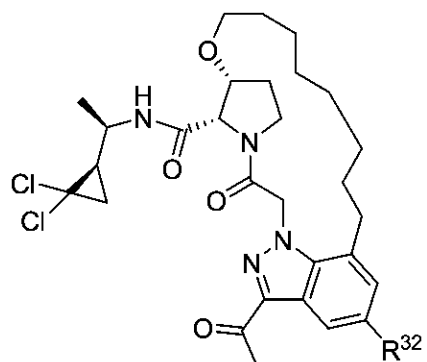
【化 1 0 6 5】



10

、
【化 1 0 6 6】

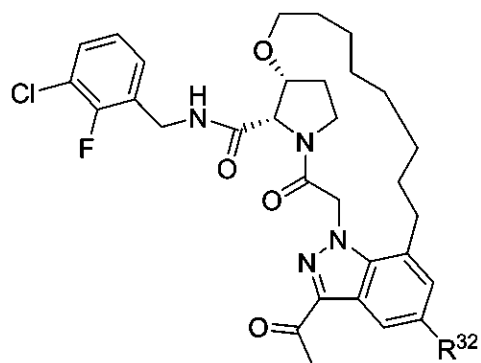
20

、
【化 1 0 6 7】

30

、及び

【化 1 0 6 8】



40

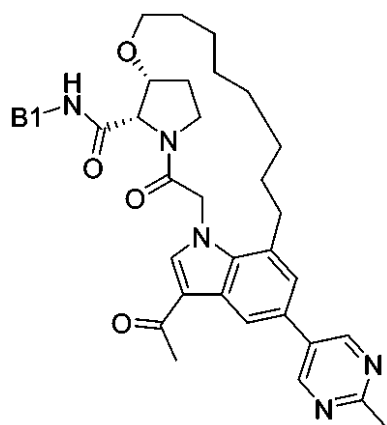
。

【 0 2 1 2】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

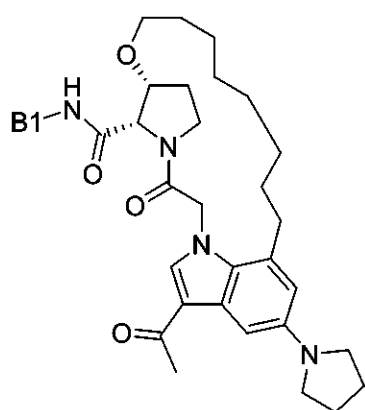
50

【化 1 0 6 9】



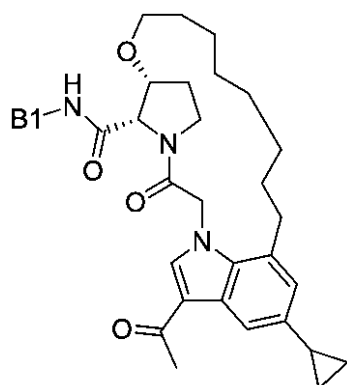
10

【化 1 0 7 0】



20

【化 1 0 7 1】

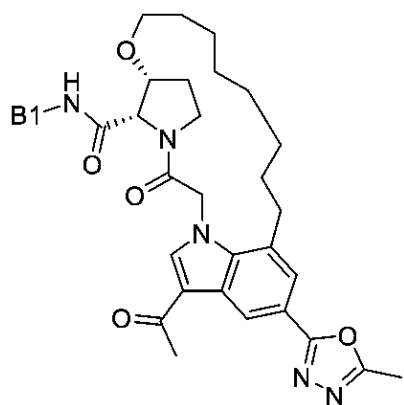


30

40

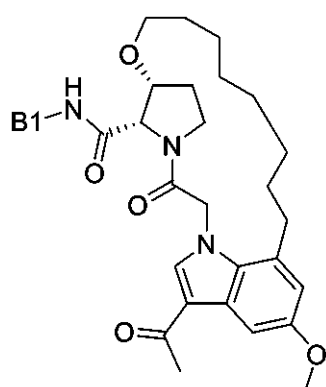
50

【化 1 0 7 2】



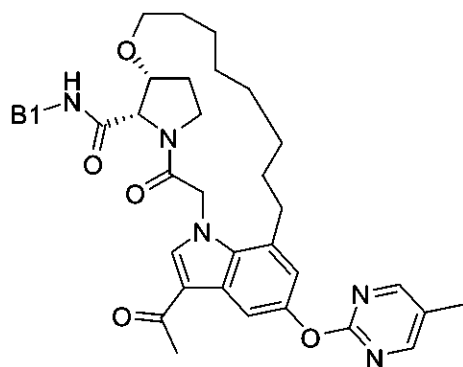
10

【化 1 0 7 3】



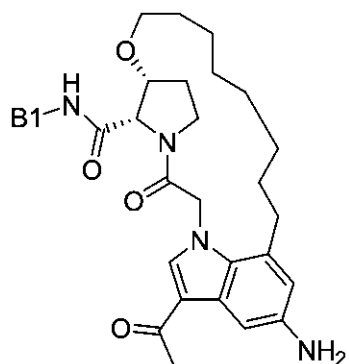
20

【化 1 0 7 4】



30

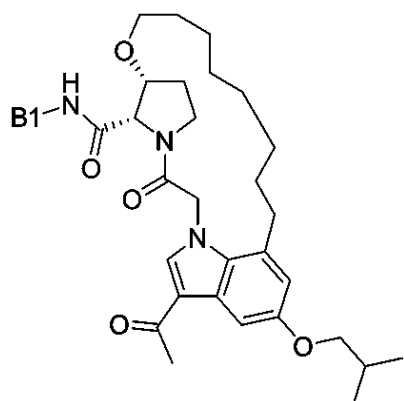
【化 1 0 7 5】



40

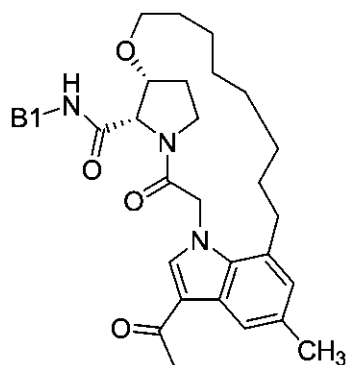
50

【化 1 0 7 6】



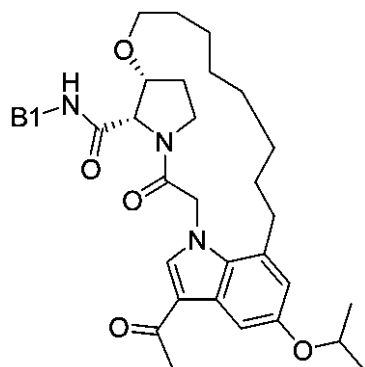
10

【化 1 0 7 7】



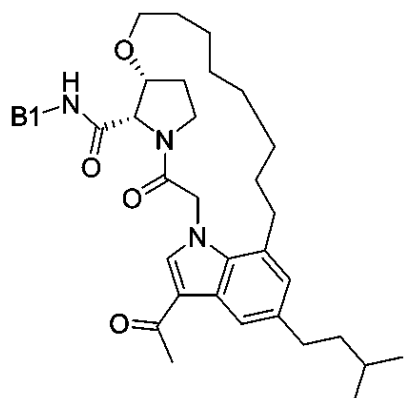
20

【化 1 0 7 8】



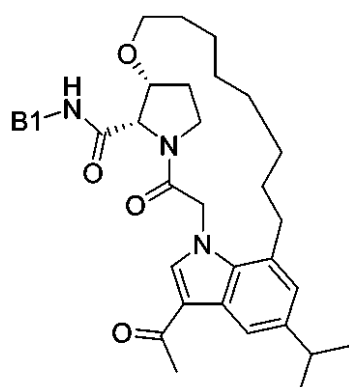
30

【化 1 0 7 9】

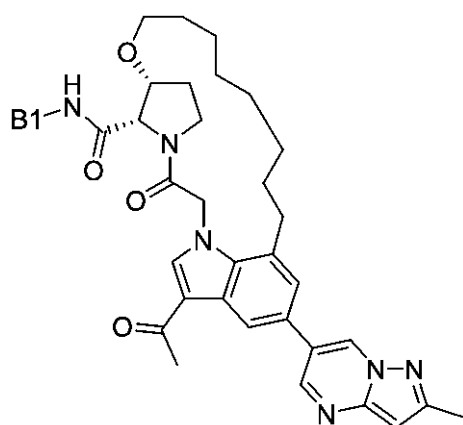


40

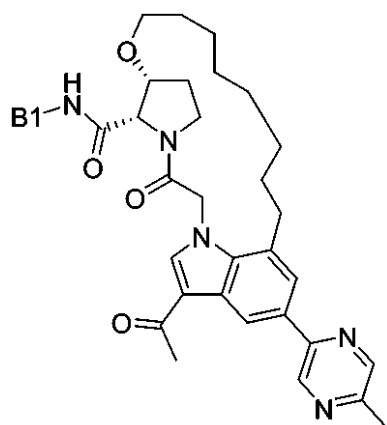
50

、
【化1080】

10

、
【化1081】

20

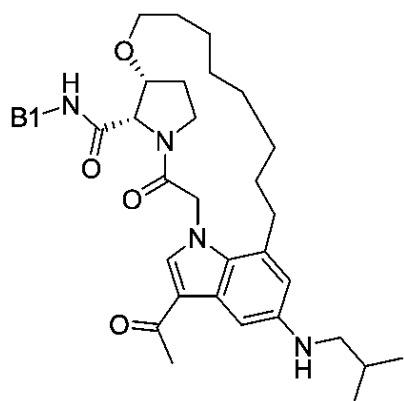
、
【化1082】

30

40

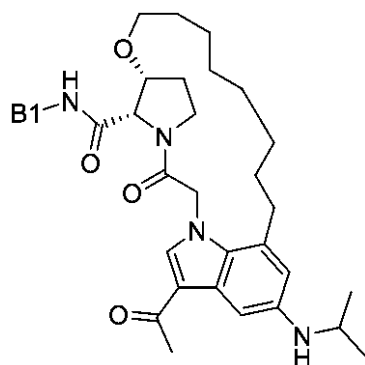
50

【化1083】



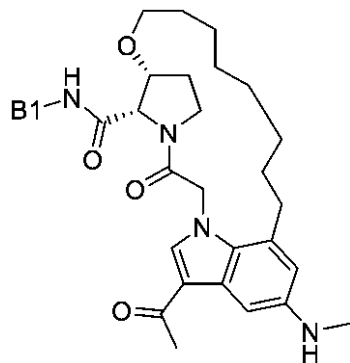
10

【化1084】



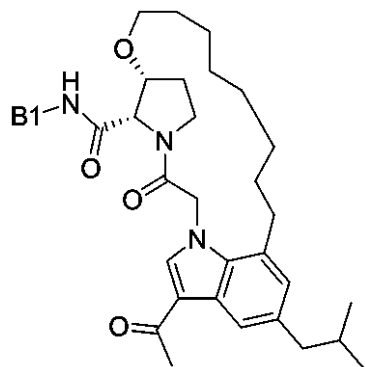
20

【化1085】



30

【化1086】

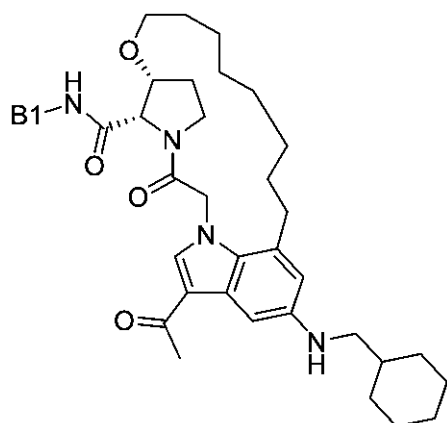


40

、及び

50

【化 1 0 8 7】



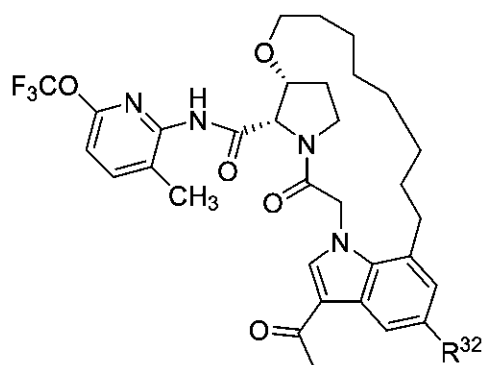
10

。

【 0 2 1 3】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

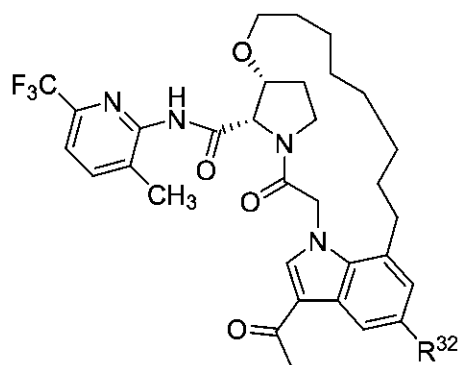
【化 1 0 8 8】



20

、

【化 1 0 8 9】



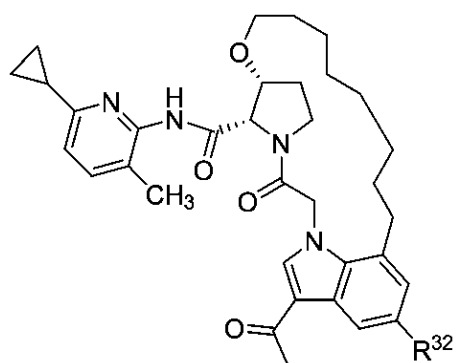
30

、

40

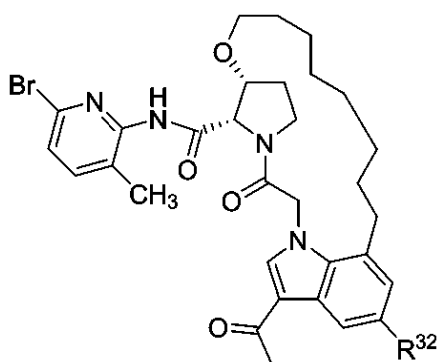
50

【化1090】



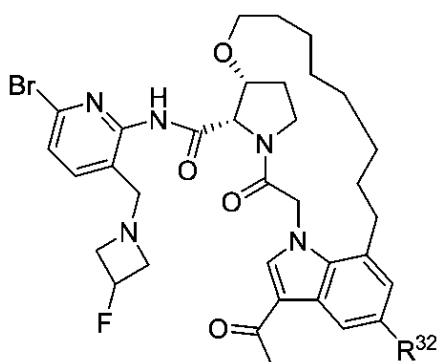
10

【化1091】



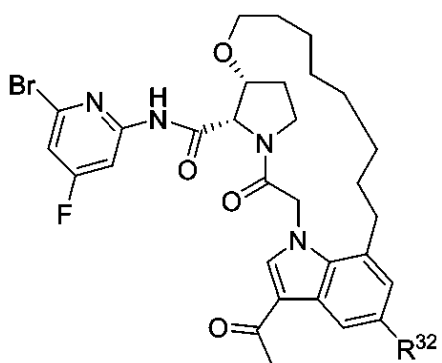
20

【化1092】



30

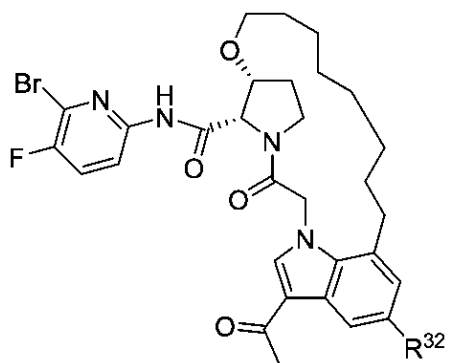
【化1093】



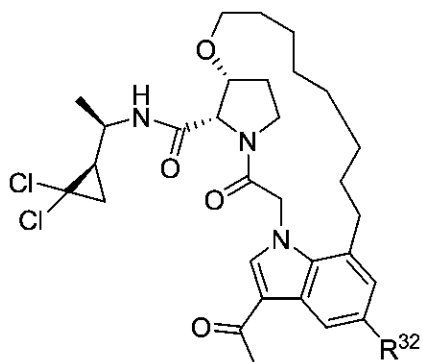
40

50

【化 1 0 9 4】



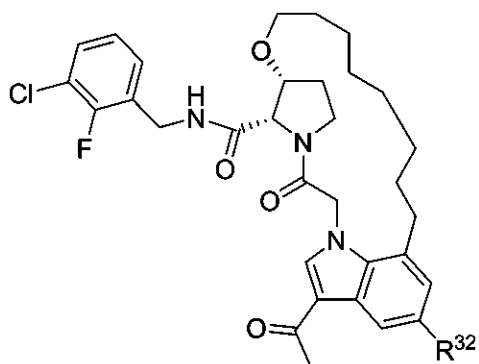
10

、
【化 1 0 9 5】

20

、及び

【化 1 0 9 6】



30

。

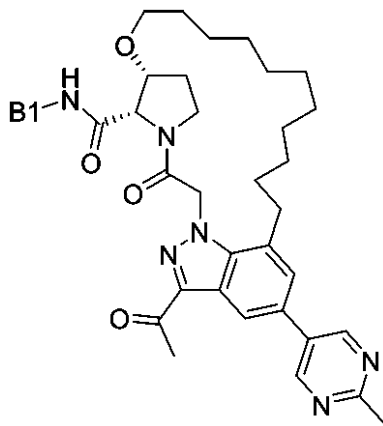
【 0 2 1 4】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

40

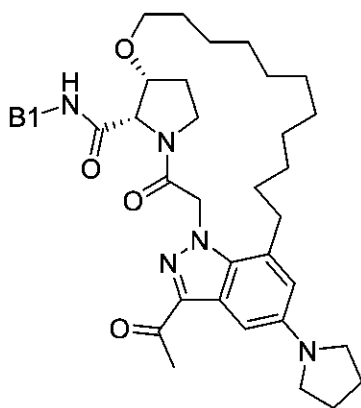
50

【化 1 0 9 7】



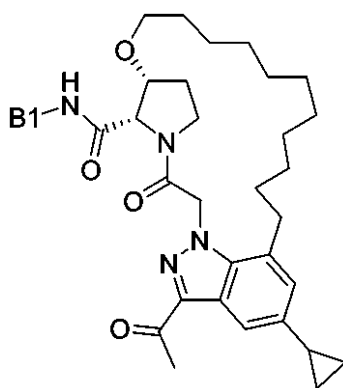
10

【化 1 0 9 8】



20

【化 1 0 9 9】

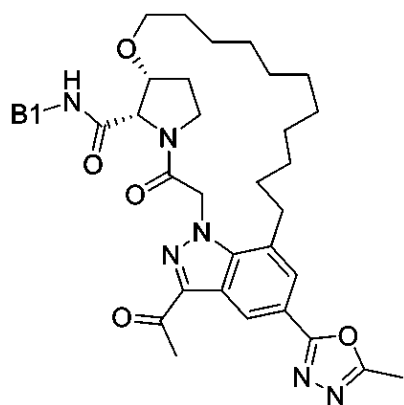


30

40

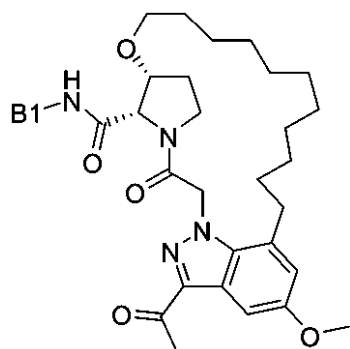
50

【化 1 1 0 0】



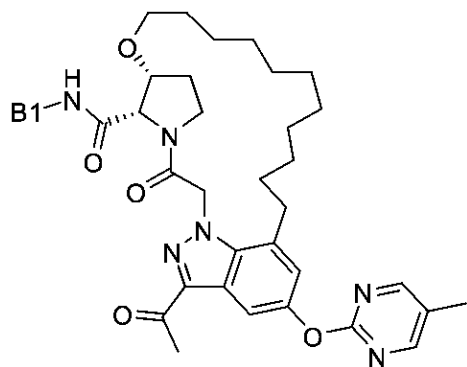
10

【化 1 1 0 1】



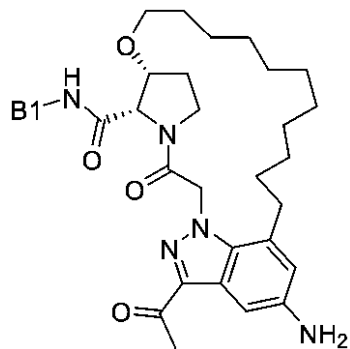
20

【化 1 1 0 2】



30

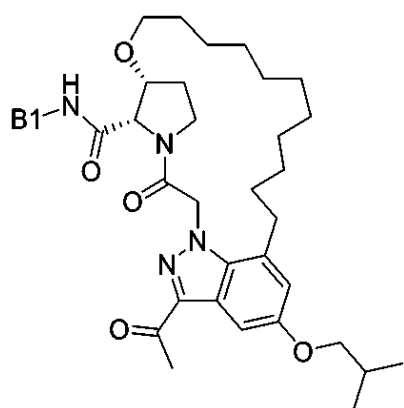
【化 1 1 0 3】



40

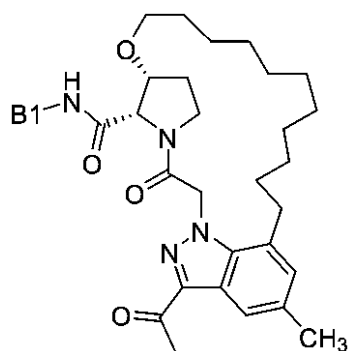
50

【化 1 1 0 4】



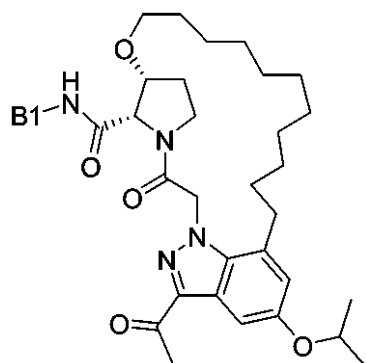
10

【化 1 1 0 5】



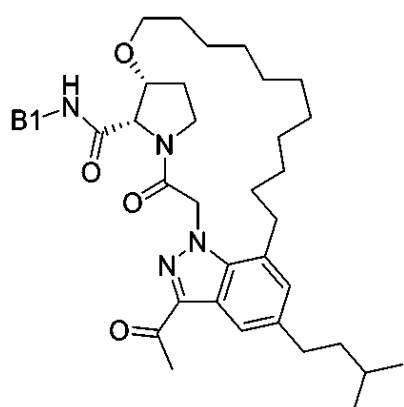
20

【化 1 1 0 6】



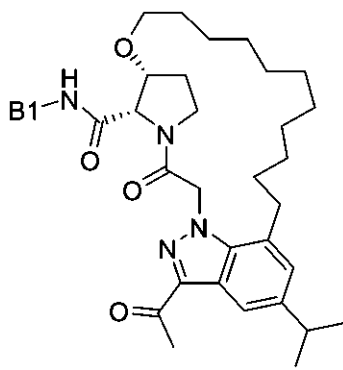
30

【化 1 1 0 7】

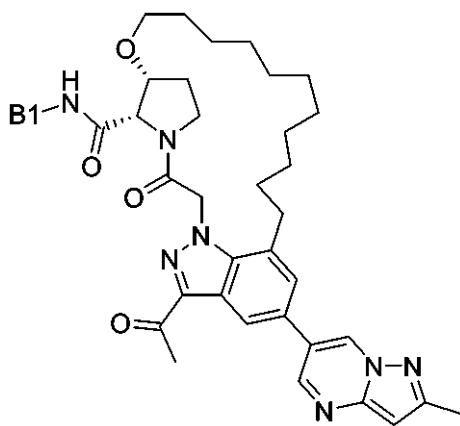


40

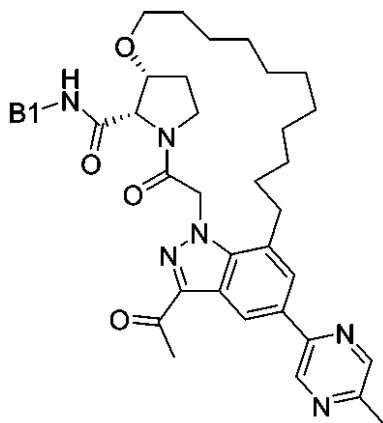
50

、
【化1108】

10

、
【化1109】

20

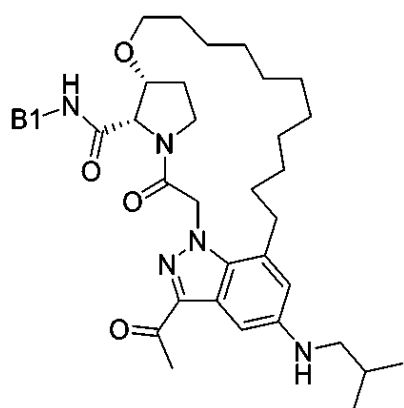
、
【化1110】

30

40

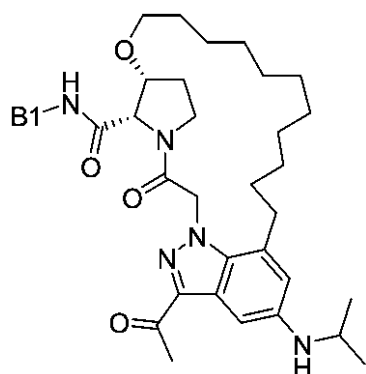
50

【化 1 1 1 1】



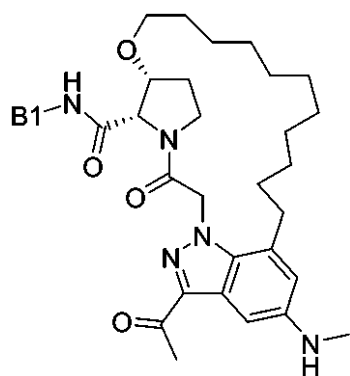
10

【化 1 1 1 2】



20

【化 1 1 1 3】

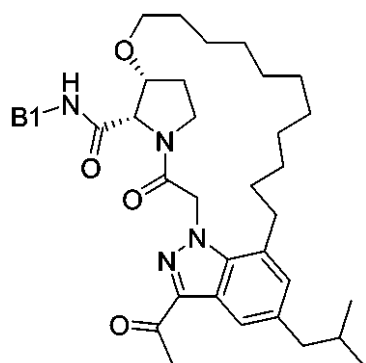


30

40

50

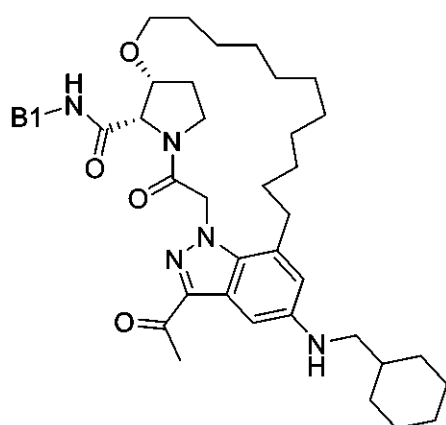
【化 1 1 1 4】



10

、及び

【化 1 1 1 5】



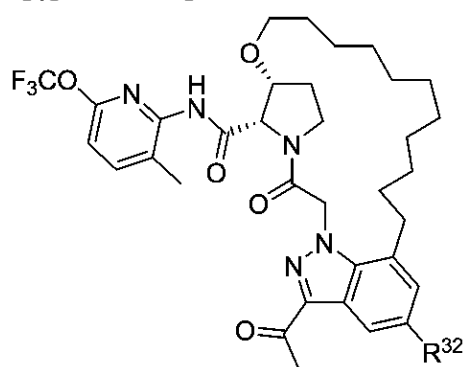
20

○

【 0 2 1 5 】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

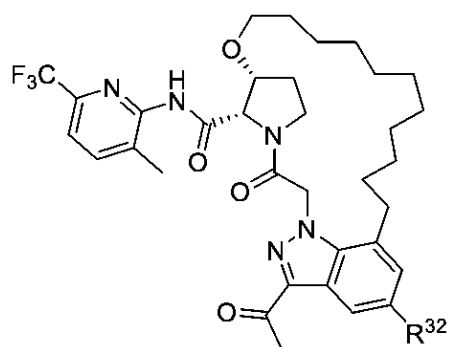
【化 1 1 1 6】



30

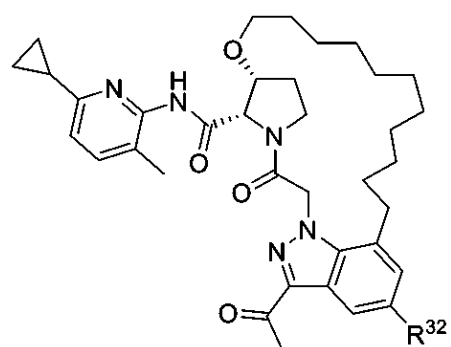
40

【化 1 1 1 7】



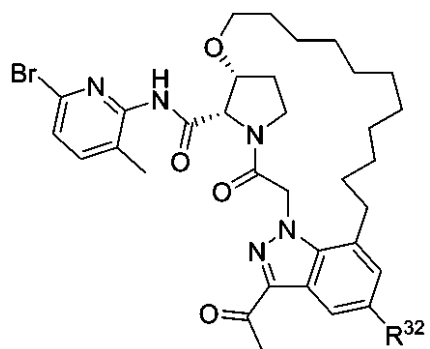
10

【化 1 1 1 8】



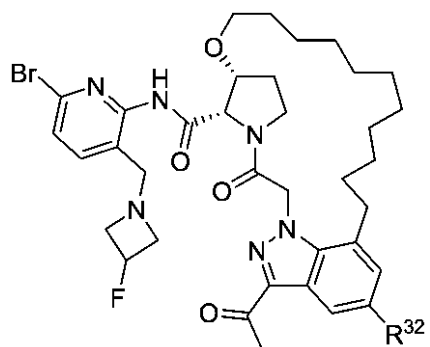
20

【化 1 1 1 9】



30

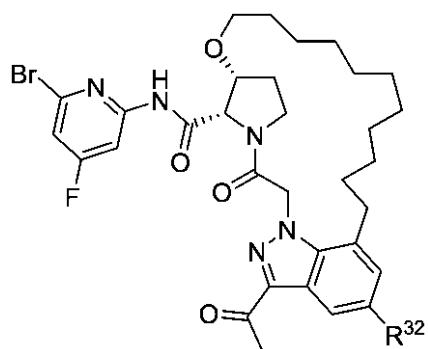
【化 1 1 2 0】



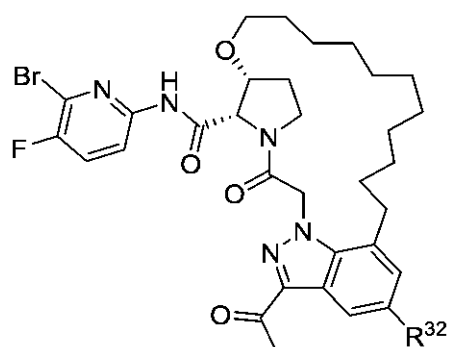
40

50

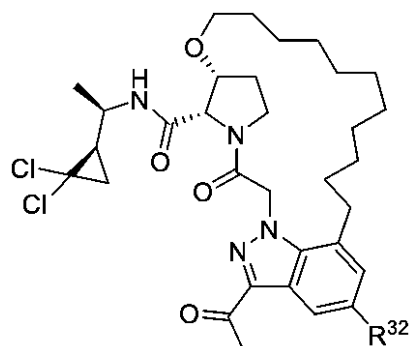
【化 1 1 2 1】



10

、
【化 1 1 2 2】

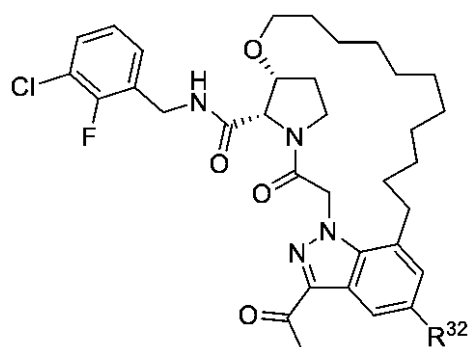
20

、
【化 1 1 2 3】

30

、及び

【化 1 1 2 4】



40

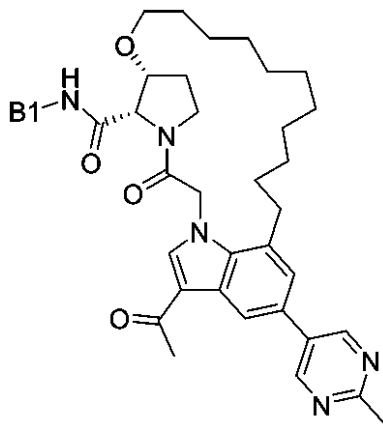
。

【 0 2 1 6】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

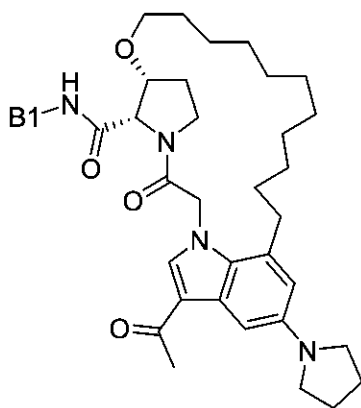
50

【化 1 1 2 5】



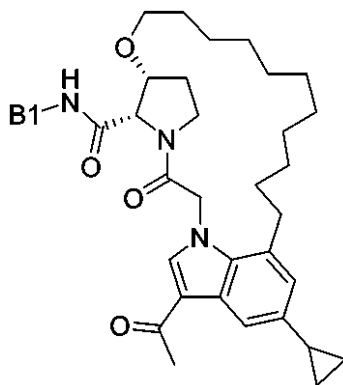
10

【化 1 1 2 6】



20

【化 1 1 2 7】

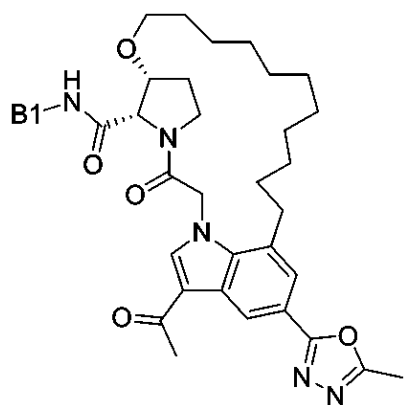


30

40

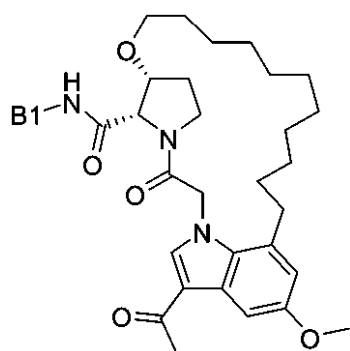
50

【化 1 1 2 8】



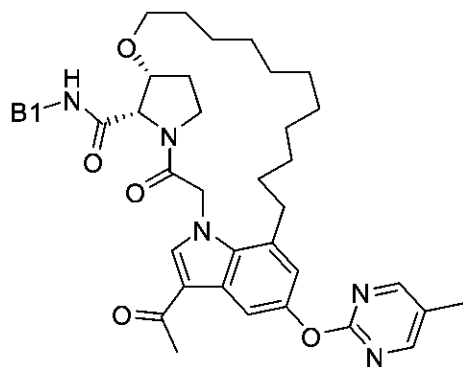
10

【化 1 1 2 9】



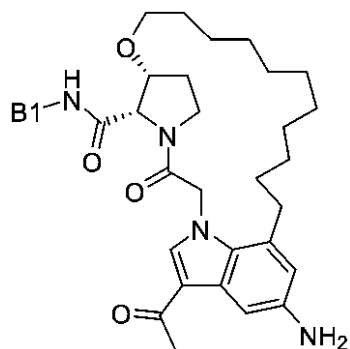
20

【化 1 1 3 0】



30

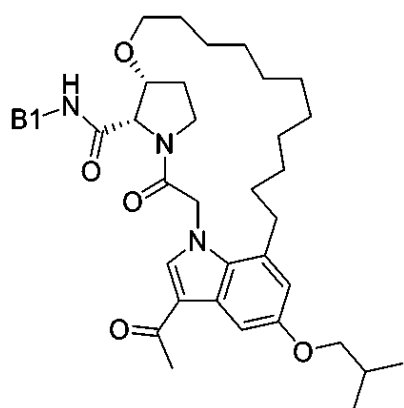
【化 1 1 3 1】



40

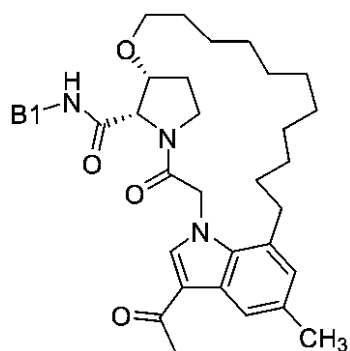
50

【化 1 1 3 2】



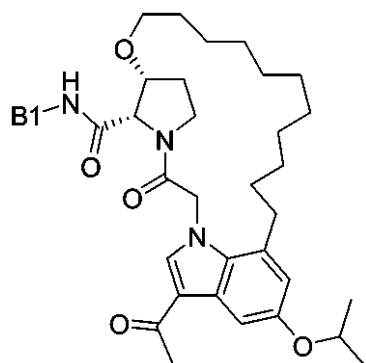
10

【化 1 1 3 3】



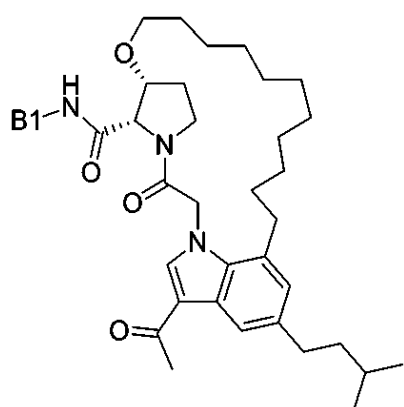
20

【化 1 1 3 4】



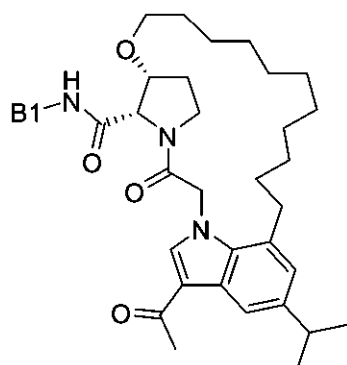
30

【化 1 1 3 5】

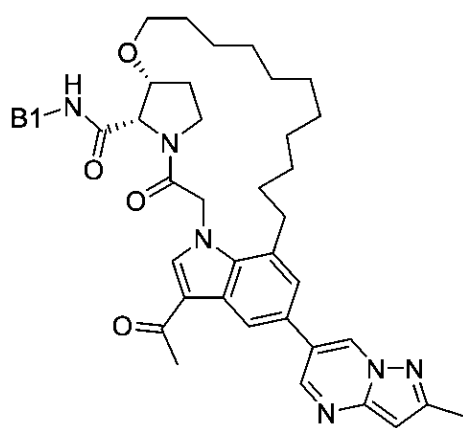


40

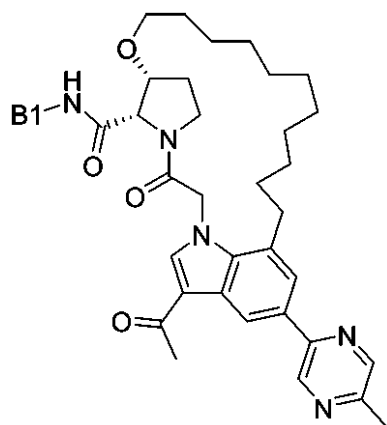
50

、
【化 1 1 3 6】

10

、
【化 1 1 3 7】

20

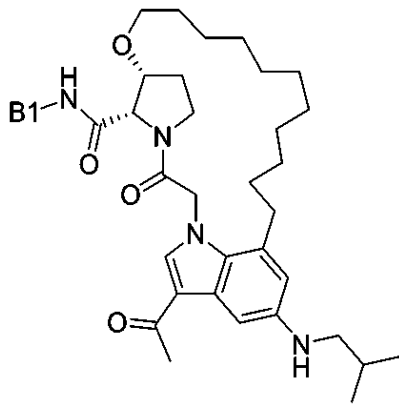
、
【化 1 1 3 8】

30

40

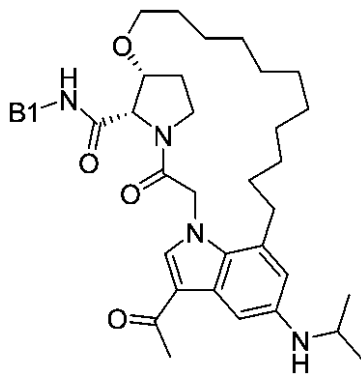
50

【化 1 1 3 9】



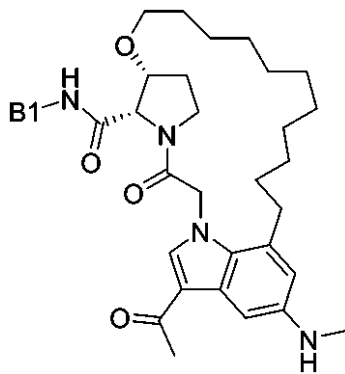
10

【化 1 1 4 0】



20

【化 1 1 4 1】

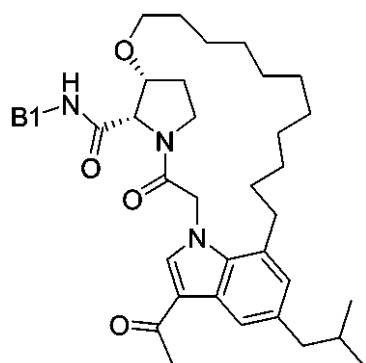


30

40

50

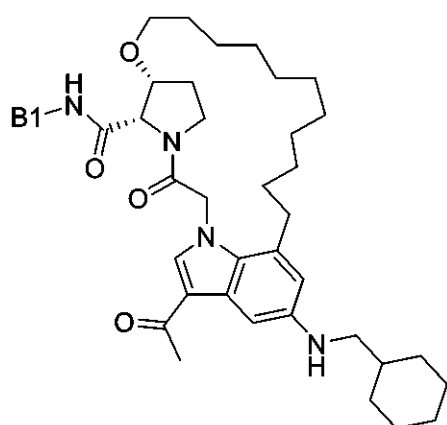
【化 1 1 4 2】



10

、及び

【化 1 1 4 3】



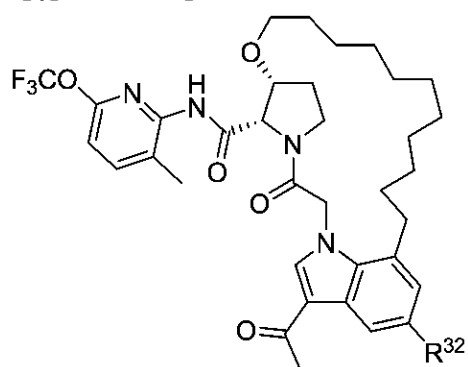
20

。

【 0 2 1 7】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 1 4 4】



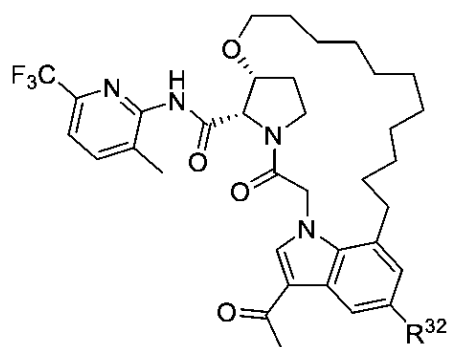
30

、

40

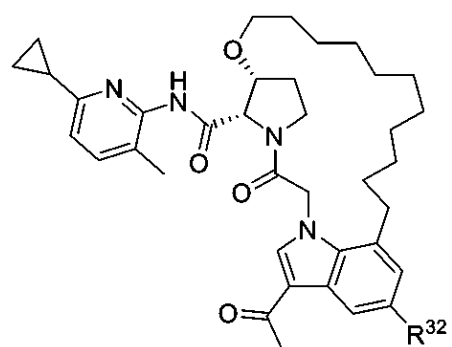
50

【化 1 1 4 5】



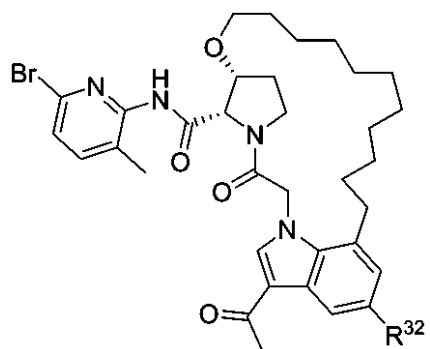
10

【化 1 1 4 6】



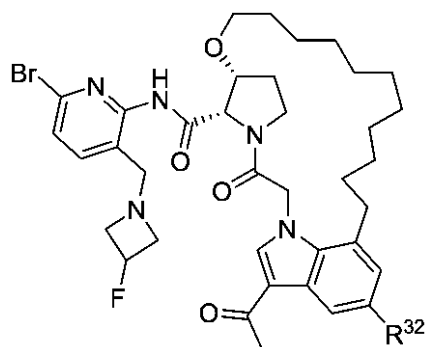
20

【化 1 1 4 7】



30

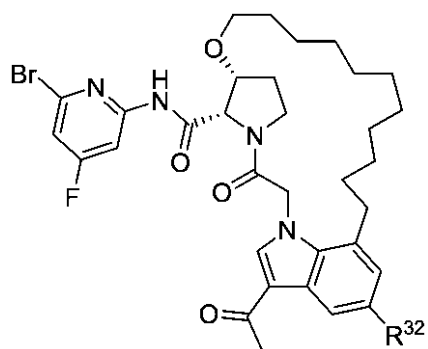
【化 1 1 4 8】



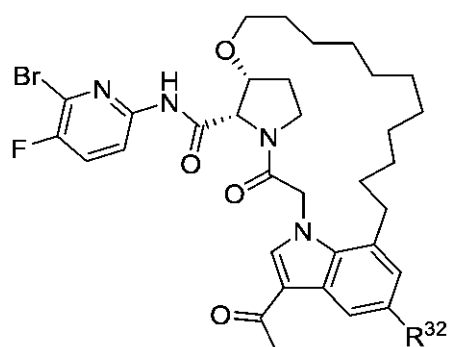
40

50

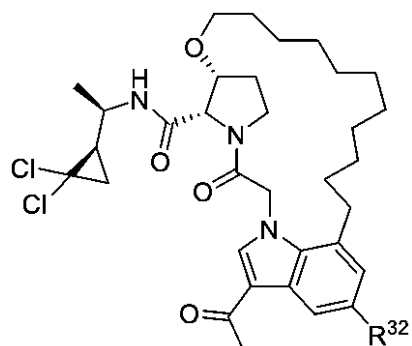
【化 1 1 4 9】



10

、
【化 1 1 5 0】

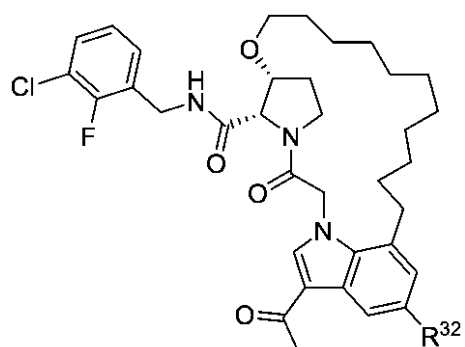
20

、
【化 1 1 5 1】

30

、及び

【化 1 1 5 2】



40

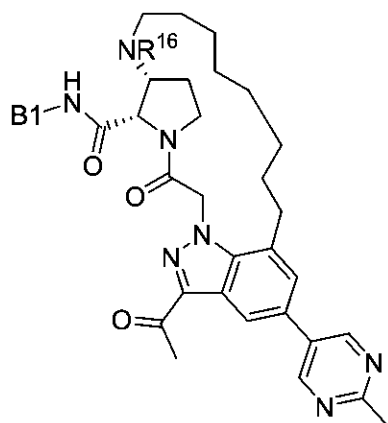
。

【 0 2 1 8】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

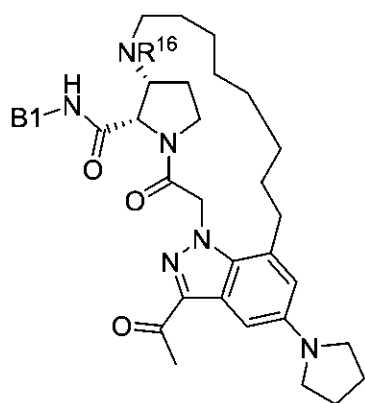
50

【化 1 1 5 3】



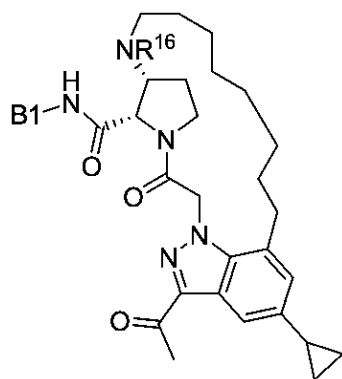
10

【化 1 1 5 4】



20

【化 1 1 5 5】

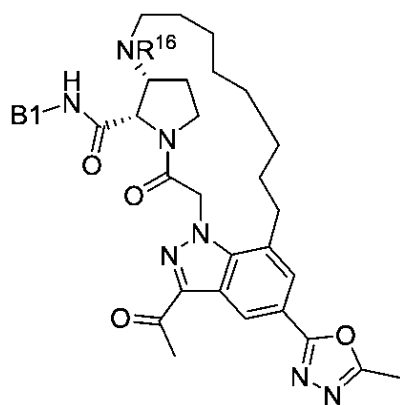


30

40

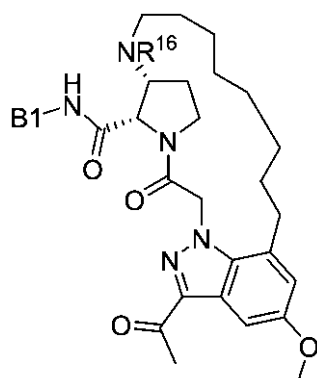
50

【化 1 1 5 6】



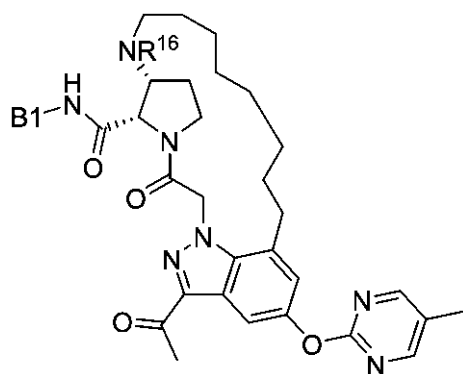
10

【化 1 1 5 7】



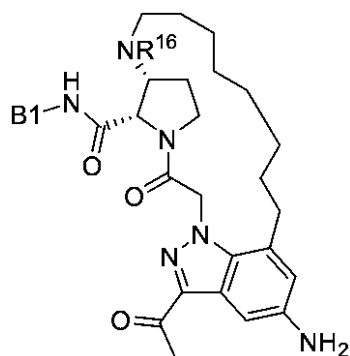
20

【化 1 1 5 8】

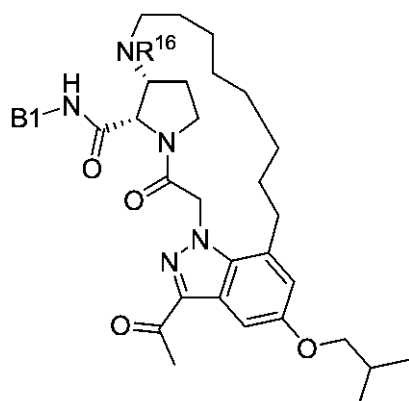


30

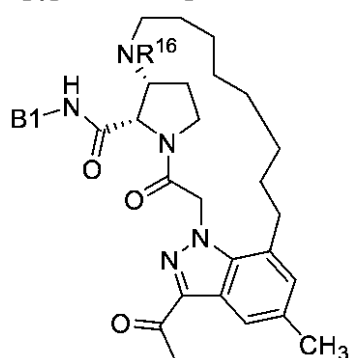
【化 1 1 5 9】



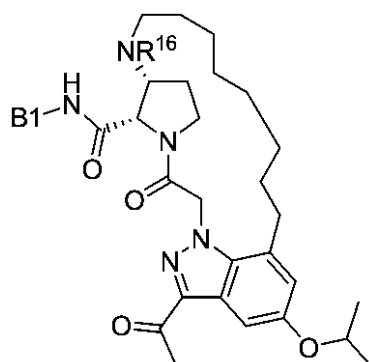
50

、
【化 1 1 6 0】

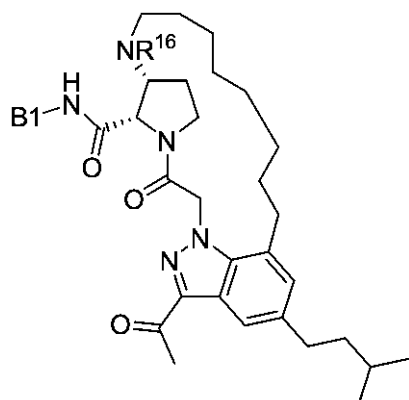
10

、
【化 1 1 6 1】

20

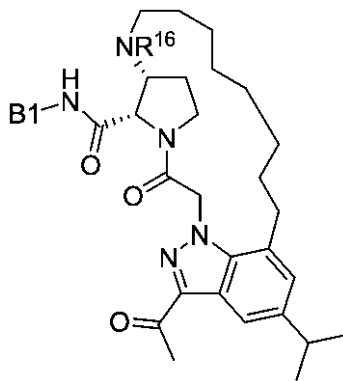
、
【化 1 1 6 2】

30

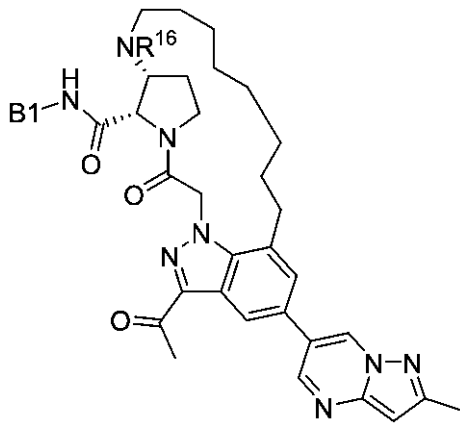
、
【化 1 1 6 3】

40

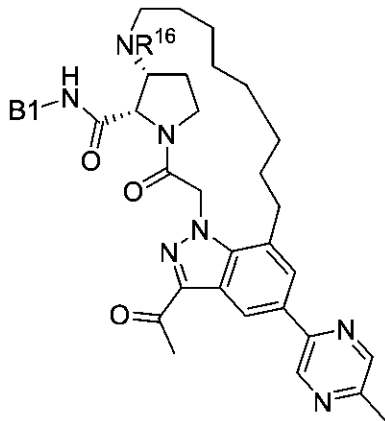
50

、
【化 1 1 6 4】

10

、
【化 1 1 6 5】

20

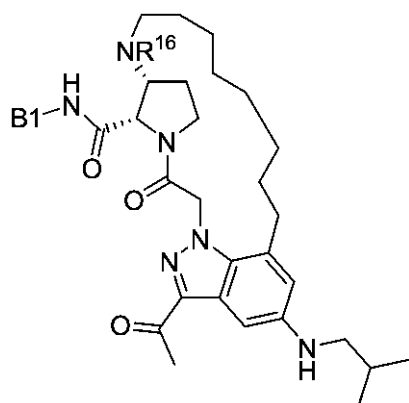
、
【化 1 1 6 6】

30

40

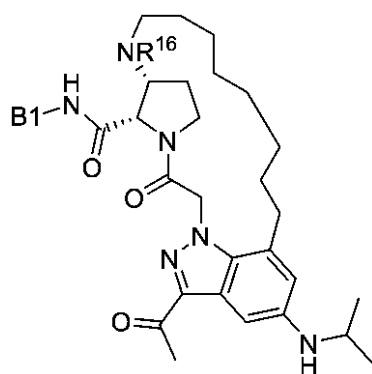
50

【化 1 1 6 7】



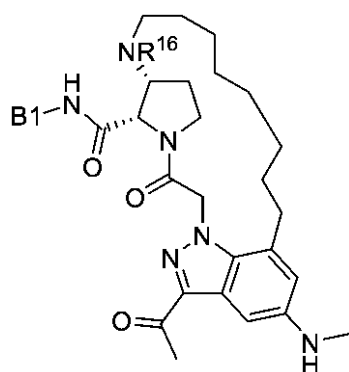
10

【化 1 1 6 8】



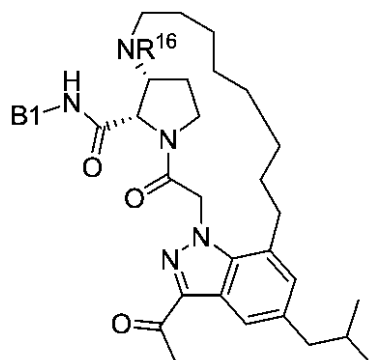
20

【化 1 1 6 9】



30

【化 1 1 7 0】

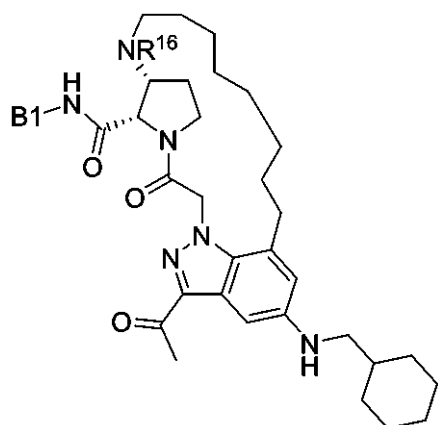


40

50

、及び

【化 1 1 7 1】



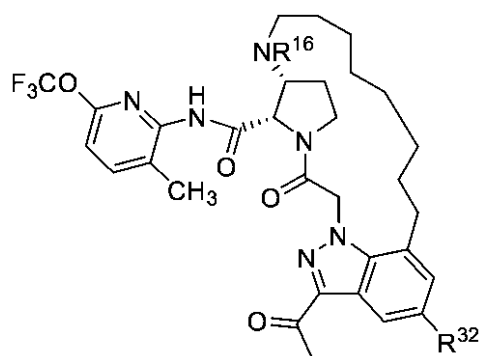
10

。

【 0 2 1 9】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

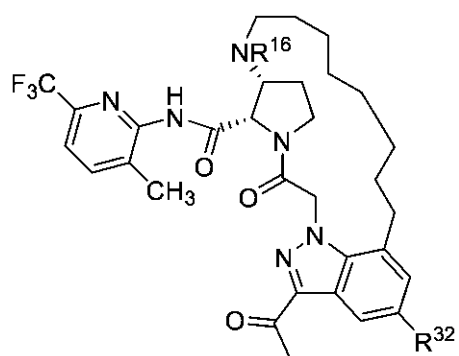
【化 1 1 7 2】



20

、

【化 1 1 7 3】



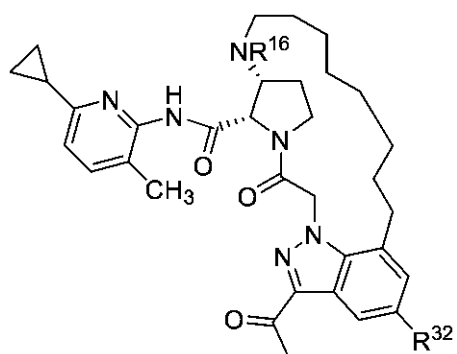
30

40

、

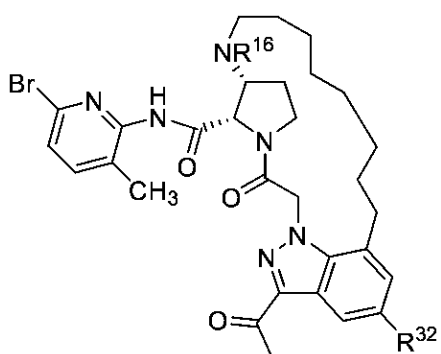
50

【化 1 1 7 4】



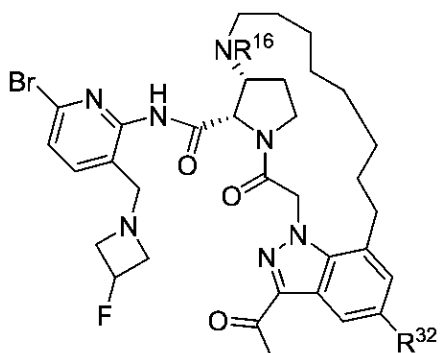
10

【化 1 1 7 5】



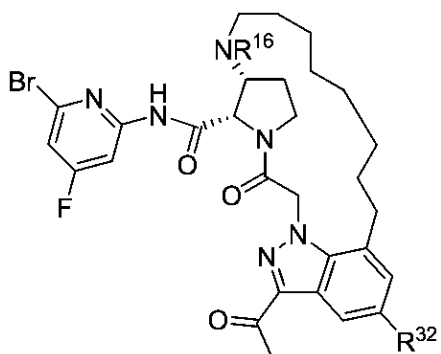
20

【化 1 1 7 6】



30

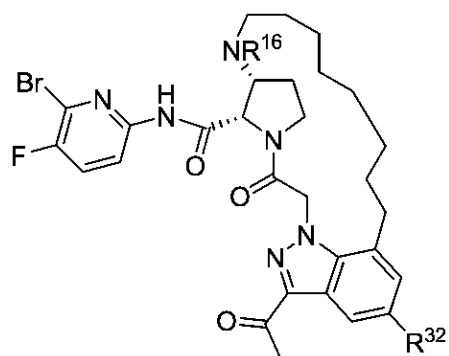
【化 1 1 7 7】



40

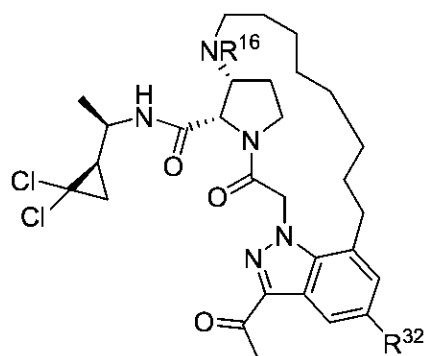
50

【化 1 1 7 8】



10

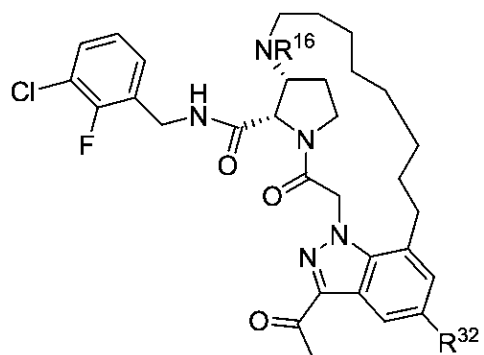
【化 1 1 7 9】



20

及び

【化 1 1 8 0】



30

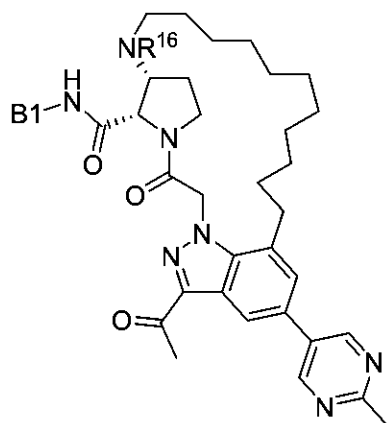
【 0 2 2 0】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

40

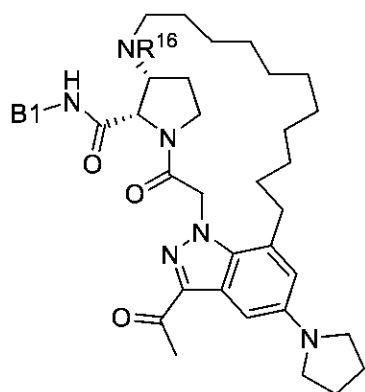
50

【化 1 1 8 1】



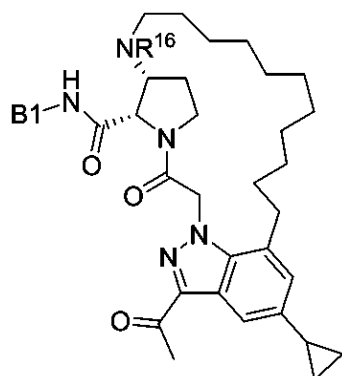
10

【化 1 1 8 2】



20

【化 1 1 8 3】

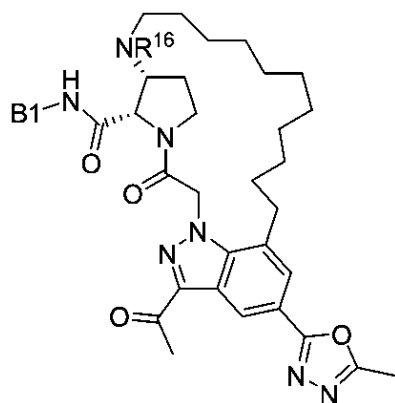


30

40

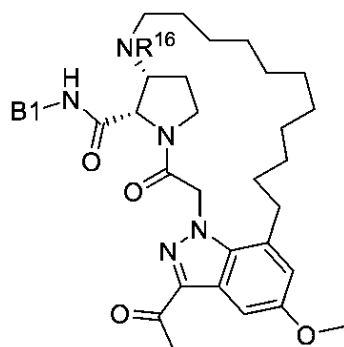
50

【化 1 1 8 4】



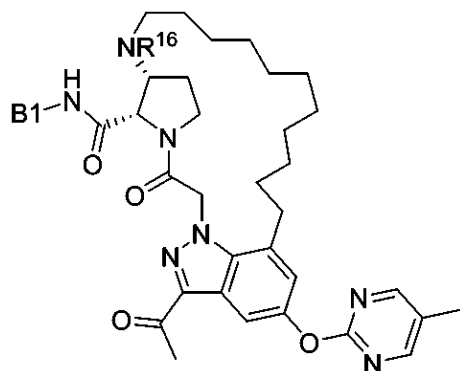
10

【化 1 1 8 5】



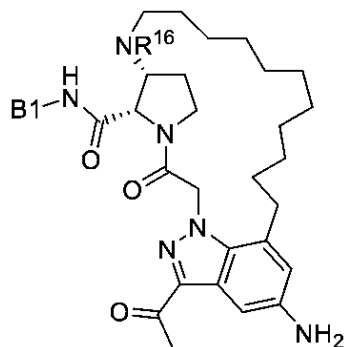
20

【化 1 1 8 6】



30

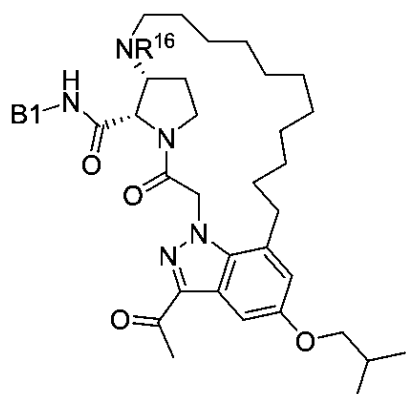
【化 1 1 8 7】



40

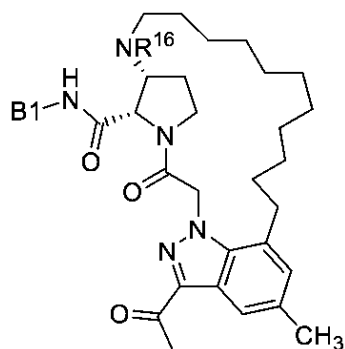
50

【化 1 1 8 8】



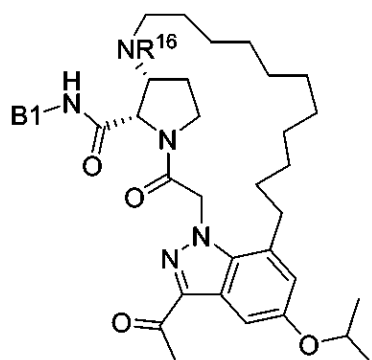
10

【化 1 1 8 9】



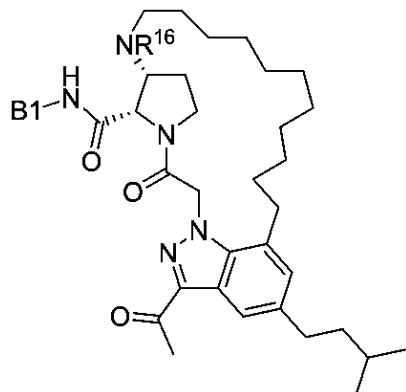
20

【化 1 1 9 0】



30

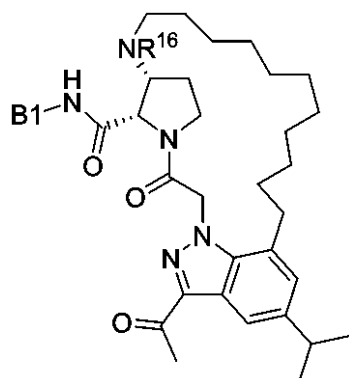
【化 1 1 9 1】



40

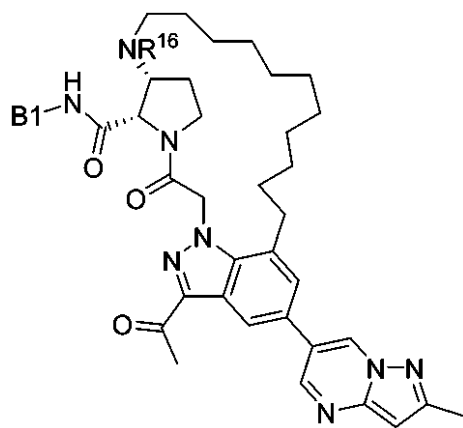
50

【化 1 1 9 2】



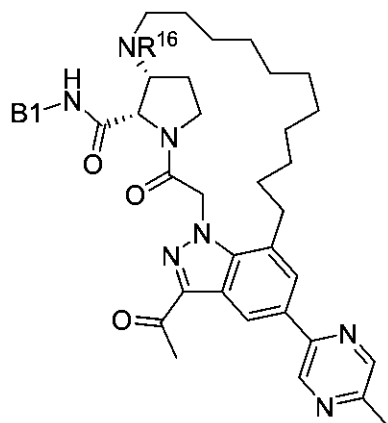
10

【化 1 1 9 3】



20

【化 1 1 9 4】

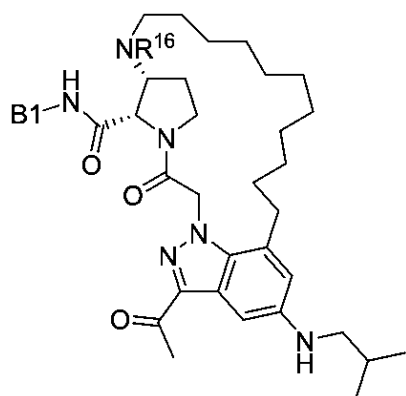


30

40

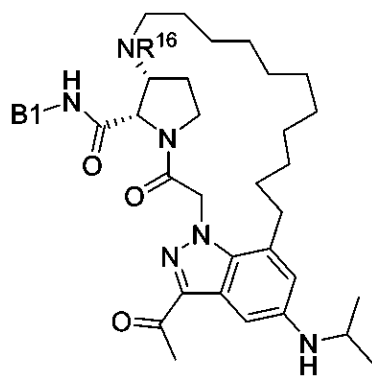
50

【化 1 1 9 5】



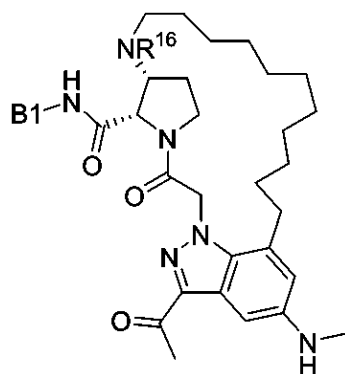
10

【化 1 1 9 6】



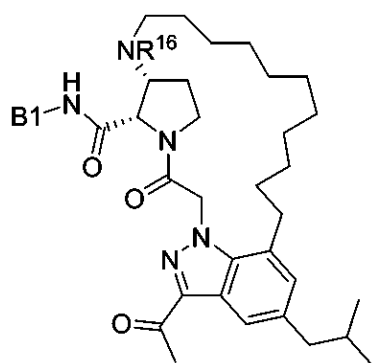
20

【化 1 1 9 7】



30

【化 1 1 9 8】

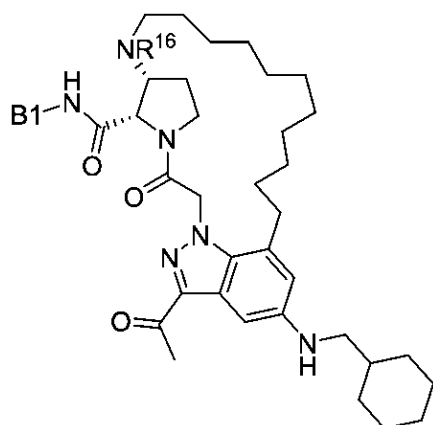


40

50

、及び

【化１１９９】



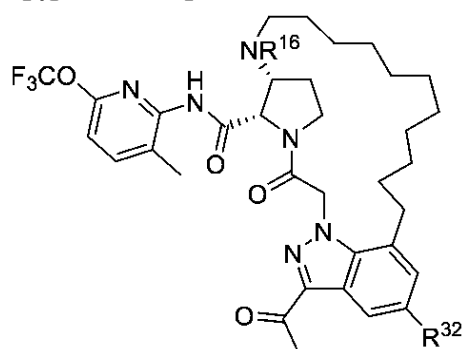
10

。

【０２２１】

一実施形態では、式ⅠⅠの化合物は、以下から選択される：

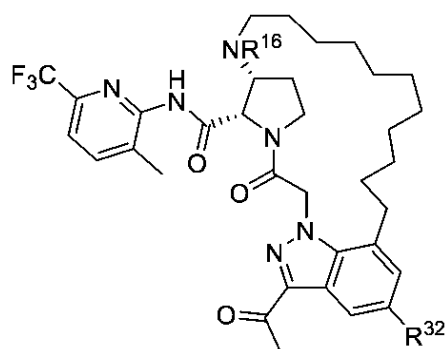
【化１２００】



20

、

【化１２０１】



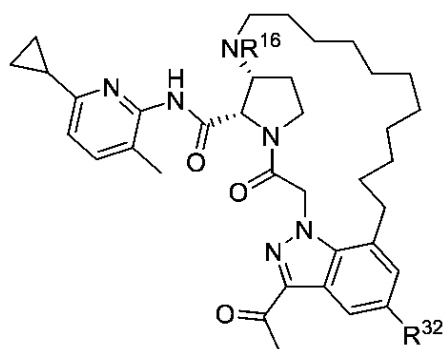
30

、

40

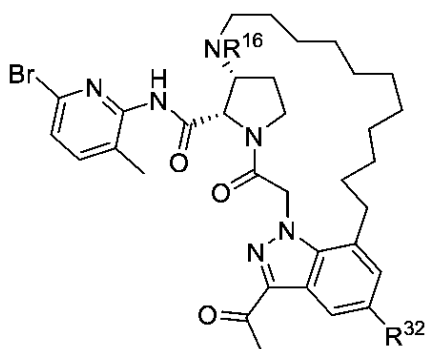
50

【化 1 2 0 2】



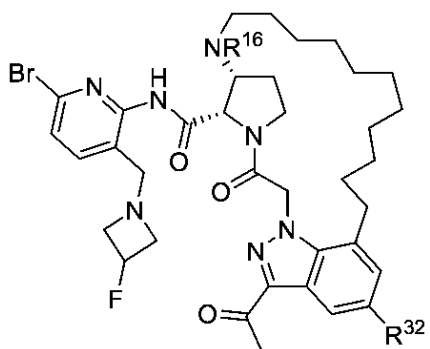
10

【化 1 2 0 3】



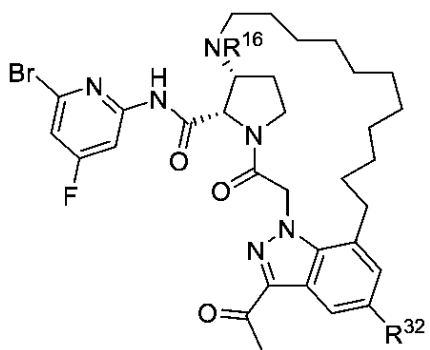
20

【化 1 2 0 4】



30

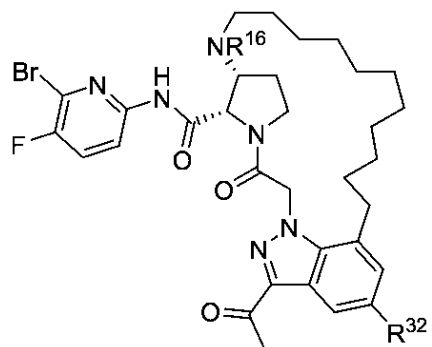
【化 1 2 0 5】



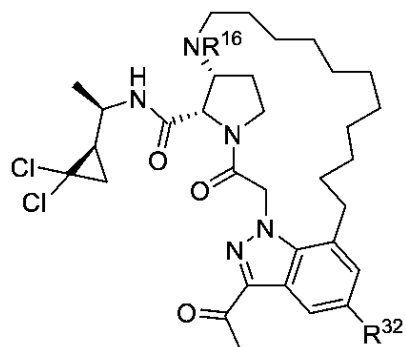
40

50

【化 1 2 0 6】



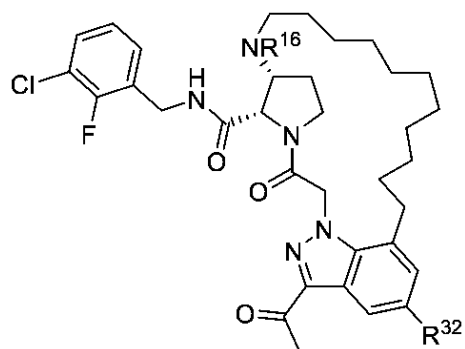
10

、
【化 1 2 0 7】

20

、及び

【化 1 2 0 8】



30

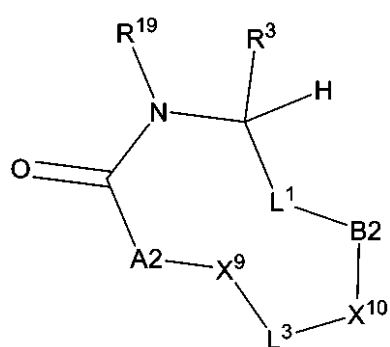
。

【 0 2 2 2】

式 I I I の実施形態

一実施形態では、式 I I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 2 0 9】

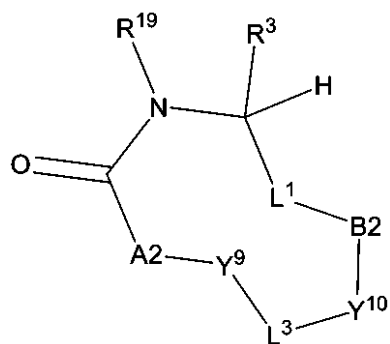


40

50

及び

【化 1 2 1 0】



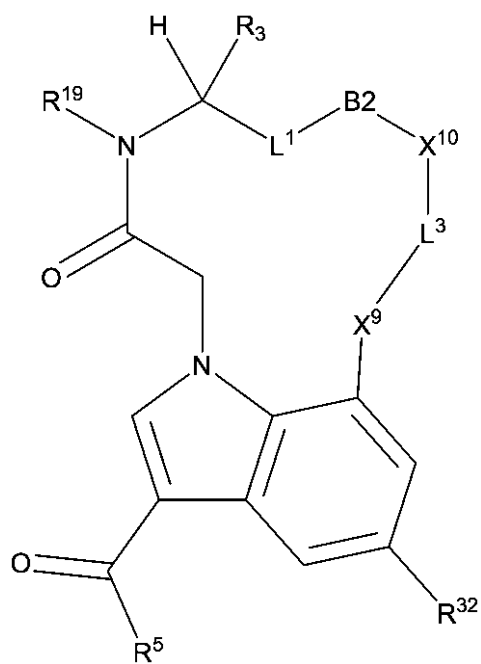
10

。

【 0 2 2 3】

一実施形態では、式 I I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 2 1 1】



20

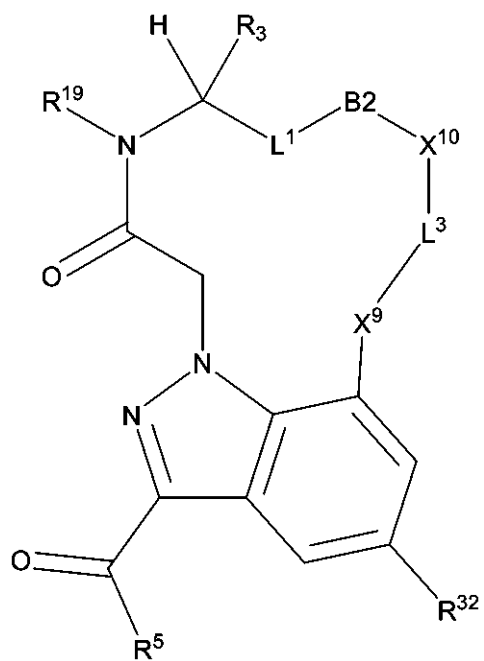
30

及び

40

50

【化 1 2 1 2】



10

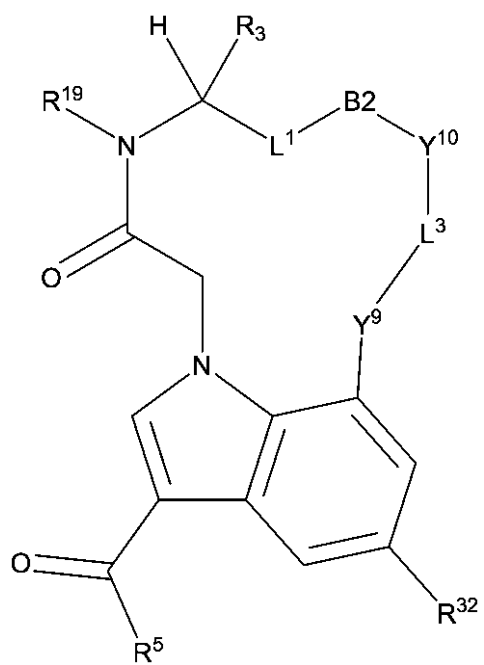
。

20

【 0 2 2 4】

一実施形態では、式 I I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 2 1 3】



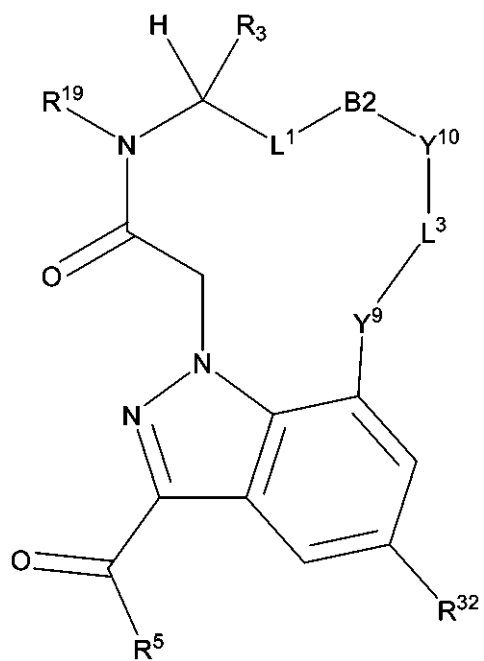
30

40

及び

50

【化 1 2 1 4】



10

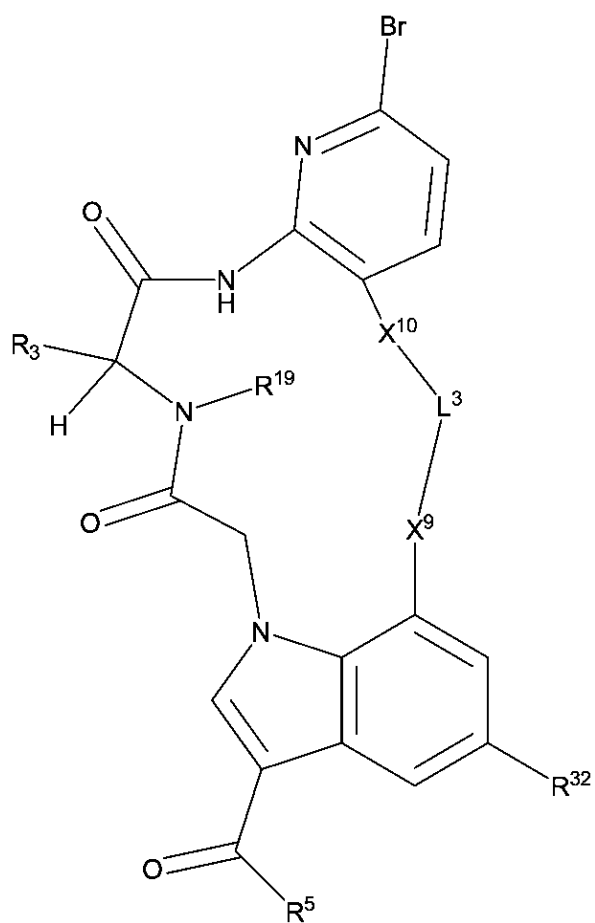
。

20

【 0 2 2 5】

一実施形態では、式 I I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 2 1 5】



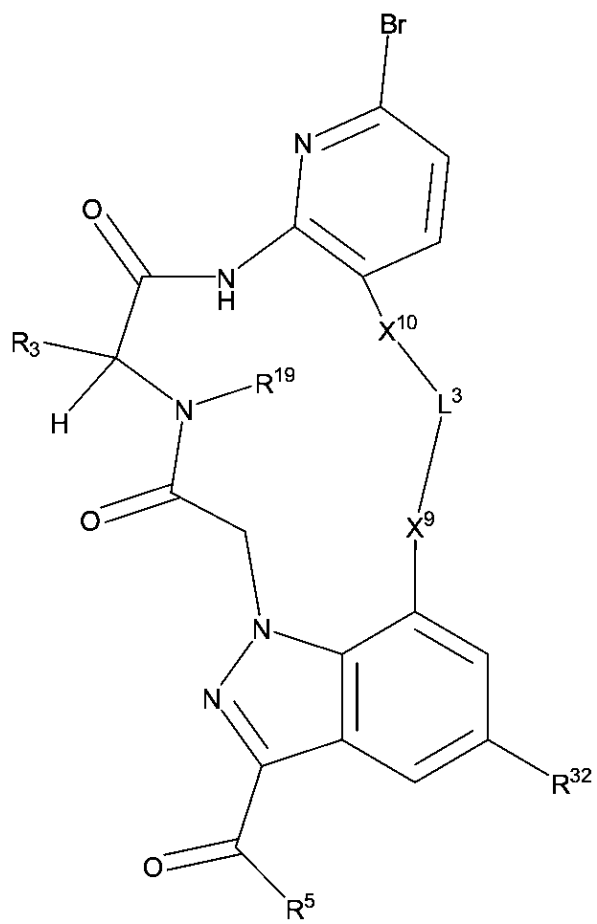
30

40

及び

50

【化 1 2 1 6】



10

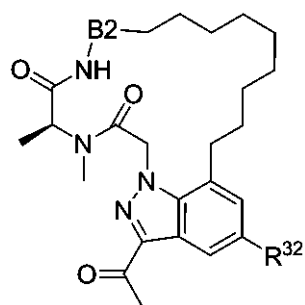
20

。

【 0 2 2 6】

一実施形態では、式 I I I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 2 1 7】



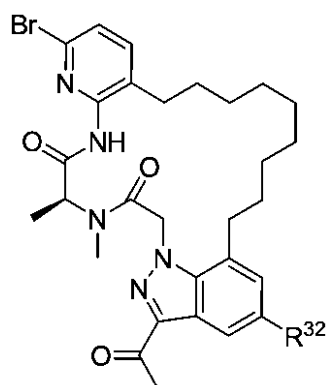
30

、

40

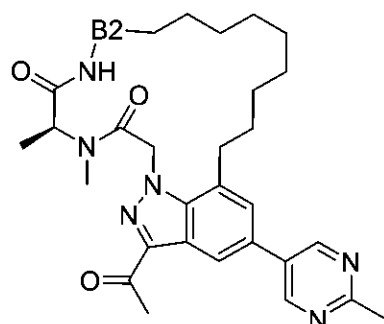
50

【化 1 2 1 8】



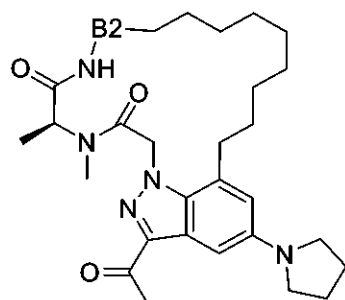
10

【化 1 2 1 9】



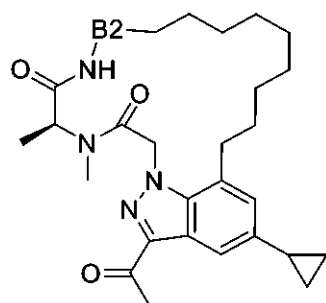
20

【化 1 2 2 0】



30

【化 1 2 2 1】

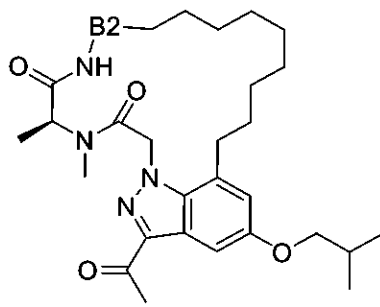


40

50

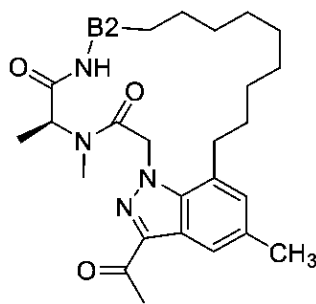
CC(=O)c1c2c(c3cc(OC)ccc3n2n1)CCCCCCCCCCCCCCCCN(C)C(=O)[C@H](C)C(=O)NCC(=O)N1C[C@H](C)C(=O)N1Cc2nc3c(cc2)cc(OC4=CC=C(C)N4)c3C(=O)CCC(=O)c1c(N)ccc2c1nn(CCN(C)C(=O)[C@H](C)C(=O)NCC2)CC2CCCCCCCC2

【化 1 2 2 6】



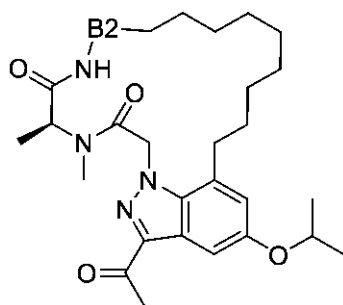
10

【化 1 2 2 7】



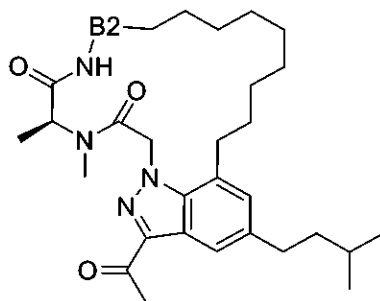
20

【化 1 2 2 8】



30

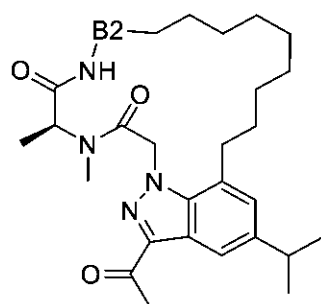
【化 1 2 2 9】



40

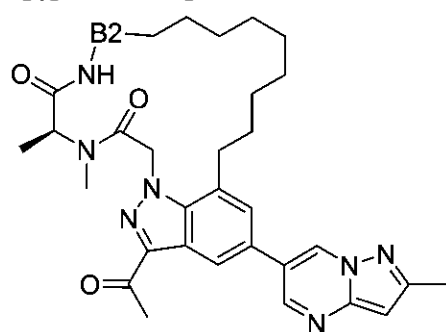
50

【化 1 2 3 0】



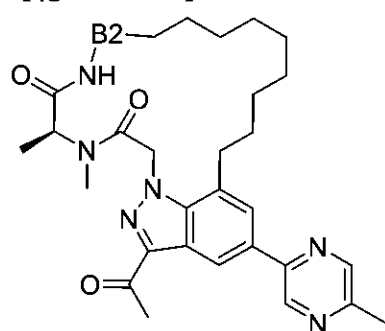
10

【化 1 2 3 1】



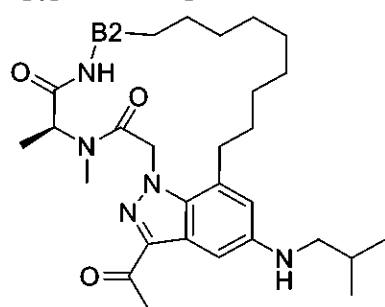
20

【化 1 2 3 2】



30

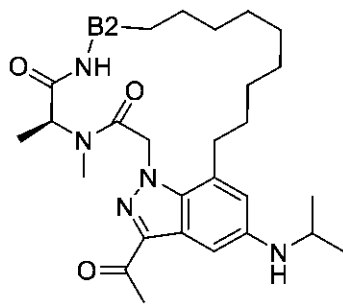
【化 1 2 3 3】



40

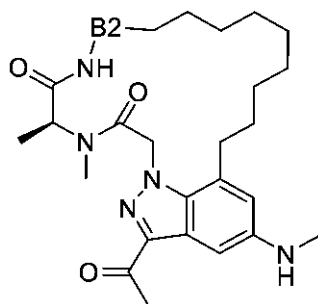
50

【化 1 2 3 4】



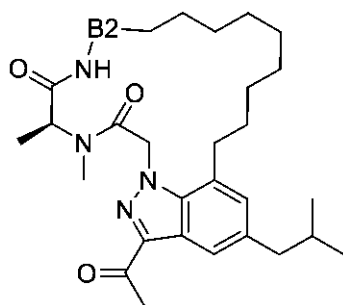
10

【化 1 2 3 5】



20

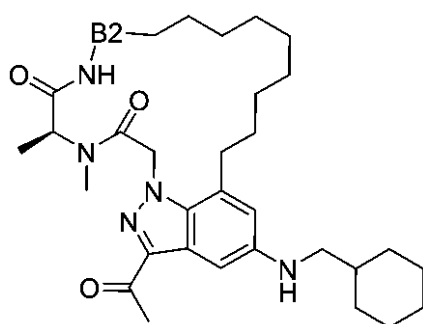
【化 1 2 3 6】



30

、及び

【化 1 2 3 7】



40

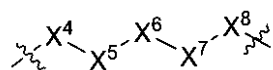
。

【0 2 2 7】

本発明のさらなる化合物
以下の実施形態では、L⁶は

50

【化 1 2 3 8】

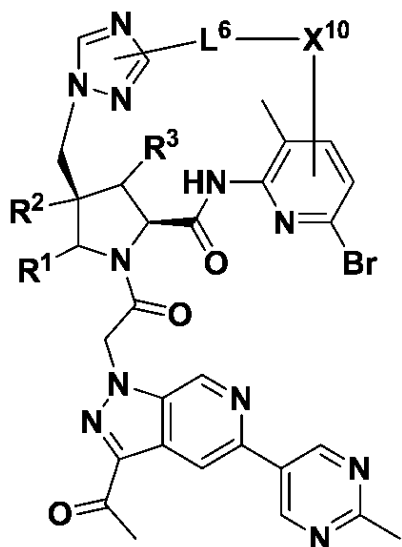


である。

【 0 2 2 8】

一実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される：

【化 1 2 3 9】

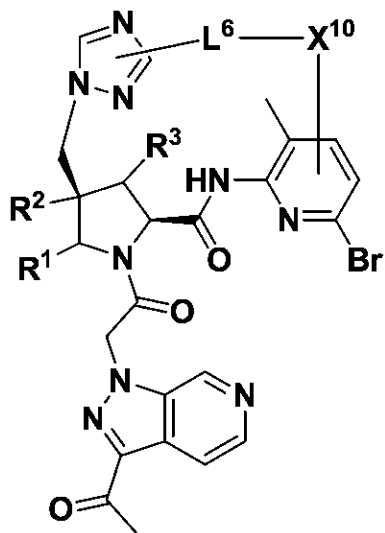


10

20

及び

【化 1 2 4 0】



30

40

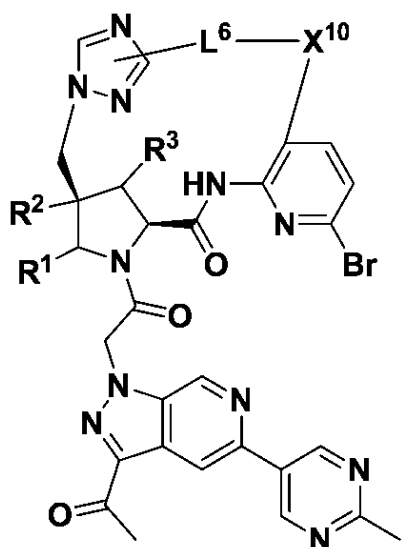
。

【 0 2 2 9】

一実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される：

50

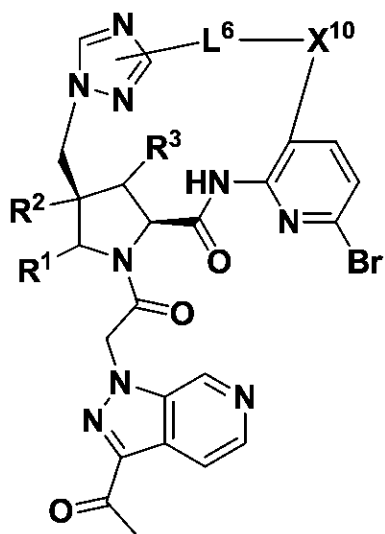
【化 1 2 4 3】



10

及び

【化 1 2 4 4】



20

30

。

【 0 2 3 1】

一実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される：

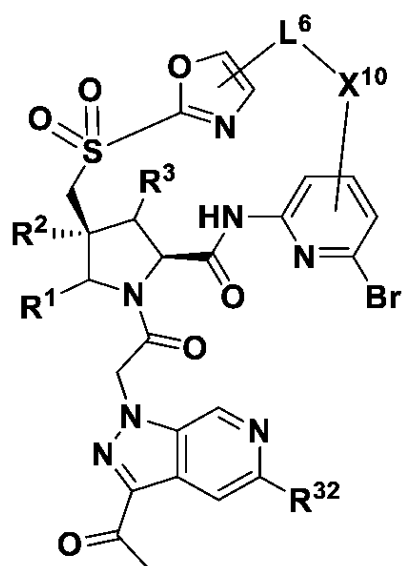
40

50

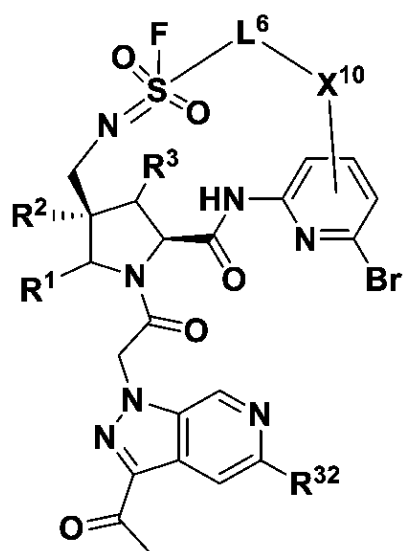
[illegible]

The chemical structure shows a pyrazoloquinoline core. The pyrazole ring is fused to a benzene ring, which has a substituent R³² at the 6-position. The pyrazole ring is substituted with a carbonyl group (C=O) at the 3-position. This carbonyl is part of an amide linkage to a 2-bromopyridine ring. The pyridine ring has a bromine atom (Br) at the 2-position and a substituent X¹⁰ at the 4-position, connected via a linker L⁶. The pyrazole ring is also substituted with a furan ring at the 4-position. The furan ring is substituted with a substituent L⁶ at the 2-position. The pyrazole ring has substituents R¹ and R² at the 5-position, and R³ at the 6-position. The pyrazole ring is also substituted with a carbonyl group (C=O) at the 7-position.

50

、
【化 1 2 4 8】

10

、
【化 1 2 4 9】

20

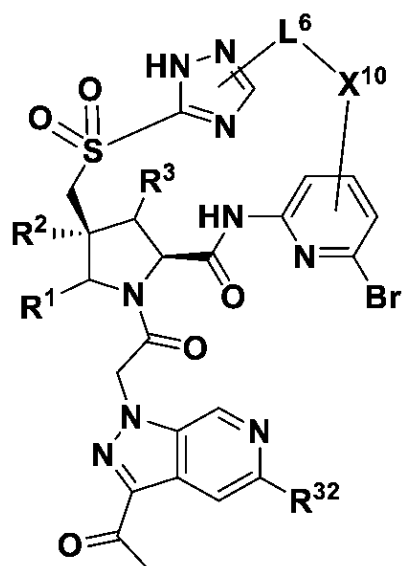
30

、及び

40

50

【化 1 2 5 0】



10

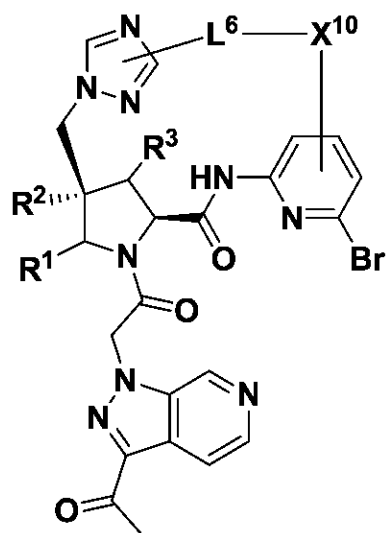
。

【 0 2 3 2】

一実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される：

20

【化 1 2 5 1】



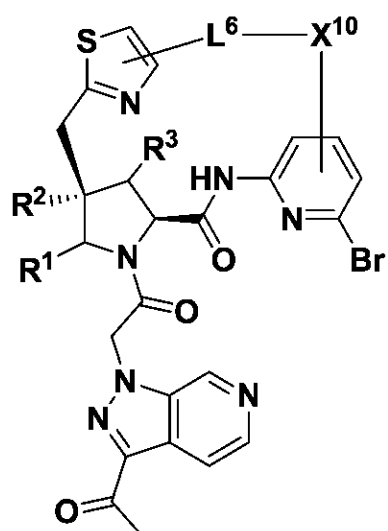
30

、

40

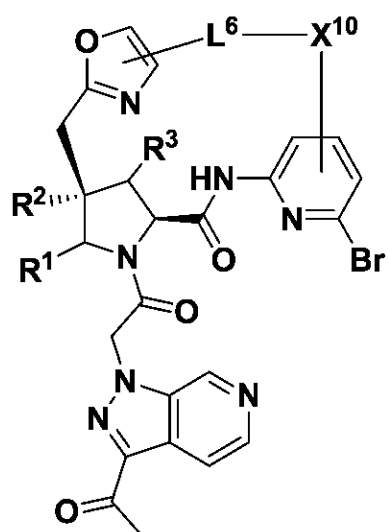
50

【化 1 2 5 2】



10

【化 1 2 5 3】



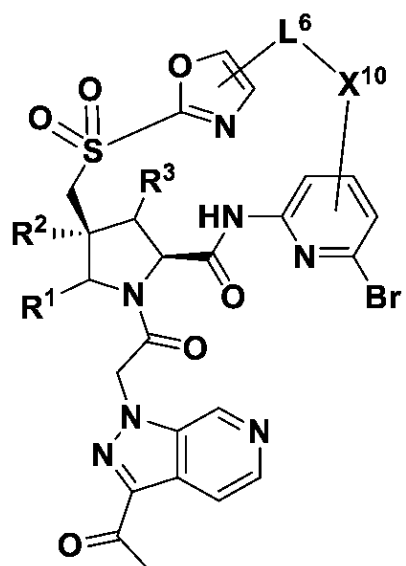
20

30

40

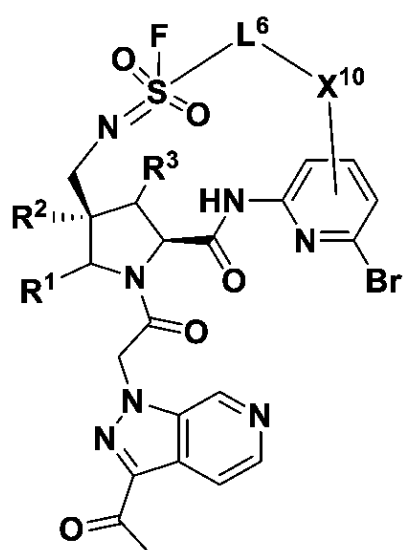
50

【化 1 2 5 4】



10

【化 1 2 5 5】



20

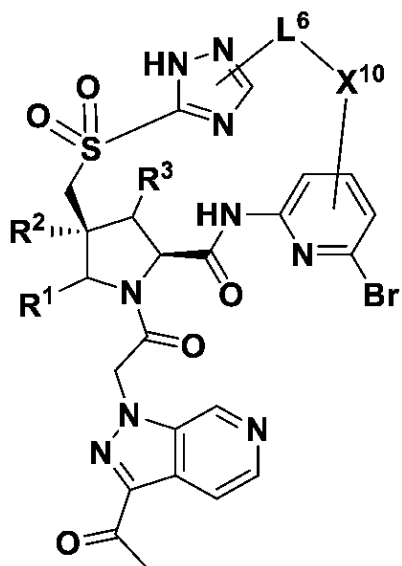
、及び

30

40

50

【化 1 2 5 6】



10

。

【 0 2 3 3】

本発明のさらなる式

20

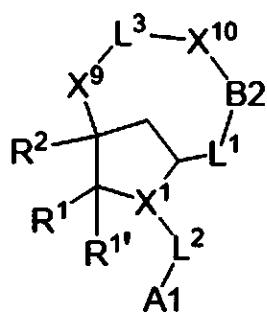
式 I の化合物の代表的な例としては以下が挙げられる：

30

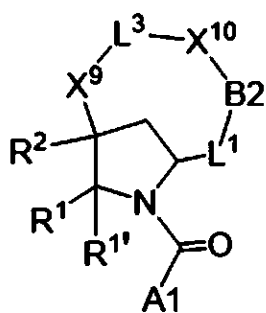
40

50

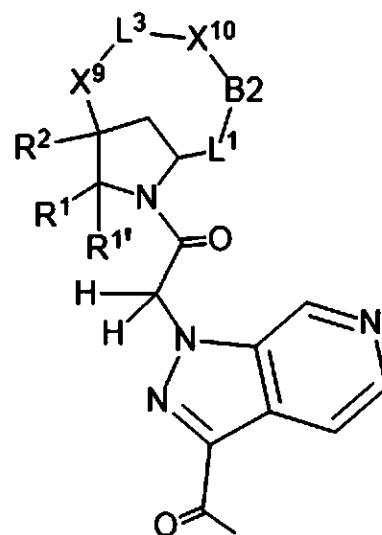
【化 1 2 5 7】



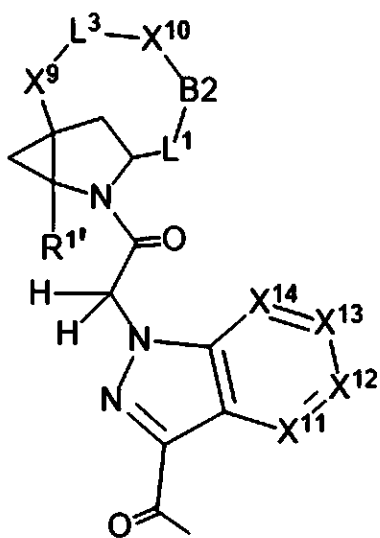
式 I-1



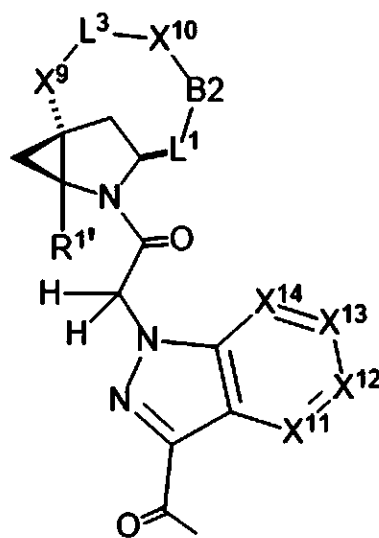
式 I-2



式 I-11



式 I-15



式 I-17

10

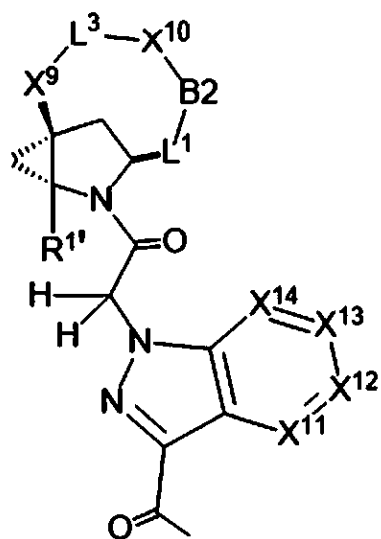
20

30

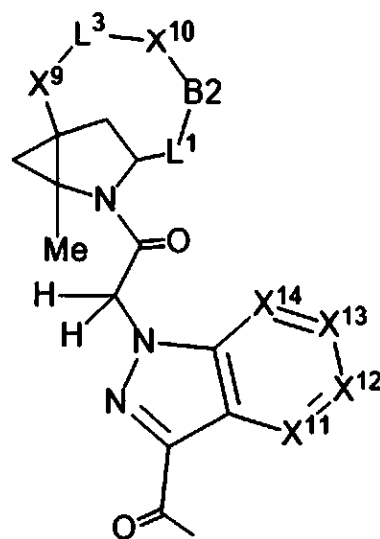
40

50

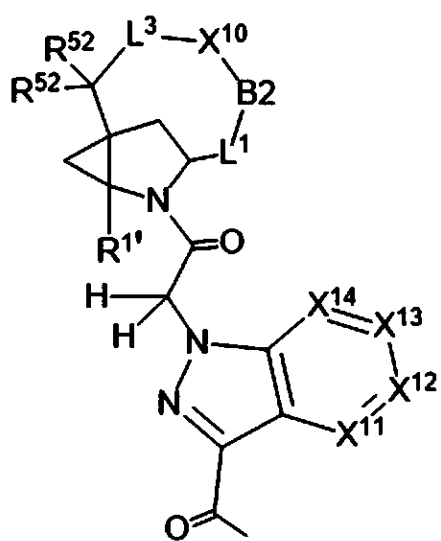
【化 1 2 5 8】



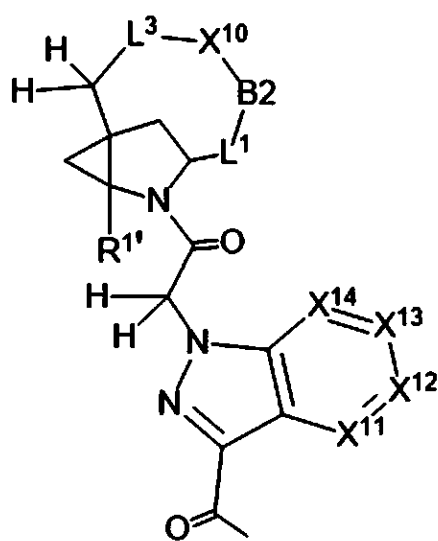
式 I-19



式 I-21



式 I-23



式 I-25

10

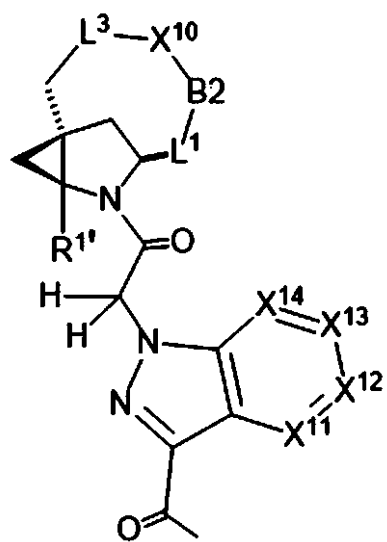
20

30

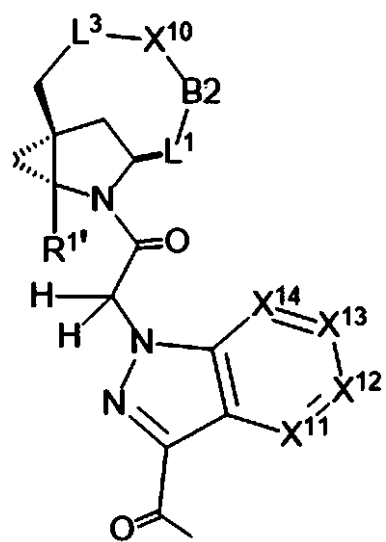
40

50

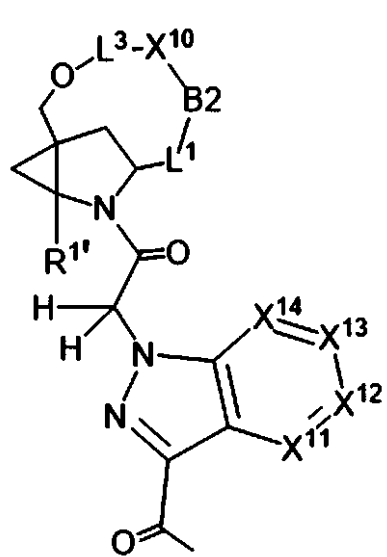
【化 1 2 5 9】



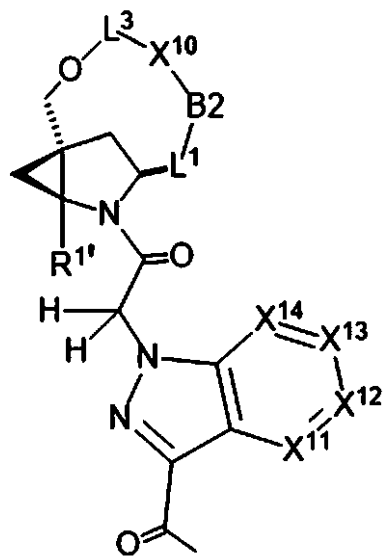
式 I-27



式 I-29



式 I-31



式 I-33

10

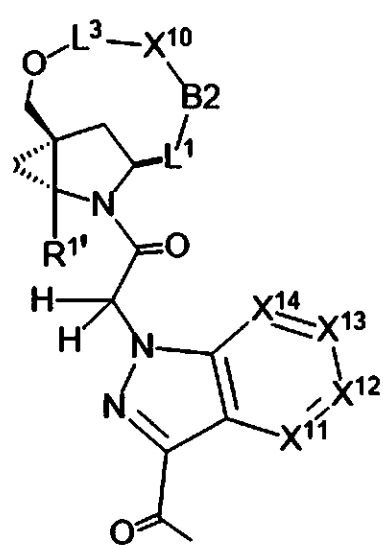
20

30

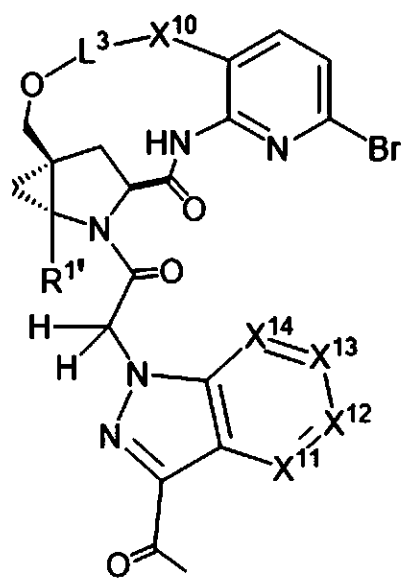
40

50

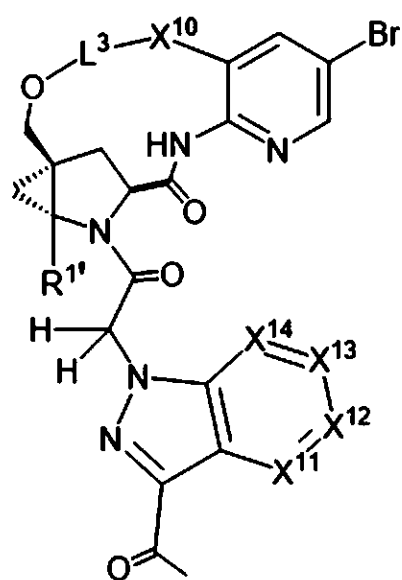
【化 1 2 6 0】



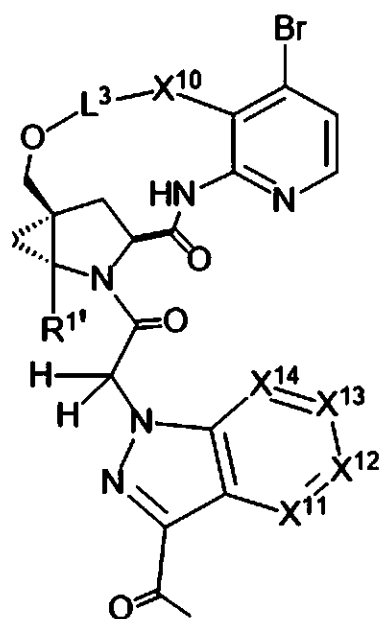
式 I-35



式 I-36

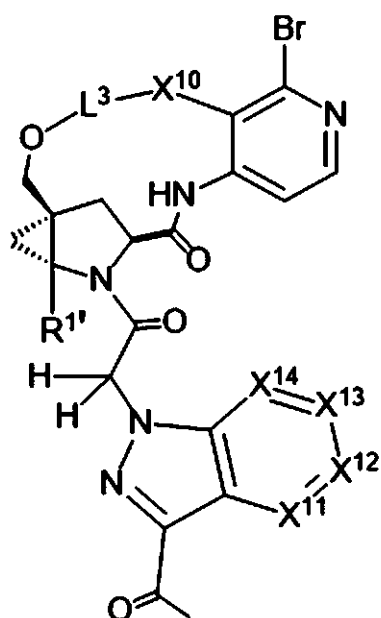


式 I-37

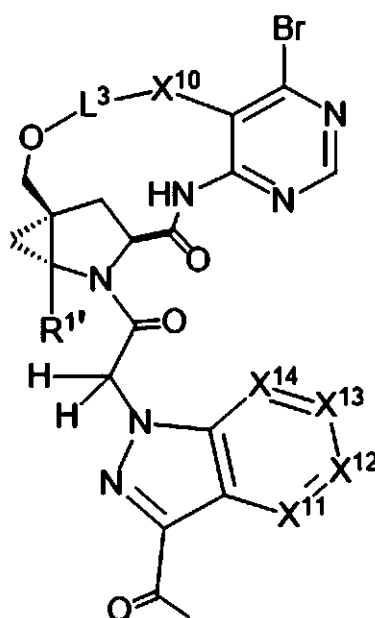


式 I-38

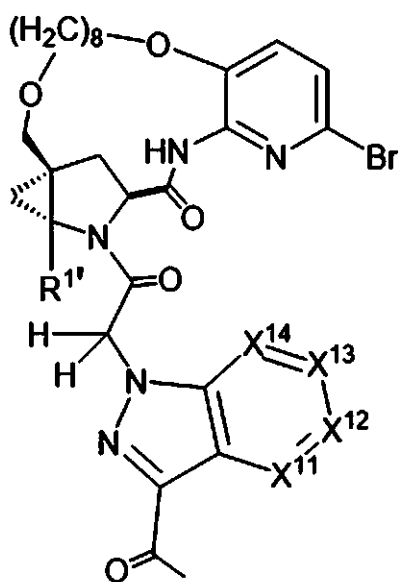
【化 1 2 6 1】



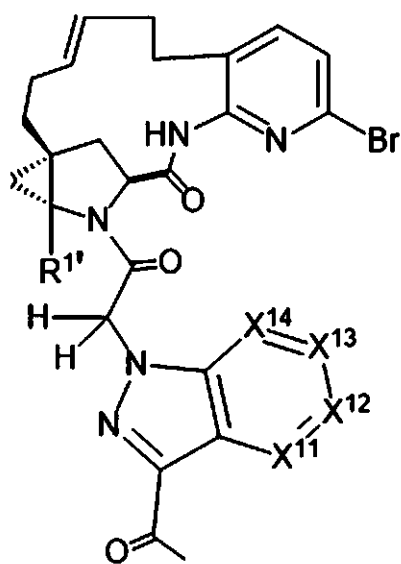
式 I-39



式 I-40



式 I-41



式 I-42

10

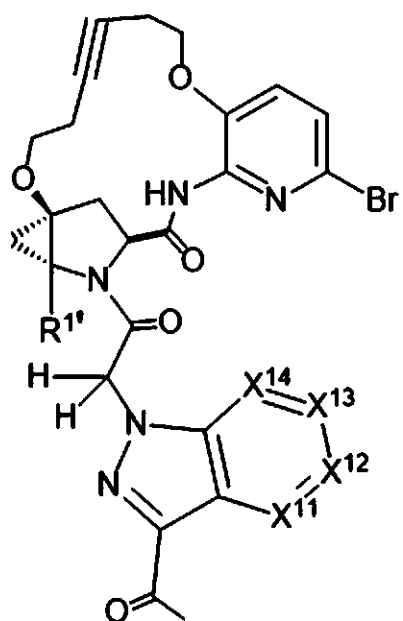
20

30

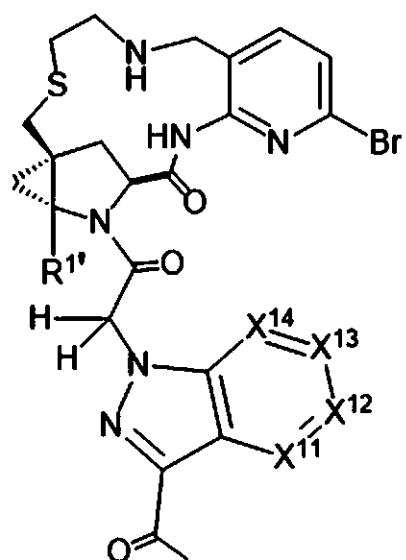
40

50

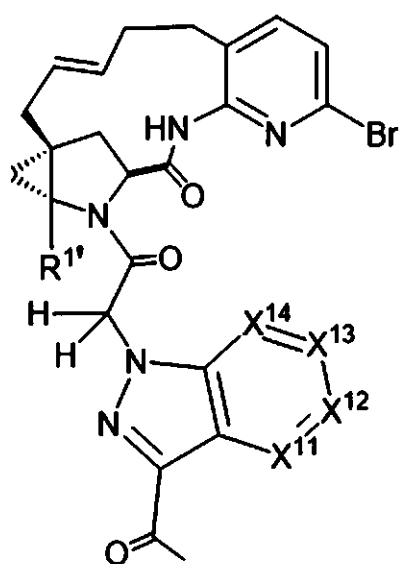
【化 1 2 6 2】



式 1-43



式 1-44



式 1-45

【 0 2 3 4 】

式ⅠⅠの化合物の代表的な例としては以下が挙げられる：

10

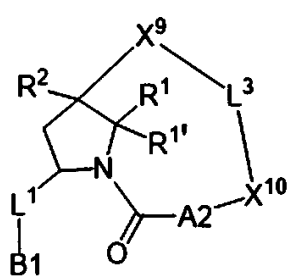
20

30

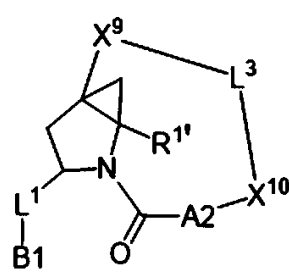
40

50

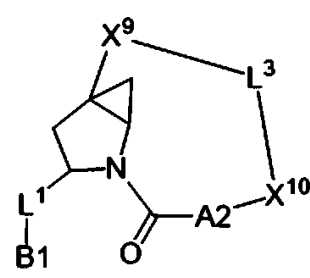
【化 1 2 6 3】



式 II-1

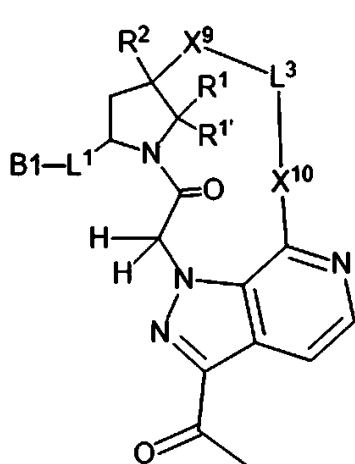


式 II-2

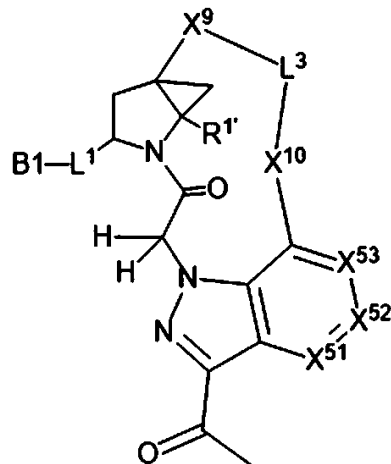


式 II-3

10

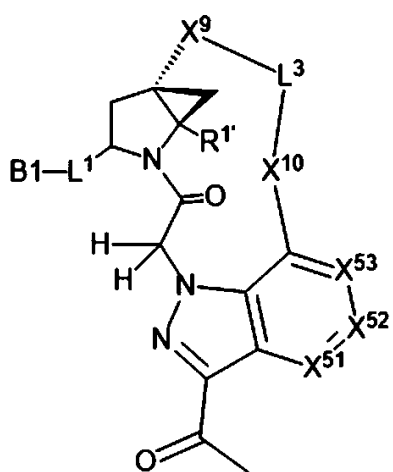


式 II-11

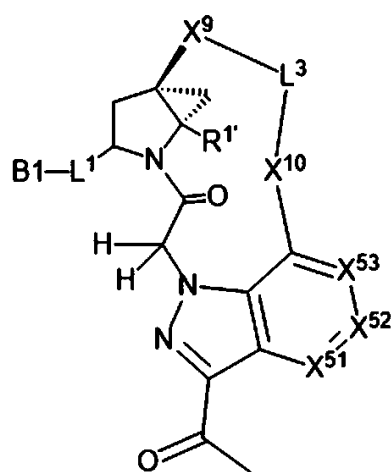


式 II-15

20



式 II-17



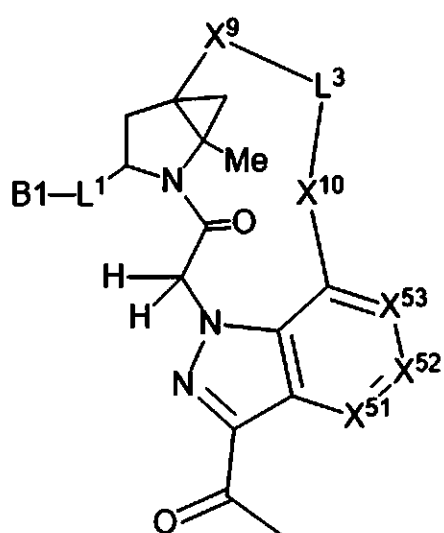
式 II-19

30

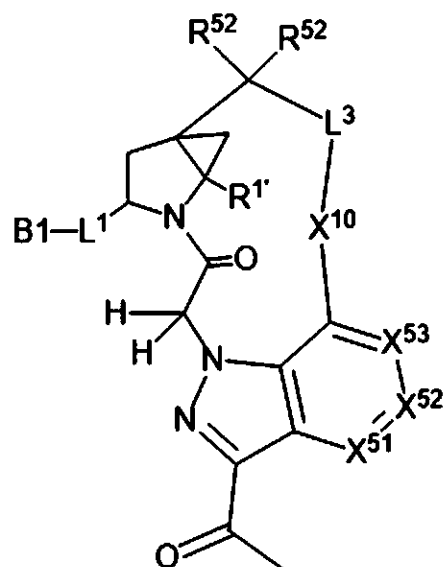
40

50

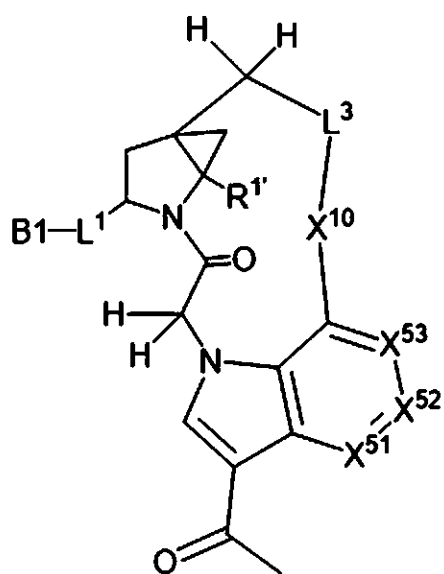
【化 1 2 6 4】



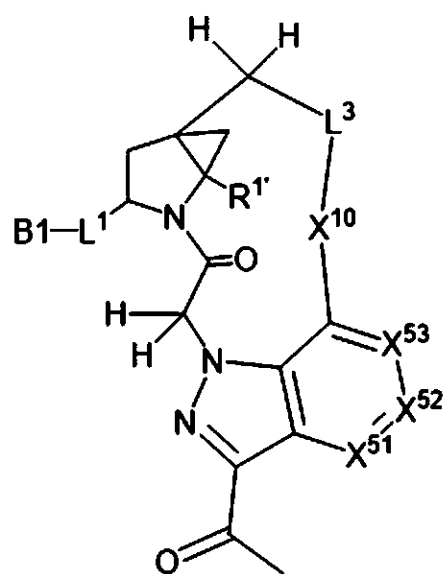
式 II-21



式 II-23

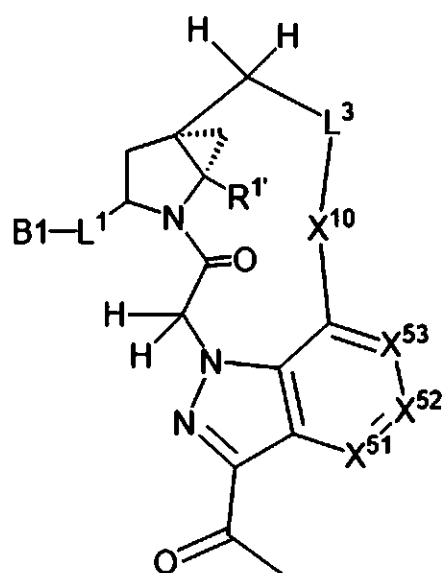


式 II-24

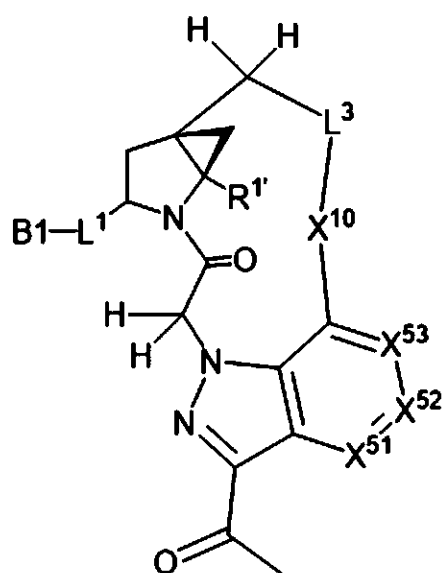


式 II-25

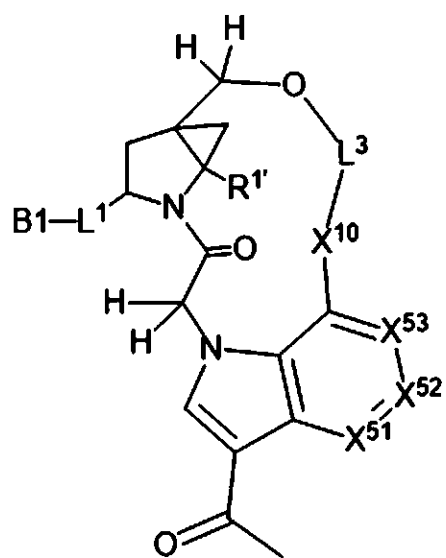
【化 1 2 6 5】



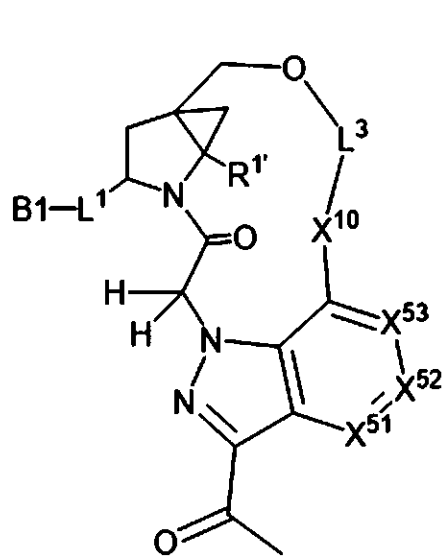
式 II-27



式 II-29



式 II-30



式 II-31

10

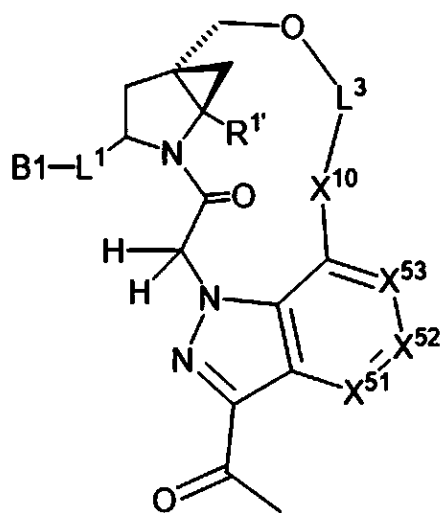
20

30

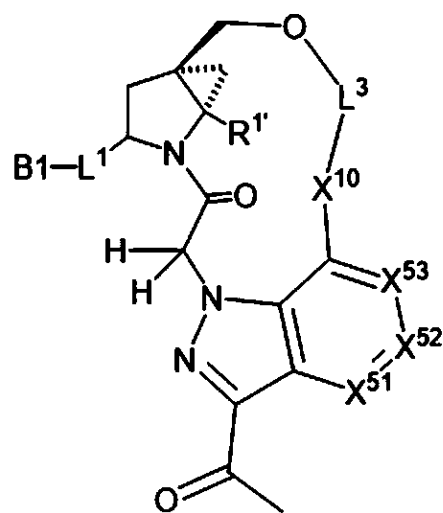
40

50

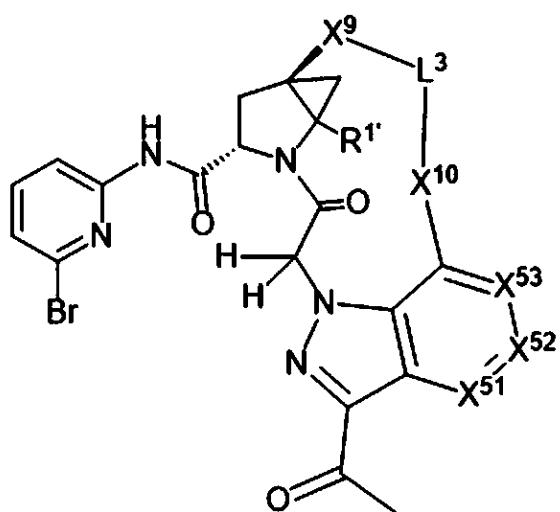
【化 1 2 6 6】



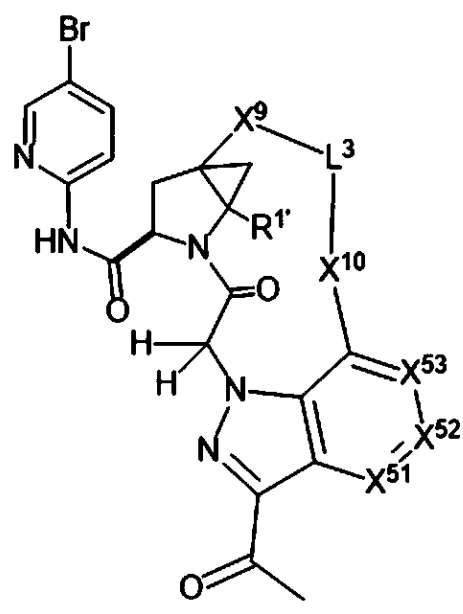
式 II-33



式 II-35



式 II-36



式 II-39

10

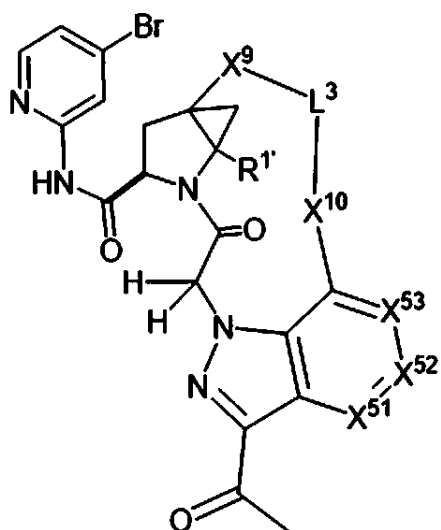
20

30

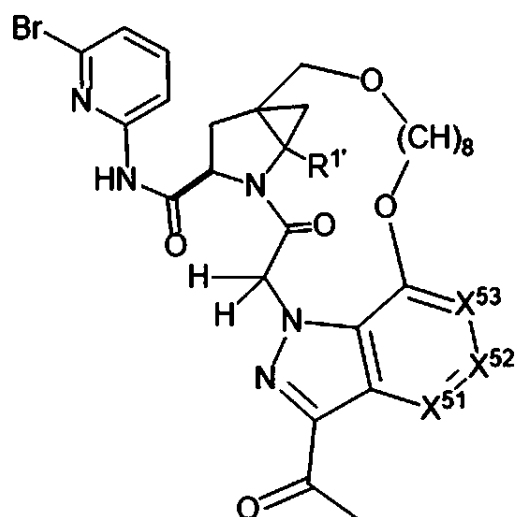
40

50

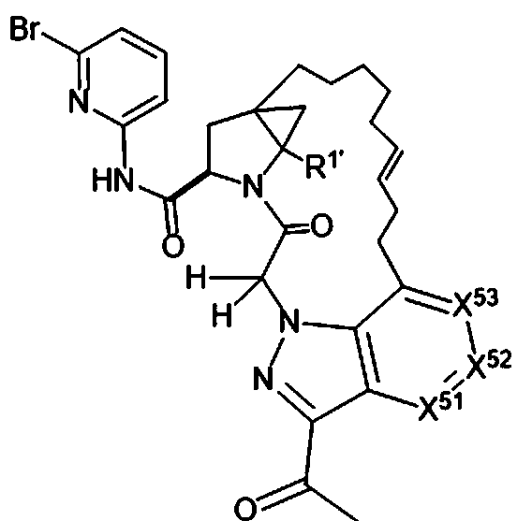
【化 1 2 6 7】



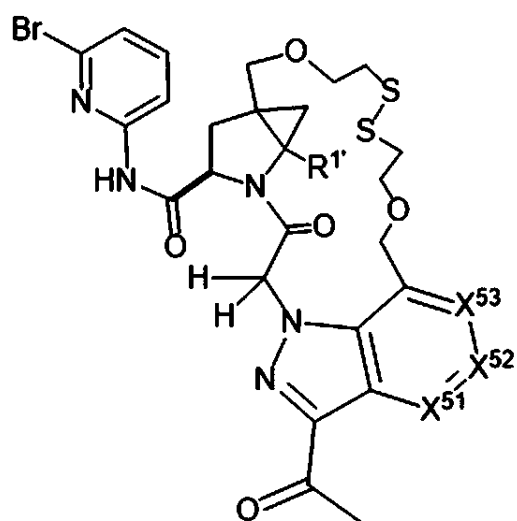
式 II-40



式 II-42



式 II-43



式 II-46

10

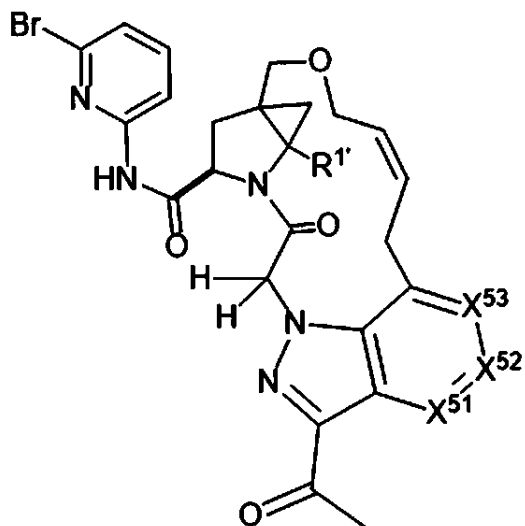
20

30

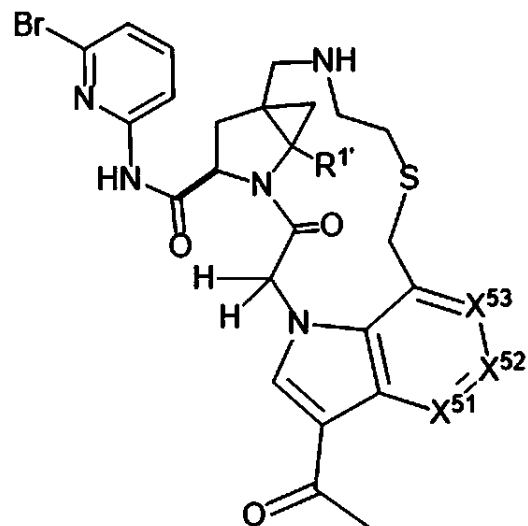
40

50

【化 1 2 6 8】



式 II-47

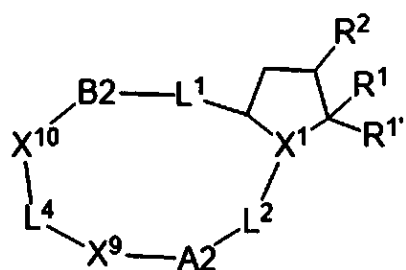


式 II-48

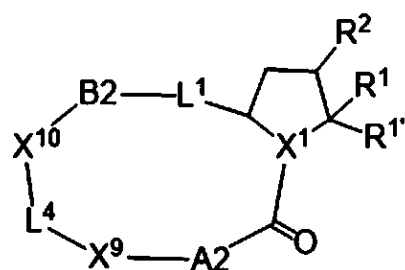
【 0 2 3 5】

式 I I I の化合物の代表的な例としては以下が挙げられる：

【化 1 2 6 9】



式 III-1



式 III-2

10

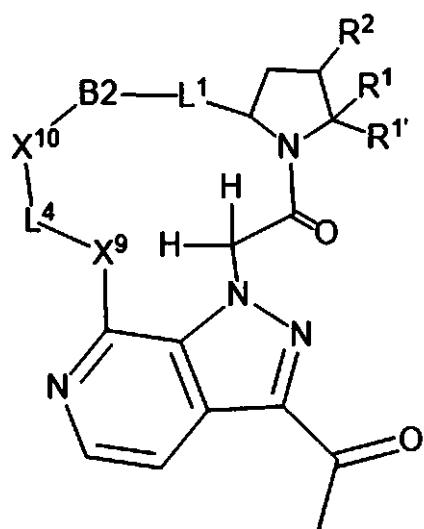
20

30

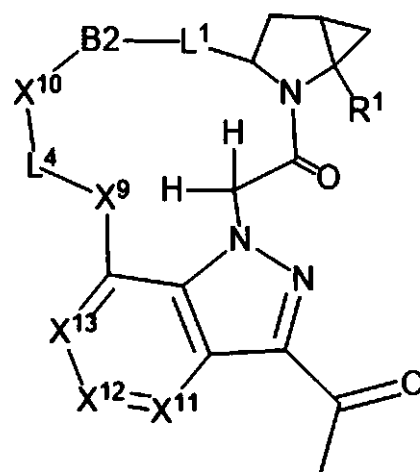
40

50

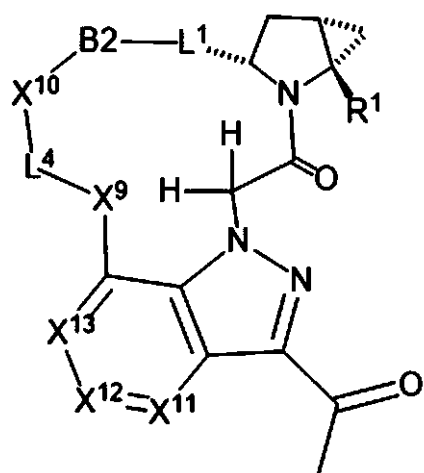
【化 1 2 7 0】



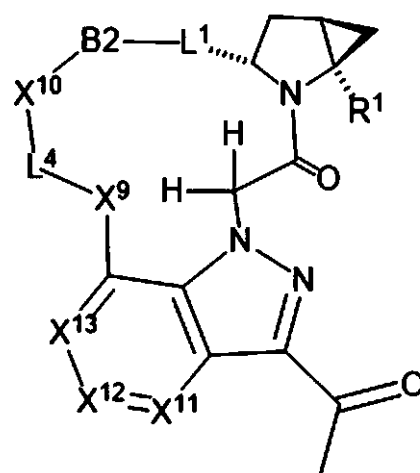
式 III-11



式 III-15



式 III-17



式 III-19

10

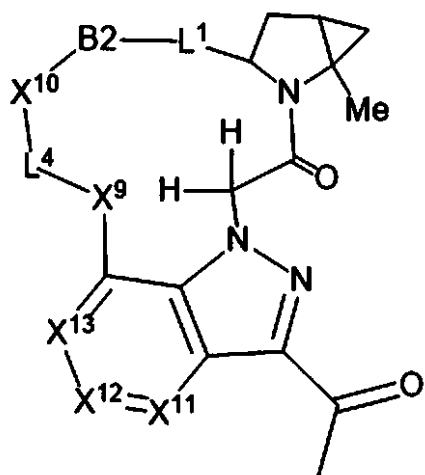
20

30

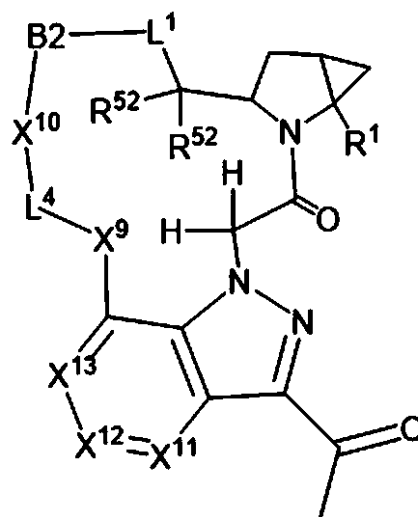
40

50

【化 1 2 7 1】



式 III-21

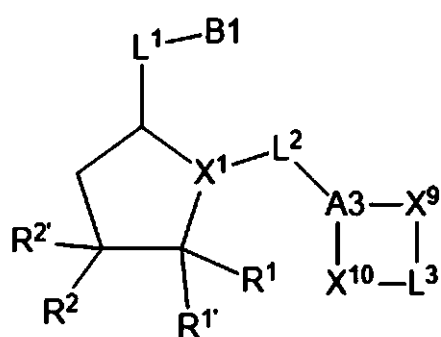


式 III-23

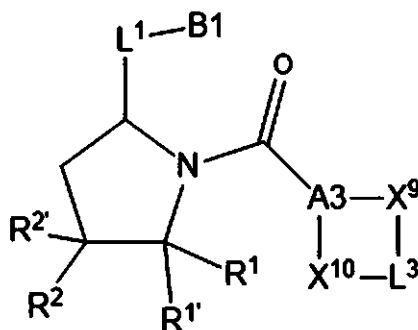
【 0 2 3 6】

式 I V の化合物の代表的な例としては以下が挙げられる：

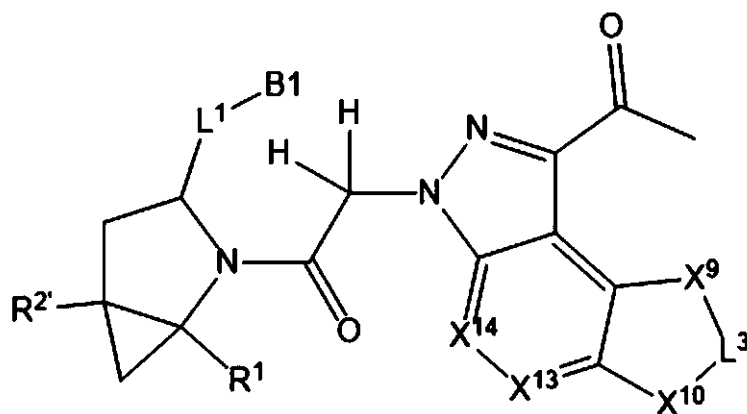
【化 1 2 7 2】



式 IV-1



式 IV-2



式 IV-10

10

20

30

40

50

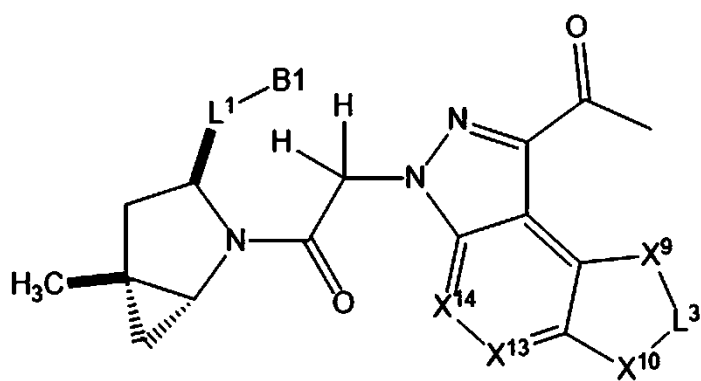
10



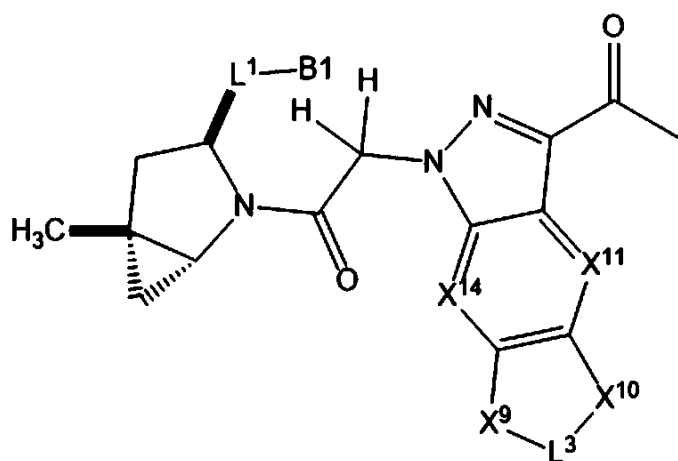
30



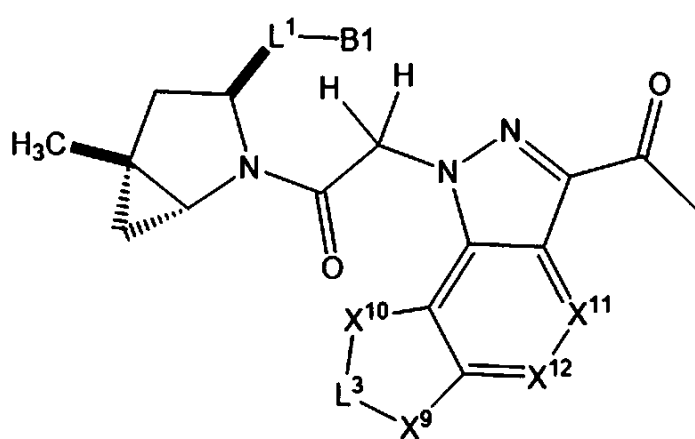
50



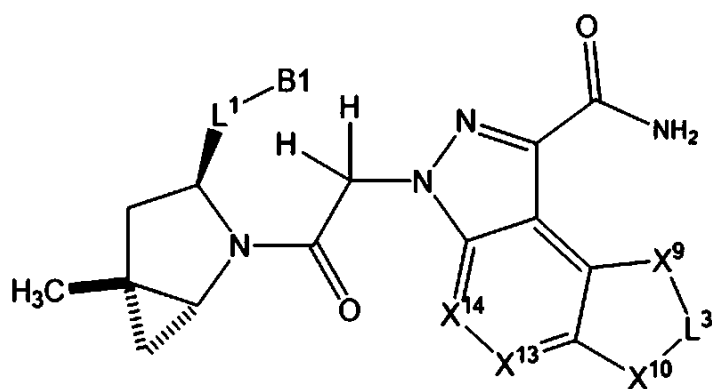
【化 1 2 7 4】



式 IV-18

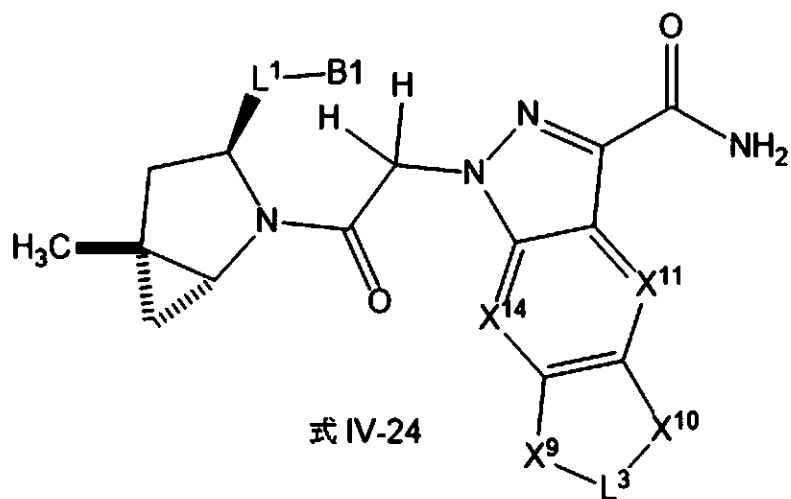


式 IV-19

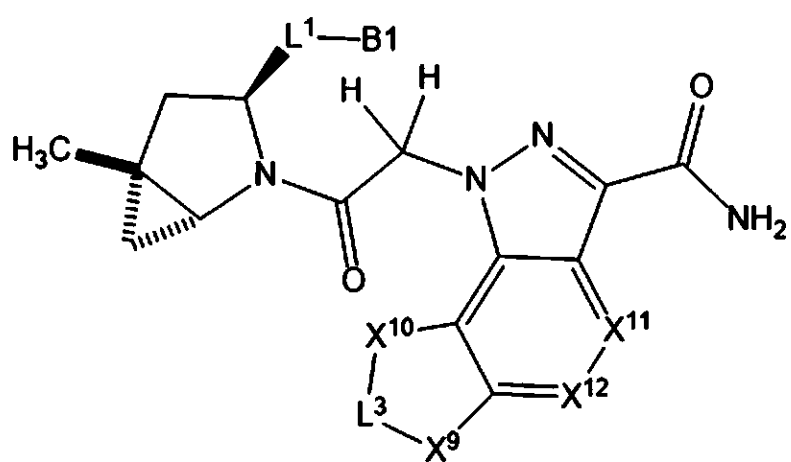


式 IV-22

【化 1 2 7 5】



式 IV-24

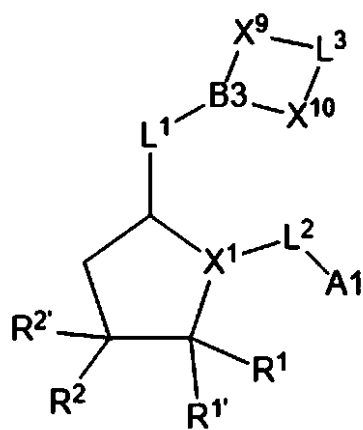


式 IV-25

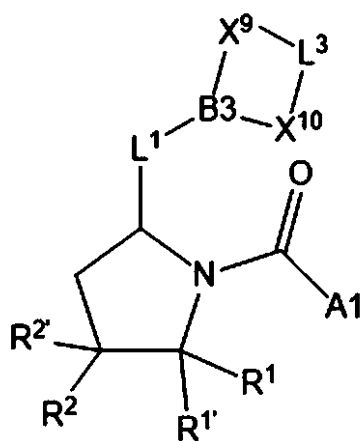
【 0 2 3 7】

式 V の化合物の代表的な例としては以下が挙げられる：

【化 1 2 7 6】



式 V-1



式 V-4

10

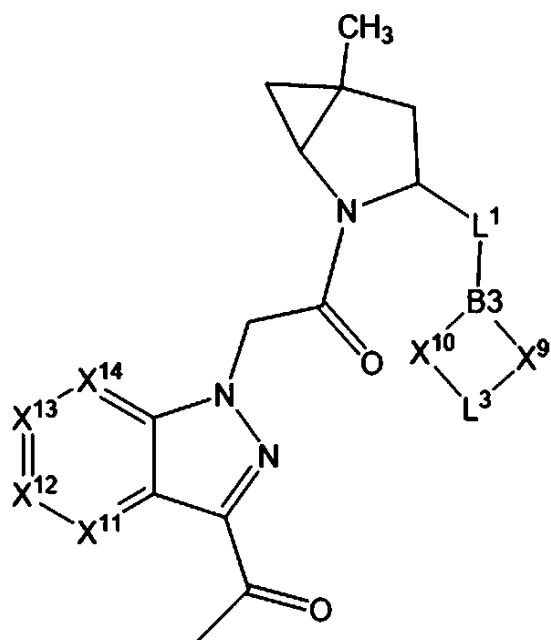
20

30

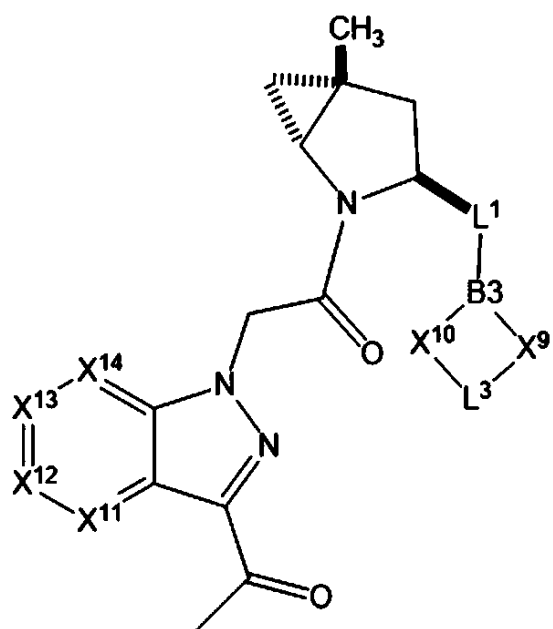
40

50

【化 1 2 7 7】

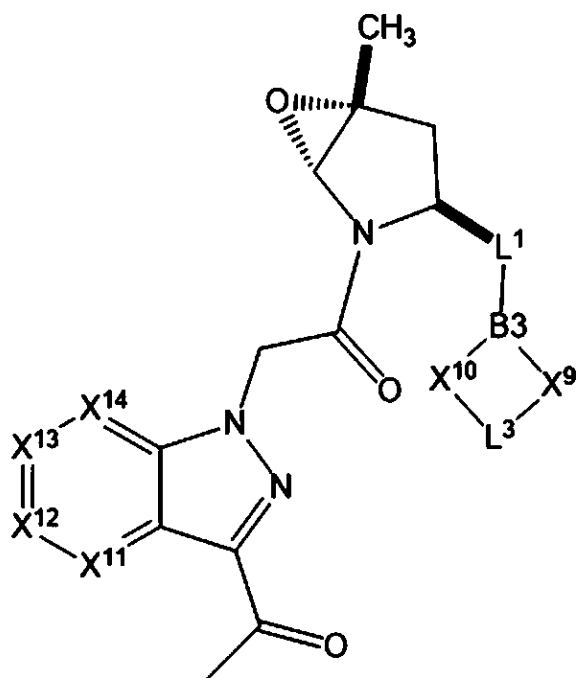


式 V-11

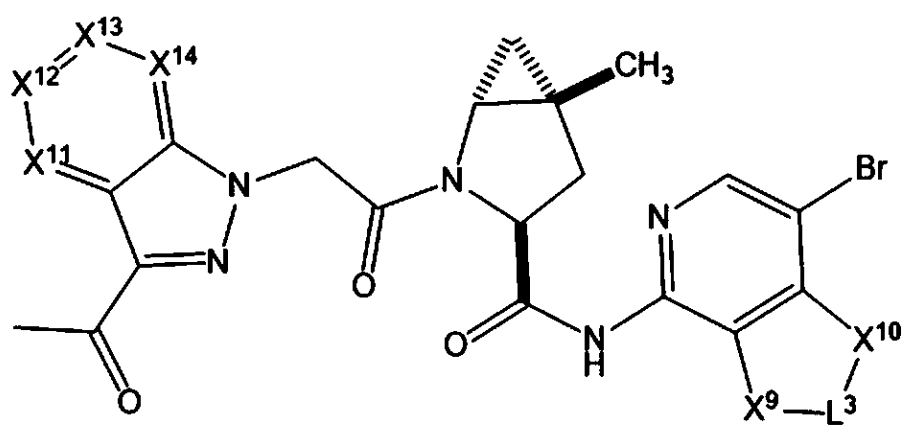


式 V-14

【化 1 2 7 8】

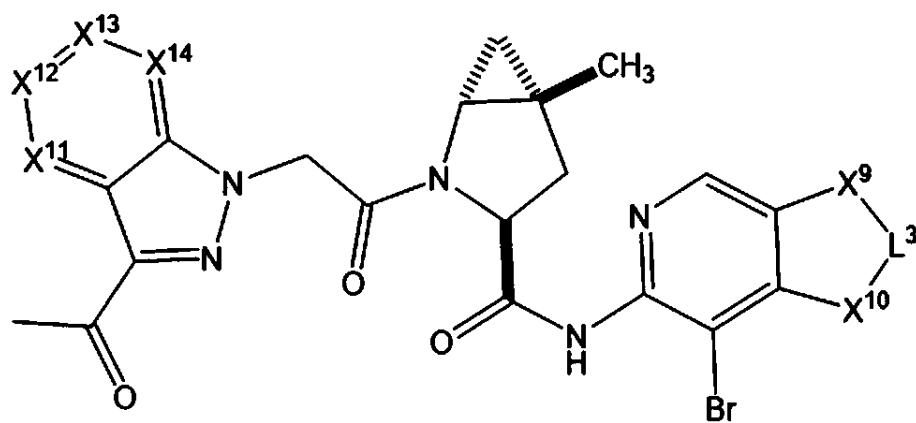


式 V-18



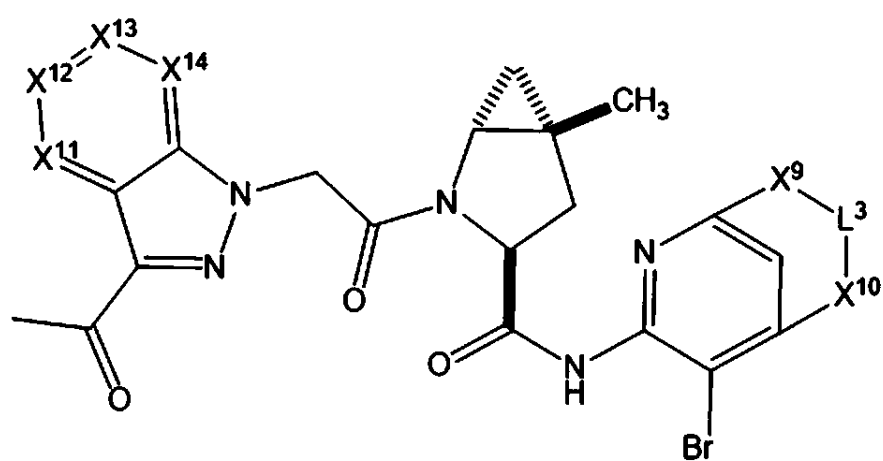
式 V-28

【化 1 2 7 9】



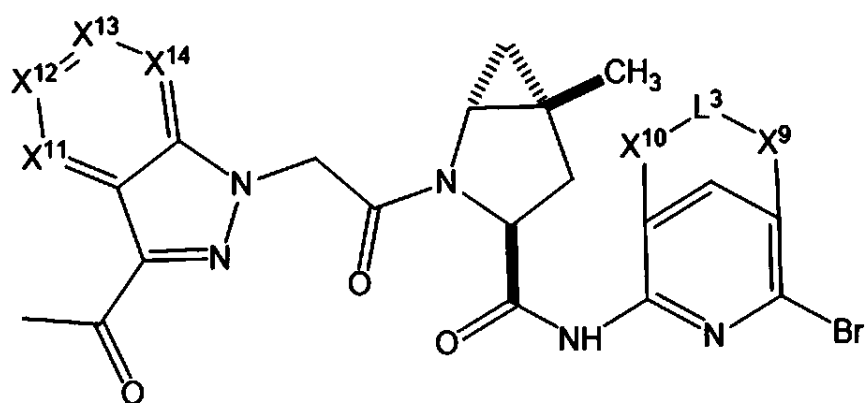
10

式 V-29



20

式 V-30



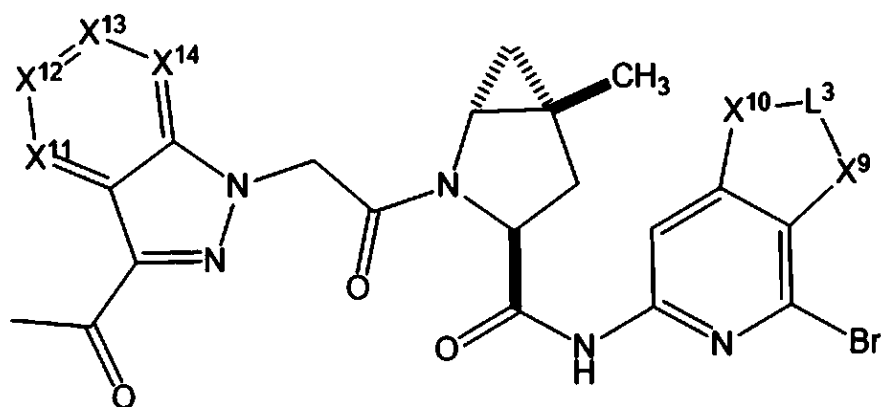
30

式 V-31

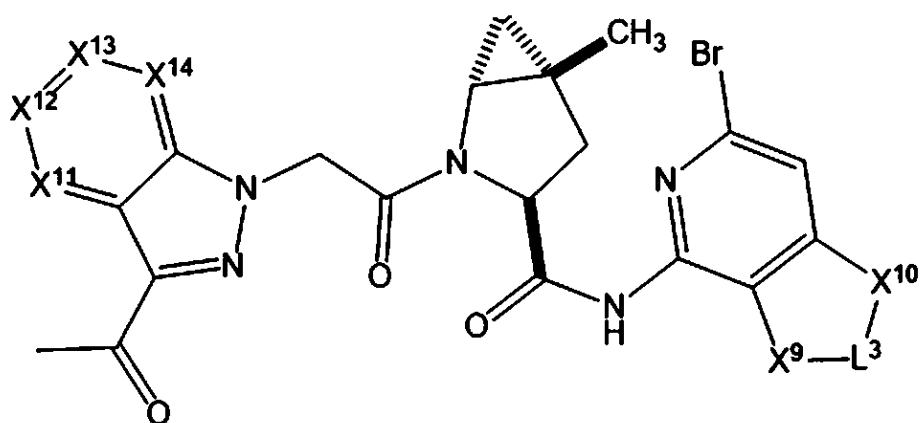
40

50

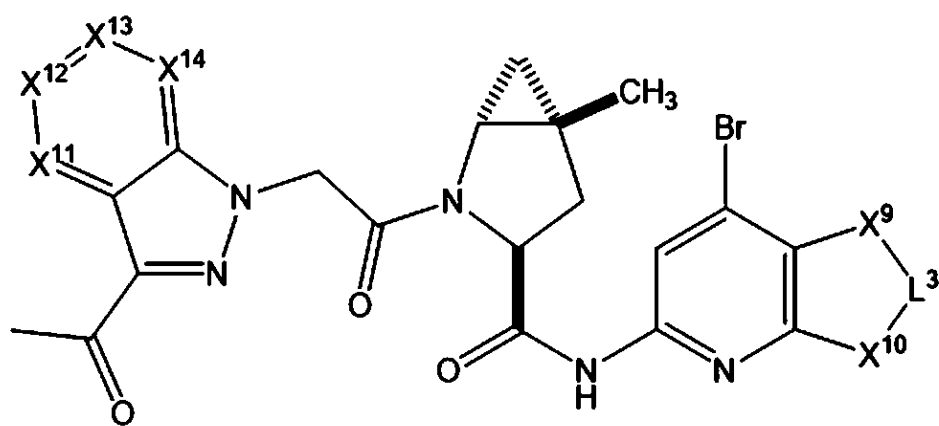
【化 1 2 8 0】



式 V-32

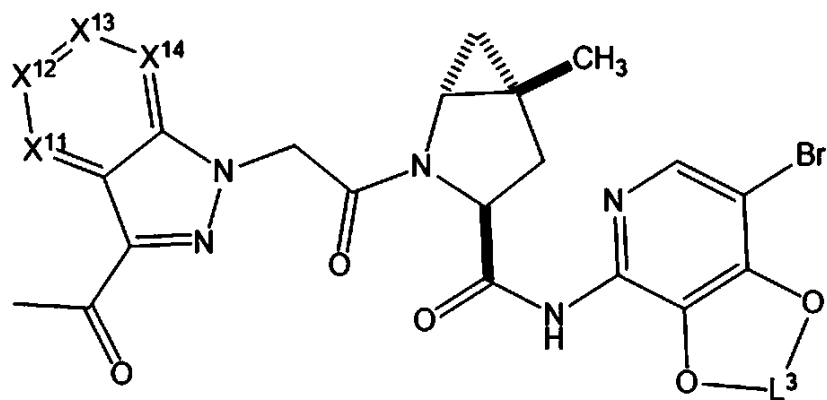


式 V-33

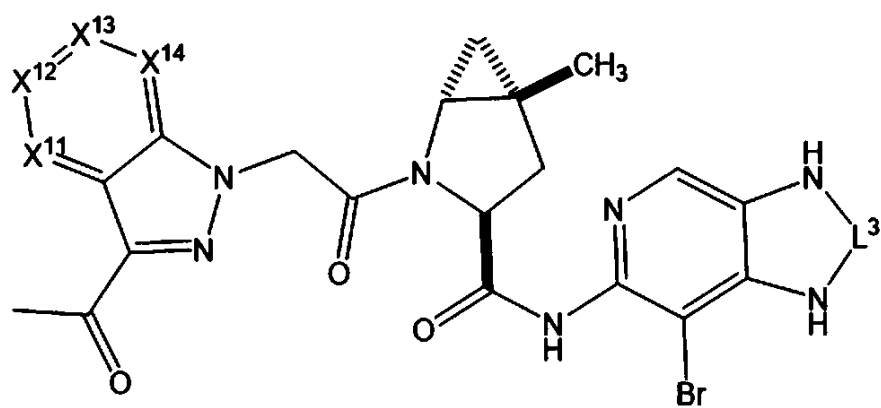


式 V-34

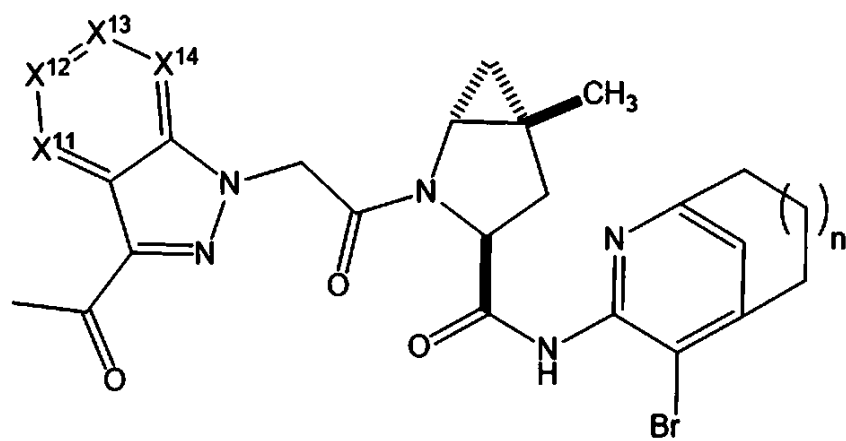
【化 1 2 8 1】



式 V-35

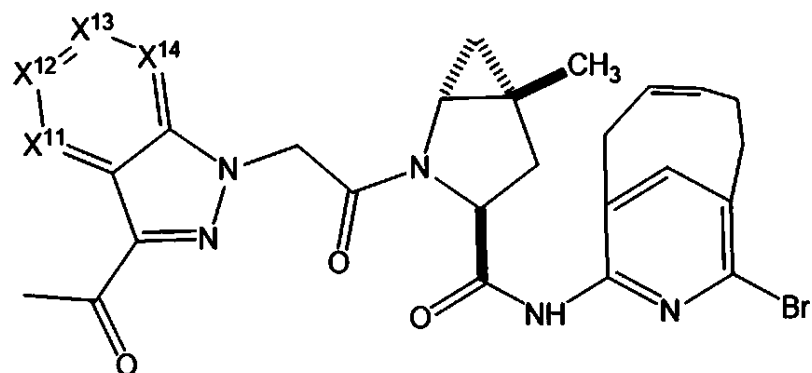


式 V-36

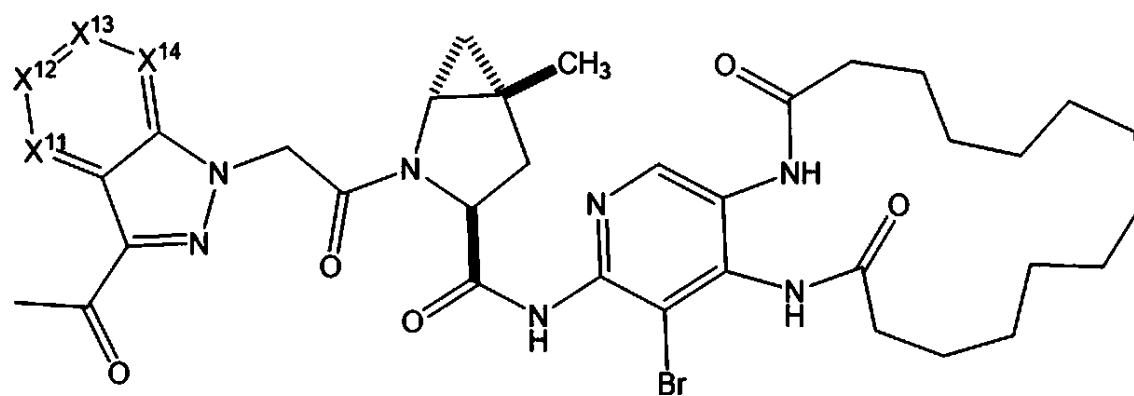


式 V-37

【化 1 2 8 2】



式 V-38

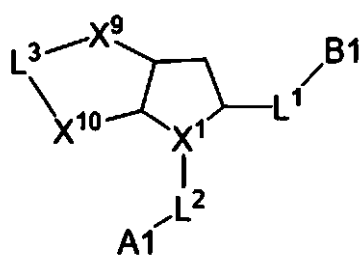


式 V-39

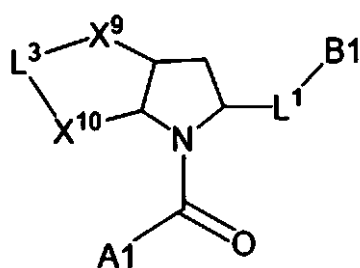
【 0 2 3 8】

式 V I の化合物の代表的な例としては以下が挙げられる：

【化 1 2 8 3】



式 VI-1



式 VI-2

10

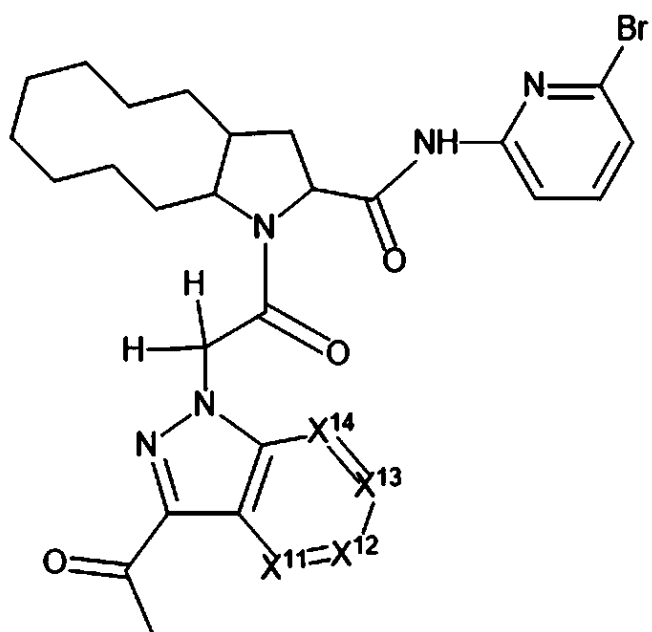
20

30

40

50

【化 1 2 8 4】



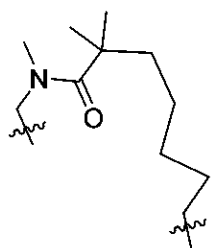
式 VI-11

【 0 2 3 9】

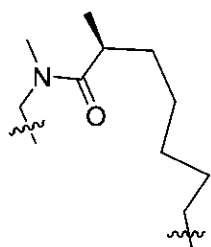
さらなる実施形態

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：

【化 1 2 8 5】



【化 1 2 8 6】



10

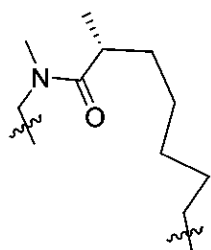
20

30

40

50

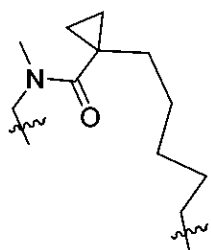
【化 1 2 8 7】



、

10

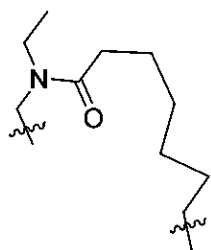
【化 1 2 8 8】



、

20

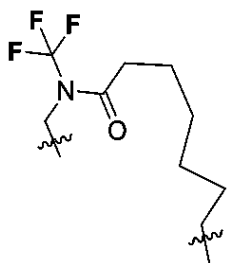
【化 1 2 8 9】



、

30

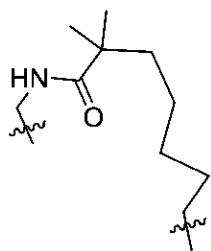
【化 1 2 9 0】



、

40

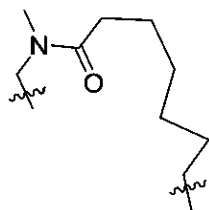
【化 1 2 9 1】



、

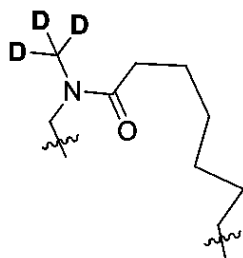
50

【化 1 2 9 2】



、及び

【化 1 2 9 3】



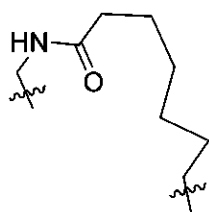
10

。

【 0 2 4 0】

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は

【化 1 2 9 4】



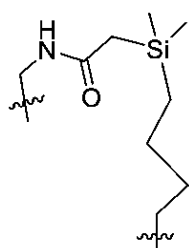
20

である。

【 0 2 4 1】

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：

【化 1 2 9 5】

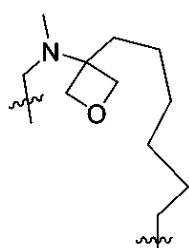


30

40

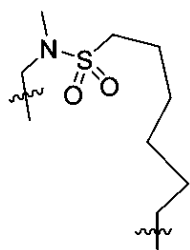
、

【化 1 2 9 6】



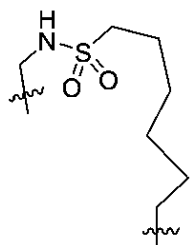
50

、
【化 1 2 9 7】



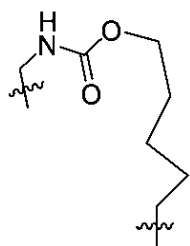
10

、及び
【化 1 2 9 8】



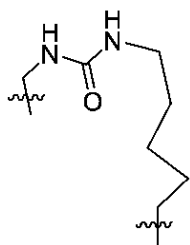
20

。
【 0 2 4 2】
別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：
【化 1 2 9 9】



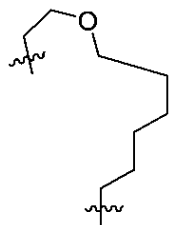
30

、
【化 1 3 0 0】

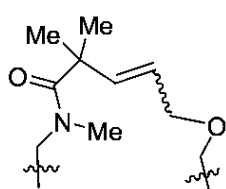
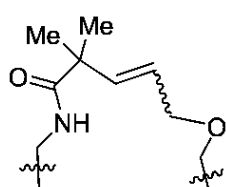


40

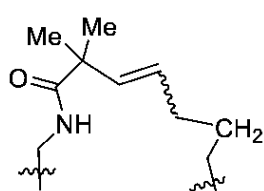
、
【化 1 3 0 1】



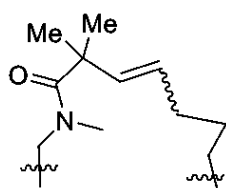
50

、
【化 1 3 0 2】、
【化 1 3 0 3】

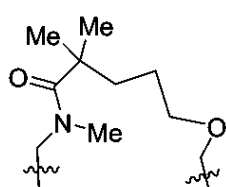
10

、
【化 1 3 0 4】

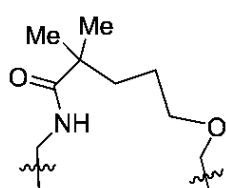
20

、
【化 1 3 0 5】

30

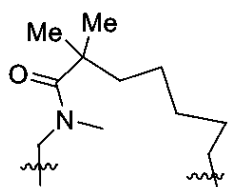
、
【化 1 3 0 6】

40

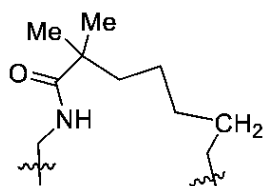
、
【化 1 3 0 7】

50

【化 1 3 0 8】



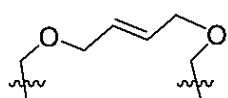
【化 1 3 0 9】



10

、及び

【化 1 3 1 0】



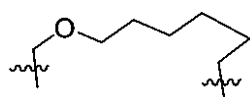
20

。

【 0 2 4 3】

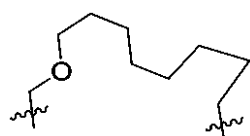
別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：

【化 1 3 1 1】



、

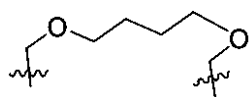
【化 1 3 1 2】



30

、

【化 1 3 1 3】

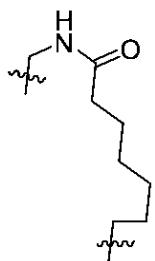


40

、

50

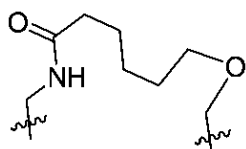
【化1314】



、

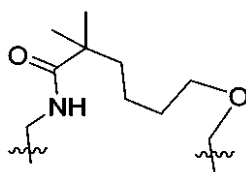
10

【化1315】



、

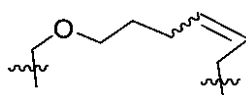
【化1316】



20

、

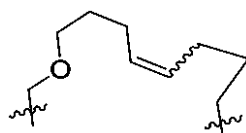
【化1317】



30

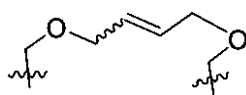
、

【化1318】



、

【化1319】



40

、

50

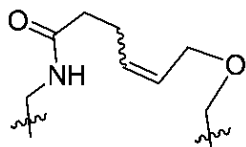
【化 1 3 2 0】



、

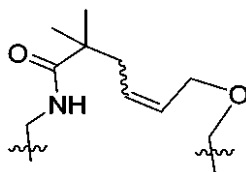
10

【化 1 3 2 1】



、及び

【化 1 3 2 2】



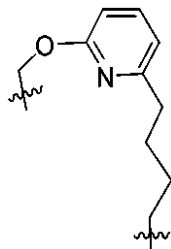
20

。

【 0 2 4 4】

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：

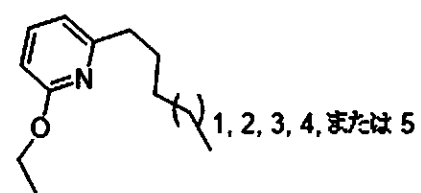
【化 1 3 2 3】



30

、

【化 1 3 2 4】

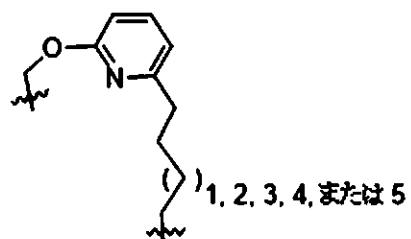


40

、

50

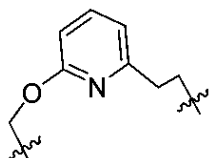
【化 1 3 2 5】



、及び

10

【化 1 3 2 6】



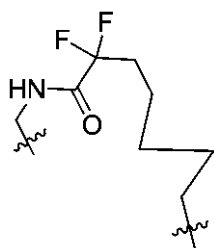
。

【 0 2 4 5】

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：

【化 1 3 2 7】

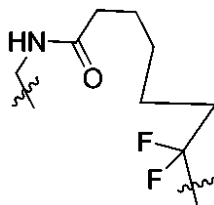
20



、

【化 1 3 2 8】

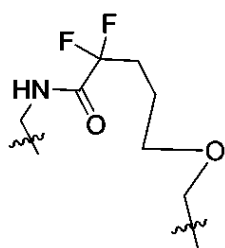
30



、

【化 1 3 2 9】

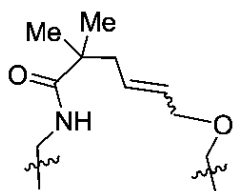
40



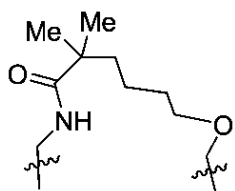
、

50

【化 1 3 3 0】

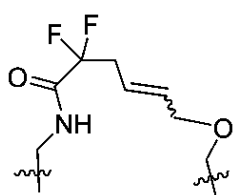


【化 1 3 3 1】



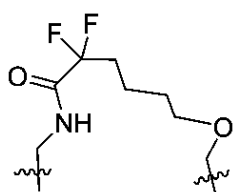
10

【化 1 3 3 2】



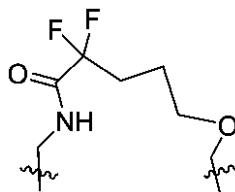
20

【化 1 3 3 3】



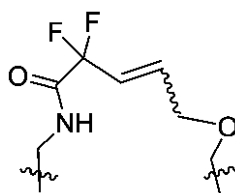
30

【化 1 3 3 4】



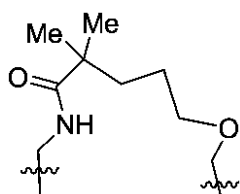
40

【化 1 3 3 5】

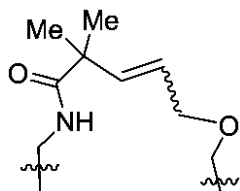


50

【化 1 3 3 6】

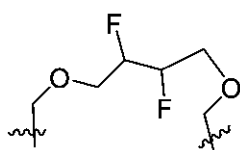


【化 1 3 3 7】



10

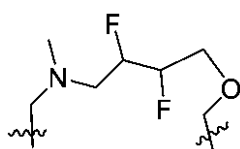
【化 1 3 3 8】



20

、及び

【化 1 3 3 9】

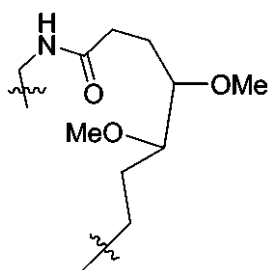


30

【 0 2 4 6】

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：

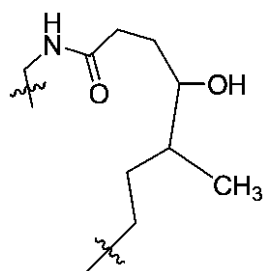
【化 1 3 4 0】



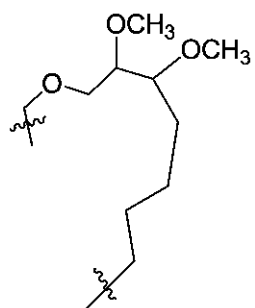
40

50

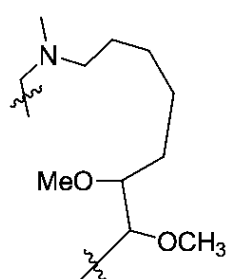
【化 1 3 4 1】



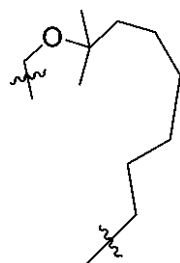
【化 1 3 4 2】



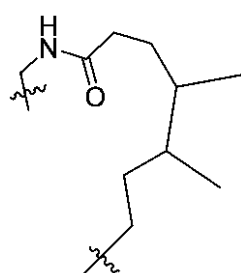
【化 1 3 4 3】



【化 1 3 4 4】



【化 1 3 4 5】



10

20

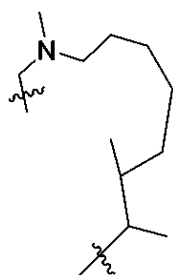
30

40

50

、及び

【化1346】



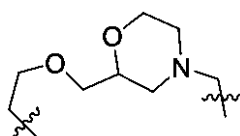
10

。

【0247】

別の実施形態では、 $X^9-L^3-X^{10}$ または $X^{10}-L^3-X^9$ は以下から選択される：

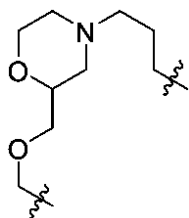
【化1347】



20

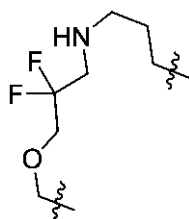
、

【化1348】



、

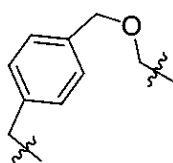
【化1349】



30

、

【化1350】

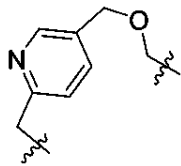


40

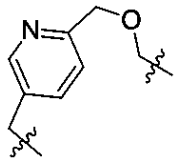
、

50

【化 1 3 5 1】

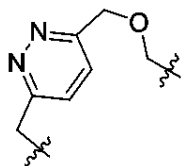


【化 1 3 5 2】



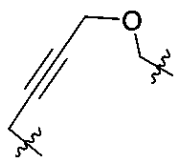
10

【化 1 3 5 3】



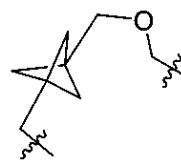
20

【化 1 3 5 4】



、及び

【化 1 3 5 5】

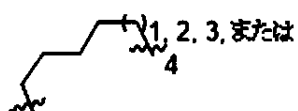


30

【 0 2 4 8】

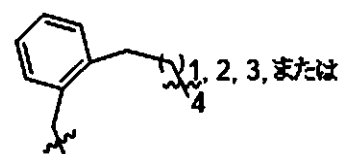
別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：

【化 1 3 5 6】



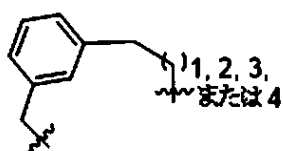
40

【化 1 3 5 7】



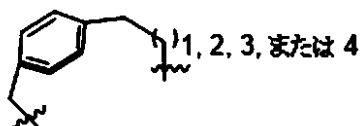
50

【化 1 3 5 8】



、及び

【化 1 3 5 9】



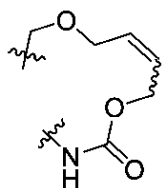
10

。

【0 2 4 9】

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：

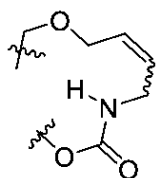
【化 1 3 6 0】



20

、

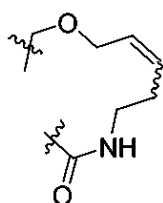
【化 1 3 6 1】



30

、

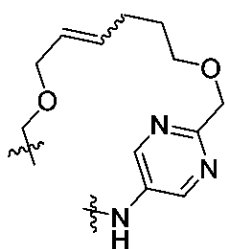
【化 1 3 6 2】



40

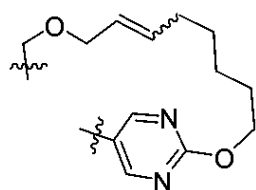
、

【化 1 3 6 3】

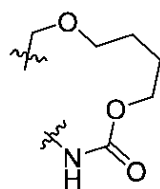


50

【化 1 3 6 4】

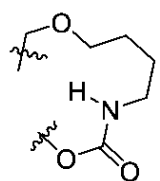


【化 1 3 6 5】



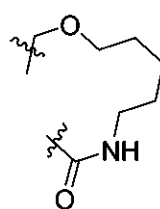
10

【化 1 3 6 6】



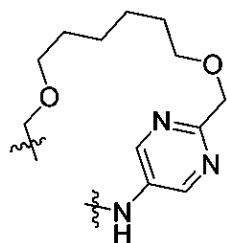
20

【化 1 3 6 7】



30

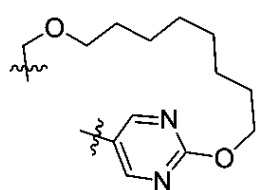
【化 1 3 6 8】



40

、及び

【化 1 3 6 9】



。

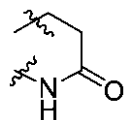
【0 2 5 0】

50

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：
【化 1370】

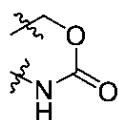


【化 1 3 7 1】



10

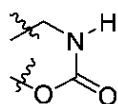
【化 1 3 7 2】



、及び

【化 1 3 7 3】

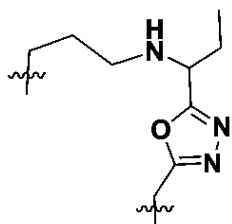
20



○

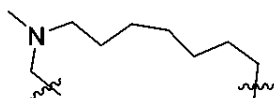
【 0 2 5 1 】

別の実施形態では、 $X^9 - L^3 - X^{10}$ または $X^{10} - L^3 - X^9$ は以下から選択される：
【化 1374】



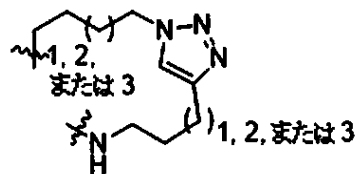
30

【化 1 3 7 5】



40

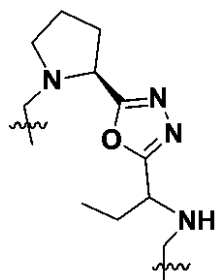
【化 1 3 7 6】



、または

50

【化 1 3 7 7】



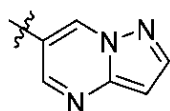
。

10

【 0 2 5 2】

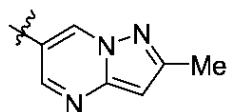
一実施形態では、 R^{32} は、以下から選択される：

【化 1 3 7 8】



、

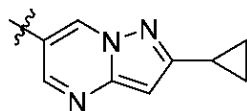
【化 1 3 7 9】



20

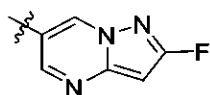
、

【化 1 3 8 0】



、

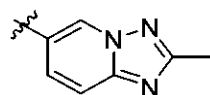
【化 1 3 8 1】



30

、

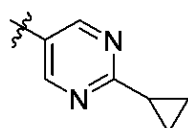
【化 1 3 8 2】



40

、

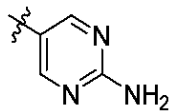
【化 1 3 8 3】



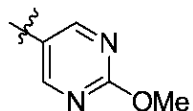
、

50

【化 1 3 8 4】

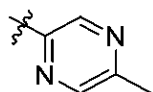


【化 1 3 8 5】

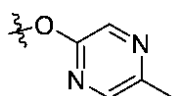


10

【化 1 3 8 6】



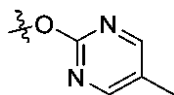
【化 1 3 8 7】



20

及び

【化 1 3 8 8】

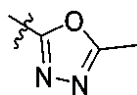


。

【 0 2 5 3】

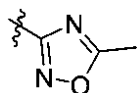
代替の実施形態では、 R^{32} は、以下から選択され

【化 1 3 8 9】



30

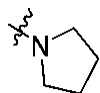
【化 1 3 9 0】



40

及び

【化 1 3 9 1】



。

50

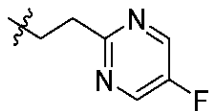
【0254】

代替の実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、または R^{15} は、 $-アルキル-R^{32}$ または $-O-アルキル-R^{32}$ である。

【0255】

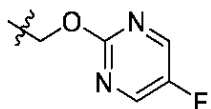
代替の実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、または R^{15} は、

【化1392】

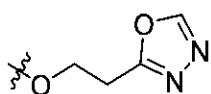


10

【化1393】



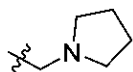
【化1394】



20

または

【化1395】



である。

【0256】

一実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、または R^{15} は、

【化1396】



30

【化1397】



40

【化1398】

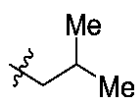


【化1399】

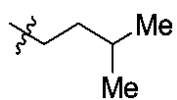


50

、
【化 1 4 0 0】



、
【化 1 4 0 1】



10

、
【化 1 4 0 2】

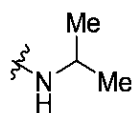


、
【化 1 4 0 3】

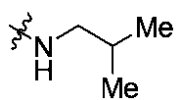


20

、
【化 1 4 0 4】

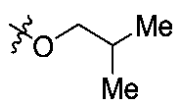


、
【化 1 4 0 5】



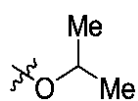
30

、
【化 1 4 0 6】

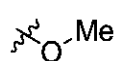


40

、
【化 1 4 0 7】



、または
【化 1 4 0 8】



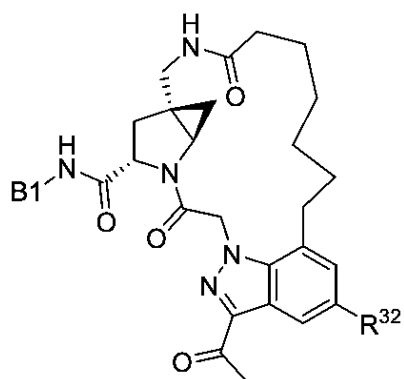
50

である。

【0257】

一実施形態では、式の化合物：

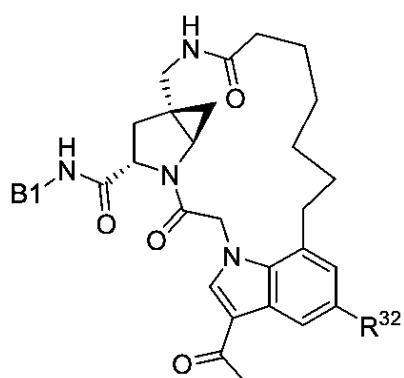
【化1409】



10

または

【化1410】



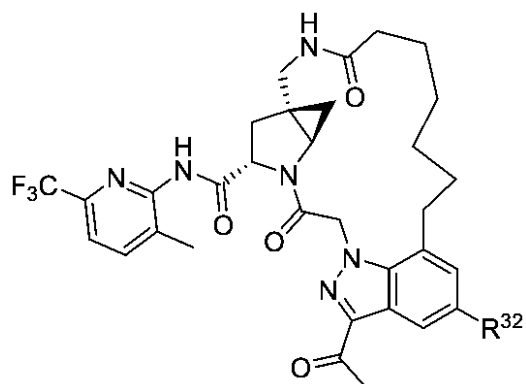
20

であって、B1及びR³²が上記で定義されるおりである化合物が提供される。

【0258】

別の実施形態では、式Iの化合物：

【化1411】

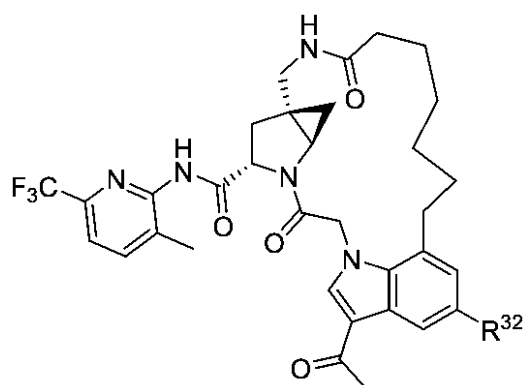


40

または

50

【化 1 4 1 2】



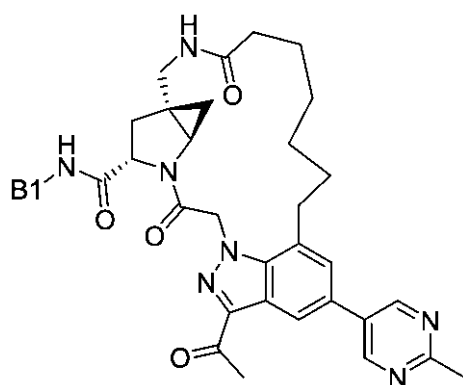
10

であって、 R^{32} が上記で定義されるおりである化合物が提供される。

【0 2 5 9】

別の実施形態では、式 I の化合物：

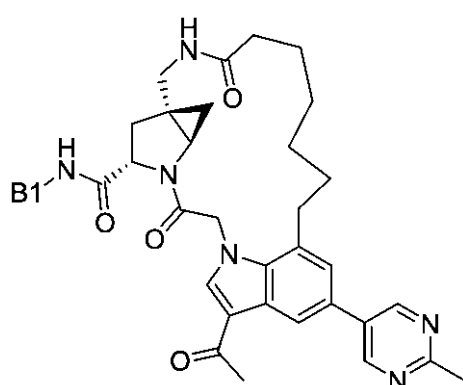
【化 1 4 1 3】



20

または

【化 1 4 1 4】



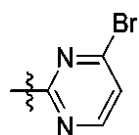
30

であって、 $B1$ が上記で定義されるとおりである化合物が提供される。

【0 2 6 0】

別の実施形態では、 $B1$ は、以下から選択される：

【化 1 4 1 5】

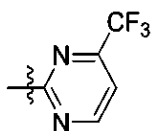


40

、

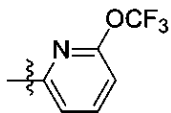
50

【化 1 4 1 6】



、

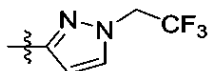
【化 1 4 1 7】



10

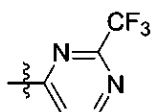
、

【化 1 4 1 8】



、及び

【化 1 4 1 9】



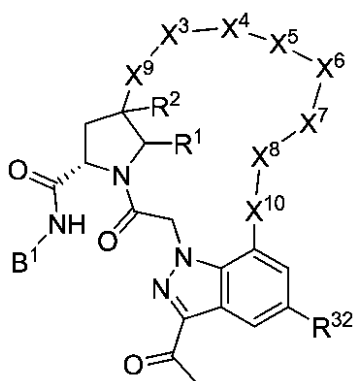
20

。

【 0 2 6 1】

別の実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

【化 1 4 2 0】



30

、

40

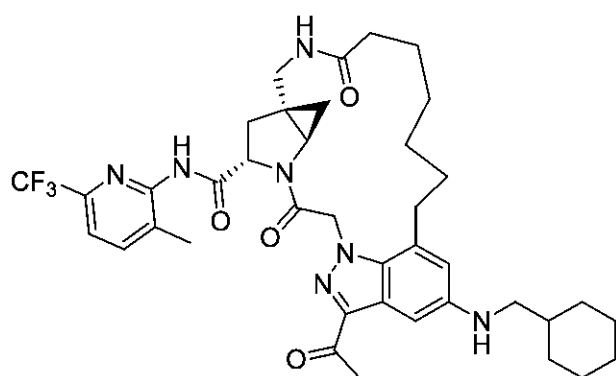
50

[illegible]

式ⅠⅠの化合物の非限定的な例としては以下が挙げられる：

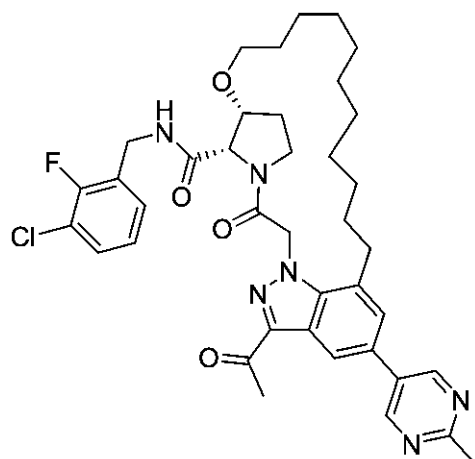
50

【化 1 4 2 4】



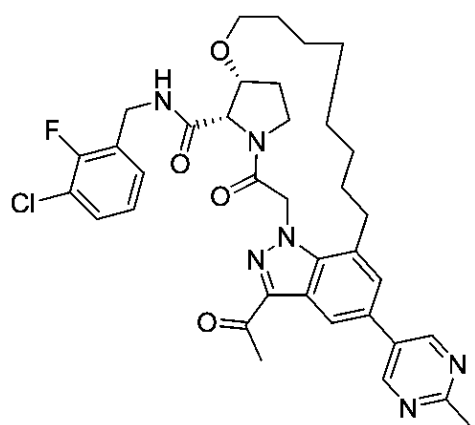
10

【化 1 4 2 5】



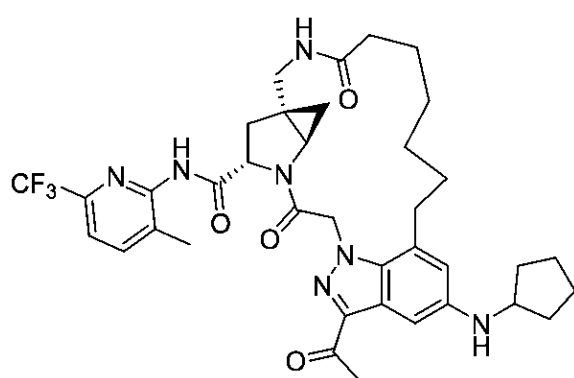
20

【化 1 4 2 6】



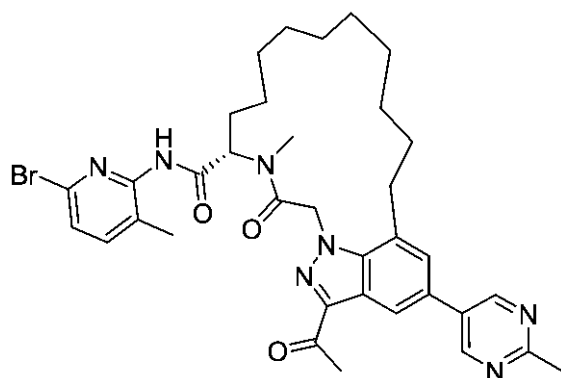
30

【化 1 4 2 7】



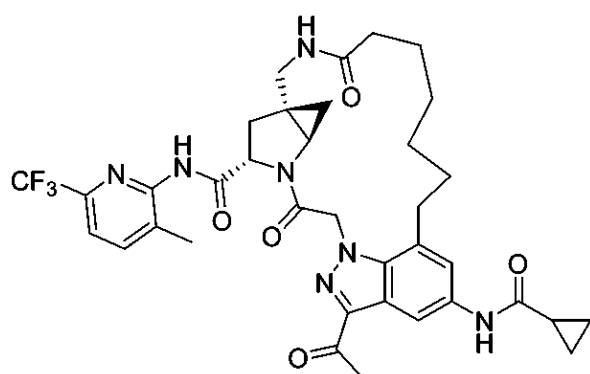
50

【化 1 4 2 8】



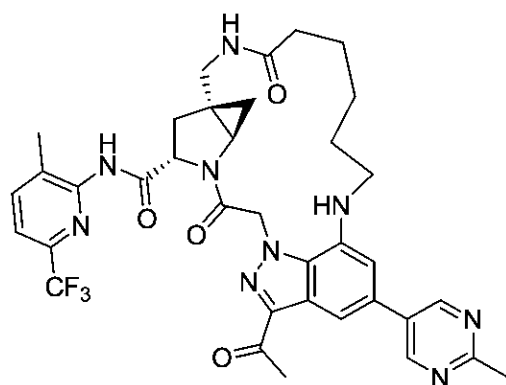
10

【化 1 4 2 9】



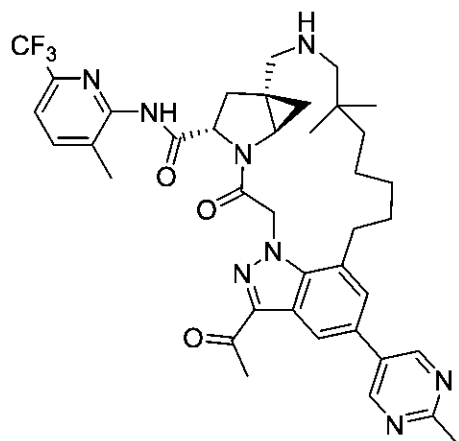
20

【化 1 4 3 0】



30

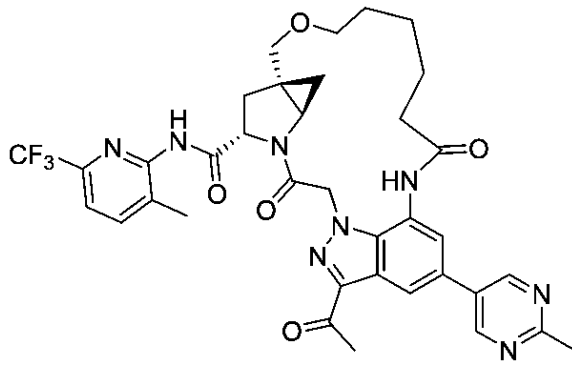
【化 1 4 3 1】



40

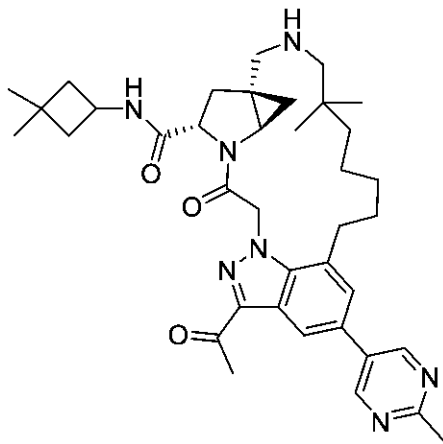
50

【化 1 4 3 2】



10

【化 1 4 3 3】

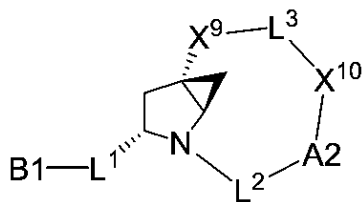


20

【 0 2 6 3】

特定の実施形態では、式 I I の化合物は

【化 1 4 3 4】



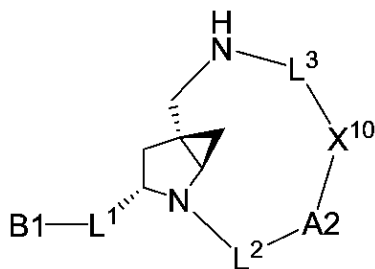
30

から選択される。

【 0 2 6 4】

特定の実施形態では、式 I I の化合物は

【化 1 4 3 5】



40

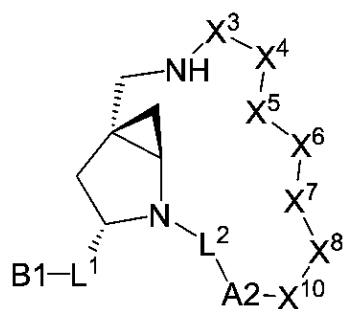
から選択される。

【 0 2 6 5】

特定の実施形態では、式 I I の化合物は

50

【化 1 4 3 6】



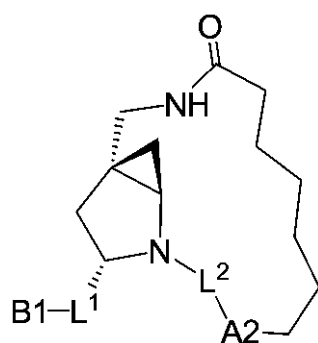
10

から選択される。

【 0 2 6 6】

特定の実施形態では、式 I I の化合物は

【化 1 4 3 7】



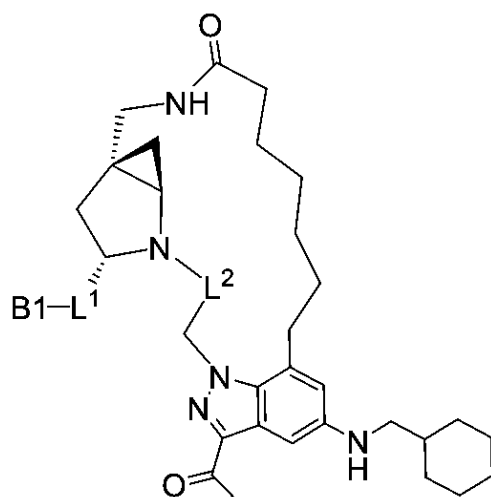
20

から選択される。

【 0 2 6 7】

特定の実施形態では、式 I I の化合物は

【化 1 4 3 8】



30

から選択される。

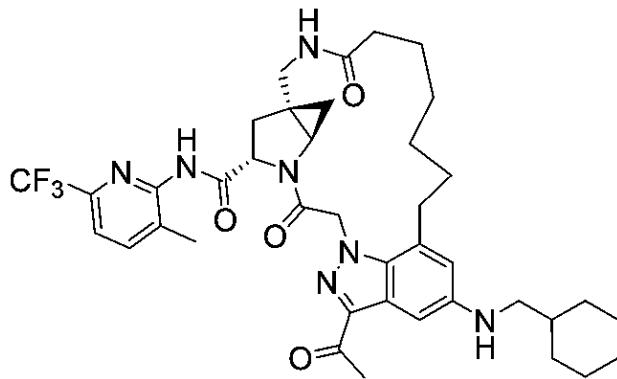
【 0 2 6 8】

特定の実施形態では、式 I I の化合物は

40

50

【化 1 4 3 9】



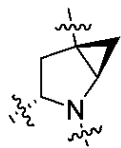
10

から選択される。

【 0 2 6 9】

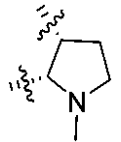
特定の実施形態では、C 2 は、

【化 1 4 4 0】



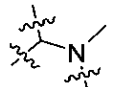
20

【化 1 4 4 1】



、及び

【化 1 4 4 2】



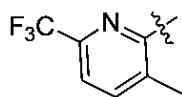
30

から選択される。

【 0 2 7 0】

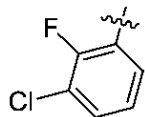
特定の実施形態では、B 1 は、

【化 1 4 4 3】



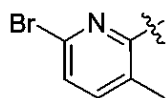
40

【化 1 4 4 4】



50

【化 1 4 4 5】



及び

【化 1 4 4 6】

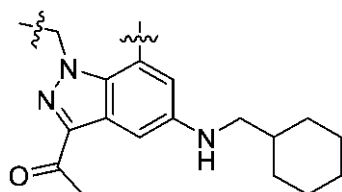


から選択される。

【0 2 7 1】

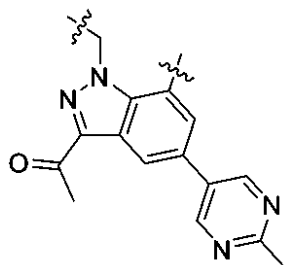
特定の実施形態では、A 2 は、

【化 1 4 4 7】



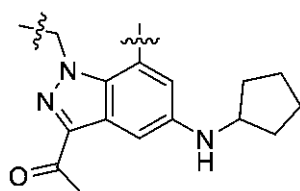
、

【化 1 4 4 8】



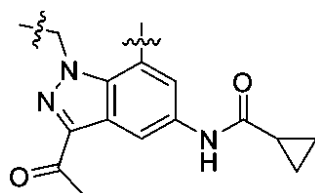
、

【化 1 4 4 9】



及び

【化 1 4 5 0】



から選択される。

【0 2 7 2】

式 I I I の化合物の非限定的な例としては以下が挙げられる：

10

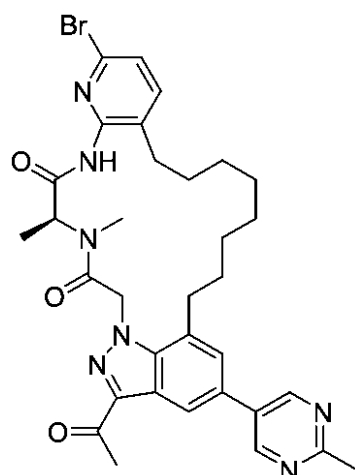
20

30

40

50

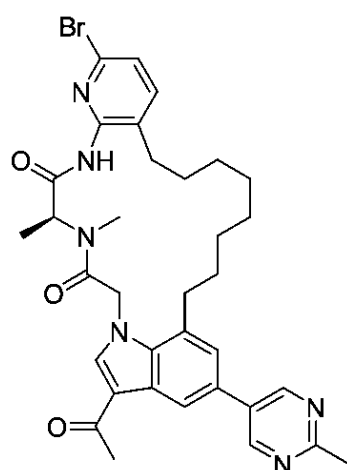
【化 1 4 5 1】



10

及び

【化 1 4 5 2】



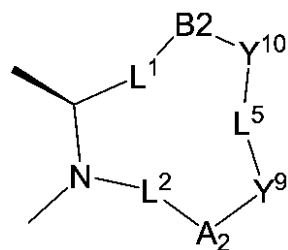
20

。

【 0 2 7 3】

特定の実施形態では、式 I I I の化合物は以下から選択される：

【化 1 4 5 3】



40

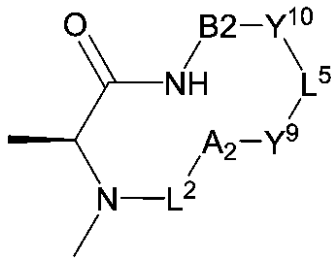
。

【 0 2 7 4】

特定の実施形態では、式 I I I の化合物は以下から選択される：

50

【化 1 4 5 4】



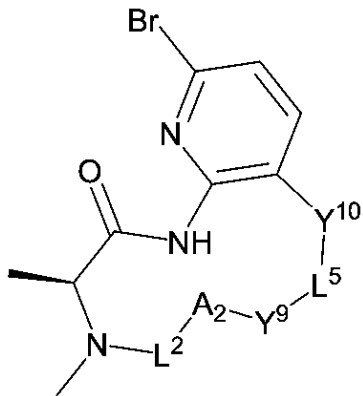
。

10

【 0 2 7 5】

特定の実施形態では、式 I I I の化合物は以下から選択される：

【化 1 4 5 5】



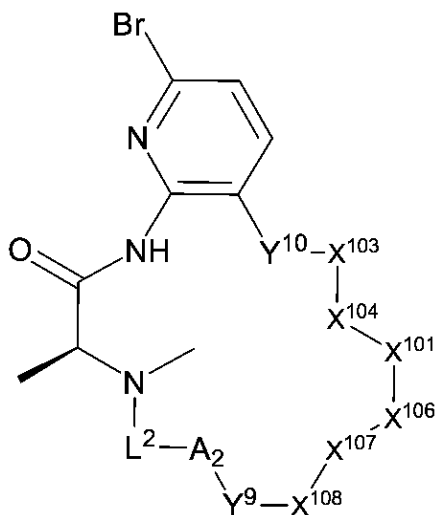
20

。

【 0 2 7 6】

特定の実施形態では、式 I I I の化合物は以下から選択される：

【化 1 4 5 6】



30

40

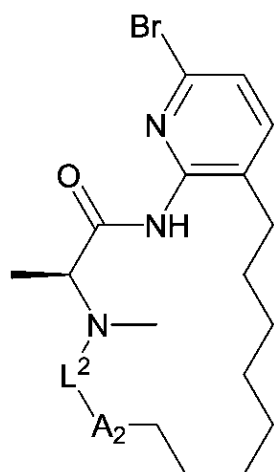
。

【 0 2 7 7】

特定の実施形態では、式 I I I の化合物は以下から選択される：

50

【化 1 4 5 7】



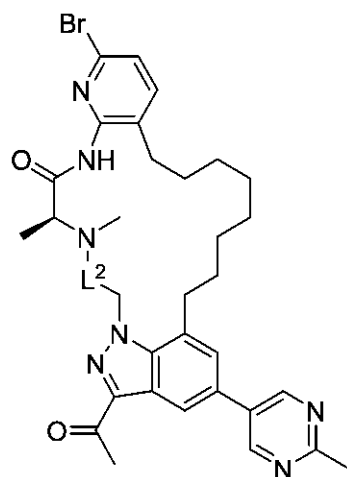
10

。

【 0 2 7 8】

特定の実施形態では、式 I I I の化合物は以下から選択される：

【化 1 4 5 8】



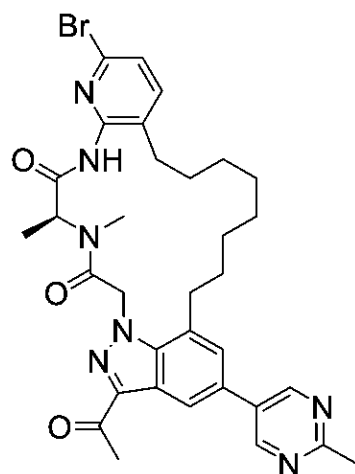
20

。

【 0 2 7 9】

特定の実施形態では、式 I I I の化合物は以下から選択される：

【化 1 4 5 9】



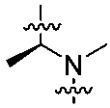
40

。

【 0 2 8 0】

50

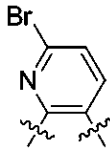
特定の実施形態では、C 1 は、
【化 1 4 6 0】



である。

【0 2 8 1】

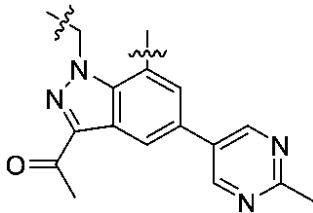
特定の実施形態では、B 2 は、
【化 1 4 6 1】



である。

【0 2 8 2】

特定の実施形態では、A 2 は、
【化 1 4 6 2】



である。

【0 2 8 3】

「アルキル」の実施形態

一実施形態では、「アルキル」とは、C₁ - C₁₀アルキル、C₁ - C₉アルキル、C₁ - C₈アルキル、C₁ - C₇アルキル、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₅アルキル、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₃アルキル、またはC₁ - C₂アルキルである。

【0 2 8 4】

一実施形態では、「アルキル」は、1つの炭素を有する。

【0 2 8 5】

一実施形態では、「アルキル」は、2つの炭素を有する。

【0 2 8 6】

一実施形態では、「アルキル」は、3つの炭素を有する。

【0 2 8 7】

一実施形態では、「アルキル」は、4つの炭素を有する。

【0 2 8 8】

一実施形態では、「アルキル」は、5つの炭素を有する。

【0 2 8 9】

一実施形態では、「アルキル」は、6つの炭素を有する。

【0 2 9 0】

「アルキル」の非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられる。

【0 2 9 1】

「アルキル」のさらなる非限定的な例として、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、及びイソヘキシルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0292】

「アルキル」のさらなる非限定的な例として、sec-ブチル、sec-ペンチル、及びsec-ヘキシルが挙げられる。

【0293】

「アルキル」のさらなる非限定的な例として、tert-ブチル、tert-ペンチル、及びtert-ヘキシルが挙げられる。

【0294】

「アルキル」のさらなる非限定的な例として、ネオペンチル、3-ペンチル、及び活性ペンチルが挙げられる。

【0295】

別の実施形態では、「アルキル」基は、必要に応じて置換される。

【0296】

別の実施形態では、「アルケニル」基は、必要に応じて置換される。

【0297】

別の実施形態では、「アルキニル」基は、必要に応じて置換される。

【0298】

「ハロアルキル」の実施形態

一実施形態では、「ハロアルキル」は、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_1-C_9 ハロアルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_7 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_5 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、及び C_1-C_2 ハロアルキルである。

【0299】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、1つの炭素を有する。

【0300】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、1つの炭素及び1つのハロゲンを有する。

【0301】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、1つの炭素及び2つのハロゲンを有する。

【0302】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、1つの炭素及び3つのハロゲンを有する。

【0303】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、2つの炭素を有する。

【0304】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、3つの炭素を有する。

【0305】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、4つの炭素を有する。

【0306】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、5つの炭素を有する。

【0307】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、6つの炭素を有する。

【0308】

「ハロアルキル」の非限定的な例として：

【化1463】



、

【化1464】



10

20

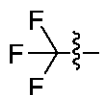
30

40

50

及び

【化 1 4 6 5】



が挙げられる。

【 0 3 0 9】

「ハロアルキル」のさらなる非限定的な例として：

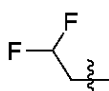
【化 1 4 6 6】



10

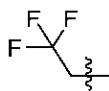
、

【化 1 4 6 7】



、

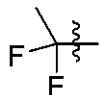
【化 1 4 6 8】



20

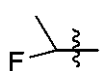
、

【化 1 4 6 9】



、

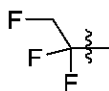
【化 1 4 7 0】



30

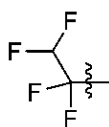
、

【化 1 4 7 1】



、

【化 1 4 7 2】

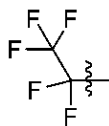


40

、

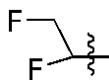
50

【化 1 4 7 3】



、

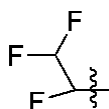
【化 1 4 7 4】



10

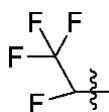
、

【化 1 4 7 5】



及び

【化 1 4 7 6】



20

が挙げられる。

【0 3 1 0】

「ハロアルキル」のさらなる非限定的な例として：

【化 1 4 7 7】



、

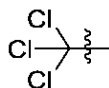
【化 1 4 7 8】



30

及び

【化 1 4 7 9】



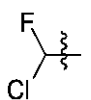
が挙げられる。

40

【0 3 1 1】

「ハロアルキル」のさらなる非限定的な例として：

【化 1 4 8 0】



、

50

【化 1 4 8 1】



及び

【化 1 4 8 2】



10

が挙げられる。

【0 3 1 2】

「アリール」の実施形態

一実施形態では、「アリール」は、6 炭素の芳香族基（フェニル）である。

【0 3 1 3】

一実施形態では、「アリール」は、10 炭素の芳香族基（ナフチル）である。

【0 3 1 4】

一実施形態では、「アリール」は「置換アリール」である。

【0 3 1 5】

別の実施形態では、「アリール」基は、必要に応じて置換される。

20

【0 3 1 6】

「ヘテロアリール」の実施形態

一実施形態では、「ヘテロアリール」は、1、2、または3 個の窒素原子を含む5 員の芳香族基である。

【0 3 1 7】

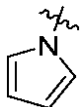
5 員の「ヘテロアリール」基の非限定的な例として、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソチアゾール、チアゾール、チアジアゾール、及びチアトリアゾールが挙げられる。

30

【0 3 1 8】

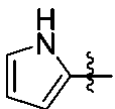
5 員の「ヘテロアリール」基のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 1 4 8 3】



、

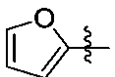
【化 1 4 8 4】



40

、

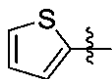
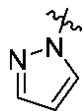
【化 1 4 8 5】



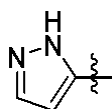
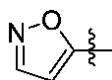
、

50

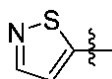
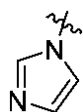
【化 1 4 8 6】

、
【化 1 4 8 7】

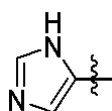
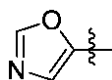
10

、
【化 1 4 8 8】、
【化 1 4 8 9】

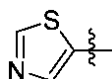
20

、
【化 1 4 9 0】、
【化 1 4 9 1】

30

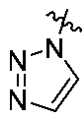
、
【化 1 4 9 2】、
【化 1 4 9 3】

40

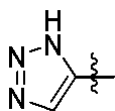
、
【化 1 4 9 4】

50

【化 1 4 9 5】

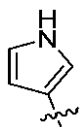


【化 1 4 9 6】

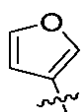


10

【化 1 4 9 7】

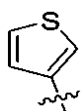


【化 1 4 9 8】

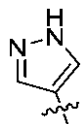


20

【化 1 4 9 9】

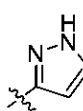


【化 1 5 0 0】



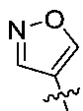
30

【化 1 5 0 1】



40

【化 1 5 0 2】



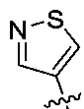
50

【化 1 5 0 3】



、

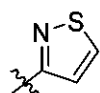
【化 1 5 0 4】



10

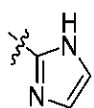
、

【化 1 5 0 5】



、

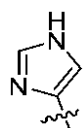
【化 1 5 0 6】



20

、

【化 1 5 0 7】



、

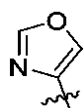
【化 1 5 0 8】



30

、

【化 1 5 0 9】



40

、

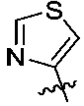
【化 1 5 1 0】



、

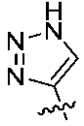
50

【化 1 5 1 1】



、及び

【化 1 5 1 2】



10

。

【0 3 1 9】

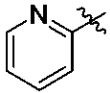
一実施形態では、「ヘテロアリール」は、1、2、または3個の窒素原子を含む6員の芳香族基である（すなわち、ピリジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、及びピラジニル）。

【0 3 2 0】

1つまたは2つの窒素原子を有する6員の「ヘテロアリール」基の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

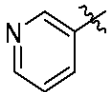
【化 1 5 1 3】

20



、

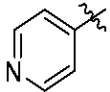
【化 1 5 1 4】



30

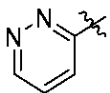
、

【化 1 5 1 5】



、

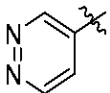
【化 1 5 1 6】



40

、

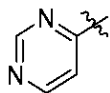
【化 1 5 1 7】



、

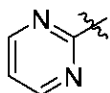
50

【化 1 5 1 8】



、

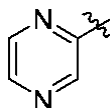
【化 1 5 1 9】



10

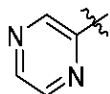
、

【化 1 5 2 0】



、

【化 1 5 2 1】

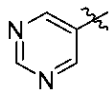


20

、

及び

【化 1 5 2 2】



。

【 0 3 2 1】

一実施形態では、「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 つまたは 2 つの原子を含む 9 員の二環式芳香族基である。

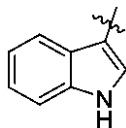
【 0 3 2 2】

二環式である「ヘテロアリール」基の非限定的な例として、インドール、ベンゾフラン、イソインドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、アザインドール、アザインダゾール、プリン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾオキサゾール、及びベンゾチアゾールが挙げられる。

【 0 3 2 3】

二環式である「ヘテロアリール」基のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 1 5 2 3】



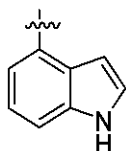
、

30

40

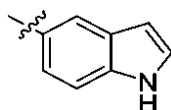
50

【化 1 5 2 4】



、

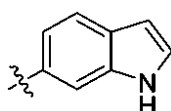
【化 1 5 2 5】



10

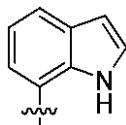
、

【化 1 5 2 6】



、

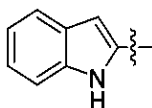
【化 1 5 2 7】



20

、

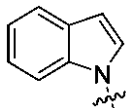
【化 1 5 2 8】



30

及び

【化 1 5 2 9】



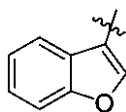
。

【 0 3 2 4】

二環式である「ヘテロアリール」基のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

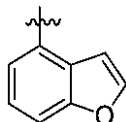
【化 1 5 3 0】

40



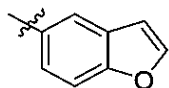
、

【化 1 5 3 1】

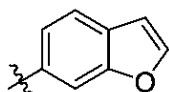


50

、
【化 1 5 3 2】

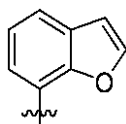


、
【化 1 5 3 3】

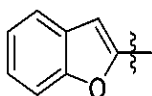


10

、
【化 1 5 3 4】



、及び
【化 1 5 3 5】

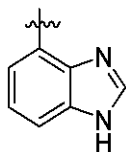


20

。
【0 3 2 5】

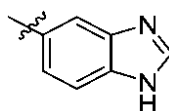
二環式である「ヘテロアリール」基のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 1 5 3 6】

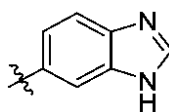


30

、
【化 1 5 3 7】

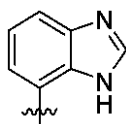


、
【化 1 5 3 8】



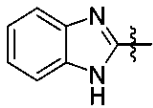
40

、
【化 1 5 3 9】

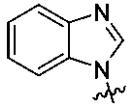


50

、
【化 1 5 4 0】



、及び
【化 1 5 4 1】



10

。
【0 3 2 6】

一実施形態では、「ヘテロアリアル」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 つまたは 2 つの原子を含む 10 員の二環式芳香族基である。

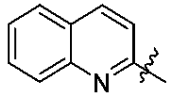
【0 3 2 7】

二環式である「ヘテロアリアル」基の非限定的な例として、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、及びナフチリジンが挙げられる。

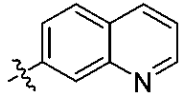
【0 3 2 8】

二環式である「ヘテロアリアル」基のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 1 5 4 2】

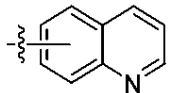


、
【化 1 5 4 3】

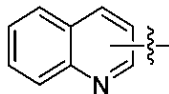


30

、
【化 1 5 4 4】

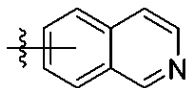


、
【化 1 5 4 5】



40

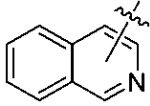
、
【化 1 5 4 6】



、及び

50

【化 1 5 4 7】



。

【0 3 2 9】

別の実施形態では、ヘテロアリールはテトラゾールである。

【0 3 3 0】

別の実施形態では、「ヘテロアリール」基は、必要に応じて置換される。

10

【0 3 3 1】

「シクロアルキル」の実施形態

一実施形態では、「シクロアルキル」は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、 $C_5 - C_8$ シクロアルキル、または $C_6 - C_8$ シクロアルキルである。

【0 3 3 2】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、3つの炭素を有する。

【0 3 3 3】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、4つの炭素を有する。

20

【0 3 3 4】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、5つの炭素を有する。

【0 3 3 5】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、6つの炭素を有する。

【0 3 3 6】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、7つの炭素を有する。

【0 3 3 7】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、8つの炭素を有する。

【0 3 3 8】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、9つの炭素を有する。

30

【0 3 3 9】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、10個の炭素を有する。

【0 3 4 0】

「シクロアルキル」の非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びシクロデシルが挙げられる。

【0 3 4 1】

別の実施形態では、「シクロアルキル」基は、必要に応じて置換される。

【0 3 4 2】

「複素環」の実施形態

一実施形態では、「複素環」とは、1つの窒素及び、3、4、5、6、7、または8個の炭素原子を有する環状環を指す。

40

【0 3 4 3】

一実施形態では、「複素環」とは、1つの窒素と、1つの酸素と、3、4、5、6、7、または8個の炭素原子を有する環状環を指す。

【0 3 4 4】

一実施形態では、「複素環」とは、2つの窒素と、3、4、5、6、7、または8個の炭素原子を有する環状環を指す。

【0 3 4 5】

一実施形態では、「複素環」とは、1つの酸素と、3、4、5、6、7、または8個の

50

炭素原子を有する環状環を指す。

【0346】

一実施形態では、「複素環」とは、1つの硫黄と、3、4、5、6、7、または8個の炭素原子を有する環状環を指す。

【0347】

「複素環」の非限定的な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、1,3-ジアゼチジン、オキセタン、及びチエタンが挙げられる。

【0348】

「複素環」のさらなる非限定的な例としては、ピロリジン、3-ピロリン、2-ピロリン、ピラゾリジン、及びイミダゾリジンが挙げられる。

10

【0349】

「複素環」のさらなる非限定的な例としては、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキソラン、テトラヒドロチオフエン、1,2-オキサチオラン、及び1,3-オキサチオランが挙げられる。

【0350】

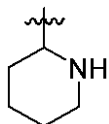
「複素環」のさらなる非限定的な例としては、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、チアン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、モルホリン、及びチオモルホリンが挙げられる。

【0351】

「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：

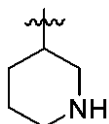
20

【化1548】



、

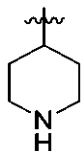
【化1549】



30

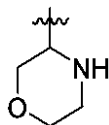
、

【化1550】



、

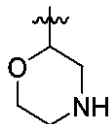
【化1551】



40

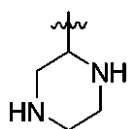
、

【化1552】

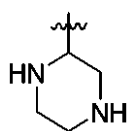


50

、
【化 1 5 5 3】

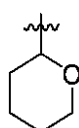


、
【化 1 5 5 4】

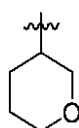


10

、
【化 1 5 5 5】

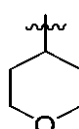


、
【化 1 5 5 6】



20

、及び
【化 1 5 5 7】

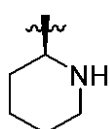


30

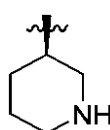
。
【0 3 5 2】

「複素環」のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 1 5 5 8】

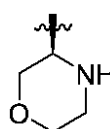


、
【化 1 5 5 9】



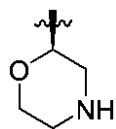
40

、
【化 1 5 6 0】

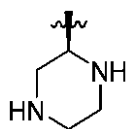


50

、
【化 1 5 6 1】

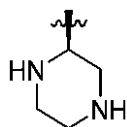


、
【化 1 5 6 2】

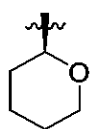


10

、
【化 1 5 6 3】

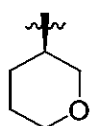


、
【化 1 5 6 4】



20

、及び
【化 1 5 6 5】

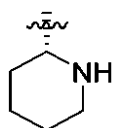


30

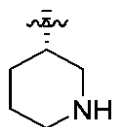
。
【0 3 5 3】

「複素環」のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 1 5 6 6】

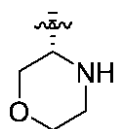


、
【化 1 5 6 7】



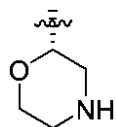
40

、
【化 1 5 6 8】

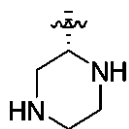


50

、
【化 1 5 6 9】

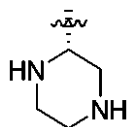


、
【化 1 5 7 0】

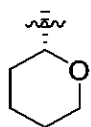


10

、
【化 1 5 7 1】

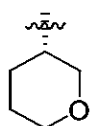


、
【化 1 5 7 2】



20

、及び
【化 1 5 7 3】

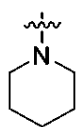


30

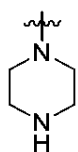
。
【0 3 5 4】

「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：

【化 1 5 7 4】



、
【化 1 5 7 5】

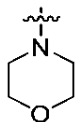


40

、及び

50

【化 1 5 7 6】



°

【 0 3 5 5】

「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：

【化 1 5 7 7】



10

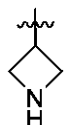
、

【化 1 5 7 8】



、

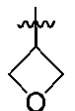
【化 1 5 7 9】



20

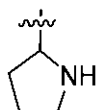
、

【化 1 5 8 0】



、

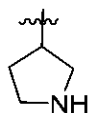
【化 1 5 8 1】



30

、

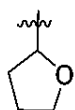
【化 1 5 8 2】



40

、

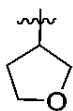
【化 1 5 8 3】



、及び

50

【化 1 5 8 4】



。

【 0 3 5 6】

「複素環」のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 1 5 8 5】



10

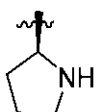
、

【化 1 5 8 6】



、

【化 1 5 8 7】



20

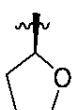
、

【化 1 5 8 8】



、

【化 1 5 8 9】



30

、及び

【化 1 5 9 0】



40

。

【 0 3 5 7】

「複素環」のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 1 5 9 1】



、

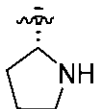
50

【化 1 5 9 2】



、

【化 1 5 9 3】



10

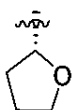
、

【化 1 5 9 4】



、

【化 1 5 9 5】



20

、及び

【化 1 5 9 6】



。

【0 3 5 8】

30

代替の実施形態では、「複素環」基は、必要に応じて置換される。

【0 3 5 9】

式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII 及び式 IX のさらなる実施形態

R^{201} の実施形態

本発明の一態様では、式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII または式 IX の化合物が提供され、式中、単一の C-H 結合は、 R^{201} 基で置換され、式中：

R^{201} は、 C_0-C_3 アルキル NR^9R^{15} 、 C_0-C_3 アルキル- OR^{15} 、 C_0-C_3 アルキル- SR^{15} ；

40

C_0-C_3 アルキル-複素環、-脂肪族- OR^{15} 、-脂肪族- SR^{15} 、及び-脂肪族- NR^9R^{15} から選択され；かつ式中、 R^{201} は、直接 R^{201} に連結され得るか、または、アミノ、ヒドロキシル、チオ、カルボン酸、リン酸、ホスホン酸、もしくはスルホン結合を介して R^{201} に連結され得る、 R^{301} と必要に応じて置換されてもよい。

各 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素及び C_1-C_4 アルキルから選択され；

各 R^{11} は独立して、 C_1-C_3 アルキル、- OR^9 、及び- NR^9R^{10} から選択され；

各 R^{12} は独立して、水素、 C_1-C_3 アルキル、及び-C(O) R^{11} から選択され；

各 R^{14} は独立して、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、- OR^9 、及び- NR^9R^{10} から選択され；

R^{15} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_2-C_4 アルケニル

50

、 C_2-C_4 アルキニル、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及び $-C_1-C_3$ アルキル-アリールから選択され；そして

式中、 R^{201} は、必要に応じて、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_0-C_4 アルキル NR^9R^{12} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{12} 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^{15}$ 、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから選択される1つ、2つ、または3つの基で置換され；

一実施形態では、 R^{201} は、 $-(CH_2)_{1-3}-O-$ 複素環、 $-(CH_2)_{1-3}-N$
 $H-$ 複素環、または $-(CH_2)_{1-3}-NR^9-$ 複素環から選択される。

【 0 3 6 0 】

一実施形態では、 R^{201} は、 $-(CH_2)_{1-3}-NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}-OR^9$ 、または $-(CH_2)_{1-3}$ -複素環から選択される。

【 0 3 6 1 】

一実施形態では、 R^{201} は、 $-CH_2-O-$ 複素環、 $-CH_2-NH-$ 複素環、または
 $-CH_2-NR^9-$ 複素環から選択される。

【 0 3 6 2 】

一実施形態では、 R^{201} は、 $-CH_2-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2-OR^9$ 、または $-CH_2$ -複素環から選択される。

【 0 3 6 3 】

一実施形態では、 R^{201} は、 $-(CH_2)_{1-3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}-OH$ 、または $-(CH_2)_{1-3}-OC_1-C_6$ アルキルから選択される。

【 0 3 6 4 】

一実施形態では、 $(CH_2)_{1-3}$ は $-CH_2-$ である。

【 0 3 6 5 】

一実施形態では、 $(CH_2)_{1-3}$ は $-CH_2CH_2-$ である。

【 0 3 6 6 】

一実施形態では、 $(CH_2)_{1-3}$ は $-CH_2CH_2CH_2-$ である。

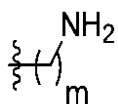
【 0 3 6 7 】

以下の実施形態では、 m は、1または2である。

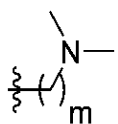
【 0 3 6 8 】

一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：

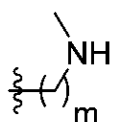
【化 1 5 9 7】



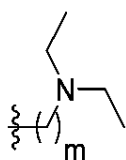
【化 1 5 9 8】



【化 1 5 9 9】

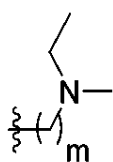


【化 1 6 0 0】



■

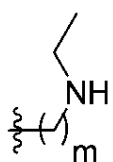
【化 1 6 0 1】



10

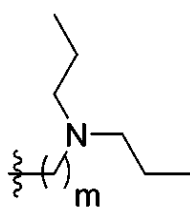
•

【化 1 6 0 2】



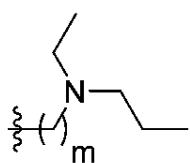
20

【化 1 6 0 3】



30

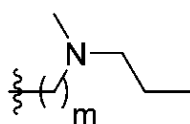
【化 1 6 0 4】



40

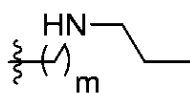
—

【化 1 6 0 5】

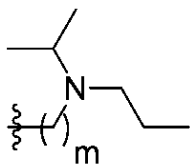


50

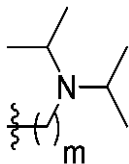
【化 1 6 0 6】



【化 1 6 0 7】

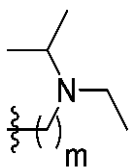


【化 1 6 0 8】



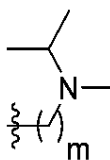
10

【化 1 6 0 9】



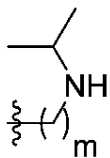
20

【化 1 6 1 0】

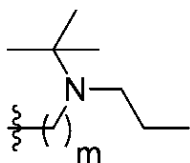


30

【化 1 6 1 1】



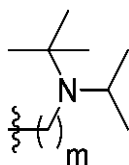
【化 1 6 1 2】



40

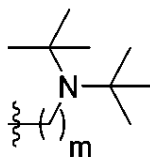
50

【化 1 6 1 3】



、

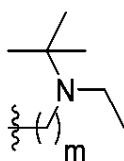
【化 1 6 1 4】



10

、

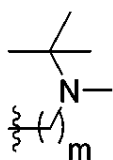
【化 1 6 1 5】



20

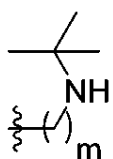
、

【化 1 6 1 6】



、及び

【化 1 6 1 7】



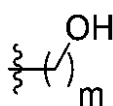
30

。

【0 3 6 9】

一実施形態では、R²⁰¹は以下から選択される：

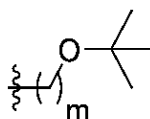
【化 1 6 1 8】



40

、

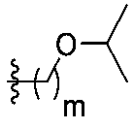
【化 1 6 1 9】



、

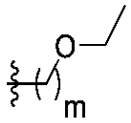
50

【化 1 6 2 0】



、

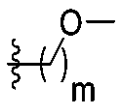
【化 1 6 2 1】



10

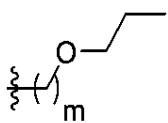
、

【化 1 6 2 2】



、及び

【化 1 6 2 3】



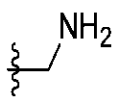
20

。

【 0 3 7 0】

一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：

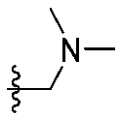
【化 1 6 2 4】



30

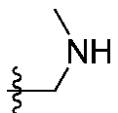
、

【化 1 6 2 5】



、

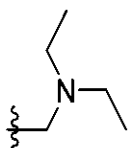
【化 1 6 2 6】



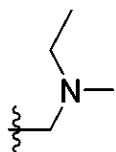
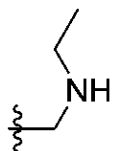
40

、

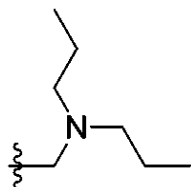
【化 1 6 2 7】



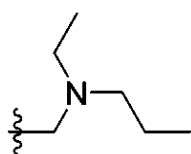
50

、
【化 1 6 2 8】、
【化 1 6 2 9】

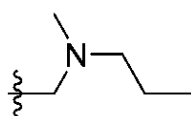
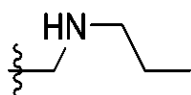
10

、
【化 1 6 3 0】

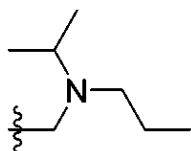
20

、
【化 1 6 3 1】

30

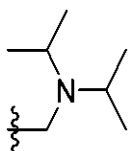
、
【化 1 6 3 2】、
【化 1 6 3 3】

40

、
【化 1 6 3 4】

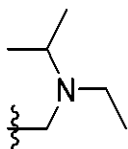
50

【化 1 6 3 5】



、

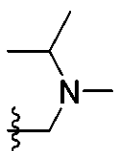
【化 1 6 3 6】



10

、

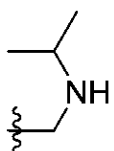
【化 1 6 3 7】



20

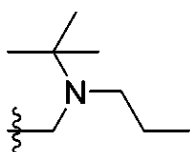
、

【化 1 6 3 8】



、

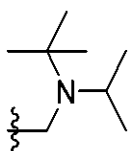
【化 1 6 3 9】



30

、

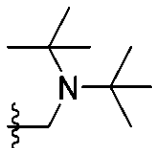
【化 1 6 4 0】



40

、

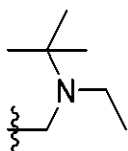
【化 1 6 4 1】



、

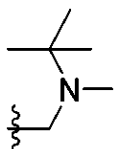
50

【化 1 6 4 2】



、

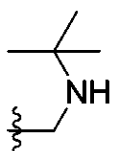
【化 1 6 4 3】



10

、及び

【化 1 6 4 4】



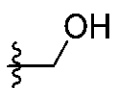
20

。

【 0 3 7 1】

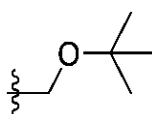
一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：

【化 1 6 4 5】



、

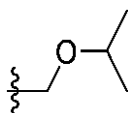
【化 1 6 4 6】



30

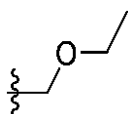
、

【化 1 6 4 7】



、

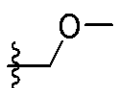
【化 1 6 4 8】



40

、

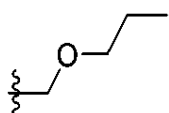
【化 1 6 4 9】



50

、及び

【化1650】

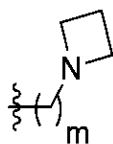


。

【0372】

一実施形態では、R²⁰¹は以下から選択される：

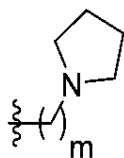
【化1651】



10

、

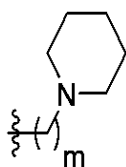
【化1652】



20

、

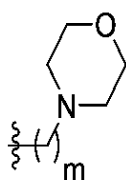
【化1653】



30

、

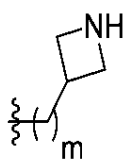
【化1654】



40

、

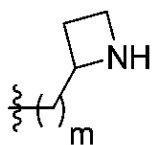
【化1655】



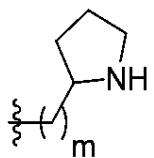
、

50

【化 1 6 5 6】

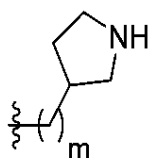


【化 1 6 5 7】



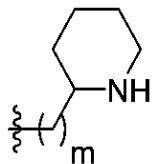
10

【化 1 6 5 8】

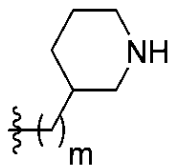


20

【化 1 6 5 9】

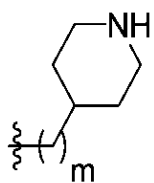


【化 1 6 6 0】



30

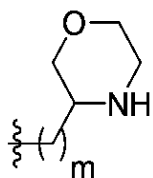
【化 1 6 6 1】



40

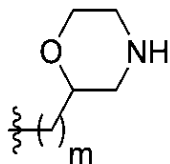
50

【化 1 6 6 2】



、及び

【化 1 6 6 3】



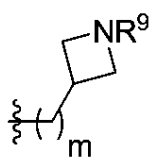
10

。

【0 3 7 3】

一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：

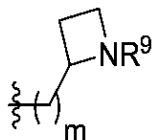
【化 1 6 6 4】



20

、

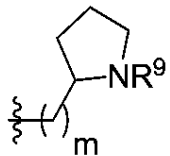
【化 1 6 6 5】



30

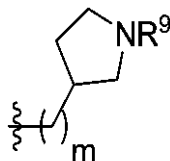
、

【化 1 6 6 6】



、

【化 1 6 6 7】

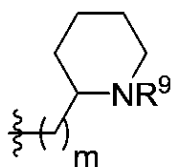


40

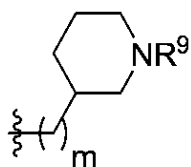
、

50

【化 1 6 6 8】

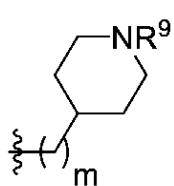


【化 1 6 6 9】



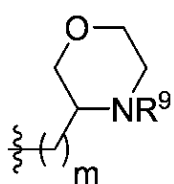
10

【化 1 6 7 0】



20

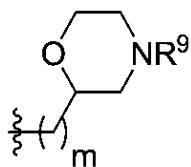
【化 1 6 7 1】



30

、及び

【化 1 6 7 2】



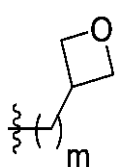
。

40

【0 3 7 4】

一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：

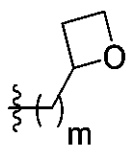
【化 1 6 7 3】



、

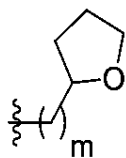
50

【化 1 6 7 4】



、

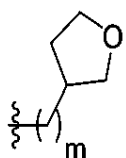
【化 1 6 7 5】



10

、

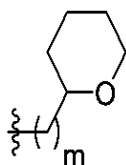
【化 1 6 7 6】



20

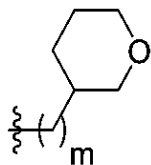
、

【化 1 6 7 7】



、

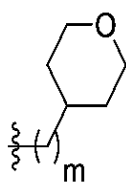
【化 1 6 7 8】



30

、

【化 1 6 7 9】

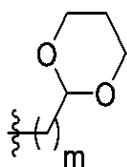


40

、

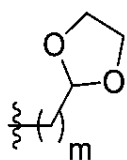
50

【化 1 6 8 0】



、及び

【化 1 6 8 1】



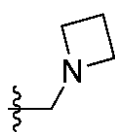
10

。

【 0 3 7 5】

一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：

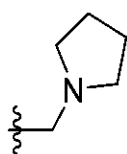
【化 1 6 8 2】



20

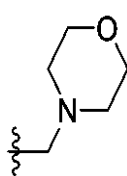
、

【化 1 6 8 3】



、

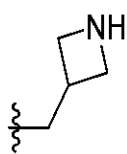
【化 1 6 8 4】



30

、

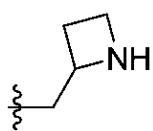
【化 1 6 8 5】



40

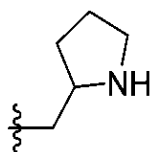
、

【化 1 6 8 6】

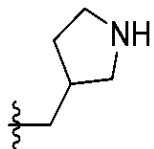


50

、
【化 1 6 8 7】

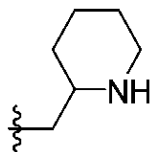


、
【化 1 6 8 8】



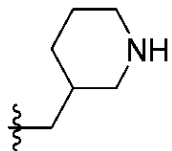
10

、
【化 1 6 8 9】

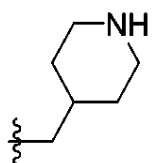


20

、
【化 1 6 9 0】

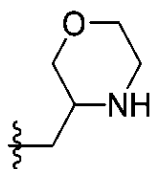


、
【化 1 6 9 1】



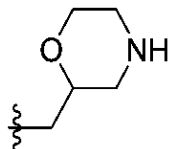
30

、
【化 1 6 9 2】



40

、及び
【化 1 6 9 3】



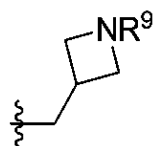
50

°

【0376】

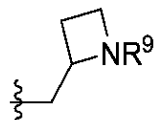
一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：

【化1694】



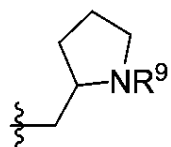
、

【化1695】



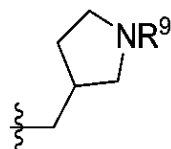
、

【化1696】



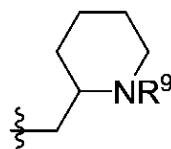
、

【化1697】



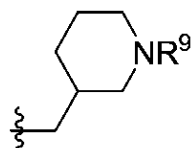
、

【化1698】



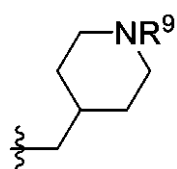
、

【化1699】



、

【化1700】



10

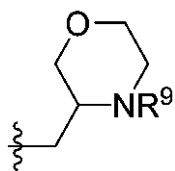
20

30

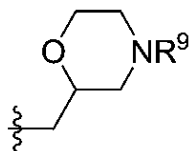
40

50

、
【化 1 7 0 1】

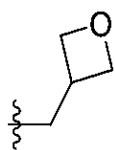


及び
【化 1 7 0 2】



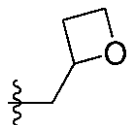
10

。
【 0 3 7 7】
一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：
【化 1 7 0 3】



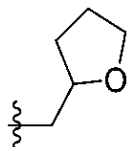
20

、
【化 1 7 0 4】

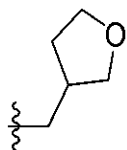


30

、
【化 1 7 0 5】

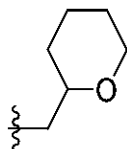


、
【化 1 7 0 6】



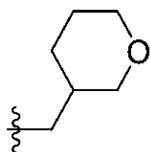
40

、
【化 1 7 0 7】

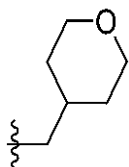


50

、
【化 1 7 0 8】

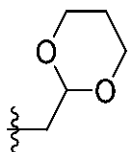


、
【化 1 7 0 9】



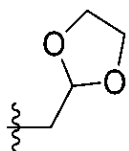
10

、
【化 1 7 1 0】



20

、及び
【化 1 7 1 1】

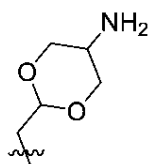


。
【 0 3 7 8】

30

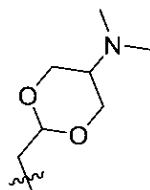
一実施形態では、 R^{201} は以下から選択される：

【化 1 7 1 2】



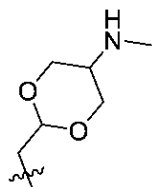
、
【化 1 7 1 3】

40

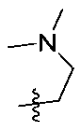


50

【化 1 7 1 4】

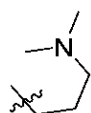


【化 1 7 1 5】



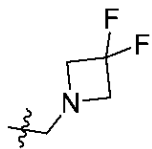
10

【化 1 7 1 6】

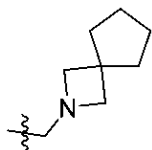


20

【化 1 7 1 7】

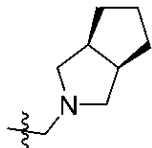


【化 1 7 1 8】



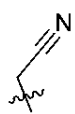
30

【化 1 7 1 9】



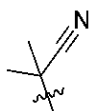
40

【化 1 7 2 0】

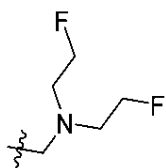


50

【化 1 7 2 1】

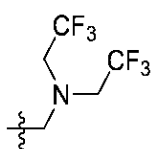


【化 1 7 2 2】



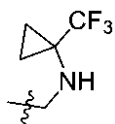
10

【化 1 7 2 3】

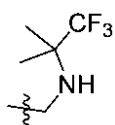


20

【化 1 7 2 4】

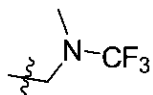


【化 1 7 2 5】

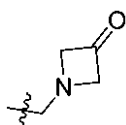


30

【化 1 7 2 6】

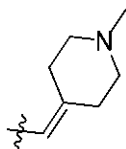


【化 1 7 2 7】

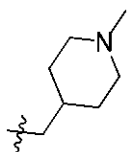
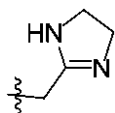


40

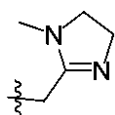
【化 1 7 2 8】



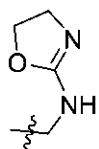
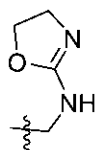
50

、
【化 1 7 2 9】、
【化 1 7 3 0】

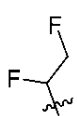
10

、
【化 1 7 3 1】

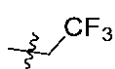
20

、
【化 1 7 3 2】、
【化 1 7 3 3】

30

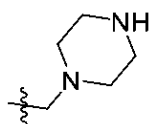
、
【化 1 7 3 4】

40

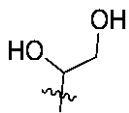
、
【化 1 7 3 5】、
【化 1 7 3 6】

50

、
【化 1 7 3 7】

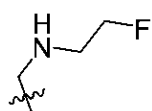


、
【化 1 7 3 8】

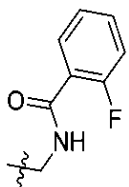


10

、
【化 1 7 3 9】

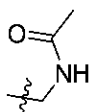


、
【化 1 7 4 0】



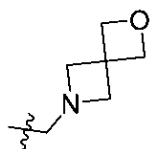
20

、
【化 1 7 4 1】

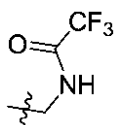


30

、
【化 1 7 4 2】



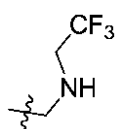
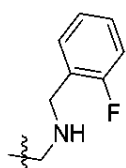
、
【化 1 7 4 3】



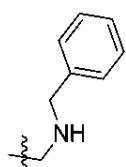
40

50

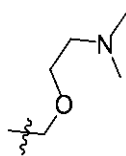
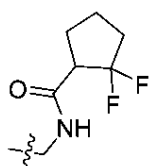
【化 1 7 4 4】

、
【化 1 7 4 5】

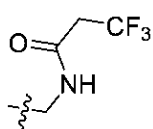
10

、
【化 1 7 4 6】

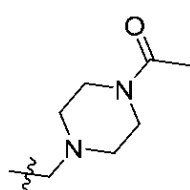
20

、
【化 1 7 4 7】、
【化 1 7 4 8】

30

、
【化 1 7 4 9】

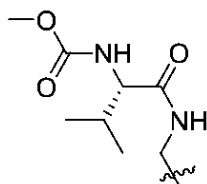
40

、
【化 1 7 5 0】

、及び

50

【化 1 7 5 1】



。

【0 3 7 9】

R³⁰¹の実施形態

本発明の一態様では、本発明の活性化合物の R³⁰¹ 実施形態を提供しており、その実施形態では、*in vivo*でのアルブミン安定化によって達成され得る、半減期の延長または他の有利な薬物動態特性が示される。特定の実施形態では、アシル化類似体は、線状、分岐状または環状の様式でいくつかの連結部分を含み得る。特定の実施形態では、1つまたは一連のアミノ酸のいずれかを、末端脂肪酸へのリンカーとして使用する。非限定的な一実施例では、以下に記載するような非天然アミノ酸、例えば、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸（配列中1つまたは複数）を、カルボン酸、スルホニル基、ヒドロキシ基またはアミノ基などの官能基を介して、本発明の選択された補体 D 阻害剤に共有結合させる。一般的には、Lau, et al., “Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide”, J. Med. Chem., 2015, 58, 7370-7380を参照のこと。この実施形態では、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸または類似の分子を、C₁₆、C₁₈、C₂₀ 脂肪酸を含むがこれらに限定されない脂肪酸、または C₈、C₁₀、C₁₂、C₁₄、C₁₆、C₁₈ または C₂₀ 二酸を含むがこれらに限定されないジカルボン酸に共有結合させる。選択した構成で1つ以上のアミノ酸を使用して、長さまたは官能性を追加してもよい。より一般的には、非限定的な実施形態には、二価リンカー部分、例えば、ジカルボン酸、アミノ酸、ジアミン、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシアミン、ジヒドロキシ化合物、または親分子を別の連結部分に連結し得る少なくとも2つの官能基を有する他の化合物の使用が含まれ、それは *in vivo*でアルブミン安定化され得る。いくつかの実施形態は、2、3、4または5つの連結部分を、連続的、分岐様式または環状様式で、親化合物に共有結合させる。いくつかの実施形態では、R³⁰¹アシル基を、例えば、(i) R³²基上の置換基として、あるいは(ii) 例えば、プロリン環上の縮合シクロプロピルなどの架橋部分上を含む、プロリンなどのC環上の置換基、または R¹、R² もしくは R³ 置換基などのC環上の置換基上の置換基として、分子の補体 D 阻害に有意に悪影響を及ぼさない活性化合物の位置に配置する。特定の実施形態では、アシル基は、C₁₂、C₁₄、C₁₆、C₁₈、C₂₀、C₂₂ または C₂₄ の脂肪酸またはヘテロ脂肪酸炭素範囲を有する。

【0 3 8 0】

本発明の一態様では、式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、または式 IX の化合物が提供され、式中、1つの NH または OH 結合は、R³⁰¹ 基に置換され；R³⁰¹ は、以下から選択される：

i. 脂肪酸の残基。例としては、3、4、または5個の脂肪酸炭素を有する短鎖脂肪酸、6、7、8、9、10、11または12個の炭素の脂肪酸尾部を有する中鎖脂肪酸、13、14、15、16、17、18、19、20、21または22個の炭素の脂肪酸尾部を有する長鎖脂肪酸、あるいは22、23、24、25、26、27、もしくは28個またはそれ以上の脂肪酸炭素を有する超長鎖脂肪酸である。脂肪酸鎖は、飽和、一不飽和、二不飽和、三不飽和、多価不飽和、またはアルキニルであり得る。不飽和脂肪酸は、シスまたはトランス配置で使用されてもよく、これには限定するものではないが、オレイン酸、ω₆ 脂肪酸、例えば、リノール酸、ω₃ 脂肪酸、例えば、α-リノレン酸、ドコサヘキサエン酸、ステアリドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラ

エン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、エライジン酸、バクセン酸、ガドレイン酸、エイコセン酸、ネルボン酸、エイコサジエン酸、ドカサジエン酸、リノレン酸、 ϵ -リノレン酸、ピノレン酸、エレオステアリン酸、 β -エレオステアリン酸、ミード酸、エイコサトリエン酸、リノール酸、リノエライジン酸、 α -リノレン酸、アラキドン酸、エルシン酸及びドコサヘキサエン酸が挙げられる。本発明のプロドラッグを提供するために使用され得る飽和脂肪酸の非限定的な例は、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸及びセロチン酸である。

i i . 天然または合成であり、例えば、 α 、 β 、 γ または δ アミノ酸を含むアミノ酸残基。天然アミノ酸としては、タンパク質中に認められるアミノ酸、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、プロリン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、リジン、アルギニン及びヒスチジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、L配置で存在する。あるいは、アミノ酸は、D配置で、またはL配置とD配置の混合物で使用してもよい。あるいは、アミノ酸は、アラニル、バリニル、ロイシニル、イソロイシニル、プロリニル、フェニルアラニニル、トリプトファニル、メチオニニル、グリシニル、セリニル、スレオニニル、システイニル、チロシニル、アスパラギニル、グルタミニル、アスパルトイル、グルタロイル、リジニル、アルギニニル、ヒスチジニル、 β -アラニル、 β -バリニル、 β -ロイシニル、 β -イソロイシニル、 β -プロリニル、 β -フェニルアラニニル、 β -トリプトファニル、 β -メチオニニル、 β -グリシニル、 β -セリニル、 β -スレオニニル、 β -システイニル、 β -チロシニル、 β -アスパラギニル、 β -グルタミニル、 β -アスパルトイル、 β -グルタロイル、 β -リジニル、 β -アルギニニルまたは β -ヒスチジニルの誘導体であり得る。さらなるアミノ酸としては、セレノシステイン、ピロリジン、N-ホルミルメチオニン、 γ -アミノ酪酸 (GABA)、 δ -アミノレブリン酸、アミノ安息香酸 (4-アミノ安息香酸を含む)、アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、シスタチオニン、ランチオニン、ジェンコリン酸、ジアミノピメリン酸、ノルバリン、アロイソロイシン、 ϵ -ロイシン、 α -アミノヘブタン酸、ピペコール酸、 α 、 β -ジアミノプロピオン酸、 α 、 γ -ジアミノ酪酸、オルニチン、グルタミン酸、アロスレオニン、ホモシステイン、 β -アミノ酪酸、 α -アミノイソ酪酸、イソバリン、サルコシン、N-エチルグリシン、N-プロピルグリシン、N-イソプロピルグリシン、N-メチルアラニン、N-エチルアラニン、N-メチル- β -アラニン、イソセリン、ノルロイシン、ホモセリン、O-メチル-ホモセリン、O-エチルホモセリン、ホモノルロイシン、カルボキシグルタミン酸、ヒドロキシプロリン、ヒプシン、ピログルタミン酸、及び α -ヒドロキシー- γ -アミノ酪酸が挙げられる。

i i i . 単独で、または別のプロドラッグ部分へのリンカーとして使用され得る、アミノ基とカルボン酸との間の長さが延長された天然には存在しないアミノ酸残基。例として、所望の特性を提供するのに適切なように、アミノ酸及びカルボン酸が、例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、11もしくは12個またはそれ以上の直鎖状、分岐状または環状の原子または部分 (例えば、アルキレングリコール部分) を有する脂肪族またはヘテロ脂肪族部分、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、エチレングリコール、プロピレングリコール、アルキレングリコールなどの部分によって分離されたアミノ酸 (非限定的な例は、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸である) が挙げられる。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、ヘテロ脂肪鎖に、1つ以上の内部アミン、カルボニル、カルボキシ、オキソ、チオ、ホスフェートまたはホスホネート部分を有する。

i v . 末端脂肪酸または水素もしくはアルキルなどのエンドキャップに結合した1つまたは一連のアミノ酸の残基。非限定的な一例では、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸 (1つまたは複数を順に) を、カルボン酸、スルホニル、ヒドロキシルまたはアミノ基などの官能基を介して、本発明の選択された補体D阻害剤に共有結合させる。一般的には、Lau, et al., "Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Se

10

20

30

40

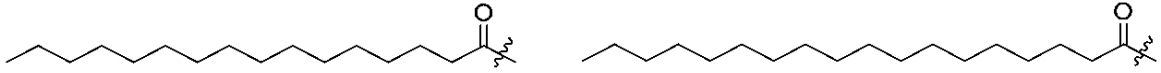
50

miglutide”, J. Med. Chem., 2015, 58, 7370–7380を参照のこと。8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸を、C16、C18、C20脂肪酸を含むがこれらに限定されない脂肪酸、またはC8、C10、C12、C14、C16、C18もしくはC20二酸を含むがこれらに限定されないジカルボン酸に共有結合させる。選択した構成で1つ以上のアミノ酸を使用して、長さまたは官能性を追加してもよい。

【0381】

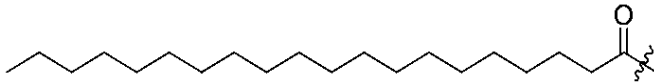
一実施形態では、R³⁰¹は、以下から選択される：

【化1752】

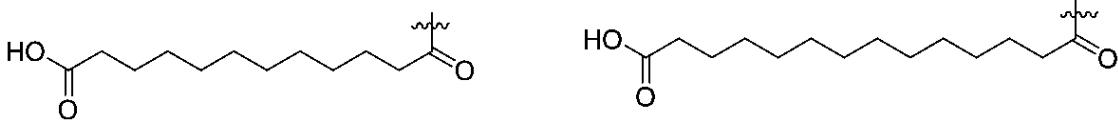


10

【化1753】

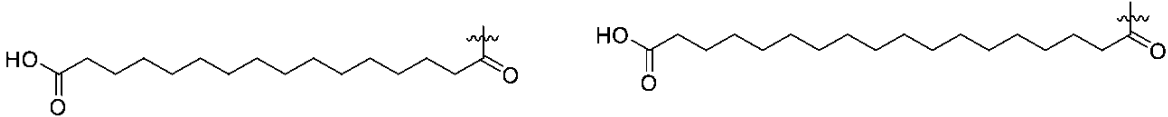


【化1754】

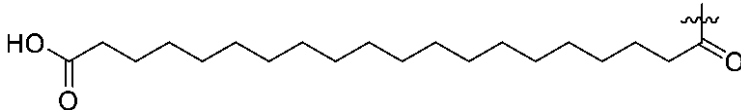


20

【化1755】

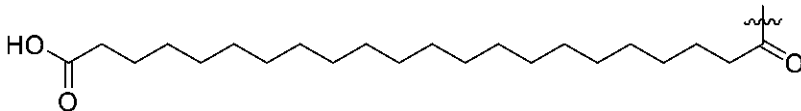


【化1756】

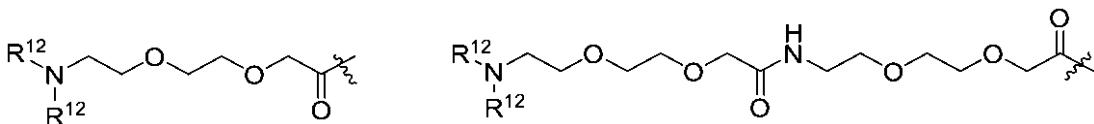


30

【化1757】

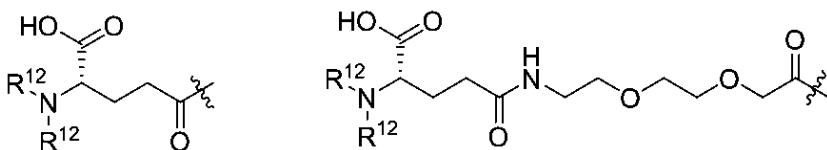


【化1758】



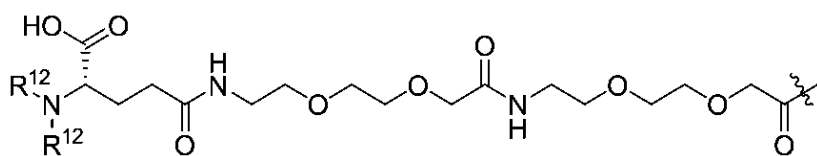
40

【化1759】

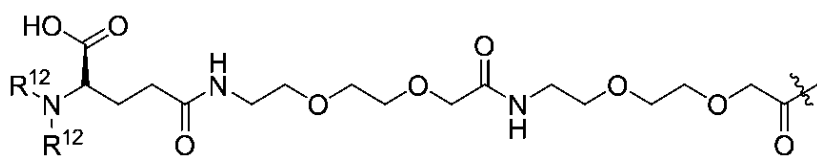


50

【化 1 7 6 0】

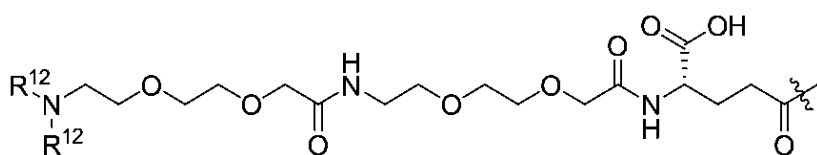


【化 1 7 6 1】

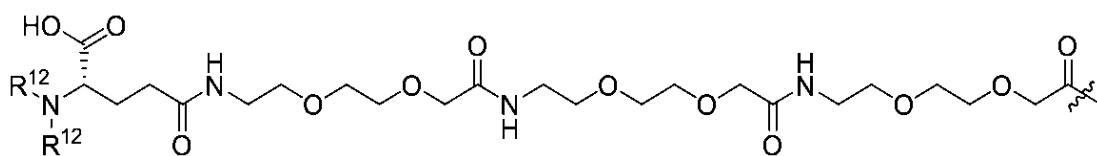


10

【化 1 7 6 2】

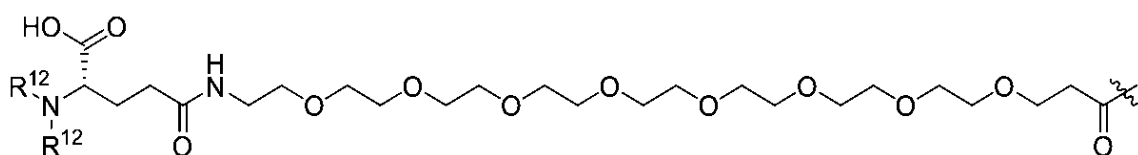


【化 1 7 6 3】



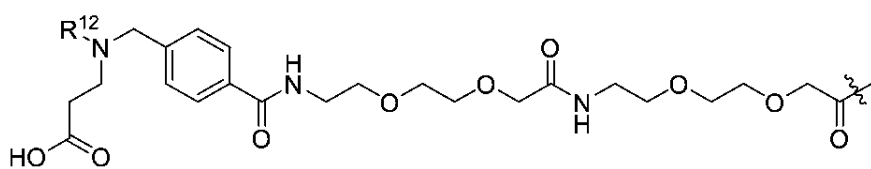
20

【化 1 7 6 4】

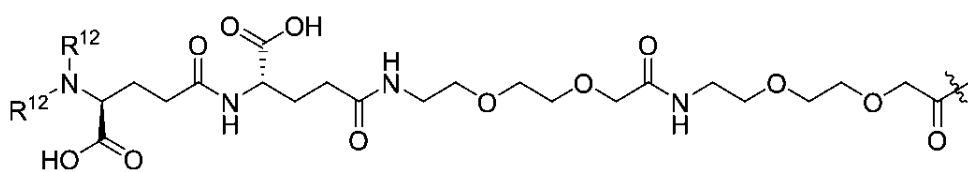


30

【化 1 7 6 5】

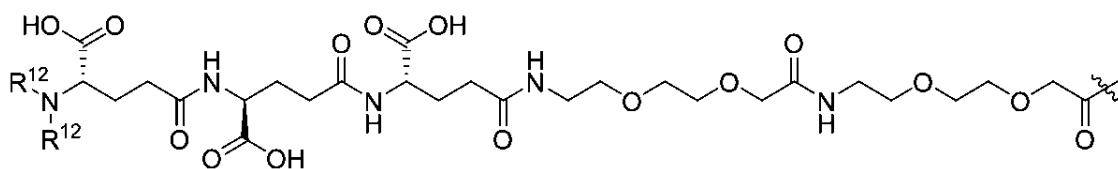


【化 1 7 6 6】



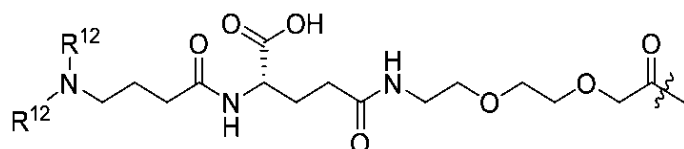
40

【化 1 7 6 7】

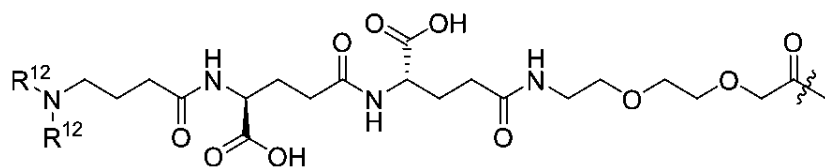


50

【化 1 7 6 8】



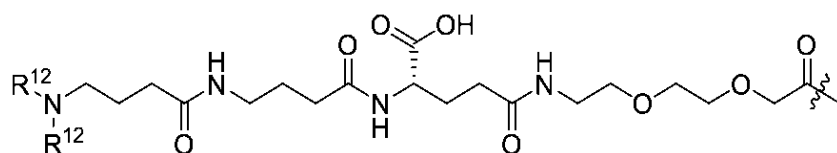
【化 1 7 6 9】



10

及び

【化 1 7 7 0】

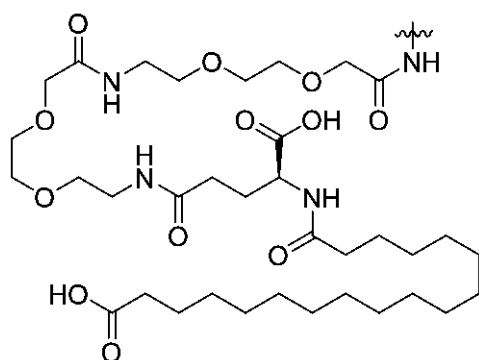


20

【 0 3 8 2】

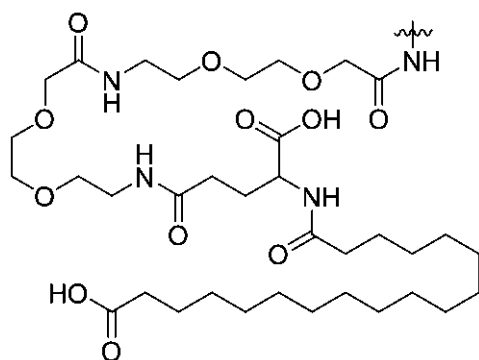
一実施形態では、 R^{301} は、以下から選択される：

【化 1 7 7 1】



30

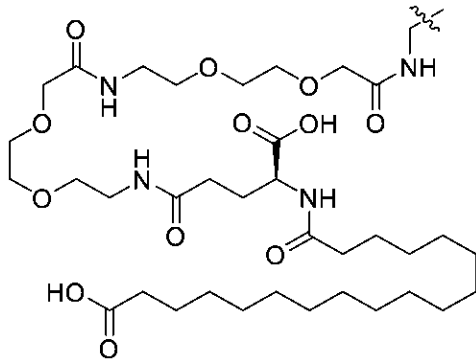
【化 1 7 7 2】



40

50

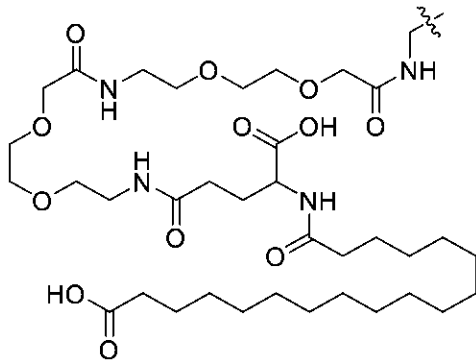
【化 1 7 7 3】



10

、及び

【化 1 7 7 4】



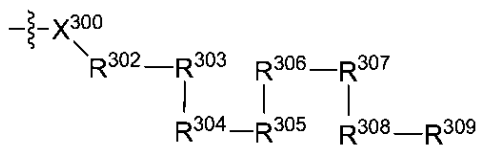
20

。

【 0 3 8 3】

一実施形態では、 R^{301} は、

【化 1 7 7 5】

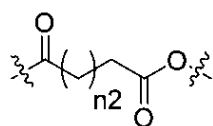


30

であり；

式中、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、及び R^{308} は、以下から選択される：結合、ポリエチレングリコール、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、

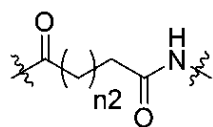
【化 1 7 7 6】



40

、

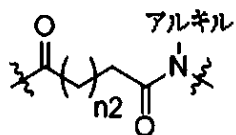
【化 1 7 7 7】



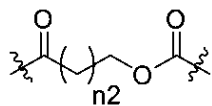
、

50

【化 1 7 7 8】

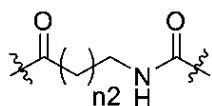


【化 1 7 7 9】

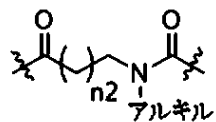


10

【化 1 7 8 0】

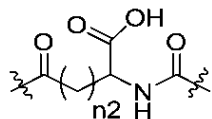


【化 1 7 8 1】



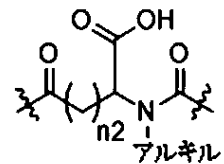
20

【化 1 7 8 2】

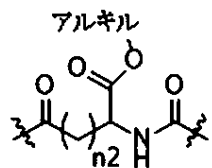


30

【化 1 7 8 3】



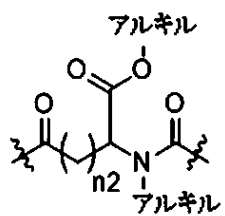
【化 1 7 8 4】



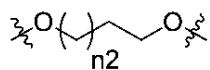
40

50

【化 1 7 8 5】

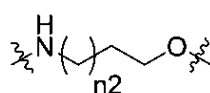


【化 1 7 8 6】



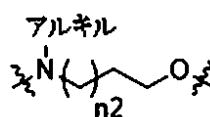
10

【化 1 7 8 7】

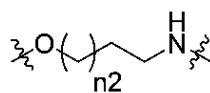


20

【化 1 7 8 8】

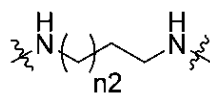


【化 1 7 8 9】

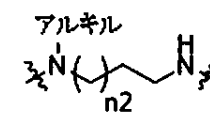


30

【化 1 7 9 0】

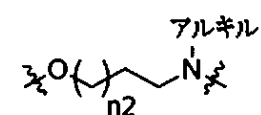


【化 1 7 9 1】

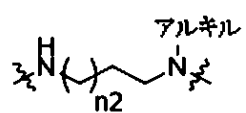
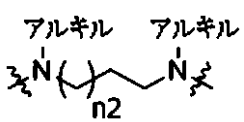


40

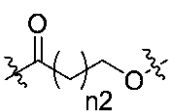
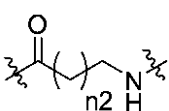
【化 1 7 9 2】



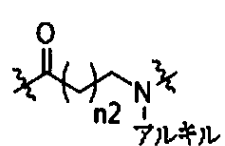
50

、
【化 1 7 9 3】、
【化 1 7 9 4】

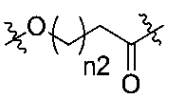
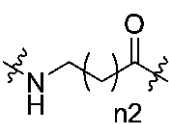
10

、
【化 1 7 9 5】、
【化 1 7 9 6】

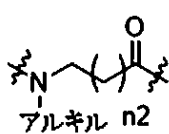
20

、
【化 1 7 9 7】

30

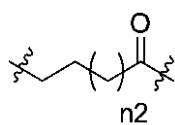
、
【化 1 7 9 8】、
【化 1 7 9 9】

40

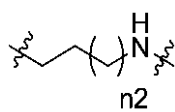
、
【化 1 8 0 0】

50

【化 1 8 0 1】

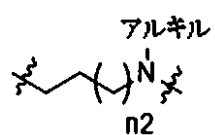


【化 1 8 0 2】

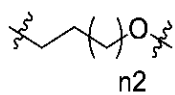


10

【化 1 8 0 3】

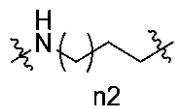


【化 1 8 0 4】



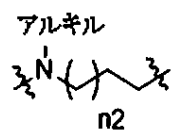
20

【化 1 8 0 5】

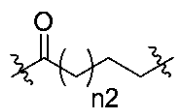


30

【化 1 8 0 6】



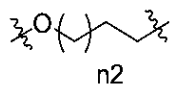
【化 1 8 0 7】



40

、及び

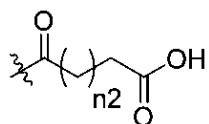
【化 1 8 0 8】



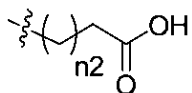
【 0 3 8 4 】

50

R³⁰⁹は：アルキル、水素、
【化1809】

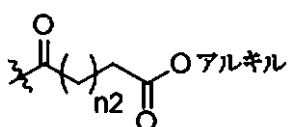


、
【化1810】



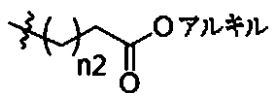
10

、
【化1811】

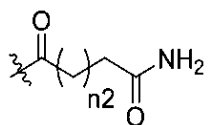


20

、
【化1812】

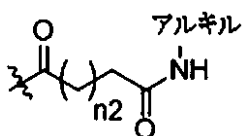


、
【化1813】

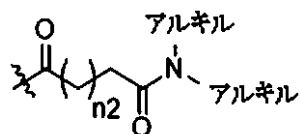


30

、
【化1814】

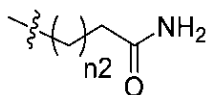


、
【化1815】



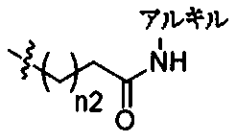
40

、
【化1816】

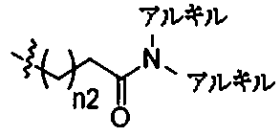


50

、
【化 1 8 1 7】



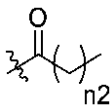
【化 1 8 1 8】



10

、及び

【化 1 8 1 9】



から選択され；

20

n_2 は、独立して、どの場合も 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、及び 20 から選択され；そして X^{300} は、結合、 $-NH-$ 、 $-N$ (アルキル)、 O 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、及び $-CH_2-N$ (アルキル) から選択される。

【0 3 8 5】

－実施形態では、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、及び R^{308} のうちの 1、2、3、4、または 5 つのみを選択して結合させる。

【0 3 8 6】

－実施形態では、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、及び R^{308} のいずれも、結合させるために選択しない。

30

【0 3 8 7】

－実施形態では、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、及び R^{308} のうちの 1 つのみを選択して結合させる。

【0 3 8 8】

－実施形態では、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、及び R^{308} のうちの 2 つのみを選択して結合させる。

【0 3 8 9】

－実施形態では、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、及び R^{308} のうちの 3 つのみを選択して結合させる。

【0 3 9 0】

－実施形態では、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、及び R^{308} のうちの 4 つのみを選択して結合させる。

40

【0 3 9 1】

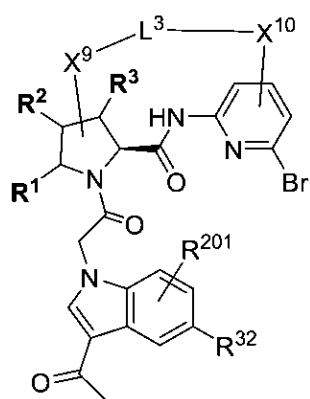
－実施形態では、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、及び R^{308} のうちの 5 つのみを選択して結合させる。

【0 3 9 2】

本発明の R^{301} 及び／または R^{201} 置換基を有する化合物の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

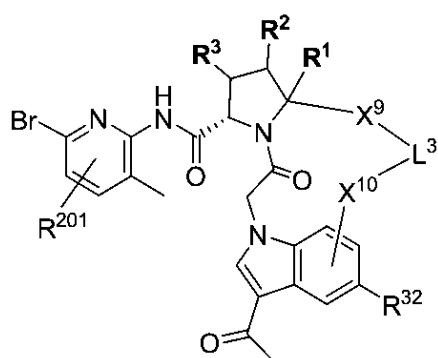
50

【化 1 8 2 0】



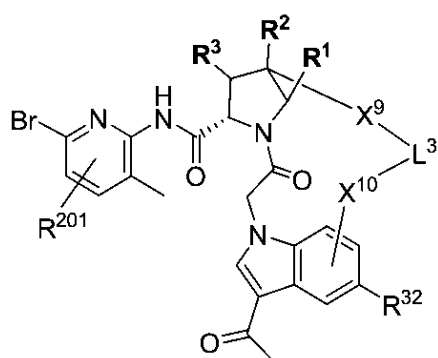
10

【化 1 8 2 1】



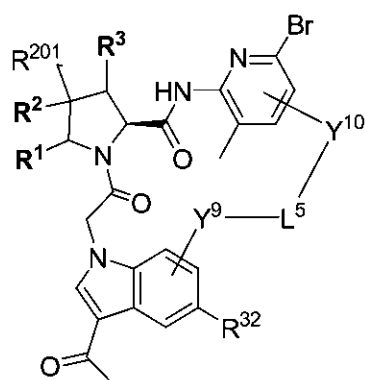
20

【化 1 8 2 2】



30

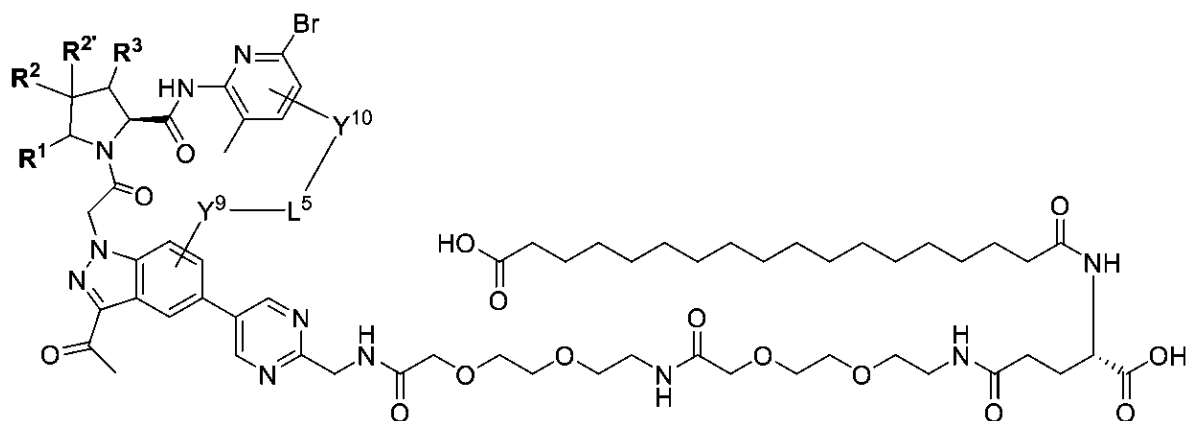
【化 1 8 2 3】



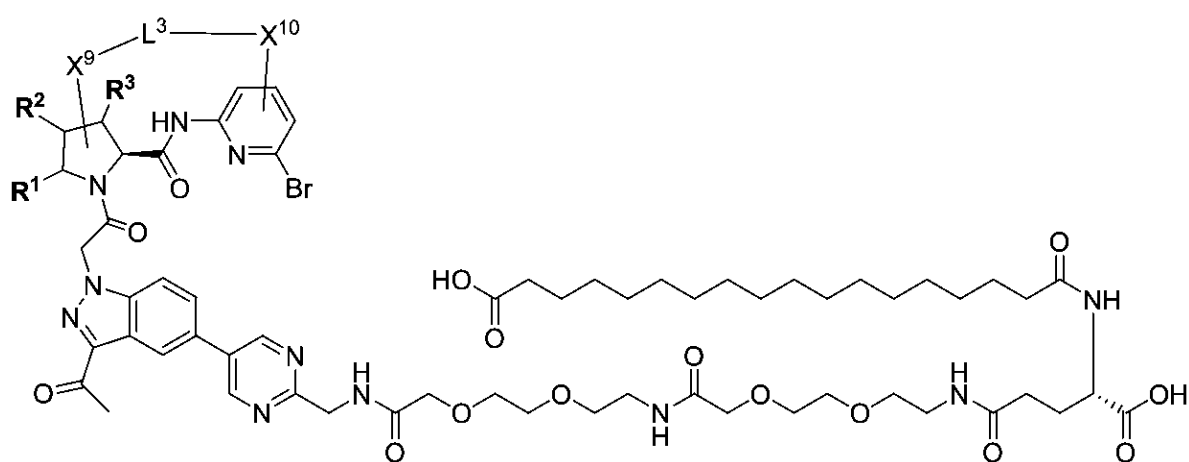
40

50

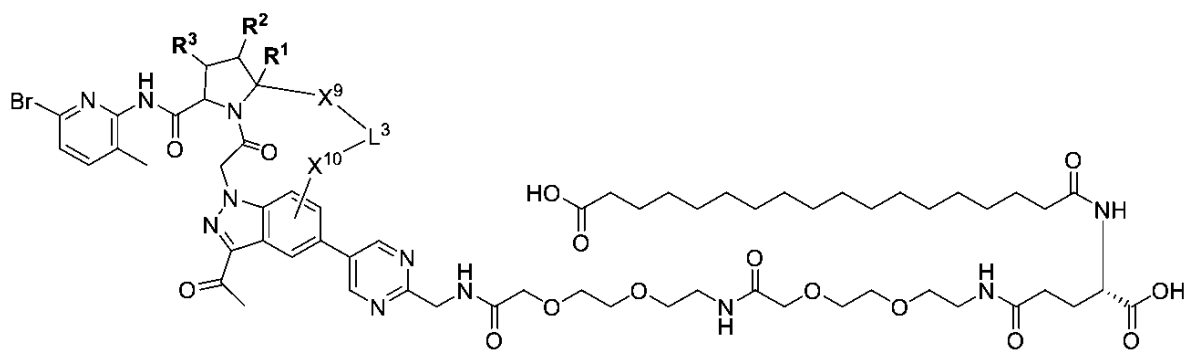
10



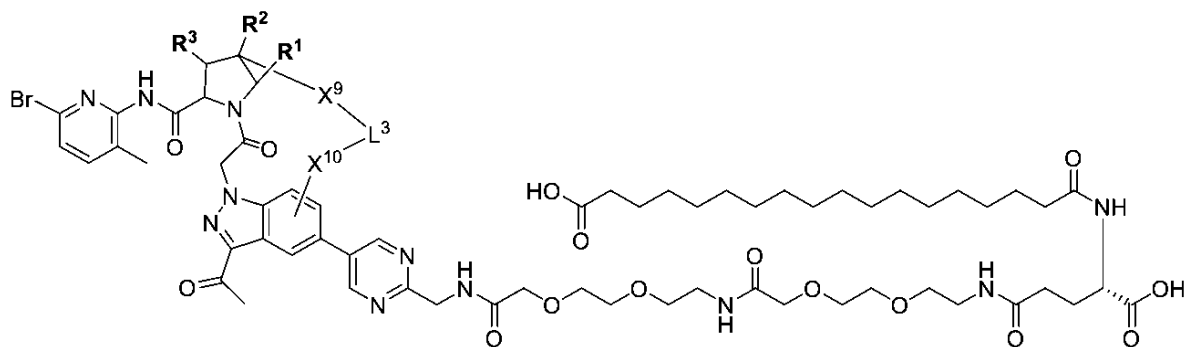
20



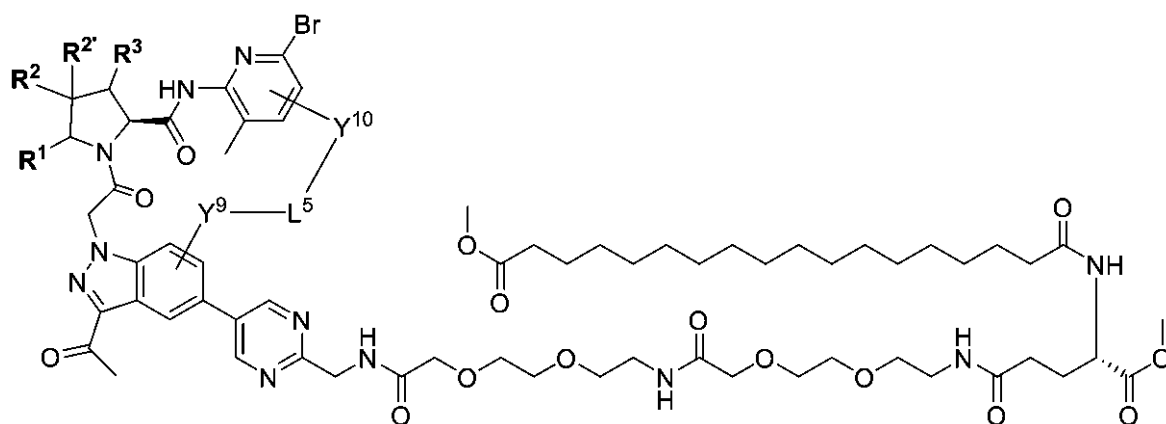
30



40

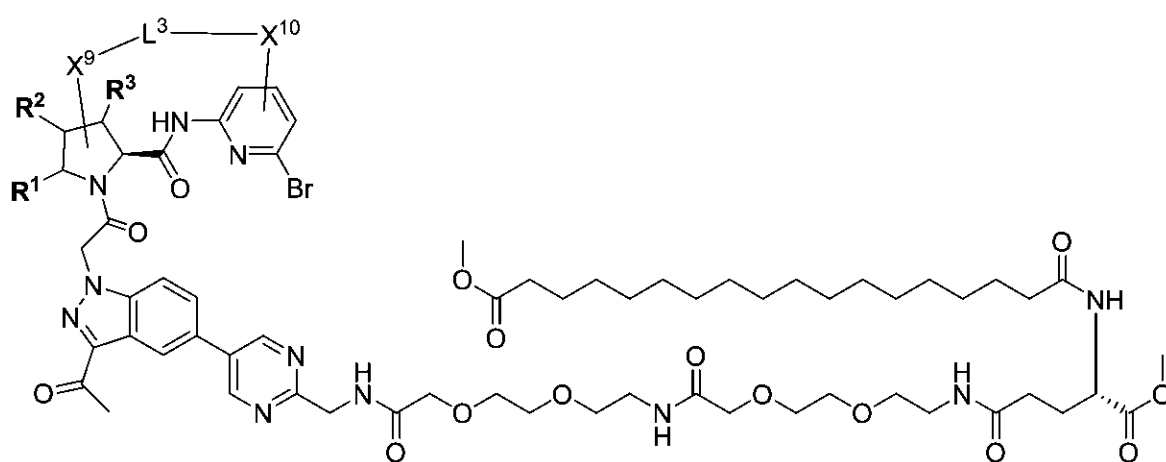


【化1828】



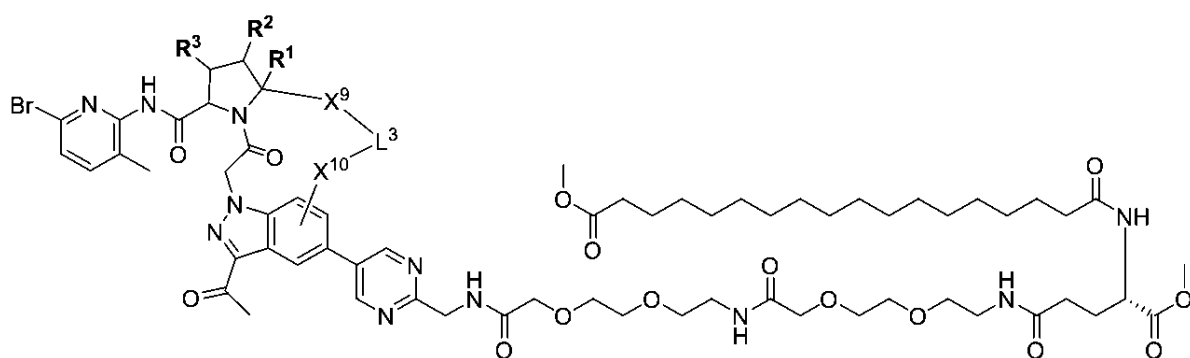
10

【化1829】



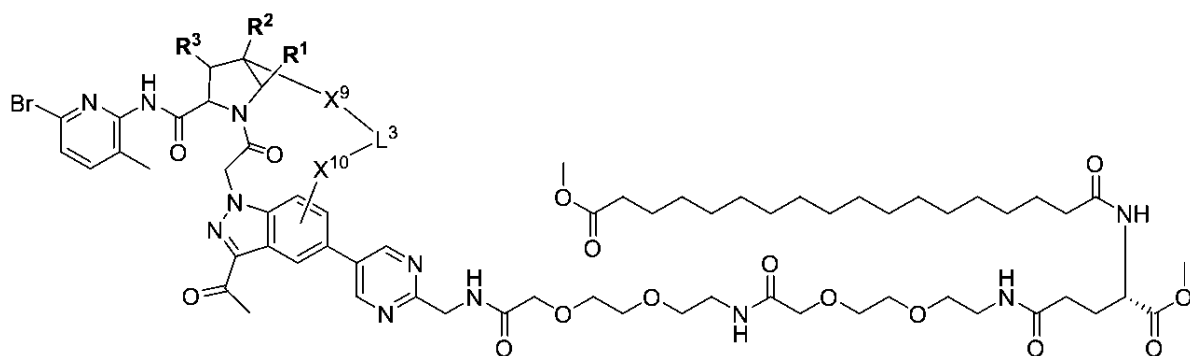
20

【化1830】



30

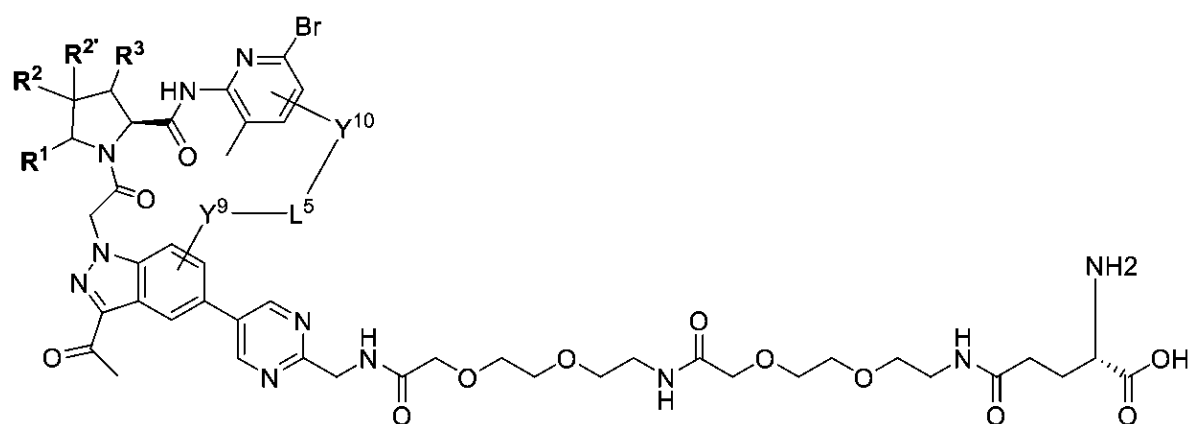
【化1831】



40

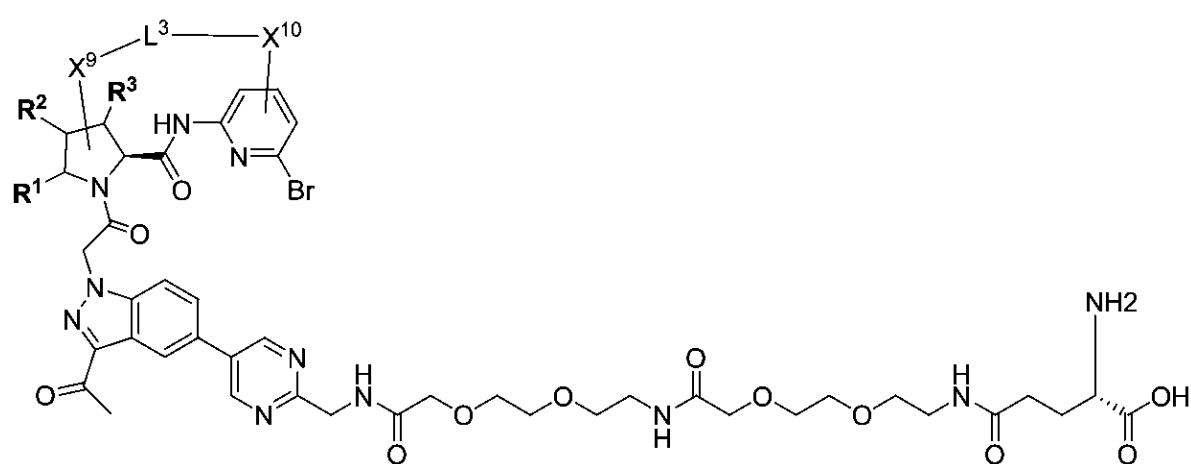
50

【化 1 8 3 2】



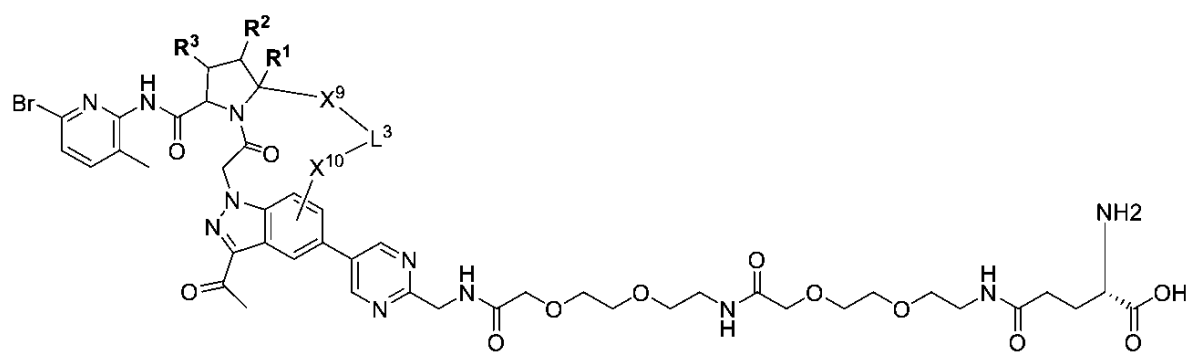
10

【化 1 8 3 3】



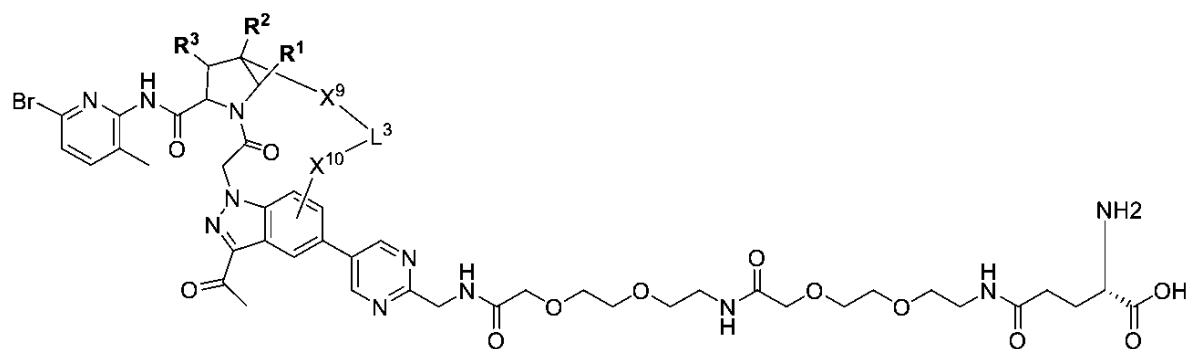
20

【化 1 8 3 4】



30

【化 1 8 3 5】



40

50

[illegible]

The chemical structure is a complex molecule with several key features:

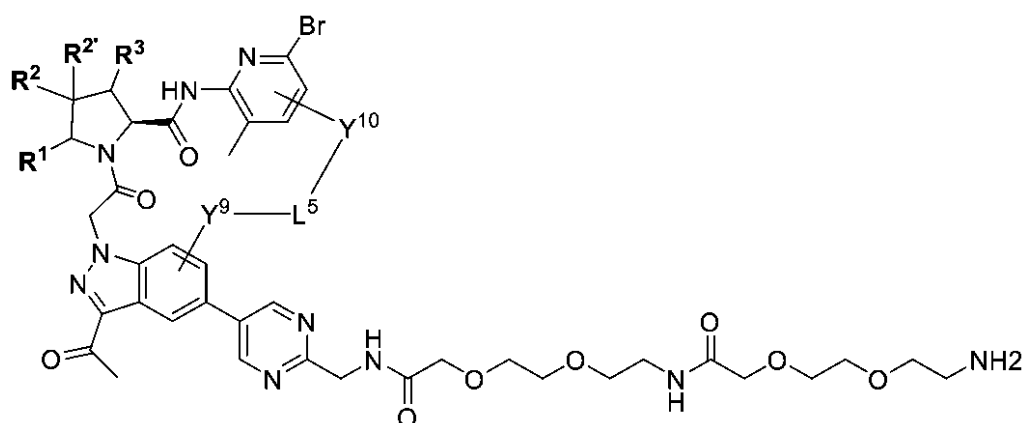
- Leftmost group:** A 3-bromo-4-methylpyridine ring connected via its nitrogen to the carbonyl of a pyrrolidine ring.
- Pyrrolidine ring:** A five-membered ring with a nitrogen atom. It has substituents R^1 , R^2 , and R^3 on the carbons adjacent to the nitrogen. The nitrogen is also bonded to a carbonyl group and a group X^9 .
- Central linker:** A methylene group connects the pyrrolidine nitrogen to the nitrogen of a benzimidazole ring.
- Benzimidazole:** A fused benzene and imidazole ring system. The benzene ring has a substituent X^{10} and is connected to a pyrimidine ring.
- Pyrimidine ring:** A six-membered ring with two nitrogen atoms, connected to the benzimidazole and the start of a long chain.
- Long chain:** A poly(ethylene glycol) (PEG) chain consisting of repeating units of $-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$. The chain starts with an amide linkage from the pyrimidine ring and ends with a terminal amine group (NH_2) attached to a chiral carbon atom.
- Other groups:** A group L^3 is connected to X^9 via a bond.

The chemical structure is a complex molecule with several key features:

- Leftmost group:** A 3-bromo-4-methylpyridine ring connected via an amide bond to a bicyclic system.
- Bicyclic system:** A bicyclic core with substituents R^1 , R^2 , and R^3 . It is also connected to a group X^9 which is linked to L^3 .
- Central ring system:** A quinoxaline-like structure with a methyl ketone group and a substituent X^{10} .
- Rightmost chain:** A long chain containing multiple amide and ether linkages, terminating in a primary amine (NH_2) and a methyl ester group.

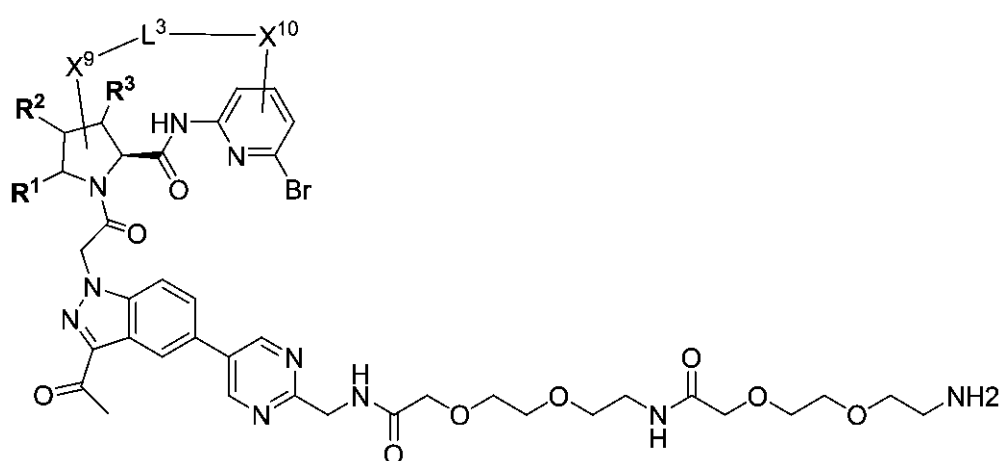
50

【化 1 8 4 0】



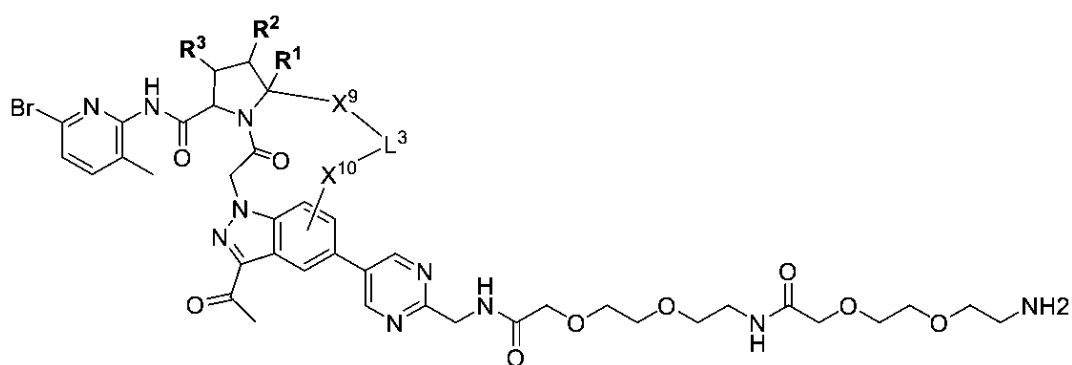
10

【化 1 8 4 1】



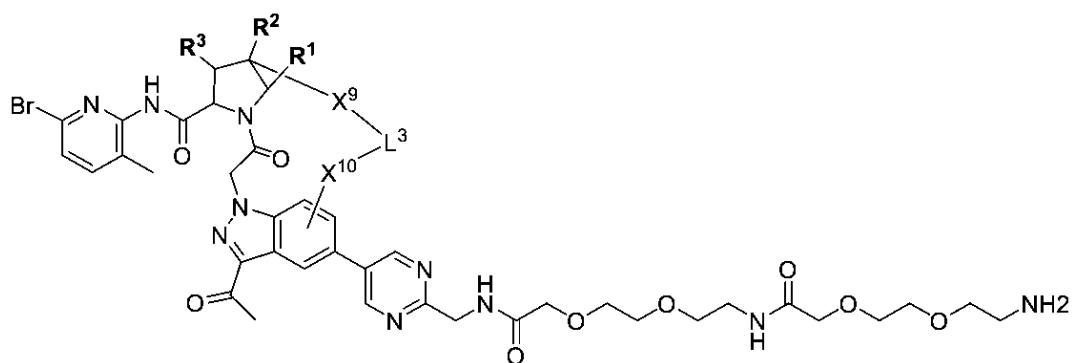
20

【化 1 8 4 2】



30

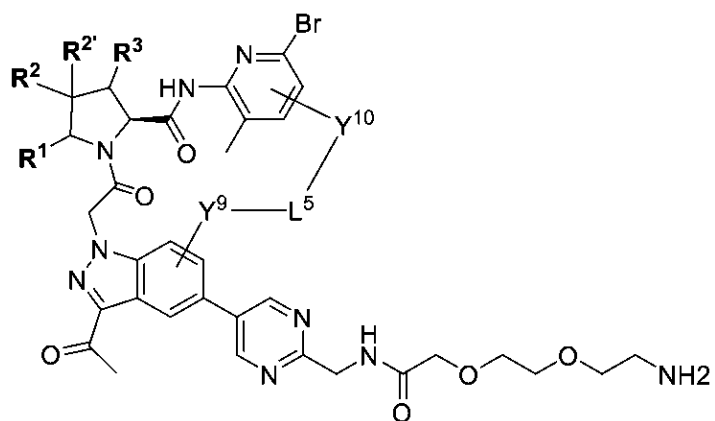
【化 1 8 4 3】



40

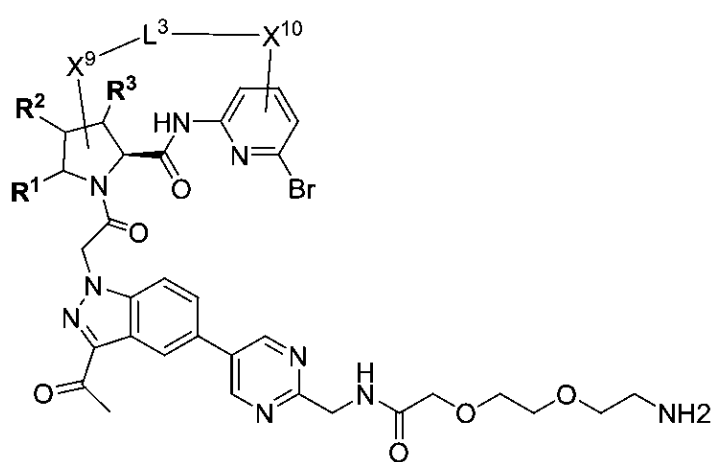
50

【化 1 8 4 4】



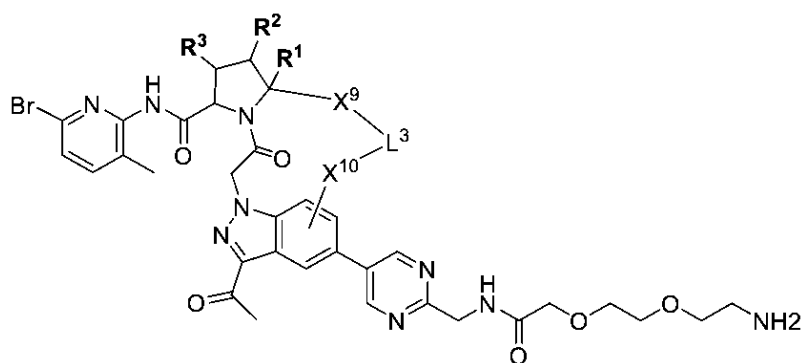
10

【化 1 8 4 5】



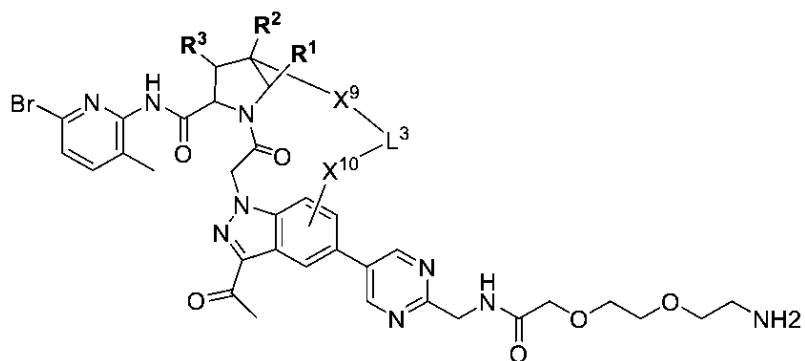
20

【化 1 8 4 6】



30

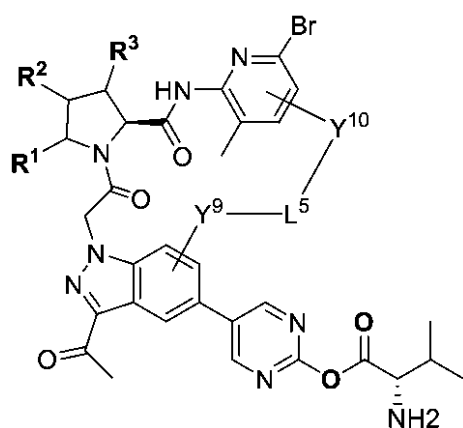
【化 1 8 4 7】



40

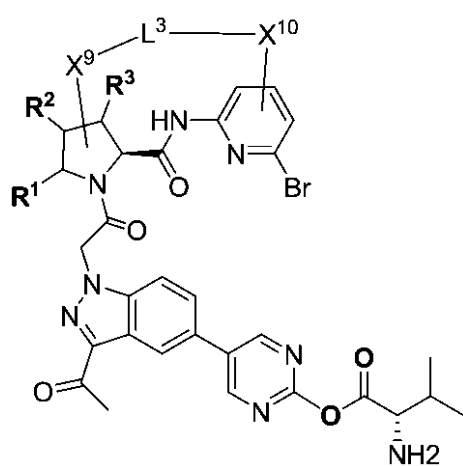
50

【化 1 8 4 8】



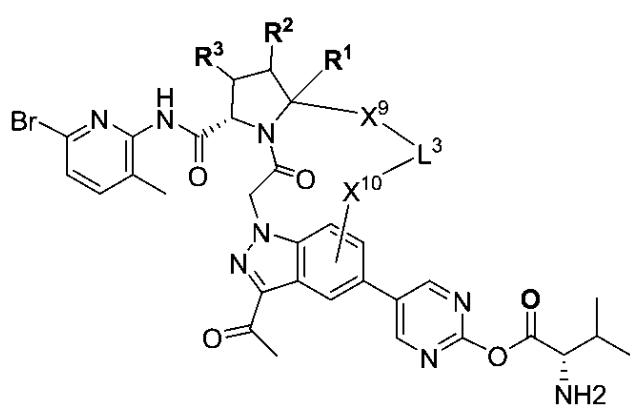
10

【化 1 8 4 9】



20

【化 1 8 5 0】

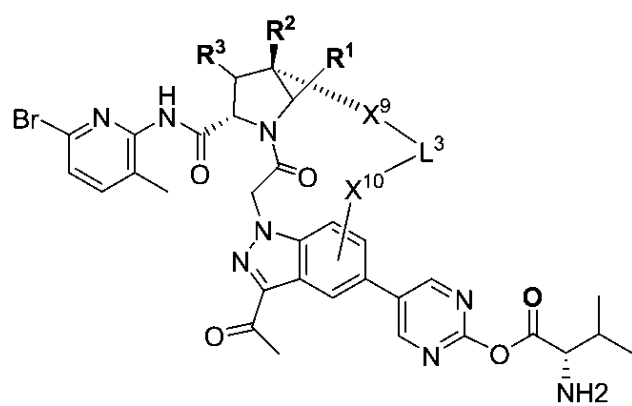


30

40

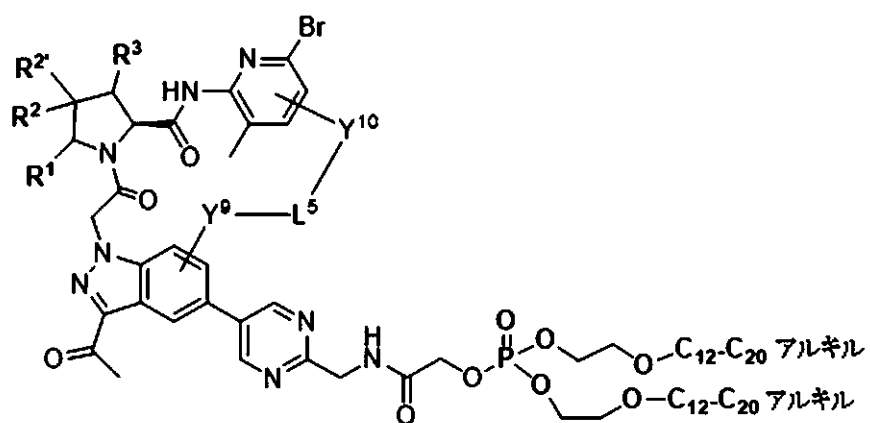
50

【化 1 8 5 1】



10

【化 1 8 5 2】



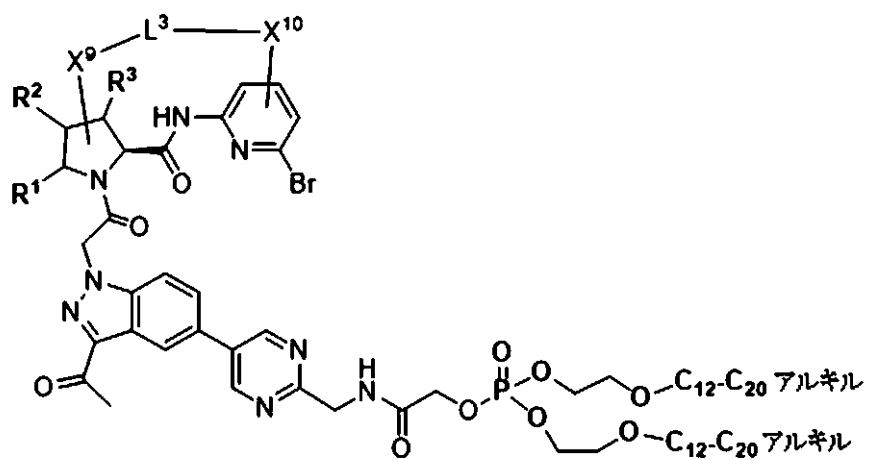
20

30

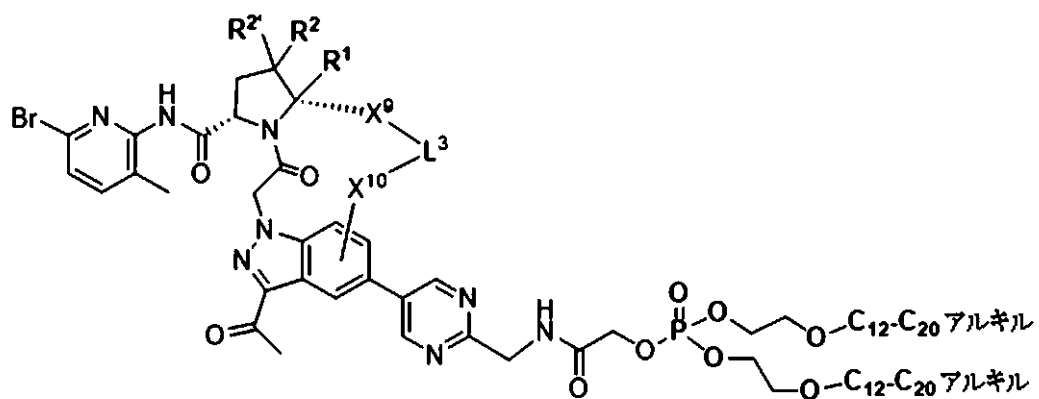
40

50

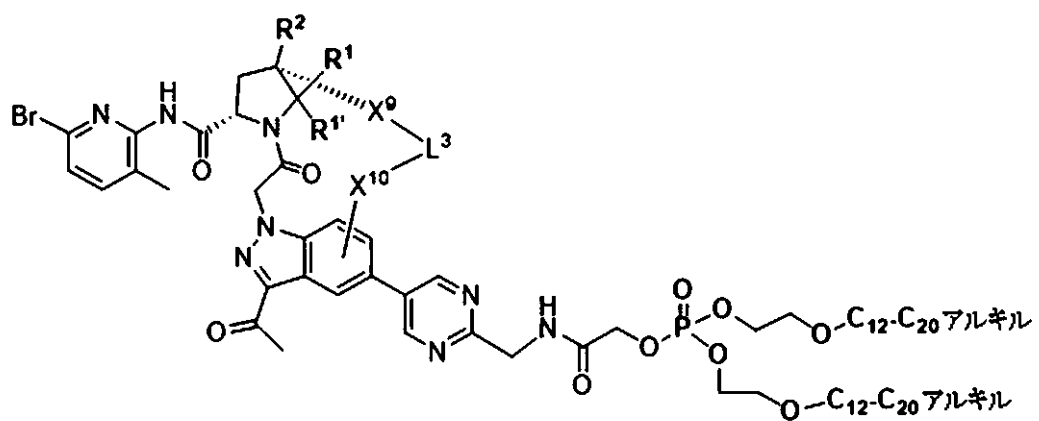
【化 1 8 5 3】



10



20

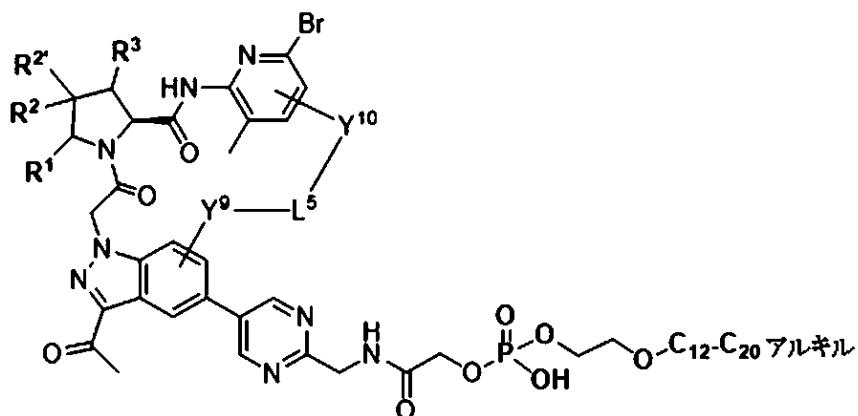


30

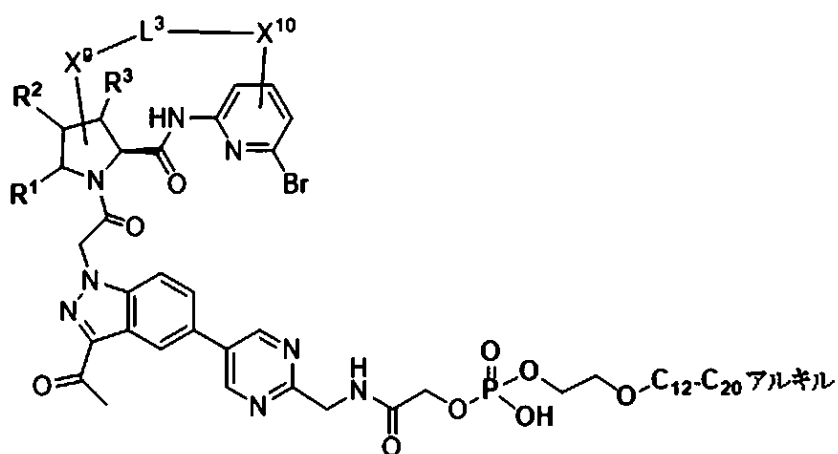
40

50

【化 1 8 5 4】

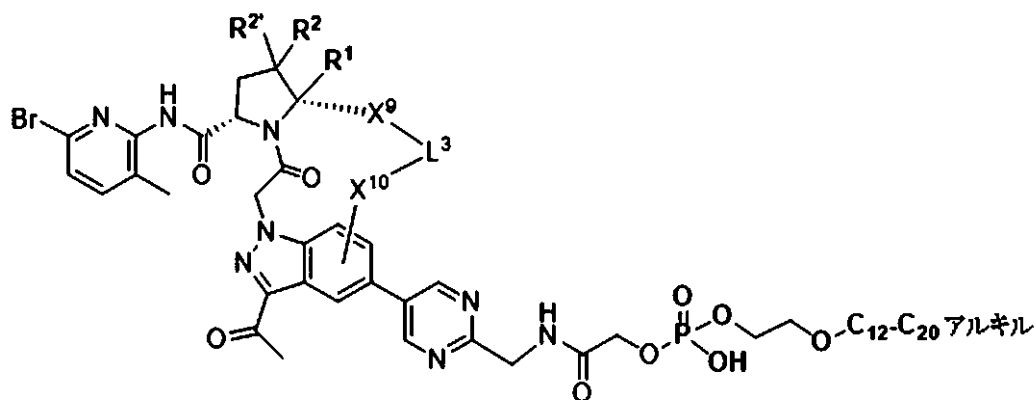


10



20

【化 1 8 5 5】



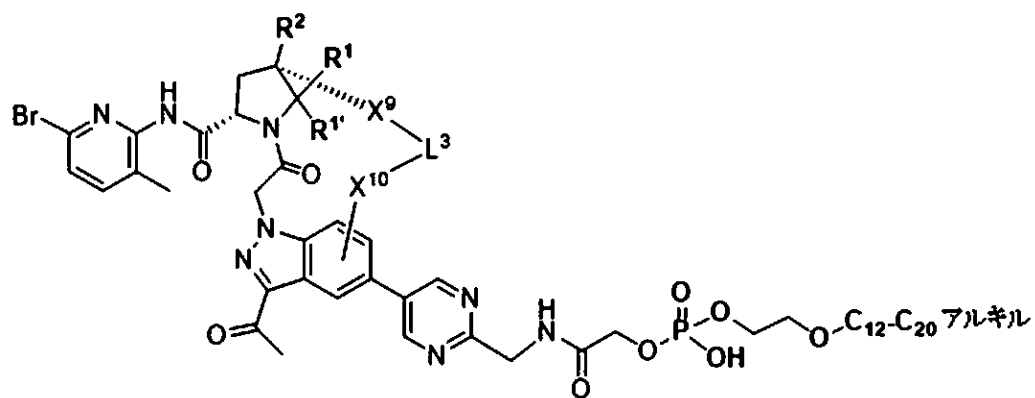
30

、及び

40

50

【化 1 8 5 6】

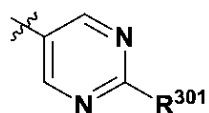


10

【 0 3 9 3】

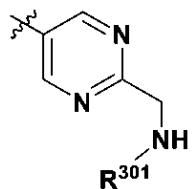
一実施形態では、 R^{32} は以下：

【化 1 8 5 7】



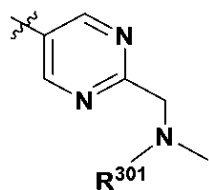
20

【化 1 8 5 8】



または

【化 1 8 5 9】



30

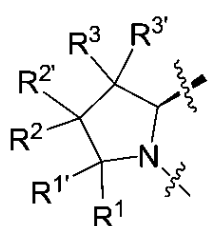
である。

【 0 3 9 4】

中心コアの実施形態

一実施形態では、

【化 1 8 6 0】

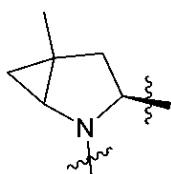


40

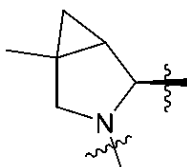
は、

50

【化 1 8 6 1】

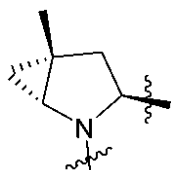


【化 1 8 6 2】



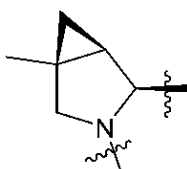
10

【化 1 8 6 3】



20

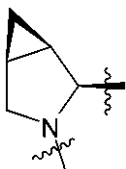
【化 1 8 6 4】



30

、または

【化 1 8 6 5】



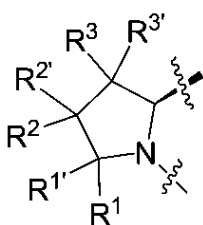
である。

40

【0 3 9 5】

一実施形態では、

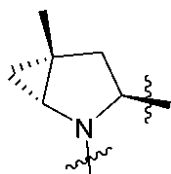
【化 1 8 6 6】



50

は

【化 1 8 6 7】

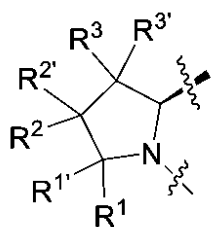


である。

【0 3 9 6】

一実施形態では、

【化 1 8 6 8】

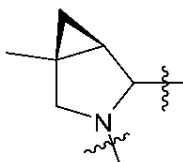


10

20

は

【化 1 8 6 9】

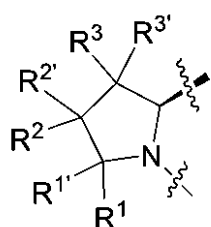


である。

【0 3 9 7】

一実施形態では、

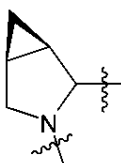
【化 1 8 7 0】



30

は

【化 1 8 7 1】



である。

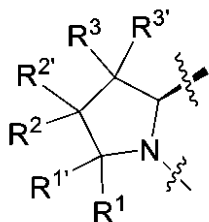
【0 3 9 8】

別の実施形態では、

40

50

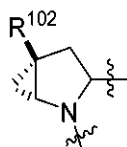
【化 1 8 7 2】



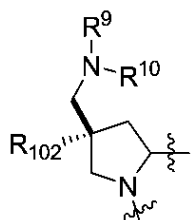
は、以下から選択され：

10

【化 1 8 7 3】

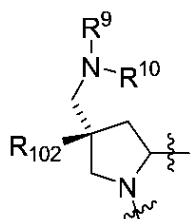


【化 1 8 7 4】



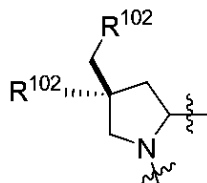
20

【化 1 8 7 5】



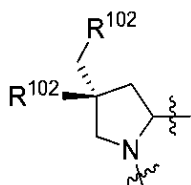
30

【化 1 8 7 6】

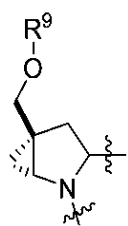
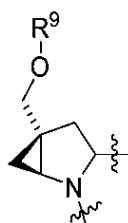


40

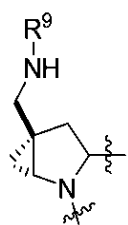
【化 1 8 7 7】



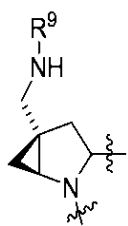
50

、
【化 1 8 7 8】、
【化 1 8 7 9】

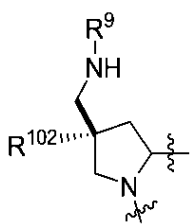
10

、
【化 1 8 8 0】

20

、
【化 1 8 8 1】

30

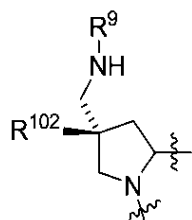
、
【化 1 8 8 2】

40

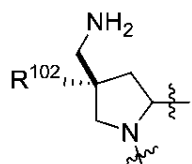
、

50

【化 1 8 8 3】

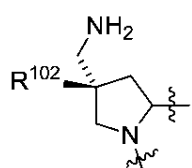


【化 1 8 8 4】



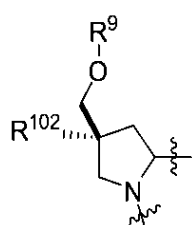
10

【化 1 8 8 5】



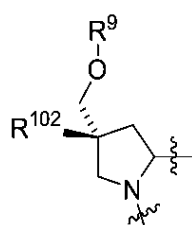
20

【化 1 8 8 6】



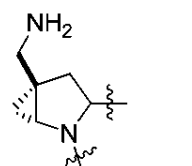
30

【化 1 8 8 7】



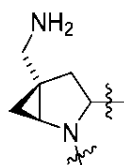
40

【化 1 8 8 8】

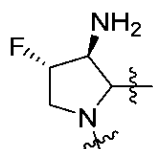


50

【化 1 8 8 9】

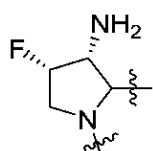


【化 1 8 9 0】



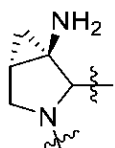
10

【化 1 8 9 1】

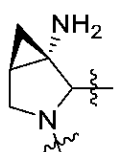


20

【化 1 8 9 2】

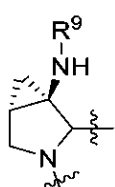


【化 1 8 9 3】



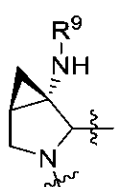
30

【化 1 8 9 4】

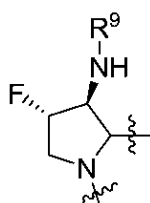
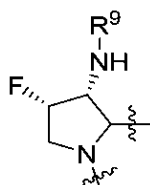


40

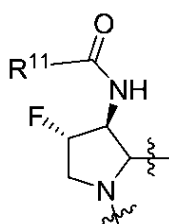
【化 1 8 9 5】



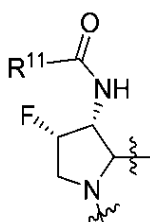
50

、
【化1896】、
【化1897】

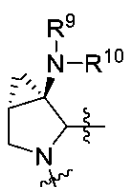
10

、
【化1898】

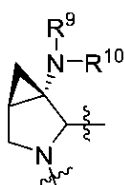
20

、
【化1899】

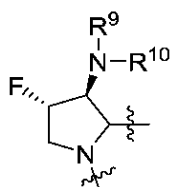
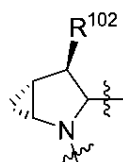
30

、
【化1900】

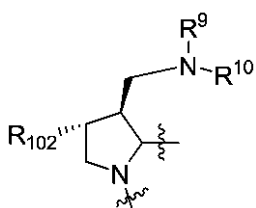
40

、
【化1901】

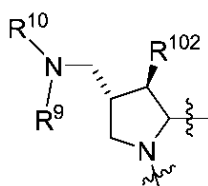
50

、
【化1902】、
【化1903】

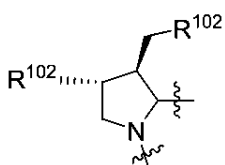
10

、
【化1904】

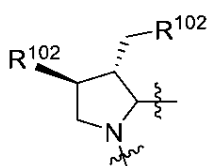
20

、
【化1905】

30

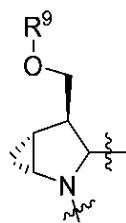
、
【化1906】

40

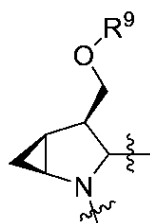
、
【化1907】

50

【化1908】

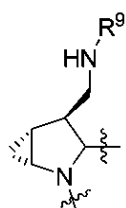


【化1909】



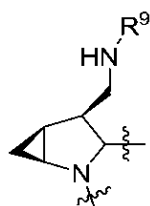
10

【化1910】



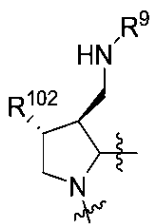
20

【化1911】



30

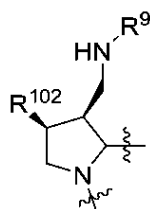
【化1912】



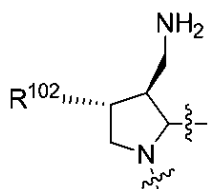
40

50

【化 1 9 1 3】

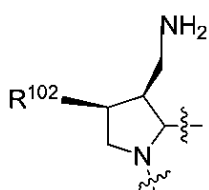


【化 1 9 1 4】



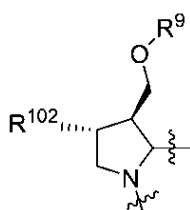
10

【化 1 9 1 5】



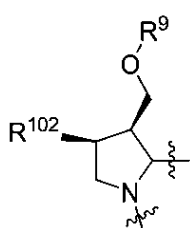
20

【化 1 9 1 6】



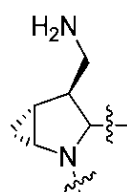
30

【化 1 9 1 7】

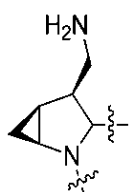
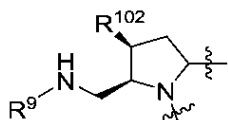


40

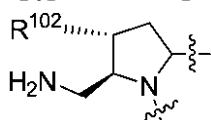
【化 1 9 1 8】



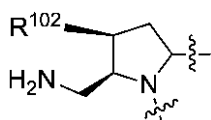
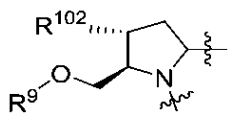
50

、
【化1919】、
【化1920】

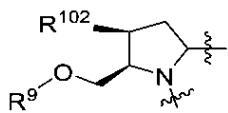
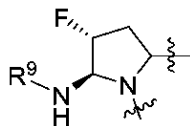
10

、
【化1921】

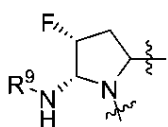
20

、
【化1922】、
【化1923】

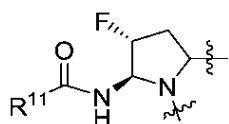
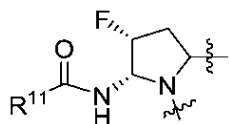
30

、
【化1924】、
【化1925】

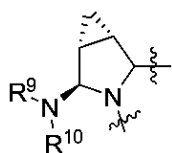
40

、
【化1926】

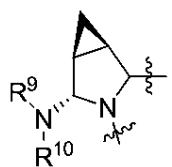
50

、
【化1927】、
【化1928】

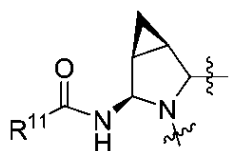
10

、
【化1929】

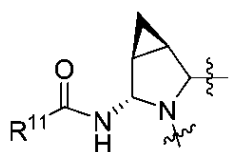
20

、
【化1930】、
【化1931】

30

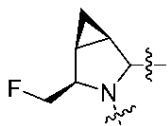
、
【化1932】

40

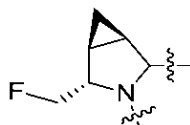
、
【化1933】

50

【化 1 9 3 4】



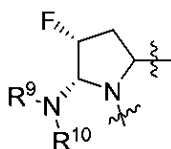
【化 1 9 3 5】



10

及び

【化 1 9 3 6】



；

式中：

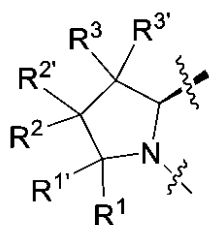
20

R^{102} は、 $C_1 - C_4$ アルキル、フッ素、塩素、または臭素である。

【0 3 9 9】

一実施形態では、

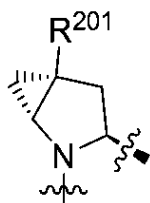
【化 1 9 3 7】



30

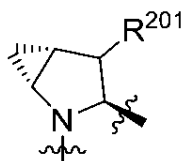
は、以下から選択される：

【化 1 9 3 8】



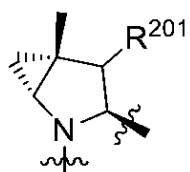
40

【化 1 9 3 9】

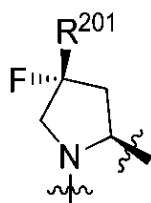


50

【化 1 9 4 0】

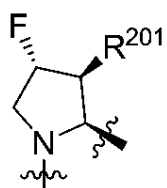


【化 1 9 4 1】



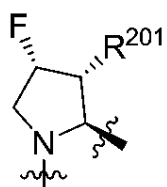
10

【化 1 9 4 2】

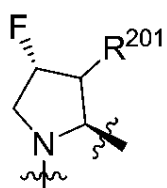


20

【化 1 9 4 3】

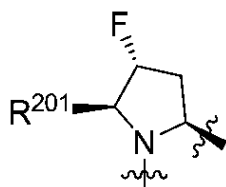


【化 1 9 4 4】



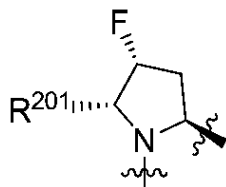
30

【化 1 9 4 5】



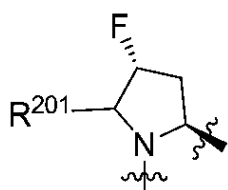
40

【化 1 9 4 6】

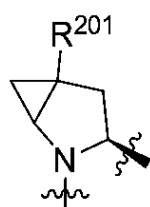


50

【化 1 9 4 7】

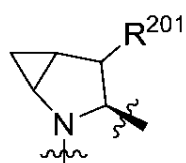


【化 1 9 4 8】



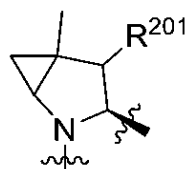
10

【化 1 9 4 9】



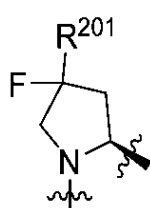
20

【化 1 9 5 0】



及び

【化 1 9 5 1】



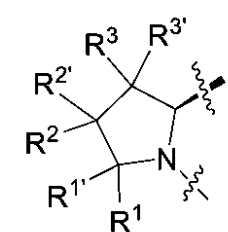
30

。

【0 4 0 0】

一実施形態では、

【化 1 9 5 2】

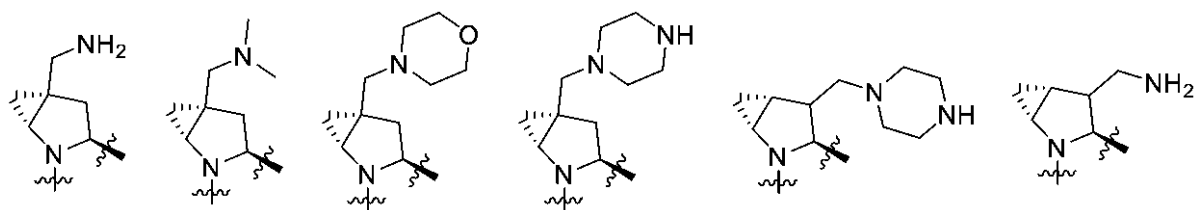


40

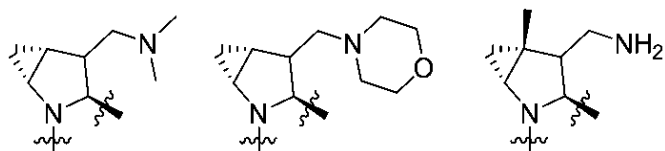
は、以下から選択される：

50

【化1953】

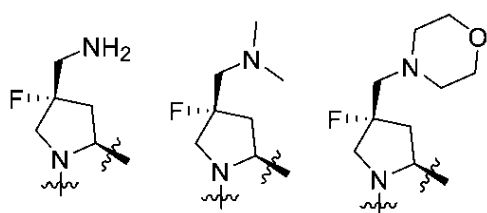


【化1954】



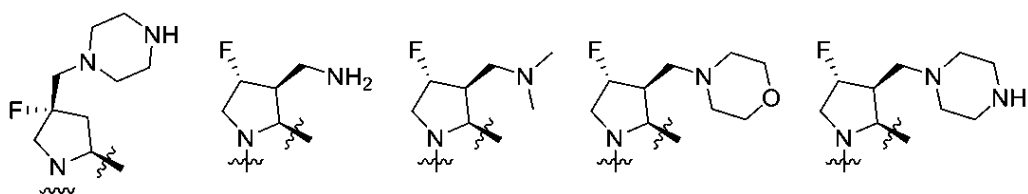
10

【化1955】

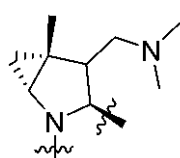


20

【化1956】



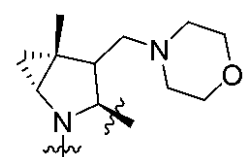
【化1957】



30

、及び

【化1958】



40

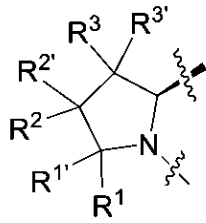
。

【0401】

一実施形態では、

50

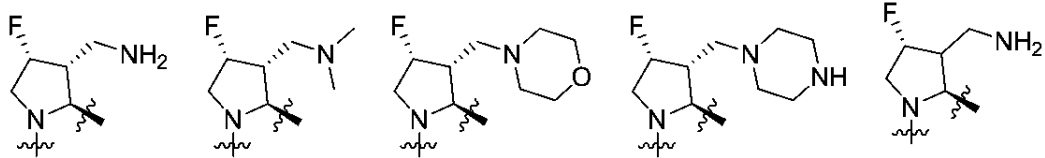
【化1959】



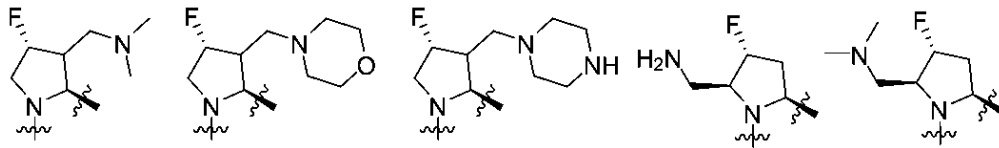
は、以下から選択される：

10

【化1960】

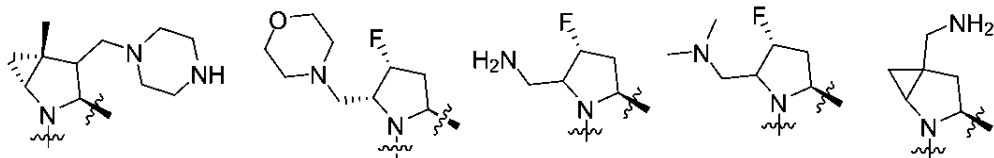


【化1961】



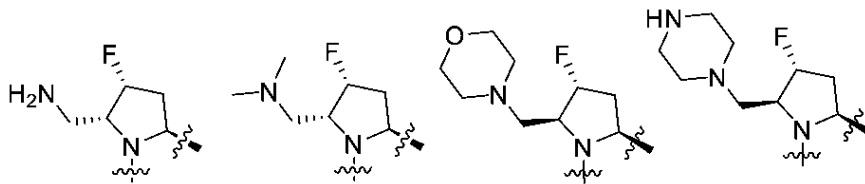
20

【化1962】



【化1963】

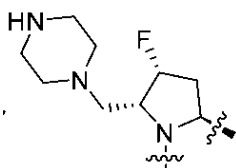
30



及び

【化1964】

40



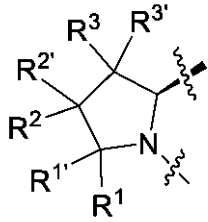
。

【0402】

一実施形態では、

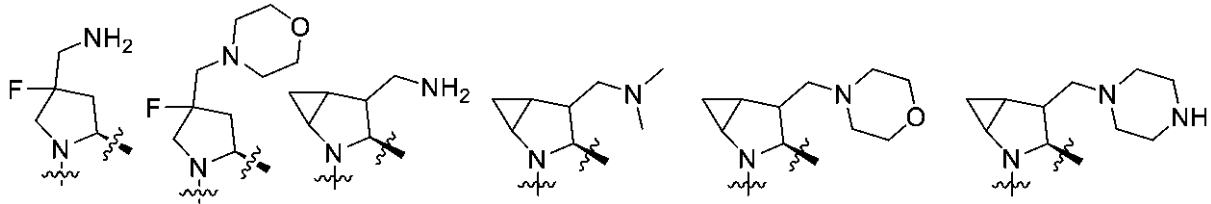
50

【化 1 9 6 5】

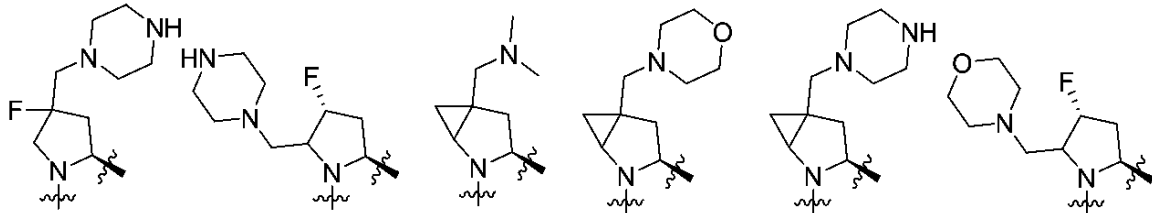


は、以下から選択される：

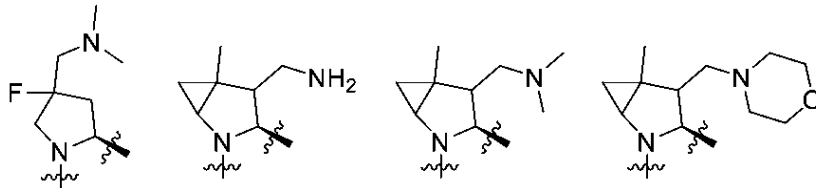
【化 1 9 6 6】



【化 1 9 6 7】

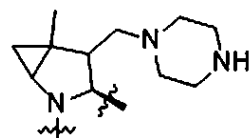


【化 1 9 6 8】



及び

【化 1 9 6 9】



。

【0 4 0 3】

一実施形態では、 R^1 は、F、Cl、Br、及び $C_1 - C_6$ アルキルから選択される。

【0 4 0 4】

一実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル及び $C_1 - C_6$ アルコキシから選択される。一実施形態では、 R^1 は、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ アルカノイル、及び $C_1 - C_6$ チオアルキルから選択される。

【0 4 0 5】

10

20

30

40

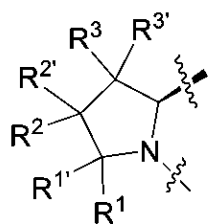
50

一実施形態では、 R^1 は、アミノ C_1-C_6 アルキル及び $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{10} から選択される。

【0406】

代替的な実施形態では、

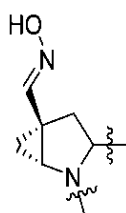
【化1970】



10

は、

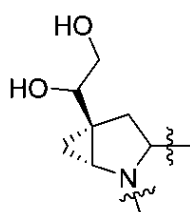
【化1971】



20

、

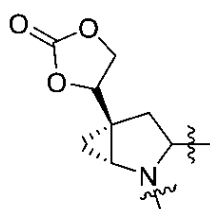
【化1972】



30

、

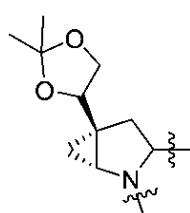
【化1973】



40

及び

【化1974】



から選択される。

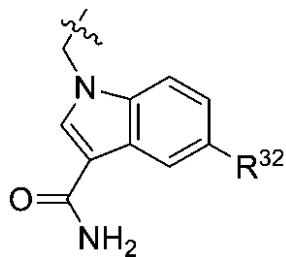
50

【 0 4 0 7 】

Aの実施形態

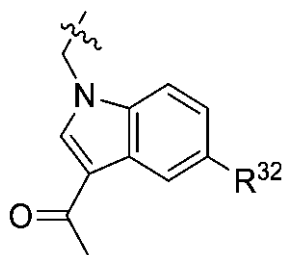
A 1 の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

【化 1 9 7 5 】



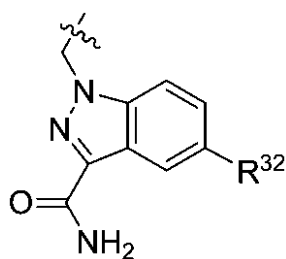
10

【化 1 9 7 6 】



20

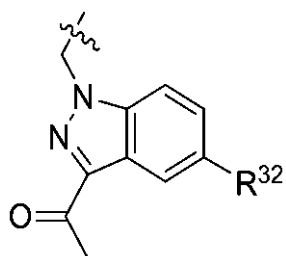
【化 1 9 7 7 】



30

及び

【化 1 9 7 8 】



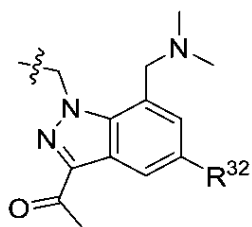
40

【 0 4 0 8 】

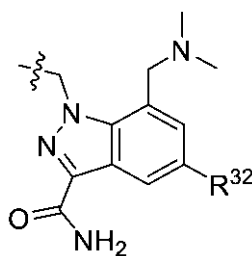
A 1 のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

50

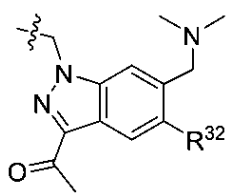
【化1979】



【化1980】

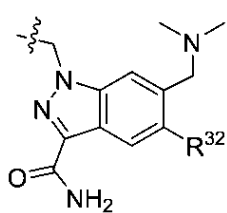


【化1981】



、及び

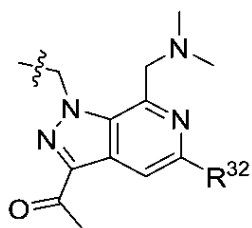
【化1982】



【0409】

A1のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化1983】



10

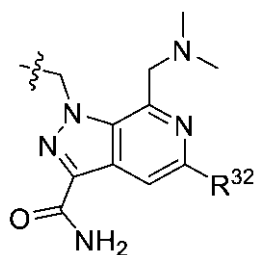
20

30

40

50

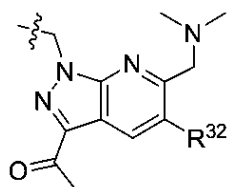
【化 1 9 8 4】



、

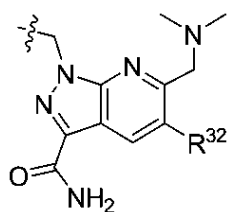
10

【化 1 9 8 5】



、及び

【化 1 9 8 6】



20

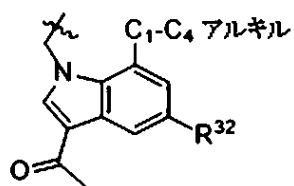
。

【 0 4 1 0】

一実施形態では、A 1 は、以下から選択される：

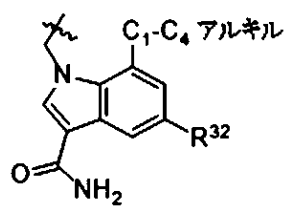
【化 1 9 8 7】

30



、

【化 1 9 8 8】

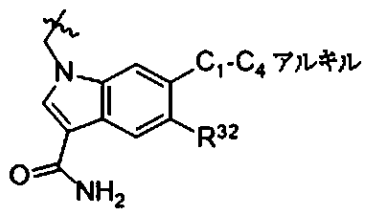


40

、

50

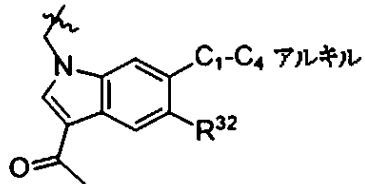
【化 1 9 8 9】



、及び

【化 1 9 9 0】

10



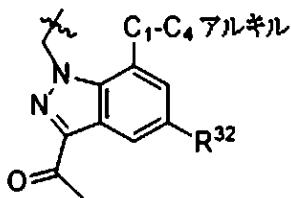
。

【 0 4 1 1】

一実施形態では、A 1 は、以下から選択される：

【化 1 9 9 1】

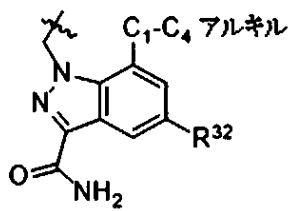
20



、

【化 1 9 9 2】

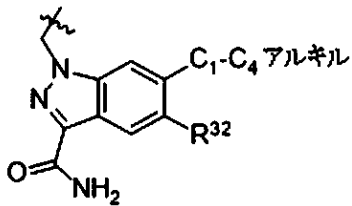
30



、

【化 1 9 9 3】

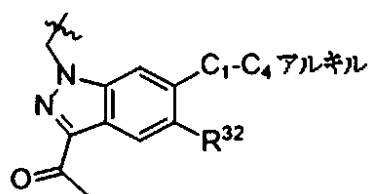
40



、及び

50

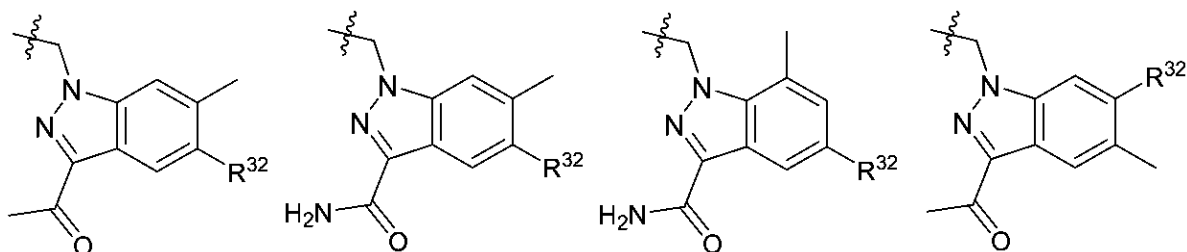
【化 1 9 9 4】



【 0 4 1 2】

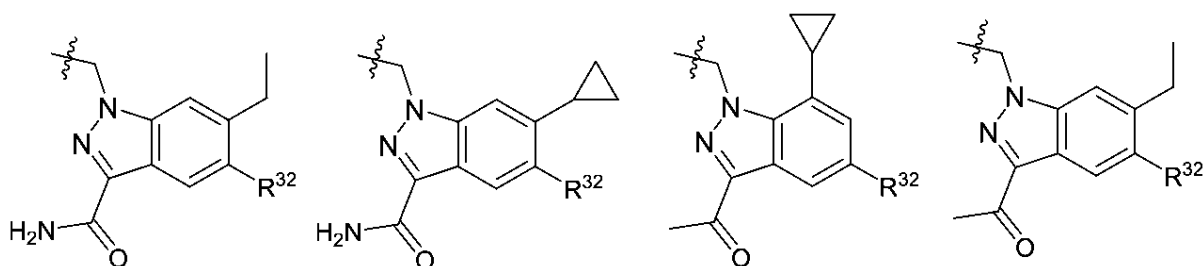
別の実施形態では、A 1 は、以下から選択される：

【化 1 9 9 5】



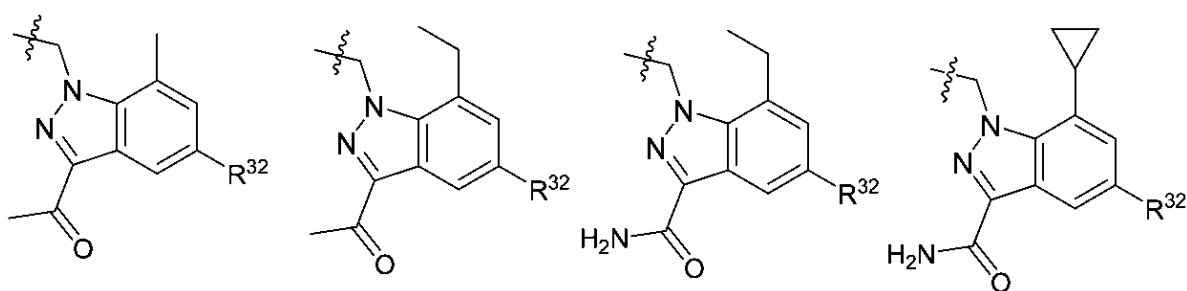
10

【化 1 9 9 6】



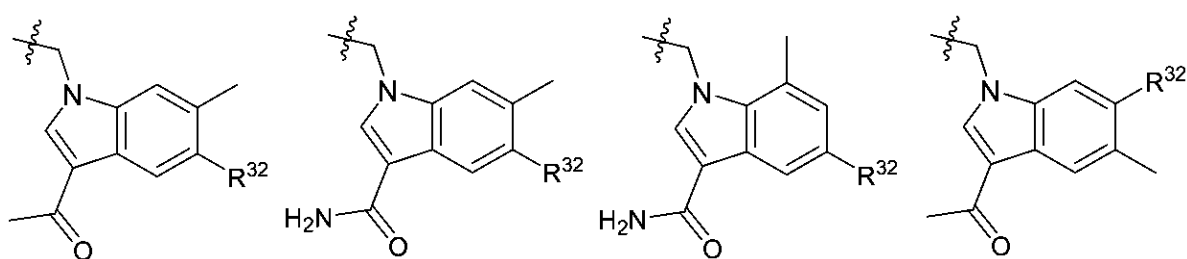
20

【化 1 9 9 7】



30

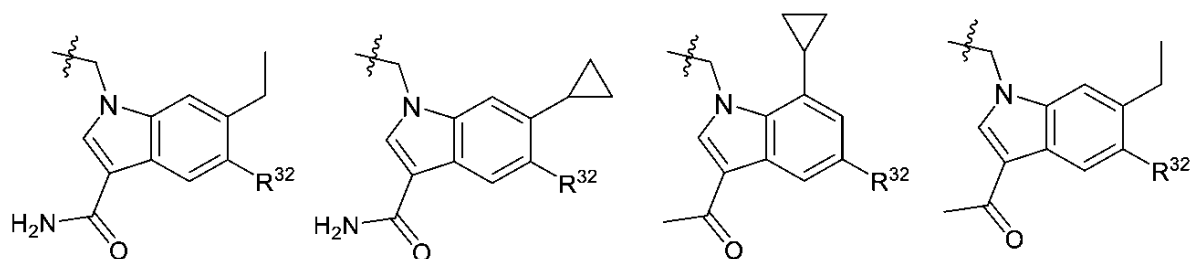
【化 1 9 9 8】



40

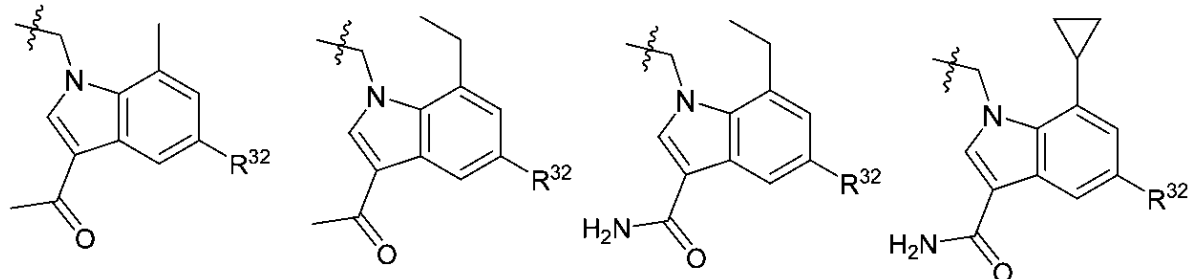
50

【化 1 9 9 9】



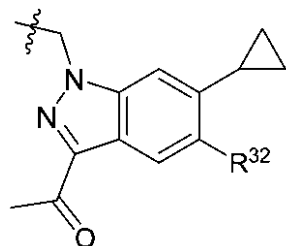
【化 2 0 0 0】

10



【化 2 0 0 1】

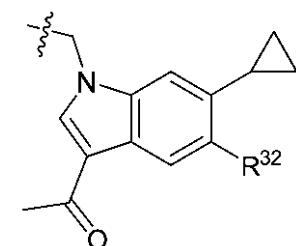
20



、及び

【化 2 0 0 2】

30



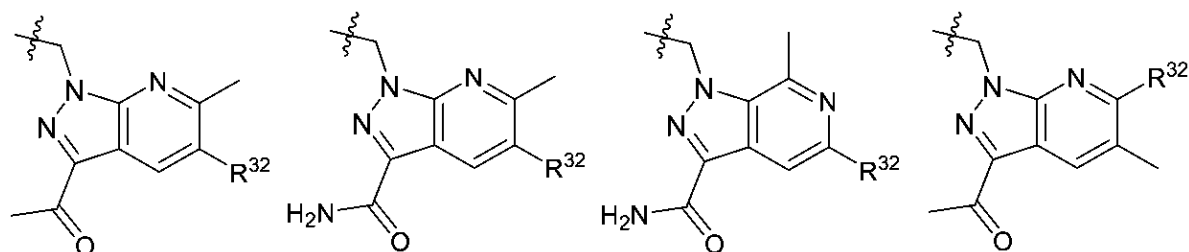
。

【 0 4 1 3】

40

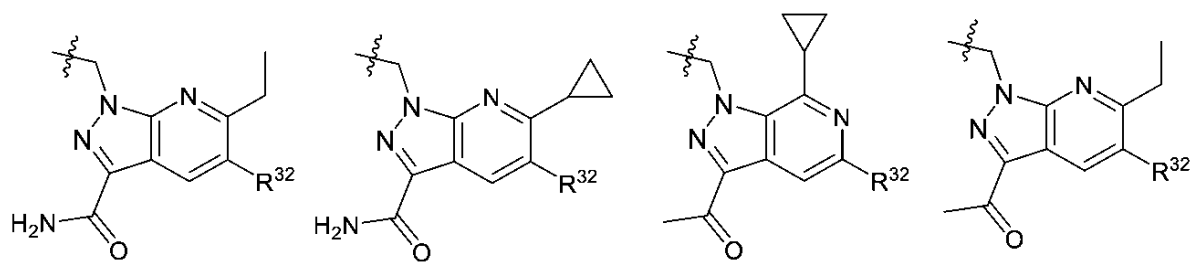
別の実施形態では、A 1 は、以下から選択される：

【化 2 0 0 3】



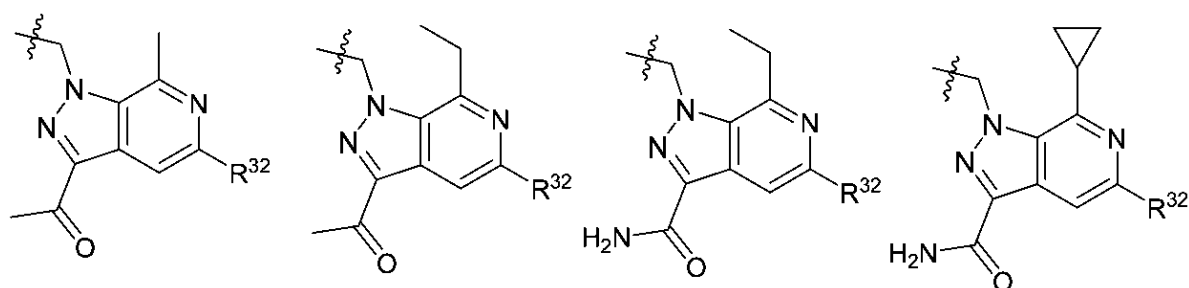
50

【化 2 0 0 4】



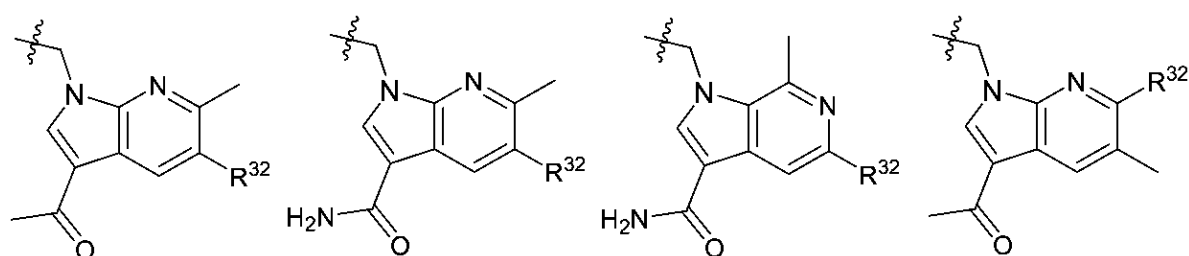
【化 2 0 0 5】

10



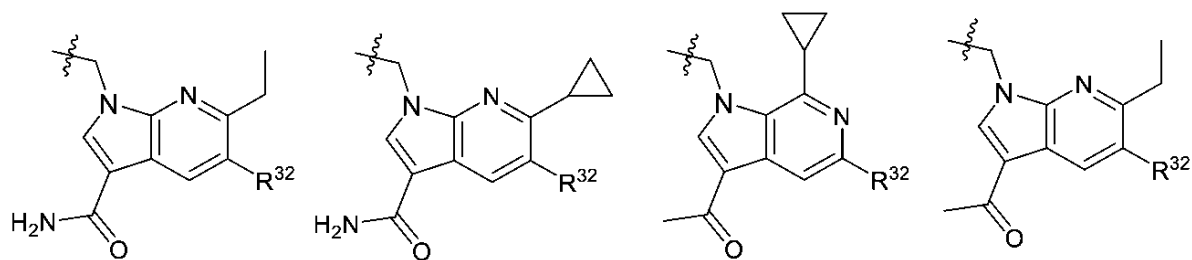
【化 2 0 0 6】

20



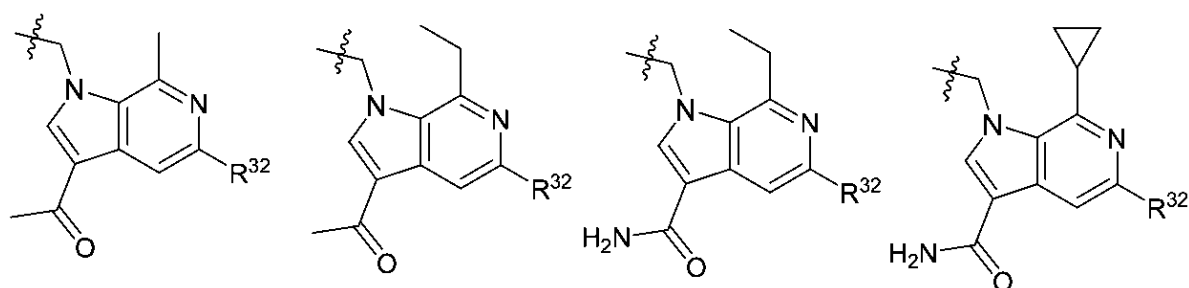
【化 2 0 0 7】

30



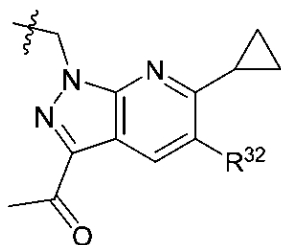
【化 2 0 0 8】

40



50

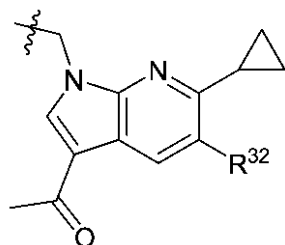
【化 2 0 0 9】



、及び

10

【化 2 0 1 0】



。

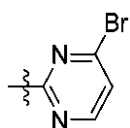
20

【 0 4 1 4】

Bの実施形態

一実施形態では、B 1は、以下から選択される：

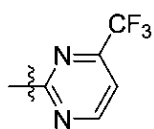
【化 2 0 1 1】



、

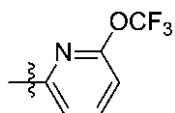
【化 2 0 1 2】

30



、

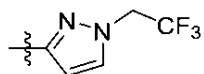
【化 2 0 1 3】



40

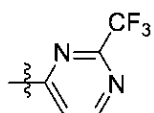
、

【化 2 0 1 4】



、及び

【化 2 0 1 5】



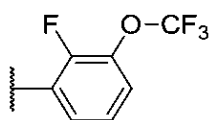
50

°

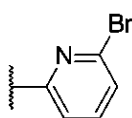
【 0 4 1 5 】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 0 1 6 】

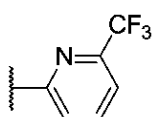


【化 2 0 1 7 】

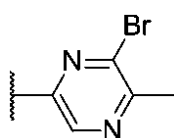


10

【化 2 0 1 8 】

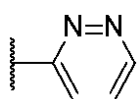


【化 2 0 1 9 】

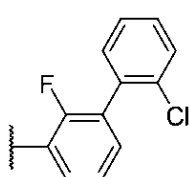


20

【化 2 0 2 0 】

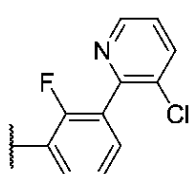


【化 2 0 2 1 】



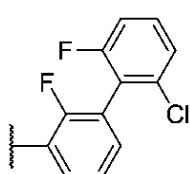
30

【化 2 0 2 2 】



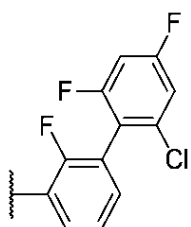
40

【化 2 0 2 3 】

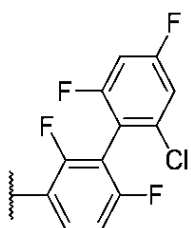


50

【化 2 0 2 4】

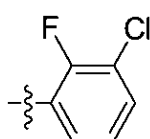


【化 2 0 2 5】



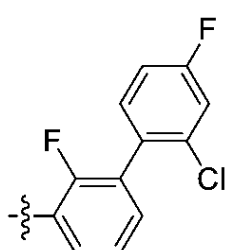
10

【化 2 0 2 6】



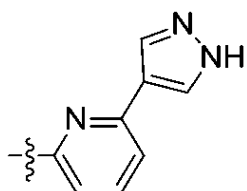
20

【化 2 0 2 7】

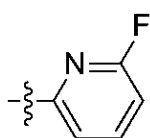


30

【化 2 0 2 8】

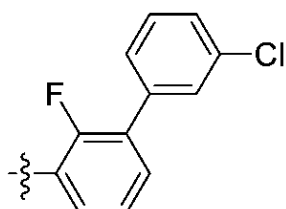


【化 2 0 2 9】



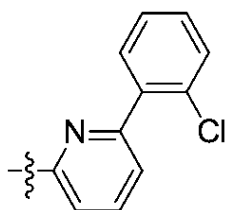
40

【化 2 0 3 0】

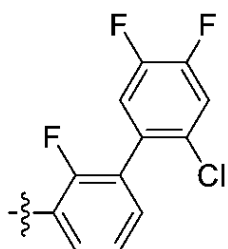


50

【化 2 0 3 1】

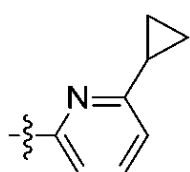


【化 2 0 3 2】



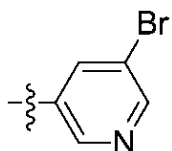
10

【化 2 0 3 3】



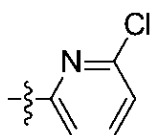
20

【化 2 0 3 4】

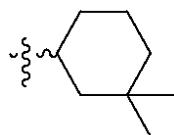


30

【化 2 0 3 5】

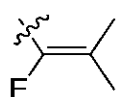


【化 2 0 3 6】



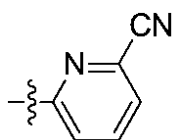
40

【化 2 0 3 7】

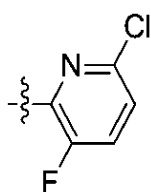


50

【化 2 0 3 8】

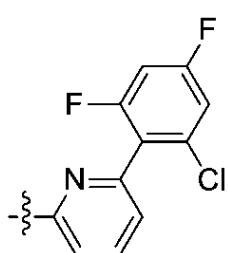


【化 2 0 3 9】



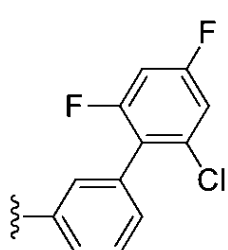
10

【化 2 0 4 0】



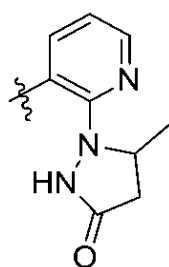
20

【化 2 0 4 1】



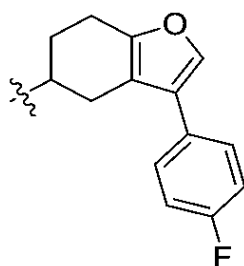
30

【化 2 0 4 2】



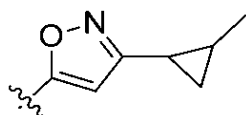
40

【化 2 0 4 3】

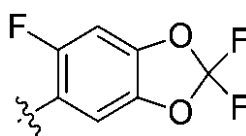


50

【化 2 0 4 4】

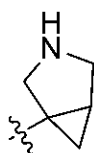


【化 2 0 4 5】

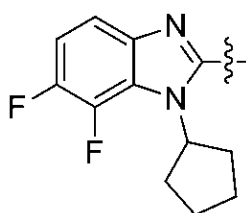


10

【化 2 0 4 6】

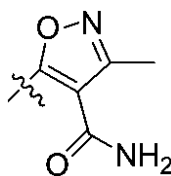


【化 2 0 4 7】



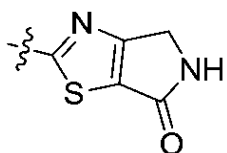
20

【化 2 0 4 8】

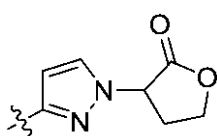


30

【化 2 0 4 9】



【化 2 0 5 0】

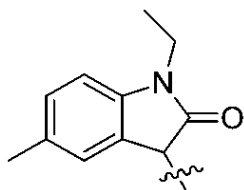


40

及び

50

【化 2 0 5 1】



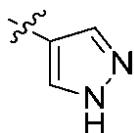
。

【 0 4 1 6】

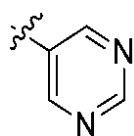
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

10

【化 2 0 5 2】

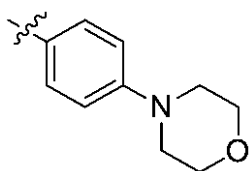


【化 2 0 5 3】

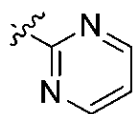


20

【化 2 0 5 4】

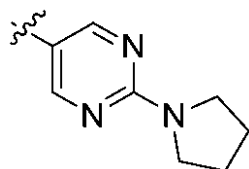


【化 2 0 5 5】



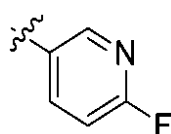
30

【化 2 0 5 6】

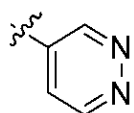


40

【化 2 0 5 7】

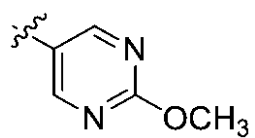


【化 2 0 5 8】

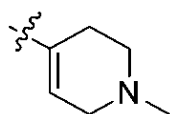


50

【化 2 0 5 9】

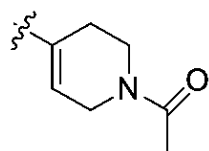


【化 2 0 6 0】

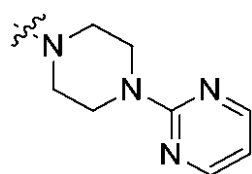


10

【化 2 0 6 1】

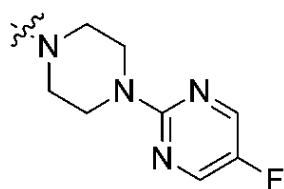


【化 2 0 6 2】



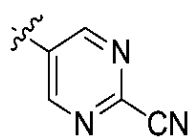
20

【化 2 0 6 3】

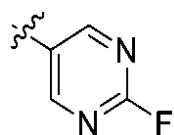


30

【化 2 0 6 4】

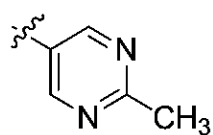


【化 2 0 6 5】



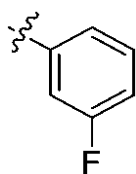
40

【化 2 0 6 6】

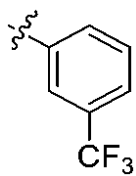


50

【化 2 0 6 7】

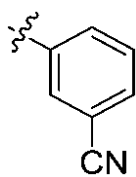


【化 2 0 6 8】



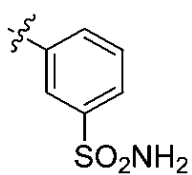
10

【化 2 0 6 9】

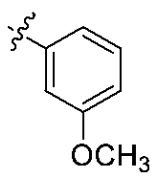


20

【化 2 0 7 0】

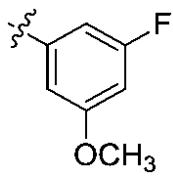


【化 2 0 7 1】



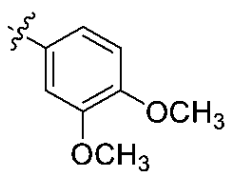
30

【化 2 0 7 2】



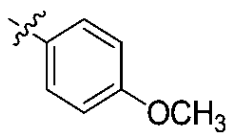
40

【化 2 0 7 3】

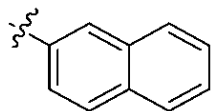


50

【化 2 0 7 4】

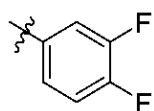


【化 2 0 7 5】

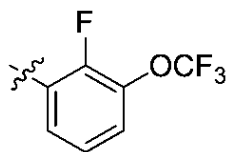


10

【化 2 0 7 6】

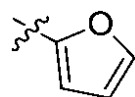


【化 2 0 7 7】

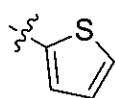


20

【化 2 0 7 8】

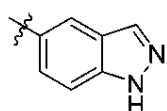


【化 2 0 7 9】

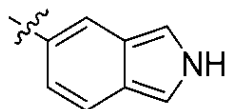


30

【化 2 0 8 0】

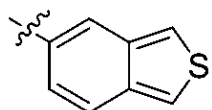


【化 2 0 8 1】



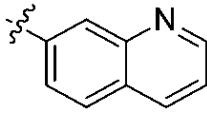
40

【化 2 0 8 2】

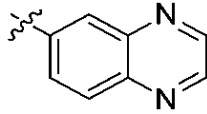


50

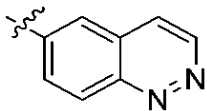
【化 2 0 8 3】



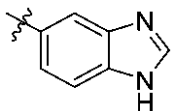
【化 2 0 8 4】



【化 2 0 8 5】

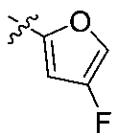


【化 2 0 8 6】



及び

【化 2 0 8 7】



。

【0 4 1 7】

下記の実施形態において、及び本明細書全体を通じて、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} は独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{12} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{12} 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^{15}$ 、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから選択される。

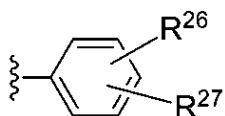
【0 4 1 8】

一実施形態では、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、及び R^{28} 、及び R^{29} は独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、及び C_1-C_3 ハロアルキルから選択される。

【0 4 1 9】

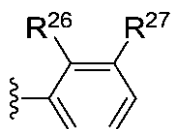
B 1 部分の例としては限定するものではないが、

【化 2 0 8 8】



、

【化 2 0 8 9】



10

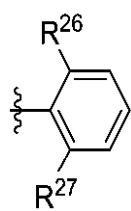
20

30

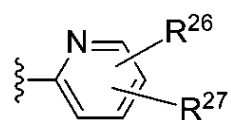
40

50

【化 2 0 9 0】

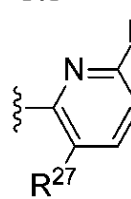


【化 2 0 9 1】



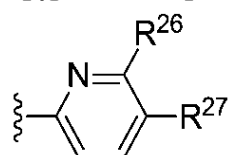
10

【化 2 0 9 2】

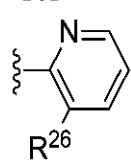


20

【化 2 0 9 3】

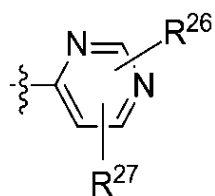


【化 2 0 9 4】



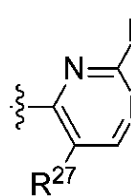
30

【化 2 0 9 5】



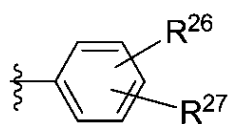
40

【化 2 0 9 6】

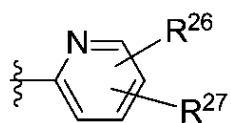


50

【化 2 0 9 7】

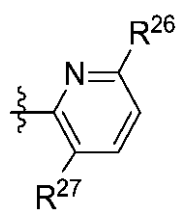


【化 2 0 9 8】

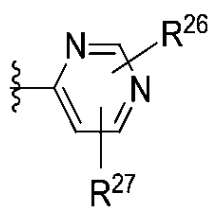


10

【化 2 0 9 9】

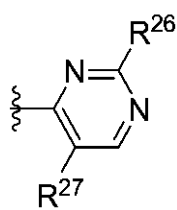


【化 2 1 0 0】



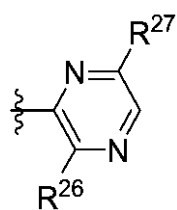
20

【化 2 1 0 1】



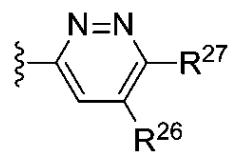
30

【化 2 1 0 2】



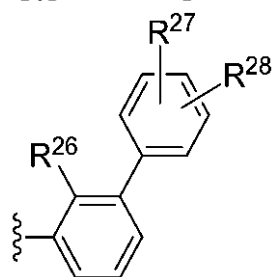
40

【化 2 1 0 3】

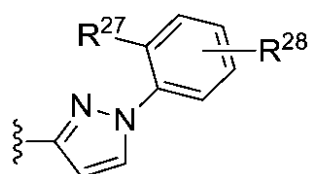


50

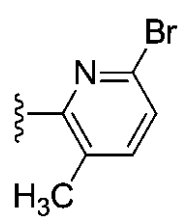
【化 2 1 0 4】



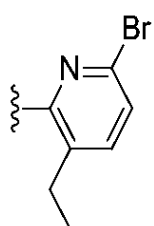
【化 2 1 0 5】



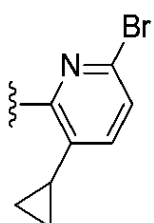
【化 2 1 0 6】



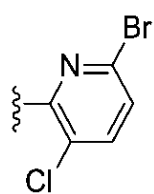
【化 2 1 0 7】



【化 2 1 0 8】



【化 2 1 0 9】



10

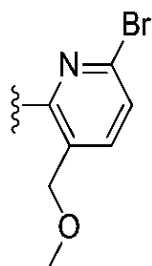
20

30

40

50

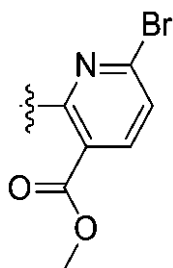
【化 2 1 1 0】



、

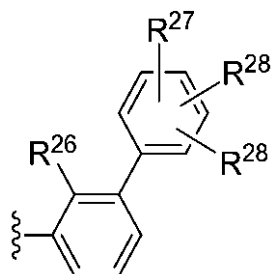
10

【化 2 1 1 1】



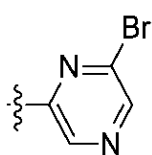
【化 2 1 1 2】

20



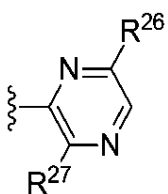
【化 2 1 1 3】

30



、及び

【化 2 1 1 4】



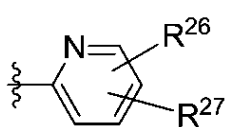
40

が挙げられる。

【0 4 2 0】

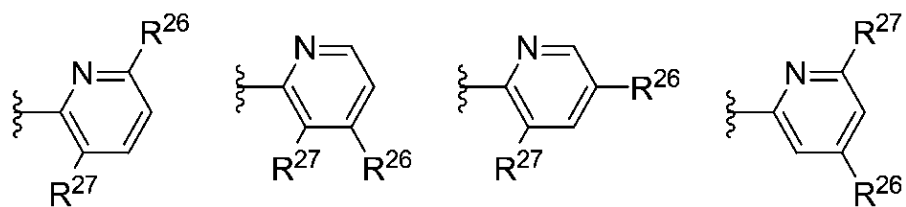
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 1 1 5】

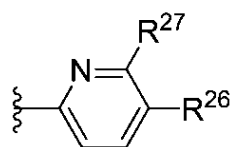


50

【化 2 1 1 6】

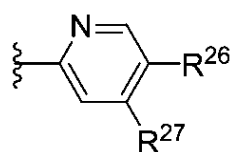


【化 2 1 1 7】



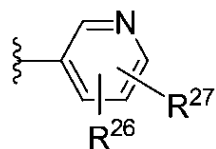
10

【化 2 1 1 8】

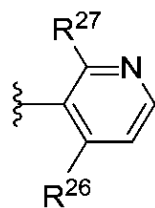


20

【化 2 1 1 9】

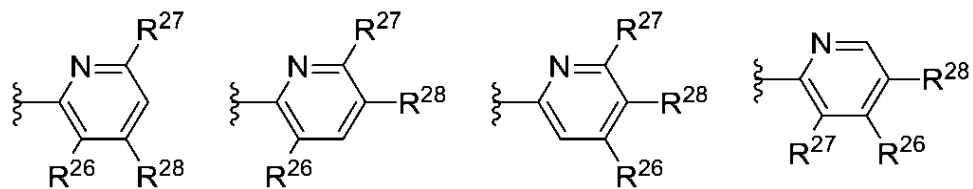


【化 2 1 2 0】



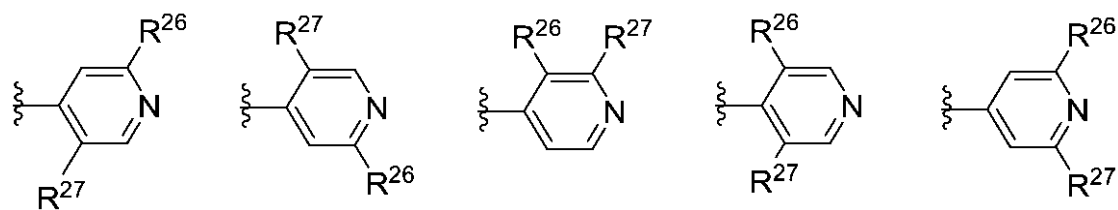
30

【化 2 1 2 1】



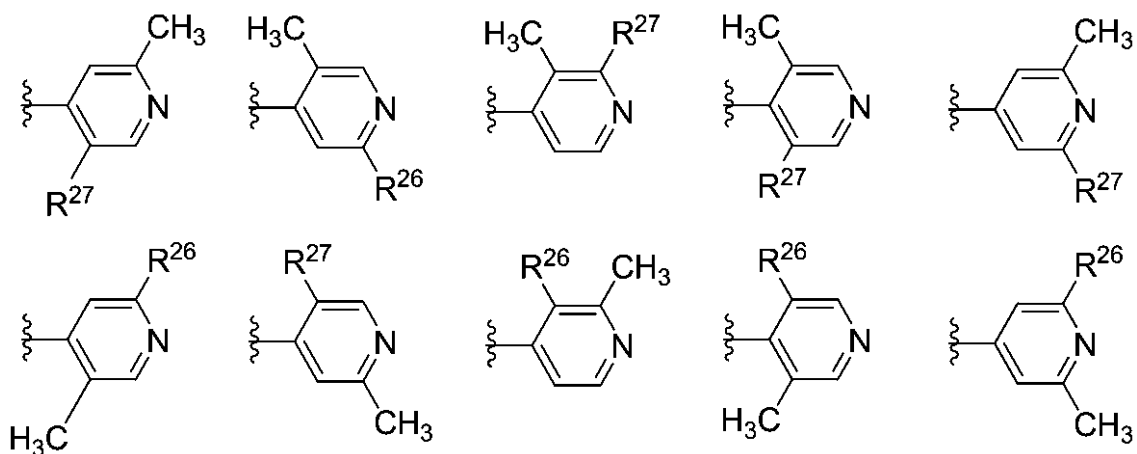
40

【化 2 1 2 2】



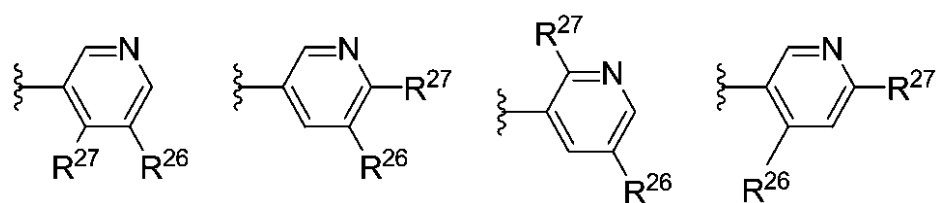
50

【化 2 1 2 3】



10

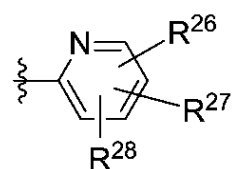
【化 2 1 2 4】



20

、及び

【化 2 1 2 5】



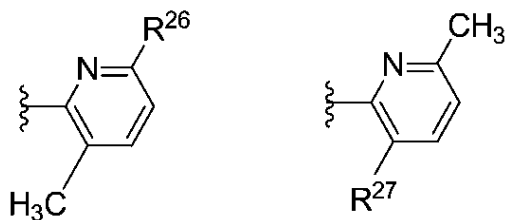
。

30

【0 4 2 1】

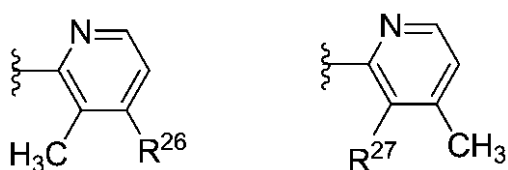
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 1 2 6】



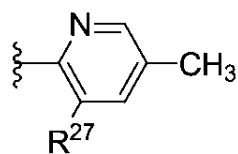
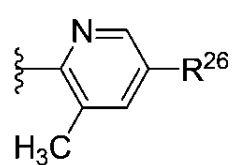
40

【化 2 1 2 7】

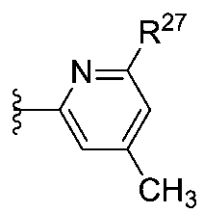
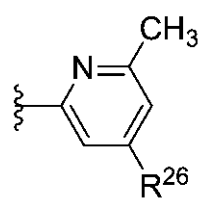


50

【化 2 1 2 8】

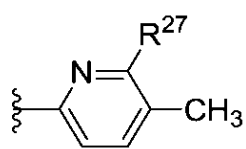
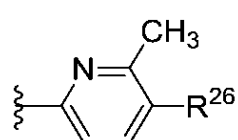


【化 2 1 2 9】



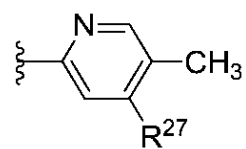
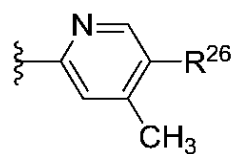
10

【化 2 1 3 0】

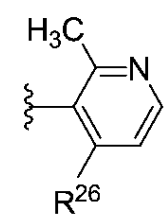
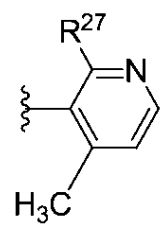


20

【化 2 1 3 1】

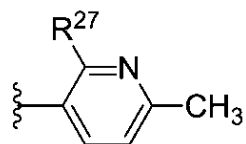
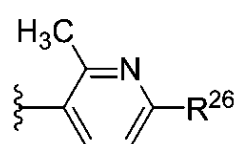


【化 2 1 3 2】



30

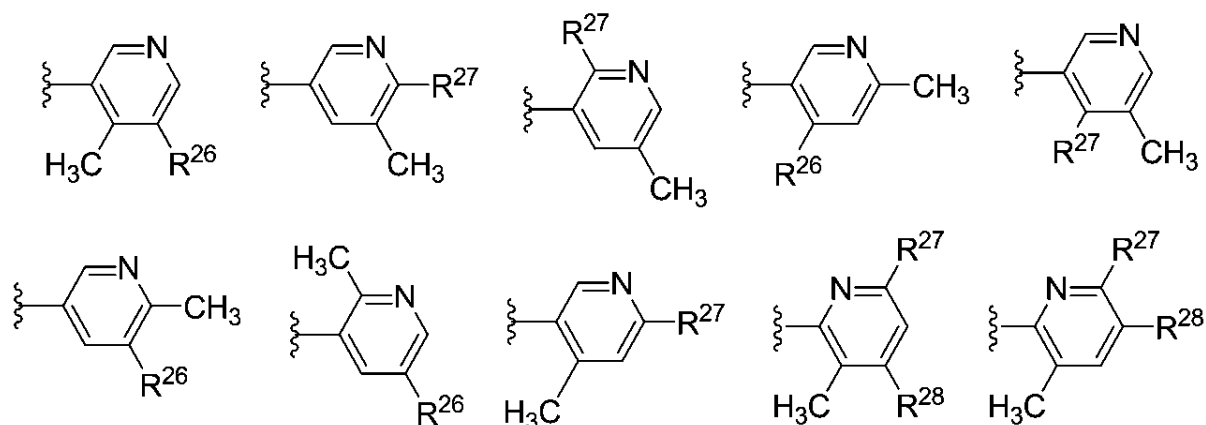
【化 2 1 3 3】



40

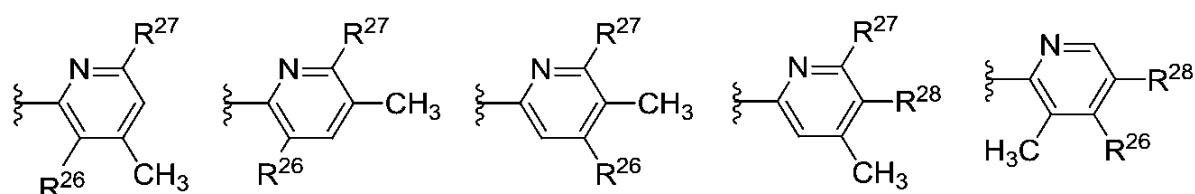
50

【化 2 1 3 4】



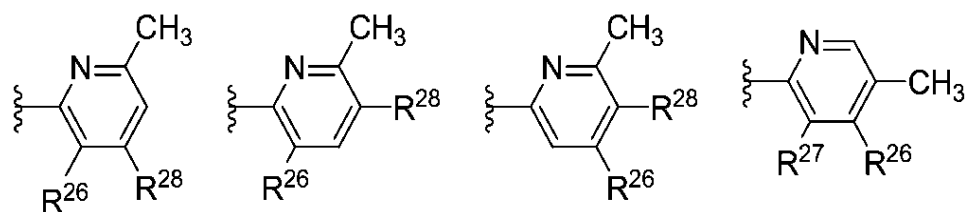
10

【化 2 1 3 5】



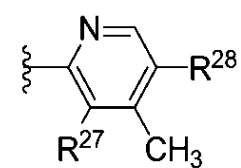
20

【化 2 1 3 6】



、及び

【化 2 1 3 7】



30

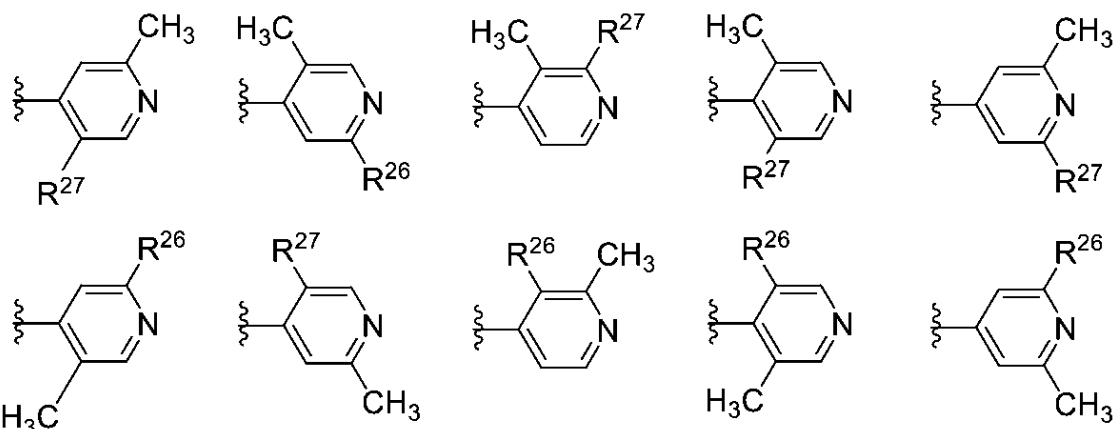
。

【0 4 2 2】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

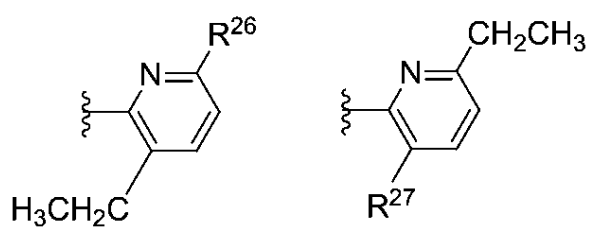
40

【化 2 1 3 8】



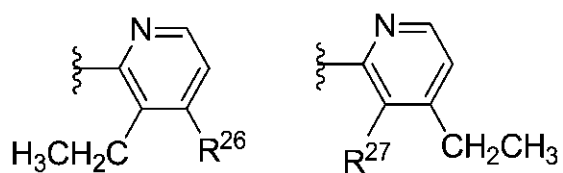
10

【化 2 1 3 9】

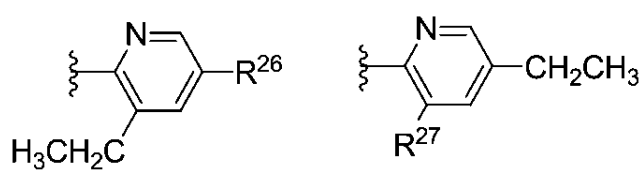


20

【化 2 1 4 0】

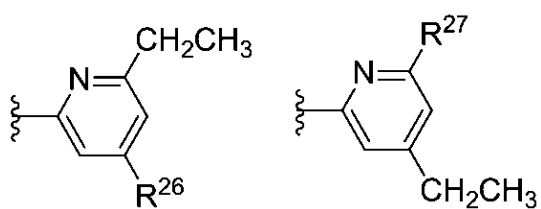


【化 2 1 4 1】



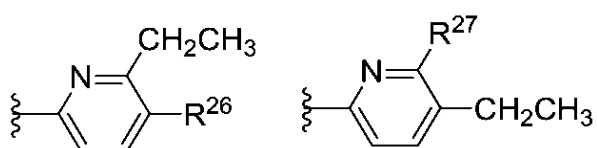
30

【化 2 1 4 2】



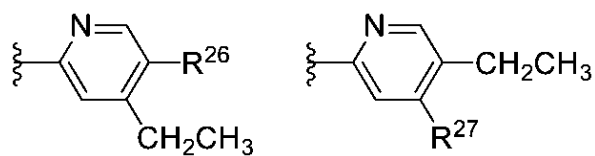
40

【化 2 1 4 3】

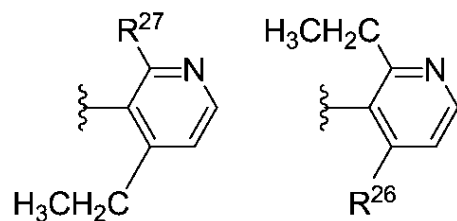


50

【化 2 1 4 4】

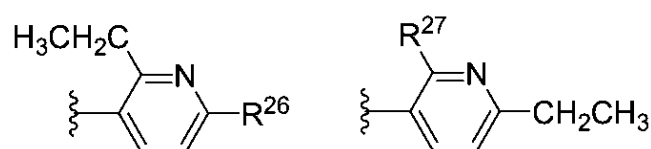


【化 2 1 4 5】



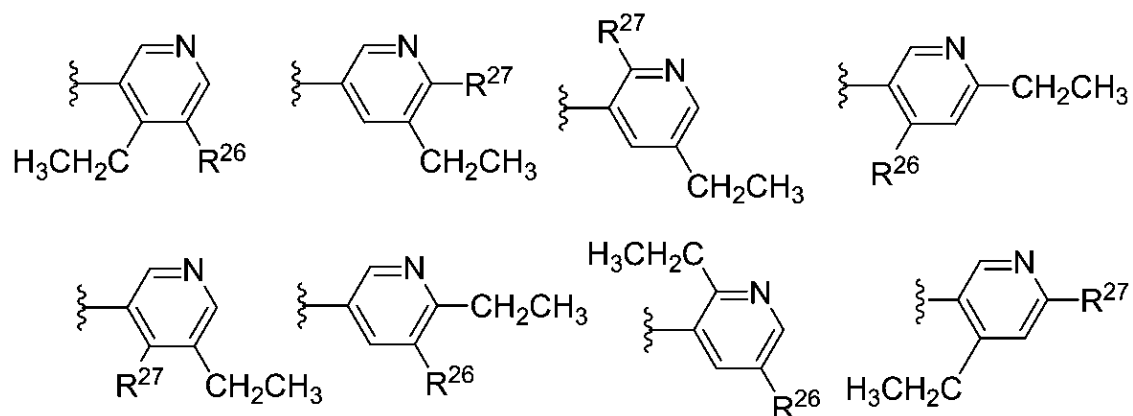
10

【化 2 1 4 6】



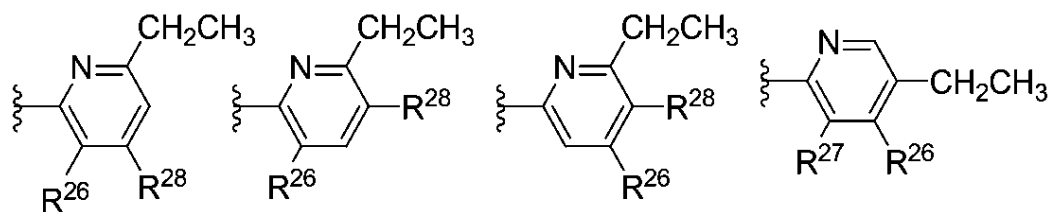
20

【化 2 1 4 7】



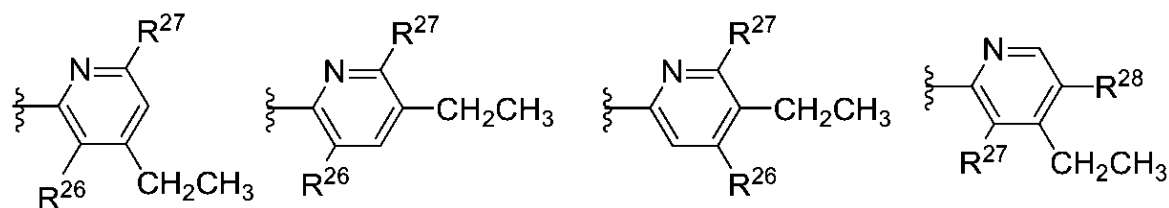
30

【化 2 1 4 8】



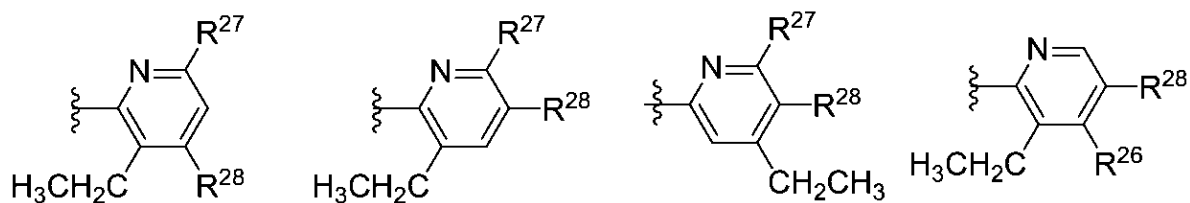
40

【化 2 1 4 9】

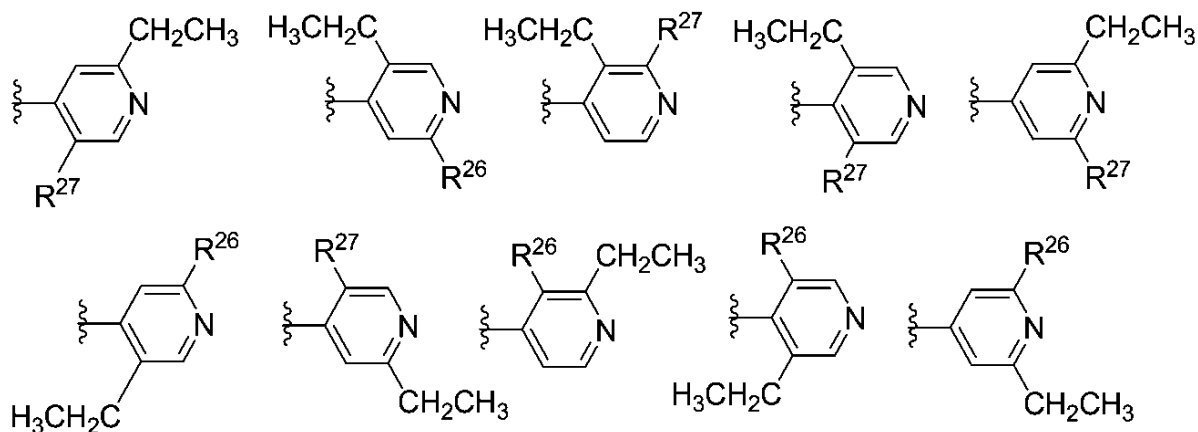


50

【化 2 1 5 0】



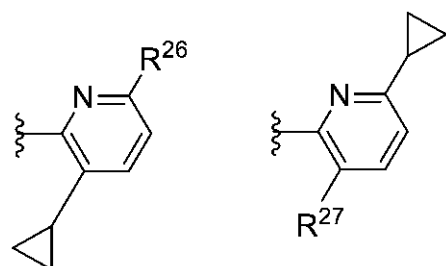
【化 2 1 5 1】



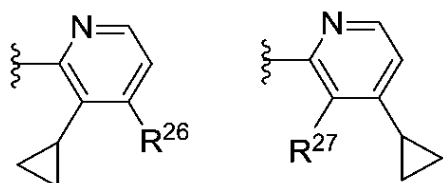
【0 4 2 3】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

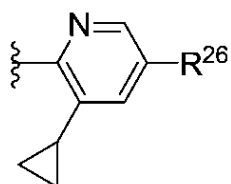
【化 2 1 5 2】



【化 2 1 5 3】



【化 2 1 5 4】



10

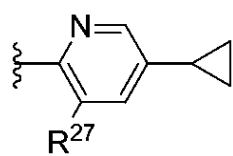
20

30

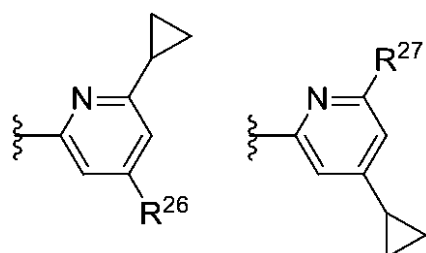
40

50

【化 2 1 5 5】

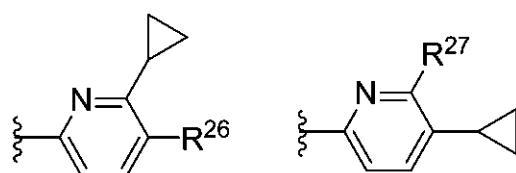


【化 2 1 5 6】



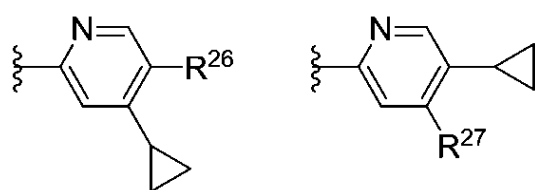
10

【化 2 1 5 7】

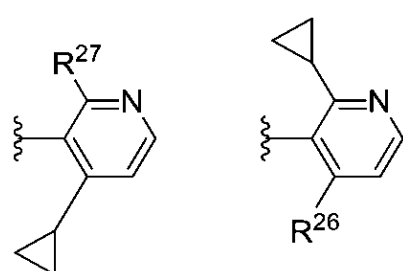


20

【化 2 1 5 8】

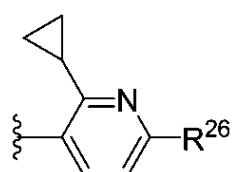


【化 2 1 5 9】



30

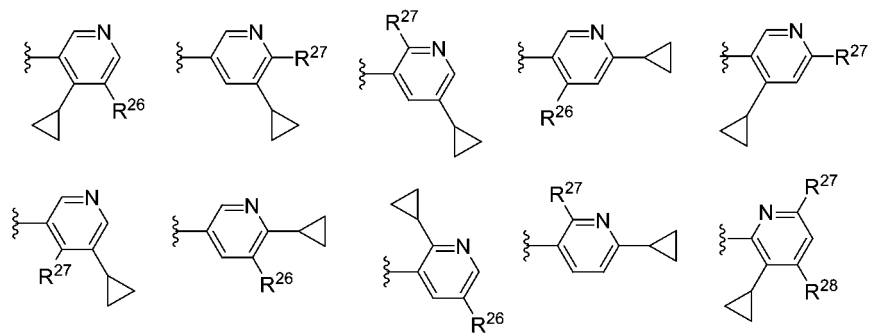
【化 2 1 6 0】



40

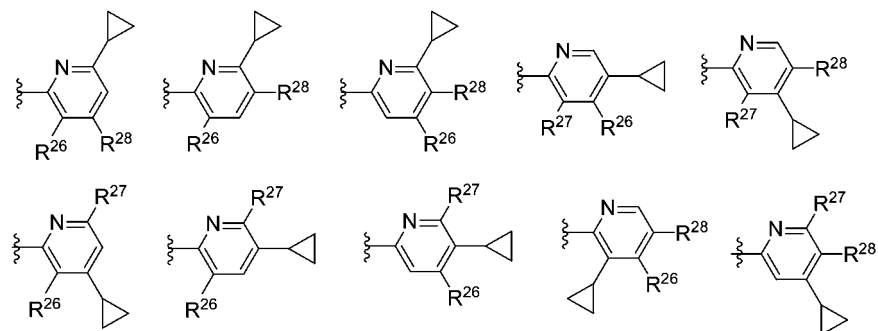
50

【化 2 1 6 1】



10

【化 2 1 6 2】

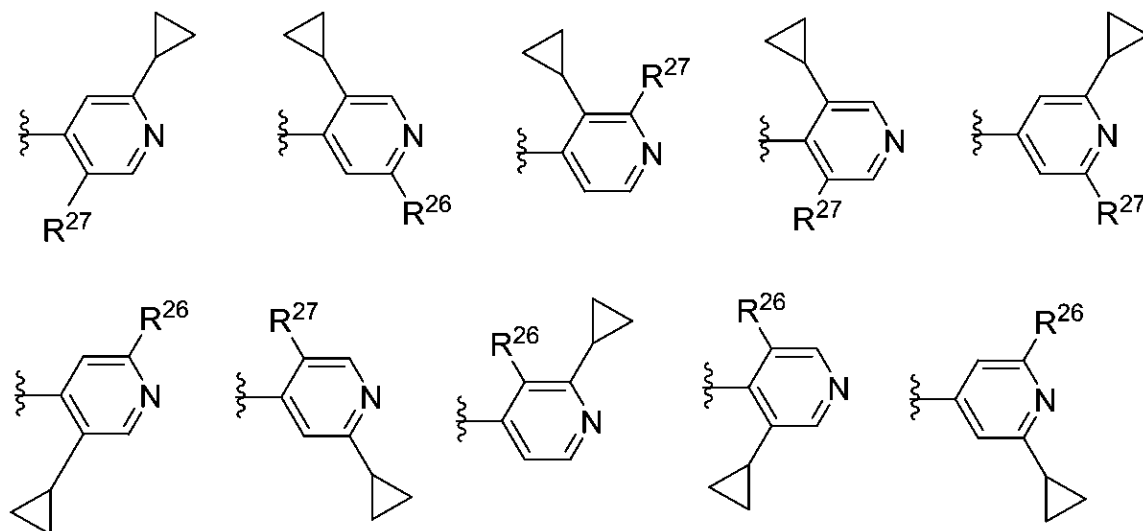


20

【0 4 2 4】

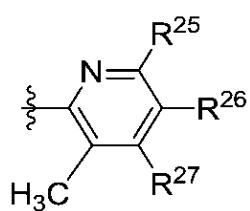
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 1 6 3】



30

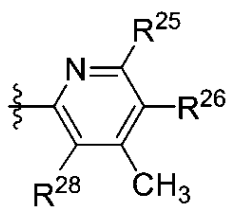
【化 2 1 6 4】



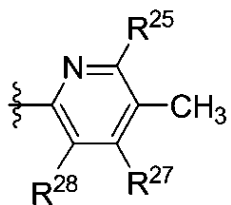
40

50

【化 2 1 6 5】

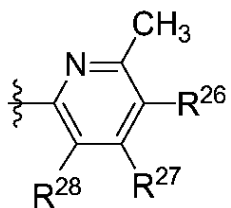


【化 2 1 6 6】



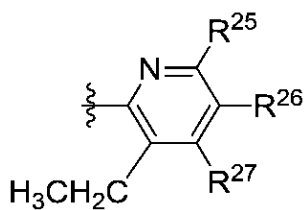
10

【化 2 1 6 7】



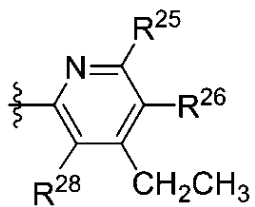
20

【化 2 1 6 8】



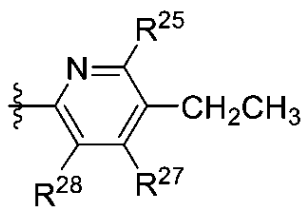
30

【化 2 1 6 9】



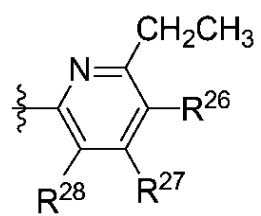
40

【化 2 1 7 0】

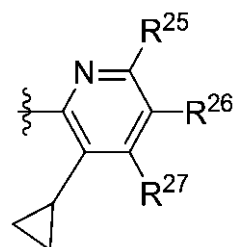


50

【化 2 1 7 1】

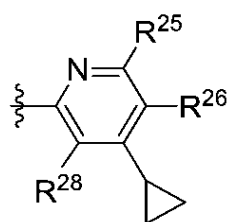


【化 2 1 7 2】



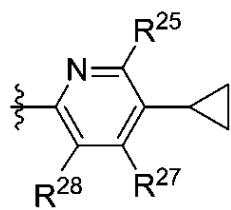
10

【化 2 1 7 3】



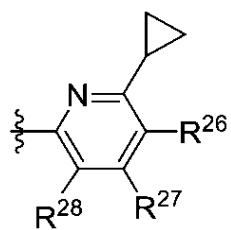
20

【化 2 1 7 4】



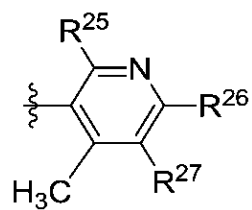
30

【化 2 1 7 5】



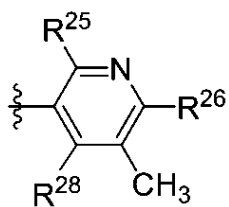
40

【化 2 1 7 6】

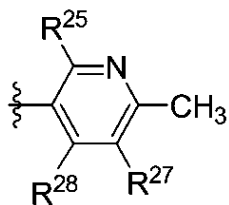


50

【化 2 1 7 7】

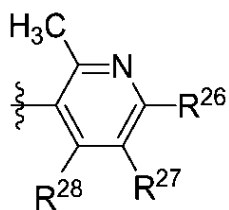


【化 2 1 7 8】



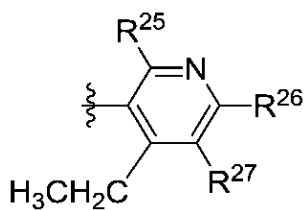
10

【化 2 1 7 9】



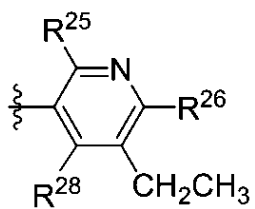
20

【化 2 1 8 0】



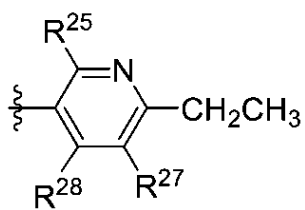
30

【化 2 1 8 1】



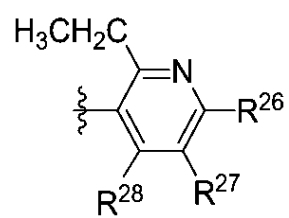
40

【化 2 1 8 2】

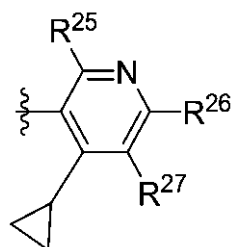


50

【化 2 1 8 3】

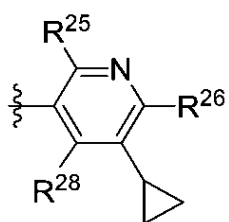


【化 2 1 8 4】



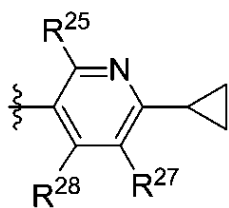
10

【化 2 1 8 5】



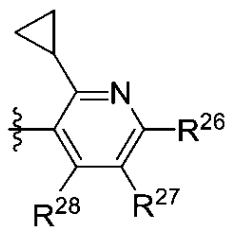
20

【化 2 1 8 6】



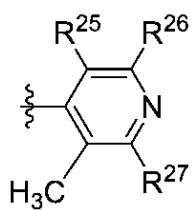
30

【化 2 1 8 7】



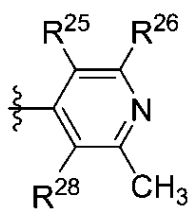
40

【化 2 1 8 8】

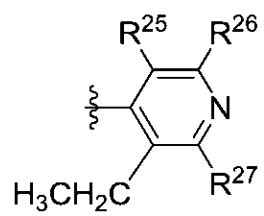


50

【化 2 1 8 9】

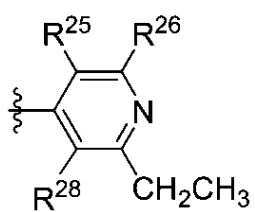


【化 2 1 9 0】



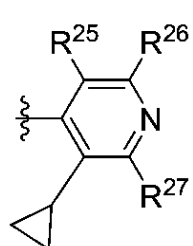
10

【化 2 1 9 1】



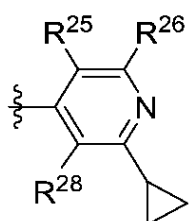
20

【化 2 1 9 2】



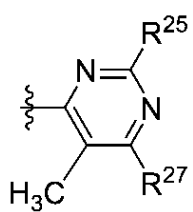
30

【化 2 1 9 3】



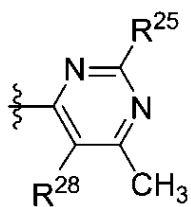
40

【化 2 1 9 4】

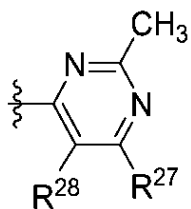


50

【化 2 1 9 5】

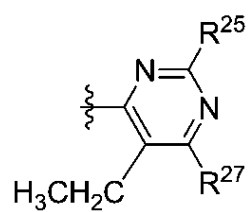


【化 2 1 9 6】



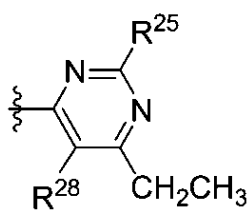
10

【化 2 1 9 7】



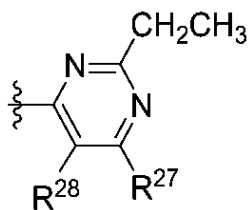
20

【化 2 1 9 8】



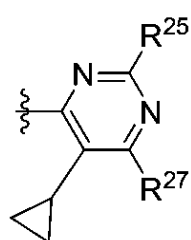
30

【化 2 1 9 9】



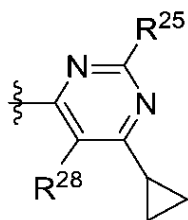
40

【化 2 2 0 0】

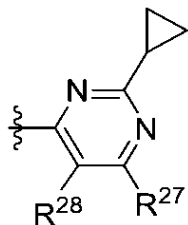


50

【化 2 2 0 1】



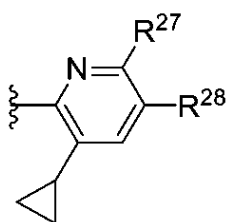
【化 2 2 0 2】



10

、及び

【化 2 2 0 3】



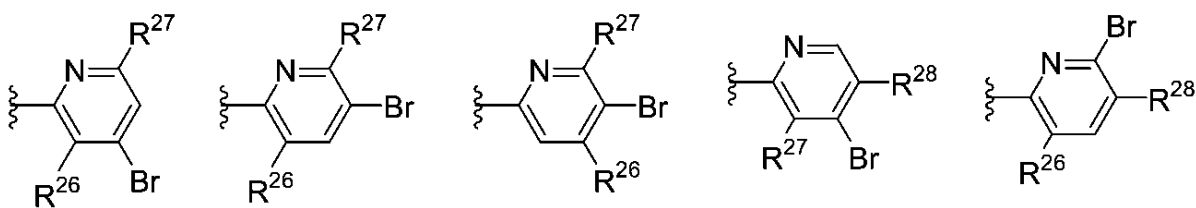
20

。

【0 4 2 5】

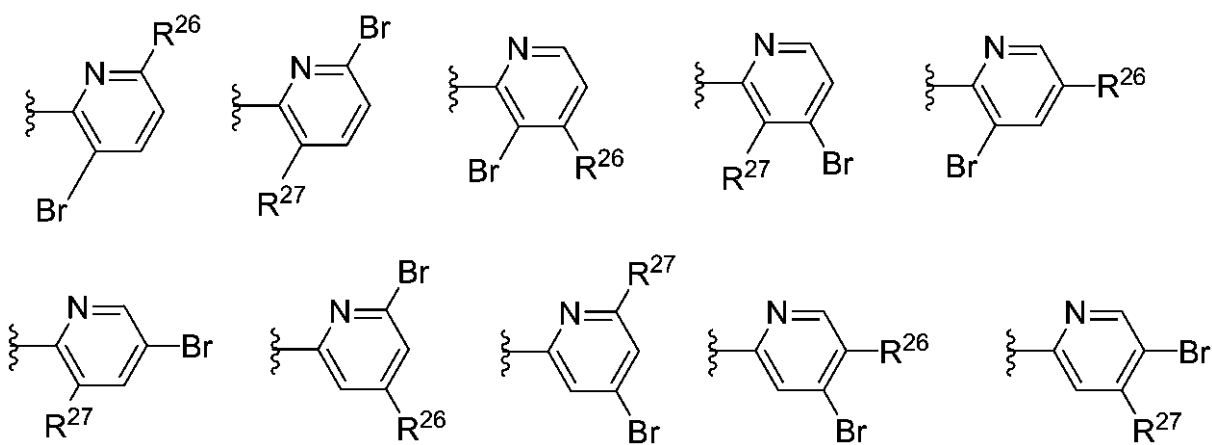
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 2 0 4】



30

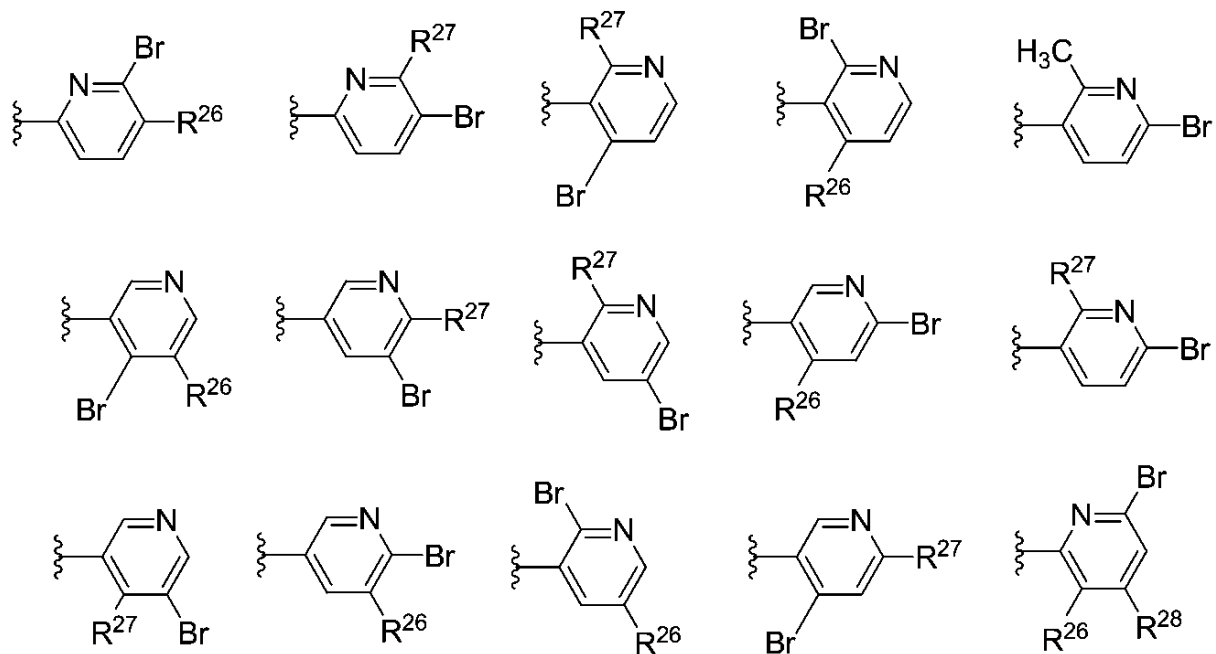
【化 2 2 0 5】



40

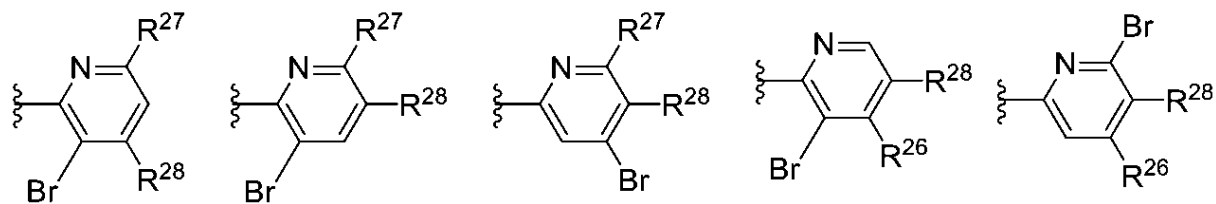
50

【化 2 2 0 6】



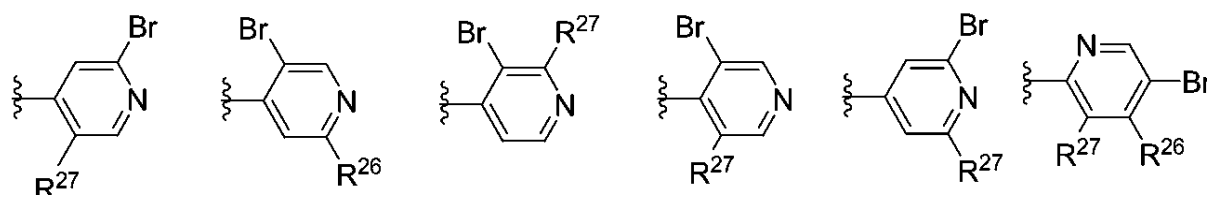
10

【化 2 2 0 7】



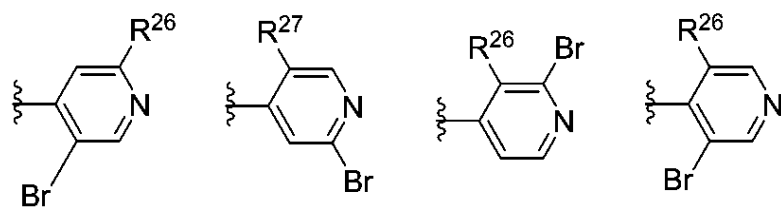
20

【化 2 2 0 8】



30

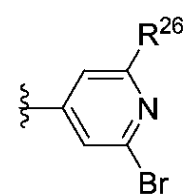
【化 2 2 0 9】



40

、及び

【化 2 2 1 0】



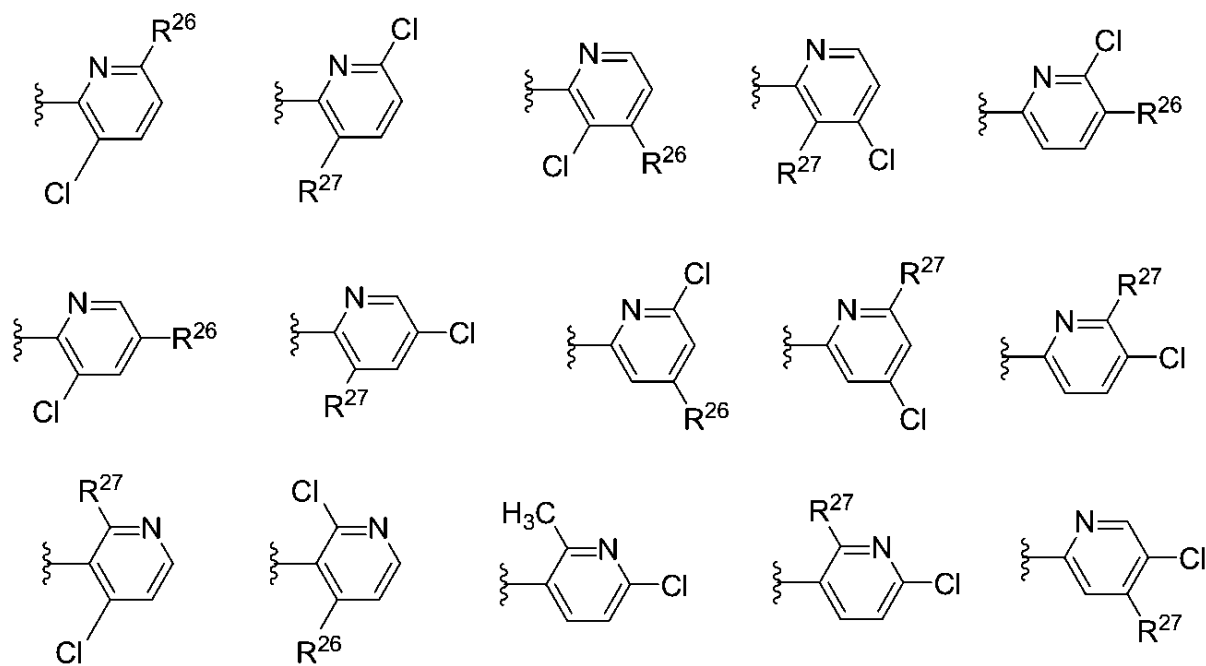
50

。

【 0 4 2 6 】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

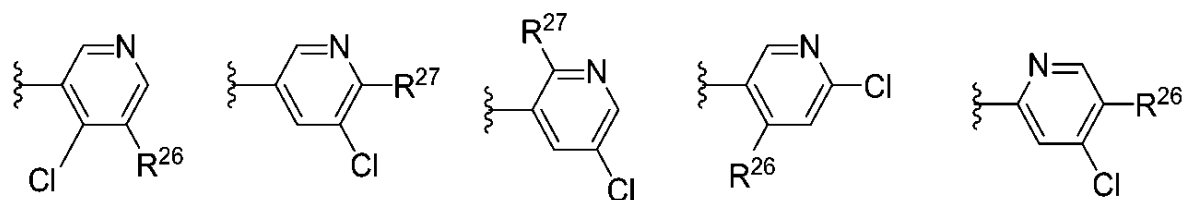
【化 2 2 1 1 】



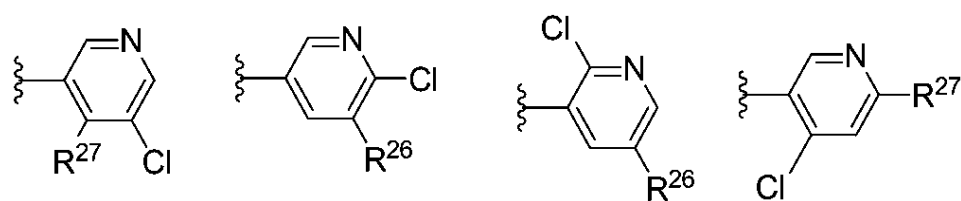
10

20

【化 2 2 1 2 】



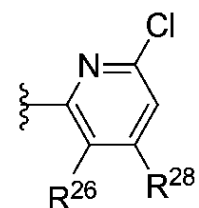
【化 2 2 1 3 】



30

、及び

【化 2 2 1 4 】



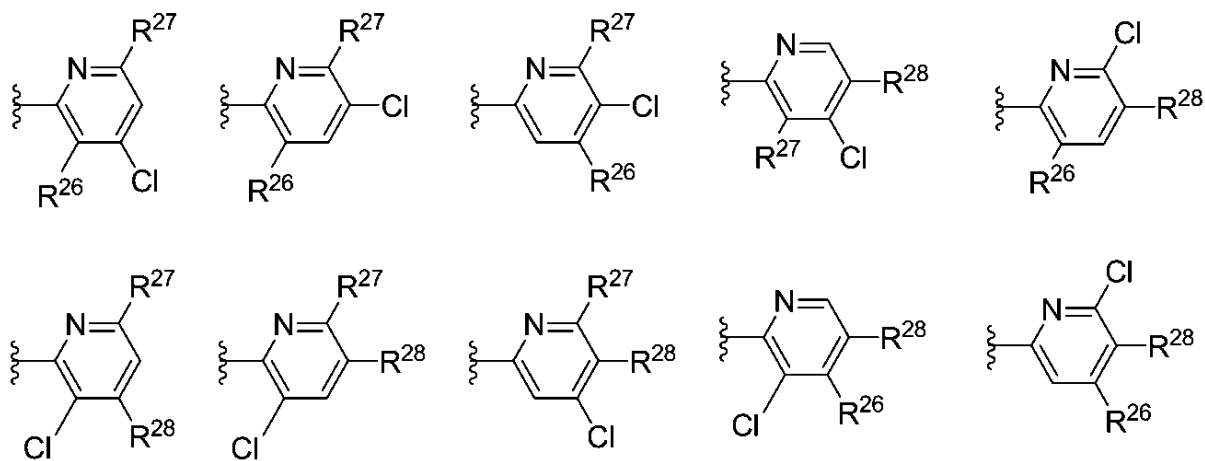
40

【 0 4 2 7 】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

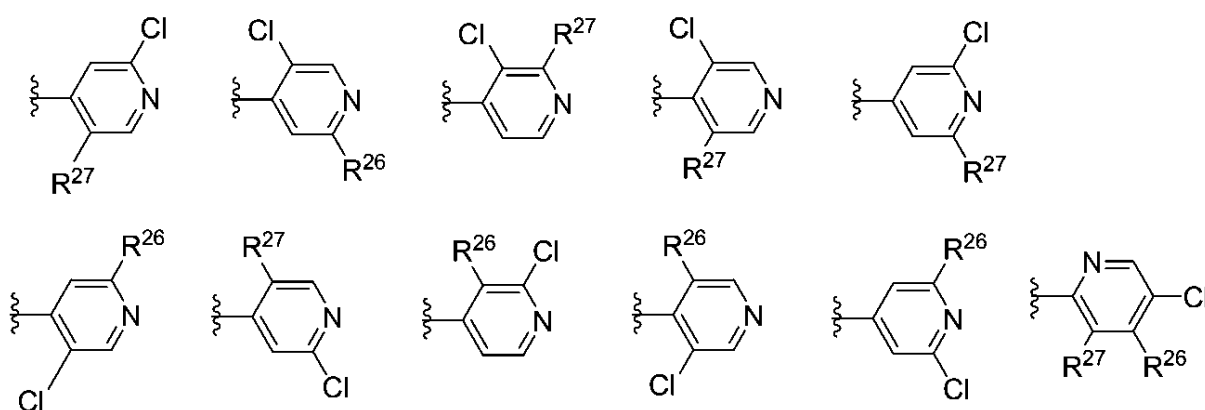
50

【化 2 2 1 5】



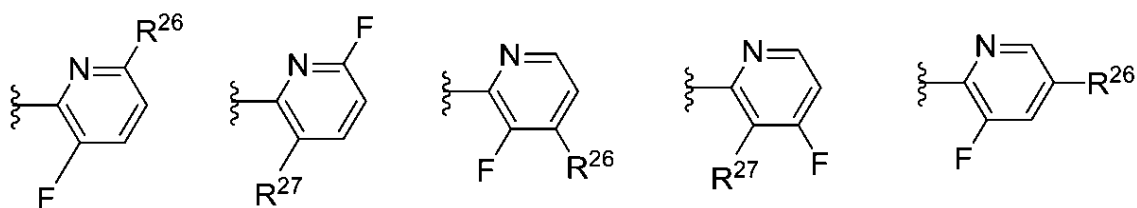
10

【化 2 2 1 6】



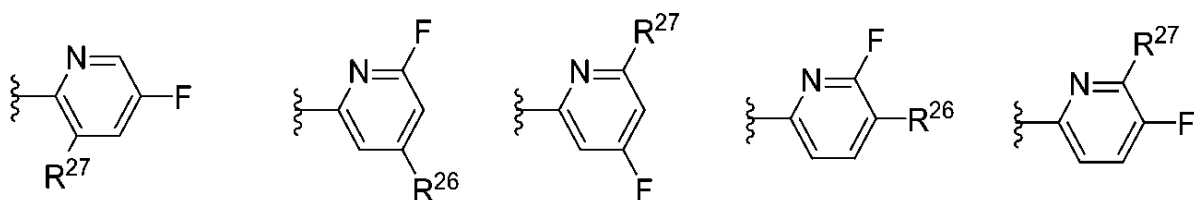
20

【化 2 2 1 7】



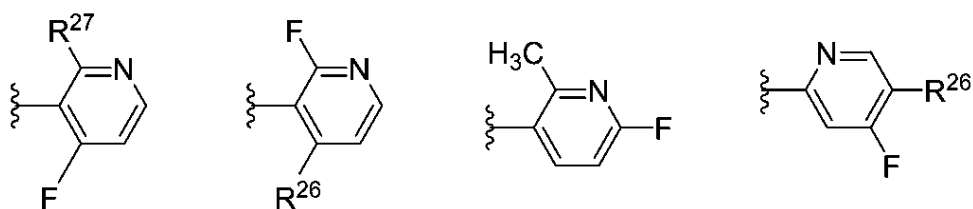
30

【化 2 2 1 8】



40

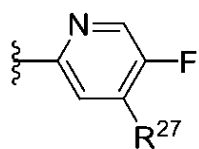
【化 2 2 1 9】



50

、及び

【化 2 2 2 0】

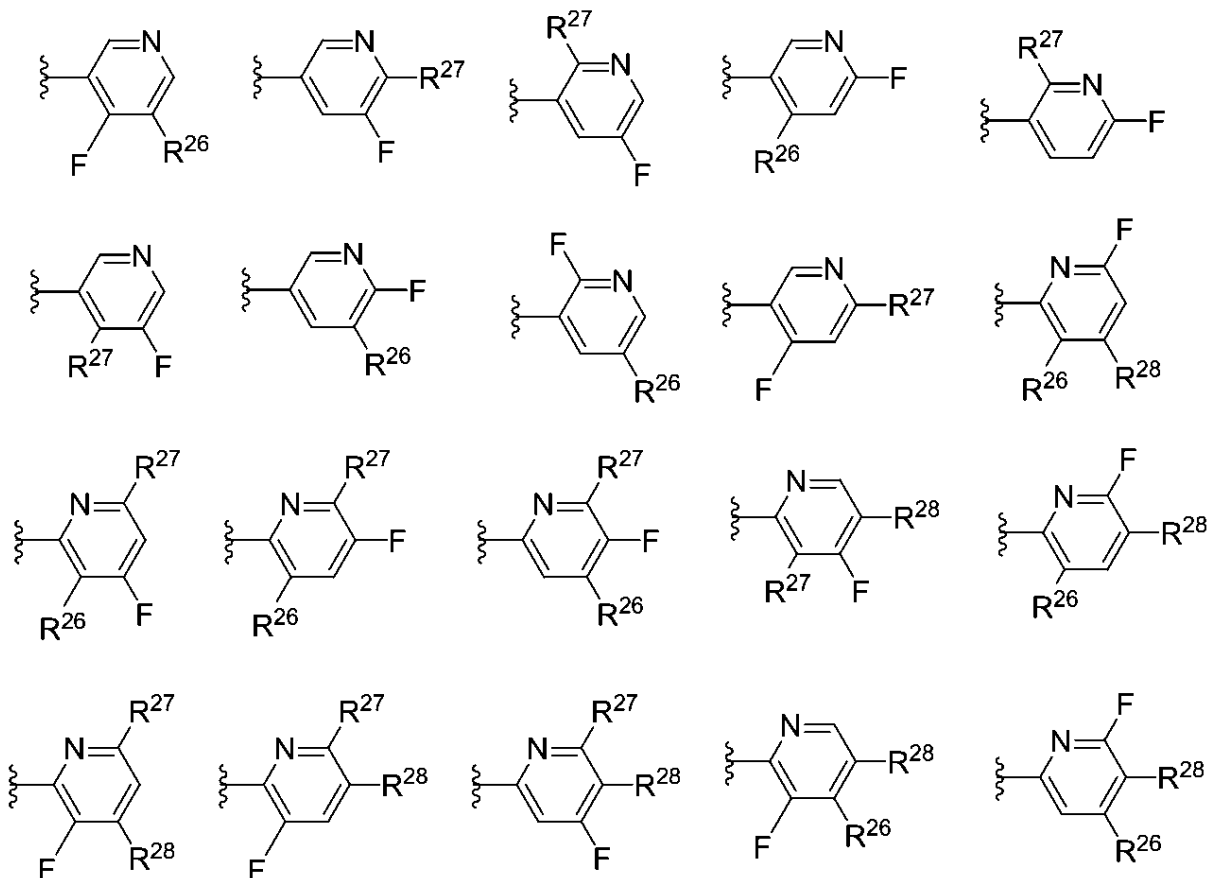


。

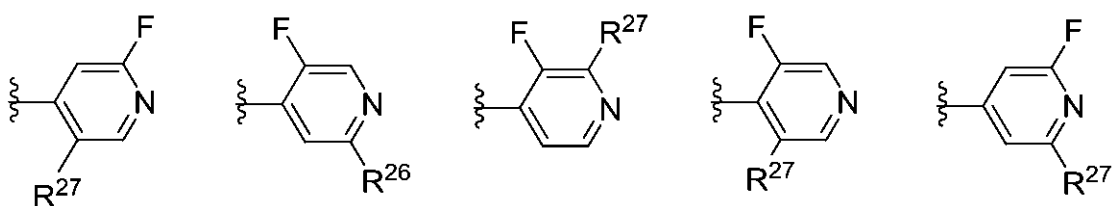
【0 4 2 8】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 2 2 1】



【化 2 2 2 2】



10

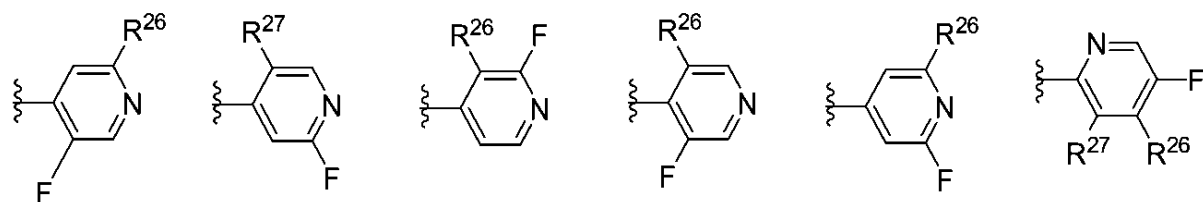
20

30

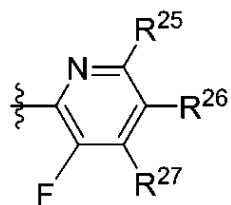
40

50

【化 2 2 2 3】

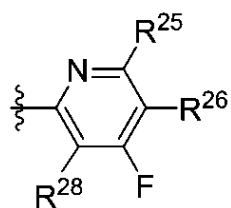


【化 2 2 2 4】



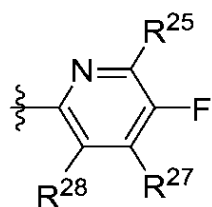
10

【化 2 2 2 5】



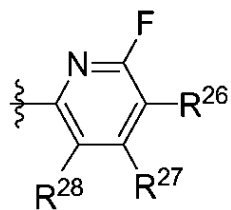
20

【化 2 2 2 6】



30

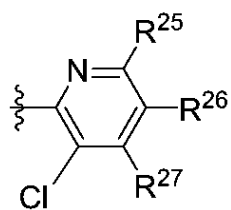
【化 2 2 2 7】



、及び

40

【化 2 2 2 8】

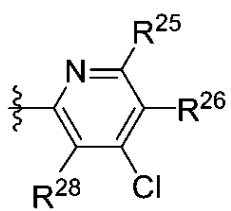


【0 4 2 9】

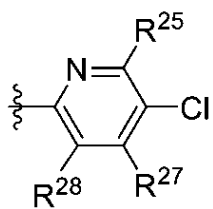
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

50

【化 2 2 2 9】

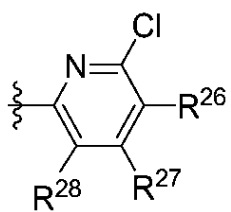


【化 2 2 3 0】



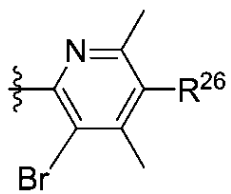
10

【化 2 2 3 1】



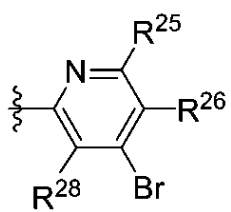
20

【化 2 2 3 2】

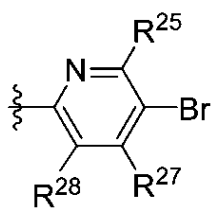


30

【化 2 2 3 3】



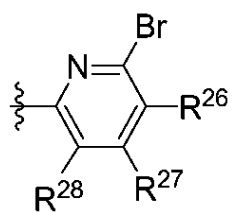
【化 2 2 3 4】



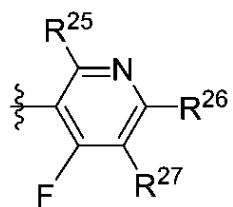
40

50

【化 2 2 3 5】

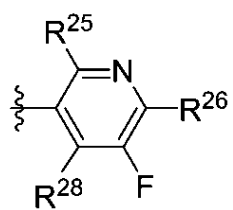


【化 2 2 3 6】



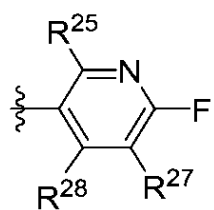
10

【化 2 2 3 7】



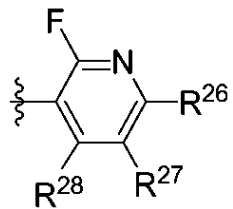
20

【化 2 2 3 8】



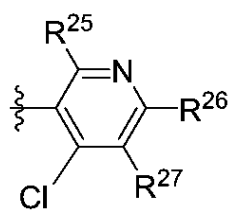
30

【化 2 2 3 9】



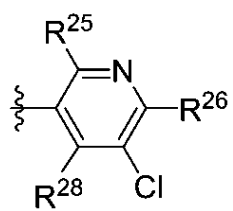
40

【化 2 2 4 0】

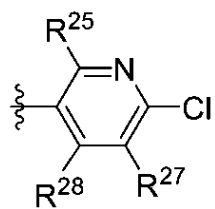


50

【化 2 2 4 1】

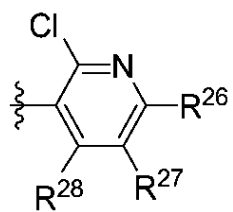


【化 2 2 4 2】



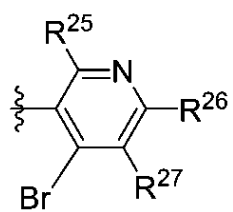
10

【化 2 2 4 3】



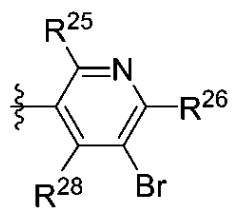
20

【化 2 2 4 4】



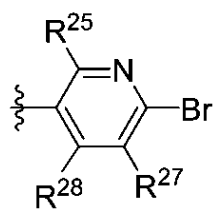
30

【化 2 2 4 5】



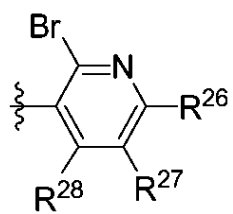
40

【化 2 2 4 6】

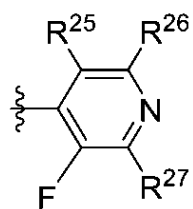


50

【化 2 2 4 7】

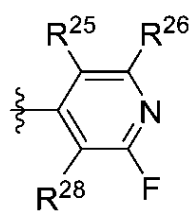


【化 2 2 4 8】



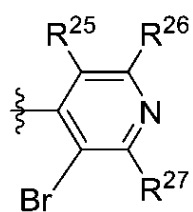
10

【化 2 2 4 9】



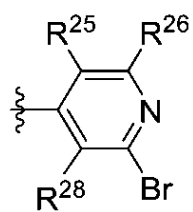
20

【化 2 2 5 0】



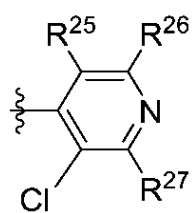
30

【化 2 2 5 1】



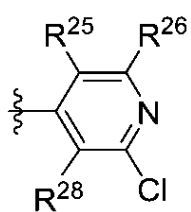
40

【化 2 2 5 2】

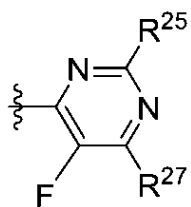


50

【化 2 2 5 3】

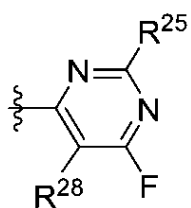


【化 2 2 5 4】



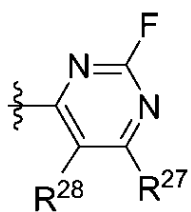
10

【化 2 2 5 5】



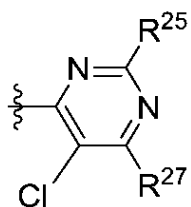
20

【化 2 2 5 6】



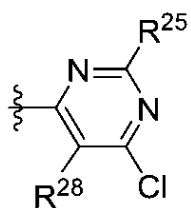
30

【化 2 2 5 7】



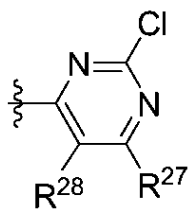
40

【化 2 2 5 8】

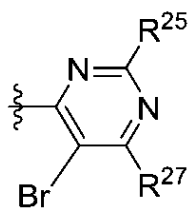


50

【化 2 2 5 9】

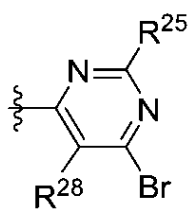


【化 2 2 6 0】



10

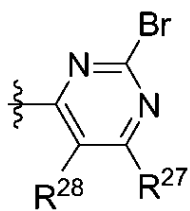
【化 2 2 6 1】



20

、及び

【化 2 2 6 2】



30

。

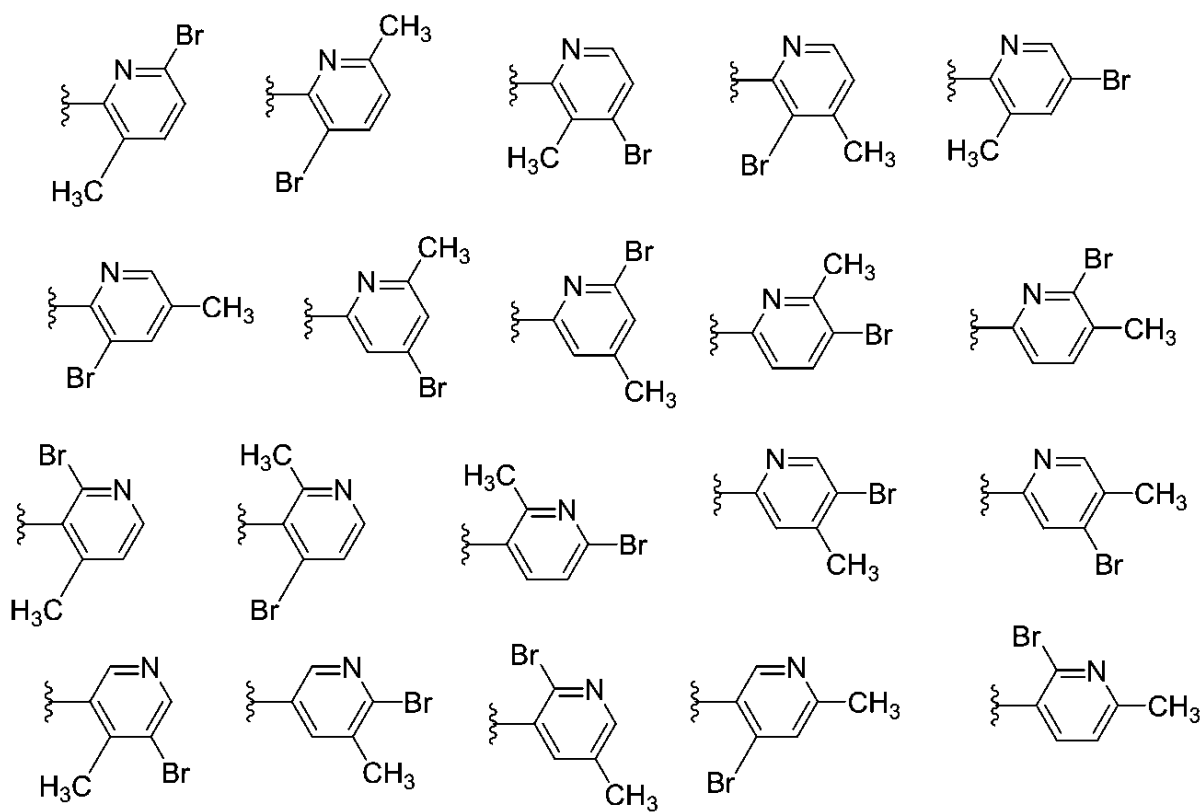
【 0 4 3 0】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

40

50

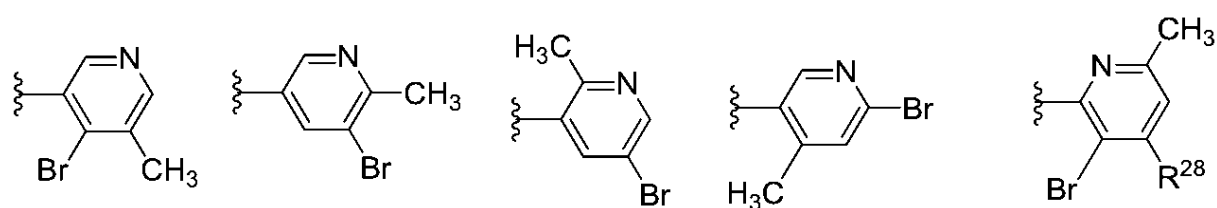
【化 2 2 6 3】



10

20

【化 2 2 6 4】

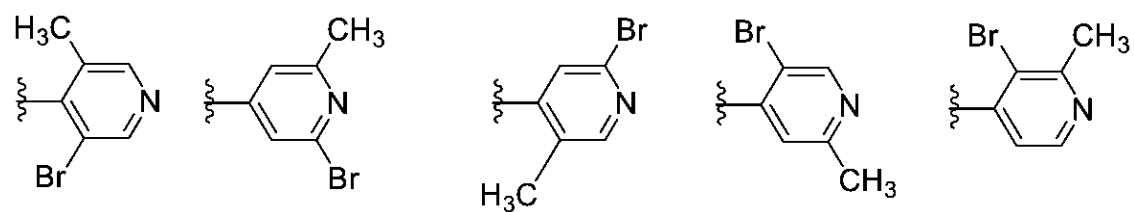


30

【0 4 3 1】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

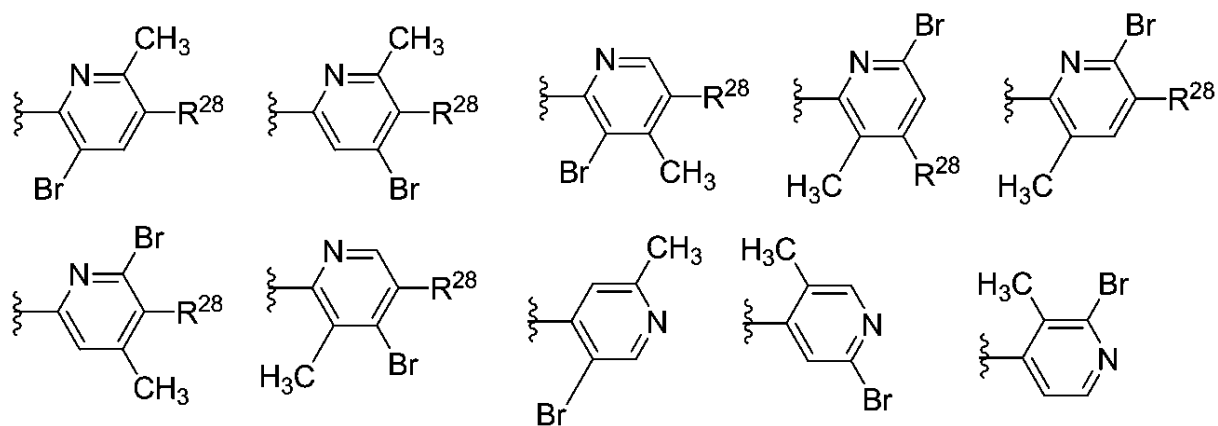
【化 2 2 6 5】



40

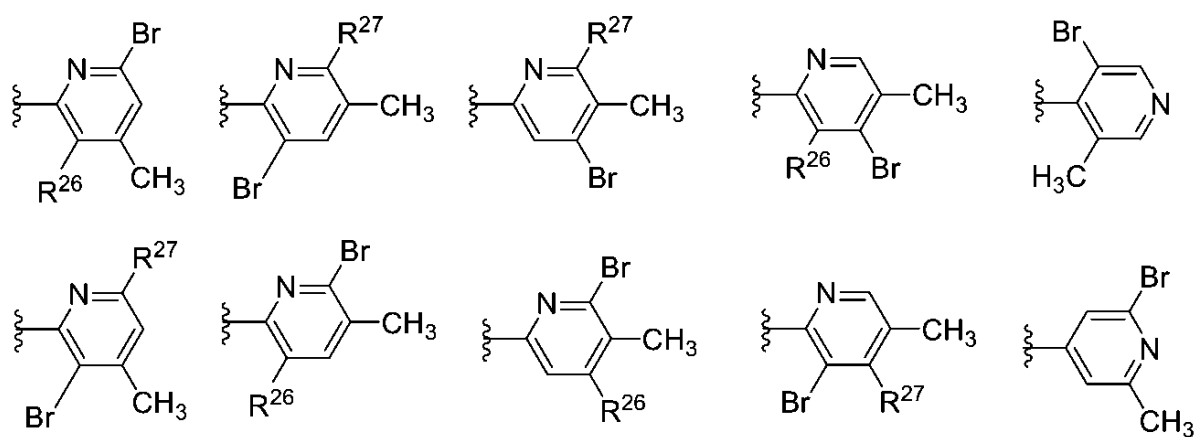
50

【化 2 2 6 6】



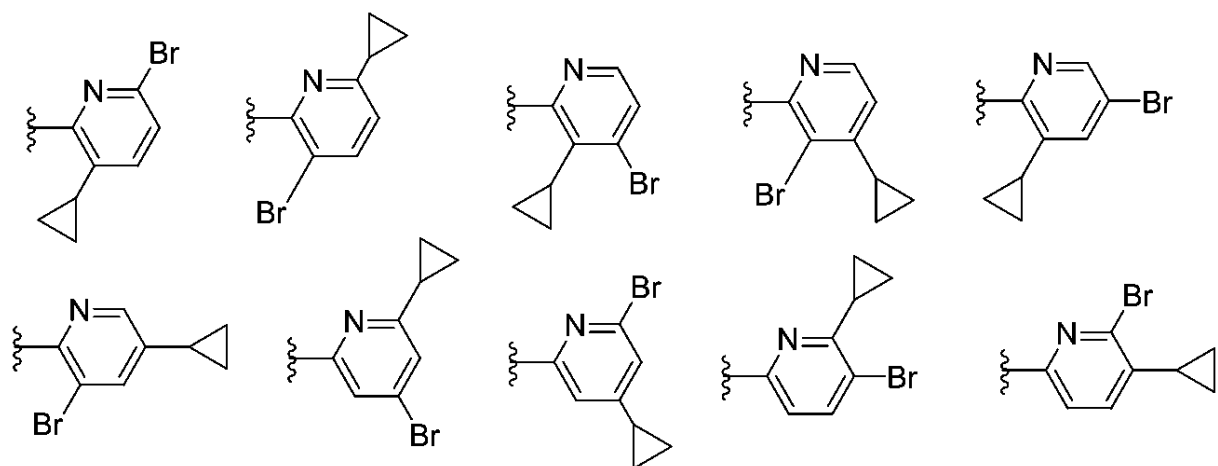
10

【化 2 2 6 7】



20

【化 2 2 6 8】



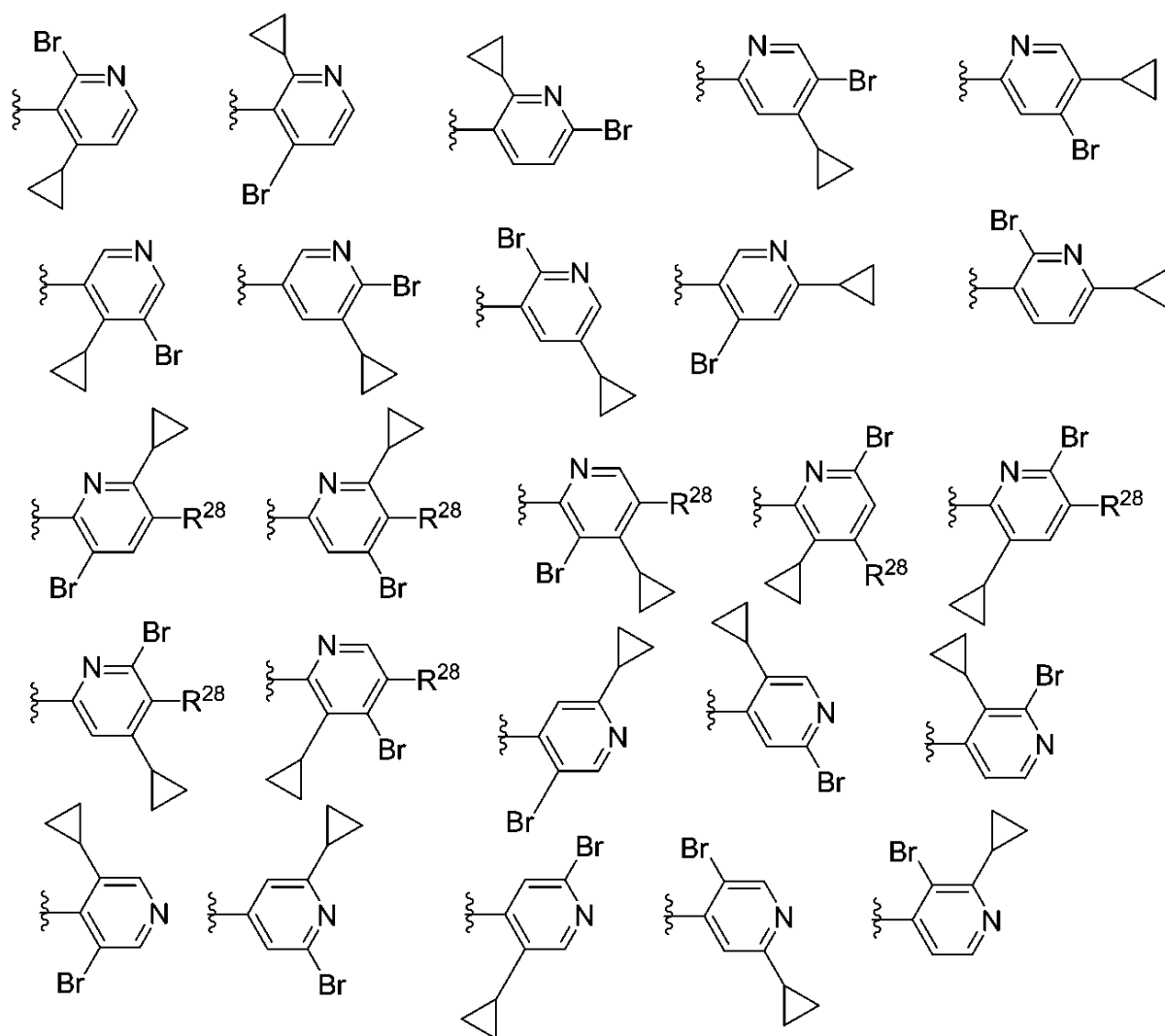
30

【0 4 3 2】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

40

【化 2 2 6 9】



10

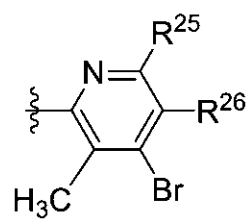
20

30

【 0 4 3 3】

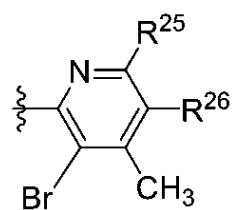
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 2 7 0】



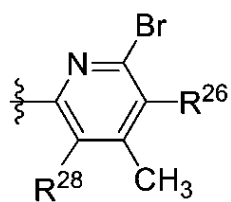
40

【化 2 2 7 1】

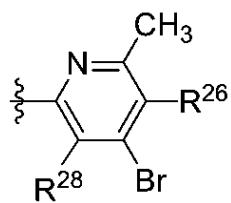


50

【化 2 2 7 2】

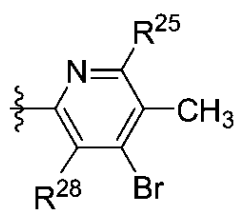


【化 2 2 7 3】



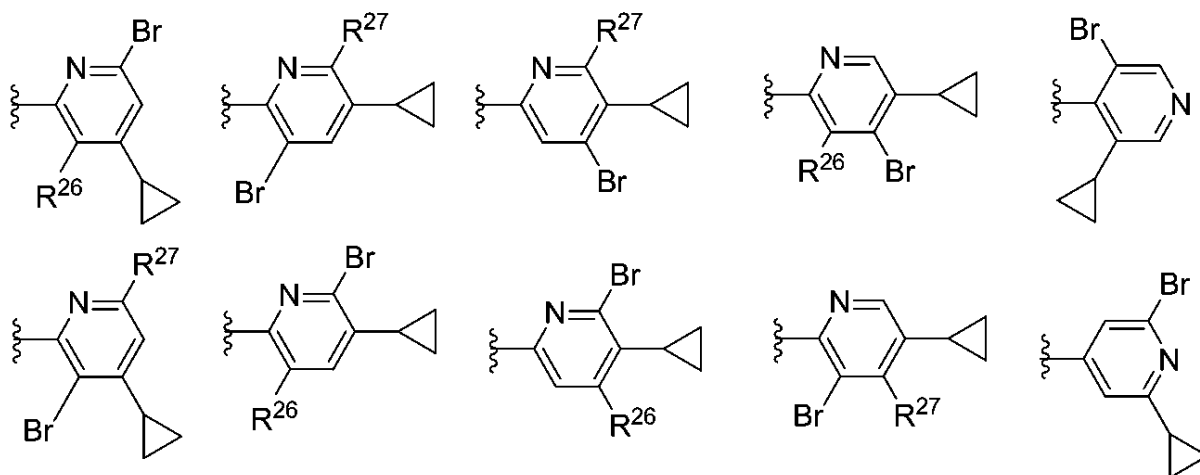
10

【化 2 2 7 4】



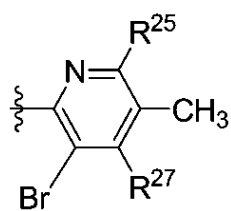
20

【化 2 2 7 5】



30

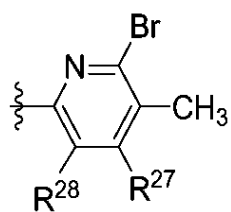
【化 2 2 7 6】



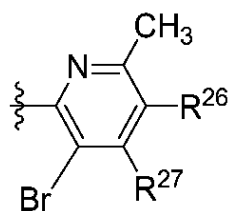
40

50

【化 2 2 7 7】

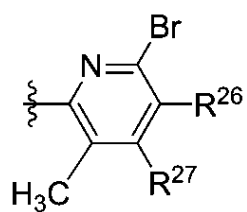


【化 2 2 7 8】



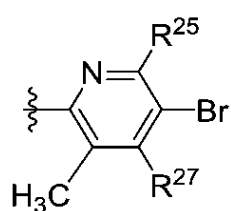
10

【化 2 2 7 9】



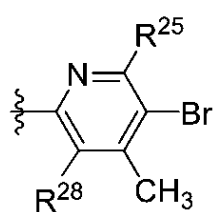
20

【化 2 2 8 0】



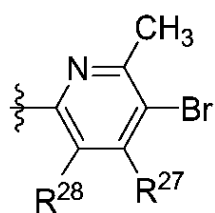
30

【化 2 2 8 1】



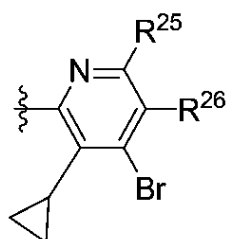
40

【化 2 2 8 2】

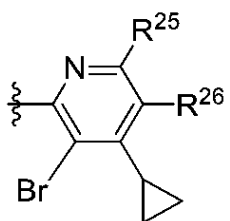


50

【化 2 2 8 3】

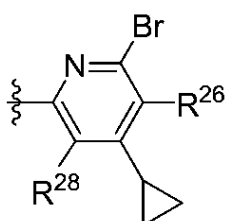


【化 2 2 8 4】



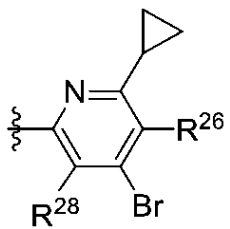
10

【化 2 2 8 5】



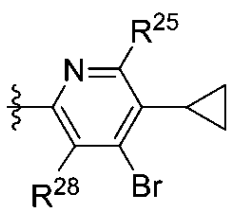
20

【化 2 2 8 6】



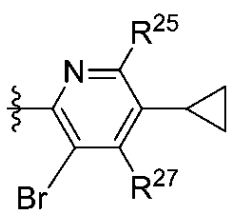
30

【化 2 2 8 7】



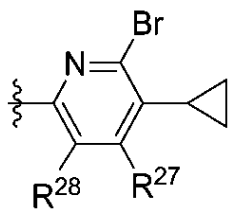
40

【化 2 2 8 8】



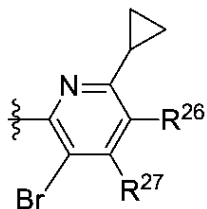
50

【化 2 2 8 9】



及び

【化 2 2 9 0】

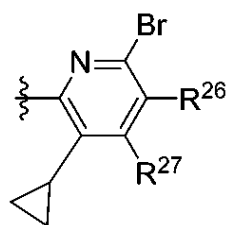


10

【 0 4 3 4】

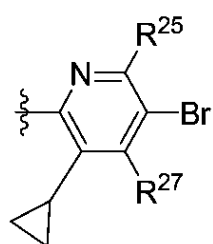
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 2 9 1】



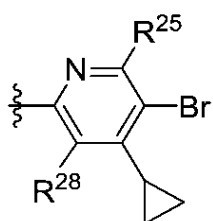
20

【化 2 2 9 2】



30

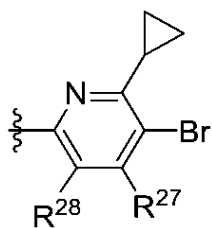
【化 2 2 9 3】



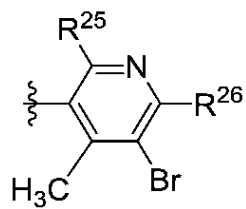
40

50

【化 2 2 9 4】

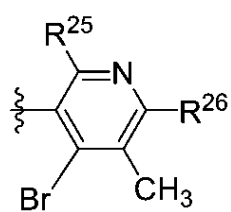


【化 2 2 9 5】



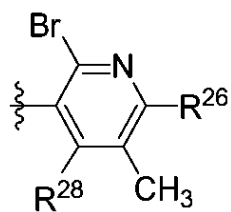
10

【化 2 2 9 6】



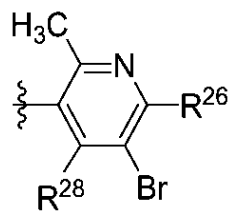
20

【化 2 2 9 7】



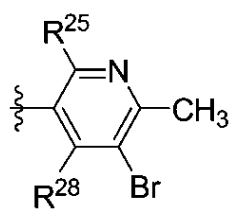
30

【化 2 2 9 8】



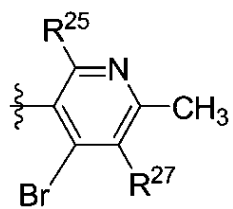
40

【化 2 2 9 9】

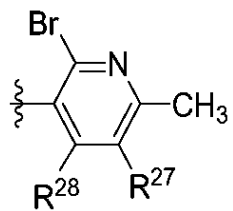


50

【化 2 3 0 0】

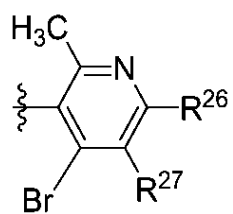


【化 2 3 0 1】



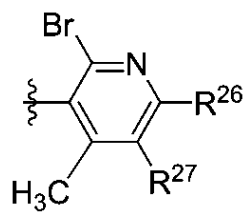
10

【化 2 3 0 2】



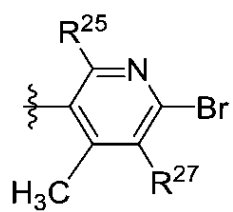
20

【化 2 3 0 3】



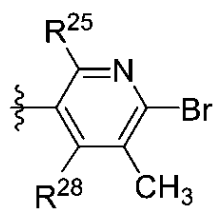
30

【化 2 3 0 4】



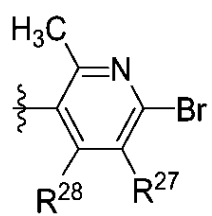
40

【化 2 3 0 5】

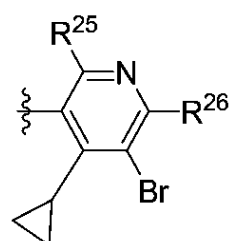


50

【化 2 3 0 6】

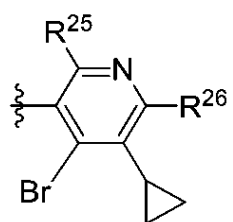


【化 2 3 0 7】



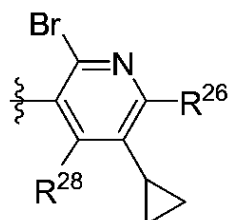
10

【化 2 3 0 8】



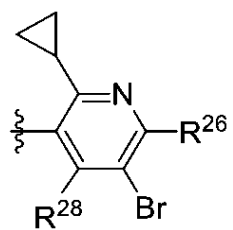
20

【化 2 3 0 9】



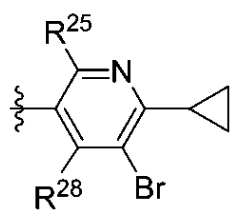
30

【化 2 3 1 0】



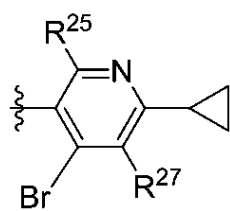
40

【化 2 3 1 1】

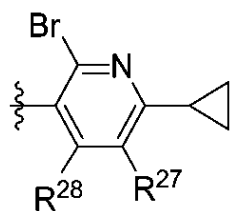


50

【化 2 3 1 2】

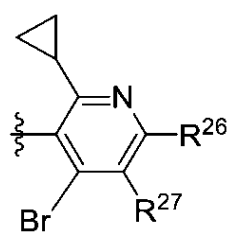


【化 2 3 1 3】



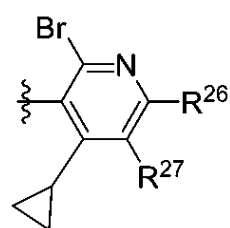
10

【化 2 3 1 4】



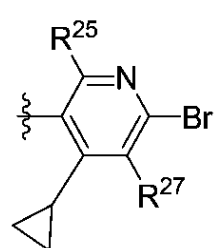
20

【化 2 3 1 5】



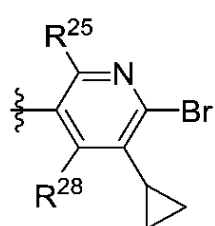
30

【化 2 3 1 6】



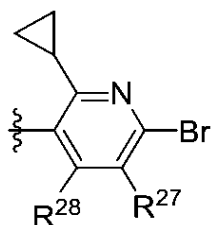
40

【化 2 3 1 7】

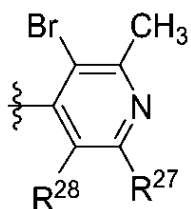


50

【化 2 3 1 8】



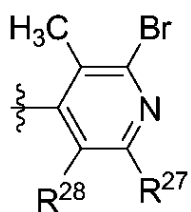
【化 2 3 1 9】



10

及び

【化 2 3 2 0】



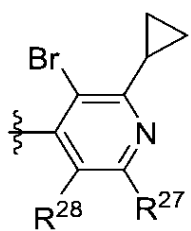
20

。

【 0 4 3 5】

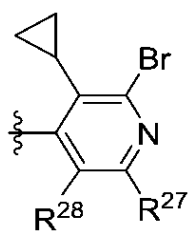
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 3 2 1】



30

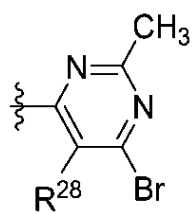
【化 2 3 2 2】



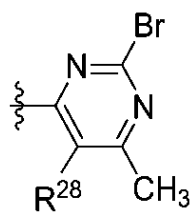
40

50

【化 2 3 2 3】

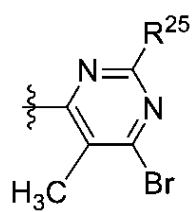


【化 2 3 2 4】



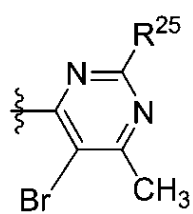
10

【化 2 3 2 5】



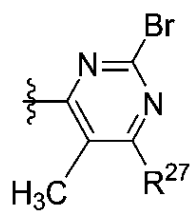
20

【化 2 3 2 6】



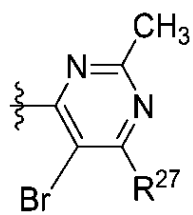
30

【化 2 3 2 7】



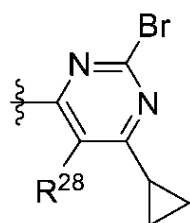
40

【化 2 3 2 8】

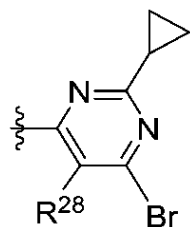


50

【化 2 3 2 9】

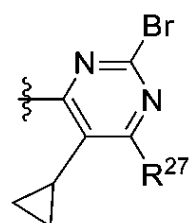


【化 2 3 3 0】



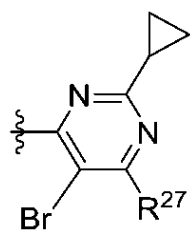
10

【化 2 3 3 1】



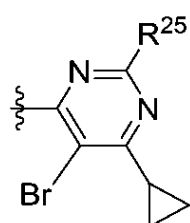
20

【化 2 3 3 2】



30

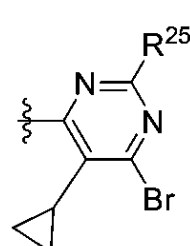
【化 2 3 3 3】



40

及び

【化 2 3 3 4】



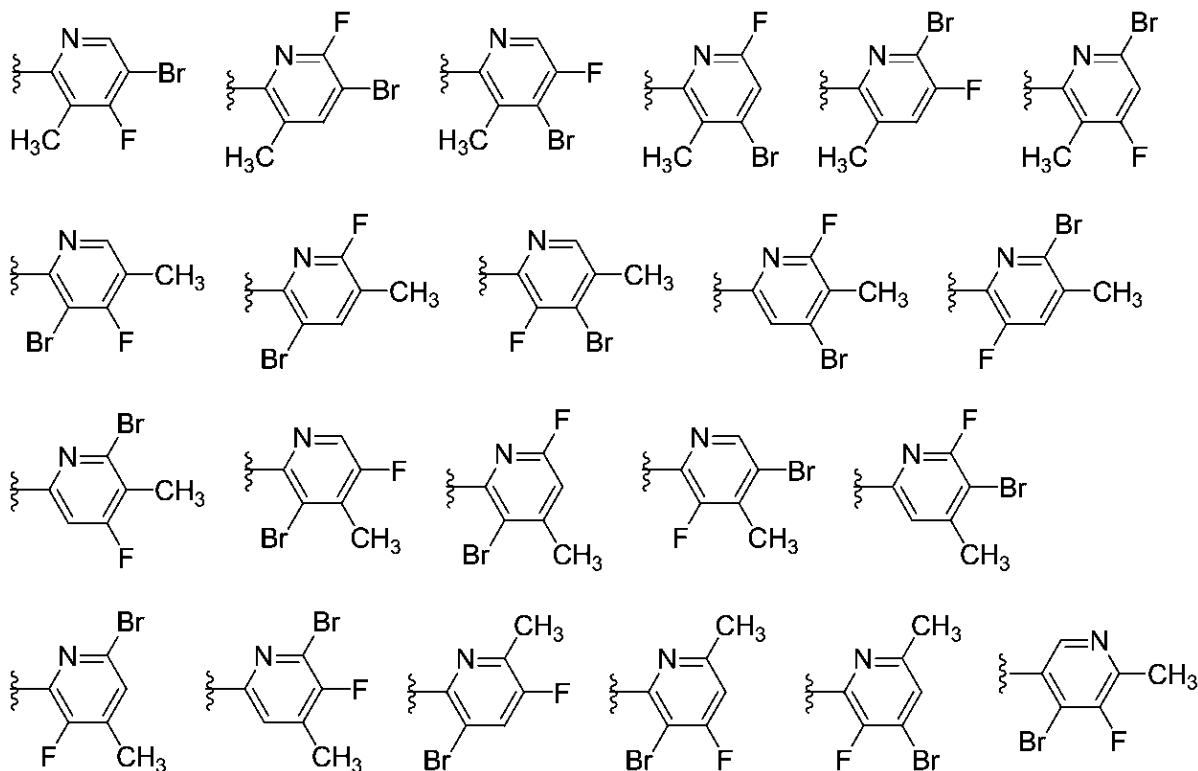
50

。

【0436】

一実施形態では、B1は、以下から選択される：

【化2335】



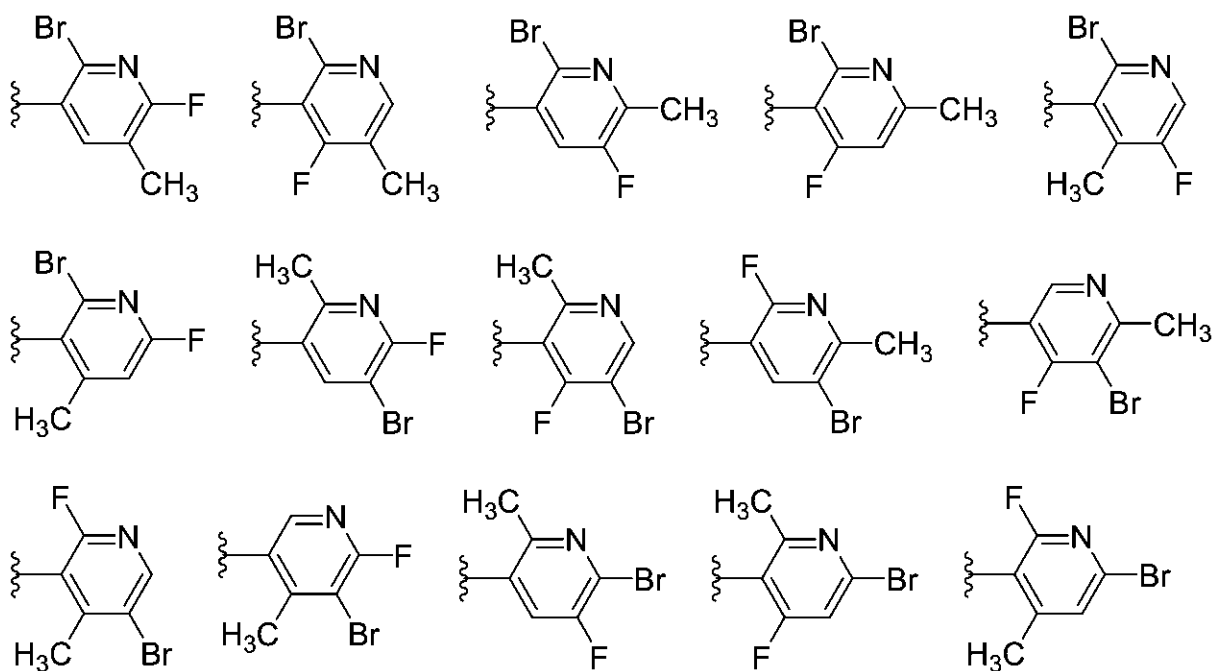
10

20

【0437】

一実施形態では、B1は、以下から選択される：

【化2336】



30

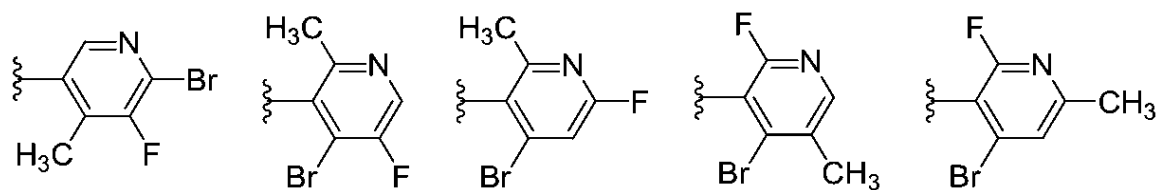
40

【0438】

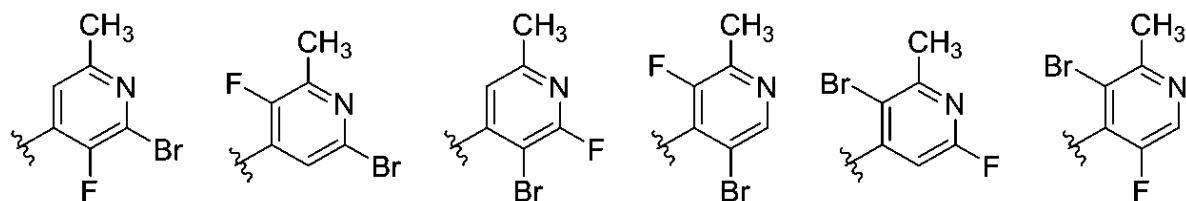
一実施形態では、B1は、以下から選択される：

50

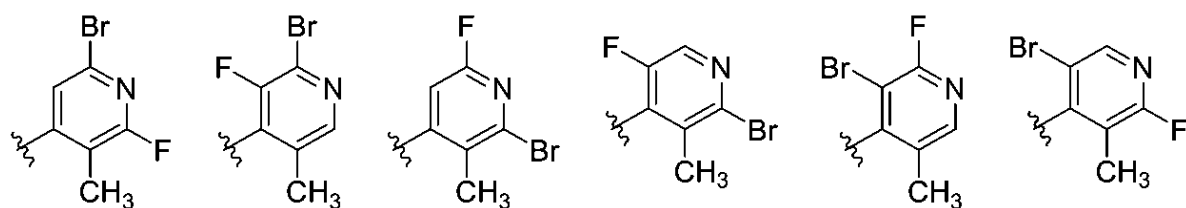
【化 2 3 3 7】



【化 2 3 3 8】



10

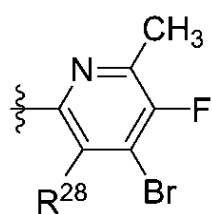


20

【0 4 3 9】

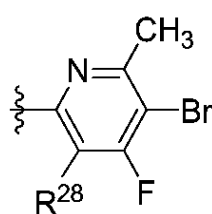
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 3 3 9】

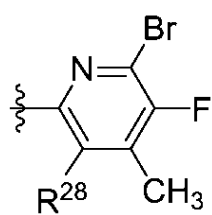


30

【化 2 3 4 0】



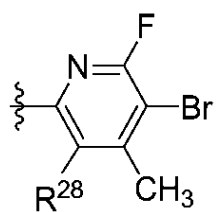
【化 2 3 4 1】



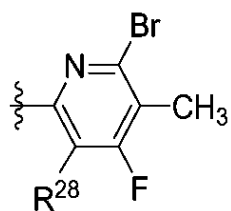
40

50

【化 2 3 4 2】

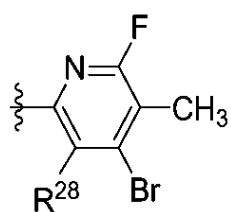


【化 2 3 4 3】



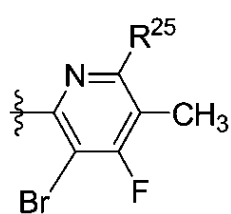
10

【化 2 3 4 4】



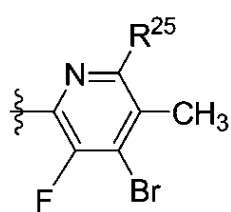
20

【化 2 3 4 5】



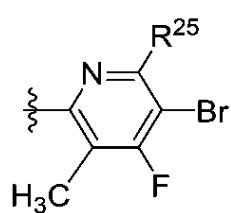
30

【化 2 3 4 6】



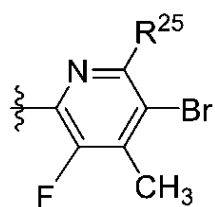
40

【化 2 3 4 7】

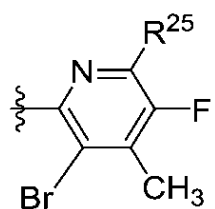


50

【化 2 3 4 8】

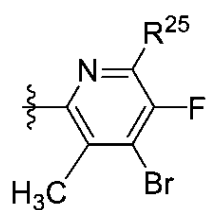


【化 2 3 4 9】



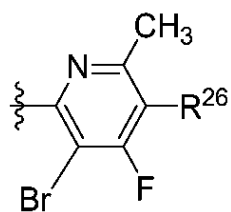
10

【化 2 3 5 0】



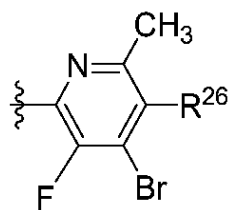
20

【化 2 3 5 1】



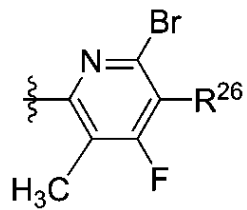
30

【化 2 3 5 2】



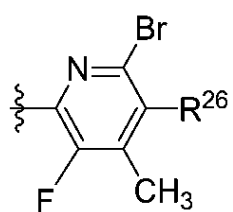
40

【化 2 3 5 3】

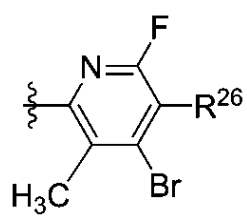


50

【化 2 3 5 4】

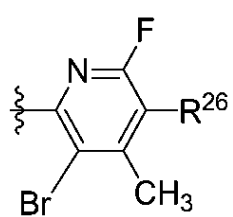


【化 2 3 5 5】



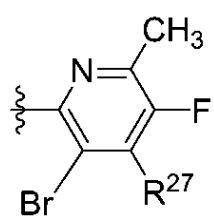
10

【化 2 3 5 6】



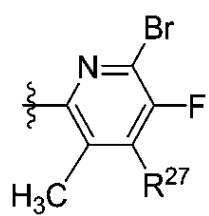
20

【化 2 3 5 7】



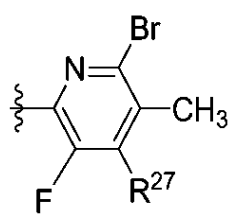
30

【化 2 3 5 8】



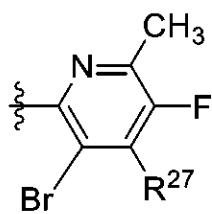
40

【化 2 3 5 9】

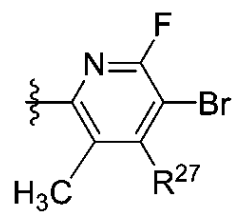


50

【化 2 3 6 0】

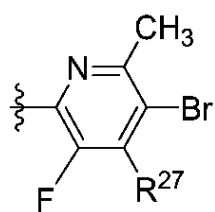


【化 2 3 6 1】



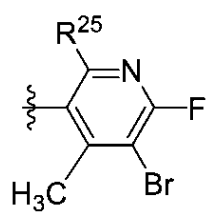
10

【化 2 3 6 2】



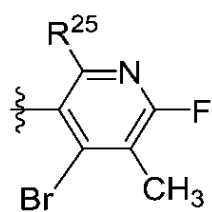
20

【化 2 3 6 3】



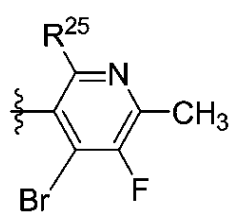
30

【化 2 3 6 4】



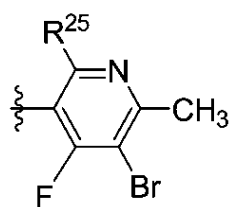
40

【化 2 3 6 5】

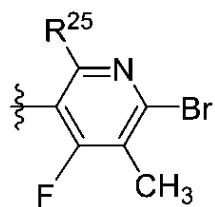


50

【化 2 3 6 6】

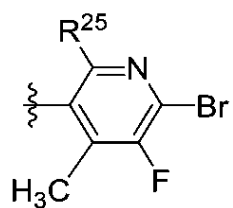


【化 2 3 6 7】



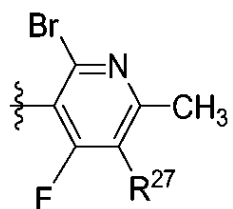
10

【化 2 3 6 8】



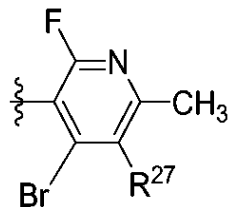
20

【化 2 3 6 9】



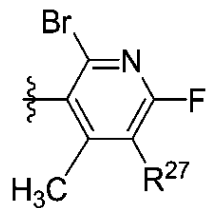
30

【化 2 3 7 0】



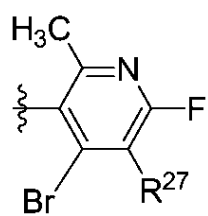
40

【化 2 3 7 1】

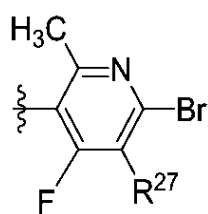


50

【化 2 3 7 2】

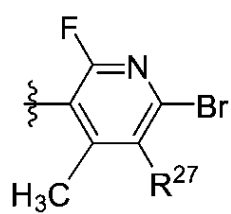


【化 2 3 7 3】



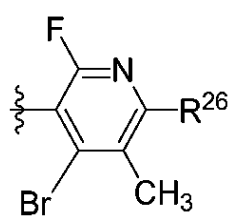
10

【化 2 3 7 4】



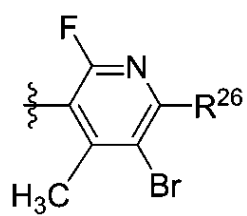
20

【化 2 3 7 5】



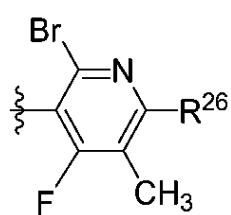
30

【化 2 3 7 6】



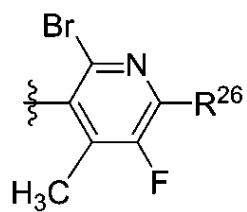
40

【化 2 3 7 7】

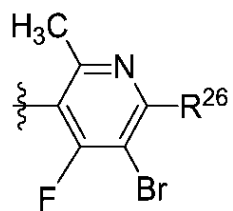


50

【化 2 3 7 8】

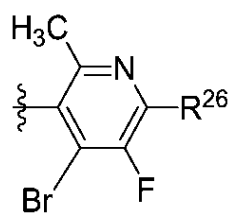


【化 2 3 7 9】



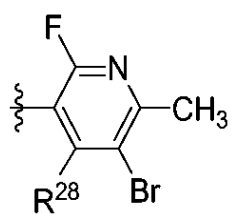
10

【化 2 3 8 0】



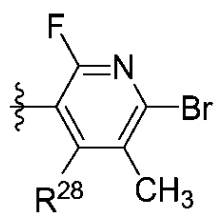
20

【化 2 3 8 1】



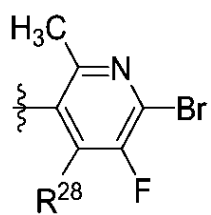
30

【化 2 3 8 2】



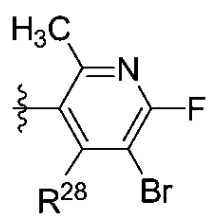
40

【化 2 3 8 3】

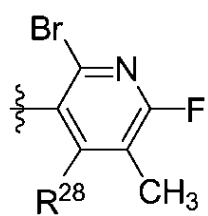


50

【化 2 3 8 4】

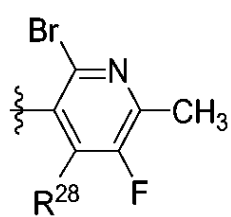


【化 2 3 8 5】



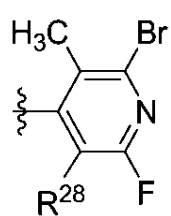
10

【化 2 3 8 6】



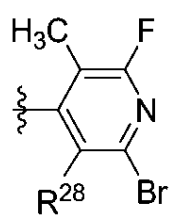
20

【化 2 3 8 7】



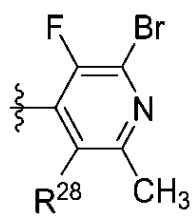
30

【化 2 3 8 8】



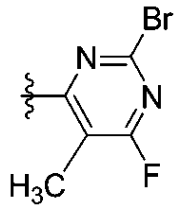
40

【化 2 3 8 9】

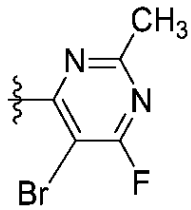


50

【化 2 3 9 0】



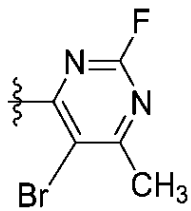
【化 2 3 9 1】



10

及び

【化 2 3 9 2】



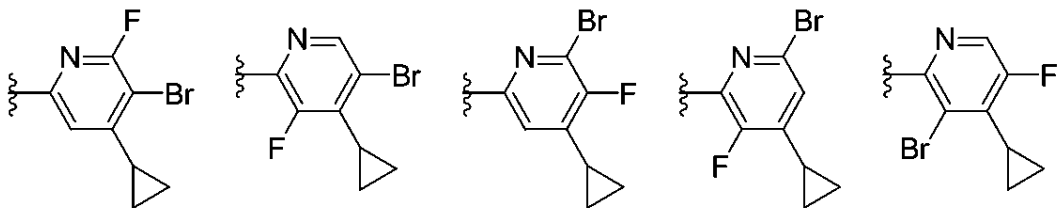
20

。

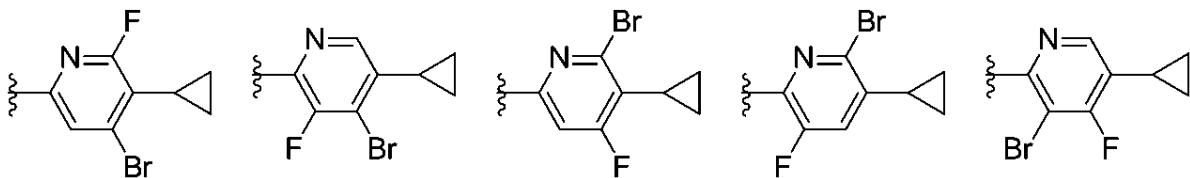
【 0 4 4 0】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 3 9 3】



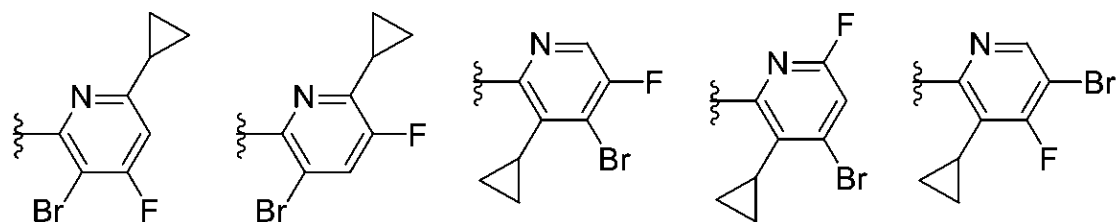
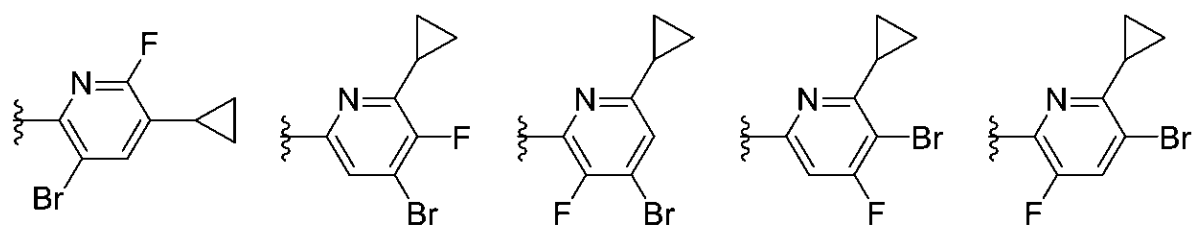
30



40

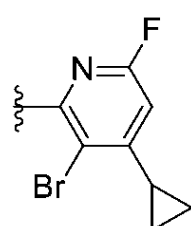
50

【化 2 3 9 4】



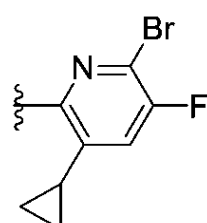
10

【化 2 3 9 5】



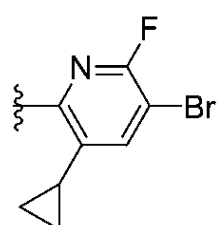
20

【化 2 3 9 6】



30

【化 2 3 9 7】

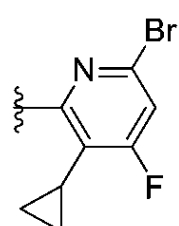


【0 4 4 1】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

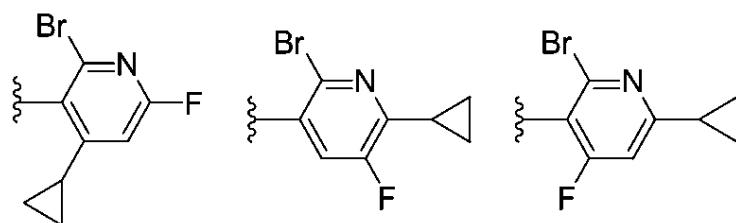
40

【化 2 3 9 8】

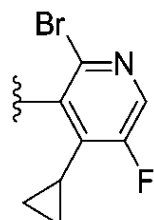


50

【化 2 3 9 9】

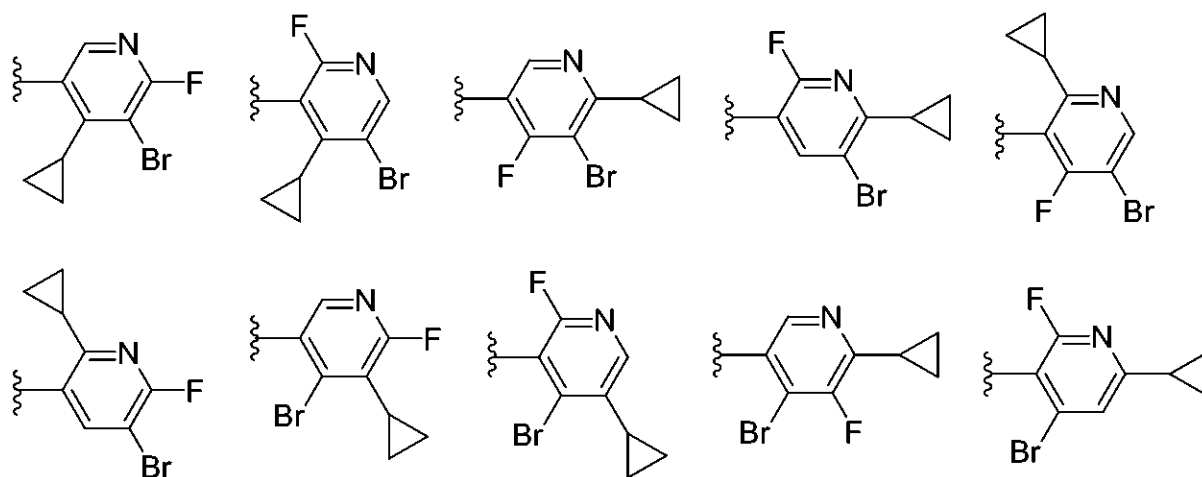


【化 2 4 0 0】



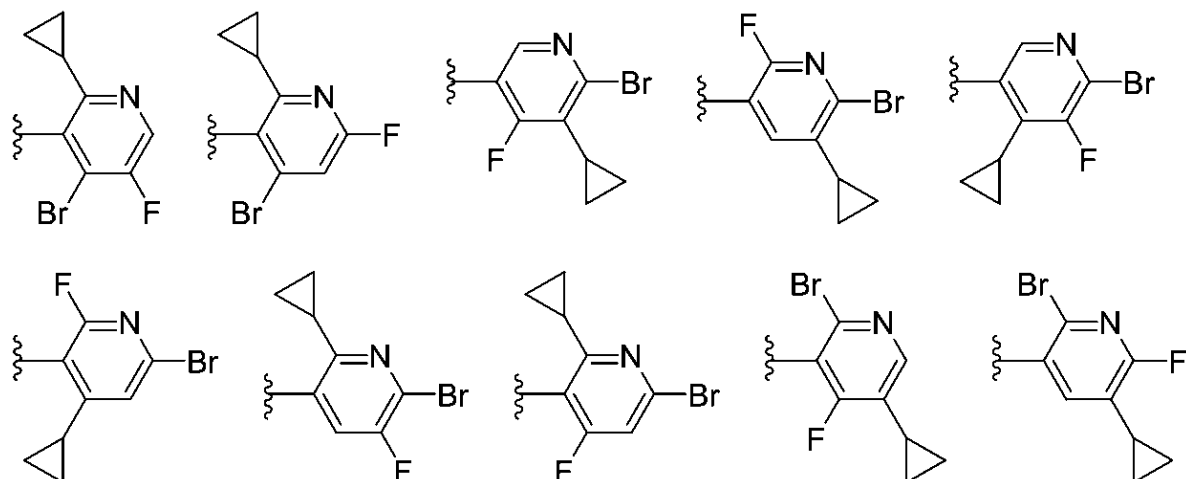
10

【化 2 4 0 1】



20

【化 2 4 0 2】



30

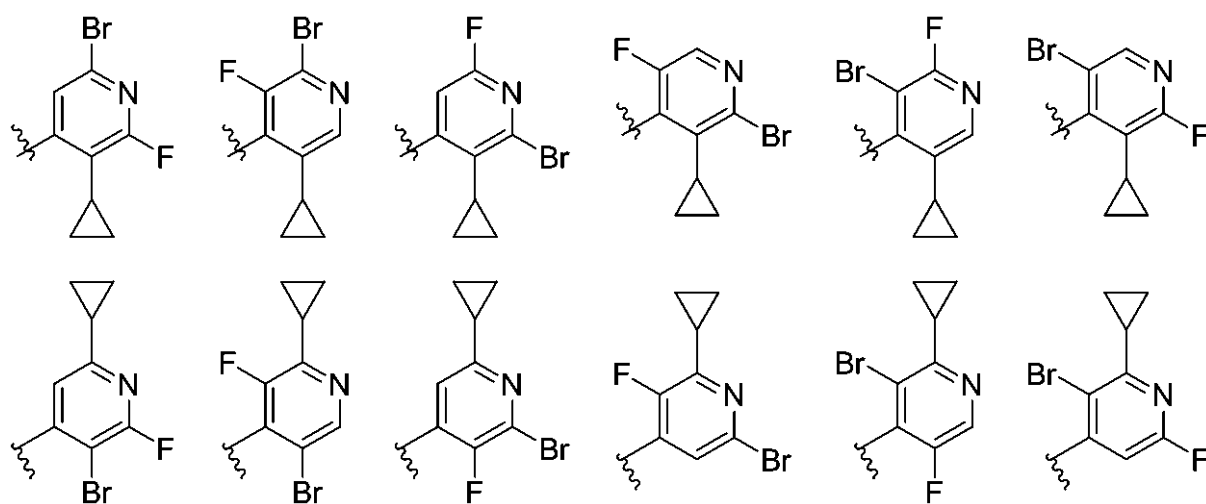
40

【 0 4 4 2】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

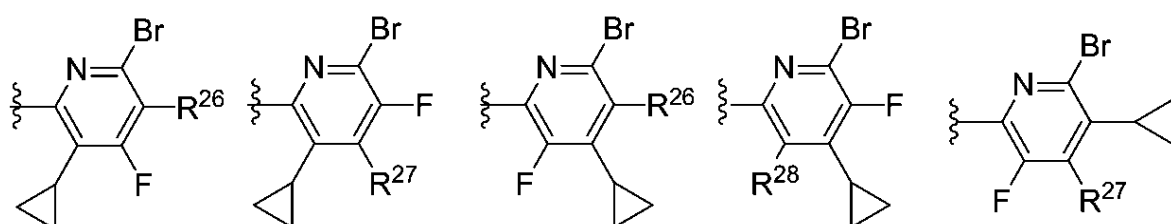
50

【化 2 4 0 3】



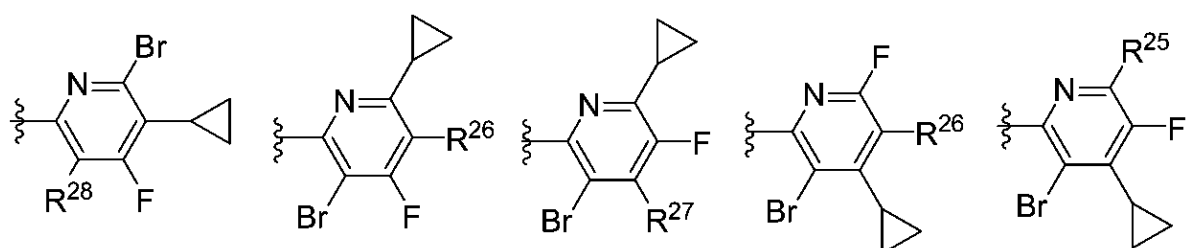
10

【化 2 4 0 4】



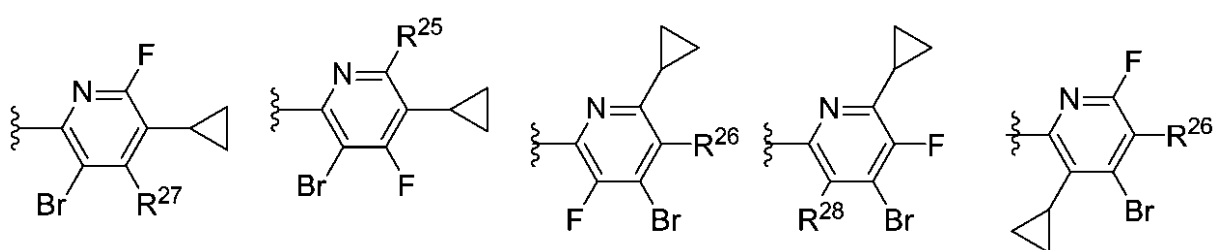
20

【化 2 4 0 5】



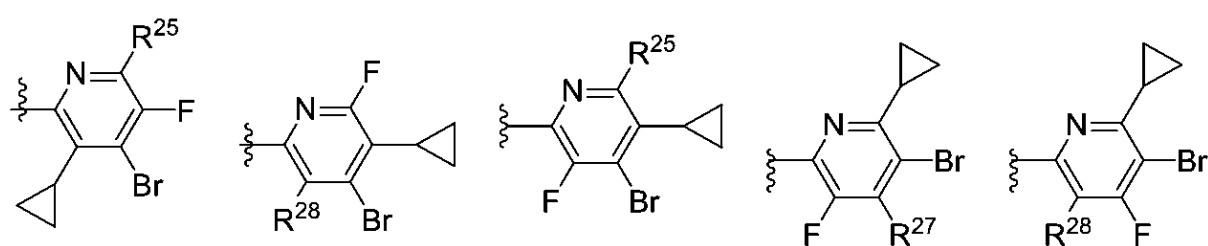
30

【化 2 4 0 6】



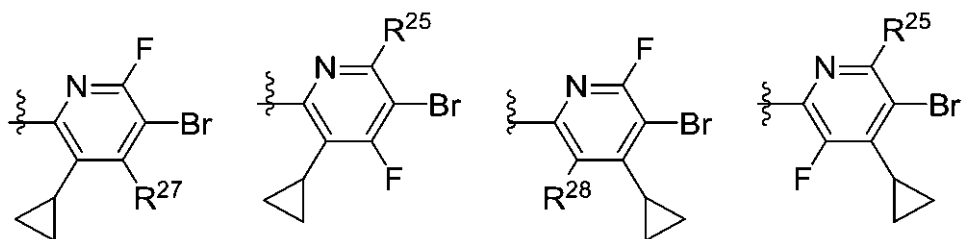
40

【化 2 4 0 7】



50

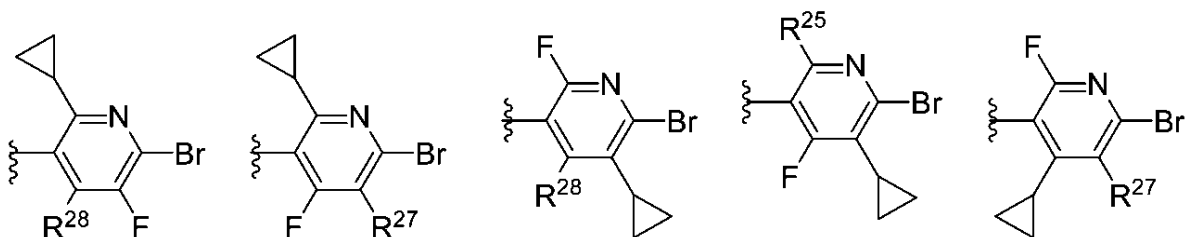
【化 2 4 0 8】



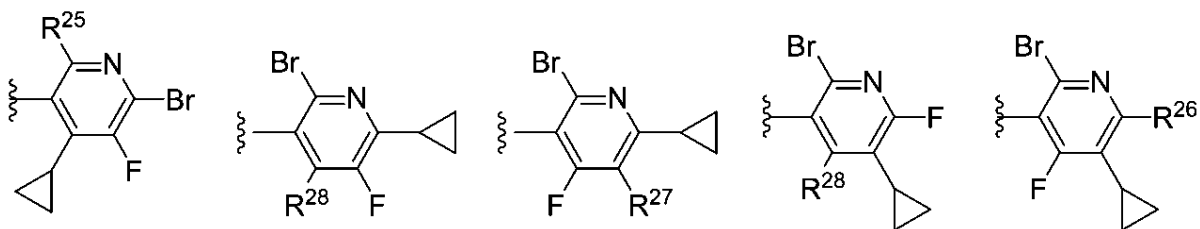
【 0 4 4 3】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

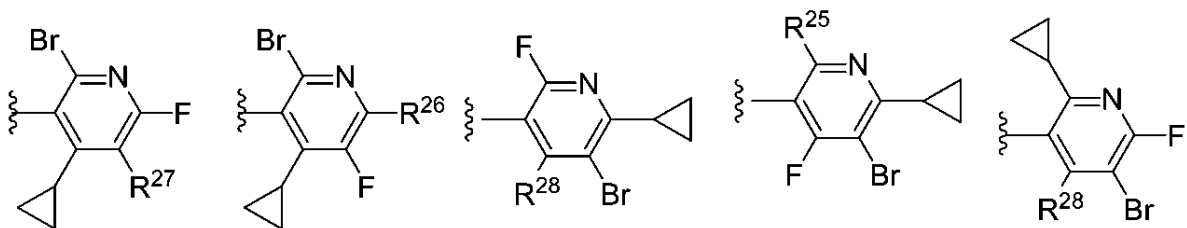
【化 2 4 0 9】



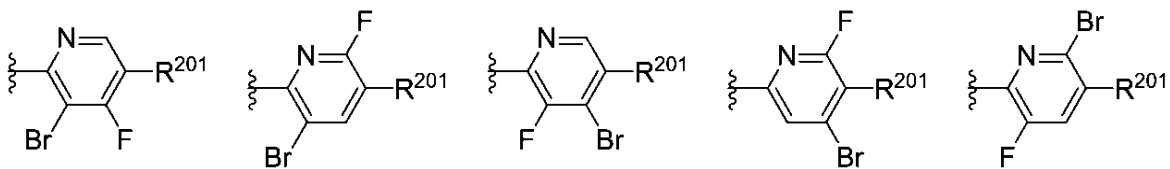
【化 2 4 1 0】



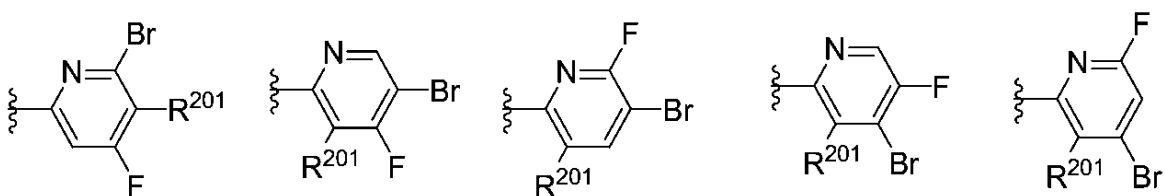
【化 2 4 1 1】



【化 2 4 1 2】



【化 2 4 1 3】



10

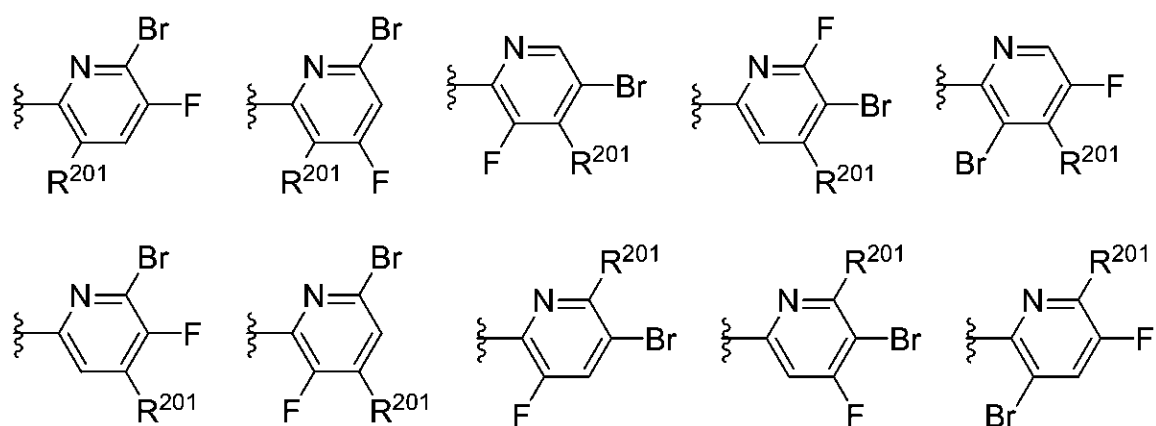
20

30

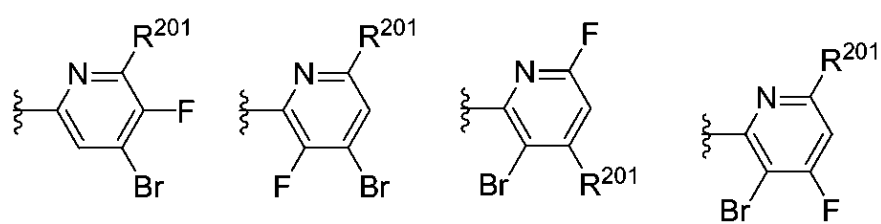
40

50

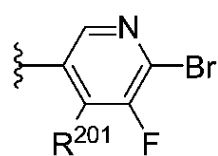
【化 2 4 1 4】



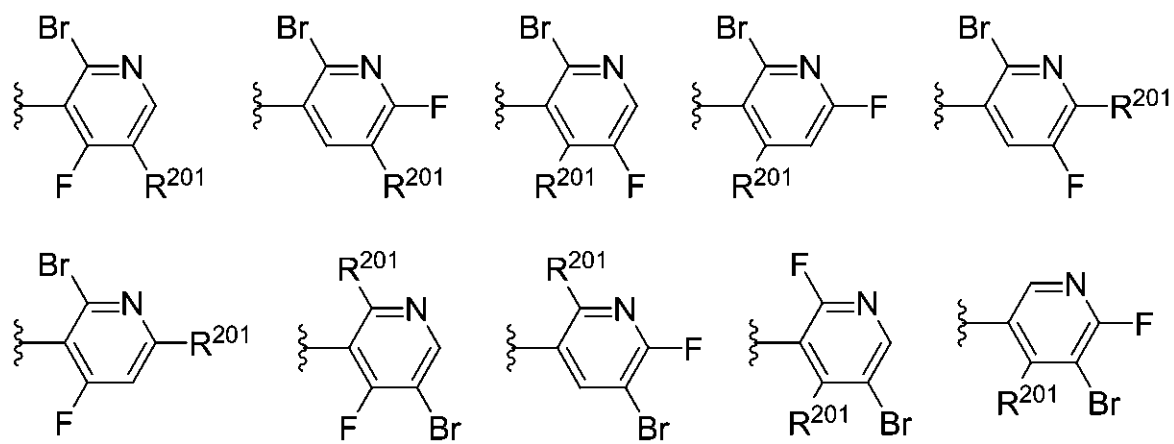
【化 2 4 1 5】



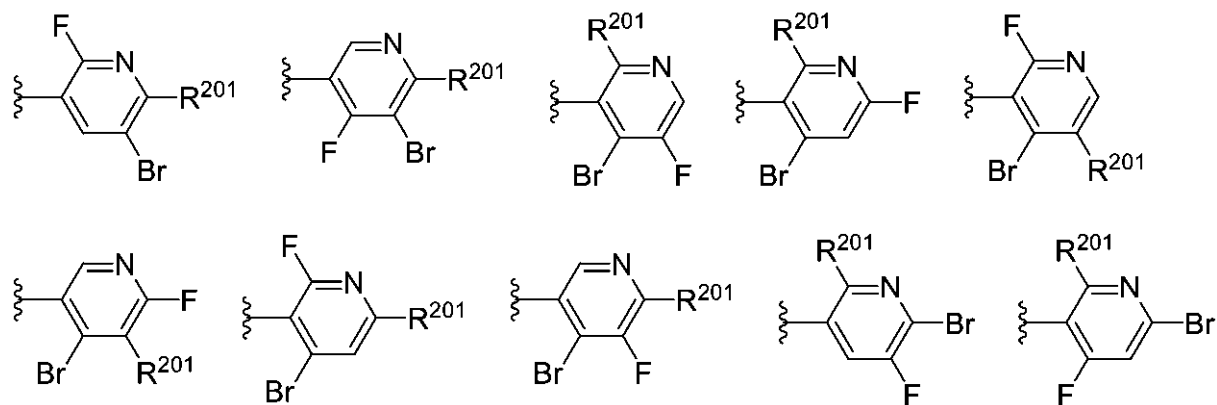
【化 2 4 1 6】



【化 2 4 1 7】

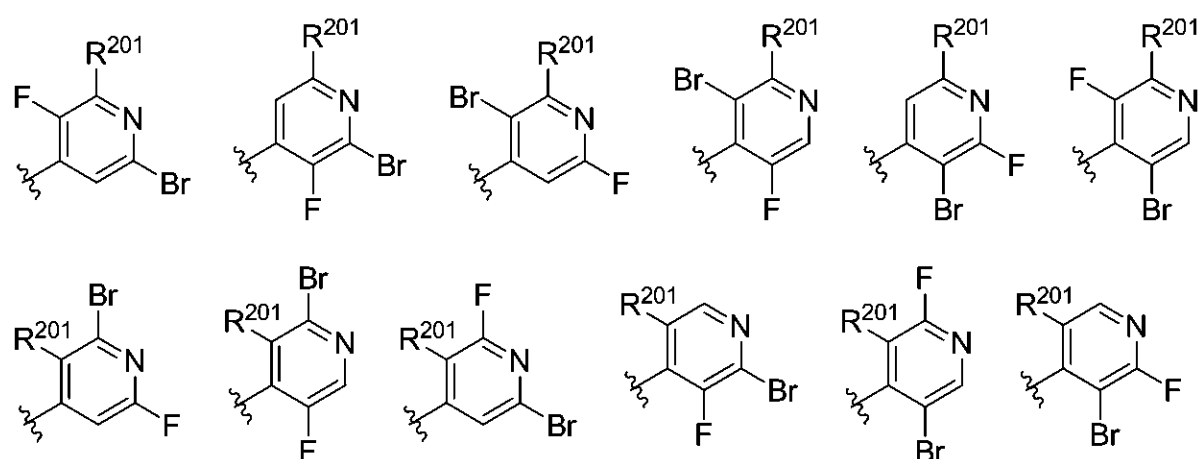


【化 2 4 1 8】



10

【化 2 4 1 9】

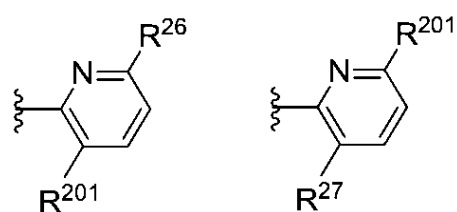


20

【 0 4 4 4】

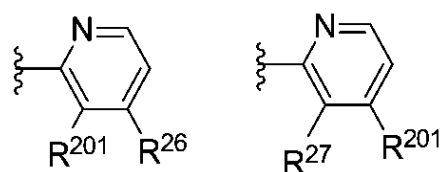
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 4 2 0】



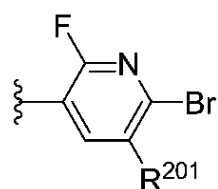
30

【化 2 4 2 1】



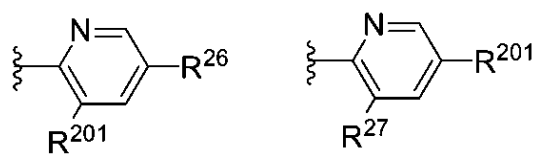
40

【化 2 4 2 2】

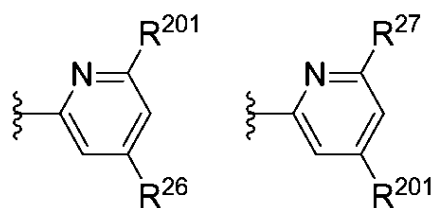


50

【化 2 4 2 3】

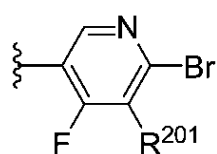


【化 2 4 2 4】



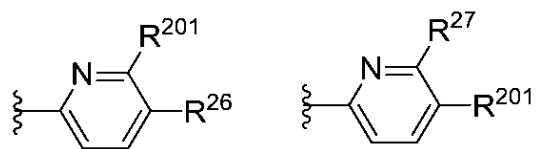
10

【化 2 4 2 5】

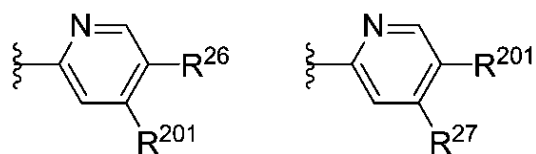


20

【化 2 4 2 6】

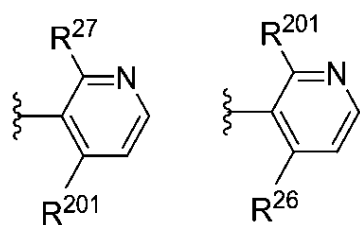


【化 2 4 2 7】



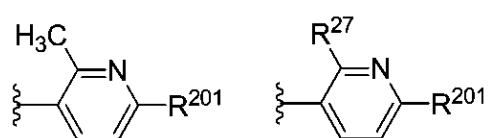
30

【化 2 4 2 8】



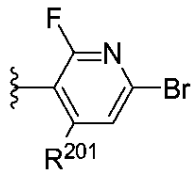
40

【化 2 4 2 9】

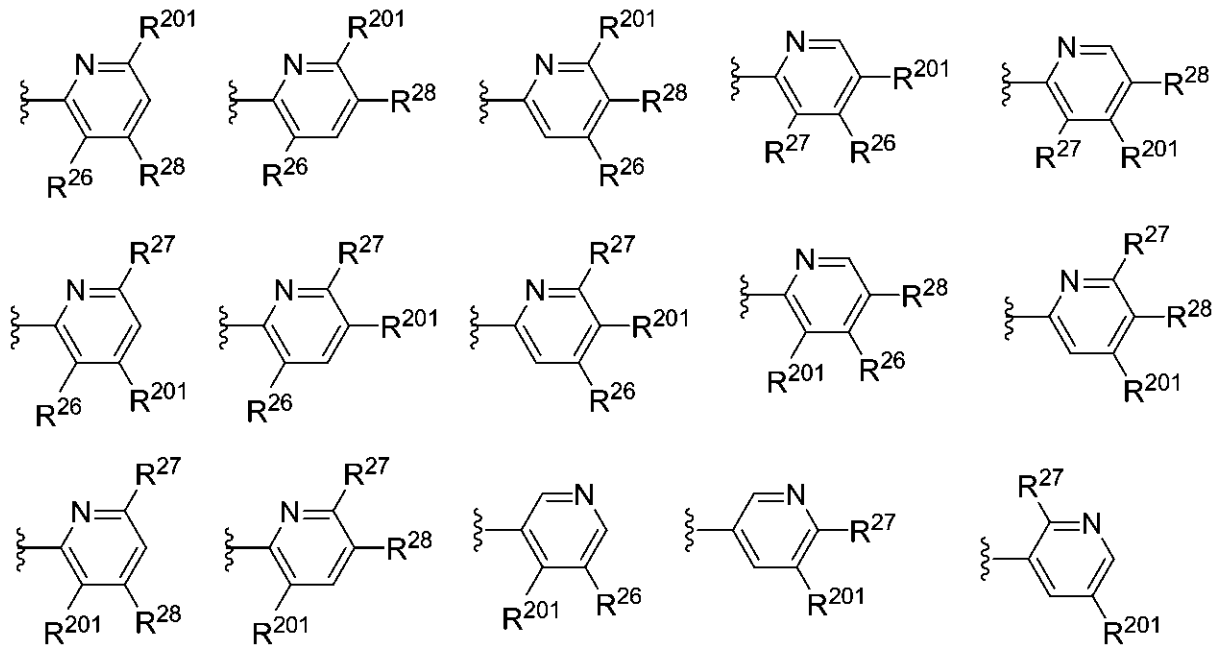


50

【化 2 4 3 0】



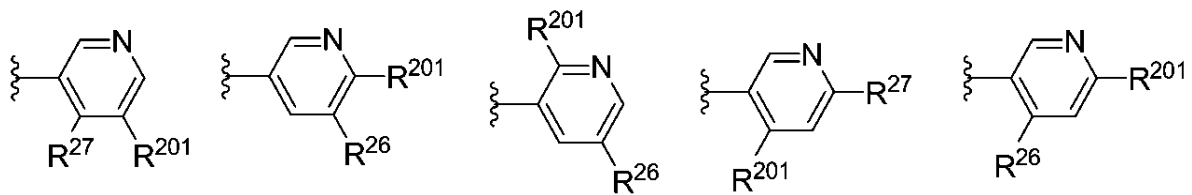
【化 2 4 3 1】



10

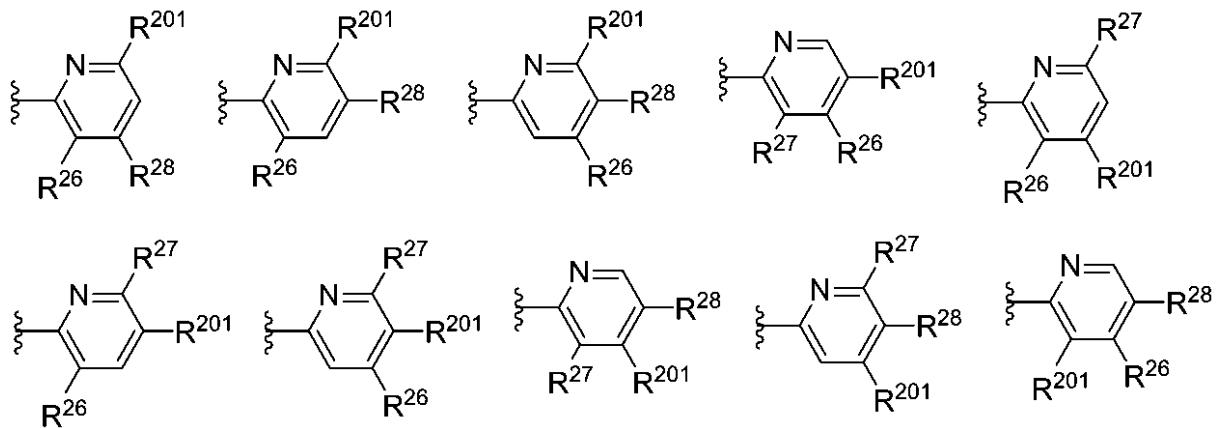
20

【化 2 4 3 2】



30

【化 2 4 3 3】



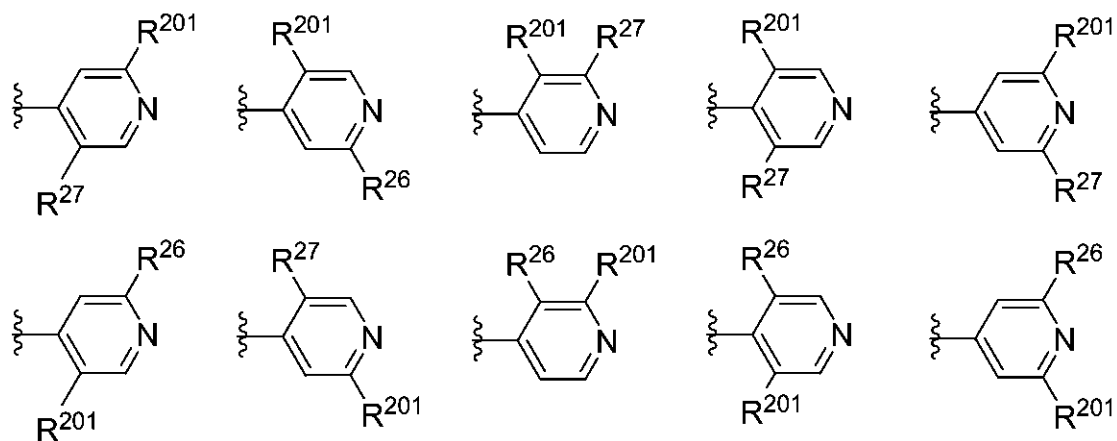
40

【0 4 4 5】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

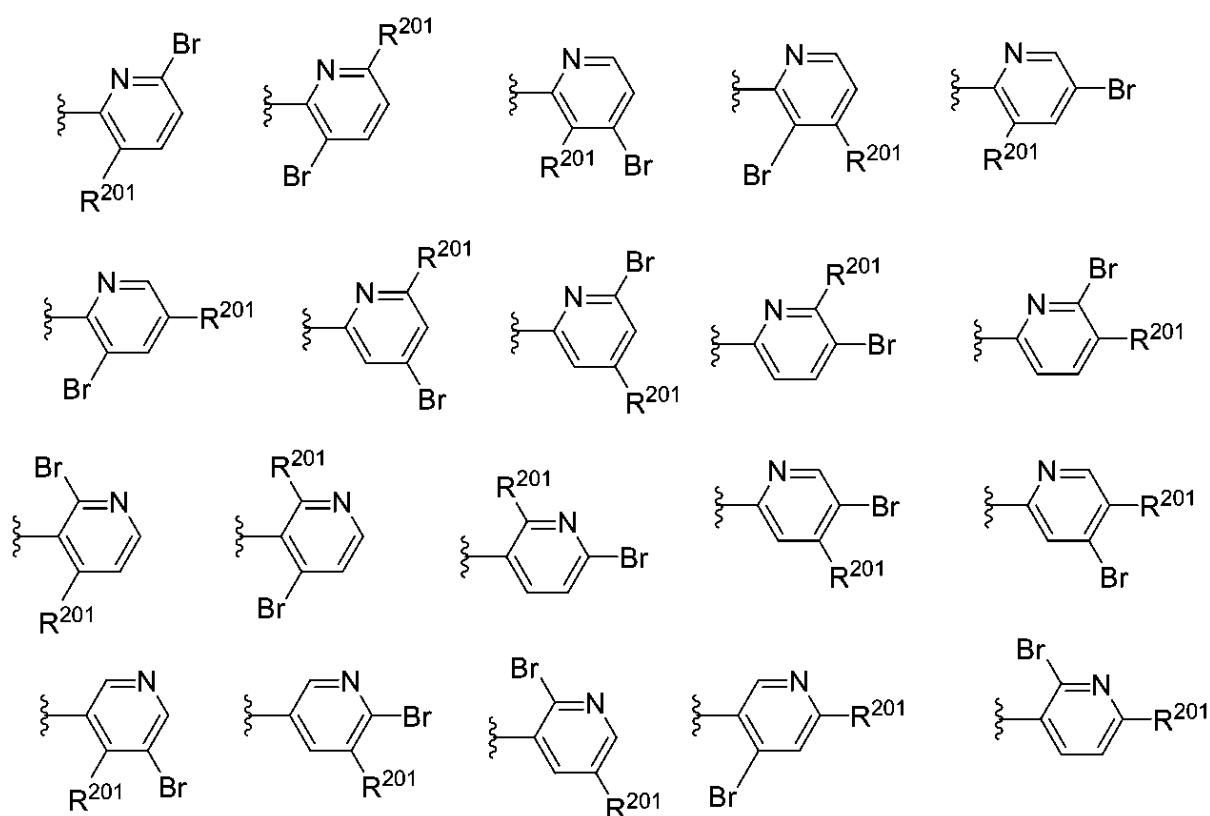
50

【化 2 4 3 4】



10

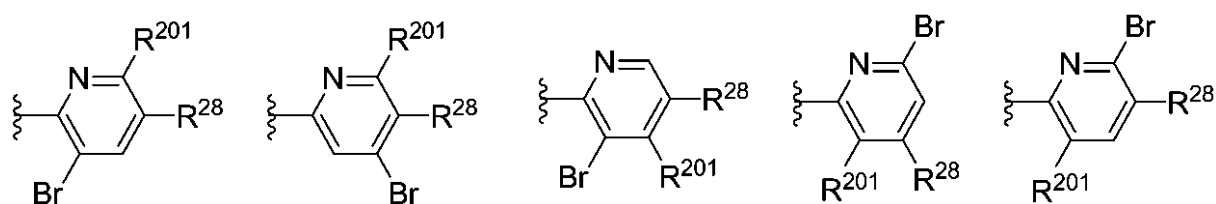
【化 2 4 3 5】



20

30

【化 2 4 3 6】



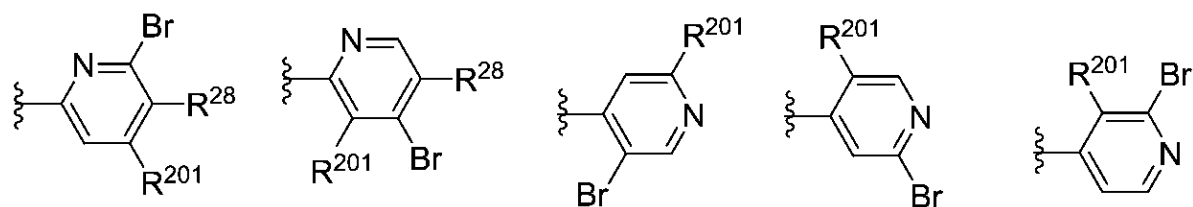
40

【0 4 4 6】

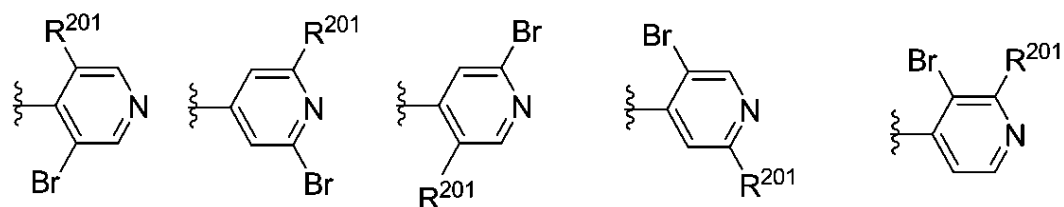
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

50

【化 2 4 3 7】

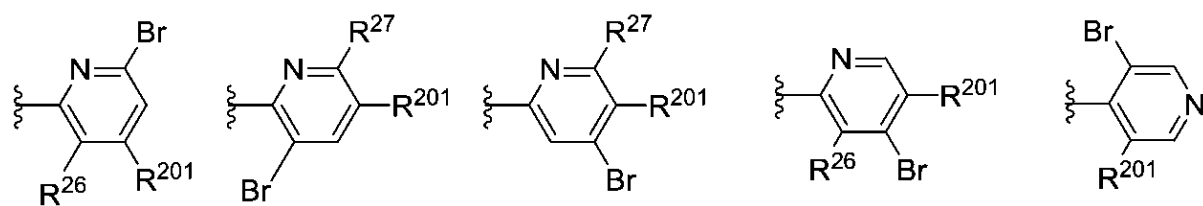


【化 2 4 3 8】



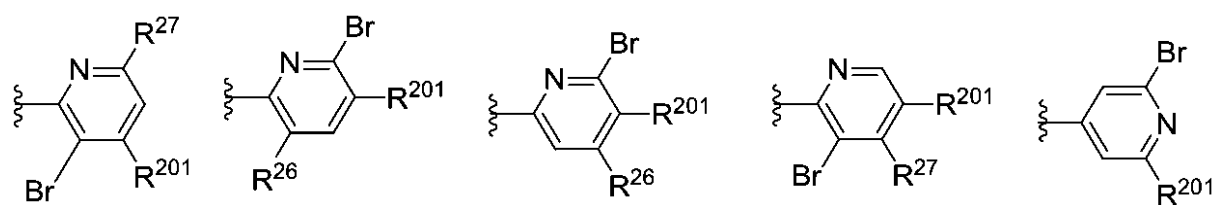
10

【化 2 4 3 9】



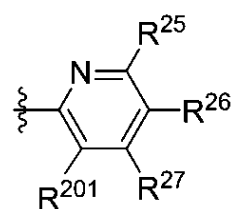
20

【化 2 4 4 0】

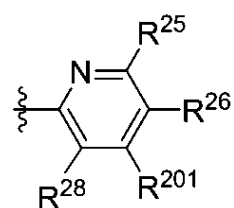


30

【化 2 4 4 1】



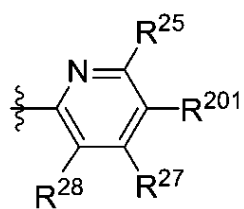
【化 2 4 4 2】



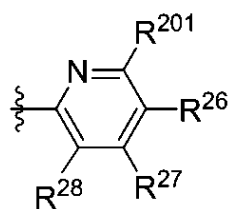
40

50

【化 2 4 4 3】

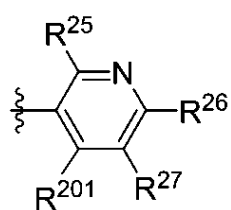


【化 2 4 4 4】



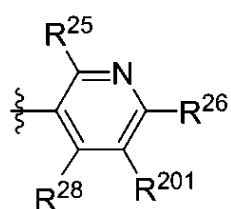
10

【化 2 4 4 5】



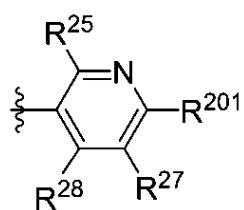
20

【化 2 4 4 6】



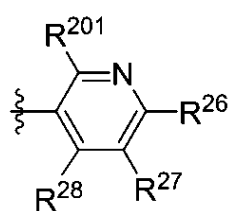
30

【化 2 4 4 7】



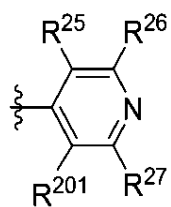
40

【化 2 4 4 8】

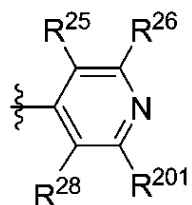


50

【化 2 4 4 9】

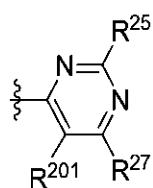


【化 2 4 5 0】



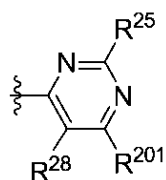
10

【化 2 4 5 1】



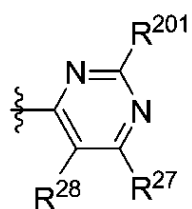
20

【化 2 4 5 2】

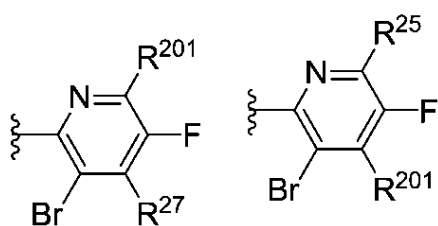


30

【化 2 4 5 3】



【化 2 4 5 4】



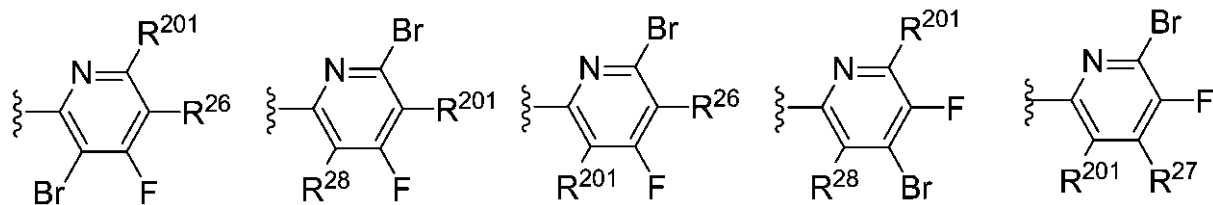
40

【0 4 4 7】

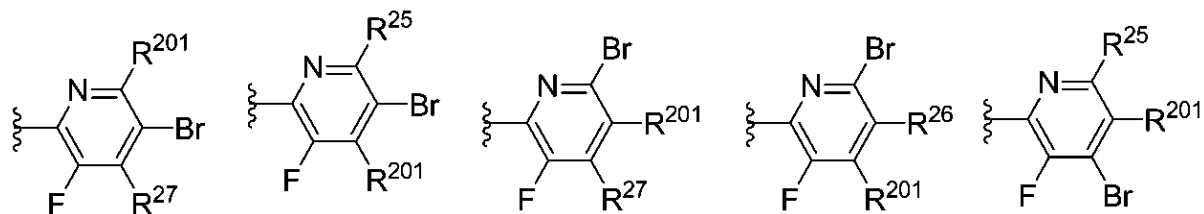
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

50

【化 2 4 5 5】

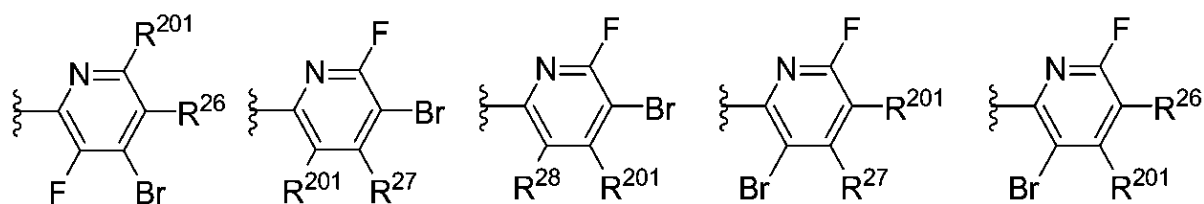


【化 2 4 5 6】



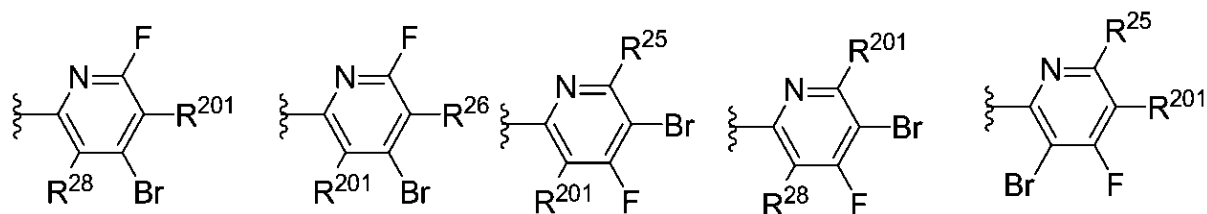
10

【化 2 4 5 7】



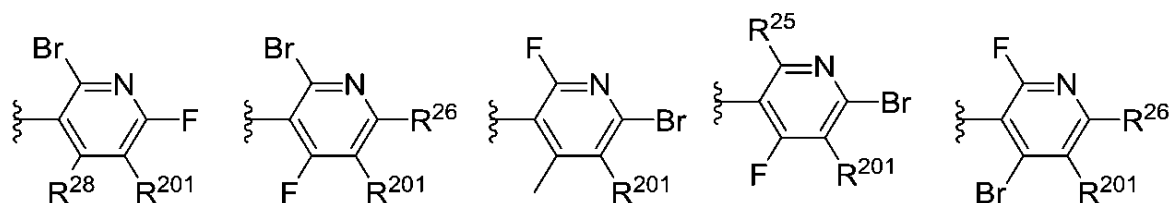
20

【化 2 4 5 8】

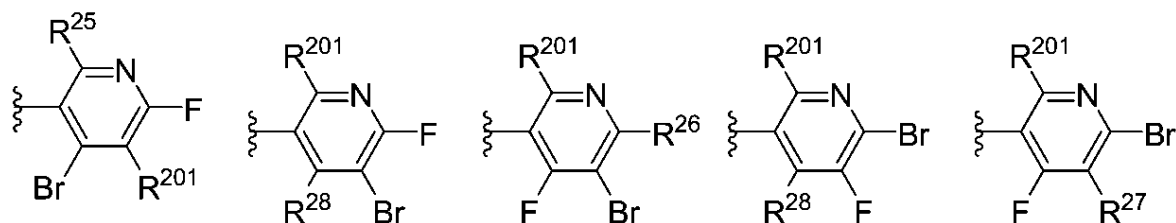


30

【化 2 4 5 9】



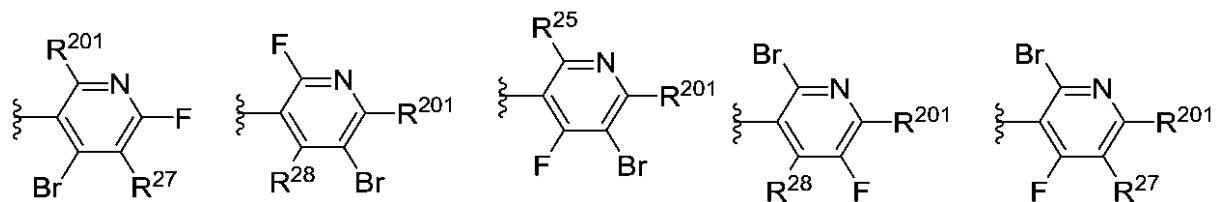
【化 2 4 6 0】



40

50

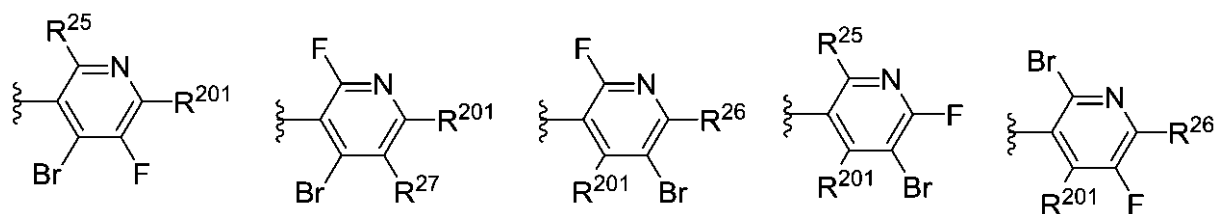
【化 2 4 6 1】



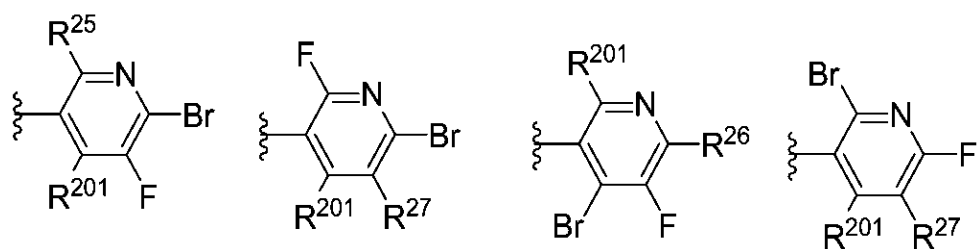
【 0 4 4 8】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

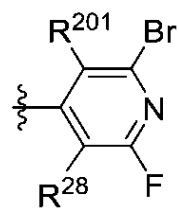
【化 2 4 6 2】



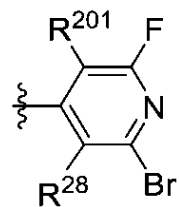
【化 2 4 6 3】



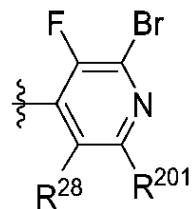
【化 2 4 6 4】



【化 2 4 6 5】



【化 2 4 6 6】



10

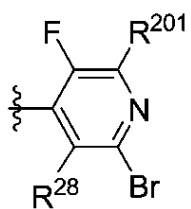
20

30

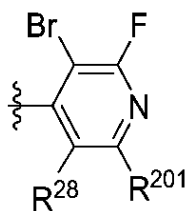
40

50

【化 2 4 6 7】

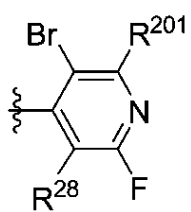


【化 2 4 6 8】



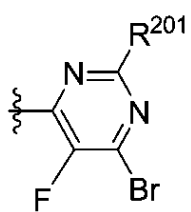
10

【化 2 4 6 9】



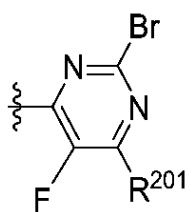
20

【化 2 4 7 0】



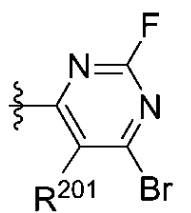
30

【化 2 4 7 1】



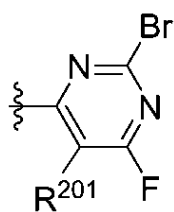
40

【化 2 4 7 2】

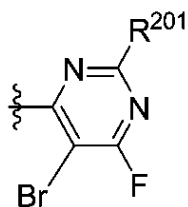


50

【化 2 4 7 3】

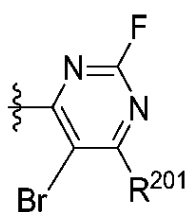


【化 2 4 7 4】



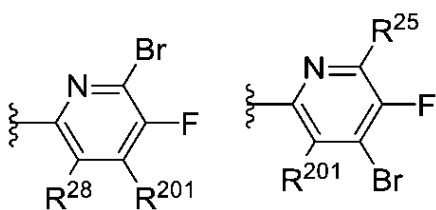
10

【化 2 4 7 5】



20

【化 2 4 7 6】

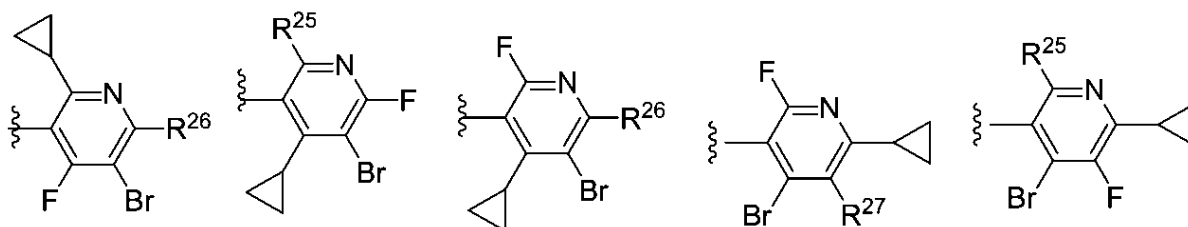


30

【 0 4 4 9】

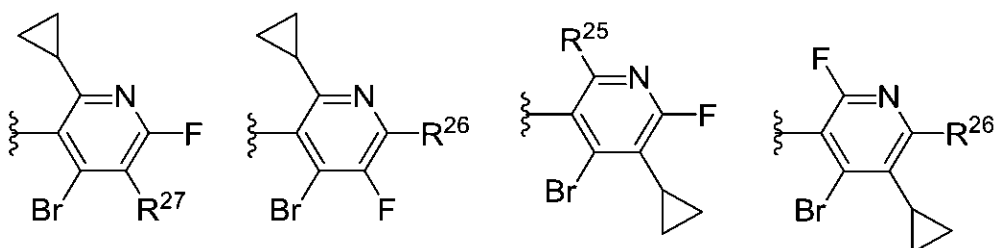
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 4 7 7】



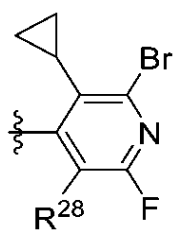
40

【化 2 4 7 8】

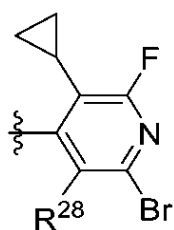


50

【化 2 4 7 9】

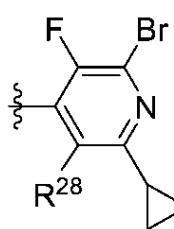


【化 2 4 8 0】



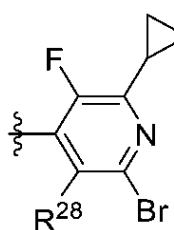
10

【化 2 4 8 1】



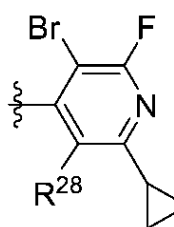
20

【化 2 4 8 2】



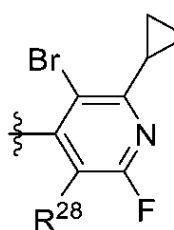
30

【化 2 4 8 3】



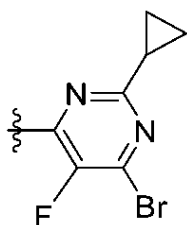
40

【化 2 4 8 4】

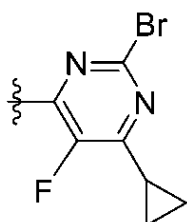


50

【化 2 4 8 5】

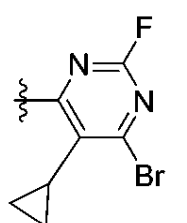


【化 2 4 8 6】



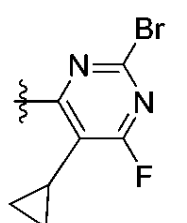
10

【化 2 4 8 7】



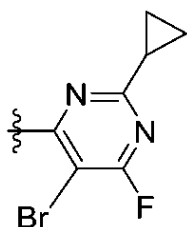
20

【化 2 4 8 8】



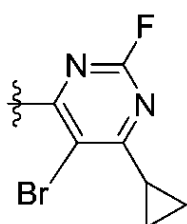
30

【化 2 4 8 9】



40

【化 2 4 9 0】

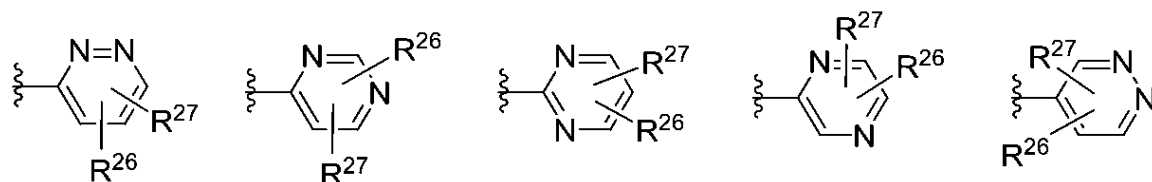


【 0 4 5 0】

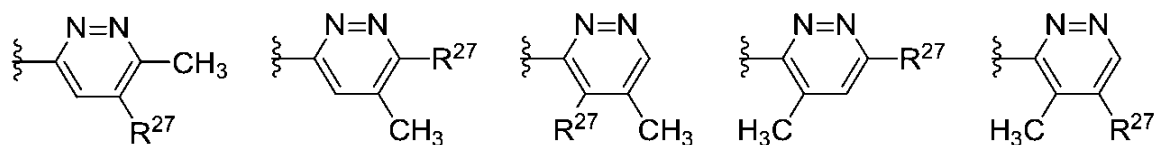
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

50

【化 2 4 9 1】

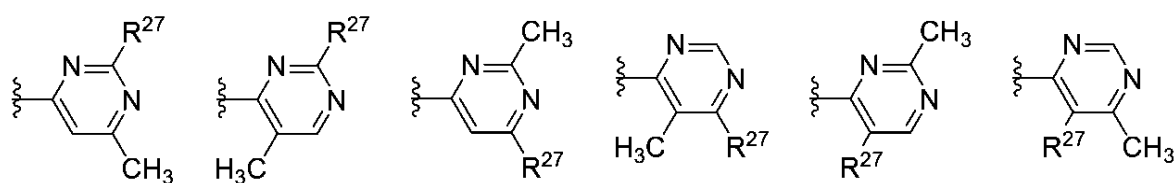


【化 2 4 9 2】



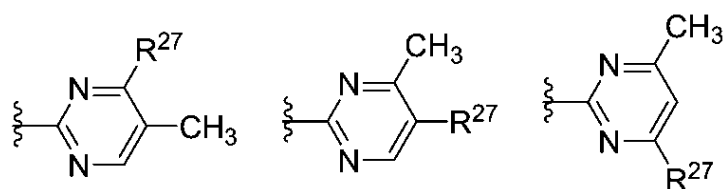
10

【化 2 4 9 3】

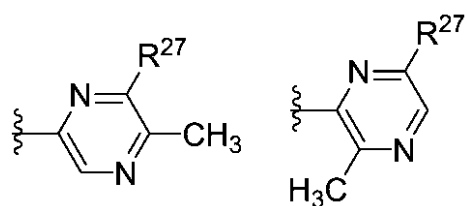


20

【化 2 4 9 4】

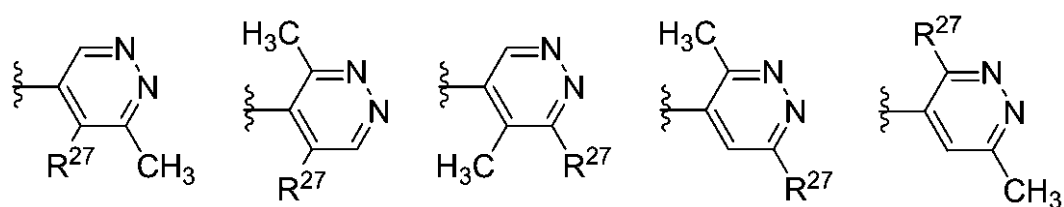


【化 2 4 9 5】



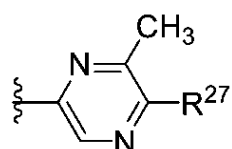
30

【化 2 4 9 6】



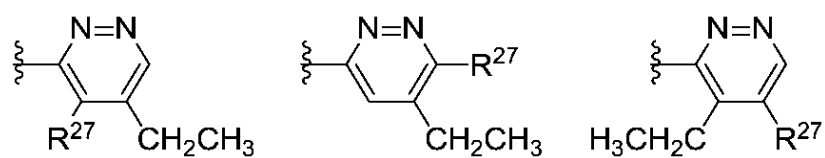
40

【化 2 4 9 7】

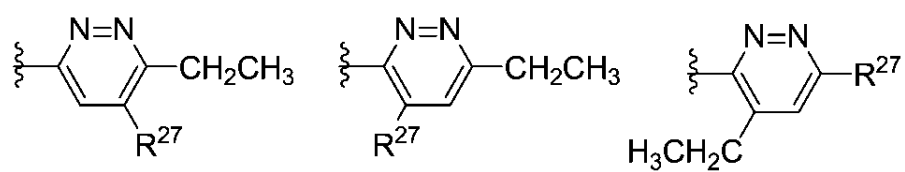


50

【化 2 4 9 8】

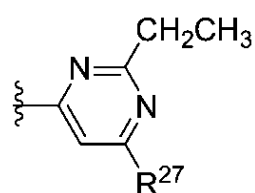


【化 2 4 9 9】

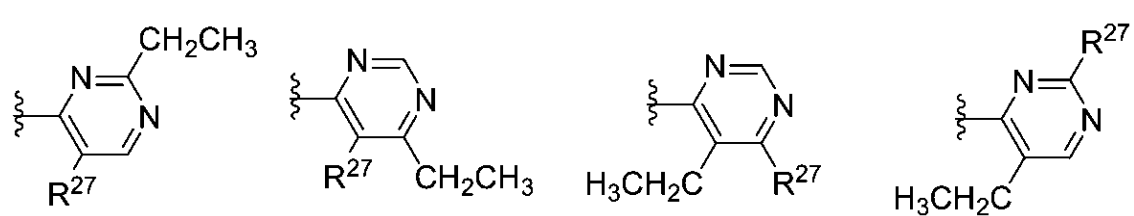


10

【化 2 5 0 0】

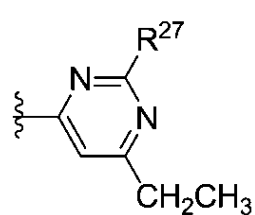


【化 2 5 0 1】



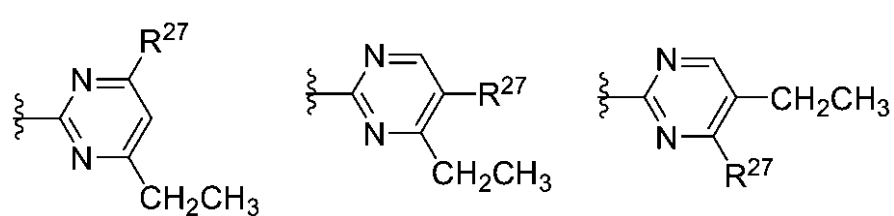
20

【化 2 5 0 2】



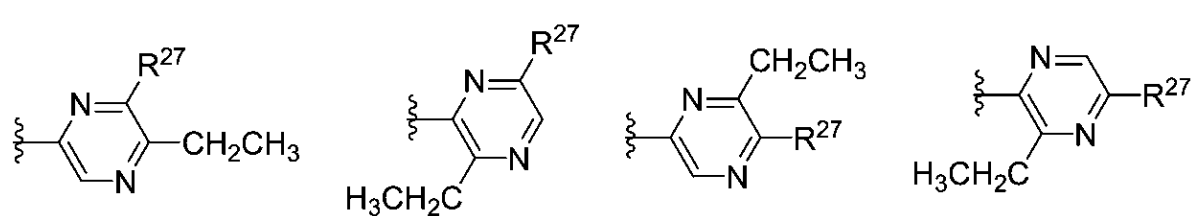
30

【化 2 5 0 3】



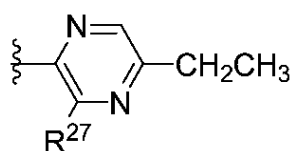
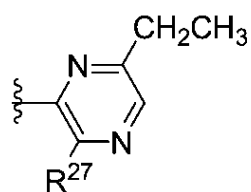
40

【化 2 5 0 4】

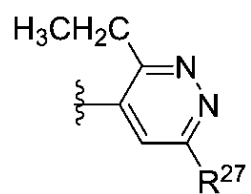


50

【化 2 5 0 5】

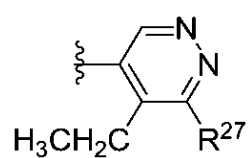


【化 2 5 0 6】



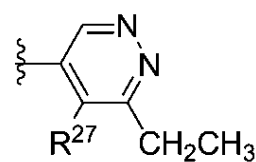
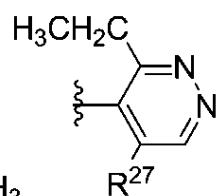
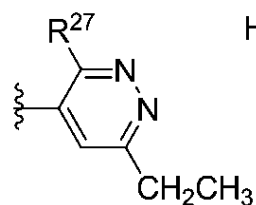
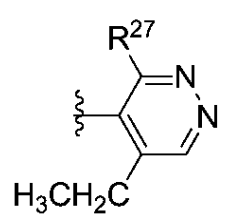
10

【化 2 5 0 7】

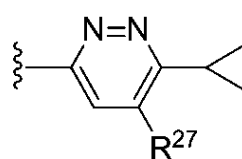
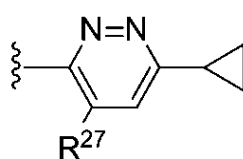
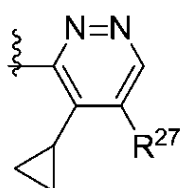
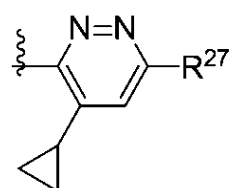


20

【化 2 5 0 8】

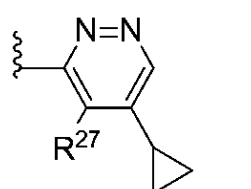


【化 2 5 0 9】



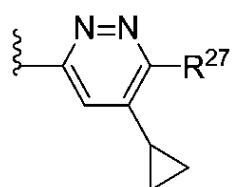
30

【化 2 5 1 0】



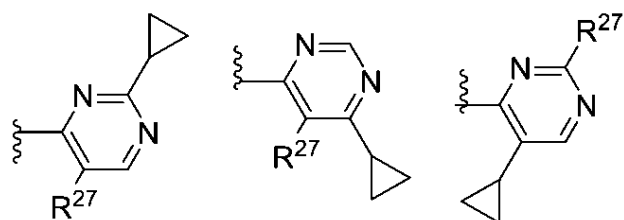
40

【化 2 5 1 1】

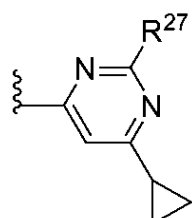


50

【化 2 5 1 2】

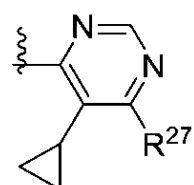


【化 2 5 1 3】



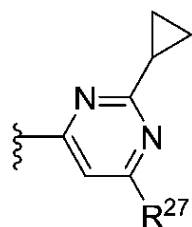
10

【化 2 5 1 4】



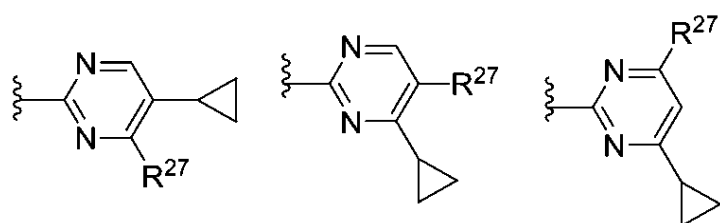
20

【化 2 5 1 5】

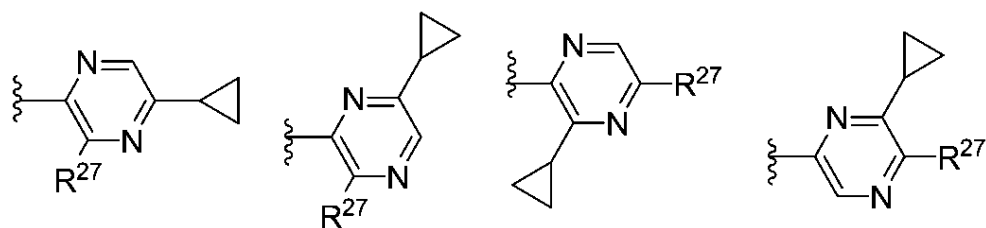


30

【化 2 5 1 6】



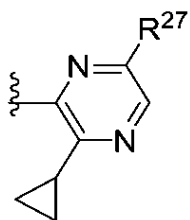
【化 2 5 1 7】



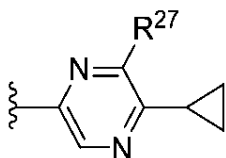
40

50

【化 2 5 1 8】

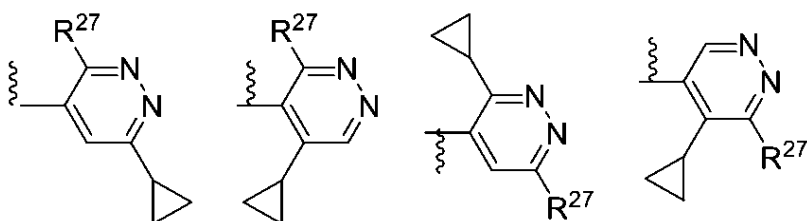


【化 2 5 1 9】



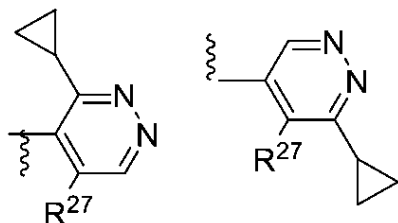
10

【化 2 5 2 0】



20

【化 2 5 2 1】



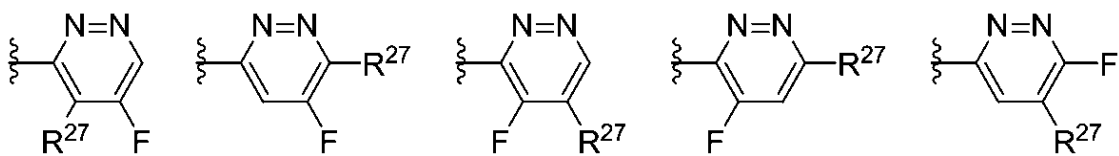
30

。

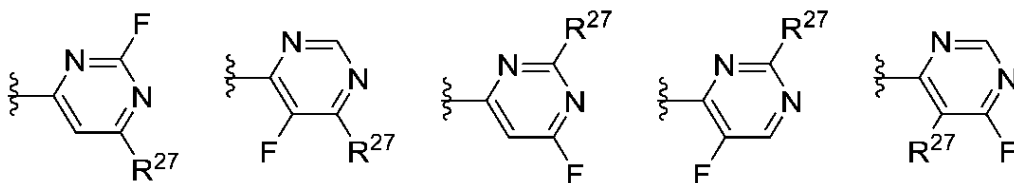
【 0 4 5 1】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 5 2 2】



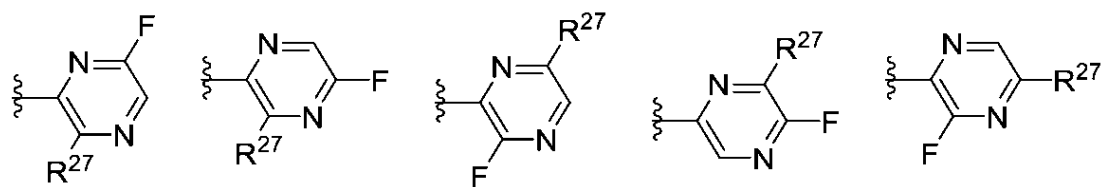
【化 2 5 2 3】



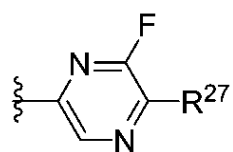
40

50

【化 2 5 2 4】

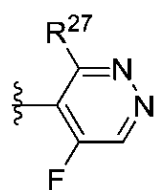


【化 2 5 2 5】



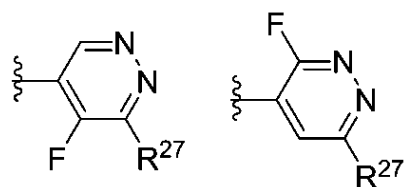
10

【化 2 5 2 6】

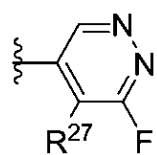


20

【化 2 5 2 7】

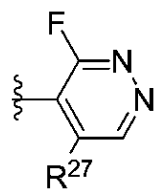


【化 2 5 2 8】



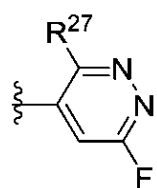
30

【化 2 5 2 9】



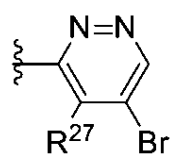
40

【化 2 5 3 0】

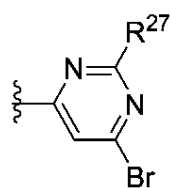


50

【化 2 5 3 1】

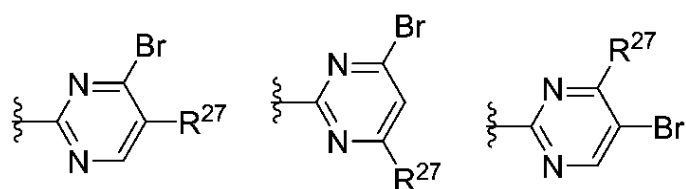


【化 2 5 3 2】



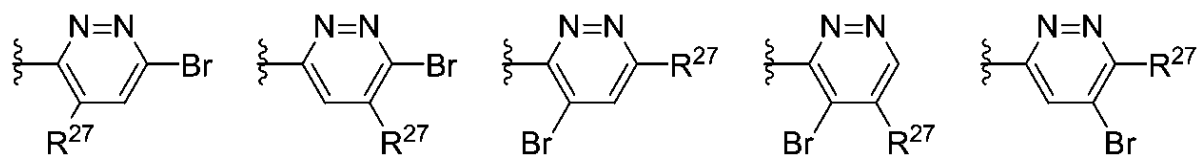
10

【化 2 5 3 3】

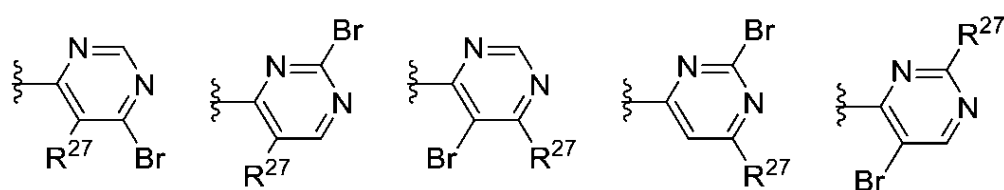


20

【化 2 5 3 4】

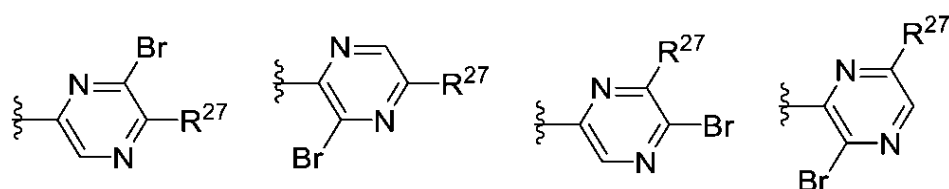


【化 2 5 3 5】



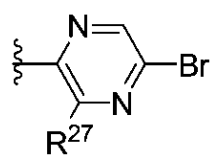
30

【化 2 5 3 6】



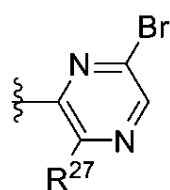
40

【化 2 5 3 7】

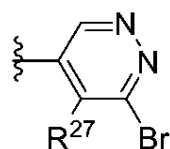


50

【化 2 5 3 8】

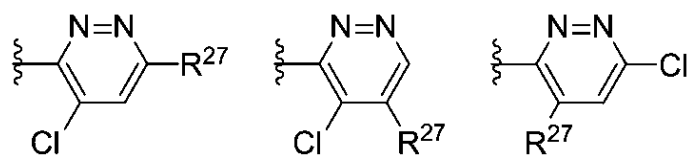


【化 2 5 3 9】

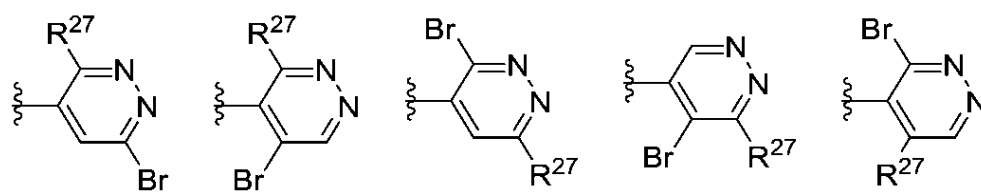


10

【化 2 5 4 0】

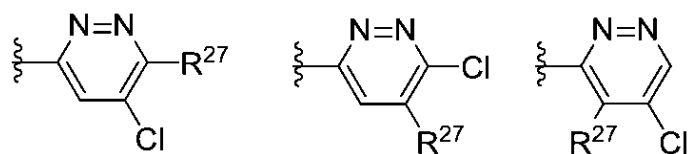


【化 2 5 4 1】



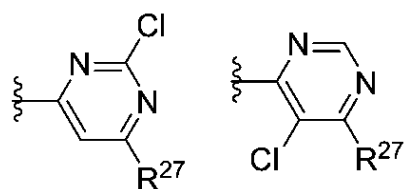
20

【化 2 5 4 2】

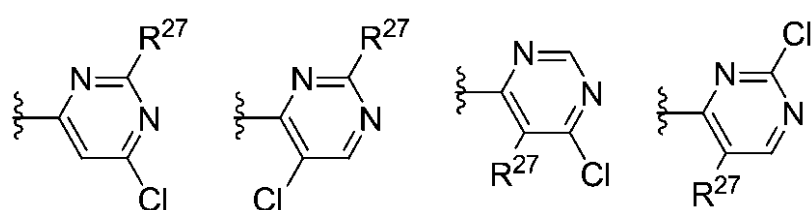


30

【化 2 5 4 3】



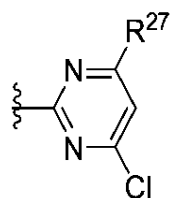
【化 2 5 4 4】



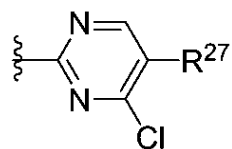
40

50

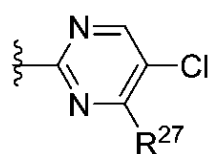
【化 2 5 4 5】



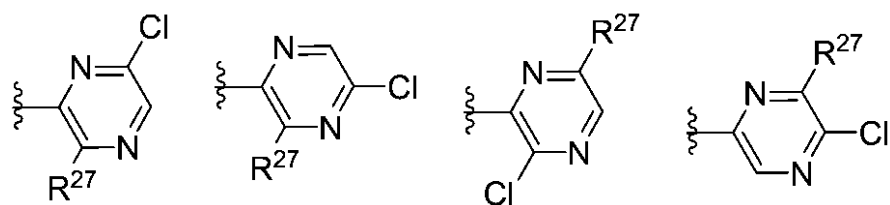
【化 2 5 4 6】



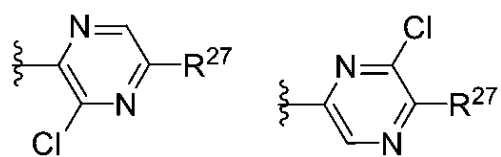
【化 2 5 4 7】



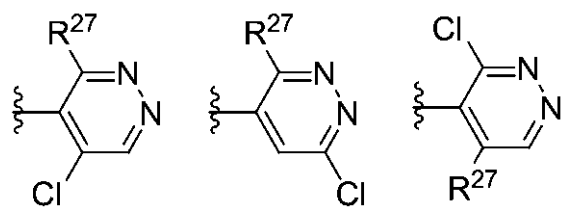
【化 2 5 4 8】



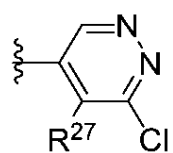
【化 2 5 4 9】



【化 2 5 5 0】



【化 2 5 5 1】



10

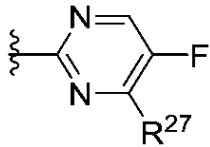
20

30

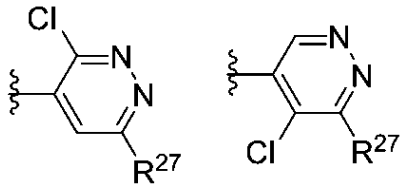
40

50

【化 2 5 5 2】



【化 2 5 5 3】

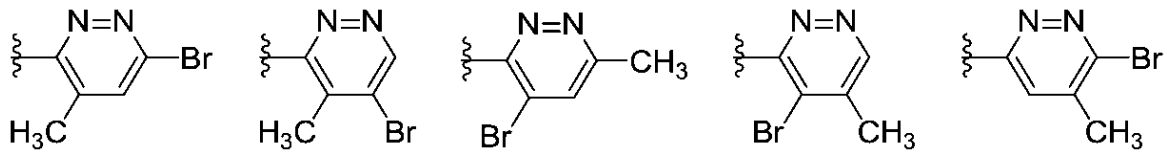


10

【0 4 5 2】

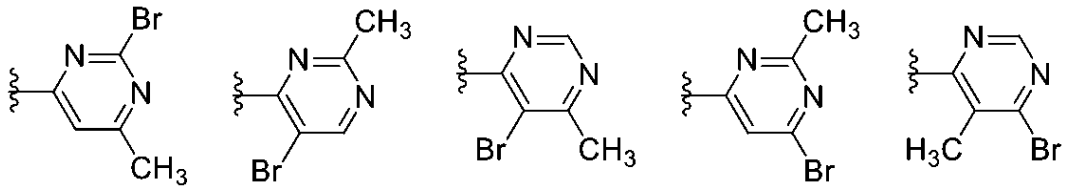
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 5 5 4】

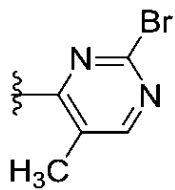


20

【化 2 5 5 5】

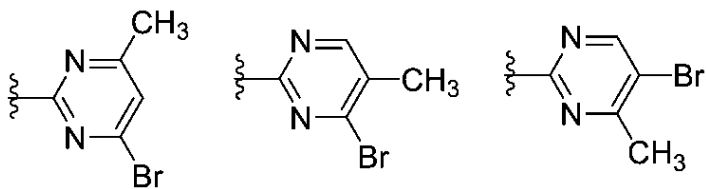


【化 2 5 5 6】



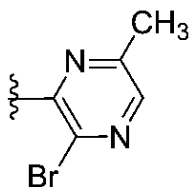
30

【化 2 5 5 7】



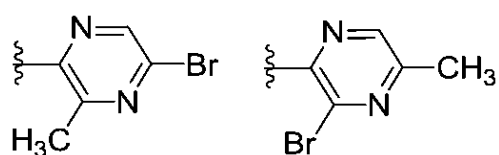
40

【化 2 5 5 8】

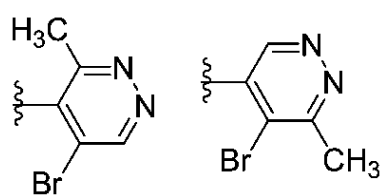


50

【化 2 5 5 9】

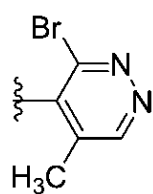


【化 2 5 6 0】



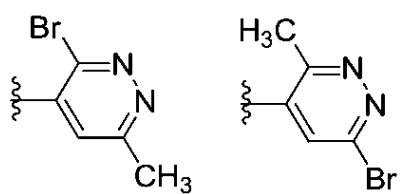
10

【化 2 5 6 1】

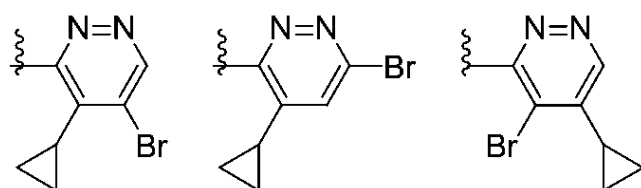


20

【化 2 5 6 2】

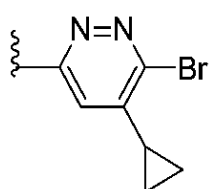


【化 2 5 6 3】



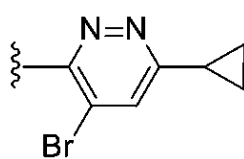
30

【化 2 5 6 4】



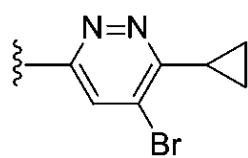
40

【化 2 5 6 5】

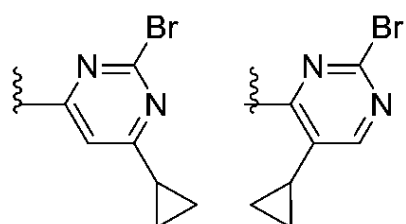


50

【化 2 5 6 6】

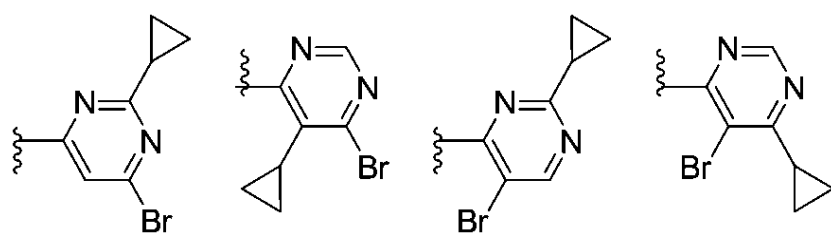


【化 2 5 6 7】



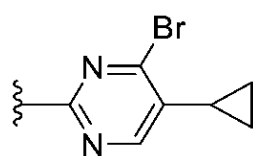
10

【化 2 5 6 8】

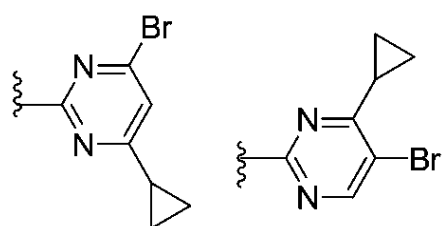


20

【化 2 5 6 9】

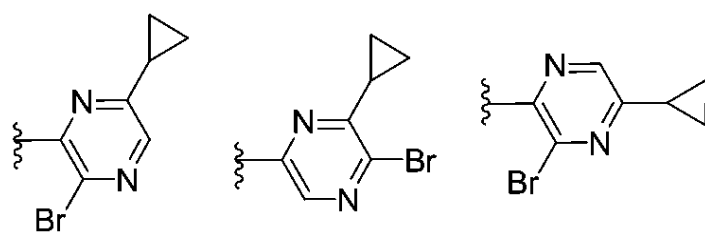


【化 2 5 7 0】



30

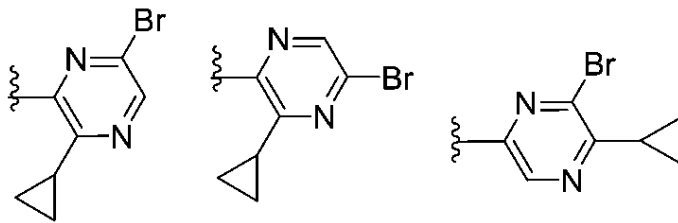
【化 2 5 7 1】



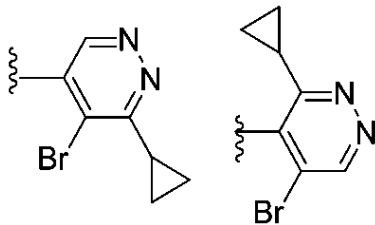
40

50

【化 2 5 7 2】

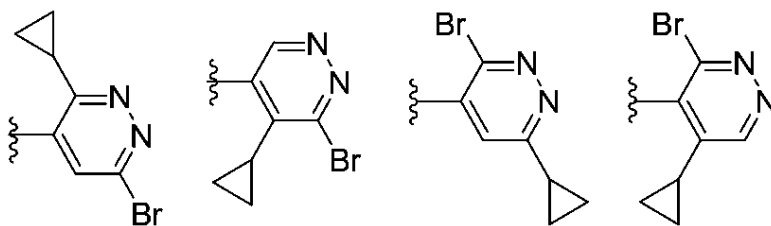


【化 2 5 7 3】



10

【化 2 5 7 4】

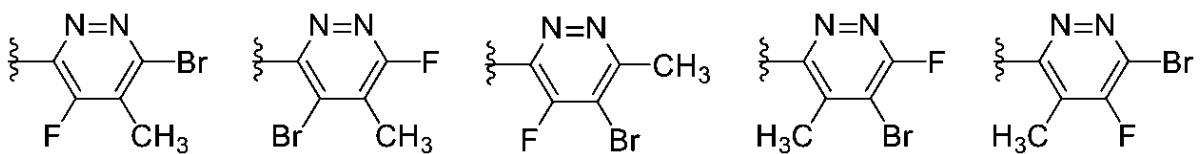


20

【0 4 5 3】

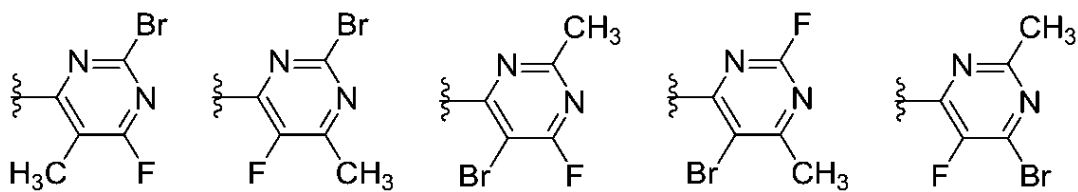
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 5 7 5】

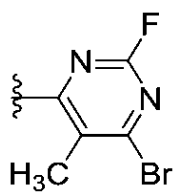


30

【化 2 5 7 6】



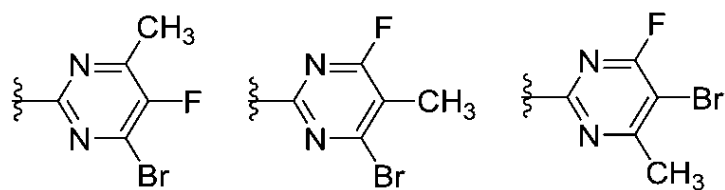
【化 2 5 7 7】



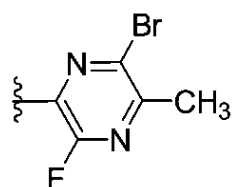
40

50

【化 2 5 7 8】

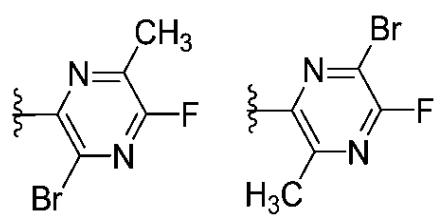


【化 2 5 7 9】



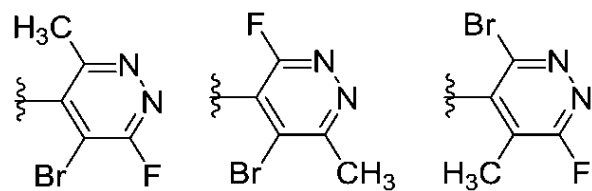
10

【化 2 5 8 0】

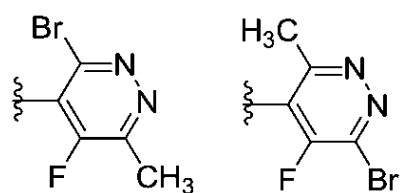


20

【化 2 5 8 1】



【化 2 5 8 2】

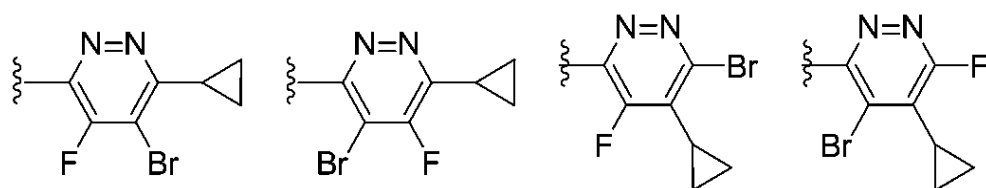


30

【0 4 5 4】

一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

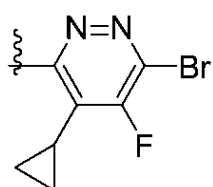
【化 2 5 8 3】



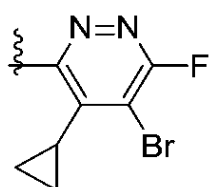
40

50

【化 2 5 8 4】

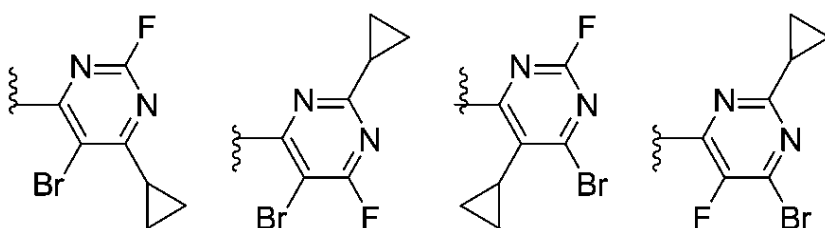


【化 2 5 8 5】



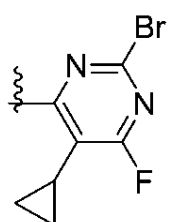
10

【化 2 5 8 6】



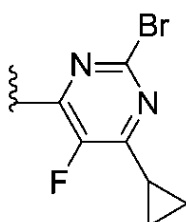
20

【化 2 5 8 7】

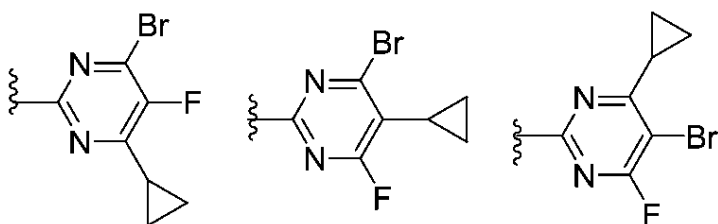


30

【化 2 5 8 8】



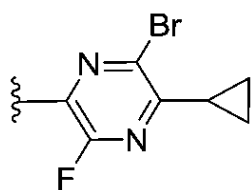
【化 2 5 8 9】



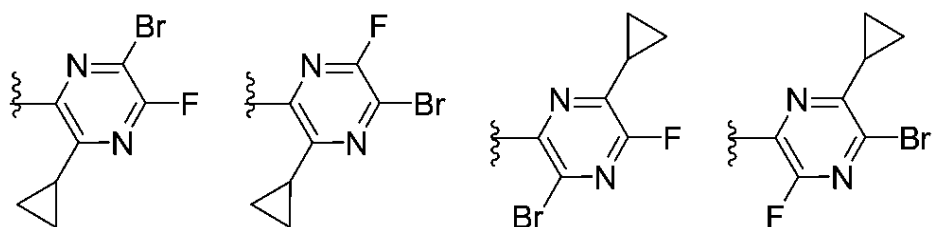
40

50

【化 2 5 9 0】

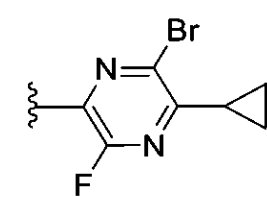


【化 2 5 9 1】



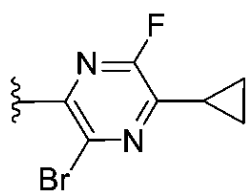
10

【化 2 5 9 2】



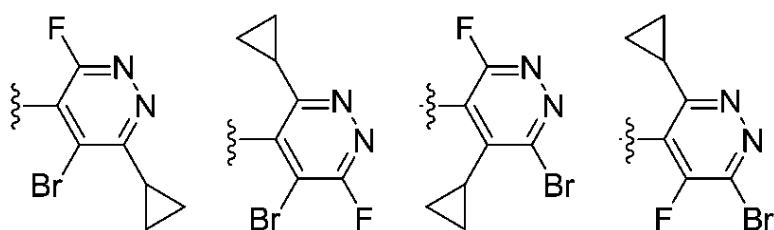
20

【化 2 5 9 3】

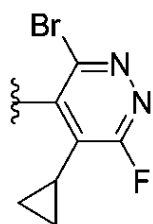


30

【化 2 5 9 4】



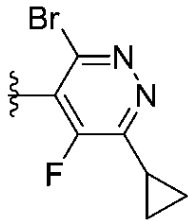
【化 2 5 9 5】



40

50

【化 2 5 9 6】

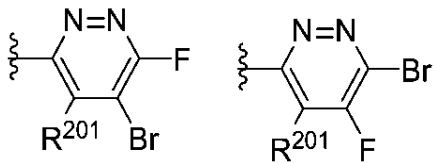


【 0 4 5 5】

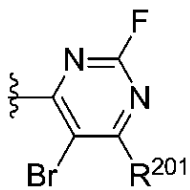
一実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

10

【化 2 5 9 7】

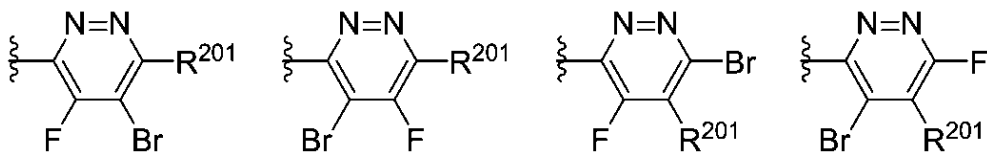


【化 2 5 9 8】



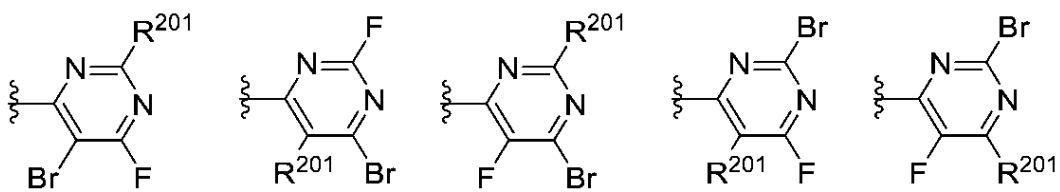
20

【化 2 5 9 9】

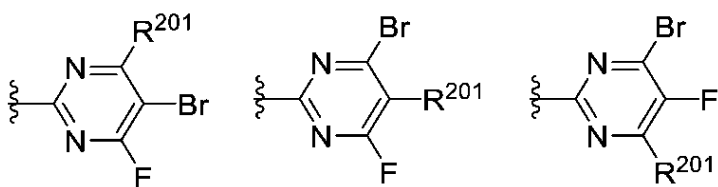


【化 2 6 0 0】

30

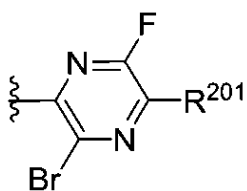


【化 2 6 0 1】



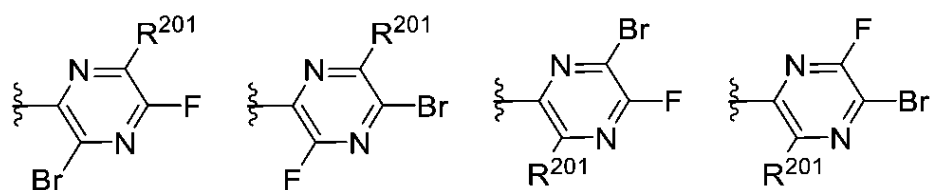
40

【化 2 6 0 2】

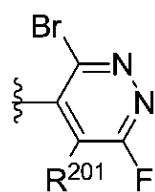


50

【化 2 6 0 3】

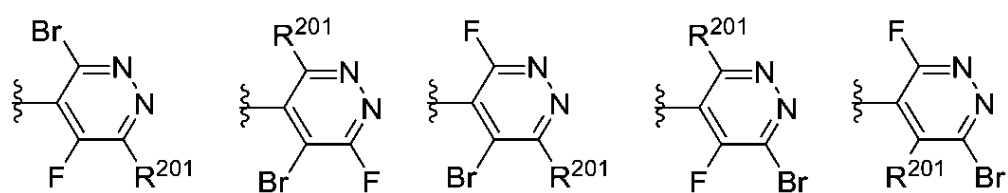


【化 2 6 0 4】



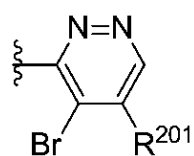
10

【化 2 6 0 5】

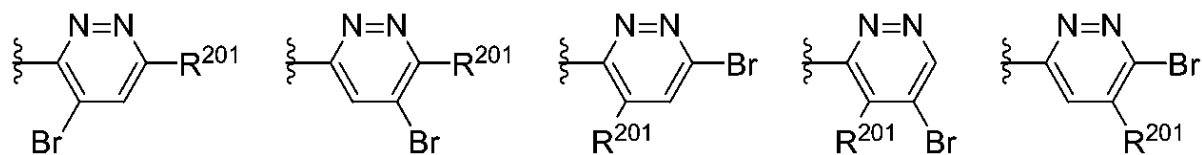


20

【化 2 6 0 6】

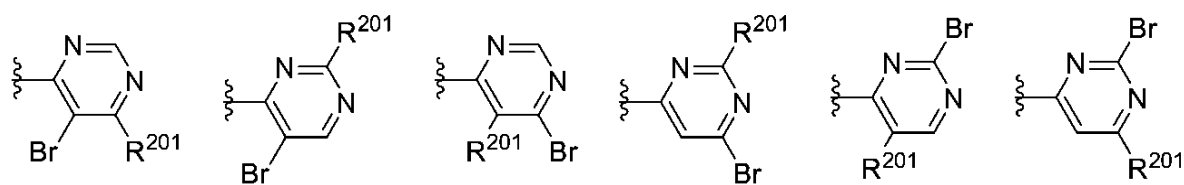


【化 2 6 0 7】



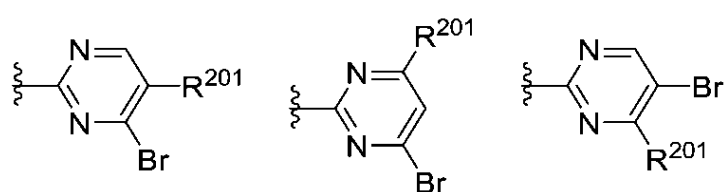
30

【化 2 6 0 8】



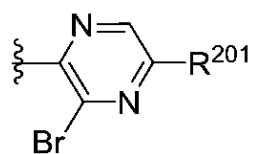
40

【化 2 6 0 9】

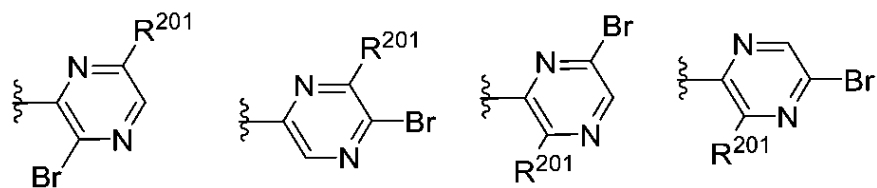


50

【化 2 6 1 0】

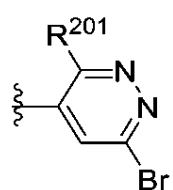


【化 2 6 1 1】



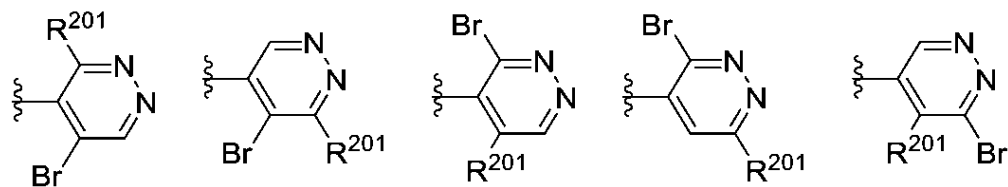
10

【化 2 6 1 2】

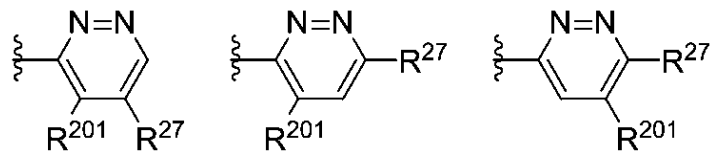


20

【化 2 6 1 3】

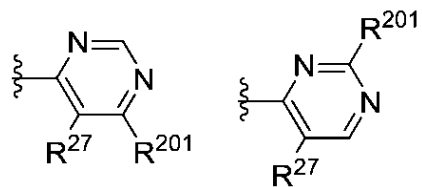


【化 2 6 1 4】



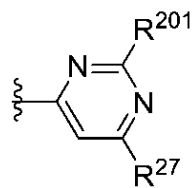
30

【化 2 6 1 5】



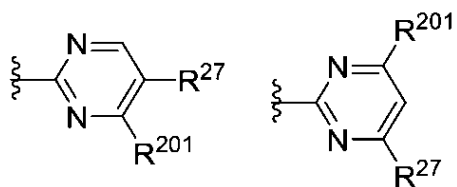
40

【化 2 6 1 6】

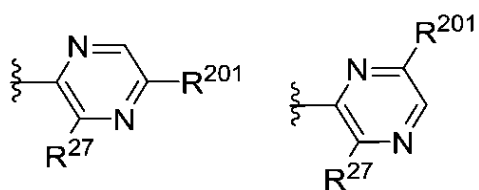


50

【化 2 6 1 7】

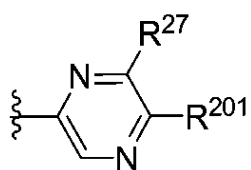


【化 2 6 1 8】



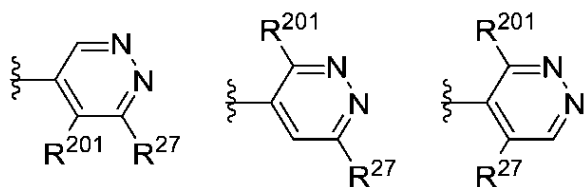
10

【化 2 6 1 9】

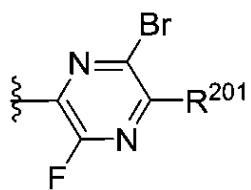


20

【化 2 6 2 0】

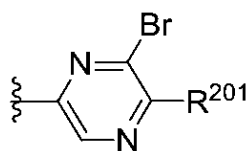


【化 2 6 2 1】



30

【化 2 6 2 2】

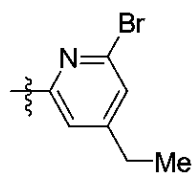


40

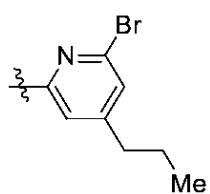
【0 4 5 6】

別の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

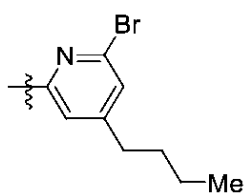
【化 2 6 2 3】



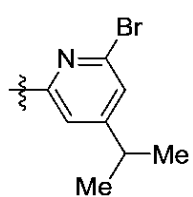
50

、
【化 2 6 2 4】

【化 2 6 2 5】

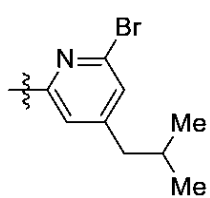


10

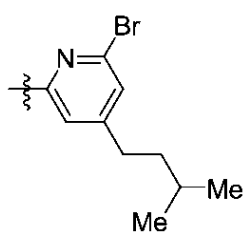
、
【化 2 6 2 6】

20

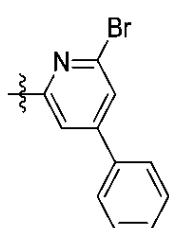
【化 2 6 2 7】



30

、
【化 2 6 2 8】

【化 2 6 2 9】

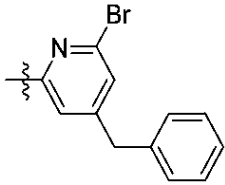


40

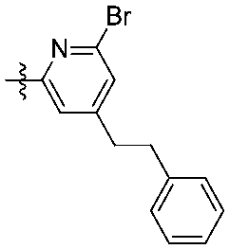
、

50

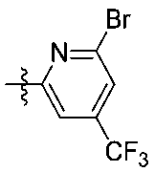
【化 2 6 3 0】



【化 2 6 3 1】

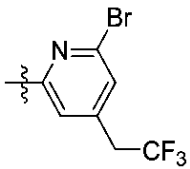


10

、
【化 2 6 3 2】

20

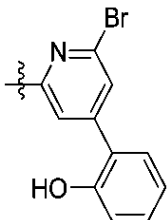
【化 2 6 3 3】



30

、及び

【化 2 6 3 4】



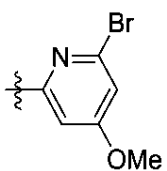
40

。

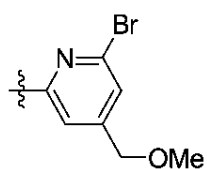
【 0 4 5 7】

別の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

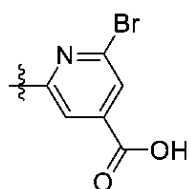
【化 2 6 3 5】



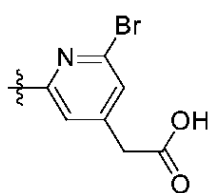
50

、
【化 2 6 3 6】

【化 2 6 3 7】

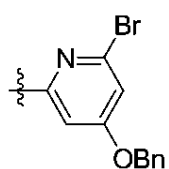
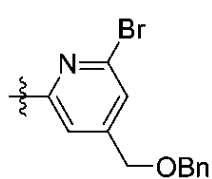


10

、
【化 2 6 3 8】

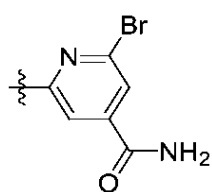
20

【化 2 6 3 9】

、
【化 2 6 4 0】

30

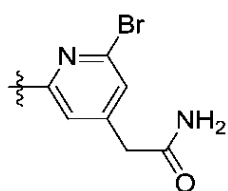
【化 2 6 4 1】



40

、及び

【化 2 6 4 2】



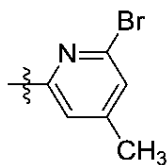
50

。

【 0 4 5 8 】

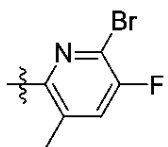
別の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 6 4 3 】

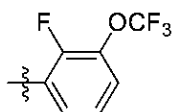


、

【化 2 6 4 4 】

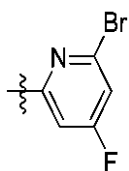


【化 2 6 4 5 】



、及び

【化 2 6 4 6 】

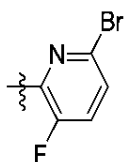


。

【 0 4 5 9 】

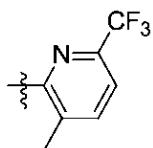
別の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 6 4 7 】

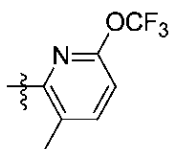


、

【化 2 6 4 8 】



【化 2 6 4 9 】



10

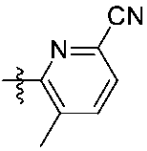
20

30

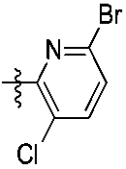
40

50

、
【化 2 6 5 0】

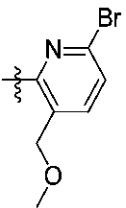


【化 2 6 5 1】



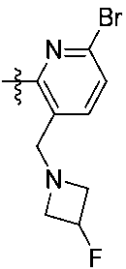
10

、
【化 2 6 5 2】



20

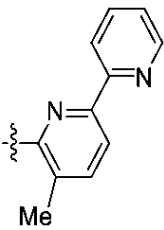
【化 2 6 5 3】



30

、及び

【化 2 6 5 4】



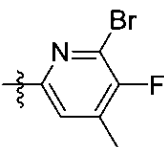
40

。

【0 4 6 0】

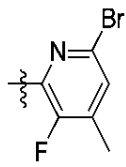
別の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 6 5 5】

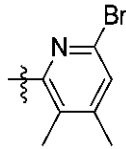


50

、
【化 2 6 5 6】

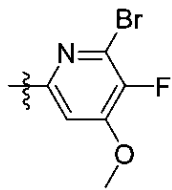


【化 2 6 5 7】



10

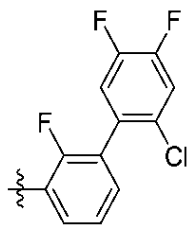
、
【化 2 6 5 8】



20

及び

【化 2 6 5 9】



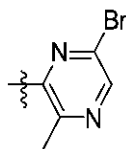
30

。

【0 4 6 1】

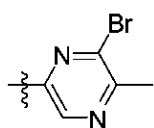
別の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 6 6 0】



、

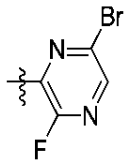
【化 2 6 6 1】



40

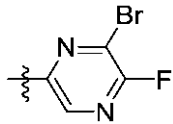
50

【化 2 6 6 2】



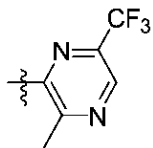
、

【化 2 6 6 3】



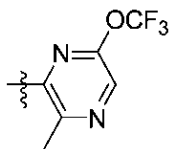
10

【化 2 6 6 4】



、

【化 2 6 6 5】



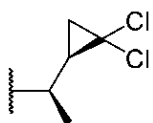
20

。

【 0 4 6 2】

別の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

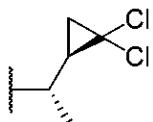
【化 2 6 6 6】



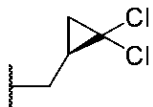
30

、

【化 2 6 6 7】



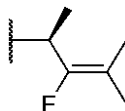
【化 2 6 6 8】



40

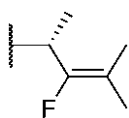
、

【化 2 6 6 9】

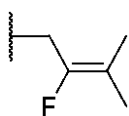


50

【化 2 6 7 0】

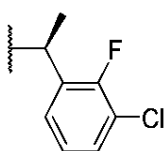


【化 2 6 7 1】

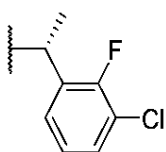


10

【化 2 6 7 2】

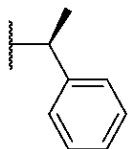


【化 2 6 7 3】



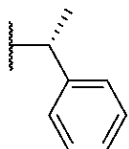
20

【化 2 6 7 4】

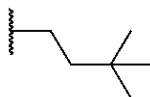


30

【化 2 6 7 5】

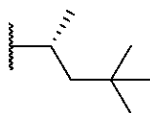


【化 2 6 7 6】



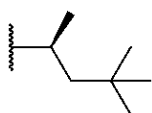
40

【化 2 6 7 7】

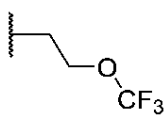


50

【化 2 6 7 8】

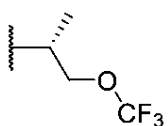


【化 2 6 7 9】

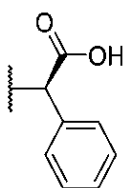


10

【化 2 6 8 0】

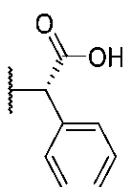


【化 2 6 8 1】



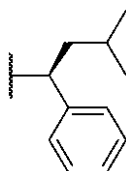
20

【化 2 6 8 2】

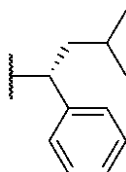


30

【化 2 6 8 3】



【化 2 6 8 4】

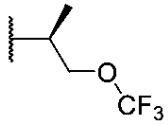


40

、及び

50

【化 2 6 8 5】

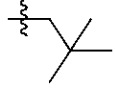


。

【 0 4 6 3】

別の代替の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

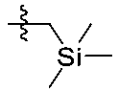
【化 2 6 8 6】



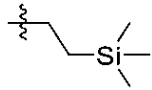
10

、

【化 2 6 8 7】



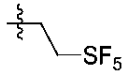
【化 2 6 8 8】



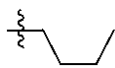
20

、

【化 2 6 8 9】



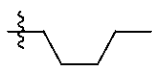
【化 2 6 9 0】



30

、及び

【化 2 6 9 1】



。

【 0 4 6 4】

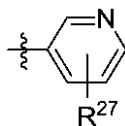
別の代替の実施形態では、B 1 は、－アルキル－Si（アルキル）₃ または－アルキル－SF₅である。

【 0 4 6 5】

40

別の代替の実施形態では、B 1 は、オキソで置換されたB環である。この実施形態では、B環が窒素含有ヘテロアリアル基である場合、さらに窒素を本明細書で定義されるように置換してもよい。例えば：オキソで置換された

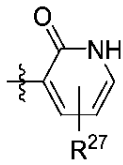
【化 2 6 9 2】



は、以下の化合物から選択され得る：

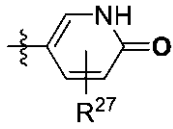
50

【化 2 6 9 3】



及び

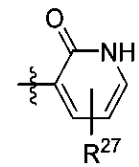
【化 2 6 9 4】



10

。そして、

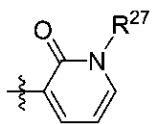
【化 2 6 9 5】



20

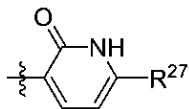
の例としては：

【化 2 6 9 6】



、

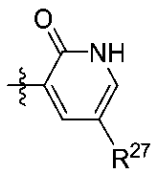
【化 2 6 9 7】



30

、

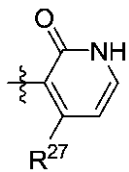
【化 2 6 9 8】



40

、及び

【化 2 6 9 9】



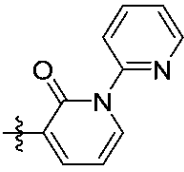
が挙げられる。

【0 4 6 6】

50

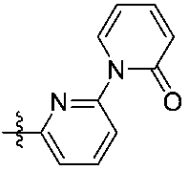
別の代替の実施形態では、B 1 は、以下から選択される：

【化 2 7 0 0】



及び

【化 2 7 0 1】



10

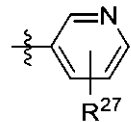
。

【0 4 6 7】

別の代替の実施形態では、 R^{32} は、価数によって許容されるように、オキソで置換されたヘテロアリール環である。この実施形態では、 R^{32} 環が窒素含有ヘテロアリール基である場合、さらに窒素を本明細書で定義されるように置換してもよい。例えば：オキソで置換された

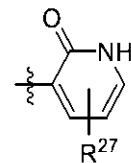
20

【化 2 7 0 2】



は、以下の化合物から選択することができる：

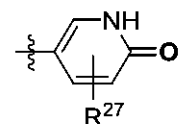
【化 2 7 0 3】



30

及び

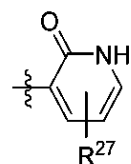
【化 2 7 0 4】



40

。そして、

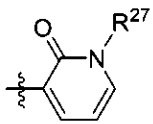
【化 2 7 0 5】



50

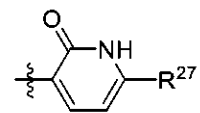
の例としては：

【化 2 7 0 6】



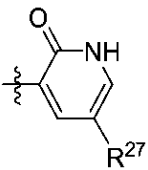
、

【化 2 7 0 7】



10

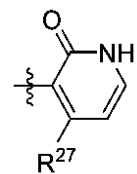
【化 2 7 0 8】



20

、及び

【化 2 7 0 9】



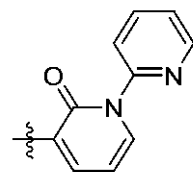
が挙げられる。

30

【 0 4 6 8】

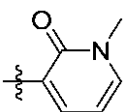
別の代替の実施形態では、 R^{32} は、以下から選択される：

【化 2 7 1 0】



、

【化 2 7 1 1】

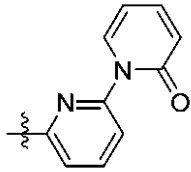


40

及び

50

【化 2 7 1 2】



。

【 0 4 6 9】

さらなる実施形態

一実施形態では、 R^{32} は、以下から選択される：

【化 2 7 1 3】



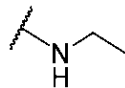
、

【化 2 7 1 4】



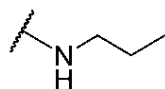
、

【化 2 7 1 5】



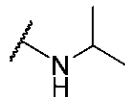
、

【化 2 7 1 6】



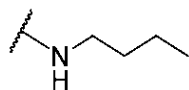
、

【化 2 7 1 7】



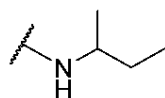
、

【化 2 7 1 8】



、

【化 2 7 1 9】



、

10

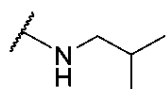
20

30

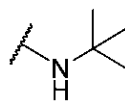
40

50

【化 2 7 2 0】



【化 2 7 2 1】



10

【化 2 7 2 2】

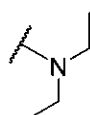


【化 2 7 2 3】

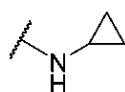


20

【化 2 7 2 4】

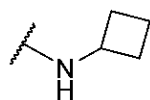


【化 2 7 2 5】

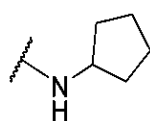


30

【化 2 7 2 6】

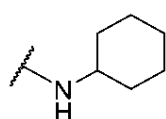


【化 2 7 2 7】



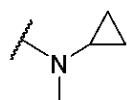
40

【化 2 7 2 8】

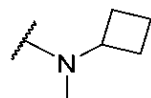


50

、
【化 2 7 2 9】

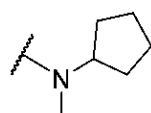


、
【化 2 7 3 0】

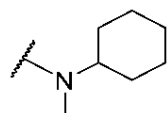


10

、
【化 2 7 3 1】

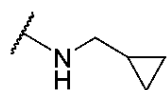


、
【化 2 7 3 2】

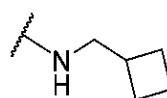


20

、
【化 2 7 3 3】

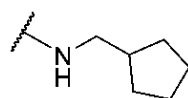


、
【化 2 7 3 4】



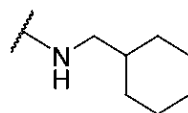
30

、
【化 2 7 3 5】



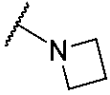
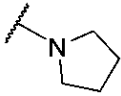
40

、
【化 2 7 3 6】

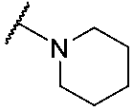


50

【化 2 7 3 7】

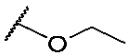
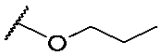
、
【化 2 7 3 8】

10

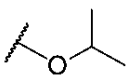
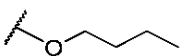
、及び
【化 2 7 3 9】。
【0 4 7 0】一実施形態では、 R^{32} は、以下から選択される：

20

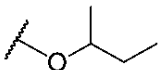
【化 2 7 4 0】

、
【化 2 7 4 1】、
【化 2 7 4 2】

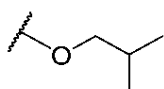
30

、
【化 2 7 4 3】、
【化 2 7 4 4】

40

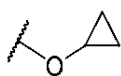
、
【化 2 7 4 5】、
50

【化 2 7 4 6】



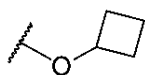
、

【化 2 7 4 7】



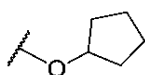
、

【化 2 7 4 8】



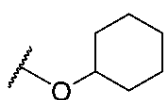
、

【化 2 7 4 9】



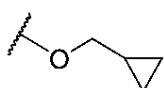
、

【化 2 7 5 0】



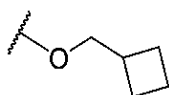
、

【化 2 7 5 1】



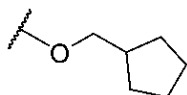
、

【化 2 7 5 2】



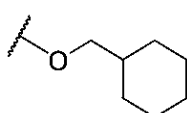
、

【化 2 7 5 3】



、

【化 2 7 5 4】



、及び

10

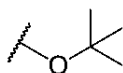
20

30

40

50

【化 2 7 5 5】



°

【 0 4 7 1】

一実施形態では、 R^{32} は、以下から選択される：

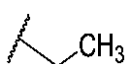
【化 2 7 5 6】



10

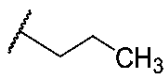
、

【化 2 7 5 7】



、

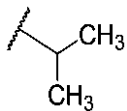
【化 2 7 5 8】



20

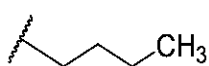
、

【化 2 7 5 9】



、

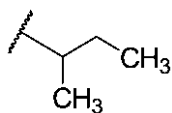
【化 2 7 6 0】



30

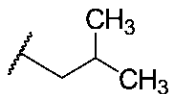
、

【化 2 7 6 1】



、

【化 2 7 6 2】



40

、

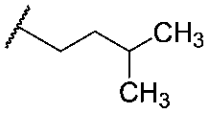
【化 2 7 6 3】



、

50

【化 2 7 6 4】

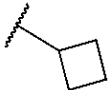


【化 2 7 6 5】

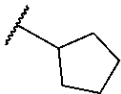


10

【化 2 7 6 6】



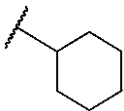
【化 2 7 6 7】



20

、及び

【化 2 7 6 8】

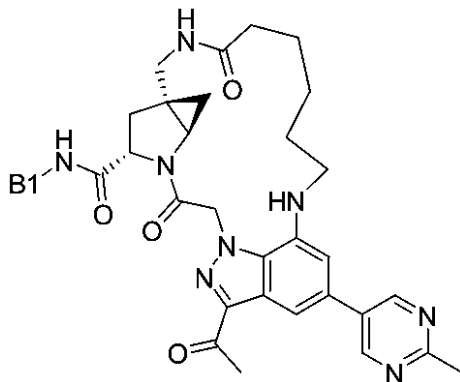


【 0 4 7 2】

30

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 7 6 9】

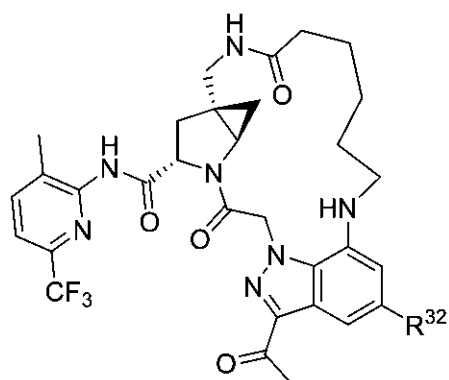


40

、

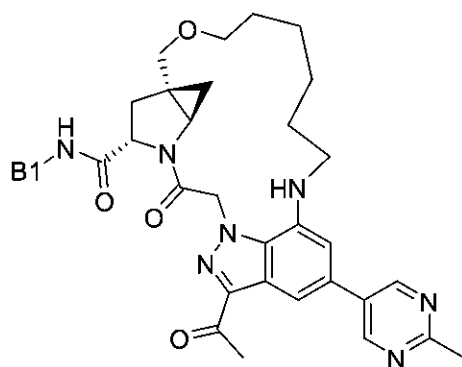
50

【化 2 7 7 0】



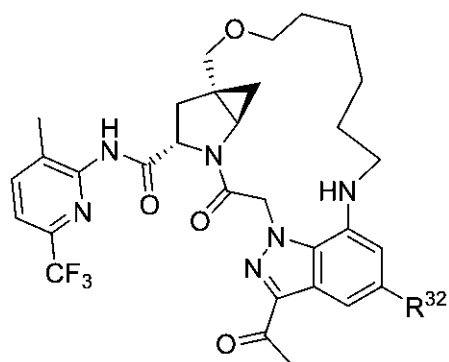
10

【化 2 7 7 1】



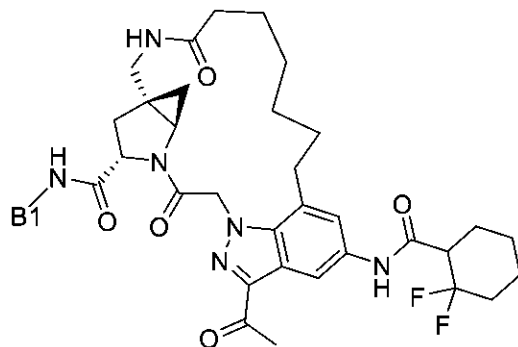
20

【化 2 7 7 2】



30

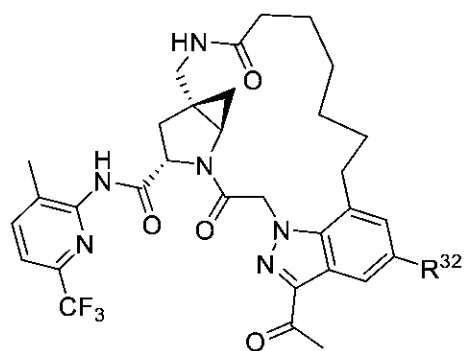
【化 2 7 7 3】



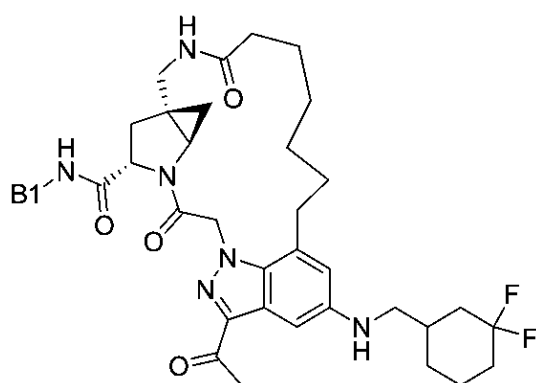
40

50

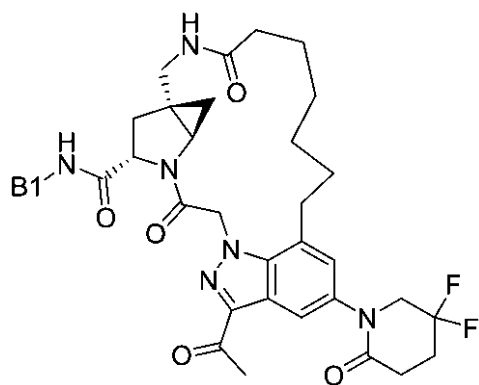
【化 2 7 7 4】



10

、
【化 2 7 7 5】

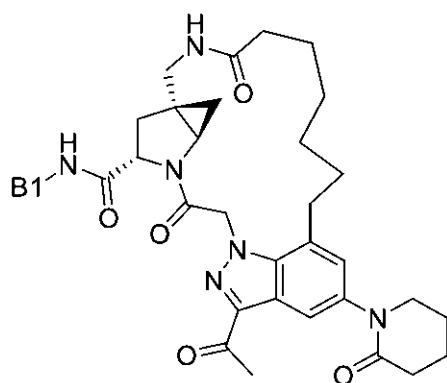
20

、
【化 2 7 7 6】

30

、及び

【化 2 7 7 7】



40

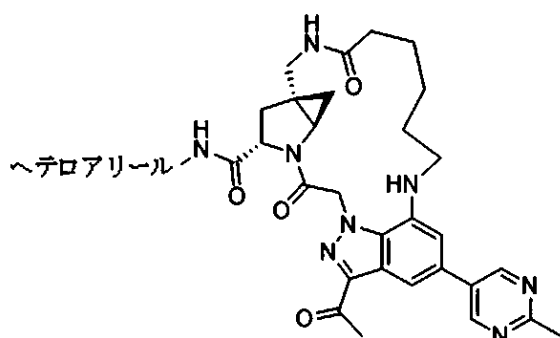
50

○

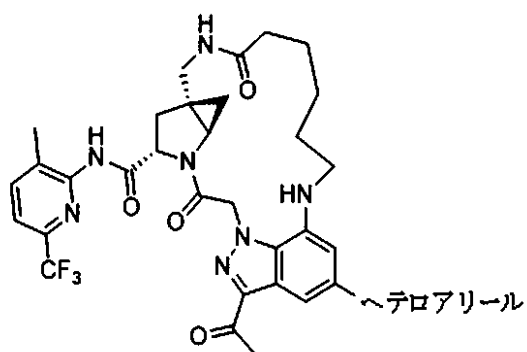
【 0 4 7 3 】

一実施形態では、式ⅠⅠの化合物は、以下から選択される：

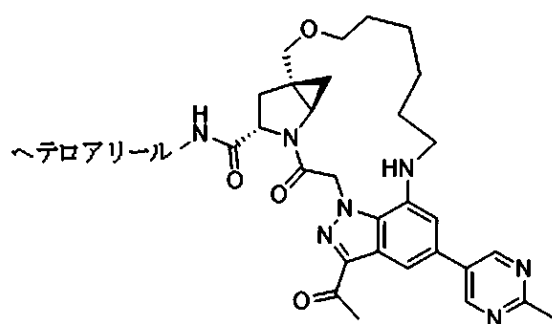
【化 2 7 7 8】



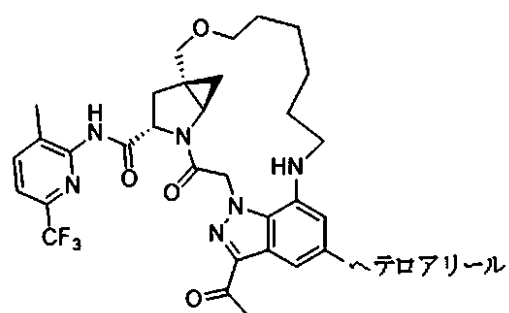
【化 2 7 7 9】

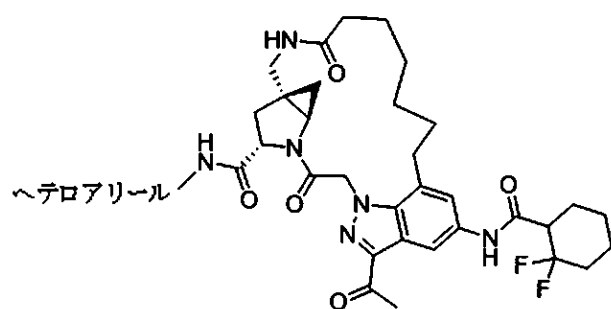


【化 2 7 8 0】

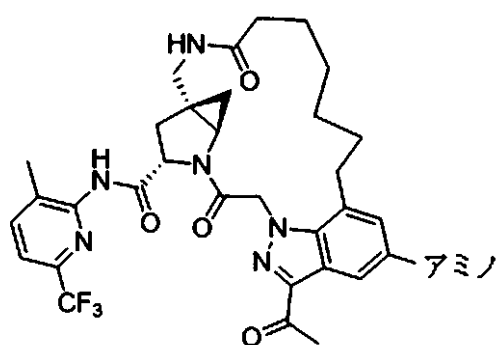


【化 2 7 8 1】

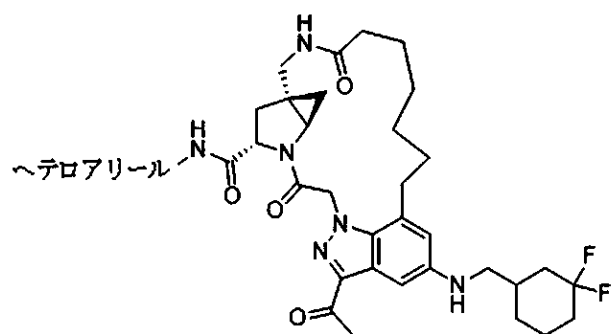


、
【化 2 7 8 2】

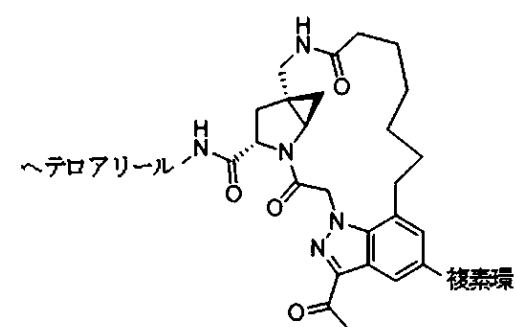
10

、
【化 2 7 8 3】

20

、
【化 2 7 8 4】

30

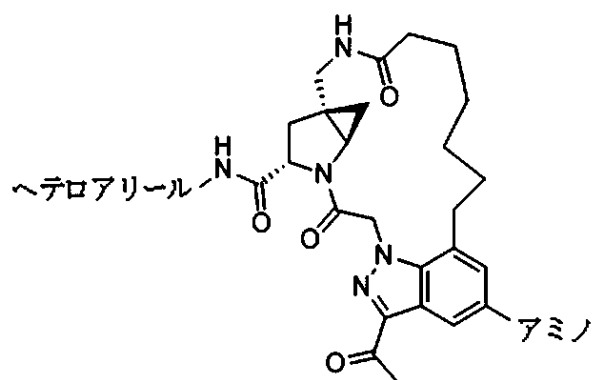
、
【化 2 7 8 5】

40

、
及び

50

【化 2 7 8 6】

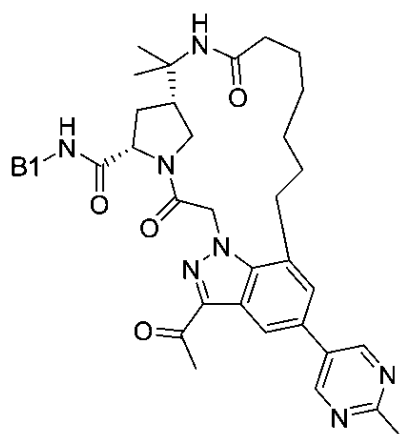


10

【 0 4 7 4】

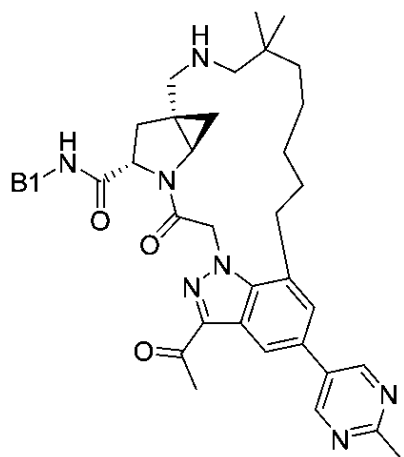
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 7 8 7】



20

【化 2 7 8 8】

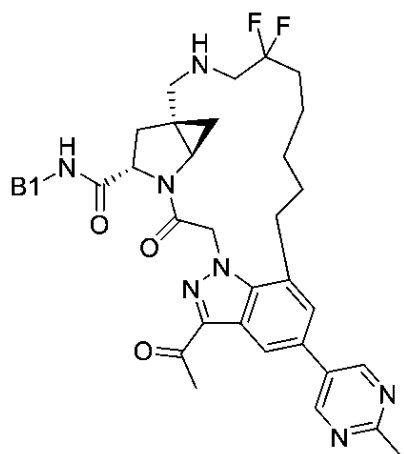


30

40

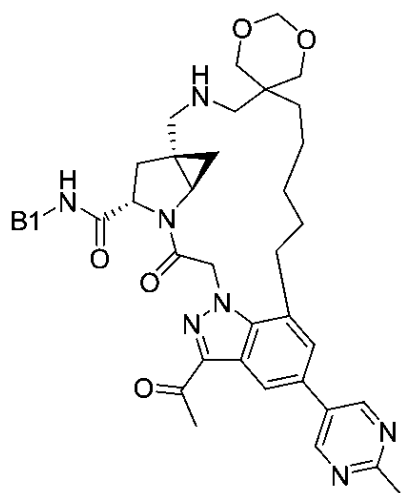
50

【化 2 7 8 9】



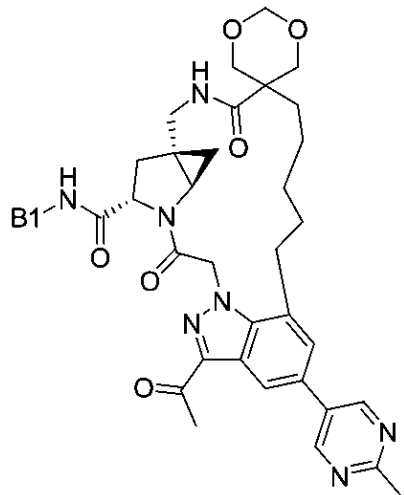
10

【化 2 7 9 0】



20

【化 2 7 9 1】

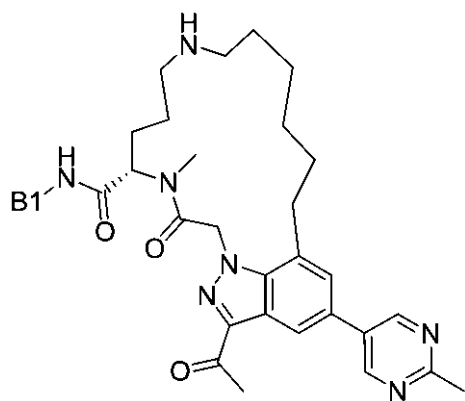


30

40

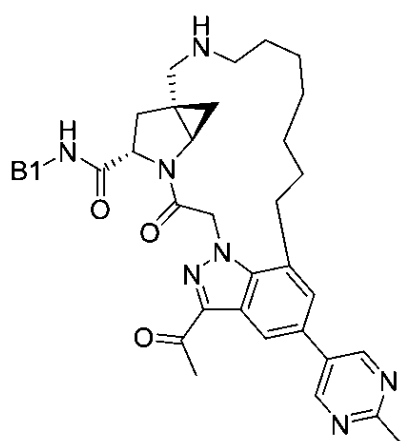
50

【化 2 7 9 2】



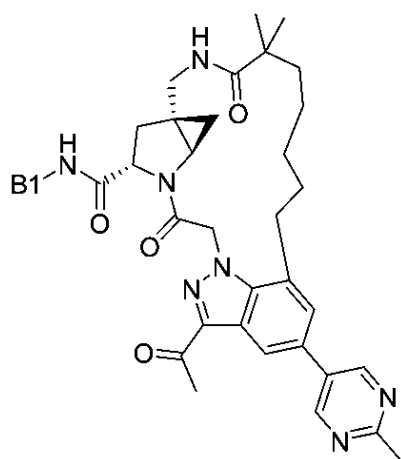
10

【化 2 7 9 3】



20

【化 2 7 9 4】

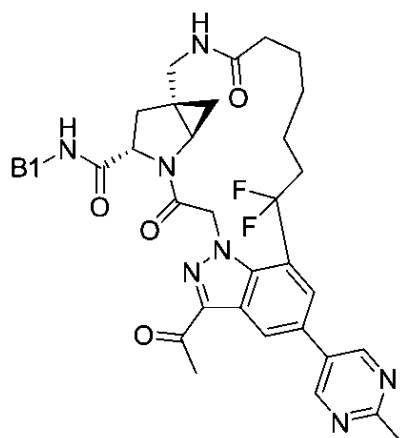


30

40

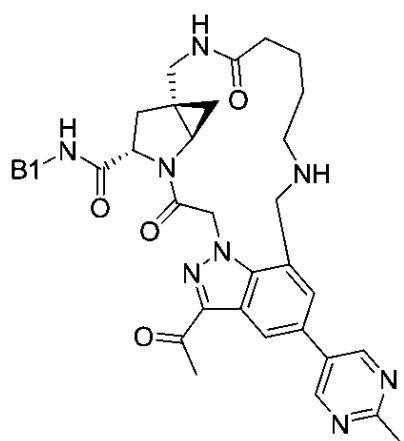
50

【化 2 7 9 5】



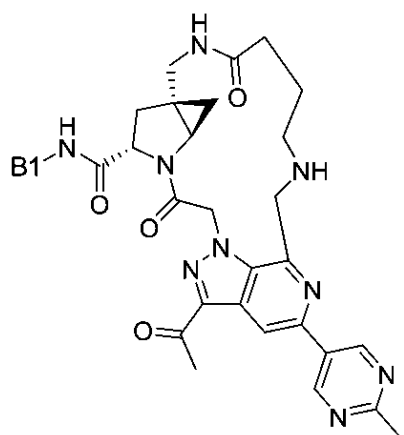
10

【化 2 7 9 6】



20

【化 2 7 9 7】



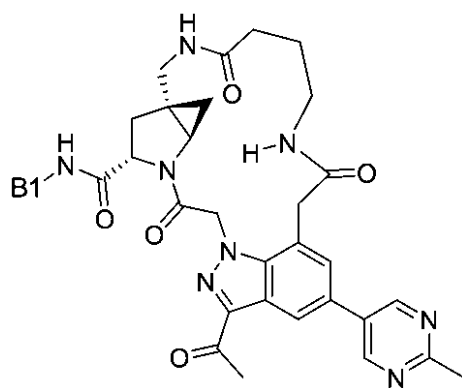
30

40

、及び

50

【化 2 7 9 8】

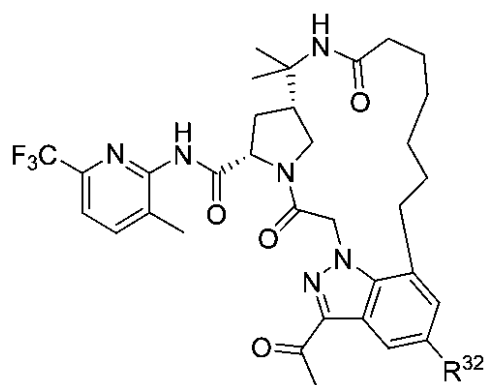


10

【 0 4 7 5】

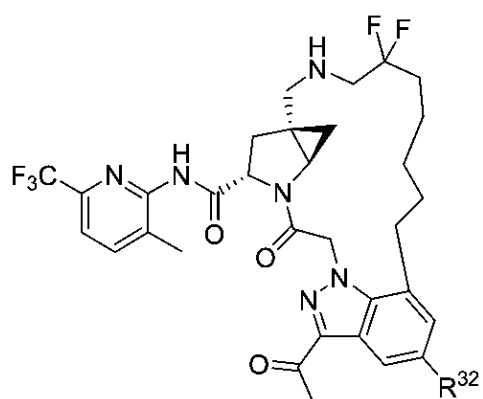
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 7 9 9】



20

【化 2 8 0 0】

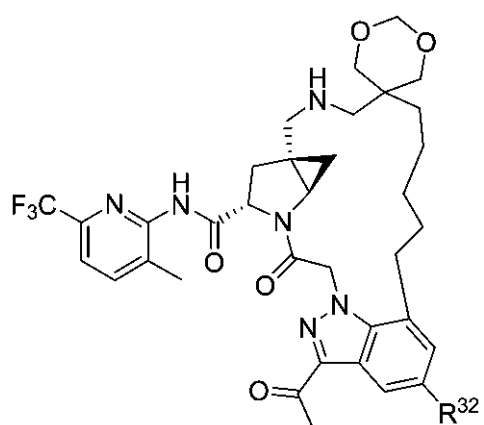


30

40

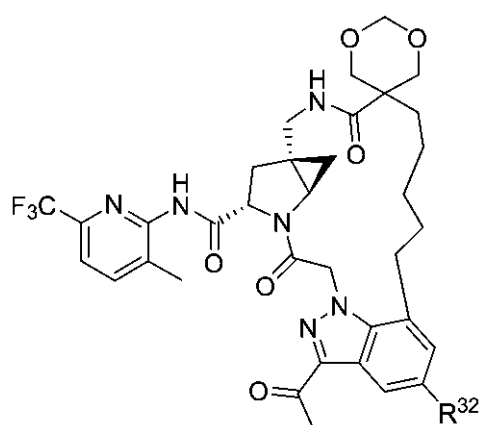
50

【化 2 8 0 1】



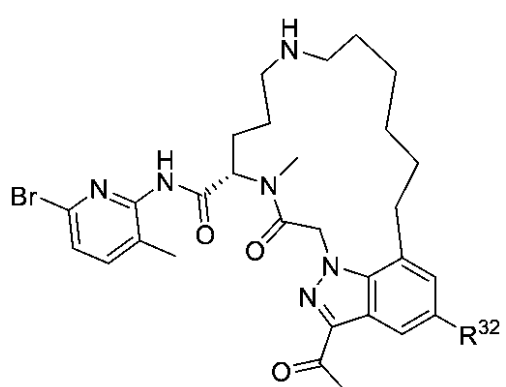
10

【化 2 8 0 2】



20

【化 2 8 0 3】

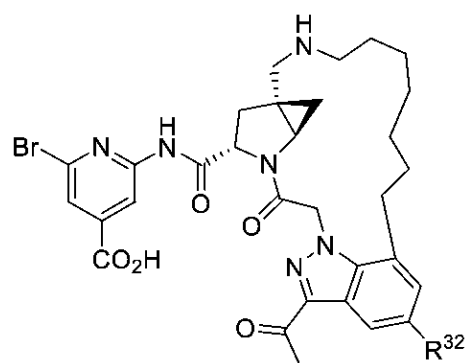


30

40

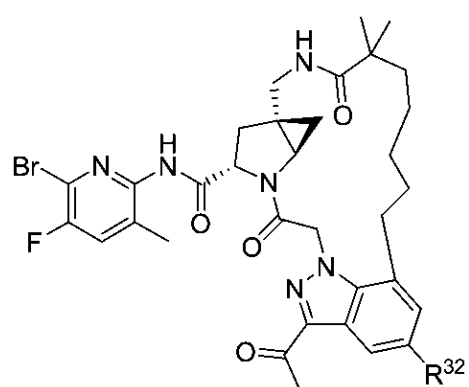
50

【化 2 8 0 4】



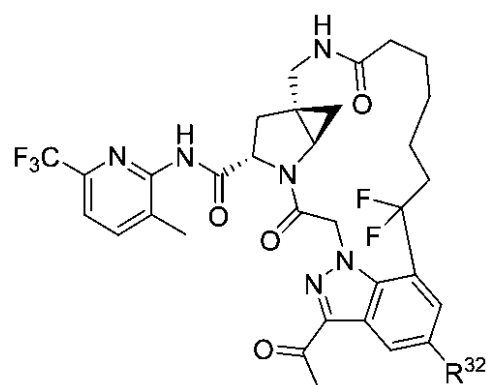
10

【化 2 8 0 5】



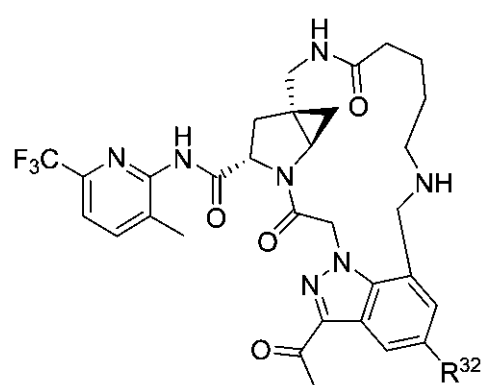
20

【化 2 8 0 6】



30

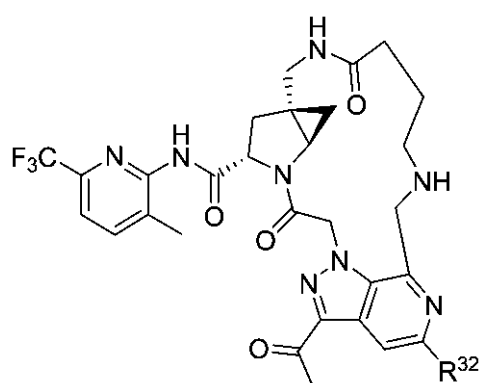
【化 2 8 0 7】



40

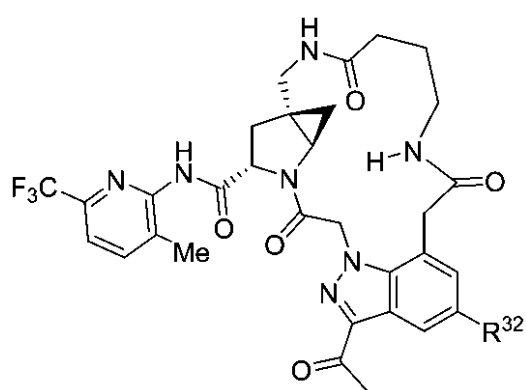
50

、
【化 2 8 0 8】



10

、及び
【化 2 8 0 9】

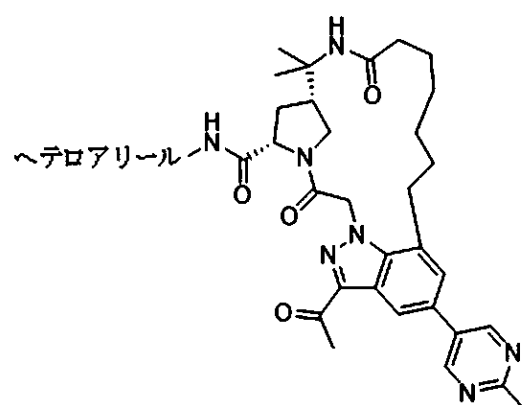


20

。
【 0 4 7 6】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 8 1 0】



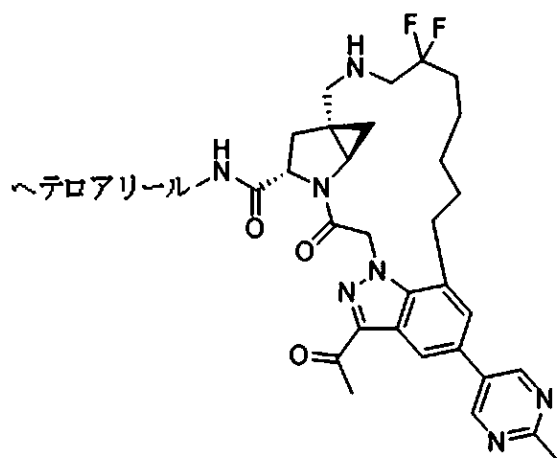
30

40

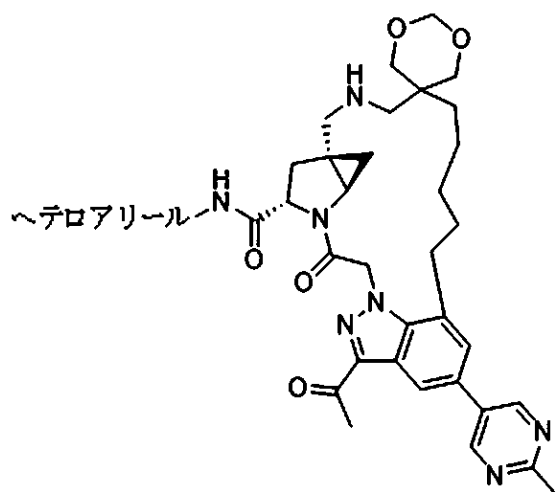
50

ヘテロアリール

【化 2 8 1 2】

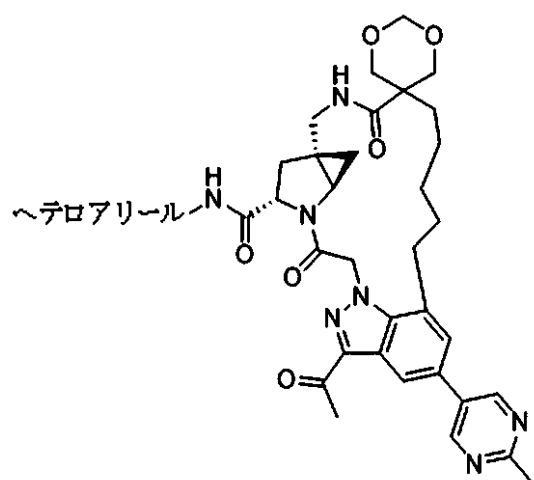


【化 2 8 1 3】

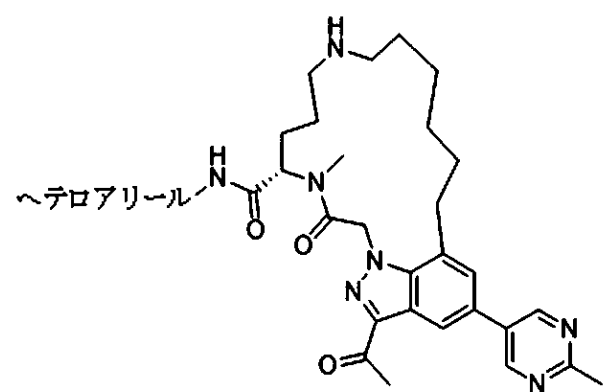


50

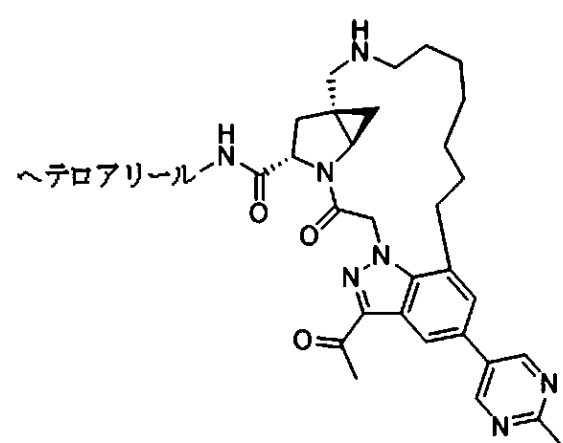
【化 2 8 1 4】



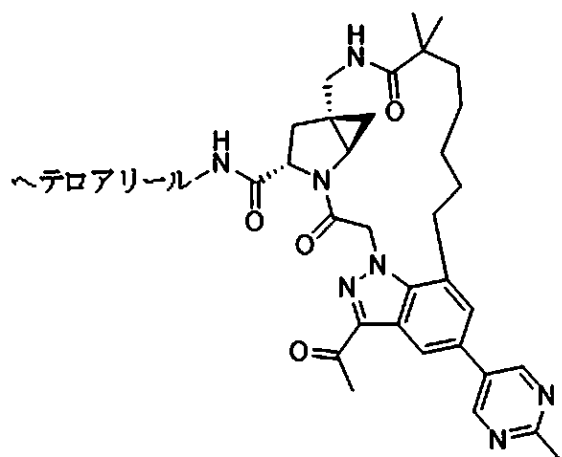
【化 2 8 1 5】



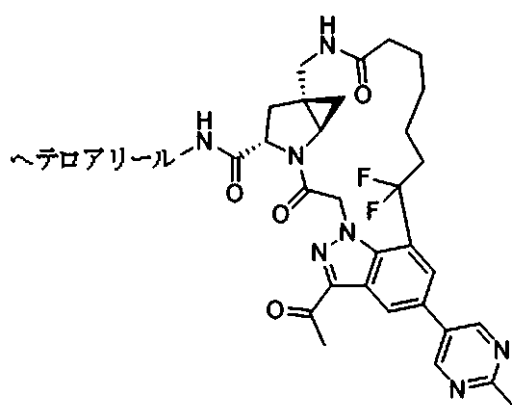
【化 2 8 1 6】



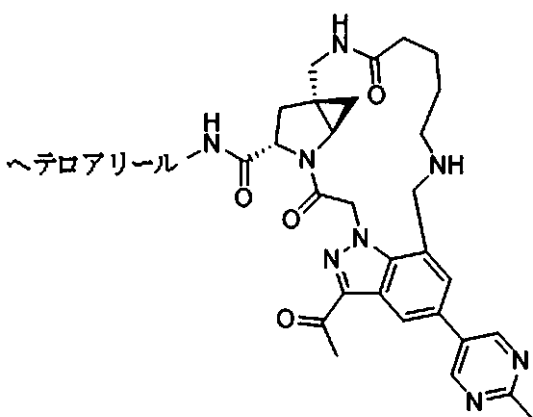
【化 2 8 1 7】



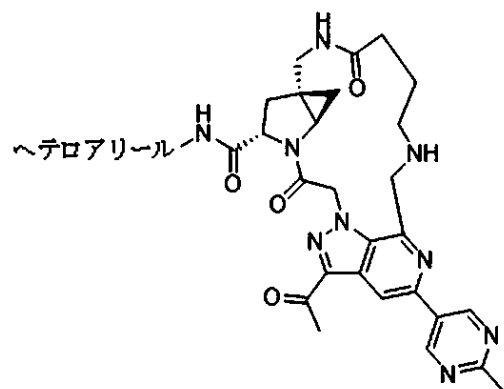
【化 2 8 1 8】



【化 2 8 1 9】



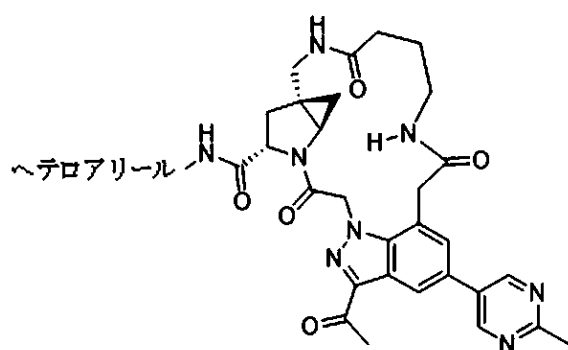
【化 2 8 2 0】



10

、及び

【化 2 8 2 1】



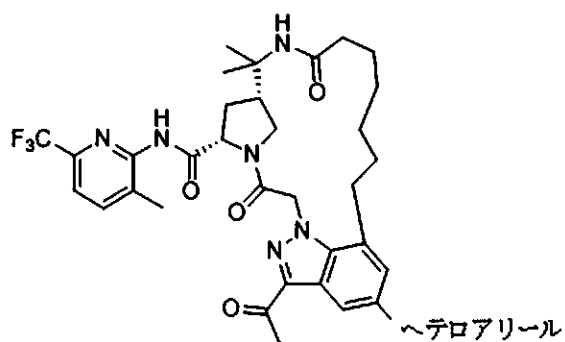
20

。

【 0 4 7 7】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 8 2 2】



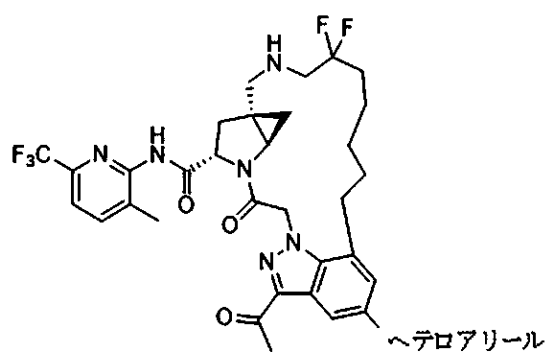
30

、

40

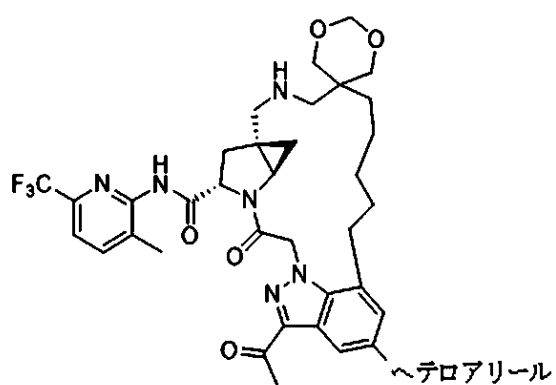
50

【化 2 8 2 3】



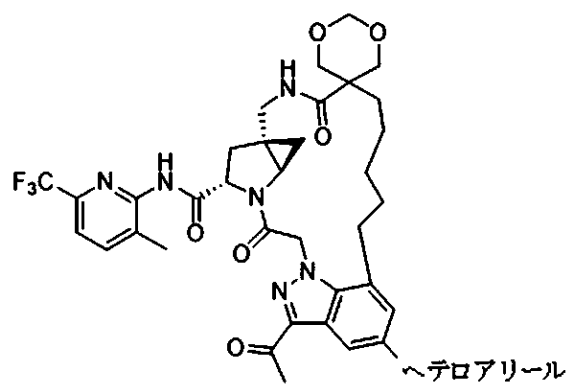
10

【化 2 8 2 4】



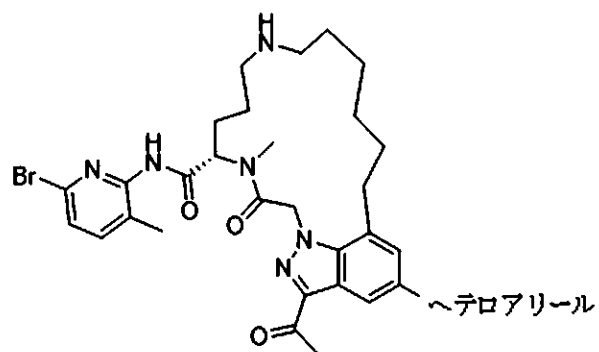
20

【化 2 8 2 5】



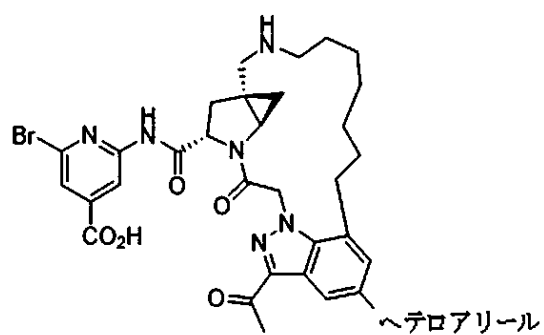
30

【化 2 8 2 6】

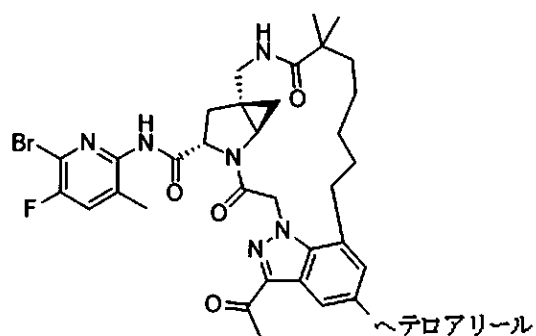


40

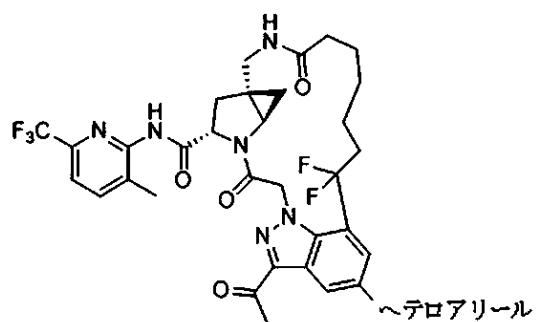
50

、
【化 2 8 2 7】

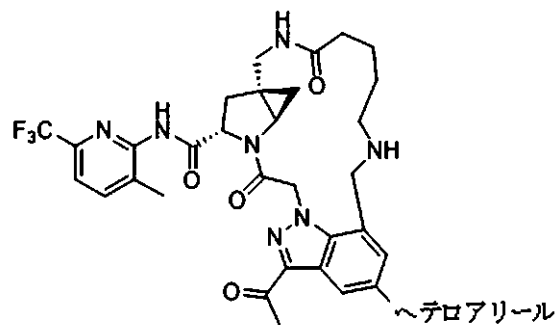
10

、
【化 2 8 2 8】

20

、
【化 2 8 2 9】

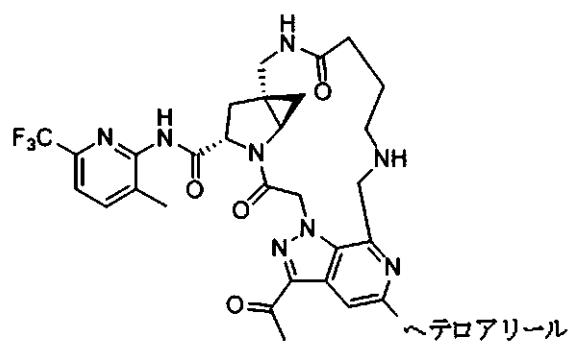
30

、
【化 2 8 3 0】

40

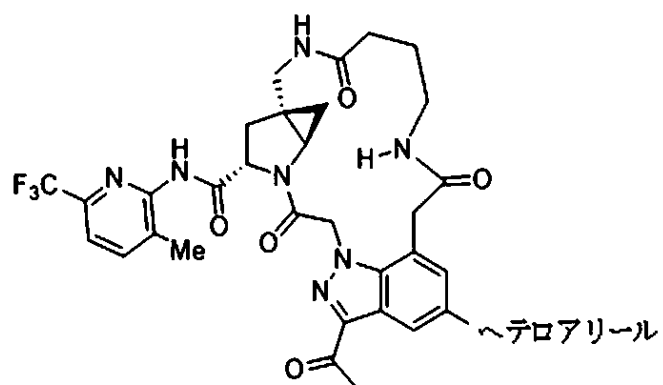
50

【化 2 8 3 1】



及び

【化 2 8 3 2】

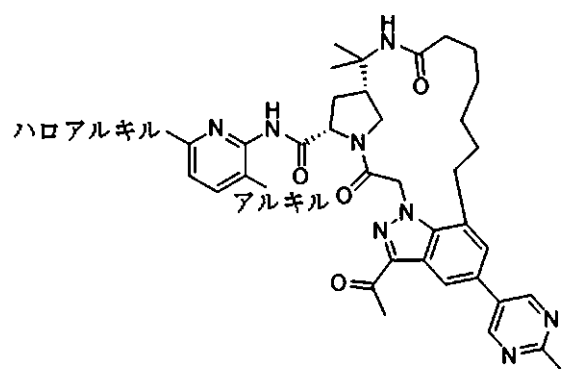


○

【 0 4 7 8 】

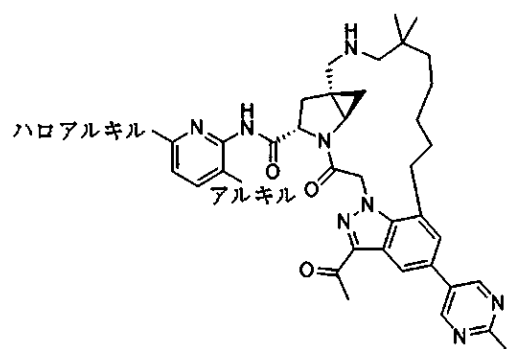
一実施形態では、式ⅠⅠの化合物は、以下から選択される：

【化 2 8 3 3】



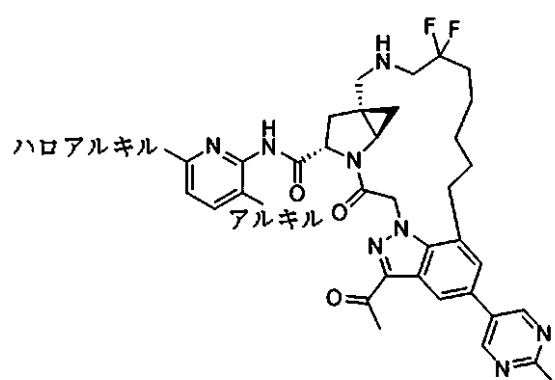
—

【化 2 8 3 4】



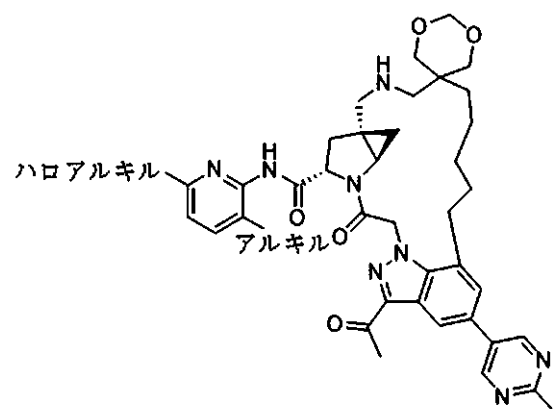
10

【化 2 8 3 5】



20

【化 2 8 3 6】

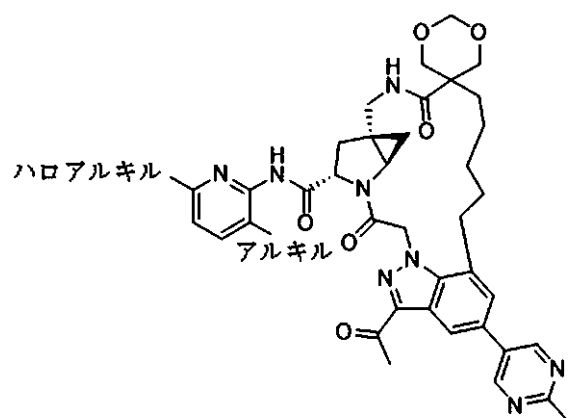


30

40

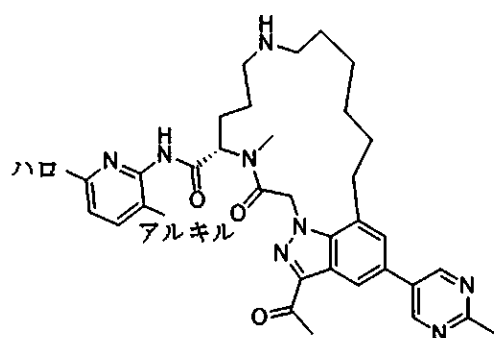
50

【化 2 8 3 7】



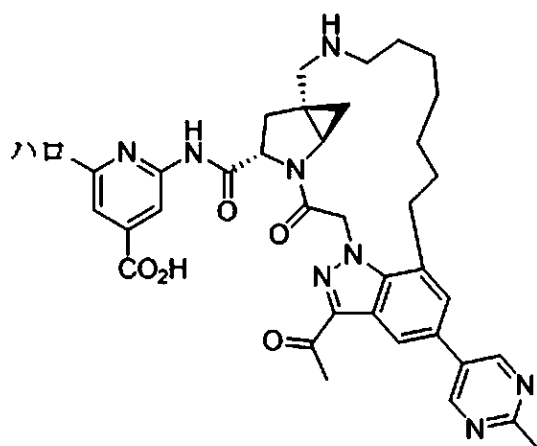
10

【化 2 8 3 8】



20

【化 2 8 3 9】

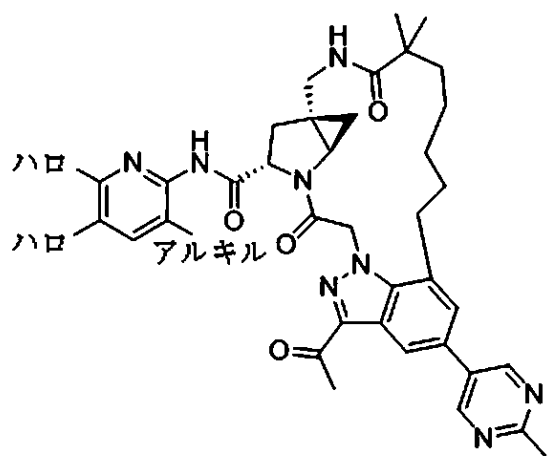


30

40

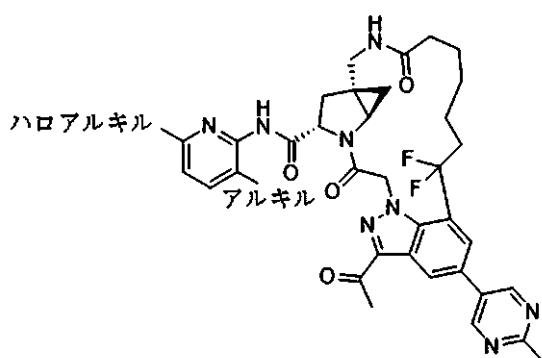
50

【化 2 8 4 0】



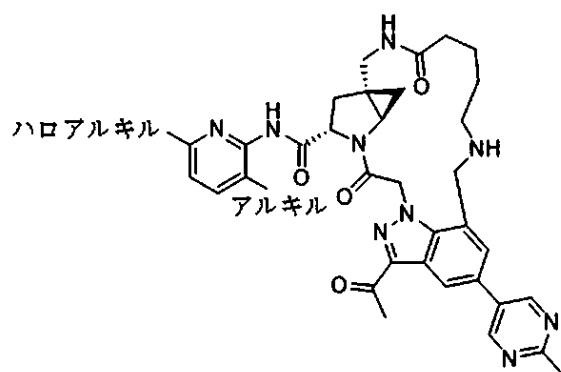
10

【化 2 8 4 1】



20

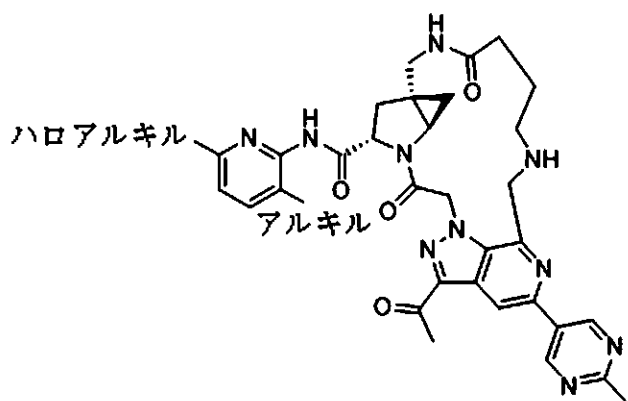
【化 2 8 4 2】



40

50

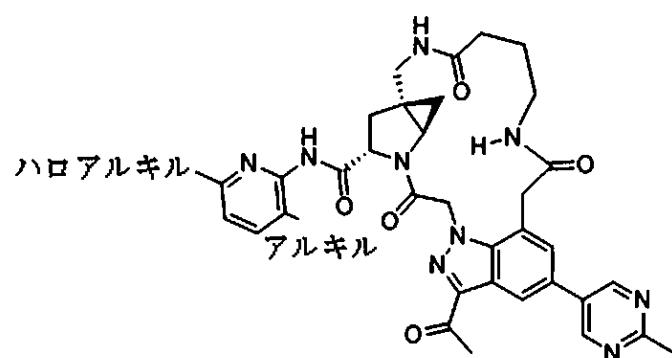
【化 2 8 4 3】



10

、及び

【化 2 8 4 4】



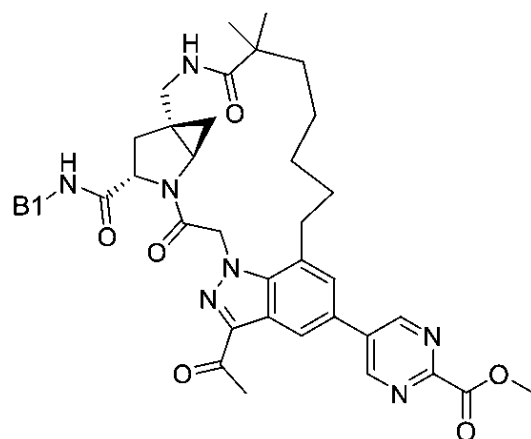
20

。

【 0 4 7 9】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 8 4 5】

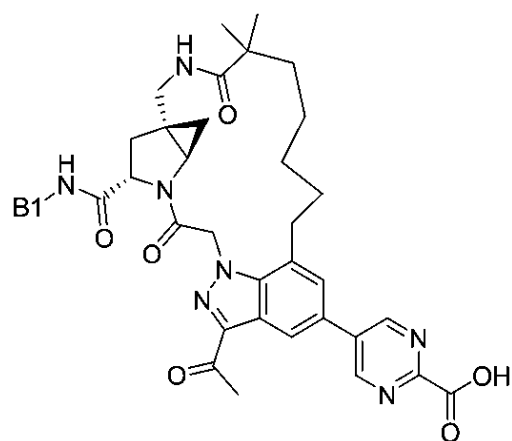


40

、

50

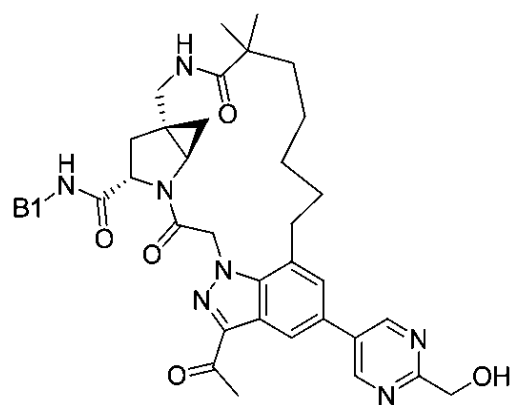
【化 2 8 4 6】



10

及び

【化 2 8 4 7】



20

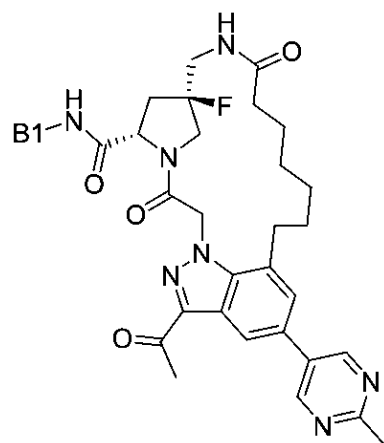
。

【 0 4 8 0】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 8 4 8】

30

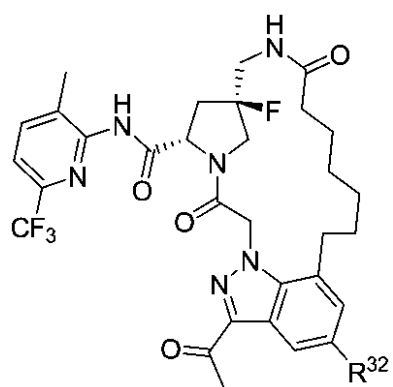


40

、

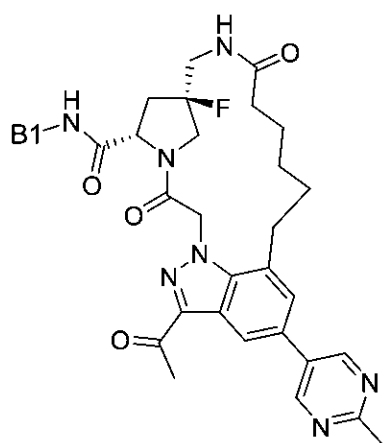
50

【化 2 8 4 9】



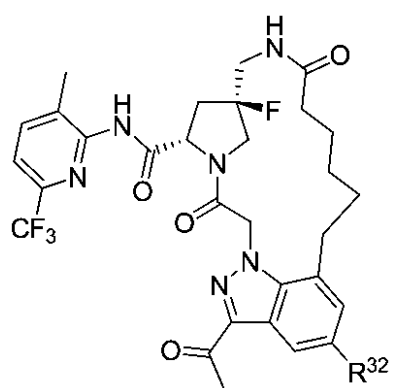
10

【化 2 8 5 0】



20

【化 2 8 5 1】

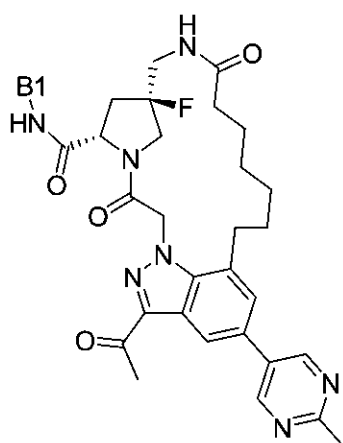


30

40

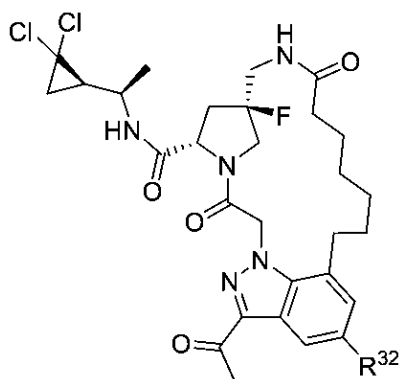
50

【化 2 8 5 2】



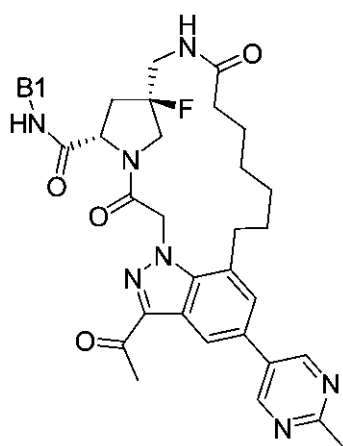
10

【化 2 8 5 3】



20

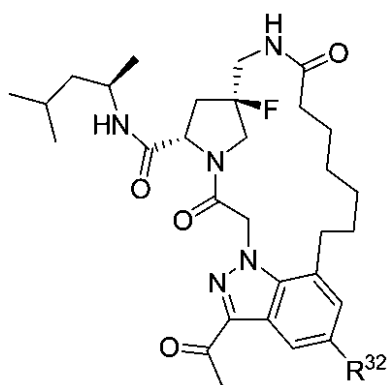
【化 2 8 5 4】



30

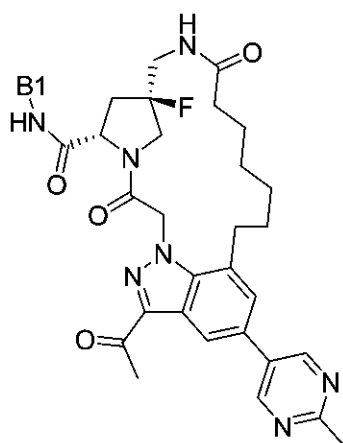
40

【化 2 8 5 5】



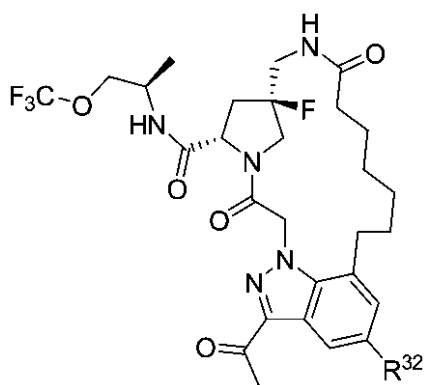
10

【化 2 8 5 6】



20

【化 2 8 5 7】

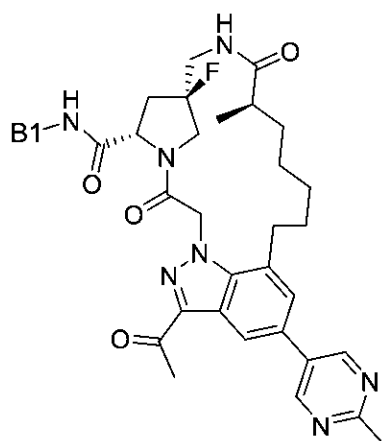


30

40

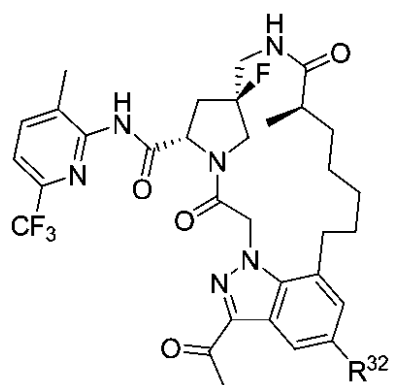
50

【化 2 8 5 8】



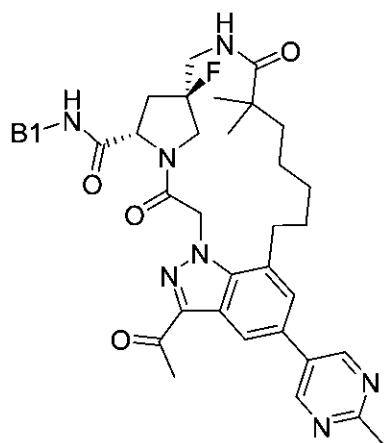
10

【化 2 8 5 9】



20

【化 2 8 6 0】

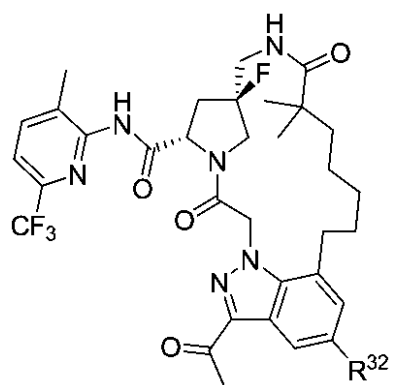


30

40

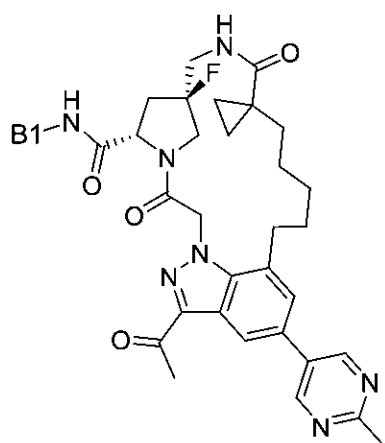
50

【化 2 8 6 1】



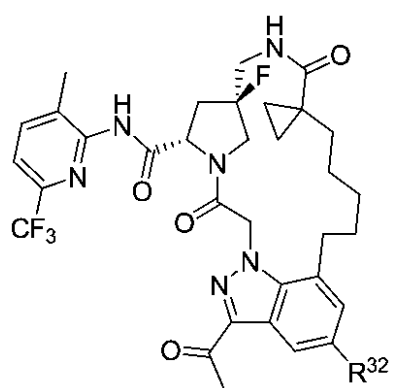
10

【化 2 8 6 2】



20

【化 2 8 6 3】

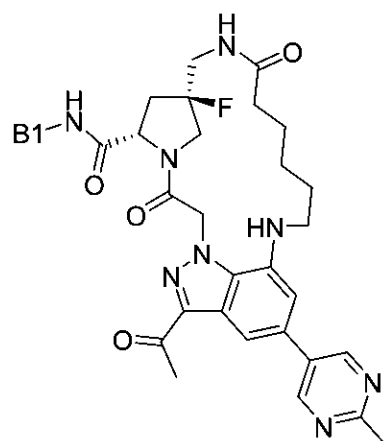


30

40

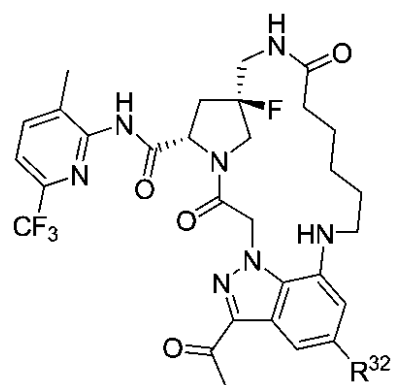
50

【化 2 8 6 4】



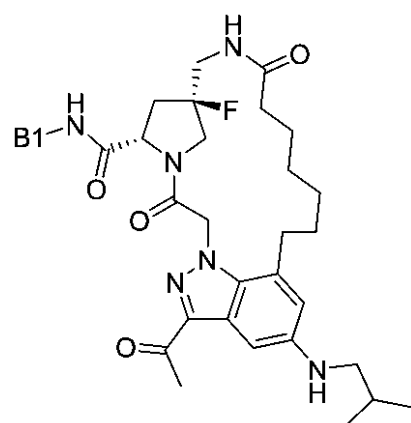
10

【化 2 8 6 5】



20

【化 2 8 6 6】



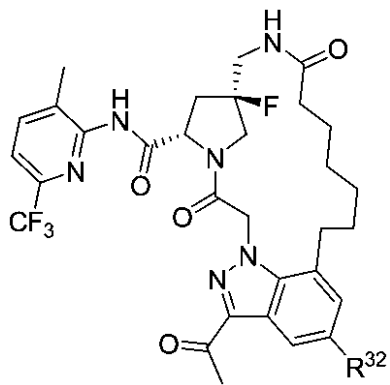
30

40

、及び

50

【化 2 8 6 7】

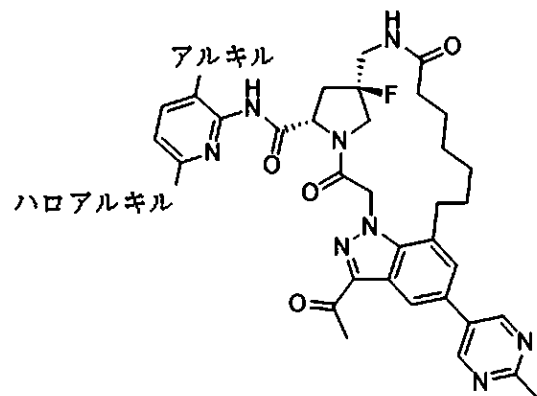


10

【 0 4 8 1】

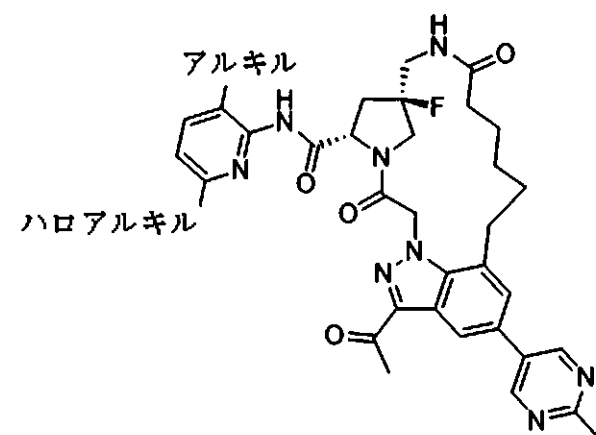
一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 8 6 8】



20

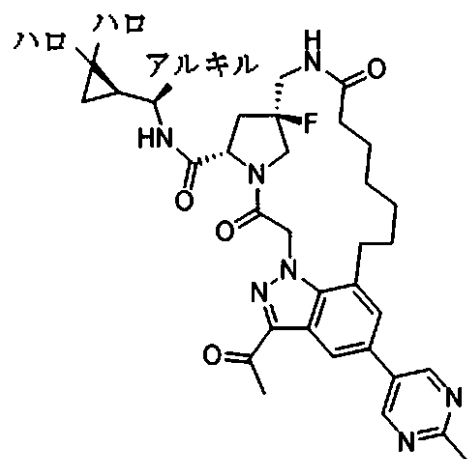
【化 2 8 6 9】



40

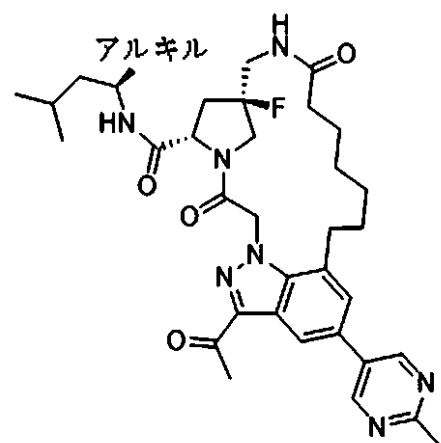
50

【化 2 8 7 0】



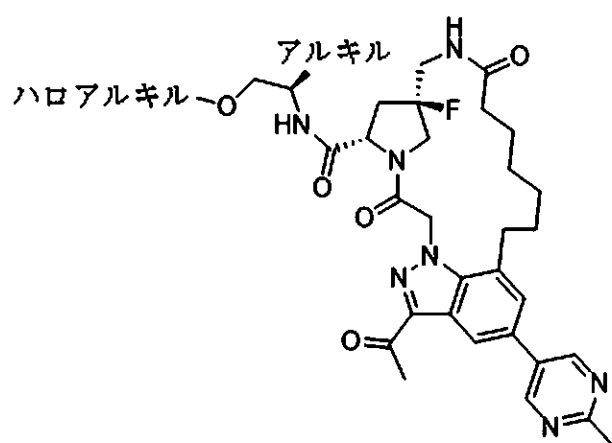
10

【化 2 8 7 1】



20

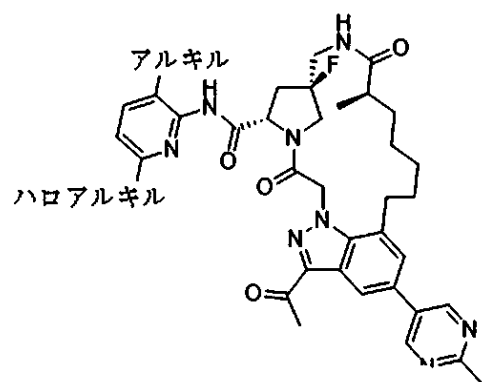
【化 2 8 7 2】



40

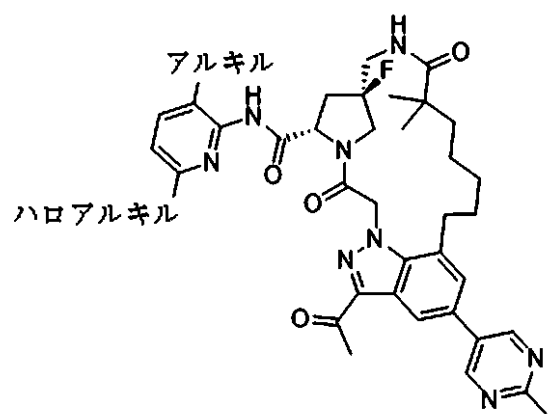
50

【化 2 8 7 3】



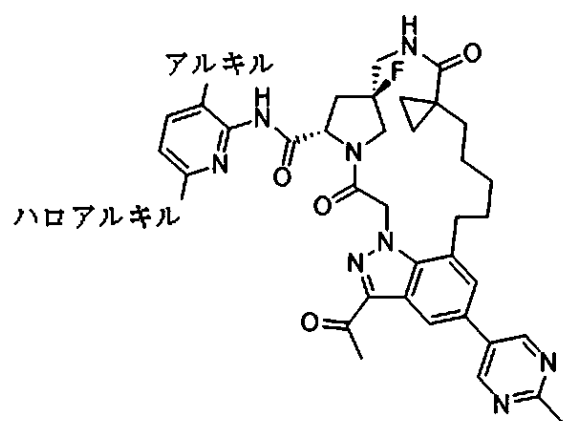
10

【化 2 8 7 4】



20

【化 2 8 7 5】

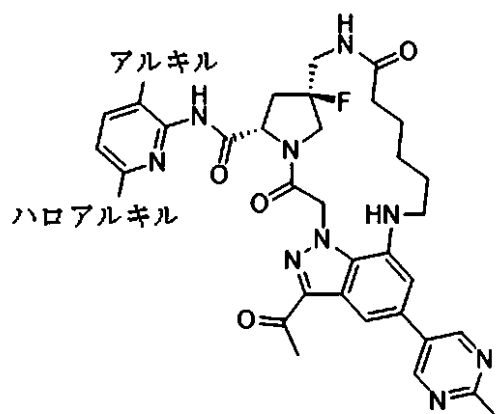


30

40

50

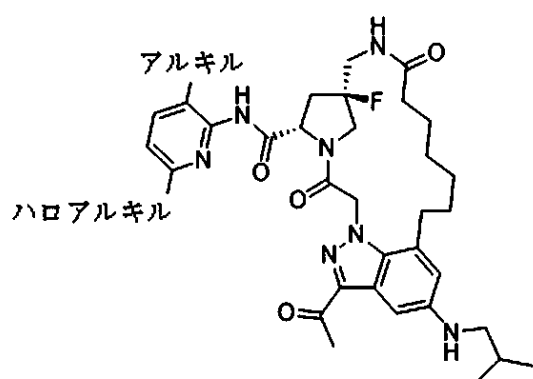
【化 2 8 7 6】



10

、及び

【化 2 8 7 7】



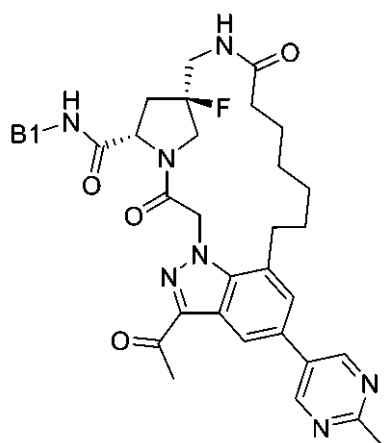
20

。

【 0 4 8 2】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下から選択される：

【化 2 8 7 8】



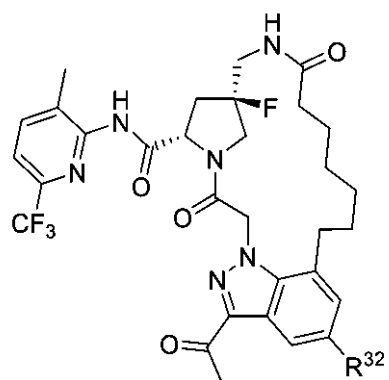
30

40

、

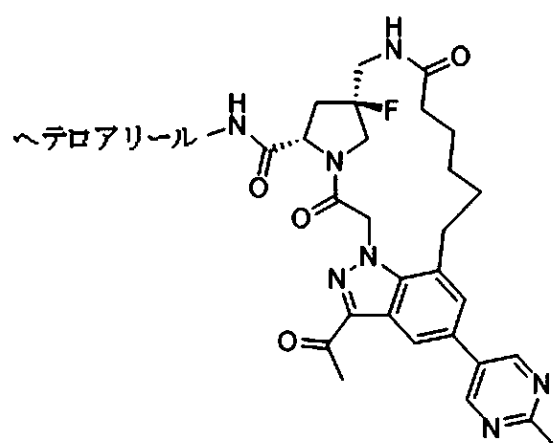
50

【化 2 8 7 9】



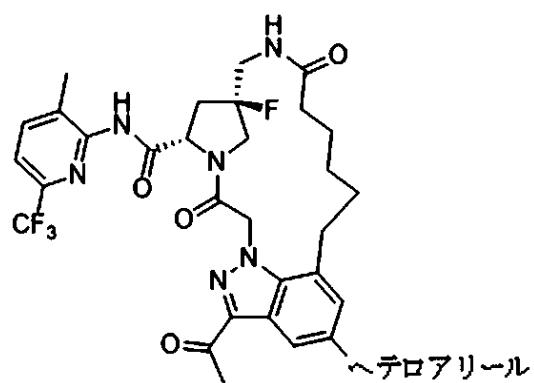
10

【化 2 8 8 0】



20

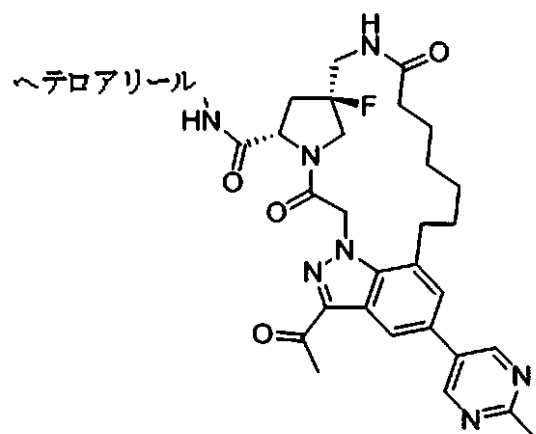
【化 2 8 8 1】



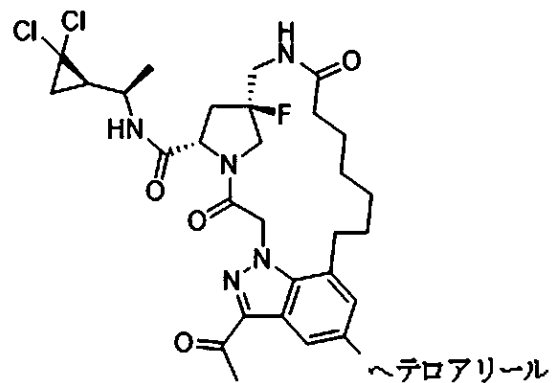
40

50

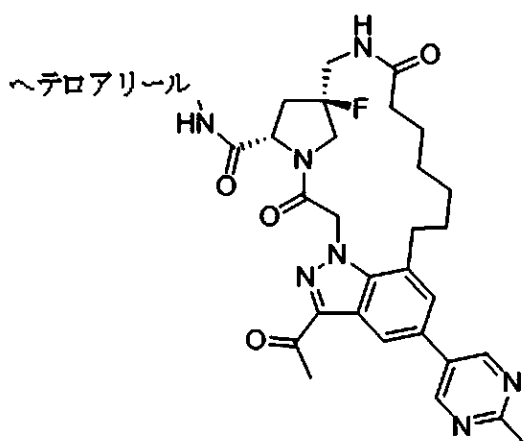
【化 2 8 8 2】



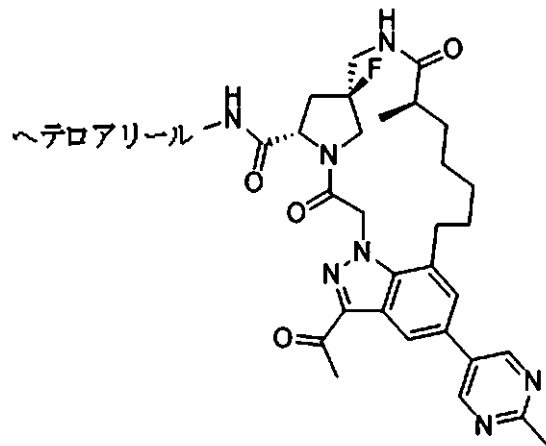
【化 2 8 8 3】



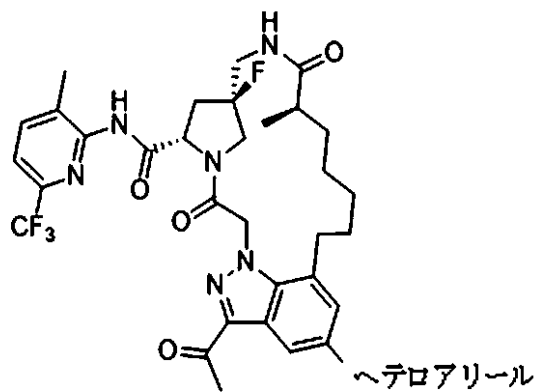
【化 2 8 8 4】



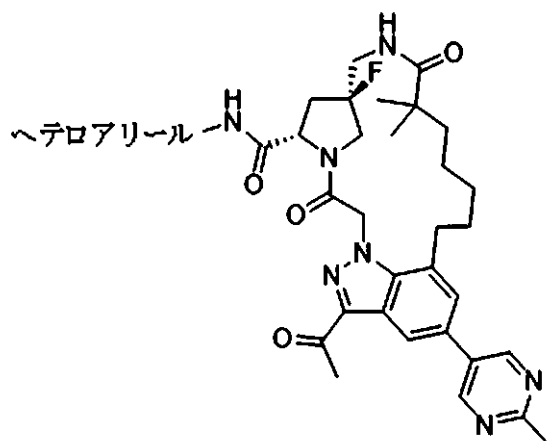
【化 2 8 8 8】



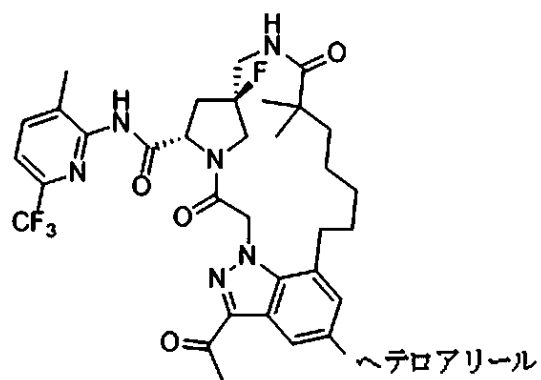
【化 2 8 8 9】



【化 2 8 9 0】

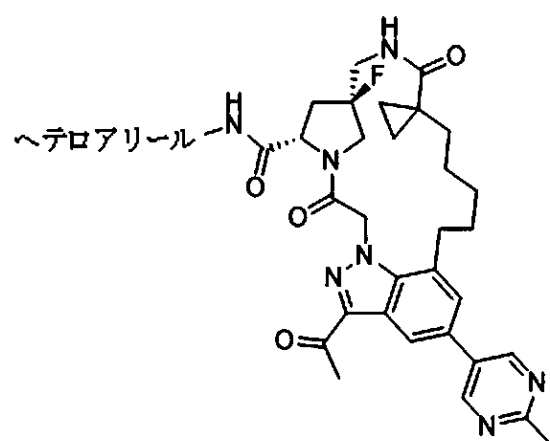


【化 2 8 9 1】



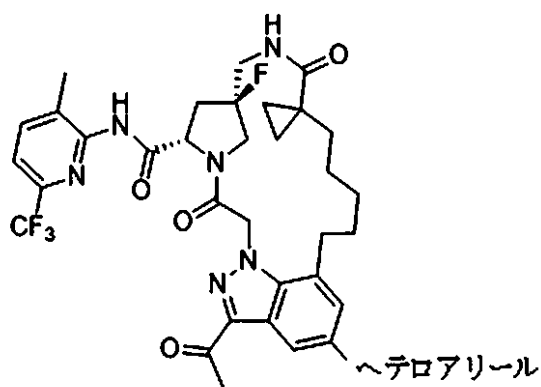
10

【化 2 8 9 2】



20

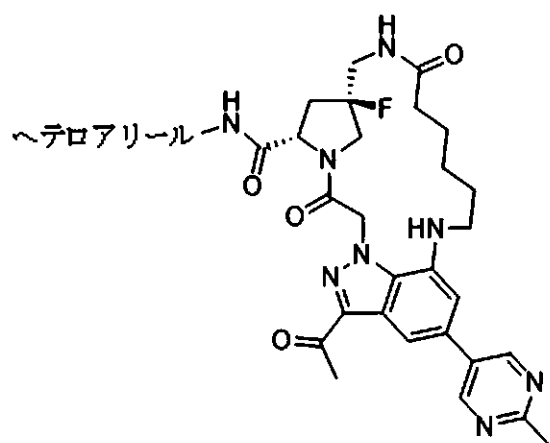
【化 2 8 9 3】



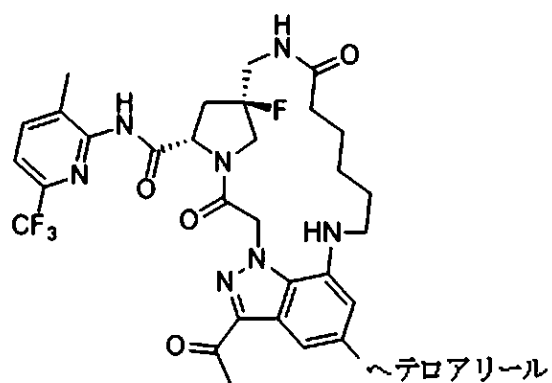
40

50

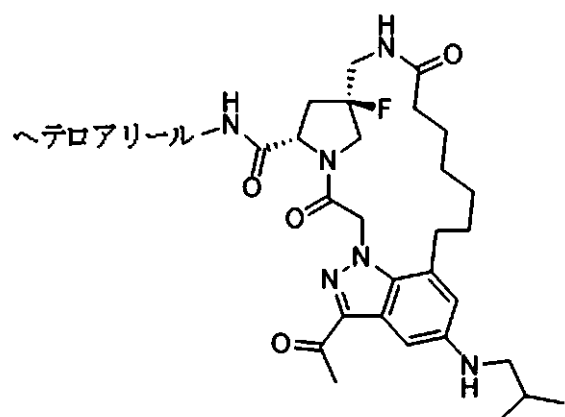
【化 2 8 9 4】



【化 2 8 9 5】



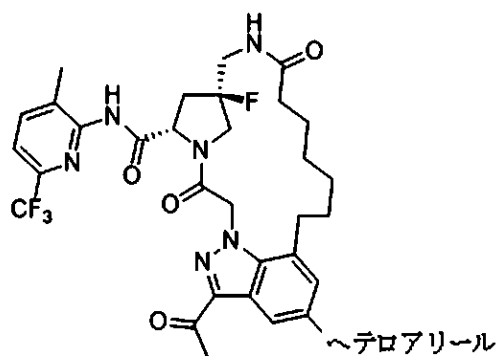
【化 2 8 9 6】



、及び

50

【化 2 8 9 7】

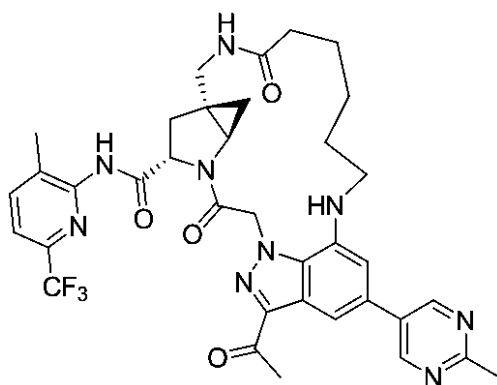


10

【 0 4 8 3】

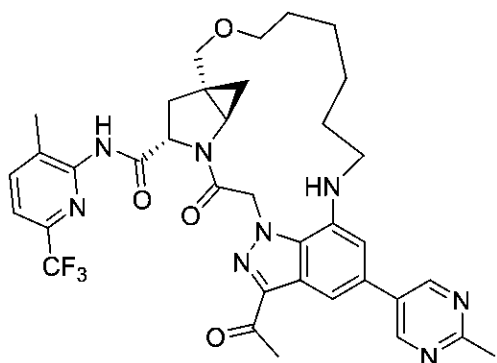
本発明の化合物の代表的な例としては以下が挙げられる：

【化 2 8 9 8】



20

【化 2 8 9 9】

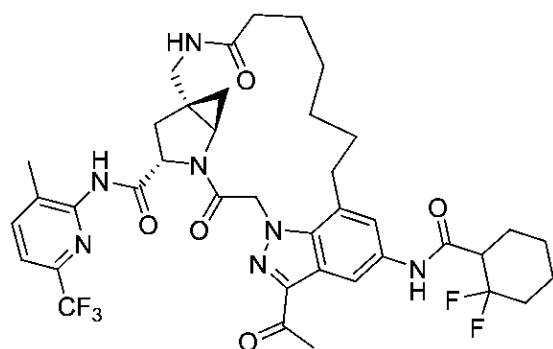


30

40

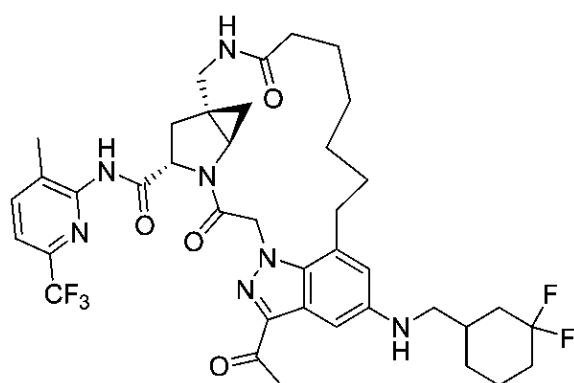
50

【化 2 9 0 0】



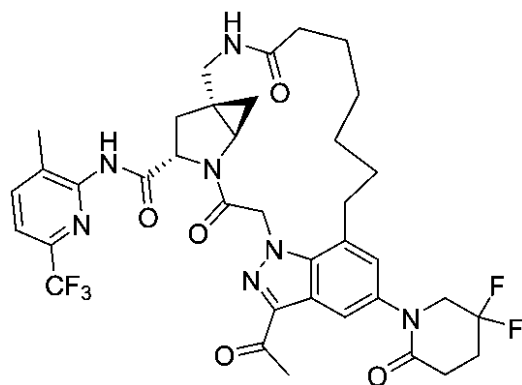
10

【化 2 9 0 1】



20

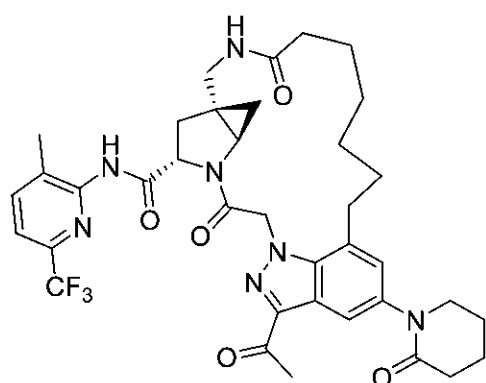
【化 2 9 0 2】



30

、及び

【化 2 9 0 3】



40

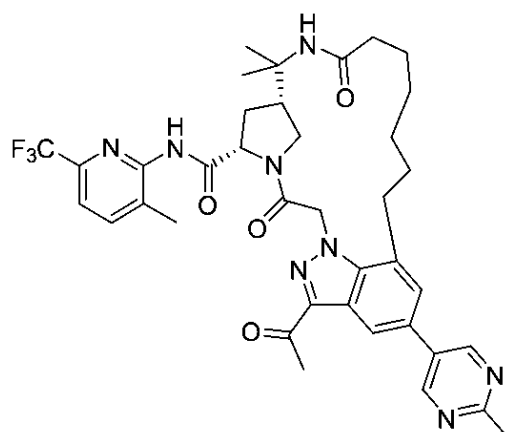
50

、

【0484】

本発明の化合物の追加の代表的な例としては以下が挙げられる：

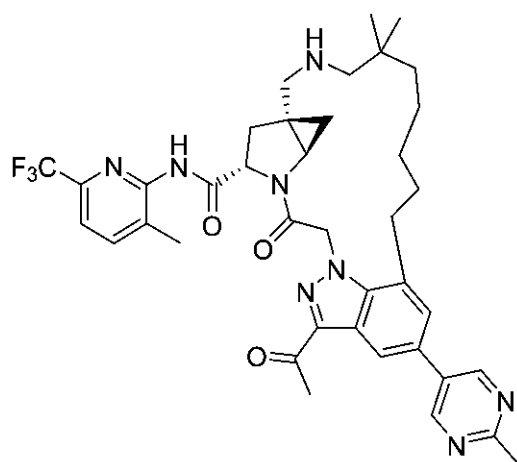
【化2904】



10

、

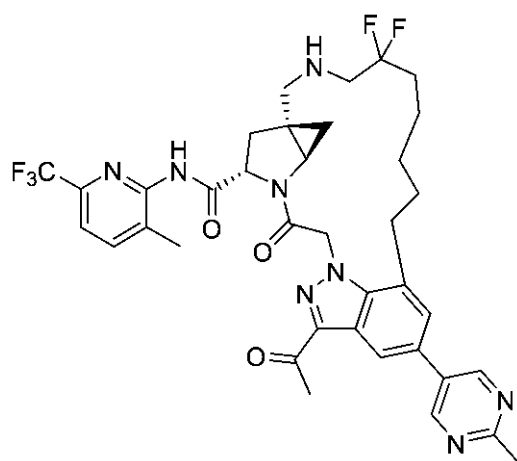
【化2905】



20

、

【化2906】

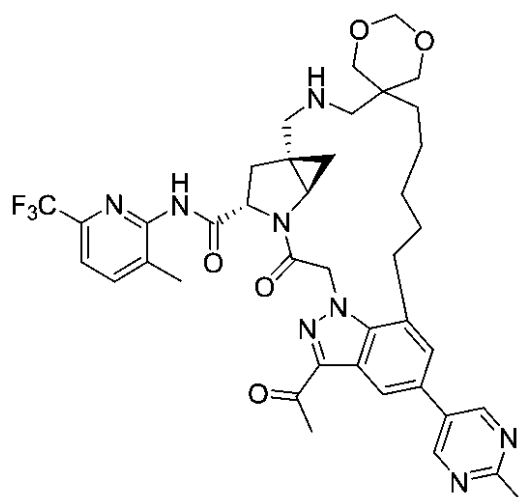


40

、

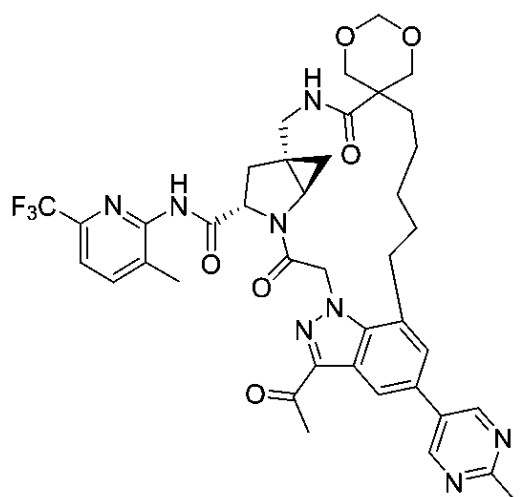
50

【化 2 9 0 7】



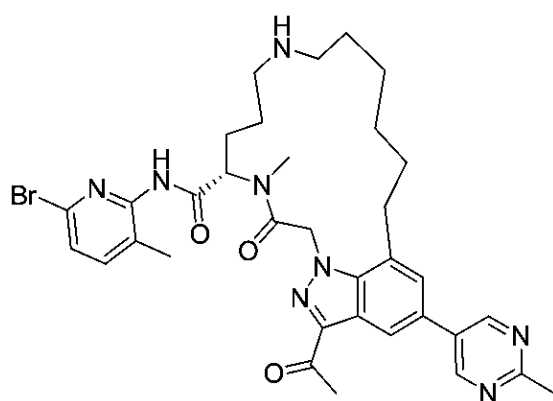
10

【化 2 9 0 8】



20

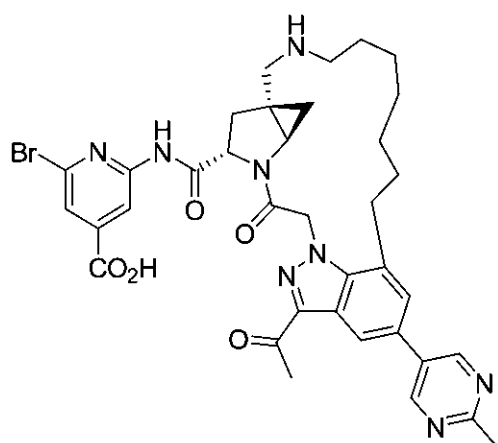
【化 2 9 0 9】



40

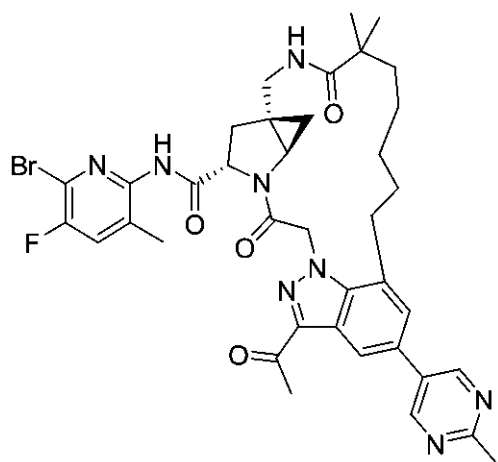
50

【化 2 9 1 0】



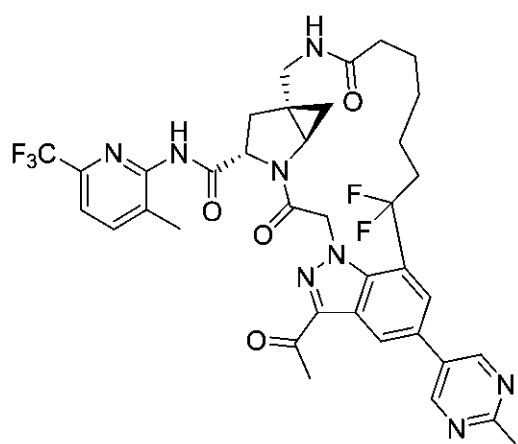
10

【化 2 9 1 1】



20

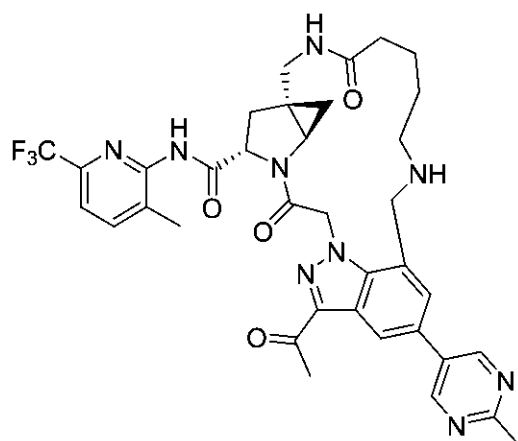
【化 2 9 1 2】



40

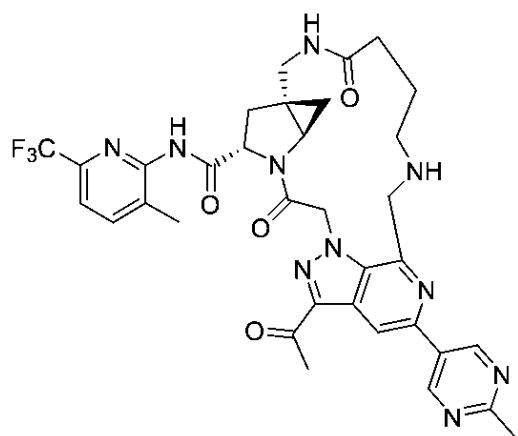
50

【化 2 9 1 3】



10

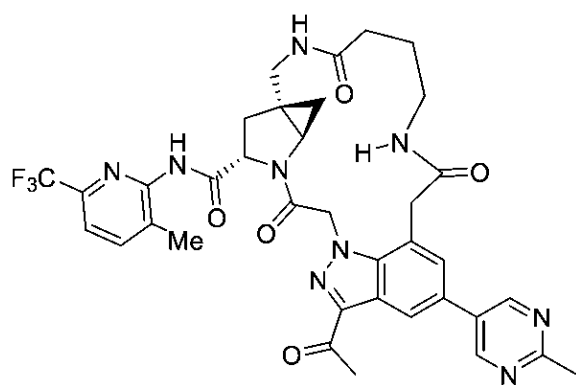
【化 2 9 1 4】



20

、及び

【化 2 9 1 5】



30

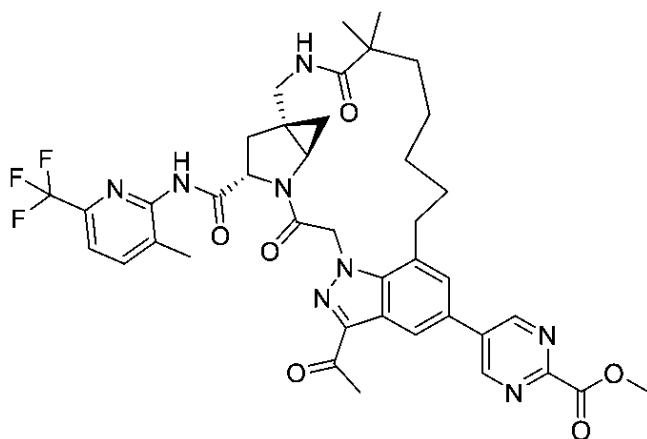
40

【 0 4 8 5】

本発明の追加の代表的な化合物としては以下が挙げられる：

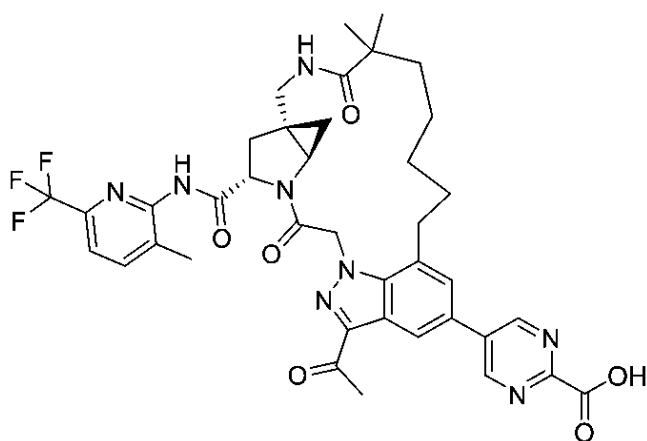
50

【化 2 9 1 6】



10

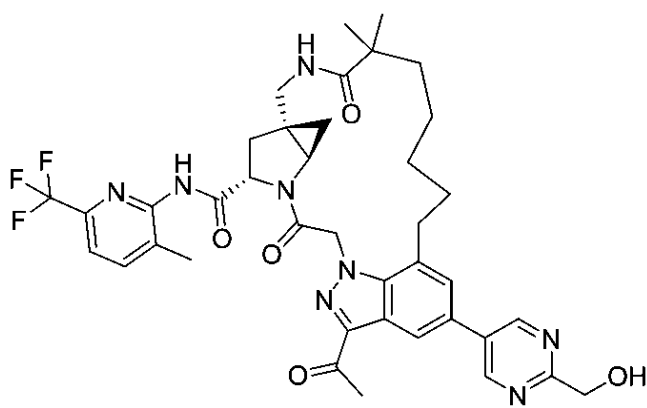
【化 2 9 1 7】



20

、及び

【化 2 9 1 8】



30

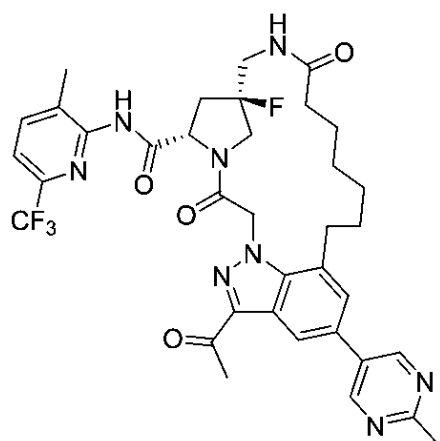
。

【 0 4 8 6】

本発明の追加の代表的な化合物としては以下が挙げられる：

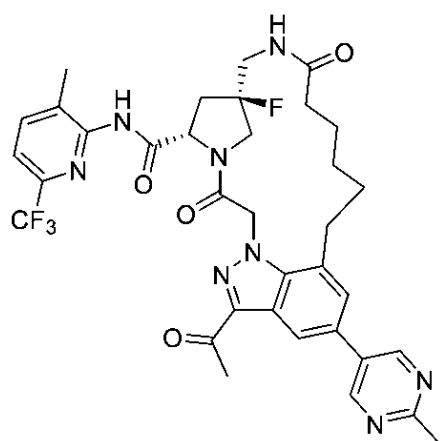
40

【化 2 9 1 9】



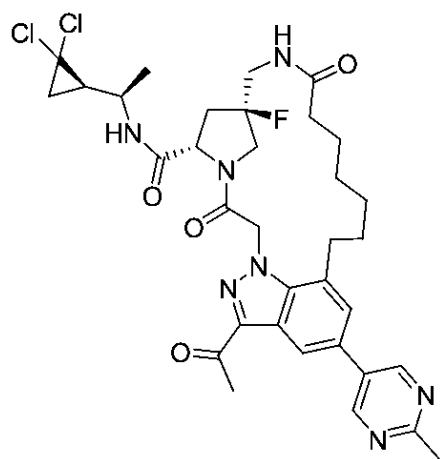
10

【化 2 9 2 0】



20

【化 2 9 2 1】

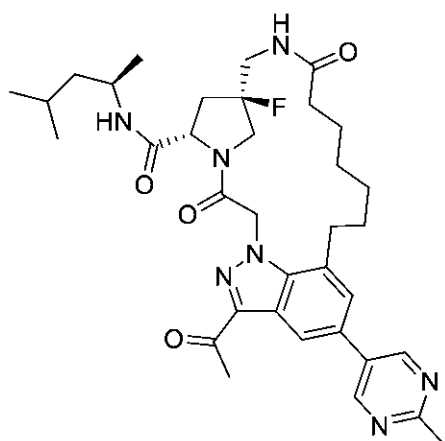


30

40

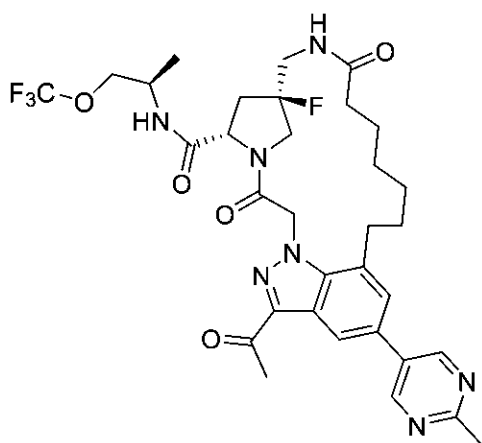
50

【化 2 9 2 2】



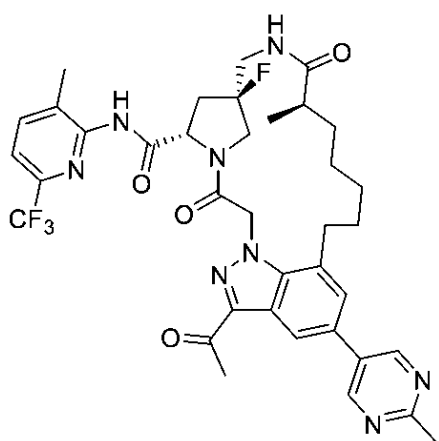
10

【化 2 9 2 3】



20

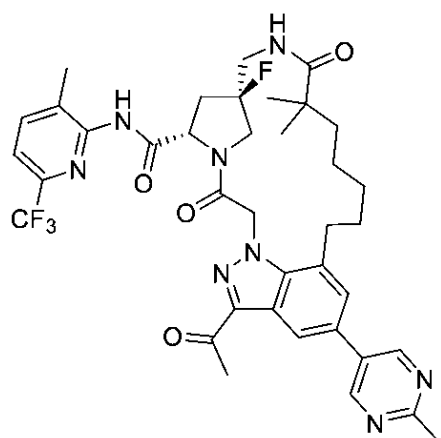
【化 2 9 2 4】



40

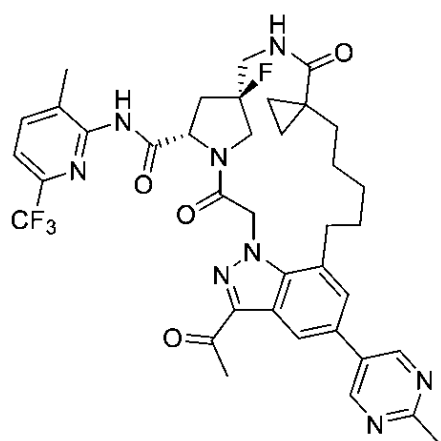
50

【化 2 9 2 5】



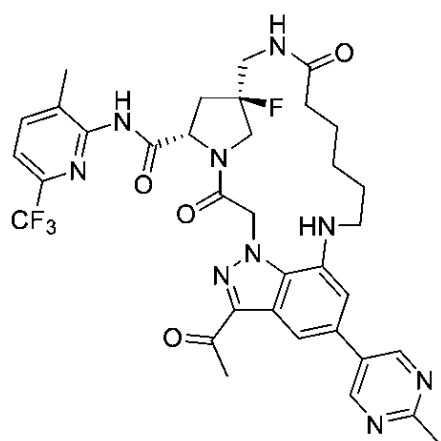
10

【化 2 9 2 6】



20

【化 2 9 2 7】



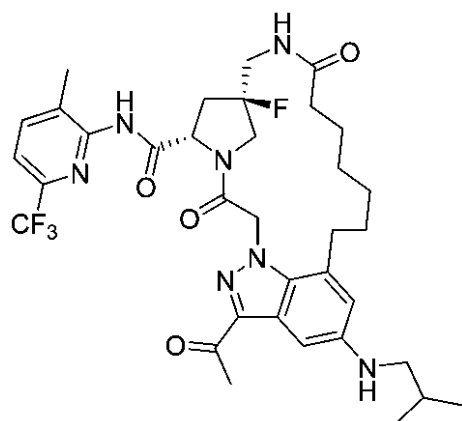
30

40

、及び

50

【化 2 9 2 8】



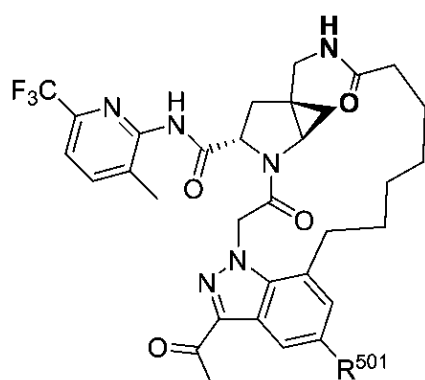
10

。

【 0 4 8 7】

一実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

【化 2 9 2 9】



20

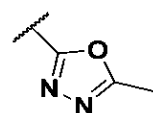
であって、式中、 R^{501} は、それぞれが本明細書に記載されるように必要に応じて置換されてもよい、ヘテロ、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキル基から選択される。

30

【 0 4 8 8】

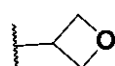
 R^{501} の代表的な例としては、

【化 2 9 3 0】



、

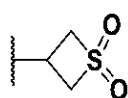
【化 2 9 3 1】



40

、

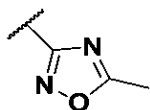
【化 2 9 3 2】



、

50

【化 2 9 3 3】



、

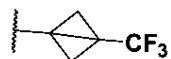
【化 2 9 3 4】



10

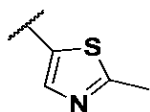
、

【化 2 9 3 5】



、

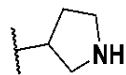
【化 2 9 3 6】



20

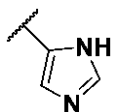
、

【化 2 9 3 7】



、

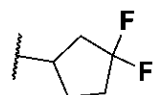
【化 2 9 3 8】



30

、及び

【化 2 9 3 9】



が挙げられる。

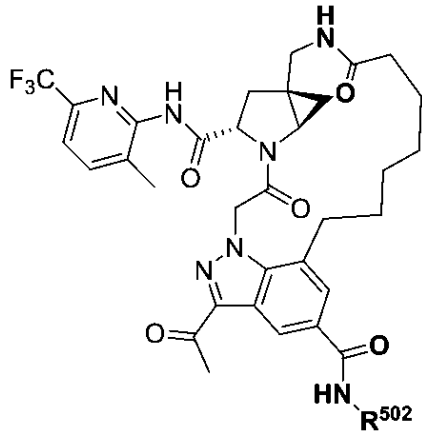
【 0 4 8 9】

40

一実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

50

【化 2 9 4 0】



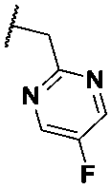
10

であって、式中、 R^{502} は、それぞれが本明細書に記載されるように必要に応じて置換されてもよい、シクロアルキル、アルキル（シクロアルキル）、及びアルキル（ヘテロアリール）基から選択される。

【0 4 9 0】

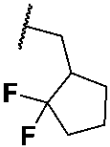
R^{502} の代表的な例としては、

【化 2 9 4 1】



20

【化 2 9 4 2】



30

、及び

【化 2 9 4 3】



が挙げられる。

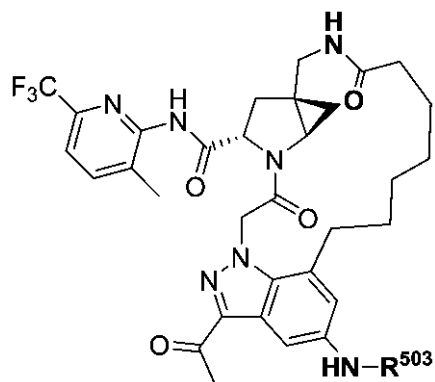
【0 4 9 1】

別の実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

40

50

【化 2 9 4 4】



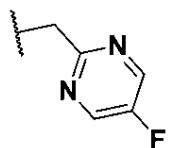
10

であって、式中、 R^{503} は、それぞれが本明細書に記載されるように必要に応じて置換されてもよい、シクロアルキル、アルキル（シクロアルキル）、またはアルキル（ヘテロアリール）基から選択される。

【0 4 9 2】

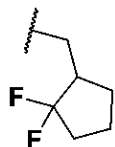
R^{503} の代表的な例としては、

【化 2 9 4 5】



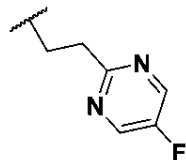
20

【化 2 9 4 6】



30

【化 2 9 4 7】



及び

【化 2 9 4 8】



40

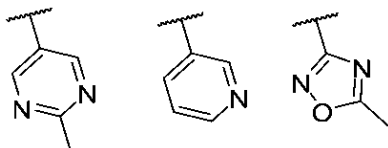
が挙げられる。

【0 4 9 3】

あるいは、 R^{503} は、

50

【化 2 9 4 9】

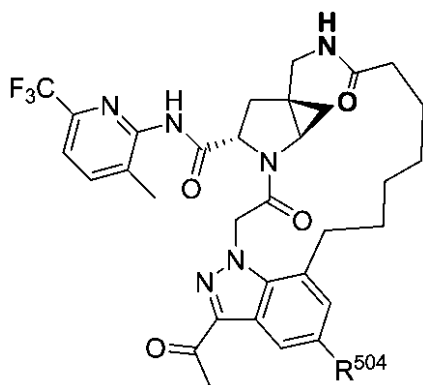


から選択される。

【 0 4 9 4】

別の実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

【化 2 9 5 0】

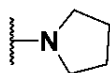


であって、式中、 R^{504} は、それぞれが本明細書に記載されるように必要に応じて置換されてもよい、単環及び二環式の複素環基から選択される。

【 0 4 9 5】

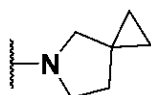
 R^{504} の代表的な例としては、

【化 2 9 5 1】



、

【化 2 9 5 2】



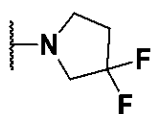
、

【化 2 9 5 3】



、

【化 2 9 5 4】



、

10

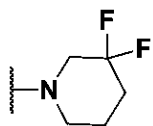
20

30

40

50

【化 2 9 5 5】



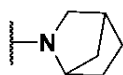
、

【化 2 9 5 6】



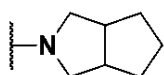
、

【化 2 9 5 7】



及び

【化 2 9 5 8】

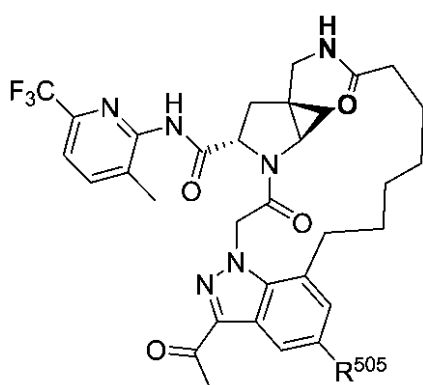


が挙げられる。

【0 4 9 6】

別の実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

【化 2 9 5 9】

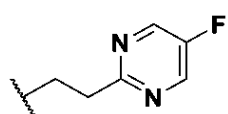


であって、式中、 R^{505} は、それぞれが本明細書に記載されるように必要に応じて置換されてもよい、アルキル（ジアルキルアミノ）、アルキル（ヘテロアリール）、及びアルキル（複素環）から選択される。

【0 4 9 7】

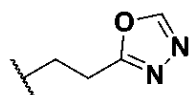
 R^{505} の代表的な例としては、

【化 2 9 6 0】

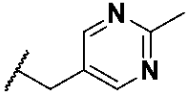


、

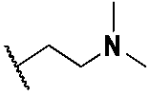
【化 2 9 6 1】



、
【化 2 9 6 2】

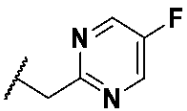


、
【化 2 9 6 3】



10

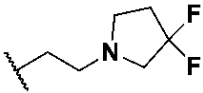
、
【化 2 9 6 4】



及び

【化 2 9 6 5】

20

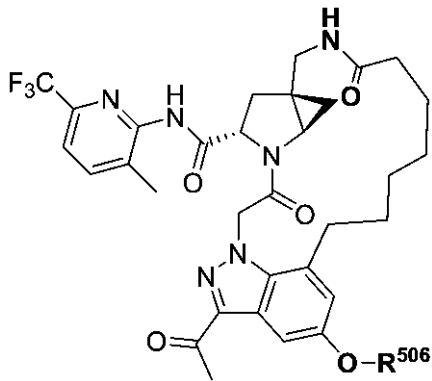


が挙げられる。

【0 4 9 8】

別の実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

【化 2 9 6 6】



30

であって、式中、 R^{506} は、それぞれが本明細書に記載されるように必要に応じて置換されてもよい、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキル（ヘテロアリール）、アルキル（ジアルキルアミノ）、及びアルキル（複素環）から選択される。

40

【0 4 9 9】

R^{506} の代表的な例としては、

【化 2 9 6 7】



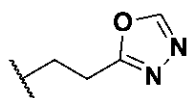
、

50

【化 2 9 6 8】

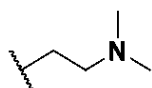


【化 2 9 6 9】

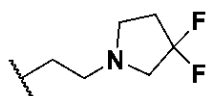


10

【化 2 9 7 0】

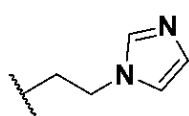


【化 2 9 7 1】

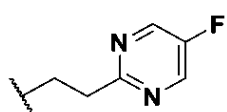


20

【化 2 9 7 2】

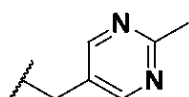


【化 2 9 7 3】



30

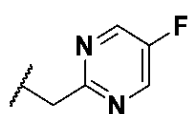
【化 2 9 7 4】



、及び

40

【化 2 9 7 5】



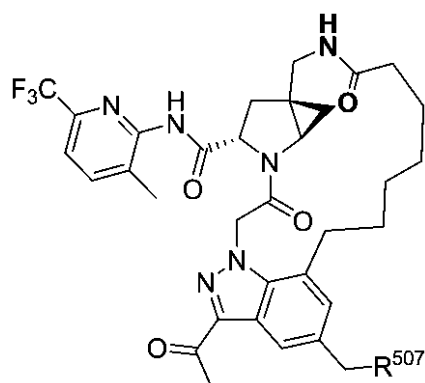
が挙げられる。

【 0 5 0 0】

別の実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

50

【化 2 9 7 6】



10

であって、式中、 R^{507} は、それぞれが本明細書に記載されるように必要に応じて置換されてもよい、単環及び二環式の複素環またはヘテロアリールから選択される。

【0 5 0 1】

R^{507} の代表的な例としては、

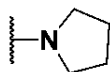
【化 2 9 7 7】



20

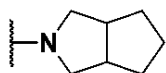
、

【化 2 9 7 8】



、

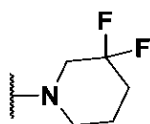
【化 2 9 7 9】



30

、

【化 2 9 8 0】



、

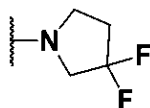
【化 2 9 8 1】



40

、

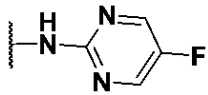
【化 2 9 8 2】



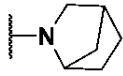
、

50

【化 2 9 8 3】

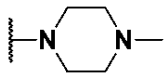


【化 2 9 8 4】



、及び

【化 2 9 8 5】

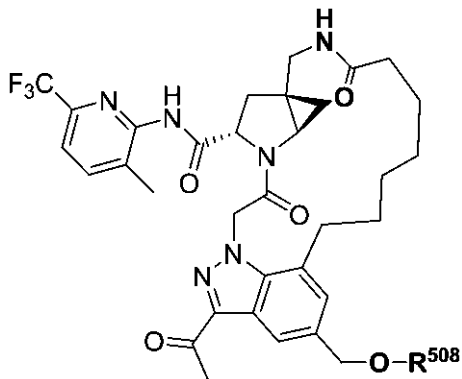


が挙げられる。

【0 5 0 2】

別の実施形態では、提供されるのは、式の化合物：

【化 2 9 8 6】



であって、式中、 R^{508} は、それぞれが本明細書に記載されるように必要に応じて置換されてもよい、ハロアルキル、シクロアルキル、複素間、ヘテロアリール、及びアルキル（ヘテロアリール）から選択される。

【0 5 0 3】

 R^{508} の代表的な例としては、

【化 2 9 8 7】



、

【化 2 9 8 8】



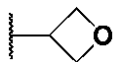
、

【化 2 9 8 9】



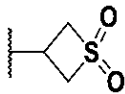
、

【化 2 9 9 0】



、

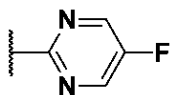
【化 2 9 9 1】



10

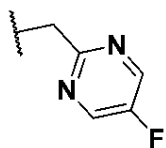
、

【化 2 9 9 2】



、及び

【化 2 9 9 3】



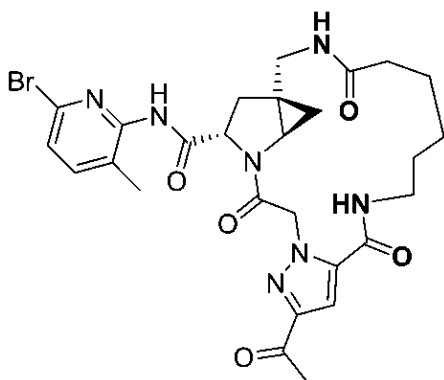
20

が挙げられる。

【 0 5 0 4】

本発明の化合物の追加の代表的な例としては以下が挙げられる：

【化 2 9 9 4】



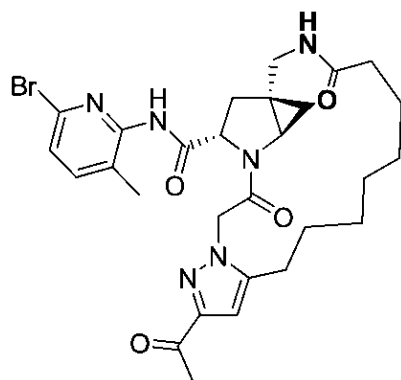
30

、

40

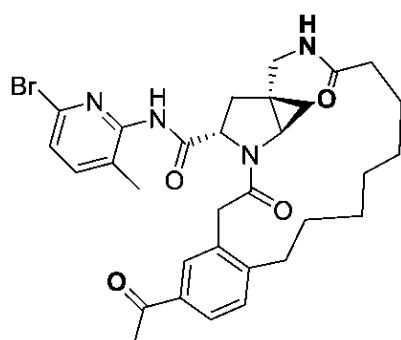
50

【化 2 9 9 5】



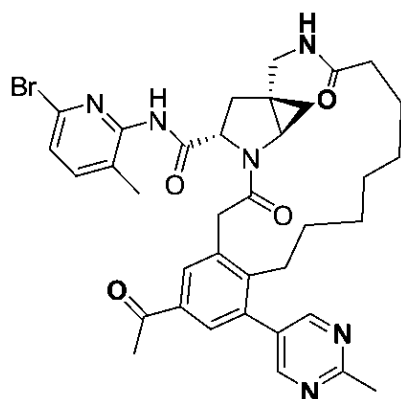
10

【化 2 9 9 6】



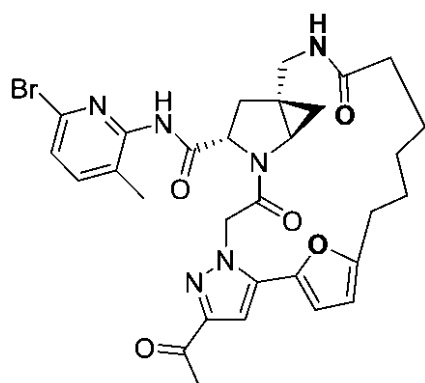
20

【化 2 9 9 7】



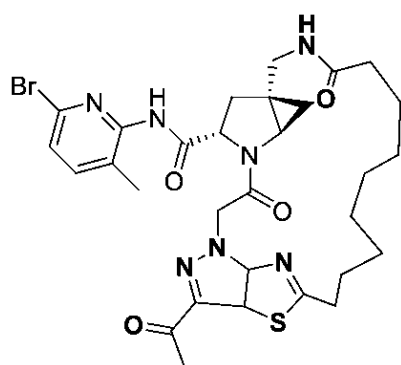
30

【化 2 9 9 8】

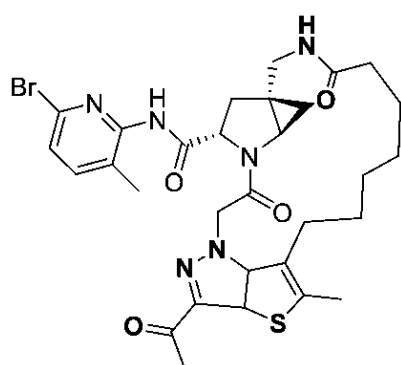


40

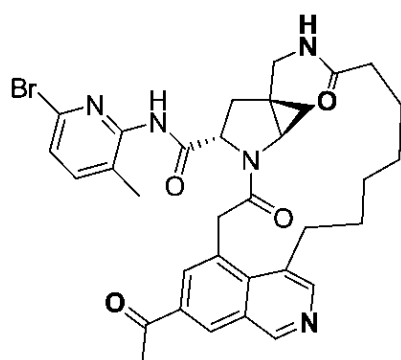
50

、
【化 2 9 9 9】

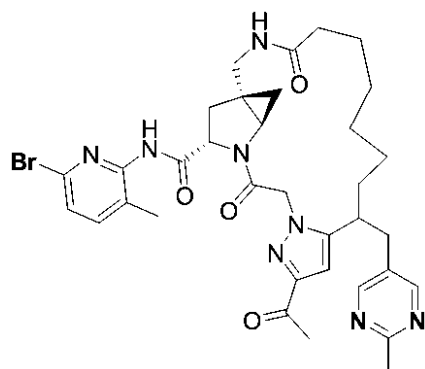
10

、
【化 3 0 0 0】

20

、
【化 3 0 0 1】

30

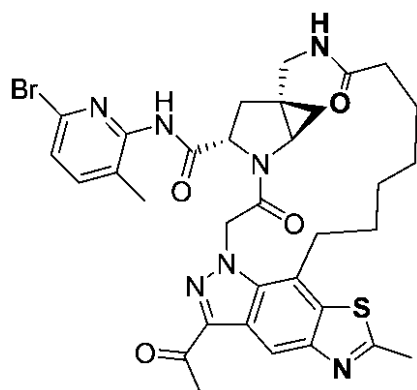
、
【化 3 0 0 2】

40

、

50

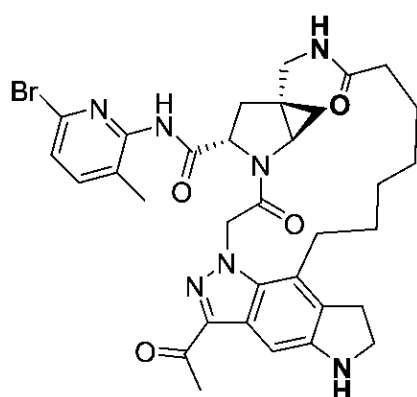
【化 3 0 0 3】



10

及び

【化 3 0 0 4】



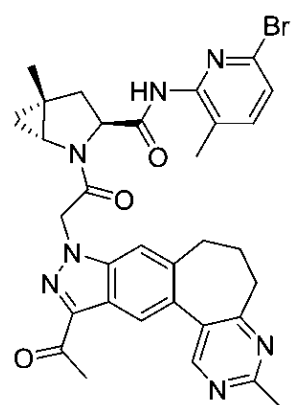
20

。

【 0 5 0 5】

特定の実施形態では、式 I X の化合物は以下から選択される：

【化 3 0 0 5】



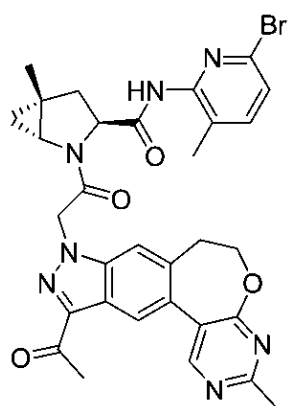
30

、

40

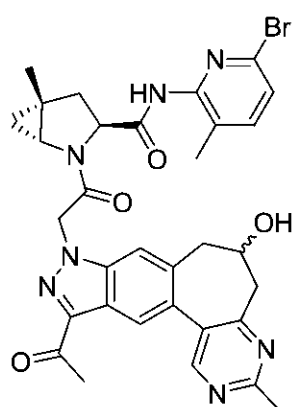
50

【化 3 0 0 6】



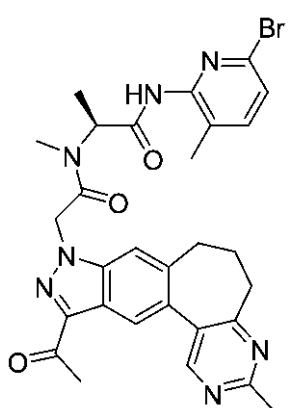
10

【化 3 0 0 7】



20

【化 3 0 0 8】

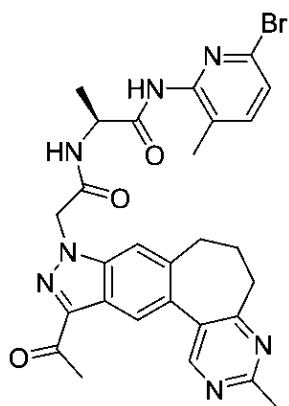


30

40

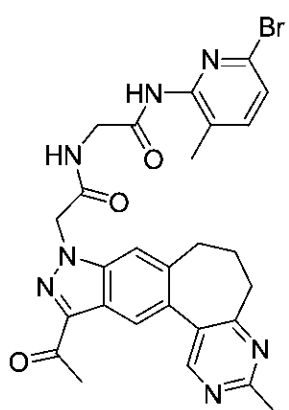
50

【化 3 0 0 9】



10

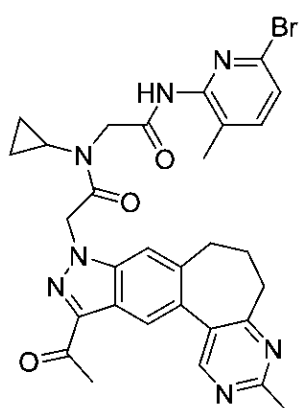
【化 3 0 1 0】



20

及び

【化 3 0 1 1】



30

；

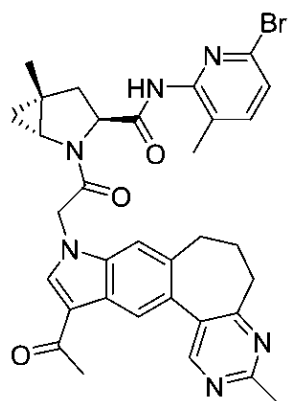
またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 0 6】

特定の実施形態では、式 I X の化合物は以下から選択される：

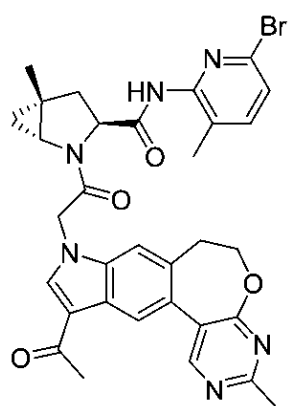
50

【化 3 0 1 2】



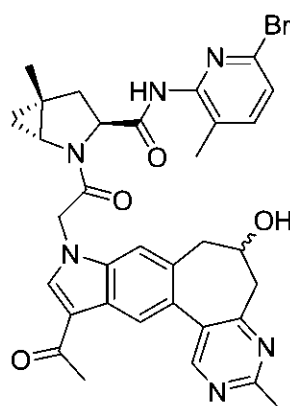
10

【化 3 0 1 3】



20

【化 3 0 1 4】

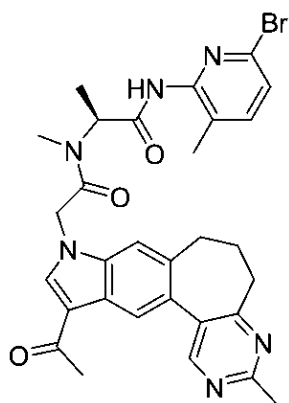


30

40

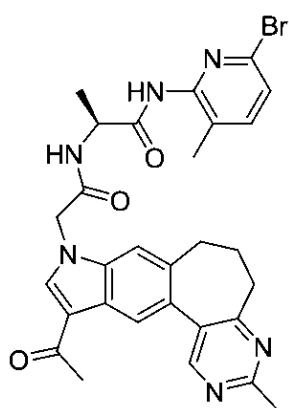
50

【化 3 0 1 5】



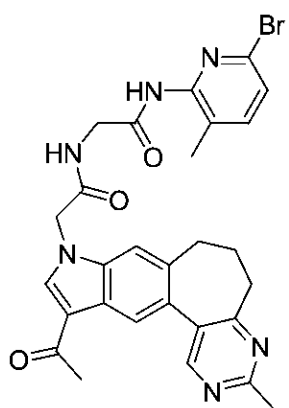
10

【化 3 0 1 6】



20

【化 3 0 1 7】



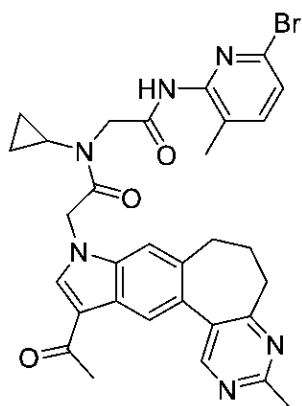
30

40

及び

50

【化 3 0 1 8】



10

;

またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 0 7】

特定の実施形態では、 R^{20} は、以下から選択される：

【化 3 0 1 9】



20

、

【化 3 0 2 0】



、

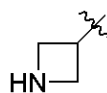
【化 3 0 2 1】



30

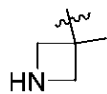
、

【化 3 0 2 2】



、

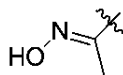
【化 3 0 2 3】



40

、

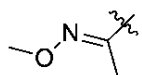
【化 3 0 2 4】



及び

50

【化 3 0 2 5】

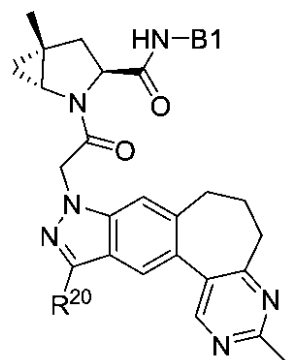


○

【 0 5 0 8 】

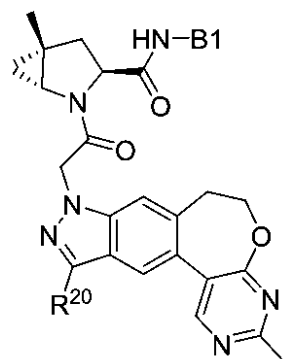
特定の実施形態では、式 I X の化合物は以下から選択される：

【化 3 0 2 6】



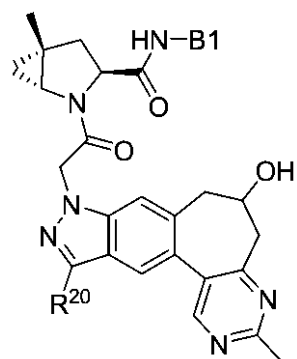
10

【化 3 0 2 7】



20

【化 3 0 2 8】

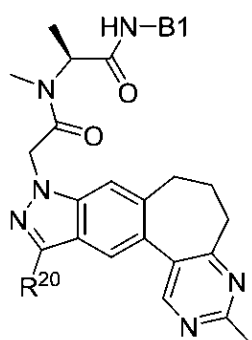


30

40

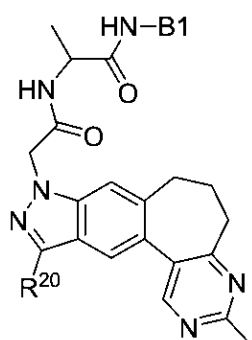
—

【化 3 0 2 9】



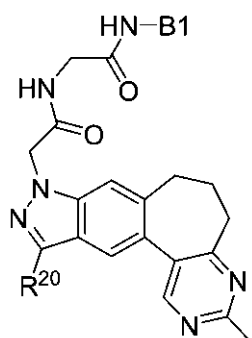
10

【化 3 0 3 0】



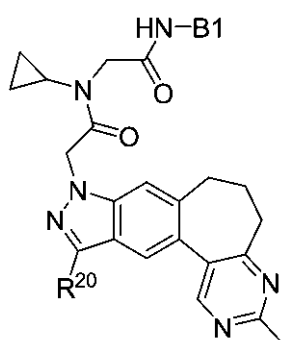
20

【化 3 0 3 1】



30

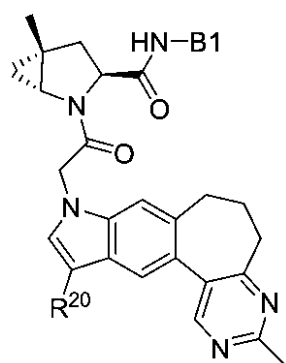
【化 3 0 3 2】



40

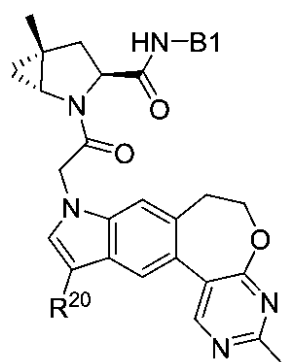
50

【化 3 0 3 3】



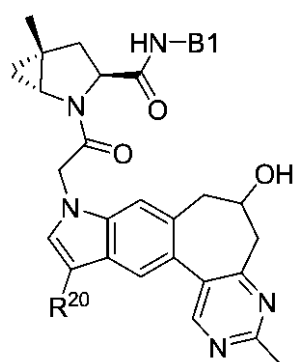
10

【化 3 0 3 4】



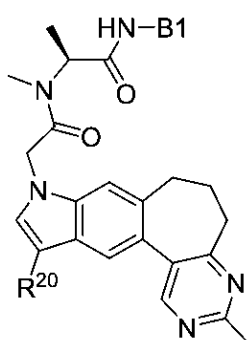
20

【化 3 0 3 5】



30

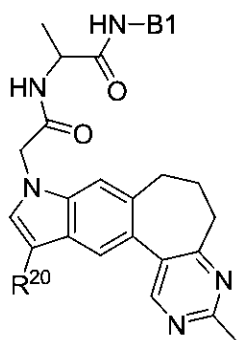
【化 3 0 3 6】



40

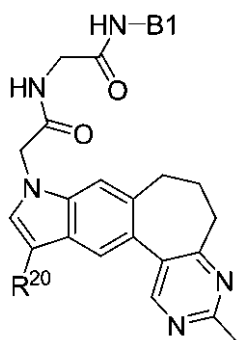
50

【化 3 0 3 7】



10

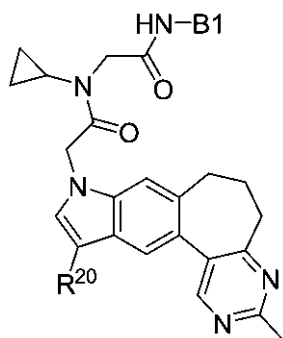
【化 3 0 3 8】



20

、及び

【化 3 0 3 9】



30

；

またはその薬学的に許容される塩。

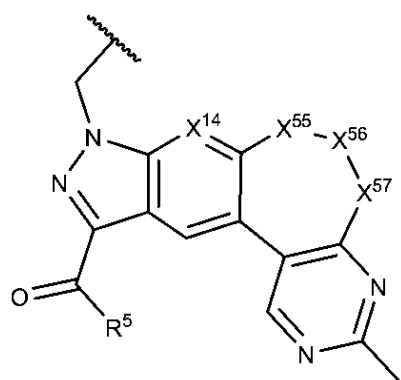
【 0 5 0 9】

特定の実施形態では、A 5 は以下から選択される：

40

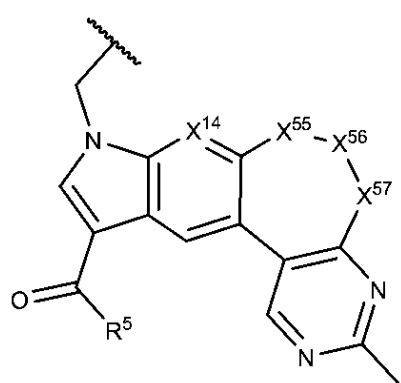
50

【化 3 0 4 0】



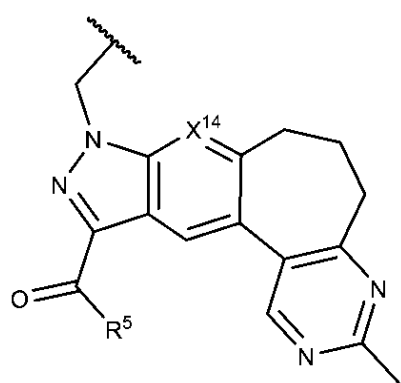
10

【化 3 0 4 1】



20

【化 3 0 4 2】

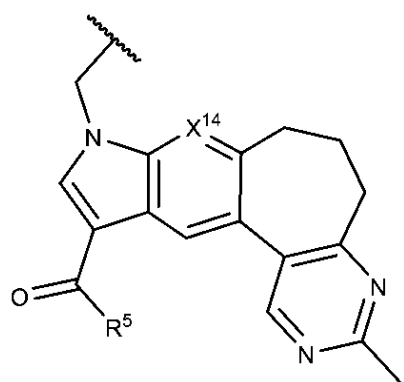


30

40

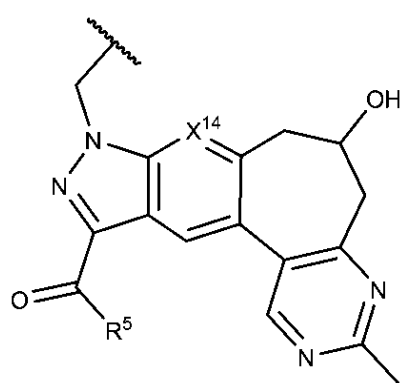
50

【化 3 0 4 3】



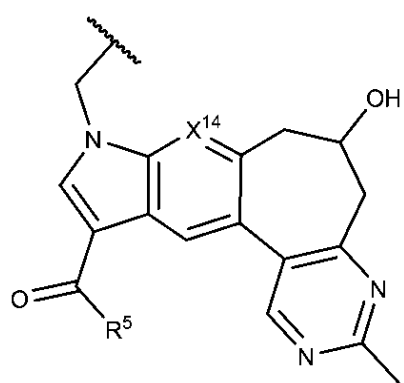
10

【化 3 0 4 4】



20

【化 3 0 4 5】

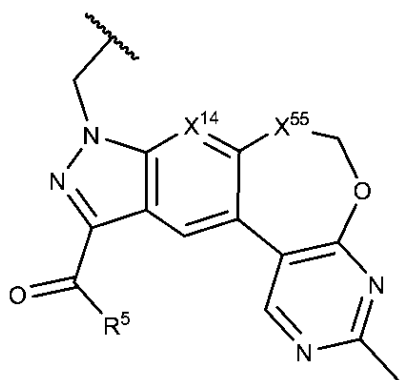


30

40

50

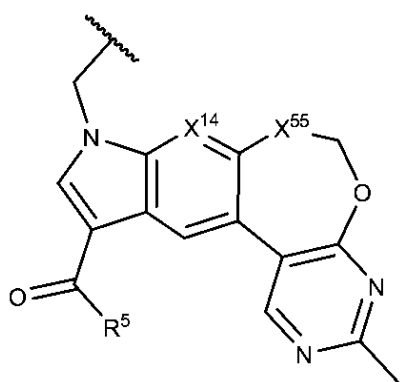
【化 3 0 4 6】



10

、及び

【化 3 0 4 7】



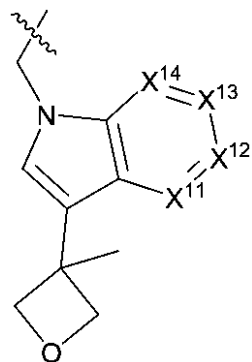
20

。

【 0 5 1 0】

特定の実施形態では、A 1 は以下から選択される：

【化 3 0 4 8】



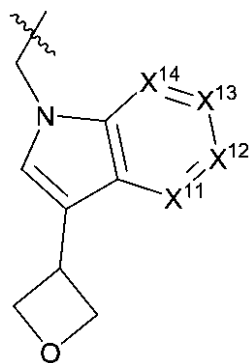
30

、

40

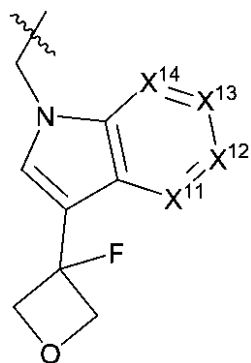
50

【化 3 0 4 9】



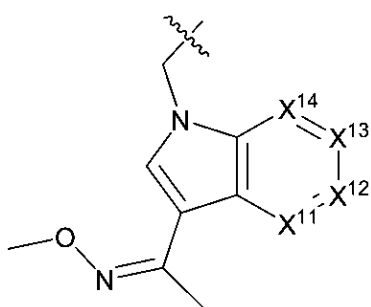
10

【化 3 0 5 0】



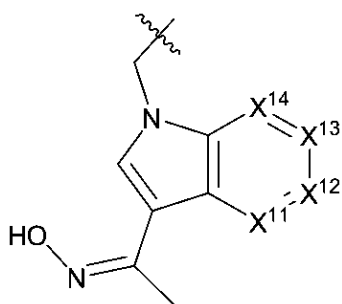
20

【化 3 0 5 1】



30

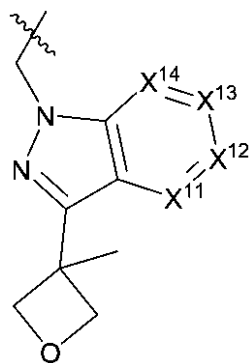
【化 3 0 5 2】



40

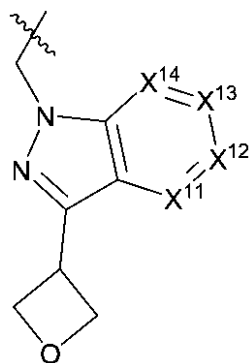
50

【化 3 0 5 3】



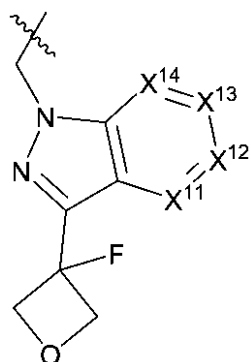
10

【化 3 0 5 4】



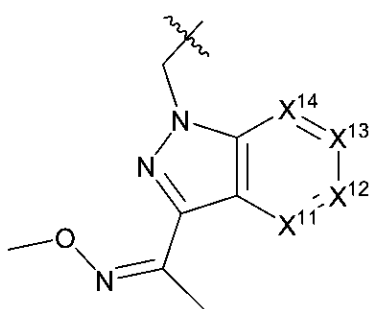
20

【化 3 0 5 5】



30

【化 3 0 5 6】

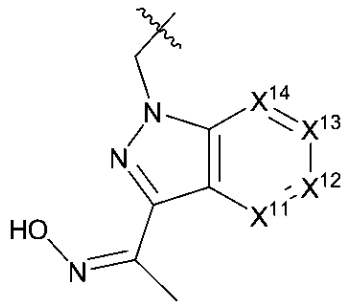


40

、及び

50

【化 3 0 5 7】



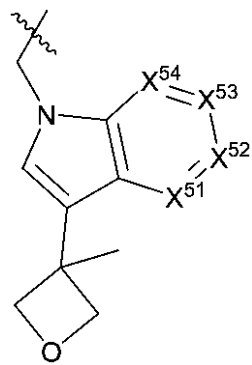
10

。

【 0 5 1 1】

特定の実施形態では、A 2 は以下から選択される：

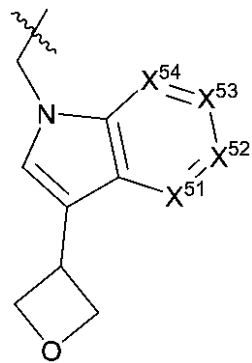
【化 3 0 5 8】



20

、

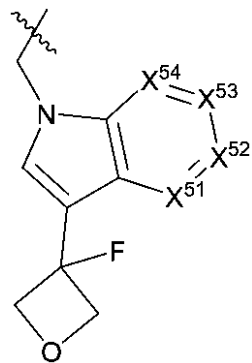
【化 3 0 5 9】



30

、

【化 3 0 6 0】

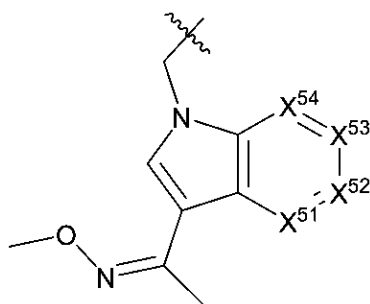


40

、

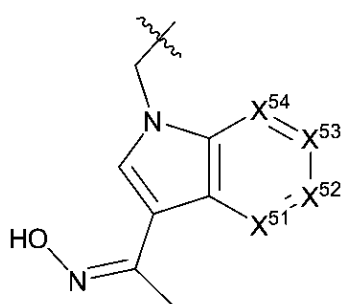
50

【化 3 0 6 1】



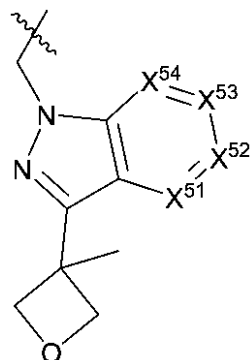
10

【化 3 0 6 2】



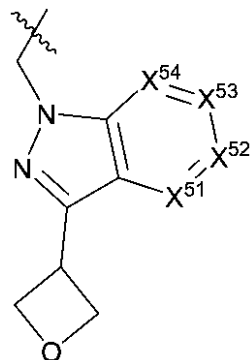
20

【化 3 0 6 3】



30

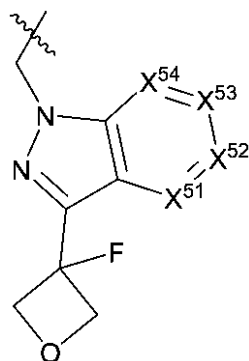
【化 3 0 6 4】



40

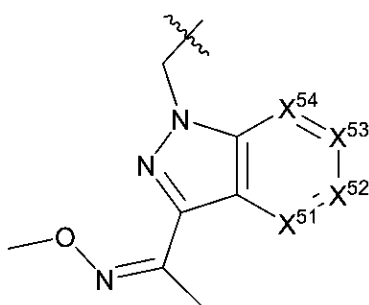
50

【化 3 0 6 5】



10

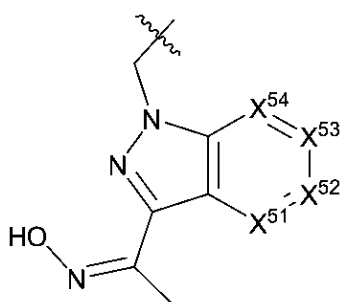
【化 3 0 6 6】



20

、及び

【化 3 0 6 7】



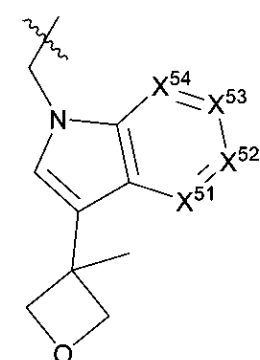
30

。

【 0 5 1 2】

特定の実施形態では、A 3 は以下から選択される：

【化 3 0 6 8】

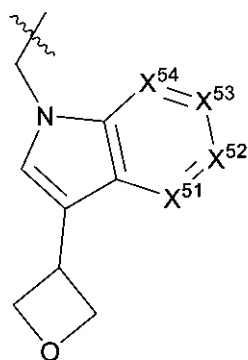


40

、

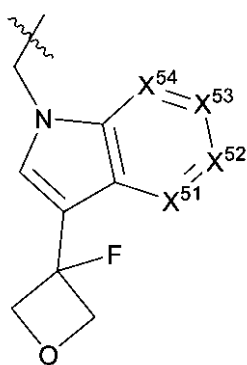
50

【化 3 0 6 9】



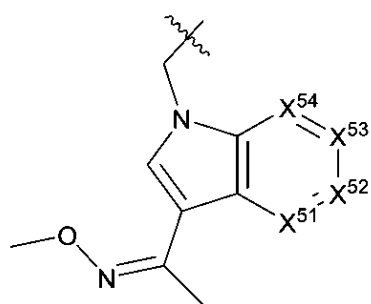
10

【化 3 0 7 0】



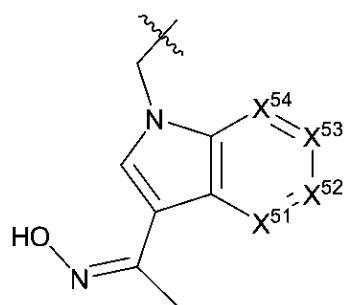
20

【化 3 0 7 1】



30

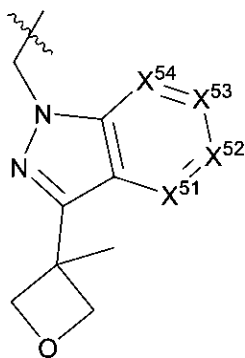
【化 3 0 7 2】



40

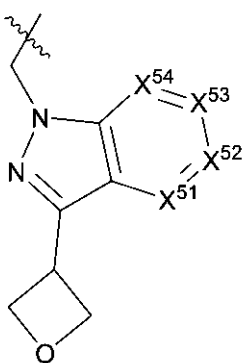
50

【化 3 0 7 3】



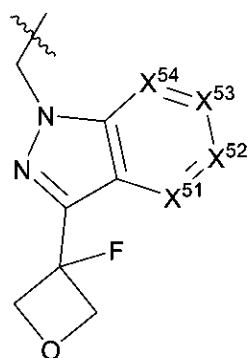
10

【化 3 0 7 4】



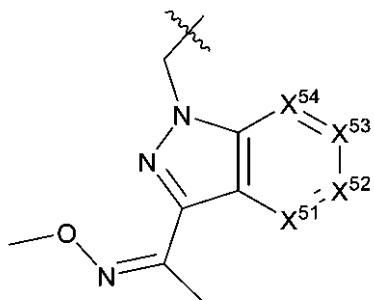
20

【化 3 0 7 5】



30

【化 3 0 7 6】

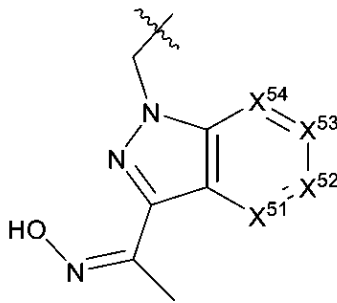


40

50

、及び

【化 3 0 7 7】

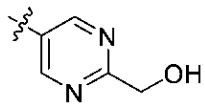


10

。

代替の実施形態では、R³²は

【化 3 0 7 8】



である。

20

【0 5 1 3】

医薬調製物

本明細書に記載の活性化合物は、それを必要とする宿主に、純化学物質として投与してもよいが、より一般的には、そのような治療を必要とする宿主、一般的にはヒトにとって有効量の本明細書に記載の活性化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体を含む医薬組成物として投与される。したがって、一実施形態では、本開示は、有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、本明細書に記載の使用のいずれかのための少なくとも1つの薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、唯一の活性薬剤として化合物もしくは塩を、

30

【0 5 1 4】

本明細書に記載の有効量の活性化合物を、あるいは本明細書に記載の活性化合物を別の活性薬剤と組み合わせて、もしくは交互に、または別の活性薬剤の後に、同時に、もしくは前に、(a)炎症性、自己免疫を含む免疫性の、障害または補体D因子関連障害を含む、補体経路によって媒介される障害の進行を阻害し；(b)炎症性、自己免疫を含む免疫性の障害または補体D因子関連障害の退行を引き起こし；(c)炎症性、自己免疫を含む免疫性の障害または補体D因子関連障害の治療を引き起こすか；または、炎症性、自己免疫を含む免疫性の障害または補体D因子関連障害の発症を抑制または予防するのに十分な量で使用する事ができる。したがって、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、患者に投与した場合に臨床効果を提供するのに十分な量の活性薬剤を提供する。

40

【0 5 1 5】

それを必要とする宿主、一般的にはヒトに送達するための、本明細書に記載の活性化合物または医薬組成物の正確な量は、医療提供者によって決定され、所望の臨床効果が達成される。

【0 5 1 6】

特定の実施形態では、医薬組成物は、単位剤形中に、約0.1mg～約2000mg、約10mg～約1000mg、約100mg～約800mg、または約200mg～約600mgの活性化合物、及び必要に応じて、約0.1mg～約2000mg、約10mg

50

～約1000mg、約100mg～約800mg、または約200mg～約600mgの追加の活性薬剤を含む剤形である。例としては、少なくとも約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、900、1000、1100、1200、1250、1300、1400、1500、または1600mgの活性化合物、またはその塩、もしくはプロドラッグを含む剤形である。一実施形態では、この剤形は、少なくとも約1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、75mg、100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、1000mg、1200mg、または1600mgの活性化合物、またはその塩を有する。剤形中の活性化合物の量は、塩を参照せずに計算する。この剤形は、必要に応じて、例えば、1日1回(q. d.)、1日2回(b. i. d.)、1日3回(t. i. d.)、1日4回(q. i. d.)、隔日で1回(Q 2 d)、3日に1回(Q 3 d)、または本明細書に記載の障害の治療を提供する任意の投薬スケジュールで投与されてもよい。

10

【0517】

医薬組成物は、例えば、あるモル比の活性化合物と、所望の結果を達成する追加の活性剤とを含んでもよい。例えば、医薬組成物は、本明細書に記載の活性化合物（追加の活性剤：活性化合物）またはその塩と組み合わせた、追加の活性剤の約0.5：1、約1：1、約2：1、約3：1、または約1.5：1～約4：1というモル比を含み得る。一実施形態では、この追加の活性剤は、抗炎症剤または免疫抑制剤である。

20

【0518】

本明細書に開示するか、または本明細書に記載のように使用する化合物を、経口、局所、非経口、吸入もしくはスプレー、舌下、眼球インプラントを含むインプラントを介して、経皮、頬側投与を介して、直腸内、眼液として、眼球注射を含む注射、静脈内、大動脈内、頭蓋内、皮下、腹腔内、皮下、経鼻、舌下、髄腔内、または直腸もしくは他の手段により、従来の薬学的に許容される担体を含む投薬単位製剤中で投与してもよい。眼への送達のために、この化合物を、必要に応じて、例えば、溶液、懸濁液、または硝子体内、実質内、前房内、テノン嚢下、網膜下、眼球後、眼球周囲、脈絡膜上、脈絡膜下、脈絡膜、結膜、結膜下、強膜上、眼周囲、経強膜、眼球後、後強膜近傍、角膜周囲、もしくは涙管への注射により、または粘液、粘液、もしくは粘膜バリアを介して、即時放出または制御放出方で、あるいは眼球装置、注射、または局所投与製剤、例えば点眼薬として提供される溶液または懸濁液により投与してもよい。

30

【0519】

この医薬組成物は、任意の薬学的に有用な形態として、例えば、エアロゾル、クリーム、ゲル、ゲルキャップ、丸薬、微粒子、ナノ粒子、注射溶液もしくは注入溶液、カプセル、錠剤、シロップ、経皮パッチ、皮下パッチ、乾燥粉末、吸入製剤、医療機器、坐剤、バツカル錠、あるいは舌下製剤、非経口製剤、または点眼液もしくは懸濁液として、処方してもよい。錠剤及びカプセルなどのいくつかの剤形は、適切な量の活性成分、例えば、所望の目的を達成するための有効量を含む適切なサイズの単位用量に細分される。

【0520】

本明細書において想定するような投与に適した医薬組成物、及びそのような組成物の製造方法は、当技術分野で公知である。公知の技術の例として、例えば、参照により本明細書に援用される、米国特許第4,983,593号、同第5,013,557号、同第5,456,923号、同第5,576,025号、同第5,723,269号、同第5,858,411号、同第6,254,889号、同第6,303,148号、同第6,395,302号、同第6,497,903号、同第7,060,296号、同第7,078,057号、同第7,404,828号、同第8,202,912号、同第8,257,741号、同第8,263,128号、同第8,337,899号、同第8,431,159号、同第9,028,870号、同第9,060,938号、同第9,211,261号、同第9,265,731号、同第9,358,478号、及び同第9,387,

40

50

252号が挙げられる。

【0521】

本明細書において企図される医薬組成物には、必要に応じて、担体を含んでもよい。担体は、治療しようとする患者への投与に適したものにするために、十分に高い純度及び十分に低い毒性でなければならない。担体は、不活性であり得、またはそれ自体の医薬的利点を有し得る。化合物と併用する担体の量は、化合物の単位用量あたりの投与のための実用的な物質の量を提供するのに十分な量である。担体のクラスとして、結合剤、緩衝剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、充填剤、香味料、滑剤、潤滑剤、pH調整剤、防腐剤、安定剤、界面活性剤、可溶化剤、錠剤化剤、及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの担体を複数のクラスに記載してもよい。例えば、植物油は、いくつかの製剤では潤滑剤として、他の製剤では希釈剤として使用してもよい。例示的な薬学的に許容される担体としては、糖、デンプン、セルロース、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン；タルク、及び植物油が挙げられる。他のマトリックス材料、充填剤、または希釈剤の例としては、ラクトース、マンニトール、キシリトール、結晶セルロース、ニリン酸カルシウム、及びデンプンが挙げられる。界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート80が挙げられる。薬物錯化剤または可溶化剤の例としては、ポリエチレングリコール、カフェイン、キサンテン、ゲンチシン酸、及びシクロデキストリンが挙げられる。崩壊剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、及びクロスカルメロースナトリウムが挙げられる。結合剤の例としては、メチルセルロース、結晶セルロース、デンプン、ならびにグアーガム、トラガカントなどのガムが挙げられる。潤滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムが挙げられる。pH調整剤の例としては、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、乳酸、アスパラギン酸、コハク酸、リン酸などの酸；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、リン酸三ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウムなどの塩基、及び一般的に酸と前記酸の塩との混合物を含む緩衝液が挙げられる。本発明の化合物の活性を実質的に妨害しない、任意の他の活性薬剤を医薬組成物に含ませてもよい。

【0522】

特定の実施形態では、投与するための医薬組成物は、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、または式IXの化合物もしくは塩をさらに含み、必要に応じて、ホスホグリセリド；ホスファチジルコリン；ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）；ジオレイルホスファチジリエタノールアミン（DOPE）；ジオレイルオキシプロピルトリエチルアンモニウム（DOTMA）；ジオレオイルホスファチジルコリン；コレステロール；コレステロールエステル；ジアシルグリセロール；コハク酸ジアシルグリセロール；ジホスファチジルグリセロール（DPPG）；ヘキサデカノール；ポリエチレングリコール（PEG）などの脂肪アルコール；ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル；パルミチン酸またはオレイン酸などの界面活性脂肪酸；脂肪酸；脂肪酸モノグリセリド；脂肪酸ジグリセリド；脂肪酸アミド；ソルビタントリオレート（Span（登録商標）85）グリココール酸；ソルビタンモノラウレート（Span（登録商標）20）；ポリソルベート20（Tween（登録商標）20）；ポリソルベート60（Tween（登録商標）60）；ポリソルベート65（Tween（登録商標）65）；ポリソルベート80（Tween（登録商標）80）；ポリソルベート85（Tween（登録商標）85）；ポリオキシエチレンモノステアレート；サーファクチン；ポロキシマー；ソルビタントリオレートなどのソルビタン脂肪酸エステル；レシチン；リゾレシチン；ホスファチジルセリン；ホスファチジルイノシトール；スフィンゴミエリン；ホスファチジリエタノールアミン（セファリン）；カルジオリピン；ホスファチジン酸；セレブロシド；ジセチルホスフェート；ジパルミトイルホスファチジルグリセロール；ステアリンアミン；ドデシルアミン；ヘキサデシルアミン；パルミチン酸アセチル；グリセロールリシノール酸塩；ステアリン酸ヘキサデシル；ミリスチン酸イソプロピル；

チロキサポール；ポリ（エチレングリコール）5000-ホスファチジルエタノールアミン；ポリ（エチレングリコール）400-モノステアレート；リン脂質；高い界面活性剤特性を有する合成及び／または天然界面活性剤；デオキシコール酸；シクロデキストリン；カオトロピック塩；イオン対形成剤；グルコース、フルクトース、ガラクトース、リボース、ラクトース、スクロース、マルトース、トレハロース、セルビオース、マンノース、キシロース、アラビノース、グルクロン酸、ガラクトツロン酸、マンヌロン酸、グルコサミン、ガラトサミン、及びニューラミン酸；プルラン、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシセルロース（HC）、メチルセルロース（MC）、デキストラン、シクロデキストラン、グリコーゲン、ヒドロキシエチルデンプン、カラゲナン、グリコン、アミロース、キトサン、N，O-カルボキシルメチルキトサン、アルギン及びアルギン酸、デンプン、キチン、イヌリン、コンニャク、グルコマンナン、プスツラン、ヘパリン、ヒアルロン酸、カドラン、及びキサンタン、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、及びラクチトール、プルロニック（登録商標）ポリマー、ポリエチレン、ポリカーボネート（例えば、ポリ（1，3-ジオキサネ-2オン））、ポリ無水物（例えば、ポリ（セバシン酸無水物））、ポリプロピレンフメレート、ポリアミド（例えば、ポリカプロラクタム）、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル（例えば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリラクチド-コ-グリコリド、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酸（例えば、ポリ（β-ヒドロキシアルカノエート））、ポリ（オルトエステル）、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、及びポリアミン、ポリリジン、ポリリジン-PEGコポリマー、及びポリ（エチレンイミン）、ポリ（エチレンイミン）-PEGコポリマー、グリセロールモノカプリロカプレート、プロピレングリコール、ビタミンETPGS（d-α-トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩としても知られる）、ゼラチン、二酸化チタン、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマー（PEO/PPG）、ポリエチレングリコール（PEG）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（NaCMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）のうちの1つ以上を含む。

【0523】

いくつかの実施形態では、医薬調製物としては、プルロニック（登録商標）ポリマー、ポリエステル（例えば、ポリ乳酸、ポリ（乳酸-c-グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン、ポリ（1，3-ジオキサネ-2オン））；ポリ無水物（例えば、ポリ（セバシン酸無水物））；ポリエーテル（例えば、ポリエチレングリコール）；ポリウレタン；ポリメタクリレート；ポリアクリレート；及びポリシアノアクリレートを含むがこれらに限定されない、記載の化合物の制御された送達のためのポリマーを含めてもよい。いくつかの実施形態では、ポリマーを、ポリエチレングリコール（PEG）、炭水化物、及び／または多糖類由来の非環式ポリアセタールで修飾してもよい。例えば、参照により本明細書に援用されるACSSymposiumSeries，786：301を参照のこと。

【0524】

本発明の化合物は、粒子として製剤化することができる。一実施形態では、粒子は、微粒子であるか、または微粒子を含む。代替の実施形態では、粒子はナノ粒子であるか、またはナノ粒子を含む。

【0525】

さらなる代替の実施形態では、粒子を調製するための一般的な技術として、溶媒蒸発、溶媒除去、スプレー乾燥、位相反転、コアセルベーション、及び低温鑄造が挙げられるが、これらに限定されない。粒子製剤化の適切な方法を、以下に簡潔に記載する。pH修飾剤、崩壊剤、防腐剤、及び抗酸化剤を含む、薬学的に許容される賦形剤を、必要に応じて

10

20

30

40

50

、粒子形成中に粒子に組み込んでよい。

【0526】

一実施形態では、粒子は、溶媒蒸発法によって得られる。この方法では、本明細書に記載の化合物（またはポリマーマトリックスと本明細書に記載の1つ以上の化合物）を、塩化メチレンなどの揮発性有機溶媒に溶解する。次いで、本明細書に記載の化合物を含有する有機溶液を、ポリ（ビニルアルコール）などの界面活性剤を含有する水溶液に懸濁する。得られたエマルジョンを、ほとんどの有機溶媒が蒸発するまで攪拌し、固体のナノ粒子またはマイクロ粒子を残留させる。得られたナノ粒子または微粒子を水で洗浄し、凍結乾燥機で一晩乾燥させる。この方法により、サイズ及び形態の異なるナノ粒子を得ることができる。

10

【0527】

特定のポリ無水物などの不安定なポリマーを含む医薬組成物は、水が存在することにより、製造プロセス中に劣化する場合がある。これらのポリマーの場合、粒子を作製するために、完全にまたは実質的に無水の有機溶媒中で実施する方法を使用してもよい。

【0528】

溶媒除去もまた、加水分解的に不安定な化合物から粒子を調製するために使用することができる。この方法では、化合物（またはポリマーマトリックス及び1つ以上の化合物）を、塩化メチレンなどの揮発性有機溶媒に分散または溶解させる。次いで、この混合物を有機油（シリコン油など）に攪拌して懸濁し、エマルジョンを形成させる。エマルジョンから固体粒子を形成させ、その後、これを上清から分離することができる。この技術で生成された球の外部形態は、薬物の同一性に大きく依存する。

20

【0529】

一実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、それを必要とする患者に、溶媒除去によって形成された粒子として投与する。別の実施形態では、本発明は、溶媒除去によって形成され、本明細書中で定義する本発明の化合物及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む粒子を提供する。別の実施形態では、溶媒除去によって形成される粒子は、本発明の化合物及び追加の治療薬を含む。さらなる実施形態では、溶媒除去によって形成される粒子は、本発明の化合物、追加の治療薬、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態では、溶媒除去によって形成される記載の粒子のいずれかを錠剤に製剤化し、次いでコーティングして、コーティングされた錠剤を形成し得る。代替の実施形態では、溶媒除去によって形成される粒子を錠剤に製剤化するが、錠剤をコーティングしない。

30

【0530】

一実施形態では、粒子を、噴霧乾燥によって取得する。この方法では、化合物（またはポリマーマトリックスと1つ以上の化合物）を塩化メチレンなどの有機溶媒に溶解させる。溶液を、圧縮ガスの流れによって駆動される微粉化ノズルを通してポンプで送液し、結果として生じるエアロゾルを、加熱した空気のサイクロン中で懸濁し、微小液滴から溶媒を蒸発させて粒子を形成させることを可能にする。微粒子とナノ粒子は、この方法を使用して取得され得る。

【0531】

一実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、噴霧乾燥分散体（SDD）として、それを必要とする患者に投与する。別の実施形態では、本発明は、本明細書中で定義する本発明の化合物及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む噴霧乾燥分散体（SDD）を提供する。別の実施形態では、SDDは、本発明の化合物及び追加の治療剤を含む。さらなる実施形態では、SDDは、本発明の化合物、追加の治療剤、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態では、任意の記載される噴霧乾燥分散体をコーティングして、コーティングされた錠剤を形成し得る。代替の実施形態では、噴霧乾燥分散体を錠剤に製剤化するが、コーティングしない。

40

【0532】

粒子は、転相法を使用して、本明細書に記載するように活性化合物から形成し得る。こ

50

の方法では、化合物（またはポリマーマトリックス及び1つ以上の活性化合物）を適切な溶媒に溶解し、その溶液を強力な非溶媒に注ぎ、好適な条件下で化合物に微粒子またはナノ粒子を自発的に生成させる。この方法を使用して、例えば、一般的に粒子サイズ分布が狭い、ナノ粒子からマイクロ粒子までの粒子を含む、広範囲のサイズのナノ粒子を生成し得る。

【0533】

一実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、転相により形成される粒子として、それを必要とする患者に投与する。別の実施形態では、本発明は、本明細書中で定義する本発明の化合物及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、転相により形成される粒子を提供する。別の実施形態では、転相により形成される粒子は、本発明の化合物及び追加の治療薬を含む。さらなる実施形態では、転相により形成される粒子は、本発明の化合物、追加の治療薬、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態では、転相により形成される任意の記載の粒子を錠剤に製剤化し、次いでコーティングして、コーティングされた錠剤を形成し得る。代替の実施形態では、転相により形成される粒子を錠剤に製剤化するが、錠剤をコーティングしない。

10

【0534】

コアセルベーションを使用する粒子形成技術は、例えば、GB-B-929406；GB-B-929401；ならびに米国特許第3,266,987号、同第4,794,000号、及び同第4,460,563号に記載されているように、当技術分野で公知である。コアセルベーションは、化合物（またはポリマーマトリックスと1つ以上の化合物）の溶液を2つの非混和性液相に分離することを含む。1つの相は高密度コアセルベート相であり、高濃度の化合物を含有し、一方、第2の相は、低濃度の化合物を含有する。高密度コアセルベート相内で、化合物は、ナノスケールまたはマイクロスケールの液滴を形成し、それが硬化して粒子になる。コアセルベーションは、温度変化、非溶媒の添加またはマイクロ塩の添加（単純コアセルベーション）によって、または別のポリマーの添加によるポリマー間複合体の形成（複合コアセルベーション）によって、誘発され得る。

20

【0535】

一実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、コアセルベーションにより形成される粒子として、それを必要とする患者に投与する。別の実施形態では、本発明は、本明細書中で定義する本発明の化合物及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、コアセルベーションにより形成される粒子を提供する。別の実施形態では、コアセルベーションにより形成される粒子は、本発明の化合物及び追加の治療剤を含む。さらなる実施形態では、コアセルベーションにより形成される粒子は、本発明の化合物、追加の治療薬、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態では、コアセルベーションにより形成される記載の粒子のいずれかを錠剤に製剤化し、次いでコーティングして、コーティングされた錠剤を形成してもよい。代替の実施形態では、コアセルベーションにより形成される粒子を錠剤に製剤化するが、錠剤をコーティングしない。

30

【0536】

制御放出ミクロスフェアの超低温鑄造の方法は、Gombotzらの米国特許第5,019,400号に記載されている。この方法では、化合物を溶媒に溶解させる。次いで、混合物を、化合物の液滴を凍結させる薬液の凝固点より低い温度で、液体の非溶媒を含有する容器に噴霧する。化合物の液滴と非溶媒が温まるにつれ、液滴内の溶媒が解凍されて非溶媒に抽出され、ミクロスフェアを硬化させる。

40

【0537】

一実施形態では、本発明の化合物を、低温鑄造によって形成された粒子として、それを必要とする患者に投与する。別の実施形態では、本発明は、本明細書中で定義する本発明の化合物及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、低温鑄造により形成される粒子を提供する。別の実施形態では、低温鑄造により形成される粒子は、本発明の化合物及び追加の治療薬を含む。さらなる実施形態では、低温鑄造により形成される粒子は、本発明の化合物、追加の治療薬、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施

50

形態では、低温鑄造により形成される記載の粒子のいずれかを錠剤に製剤化し、次いでコーティングして、コーティングされた錠剤を形成し得る。代替の実施形態では、低温鑄造により形成される粒子を錠剤に製剤化するが、この錠剤はコーティングしない。

【0538】

この医薬組成物は、経口投与用に製剤化してもよい。これらの組成物には、所望の結果を達成する任意の量の活性化合物、例えば、0.1～99重量%（wt.%）の化合物、通常は少なくとも約5重量%の化合物を含んでもよい。いくつかの実施形態は、少なくとも約10%、15%、20%、25重量%～約50重量%、または約5重量%～約75重量%の化合物を含んでもよい。

【0539】

直腸投与に適した医薬組成物は、通常、単位用量の坐剤として提示される。これらは、活性化合物を1つ以上の従来の固体担体、例えばカカオバターと混合し、次いで得られた混合物を成形することによって調製してもよい。

【0540】

皮膚への局所塗布に適した医薬組成物は、好ましくは、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾール、または油の形態をとる。使用してもよい担体として、ゼリー、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、経皮増強剤、及びそれらの2つ以上の組み合わせが挙げられる。

【0541】

経皮投与に適した医薬組成物は、レシピエントの表皮と長期間密接に接触したままであるように適合させた別個のパッチとして提示してもよい。経皮投与に適した医薬組成物はまた、イオン泳動によって送達してもよく（例えば、Pharmaceutical Research 3（6）：318（1986）を参照のこと）、一般的には、活性化合物の任意の緩衝水溶液の形態をとる。一実施形態では、マイクロニードルパッチまたはデバイスを、生物学的組織、特に皮膚を通過させるかまたはその中に薬物を送達するために提供する。マイクロニードルパッチまたはデバイスは、組織への損傷、痛み、または刺激を最小限に抑えるか、まったく刺激を与えずに、皮膚または他の組織バリアを通過して、またはその中に、臨床的に適切な速度で薬物を送達し得る。

【0542】

肺への投与に適した医薬組成物は、広範囲の受動的呼吸駆動及び能動的動力駆動の単回／複数回投与のドライパウダー吸入器（DPI）によって送達することができる。呼吸送達にも一般的に使用される装置として、ネブライザー、定量噴霧式吸入器、及びドライパウダー吸入器が挙げられる。ジェットネブライザー、超音波ネブライザー、及び振動メッシュネブライザーを含む、いくつかのタイプのネブライザーが利用可能である。適切な肺送達装置の選択は、薬物とその製剤の性質、作用部位、及び肺の病態生理学などのパラメーターに依存する。

【0543】

眼への薬物送達のための多くの方法及び装置が当技術分野で公知である。非限定的な例は、以下の特許及び特許出願に記載されている（参照により本明細書に完全に援用される）。例としては、米国特許第8,192,408号（題名「Ocular trocar assembly」）（Psivida Us, Inc.）；米国特許第7,585,517号（題名「Transcleral delivery」）（Macusight, Inc.）；米国特許第5,710,182号及び同第5,795,913号（題名「Ophthalmic composition」）（Santen OY）；米国特許第8,663,639号（題名「Formulations for treating ocular diseases and conditions」）、米国特許第8,486,960号（題名「Formulations and methods for vascular permeability-related diseases or conditions」）、米国特許第8,367,097号及び同第8,927,005号（題名「Liquid formulations for treatment of

10

20

30

40

50

diseases or conditions」、米国特許第7,455,855号(題名「Delivering substance and drug delivery system using the same」)(Santen Pharmaceutical Co., Ltd.); WO/2011/050365(題名「Conformable Therapeutic Shield For Vision and Pain」)及びWO/2009/145842(題名「Therapeutic Device for Pain Management and Vision」)(Forsight Labs, LLC); 米国特許第9,066,779号及び同第8,623,395号(題名「Implantable therapeutic device」)、WO/2014/160884(題名「Ophthalmic Implant for Delivering Therapeutic Substances」)、米国特許第8,399,006号、同第8,277,830号、同第8,795,712号、同第8,808,727号、同第8,298,578号、及びWO/2010/088548(題名「Posterior segment drug delivery」)、WO/2014/152959及びUS20140276482(題名「Systems for Sustained Intraocular Delivery of Low Solubility Compounds from a Port Delivery System Implant」)、米国特許第8,905,963号及び同第9,033,911号(題名「Injector apparatus and method for drug delivery」)、WO/2015/057554(題名「Formulations and Methods for Increasing or Reducing Mucus」)、米国特許第8,715,712号及び同第8,939,948号(題名「Ocular insert apparatus and methods」)、WO/2013/116061(題名「Insertion and Removal Methods and Apparatus for Therapeutic Devices」)、WO/2014/066775(題名「Ophthalmic System for Sustained Release of Drug to the Eye」)、WO/2015/085234及びWO/2012/019176(題名「Implantable Therapeutic Device」)、WO/2012/065006(題名「Methods and Apparatus to determine Porous Structures for Drug Delivery」)、WO/2010/141729(題名「Anterior Segment Drug Delivery」)、WO/2011/050327(題名「Corneal Denervation for Treatment of Ocular Pain」)、WO/2013/022801(題名「Small Molecule Delivery with Implantable Therapeutic Device」)、WO/2012/019047(題名「Subconjunctival Implant for Posterior Segment Drug Delivery」)、WO/2012/068549(題名「Therapeutic Agent Formulations for Implanted Devices」)、WO/2012/019139(題名「Combined Delivery Methods and Apparatus」)、WO/2013/040426(題名「Ocular Insert Apparatus and Methods」)、WO/2012/019136(題名「Injector Apparatus and Method for Drug Delivery」)、WO/2013/040247(題名「Fluid Exchange Apparatus and Methods」)(For Sight Vision 4, Inc.)である。

【0544】

活性化合物を送達する方法のさらなる非限定的な例は、WO/2015/085251(題名「Intracameral Implant for Treatment of an Ocular Condition」)(Envisia Therapeutics

10

20

30

40

50

, Inc.) ; WO/2011/008737 (題名「Engineered Aerosol Particles, and Associated Methods」)、WO/2013/082111 (題名「Geometrically Engineered Particles and Methods for Modulating Macrophage or Immune Responses」)、WO/2009/132265 (題名「Degradable compounds and methods of use thereof, particularly with particle replication in non-wetting templates」)、WO/2010/099321 (題名「Interventional drug delivery system and associated methods」)、WO/2008/100304 (題名「Polymer particle composite having high fidelity order, size, and shape particles」)、WO/2007/024323 (題名「Nanoparticle fabrication methods, systems, and materials」) (Liquidia Technologies, Inc. and the University of North Carolina at Chapel Hill) ; WO/2010/009087 (題名「Iontophoretic Delivery of a Controlled-Release Formulation in the Eye」) (Liquidia Technologies, Inc. and Eyegate Pharmaceuticals, Inc.) 及び WO/2009/132206 (題名「Compositions and Methods for Intracellular Delivery and Release of Cargo」)、WO/2007/133808 (題名「Nano-particles for cosmetic applications」)、WO/2007/056561 (題名「Medical device, materials, and methods」)、WO/2010/065748 (題名「Method for producing patterned materials」)、WO/2007/081876 (題名「Nanostructured surfaces for biomedical/biomaterial applications and processes thereof」) (Liquidia Technologies, Inc.) に示される。

[0545]

眼への薬物送達のための方法及び装置のさらなる非限定的な例としては、例えば、WO 2011/106702 及び米国特許第 8,889,193 号 (題名「Sustained delivery of therapeutic agents to an eye compartment」)、WO 2013/138343 及び US 8,962,577 (題名「Controlled release formulations for the delivery of HIF-1 inhibitors」)、WO/2013/138346 及び米国特許出願公開第 2013/0272994 号 (題名「Non-Linear Multiblock Copolymer-Drug Conjugates for the Delivery of Active Agents」)、WO 2005/072710 及び米国特許第 8,957,034 号 (題名「Drug and Gene Carrier Particles that Rapidly Move Through Mucus Barriers」)、WO 2008/030557、米国特許出願公開第 2010/0215580 号、同第 2013/0164343 号 (題名「Compositions and Methods for Enhancing Transport Through Mucous」)、WO 2012/061703, US 2012/0121718, 及び米国特許出願公開第 2013/0236556 号 (題名「Compositions and Methods Relating to Reduced Mucoadhesion」)、WO 2012/039979 及び米国特許出願公開第 2013/0183244 号 (題名「Rapid Diffusion of Large

Polymeric Nanoparticles in the Mammalian Brain」)、WO2012/109363及び米国特許出願公開第2013/0323313号(題名「Mucus Penetrating Gene Carriers」)、WO2013/090804及びUS2014/0329913(題名「Nanoparticles with enhanced mucosal penetration or decreased inflammation」)、WO2013/110028(題名「Nanoparticle formulations with enhanced mucosal penetration」)、WO2013/166498及び米国特許出願公開第2015/0086484号(題名「Lipid-based drug carriers for rapid penetration through mucus linings」)(The Johns Hopkins University);WO2013/166385(題名「Pharmaceutical Nanoparticles Showing Improved Mucosal Transport」)、米国特許出願公開第2013/0323179号(題名「Nanocrystals, Compositions, And Methods that Aid Particle Transport in Mucus」)(The Johns Hopkins University and Kala Pharmaceuticals, Inc.);WO/2015/066444(題名「Compositions and methods for ophthalmic and/or other applications」)、WO/2014/020210及びWO/2013/166408(題名「Pharmaceutical nanoparticles showing improved mucosal transport」)(Kala Pharmaceuticals, Inc.);米国特許第9,022,970号(題名「Ophthalmic injection device including dosage control device」)、WO/2011/153349(題名「Ophthalmic compositions comprising pbo-peo-pbo block copolymers」)、WO/2011/140203(題名「Stabilized ophthalmic galactomannan formulations」)、WO/2011/068955(題名「Ophthalmic emulsion」)、WO/2011/037908(題名「Injectable aqueous ophthalmic composition and method of use thereof」)、米国特許出願公開第2007/0149593号(題名「Pharmaceutical Formulation for Delivery of Receptor Tyrosine Kinase Inhibiting (RTKi) Compounds to the Eye」)、米国特許第8,632,809号(題名「Water insoluble polymer matrix for drug delivery」)(Alcon, Inc.)が挙げられる。

【0546】

薬物送達装置及び方法のさらなる非限定的な例として、例えば、米国特許出願公開第20090203709号(題名「Pharmaceutical Dosage Form For Oral Administration Of Tyrosine Kinase Inhibitor」)(Abbott Laboratories);米国特許出願公開第20050009910号(題名「Delivery of an active drug to the posterior part of the eye via subconjunctival or periocular delivery of a prodrug」)、米国特許出願公開第20130071349号(題名「Biodegradable polymers for lowering intraocular pressure」)、米国特許第8,481,069号(題名「Tyrosine kinase microspheres」)、米国特許第8,465,778号(題名「Method of making tyrosine kinase microsp

10

20

30

40

50

heres」)、米国特許第8,409,607号(題名「Sustained release intraocular implants containing tyrosine kinase inhibitors and related methods」)、米国特許第8,512,738号及び米国特許出願公開第2014/0031408号(題名「Biodegradable intravitreal tyrosine kinase implants」)、米国特許出願公開第2014/0294986号(題名「Microsphere Drug Delivery System for Sustained Intraocular Release」)、米国特許第8,911,768号(題名「Methods For Treating Retinopathy With Extended Therapeutic Effect」)(Allergan, Inc.);US6,495,164(題名「Preparation of injectable suspensions having improved injectability」)(Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.);WO2014/047439(題名「Biodegradable Microcapsules Containing Filling Material」)(Akina, Inc.);WO2010/132664(題名「Compositions And Methods For Drug Delivery」)(Baxter International Inc. Baxter Healthcare SA);米国特許出願公開第20120052041号(題名「Polymeric nanoparticles with enhanced drug loading and methods of use thereof」)(The Brigham and Women's Hospital, Inc.);米国特許出願公開第20140178475号、同第20140248358、及び同第20140249158号(題名「Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same」)(BIND Therapeutics, Inc.);米国特許第5,869,103号(題名「Polymer microparticles for drug delivery」)(Danbiosyst UK Ltd.);米国特許第8628801号(題名「Pegylated Nanoparticles」)(Universidad de Navarra);US2014/0107025(題名「Ocular drug delivery system」)(Jade Therapeutics, LLC);米国特許第6,287,588号(題名「Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof」)、米国特許第6,589,549号(題名「Bioactive agent delivering system comprised of microparticles with in a biodegradable to improve release profiles」)(Macromed, Inc.);米国特許第6,007,845号及び同第5,578,325号(題名「Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilic hydrophobic multiblock copolymers」)(Massachusetts Institute of Technology);米国特許出願公開第20040234611号、同第20080305172号、同第20120269894号、及び同第20130122064(題名「Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration」)(Novartis Ag);US6,413,539(題名「Blockpolymer」)(Poly-Med, Inc.);米国特許出願公開第20070071756号(題名「Delivery of an agent to ameliorate inflammation」)(Peyman);米国特許

10

20

30

40

50

出願公開第20080166411号(題名「Injectable Depot Formulations And Methods For Providing Sustained Release Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles」)(Pfizer, Inc.);US6,706,289(題名「Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules」)(PR Pharmaceuticals, Inc.);ならびに米国特許第8,663,674号(題名「Microparticle containing matrices for drug delivery」)(Surmodics)が挙げられる。

【0547】

選択された障害の治療のための活性化合物の使用

一態様では、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を使用して、炎症性または免疫性の病態である医学的障害を治療し、補体カスケード(機能不全のカスケードを含む)によって媒介される障害には、補体D因子関連障害もしくは補体副経路関連障害を含む補体媒介性疾患もしくは障害、正常な補体活性に関与もしくは応答する細胞の能力に悪影響を与える細胞の障害もしくは異常、あるいは外科手術もしくは他の医療治療、または医薬品もしくは生物医薬品の投与、血液輸血、または他の同種組織もしくは体液の投与などの医療治療に対する望ましくない補体媒介性応答が含まれる。

【0548】

補体媒介性の疾患または障害とは、補体の量または活性が、個体において疾患または障害を引き起こすような量または活性である疾患または障害である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患または障害は、自己免疫疾患、がん、血液疾患、感染症、炎症性疾患、虚血再灌流障害、神経変性疾患、神経変性障害、眼疾患、腎疾患、移植片拒絶、血管疾患、及び血管炎疾患からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患または障害は、自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患または障害は、感染症である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患または障害は、炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患または障害は、血液疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害は、虚血再灌流障害である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患または障害は、眼疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患または障害は、腎疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害は、移植片拒絶である。いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害は、抗体媒介性の移植片拒絶である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患または障害は、血管疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害は、血管炎障害である。いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害は、神経変性疾患または障害である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は、神経変性疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性障害は、神経変性障害である。いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害は、タウオパチーである。

【0549】

いくつかの実施形態では、C3系球体腎炎(C3G)の治療の方法が提供され、この方法は、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、もしくは式IXの化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体の有効量を、必要に応じて薬学的に許容される組成物中で宿主へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の治療の方法が提供され、この方法は、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、もしくは式IXの化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体の有効量を、必要に応じて薬学的に許容される組成物中で宿主へ投与することを含む。別の実施形態では、宿主におけるウェット型またはドライ型の加齢黄斑変性症(AMD)治療の方法が提供され、この方法は、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式

10

20

30

40

50

V I I、式 V I I I、もしくは式 I X の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体の有効量を、必要に応じて薬学的に許容される組成物中で投与することを含む。別の実施形態では、宿主における関節リウマチの治療の方法が提供され、この方法は、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、もしくは式 I X の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体の有効量を、必要に応じて薬学的に許容される組成物中で投与することを含む。別の実施形態では、宿主における多発性硬化症の治療の方法が提供され、この方法は、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、もしくは式 I X の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体の有効量を、必要に応じて薬学的に許容される組成物中で投与することを含む。

10

【0550】

本明細書に開示するように、必要に応じて薬学的に許容される組成物中の、活性化化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体はまた、併用して（同じまたは異なる剤形で）投与するか、または第2の薬剤の副作用を改善または軽減して使用するために第2の薬剤と交互に投与する場合にも有用である。例えば、いくつかの実施形態では、活性化化合物を、養子細胞移植療法と併用して、そのような療法に関連する炎症反応、例えば、サイトカイン応答症候群などのサイトカイン媒介応答を低減させてもよい。いくつかの実施形態では、養子細胞移植療法は、キメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）または血液腫瘍または固形腫瘍、例えば、B細胞関連血液癌を治療するために用いる樹状細胞である。いくつかの実施形態では、血液腫瘍または固形腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、脾臓癌、神経膠芽細胞腫、またはCD19を発現するがんである。いくつかの実施形態では、関連する炎症反応は、サイトカイン媒介応答である。

20

【0551】

別の実施形態が提供され、この実施形態には、有効量の活性化化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体を、必要に応じて薬学的に許容される組成物中で、宿主へ投与して、眼、肺、胃腸、または他の障害を治療することを含み、局所送達または局在的送達による利点を得ることができる。

30

【0552】

本明細書に記載の任意の化合物（例えば、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、または式 I X）を、硝子体内、実質内、前房内、テノン嚢下、網膜下、眼球後、眼球周囲、脈絡膜上、脈絡膜、脈絡膜下、結膜、結膜下、強膜上、後強膜近傍、経強膜、角膜周囲、及び涙管注射、または粘液、粘液、もしくは粘膜バリアを介して、即時または制御放出方式を含む、任意の所望の投与形態で眼に投与してもよい。特定の実施形態では、活性化化合物には、高分子薬物送達系で眼に送達される親油性シル基などの親油性基、例えば、ポリ乳酸、ポリラクチド-コ-グリコリド、ポリグリコリドもしくは他の侵食性ポリマー、またはそれらの組み合わせ、あるいは眼への送達のための別のタイプの親油性物質が含まれる。いくつかの実施形態では、親油性活性分子は、眼液よりもポリマーまたは他の形態の送達系において、より可溶である。

40

【0553】

本発明の他の実施形態では、本明細書に提供する活性化化合物を使用して、補体D因子によって、または補体経路の過剰または有害な量の補体-C3増幅ループによって媒介される宿主の障害を治療または予防し得る。例として、本発明は、抗体-抗原相互作用、免疫不全または自己免疫障害の構成要素、または虚血性損傷によって誘発される補体関連障害を治療または予防する方法を含む。本発明はまた、D因子によって媒介されるか、または影響を受ける、自己免疫応答を含む、炎症または免疫応答を減少させる方法を提供する。

50

【0554】

いくつかの実施形態では、障害は、脂肪肝、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝炎症、肝硬変及び肝不全などの脂肪肝に起因する病態から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって、宿主における脂肪肝疾患を治療するための方法を提供する。

【0555】

別の実施形態では、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物を使用して、外科手術または他の医療治療の前または最中に免疫応答を調節する。非限定的な一例は、急性または慢性移植片対宿主病に関連した使用であり、これは、同種異系組織移植の結果としての一般的な合併症であり、輸血の結果としても起こり得る。

【0556】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、皮膚筋炎を治療または予防する方法を提供する。

【0557】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、筋萎縮性側索硬化症を治療または予防する方法を提供する。

【0558】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、腹部大動脈瘤、血液透析合併症、溶血性貧血、または血液透析を治療または予防する方法を提供する。

【0559】

別の実施形態では、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって、宿主における、医薬品または生物療法（例えば、CAR T細胞療法またはモノクローナル抗体療法）の投与に応じたサイトカイン応答または炎症反応を治療または予防する方法を提供する。様々な種類のサイトカイン応答または炎症反応が、生物療法薬の投与などの多くの要因に応じて発生し得る。いくつかの実施形態では、サイトカイン応答または炎症反応は、サイトカイン放出症候群である。いくつかの実施形態では、サイトカイン応答または炎症反応は、腫瘍崩壊症候群である（これもまた、サイトカイン放出をもたらし）。サイトカイン放出症候群の症状は、発熱、頭痛、皮膚の発疹から気管支痙攣、低血圧、さらには心停止にまで及ぶ。重度のサイトカイン放出症候群はサイトカインストームと呼ばれ、致命的であり得る。

【0560】

いくつかのモノクローナル抗体治療薬の注入に反応して、致命的なサイトカインストームが観察されている。Abramowicz D, et al. "Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients" Transplantation (1989) 47 (4): 606-8; Chatenoud L, et al. "In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids" Transplantation (1990) 49 (4): 697-702; 及び Lim LC, Koh LP, and Tan P. "Fatal cytokine release syndrome with chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a 71-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia" J. Clin Oncol. (1999) 17 (6): 19

10

20

30

40

50

62-3を参照のこと。

【0561】

また、本明細書において、二重特異性T細胞誘導（BiTE）を受けている患者における有害な免疫応答を媒介するための、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物の使用を企図する。二重特異性T細胞誘導は、がん細胞の表面にある特定の抗原を標的にして結合するようにT細胞に指示する。例えば、BiTEであるブリナツモマブ（Amgen）は、フィラデルフィア染色体陰性の再発性または難治性の急性リンパ芽球性白血病の二次療法として最近承認された。ブリナツモマブは、4週間周期の持続静脈内注入によって投与する。BiTE剤の使用は、サイトカイン放出症候群を含む有害な免疫応答に関連する。ACTに関連するCRSで最も有意に上昇するサイトカインとして、IL-10、IL-6、及びIFN- γ が挙げられる（Klinger et al., Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of Tcell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. Blood (2012) 119:6226-6233）。

10

【0562】

別の実施形態では、障害は、上強膜炎、特発性上強膜炎、上強膜炎、前強膜炎、または後強膜炎である。いくつかの実施形態では、障害は、特発性前部ブドウ膜炎、HLA-B27関連ブドウ膜炎、ヘルペス性角膜ブドウ膜炎、ポスナーシュロスマン症候群、フックス虹彩異色性虹彩毛様体炎、またはサイトメガロウイルス前部ブドウ膜炎である。

20

【0563】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、C3系球体症を治療または予防する方法を提供する。いくつかの実施形態では、障害は、デンスデポジット病（DDD）及びC3系球体腎炎（C3GN）から選択される。

【0564】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、IC-MPGNを治療または予防する方法を提供する。

30

【0565】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、移植後機能障害（delayed graft function（DGF））を治療または予防する方法を提供する。

【0566】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、創傷治癒を治療または促進する方法を提供する。

【0567】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、HSC-TMAを治療または予防する方法を提供する。

40

【0568】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、発作性夜間血色素尿症（PNH）を治療または予防する方法を提供する。

【0569】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、加齢黄斑変

50

性症（AMD）を治療または予防する方法を提供する。

【0570】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、黄斑変性を治療または予防する方法を提供する。

【0571】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、クローン病を治療または予防する方法を提供する。

【0572】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、スタルガルト病（スタルガルト黄斑変性）を治療または予防する方法を提供する。

【0573】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、急性膵炎を治療または予防する方法を提供する。

【0574】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、喘息（TH2）または喘息非TH2型）を治療または予防する方法を提供する。

【0575】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、歯周炎を治療または予防する方法を提供する。

【0576】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、糖尿病性網膜症を治療または予防する方法を提供する。

【0577】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、汗腺膿瘍を治療または予防する方法を提供する。

【0578】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を治療または予防する方法を提供する。

【0579】

いくつかの実施形態において、本発明は、急性腎障害（AKI）、特発性膜性腎症、IgA腎症（IgAN）ループス腎炎（LN）、及び原発性巣状分節性糸球体硬化症から選択される腎障害を、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって、治療または予防する方法を提供する。

【0580】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、妊娠高血圧腎症を治療または予防する方法を提供する。

【0581】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、関節リウマチを治療または予防する方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0582】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、多発性硬化症を治療または予防する方法を提供する。

【0583】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、重症筋無力症を治療または予防する方法を提供する。

【0584】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を治療または予防する方法を提供する。

【0585】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、視神経脊髄炎（NMO）を治療または予防する方法を提供する。

【0586】

さらに別の実施形態では、本発明は、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって、例としては、以下に記載の障害を治療または予防する方法を提供する：硝子体炎、サルコイドーシス、梅毒、結核、またはライム病；網膜血管炎、イールズ病、結核、梅毒、またはトキソプラズマ症；神経網膜炎、ウイルス性網膜炎、または急性網膜壊死；水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、苔癬、またはデング熱関連疾患（例えば、出血性デング熱）；マスカレード症候群、接触性皮膚炎、外傷誘発性炎症、UVB誘発性炎症、湿疹、環状肉芽腫、またはにきび。

【0587】

さらなる実施形態では、障害は：急性心筋梗塞、動脈瘤、心肺バイパス、拡張型心筋症、心肺バイパス手術中の補体活性化、冠動脈疾患、ステント留置後の再狭窄、または経皮経管冠動脈形成術（PTCA）；抗体関連型移植拒絶反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、同種異系移植、体液及び血管移植片拒絶、移植片機能不全、移植片対宿主病、グレーブス病、有害薬物反応、または慢性移植片血管障害；アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性神経炎、薬物アレルギー、放射線誘発性肺損傷、好酸球性肺炎、造影剤アレルギー、閉塞性気管支炎、または間質性肺炎；パーキンソニズムー認知症複合、散発性前頭側頭型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、神経原線維変化型老年認知症、脳アミロイド血管症、脳血管障害、特定の形態の前頭側頭型認知症、慢性外傷性脳症（CTE）、認知症を伴うPD（PDD）、嗜銀顆粒性認知症、ボクサー認知症、レビー小体型認知症（DLB）、または多発脳梗塞性認知症；クロイツフェルト・ヤコブ病、ハンチントン病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、多発性筋炎、脳炎後パーキンソニズム、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化を伴う非グラム型運動ニューロン疾患、神経原線維変化、または石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病から選択される。

【0588】

いくつかの実施形態では、障害は：移植関連血栓性微小血管症（TMA）；造血幹細胞移植関連血栓性微小血管症（HSC-TMA）；アトピー性皮膚炎、皮膚炎、皮膚筋炎水疱性類天疱瘡、強皮症、強皮皮膚筋炎、乾癬性関節炎、尋常性天疱瘡、円板状エリテマトーデス、皮膚ループス、凍瘡状エリテマトーデス、またはループスエリテマトーデスー扁平苔癬オーバーラップ症候群；クリオグロブリン血症性血管炎、腸間膜／腸管障害、末梢血管障害、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）、IL-2誘発性血管漏出症候群、または免疫複合体血管炎；血管浮腫、低血小板（HELLP）症候群、鎌

10

20

30

40

50

状赤血球疾患、血小板不応性、赤血球円柱、または典型的もしくは感染性溶血性尿毒症症候群（tHUS）；血尿、出血性ショック、薬物誘発性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、高窒素血症、血管及び／またはリンパ管の炎症、回転式アテレクトミー、または遅発性溶血性輸血反応；英国型アミロイド血管症、バージャー病、水疱性類天疱瘡、C1q腎症、がん、または劇症型抗リン脂質抗体症候群から選択される。

【0589】

別の実施形態では、疾患は：ウエット型（滲出）AMD、ドライ型（非滲出）AMD、脈絡網膜変性、脈絡膜血管新生（CNV）、脈絡膜炎、RPE機能の喪失、視力喪失（視力または視野の喪失を含む）、AMD由来の視力喪失、光曝露に応答した網膜損傷、網膜変性、網膜剥離、網膜機能障害、網膜血管新生（RNV）、未熟児網膜症、病的近視、またはRPE変性；偽水晶体性水疱性角膜症、症候性黄斑変性症関連障害、視神経変性、光受容体変性、錐体変性、視細胞の喪失、毛様体扁平部炎、強膜炎、増殖性硝子体網膜症、または眼性ドルーゼンの形成；慢性蕁麻疹、チャークーストラウス症候群、寒冷凝集素症（CAD）、皮質基底核変性症（CBD）、クリオグロブリン血症、毛様体炎、ブルッフ膜の損傷、デゴス病、糖尿病性血管障害、肝酵素の上昇、内毒素血症、表皮水疱症、または後天性表皮水疱症（EBA）；本態性混合型クリオグロブリン血症、過剰な血中尿素窒素－BUN、巣状分節性糸球体硬化症、ゲルストマン－シュトロイスラー－シャインカー病、巨細胞性動脈炎、痛風、ハラールホルデンスパッツ症候群、橋本甲状腺炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病腎炎、または異常な尿沈渣；化膿性汗腺炎（HS）；肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎またはヒト免疫不全ウイルス（HIV）、より一般的に、例えば、フラビウイルス科、レトロウイルス科、コロナウイルス科、ポックスウイルス科、アデノウイルス科、ヘルペスウイルス科、カリシウイルス科、レオウイルス科、ピコルナウイルス科、トガウイルス科、オルソミクソウイルス科、ラブドウイルス科、またはヘパドナウイルス科から選択されるウイルス感染症；髄膜炎菌、志賀毒素大腸菌関連溶血性尿毒症症候群（STEC－HUS）、溶血性尿毒症症候群（HUS）；連鎖球菌、または連鎖球菌感染後糸球体腎炎から選択される。

【0590】

さらなる実施形態では、障害は：高脂血症、高血圧症、低アルブミン血症、血液量減少性ショック、低補体血症性蕁麻疹様血管炎、低フォスファターゼ症（hypophosphatasia）、血液量減少性ショック、特発性肺炎症候群、または特発性肺線維症；封入体筋炎、腸虚血、虹彩毛様体炎、虹彩炎、若年性慢性関節炎、川崎病（動脈炎）または脂質尿症；膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）I、顕微鏡的多発血管炎、混合型クリオグロブリン血症、モリブデン補因子欠損症（MoCD）A型、脾炎、脂肪織炎、ピック病、結節性多発動脈炎（PAN）、進行性皮質下グリオーシス、タンパク尿症、糸球体濾過量（GFR）の低下、または腎血管障害；多臓器不全、多系統萎縮症（MSA）、筋強直性ジストロフィー、ニーマン－ピック病C型、慢性脱髄疾患、または進行性核上性麻痺；脊髄損傷、脊髄性筋萎縮症、脊椎関節症、ライター症候群、自然流産、習慣性流産、子癇前症、シヌクレイン病、高安動脈炎、産後甲状腺炎、甲状腺炎、I型クリオグロブリン血症、II型混合型クリオグロブリン血症、III型混合型クリオグロブリン血症、潰瘍性大腸炎、尿毒症、蕁麻疹、静脈ガス塞栓（VGE）、またはウェゲナー肉芽腫症；フォンヒッペル－リンドウ病、眼のヒストプラスマ症、硬性ドルーゼン、軟性ドルーゼン、色素クランピング（pigment clumping）、または光受容体及び／または網膜色素上皮（RPE）の喪失から選択される。

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、自己免疫性卵巣炎、子宮内膜症、自己免疫性精巣炎、オード甲状腺炎（Ord's thyroiditis）、自己免疫性腸症、セリアック病、橋本脳症、抗リン脂質抗体症候群（APLS）（ヒューズ症候群）、再生不良性貧血、自己免疫性リンパ増殖症候群（カナル－スミス症候群）、自己免疫性好中球減少症、エヴァンズ症候群、悪性貧血、赤芽球病、血小板減少症、有痛脂肪症（ダーカム病）、成人発症スチル病、強直性脊椎炎、CREST症候群、薬剤誘発性ループス、好酸球性筋膜炎（シュルマン症候群）、フェルティ症候

10

20

30

40

50

群、IgG4関連疾患、混合性結合組織病（MCTD）、回帰性リウマチ（ヘンチーローゼンバーグ症候群）、パリーロンバーグ症候群、パーソナージューターナー症候群、再発性多発性軟骨炎（マイエンブルグーアルテルユーリンガー症候群）、後腹膜線維症、リウマチ熱、シュニッツラー症候群、線維筋痛、ニューロミオトニア（アイザックス病（Isaac's disease））、傍腫瘍性変性症（paraneoplastic degeneration）、自己免疫性内耳疾患、メニエール病、間質性膀胱炎、自己免疫性膵炎、ジカウイルス関連障害、チクングニヤウイルス関連障害、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、IgA腎症、IgA血管炎、リウマチ性多発筋痛症、リウマチ性血管炎、円形脱毛症、自己免疫性プロゲステロン皮膚炎、疱疹状皮膚炎、結節性紅斑、妊娠性類天疱瘡、化膿性汗腺炎、硬化性苔癬、線状IgA病（LAD）、モルフェア、筋炎、急性痘瘡状苔癬状粧糠疹、白斑心筋梗塞後症候群（ドレスラー症候群）、心膜切開後症候群、自己免疫性網膜症、コーガン症候群、グレープス眼症、木質結膜炎、モーレン潰瘍、眼球クロアヌス・ミオクロアヌス運動失調、視神経炎、網膜蝸牛脳血管症（retinocochleocerebral vasculopathy）（スザック症候群）、交感性眼炎、トロサーハント症候群、間質性肺疾患、抗合成酵素症候群、アジソン病、多腺性自己免疫症候群（APS）I型、多腺性自己免疫症候群（APS）II型、多腺性自己免疫症候群（APS）III型、散在性硬化症（多発性硬化症、パターンII）、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）、若年性関節リウマチ、腱付着部炎関連関節炎、反応性関節炎（ライター症候群）、自己免疫性肝炎またはルポイド肝炎、原発性胆汁性肝硬変（PBS）、原発性硬化性胆管炎、顕微鏡的大腸炎、潜在性ループス（latent lupus）（未分化結合組織病（UCTD））、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性運動性軸索型ニューロパチー、抗NMDA受容体脳炎、バロー同心円性硬化症（シルダー病）、ピッカーstaff脳炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、特発性炎症性脱髄疾患、ランバートーイー トン筋無力症候群、オシュトラン症候群（Osh torans syndrome）、小児自己免疫性溶連菌関連性神経精神障害（PANDAS）、進行性炎症性神経障害、下肢静止不能症候群、スティッフパーソン症候群、シデナム症候群、横断性脊髄炎、ループス血管炎、白血球破碎性血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発性筋炎または眼の虚血再灌流障害から選択される障害の治療または予防に有用である。

【0591】

本明細書に開示する組成物及び方法に従って治療され得る眼疾患の例としては、アメーバ性角膜炎、真菌性角膜炎、細菌性角膜炎、ウイルス性角膜炎、オンコセルカ性（onchocercal）角膜炎、細菌性角結膜炎、ウイルス性角結膜炎、角膜ジストロフィー疾患、フックス内皮ジストロフィー、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、自己免疫性ドライアイ疾患、環境性ドライアイ疾患、角膜血管新生疾患、角膜移植後拒絶反応の予防及び治療、自己免疫性ブドウ膜炎、感染性ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎（トキソプラズマ症を含む）、汎ブドウ膜炎、硝子体または網膜の炎症性疾患、眼内炎の予防及び治療、黄斑浮腫、黄斑変性、加齢黄斑変性、増殖性及び非増殖性糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症、網膜の自己免疫疾患、原発性及び転移性眼内黒色腫、他の眼内転移性腫瘍、開放隅角緑内障、閉塞隅角緑内障、色素性緑内障、ならびにそれらの組合せが挙げられる。

【0592】

さらなる実施形態では、障害は、緑内障、糖尿病性網膜症、水疱形成皮膚疾患（水疱性類天疱瘡、天疱瘡及び表皮水疱症を含む）、眼部瘢痕性類天疱瘡、ブドウ膜炎、成人黄斑変性、糖尿病性網膜症、網膜色素変性症、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、ベーチェットブドウ膜炎、非感染性ブドウ膜炎、多巣性脈絡膜炎、フォークトー小柳ー原田症候群、中間部ブドウ膜炎、散弾状網脈絡膜炎、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天疱瘡、眼部天疱瘡、非動脈炎性虚血性視神経症、術後炎症、及び網膜静脈閉塞症、または網膜中心静脈閉塞症（CVO）から選択される。

【0593】

いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患としては、眼疾患（早期または新生血管加齢

10

20

30

40

50

黄斑変性、及び地図状萎縮を含む）、自己免疫疾患（関節炎、関節リウマチを含む）、呼吸器疾患、心血管疾患が挙げられる。他の実施形態では、本発明の化合物は、肥満及び他の代謝障害を含む、脂肪酸代謝に関連する疾患及び障害の治療における使用に適している。

【0594】

本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物によって治療または予防される障害としてはまた、限定するものではないが：遺伝性血管浮腫、毛細血管漏出症候群、溶血性尿毒症症候群（HUS）；神経障害、ギランバレー症候群、中枢神経系の疾患及び他の神経変性状態、糸球体腎炎（膜性増殖性糸球体腎炎を含む）、SLE腎炎、増殖性腎炎、肝線維症、組織再生及び神経再生、またはバラキアーンシモンズ症候群；敗血症の炎症作用、全身性炎症反応症候群（SIRS）、不適切または望ましくない補体活性化の障害、IL-2療法時のインターロイキン-2誘発性毒性、炎症性障害、自己免疫疾患の炎症、全身性エリテマトーデス（SLE）、ループス腎炎、関節炎、免疫複合体障害及び自己免疫疾患、全身性ループス、またはエリテマトーデス；虚血／再灌流傷害（I/R傷害）、心筋梗塞、心筋炎、虚血後再灌流状態、バルーン血管形成術、アテローム性動脈硬化症、心肺バイパスもしくは腎臓バイパスにおけるポンプ後症候群、腎虚血、大動脈再建術後の腸間膜動脈再灌流、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性心疾患、虚血－再灌流傷害、肥満または糖尿病；アルツハイマー型認知症、脳卒中、統合失調症、外傷性脳損傷、外傷、パーキンソン病、癲癇、移植片拒絶反応、流産の予防、生体材料反応（例えば、血液透析、インプラントでの）、超急性同種移植片拒絶、異種移植片拒絶、移植、乾癬、熱傷、火傷もしくは凍傷を含む熱損傷、または圧挫損傷；喘息、アレルギー、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、嚢胞性線維症、成人呼吸窮迫症候群、呼吸困難、喀血、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、肺塞栓症及び梗塞、肺炎、線維形成塵疾患（fibrogenic dust diseases）、不活性塵及び無機物（例えば、ケイ素、炭塵、ベリリウム、及びアスベスト）、肺線維症、有機塵疾患、化学傷害（刺激性ガス及び化学物質、例えば、塩素、ホスゲン、二酸化硫黄、硫化水素、二酸化窒素、アンモニア及び塩酸による）、煙損傷、熱損傷（例えば、火傷、凍傷）、気管支収縮、過敏性肺炎、寄生虫症、グッドパスチャー症候群（抗糸球体基底膜腎炎）、肺血管炎、微量免疫型血管炎、または免疫複合体関連炎症が挙げられる。

【0595】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与を含む、宿主における鎌状赤血球の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与を含む、宿主における免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、または特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与を含む、宿主におけるANCA血管炎の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与を含む、宿主におけるIgA腎症の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与を含む、宿主における急速進行性糸球体腎炎（RPGN）の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与を含む、宿主におけるループス腎炎の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与を含む、宿主における出血性デング熱の治療方法を提供する。

【0596】

さらなる代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、自己免疫障害の治療に使用する。

【0597】

補体経路は、抗体及び食細胞が微生物や損傷した細胞を体から取り除く能力を高める。それは自然免疫系の一部であり、健康な個体にとっては不可欠なプロセスである。補体経

10

20

30

40

50

路を阻害すると、体の免疫系の反応が低下する。したがって、本発明の目的は、本明細書に記載の有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって自己免疫障害を治療することである。

【0598】

いくつかの実施形態では、自己免疫障害は、補体系の活性によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害は、補体副経路の活性によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害は、補体古典経路の活性によって引き起こされる。別の実施形態では、自己免疫障害は、Tリンパ球の過剰増殖またはサイトカインの過剰産生などの、補体系に直接関連しない作用機序によって引き起こされる。

【0599】

自己免疫疾患の非限定的な例として：ループス、同種移植片拒絶反応、自己免疫性甲状腺疾患（グレーブス病及び橋本甲状腺炎等）、自己免疫性ブドウ膜網膜炎、巨細胞性動脈炎、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、肉芽腫性腸炎、遠位回腸炎、限局性回腸炎、及び終末回腸炎を含む）、糖尿病、多発性硬化症、悪性貧血、乾癬、関節リウマチ、サルコイドーシス、及び強皮症が挙げられる。

【0600】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスの治療に使用する。エリテマトーデスの非限定的な例として、エリテマトーデス、皮膚ループス、円板状エリテマトーデス、凍瘡状エリテマトーデス、またはエリテマトーデス—扁平苔癬オーバーラップ症候群が挙げられる。

【0601】

エリテマトーデスは、全身性障害と皮膚障害の両方を含む、一般的な疾患のカテゴリである。全身性型の疾患は、皮膚症状だけでなく全身症状も有し得る。しかしながら、全身性の症状を伴わずに皮膚症状のみである病気の形態も存在する。例えば、SLEは、主に女性に発生する病因不明の炎症性障害であり、関節症状、蝶形紅斑、再発性胸膜炎、心膜炎、全身性リンパ節腫大、脾腫、ならびにCNS障害及び進行性腎不全を特徴とする。大半の患者（98%超）の血清が、抗DNA抗体を含む抗核抗体を含有している。高力価の抗DNA抗体は、本質的にSLEに特異的である。この疾患に対する従来の治療は、コルチコステロイドまたは免疫抑制剤の投与であった。

【0602】

3つの形態の皮膚ループス：慢性皮膚ループス（円板状エリテマトーデスまたはDLEとしても知られる）、亜急性皮膚ループス、及び急性皮膚ループスが存在する。DLEは、主に皮膚に影響を及ぼす外観を損なう慢性障害であり、紅斑、毛孔性角栓、鱗屑、毛細血管拡張及び萎縮を示す、境界が明瞭な斑及びプラークを有する。この病態は、日光曝露によって引き起こされることが多く、初期の病変は、紅斑様、円形の落屑性丘疹であり、これは直径が5mm～10mmであり、毛孔性角栓を示す。DLE病変は、最も一般的には、頬、鼻、頭皮及び耳に現れるが、体幹上部、四肢伸側及び口腔粘膜にわたって全身性である場合もある。治療せずに放置した場合、中心病変は萎縮し、傷痕が残る。SLEとは異なり、二本鎖DNAに対する抗体（例えば、DNA結合試験）は、ほぼ例外なくDLEには認められない。

【0603】

多発性硬化症は、Tリンパ球依存性であると考えられている自己免疫性脱髄障害である。MSは、一般的に再発寛解型の経過または慢性進行性の経過を示す。MSの病因は不明であるが、ウイルス感染、遺伝的素因、環境、及び自己免疫の全てがこの障害に寄与するようである。MS患者における病変は、主にTリンパ球が媒介する小膠細胞及び浸潤マクロファージの浸潤物を含有する。CD4+Tリンパ球は、これらの病変に存在する主要な細胞型である。MS病変の特徴は、MRIスキャンにおいて認められる、通常の白質との境界が極めて明瞭な脱髄の領域であるプラークである。MSプラークの組織学的所見は、疾患の段階の違いによって異なる。活動性病変では血液脳関門が損傷を受け、それにより血清タンパク質が細胞外空間へと溢出され得る。炎症細胞は、血管周囲カフ中及び白質全

10

20

30

40

50

体に認めることができる。CD4+T細胞、特にTh1は、プラークの端の後毛細血管細静脈の周囲に蓄積し、白質中にも散在する。活動性病変では、接着分子ならびにリンパ球及び単球の活性化のマーカー、例えば、IL2-R及びCD26の上方制御も観察されている。活動性病変における脱髄は、オリゴデンドロサイトの破壊を伴わない。対照的に、疾患の慢性期には、病変は、オリゴデンドロサイトの喪失、したがって血中のミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)抗体の存在を特徴とする。

【0604】

糖尿病は、1型または2型糖尿病のいずれかを指し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、1型糖尿病の患者を治療するための有効量で提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、2型糖尿病の患者を治療するための有効量で提供する。

10

【0605】

1型糖尿病は、自己免疫疾患である。自己免疫疾患は、感染と戦うための体のシステム(免疫系)が、体の一部を攻撃した場合に発生する。1型糖尿病の場合、膵臓は、インスリンをほとんどまたはまったく産生しない。

【0606】

特定の態様では、本明細書に記載の有効量の活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩を使用して、補体活性化を伴う中枢神経系(CNS)の医学的障害または末梢神経系障害を治療する。実施形態では、CNS障害は、虚血再灌流傷害または脳卒中、外傷性脳損傷(TBI)及び脊髄損傷(SCI)を含むがこれらに限定されない、後天性の脳損傷または脊髄損傷である。実施形態では、障害は神経変性障害である。実施形態では、障害は神経炎症障害である。

20

【0607】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩を、アルツハイマー病(AD)の治療に使用する。ADは、2つの特徴的な病状;アミロイド-β(Aβ)プラーク及び過剰リン酸化タウを含む神経原線維変化を特徴としている。最近の研究では、補体タンパク質Clusterin(CLU)及びCR1(CR1)をコードする遺伝子における遅発性ADのリスクに関連する一塩基多型(SNP)を同定するゲノムワイド関連研究を含め、補体をADの病因に関係があるものとみなしている。Carpanini et al., Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System, Front. Immunol., 04 March 2019を参照のこと。また、バイオマーカー研究により、ADを対照と区別し、ADへの進行のリスクを予測する血漿及び/またはCSF中の補体タンパク質と活性化産物を同定した。(同上)

30

【0608】

特定の態様では、本明細書に記載の有効量の活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩を、ピック病、散発性前頭側頭型認知症、及び17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、及び亜急性硬化性全脳炎を含むがこれらに限定されない、特定の形態の前頭側頭型認知症を治療するために使用する。

40

【0609】

特定の態様では、本明細書に記載の有効量の活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩を、多発性硬化症(MS)を治療するために使用する。多発性硬化症(MS)は、北欧-白人集団の若年成人における神経障害の最も一般的な原因であり、およそ400人に1人に生涯リスクがある。C3は、MS患者の脳に沈着することが示されている。TCCは、主にプラーク内及び隣接する白質内の毛細血管内皮細胞と関連していることを示す。活発なミエリン破壊の領域へのC活性化の局在化も示されており、TCCはそのような領域にのみ沈着している。C3dは、低悪性度の活発な脱髄を伴うプラーク内の破壊されたミエリンの短いセグメントに関連して沈着することが示されており、疾患の進行及び急性

50

炎症に対するCの寄与の証拠を提供する。Ingram et al., Complement in multiple sclerosis: its role in disease and potential as a biomarker. Clin Exp Immunol. 2009 Feb; 155 (2) : 128-39を参照のこと。

【0610】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、視神経脊髄炎(NMO)を治療するために使用する。視神経脊髄炎(NMO)は、主に視神経と脊髄に影響を与える炎症性脱髄性疾患である。従来はMSの変種とみなされていたが、最近、表現型のサブタイピングと新たに開発された疾患のバイオマーカーであるNMO免疫グロブリンG(IgG)の組み合わせを使用して、新しい基準に従って再定義された(NMOに対して58~76%の感度及び85~99%の特異性)。NMO患者は、健康な対照よりも高レベルのC3a及び抗C1q抗体を有する。C3aレベルは、疾患活動性、神経障害及びアクアポリン-4 IgGと相関していた。Nytrava et al., Complement activation in patients with neuromyelitis optica. J Neuroimmunol. 2014 Sep 15; 274 (1-2) : 185-91。

10

【0611】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、筋萎縮性側索硬化症(ALS)を治療するために使用する。ALSは、末梢神経系の神経筋接合部の除神経、進行性の筋力低下、萎縮、痙縮、呼吸不全、そして最終的には麻痺及び死をもたらす上下(α)運動ニューロンの進行性の喪失によって引き起こされる。最近の研究では、ALSの死後組織の運動皮質及び脊髄におけるC1qタンパク質の増加; 病理学の分野におけるC3活性化フラグメント及びTCC; ALS運動皮質及び脊髄における変性ニューロン及びグリアのC4d及びTCC染色、ならびに病理学の領域におけるC5aR1の上方制御が示されている。C3d及びC4dは、脊髄及び運動皮質のCR4陽性ミクログリアに囲まれたオリゴデンドログリア及び変性神経突起に認められており、C1q、C3、及びTCCは、疾患の初期段階でさえもALSドナーの肋間筋の運動終板に存在することが示されている。Carpanini et al., Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System, Front. Immunol., 04 March 2019を参照のこと。

20

30

【0612】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、パーキンソン病(PD)を治療するために使用する。PDは、黒質のドーパミン作動性ニューロンの喪失と、レビー小体型認知症の病理学的特徴を形成するタンパク質α-シヌクレインの沈着を特徴とする。患者は、安静時振戦、動作緩慢、及び硬直を示す。補体の活性化は、パーキンソン病のα-シヌクレインとレビー小体に関連しており; in vitro研究により、全長タンパク質ではなく、疾患に関連するスプライスバリエントα-シヌクレイン112が補体の活性化を引き起こすことが示された。in vivoでは、レビー小体におけるC3d、C4d、C7及びC9の局在化が報告されている。より最近では、レビー小体型認知症及びメラニン化ニューロンにおけるiC3b及びC9の沈着が報告されており、iC3b免疫反応性は、通常に加齢とともに増加し、年齢が一致する対照に比べてPDにおいてさらに上昇することが示されている。さらに、CSFにおけるC3/Aβ42またはFH/Aβ42の比率とパーキンソン病の運動及び認知症状の重症度との間の相関関係が示されている。Carpanini et al., Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System, Front. Immunol., 04 March 2019を参照のこと。いくつかの実施形態では、治療対象は、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)に罹患している。

40

【0613】

50

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、ハンチントン病（HD）を治療するために使用する。HDは、進行性の運動症状、精神障害、及び認知症を特徴とする常染色体優性の遺伝性神経変性疾患である。これは、タンパク質のN末端のポリグルタミン配列に変換される、HTT遺伝子のエクソン1内の3塩基対（CAG）リピートの拡張（正常範囲8～39リピートに対して39～121リピート）によって引き起こされる。これにより、ポリグルタミンの長さに依存した誤った折り畳みと、線条体及び皮質（層3、5、及び6）でのハンチンチンタンパク質の蓄積が起こり、続いてこれらの領域でニューロンが失われ、これは海馬にまで広がる。HD尾状核及び線条体における、ニューロン、星状細胞、及びミエリン鞘は、C1q、C4、C3、ならびにiC3b及びTCCにおけるネオエピトープに対して免疫反応性であることが示されている。初期補体成分C1q（c鎖）、C1r、C3、及びC4をコードするmRNAの発現、補体調節因子C1INH、クラスタリン、MCP、DAF及びCD59、Carp anini et al., Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System, Front. Immunol., 04 March 2019を参照のこと。補体受容体C3a及びC5aは、HD線条体で上方制御されることが示されている。

【0614】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、嗜銀顆粒性認知症、英国型アミロイド血管症、脳アミロイド血管症、クロイツフェルト・ヤコブ病、慢性外傷性脳卒中、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、ダウン症候群、前頭側頭葉変性症、認知症、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、ハラーホルデン-スバツツ症候群、封入体筋炎、多系統萎縮症（MSA）、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン-ピック病C型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、脳炎後パーキンソンニズム、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下神経膠症、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型老年認知症、多発梗塞性認知症、虚血性脳卒中、慢性外傷性脳症（CTE）、外傷性脳損傷（TBI）、及び脳卒中を治療するために使用する。

【0615】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、遺伝性運動感覚性ニューロパチー（HMSN）を治療するために使用する。いくつかの実施形態では、遺伝性感覚性ニューロパチーは、シャルコー・マリー・トゥース（CMT）病である。いくつかの実施形態では、HSMNは、シャルコー・マリー・トゥース病1A型または1B型である。いくつかの実施形態では、HSMNは、シャルコー・マリー・トゥース病2型である。いくつかの実施形態では、HSMNは、デジェリン・ソッタス病（シャルコー・マリー・トゥース3型）である。いくつかの実施形態では、HSMNはレフサム病である。いくつかの実施形態では、HSMNは、ピラミッド型の特徴を備えたシャルコー・マリー・トゥースである。いくつかの実施形態では、HSMNは、シャルコー・マリー・トゥース6型である。いくつかの実施形態では、HSMNは、HMSN+網膜色素変性症である。

【0616】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、チャージ・ストラウス症候群を治療するために使用する。

【0617】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、末梢動脈疾患（PAD）を治療するために使用する。

【0618】

特定の態様では、本明細書に記載の有効量の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、CNSが関与する重症筋無力症を治療するために使用する。

【0619】

10

20

30

40

50

特定の態様では、本明細書に記載の有効量の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、レビー小体型認知症を治療するために使用する。

【0620】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、プリオン病に罹患している個体を治療するために使用する。

【0621】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、ベーチェット病を治療するために使用する。

【0622】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、先天性筋無力症を治療するために使用する。

【0623】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）を治療するために使用する。

【0624】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩を、ギランバレー症候群を治療するために使用する。

【0625】

特定の態様では、治療するCNS障害は、脱髄性髄鞘破壊性疾患及び脱髄性白質栄養性疾患を含むがこれらに限定されない脱髄性疾患である。

【0626】

特定の態様では、治療する障害は、多発性硬化症、視神経脊髄炎、視神経脊髄炎スペクトル（NMOSD）、特発性炎症性脱髄性疾患（IID）、抗NMDA受容体脳炎、急性散在性脳脊髄炎、抗MOG自己免疫性脳脊髄炎、慢性再発性炎症性視神経炎（CRION）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、免疫介在性脳脊髄炎、進行性多巣性白質脳症（PML）；マクドナルド陽性多発性硬化症、急性出血性白質脳炎、ラスムッセン脳炎、マルブルグ多発性硬化症、偽腫瘍形成性及び腫瘍形成性多発性硬化症、バロー同心円性硬化症、びまん性髄鞘破壊性硬化症、単発性硬化症、空洞性病変を伴う多発性硬化症、骨髄皮質多発性硬化症（MCMS）、異型視神経脊髄型多発性硬化症、純粋な脊髄多発性硬化症、HLADRB3*02:02多発性硬化症、自己免疫性GFAPアストロサイトパチー、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、ギランバレー症候群、進行性炎症性ニューロパチー、ルイスーサムナー症候群、中枢・末梢連合脱髄症（CCPD）、ビッカースタッフ脳幹脳炎、フィッシャー症候群、三叉神経痛、NMDAR抗NMDA受容体脳炎、原発性進行性MS（PPMS）、OPA1バリエーション型多発性硬化症、KIR4.1多発性硬化症、アクアポリン関連多発性硬化症、慢性脳脊髄静脈不全症（CCSVIまたはCCVI）、びまん性多発性硬化症またはシルダー病を含むがこれらに限定されない脱髄性髄鞘破壊性疾患である。

【0627】

特定の態様では、治療する障害は、骨髄炎、橋中心髄鞘崩壊症（CPM）、橋外髄鞘崩壊症、脊髄瘍、進行性多巣性白質脳症、白質消失病、神経軸索スフェロイドを伴う白質脳症、可逆性後部白質脳症症候群、皮質下嚢胞を伴う大頭型白質脳症、皮質下嚢胞を伴う大頭型白質脳症1、高血圧性白質脳症、異染性白質ジストロフィー、クラッペ病、カナバン病、X連鎖副腎白質ジストロフィー、アレクサンダー病、脳髄黄色腫症、ペリツェウス・メルツバッハ病、レフサム病を含むがこれらに限定されない脱髄性白質栄養性疾患である。

【0628】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、閉塞性血栓血管炎としても知られるバージャー病を治療するために使用する。

【0629】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、巨細胞性動脈炎を治療するために使用する。

10

20

30

40

50

【0630】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物を、レイノー病を治療するために使用する。

【0631】

特定の態様では、治療する障害は、ギラン・バレー症候群及びその慢性型、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、抗MAG末梢ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病及びその慢性型、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー、銅欠乏症に関連する病態（末梢ニューロパチー、脊髄症、まれに視神経障害）、ならびに進行性炎症性ニューロパチーを含むがこれらに限定されない末梢神経系の脱髄性疾患である。

【0632】

特定の態様では、治療する障害は、神経学的炎症性障害である。実施形態では、治療する障害は、頭蓋動脈炎；巨細胞性動脈炎；ホームズ・アディー症候群；封入体筋炎（IBM）；髄膜炎；ランバート・イートン筋無力症候群、全身硬直症候群、脳脊髄炎（脳及び脊髄の炎症）、重症筋無力症、小脳変性症、辺縁系脳炎及び／または脳幹脳炎、神経性筋強直症、ならびに眼球クローヌス（眼球運動を含む）及び感覚性ニューロパチーを含むがこれらに限定されない神経性傍腫瘍性症候群；多発性筋炎；横断性脊髄炎；側頭動脈炎を含む血管炎；くも膜炎；キンスボーン症候群または眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調（OMS）；または舞蹈病もしくはシデナム舞蹈病（SD）である。

【0633】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、横断性脊髄炎を治療するために使用する。

【0634】

特定の態様では、治療する障害は、末梢神経障害である。いくつかの実施形態では、末梢神経障害は、単神経障害である。いくつかの実施形態では、ニューロパチーは、多発性神経障害である。いくつかの実施形態では、多発性神経障害は、遠位軸索障害、糖尿病性ニューロパチー、脱髄性多発性ニューロパチー、小繊維末梢ニューロパチー、多発単神経炎、多発性神経炎、自律神経障害、または神経炎である。

【0635】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、自己免疫性血管疾患を治療するために使用する。いくつかの実施形態では、自己免疫性血管疾患は、血管炎である。いくつかの実施形態では、血管炎には、自己免疫性炎症性血管炎、皮膚小型血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、ベーチェット病、川崎病、バージャー病、及び「限局型」多発血管炎性肉芽腫症が含まれるが、これらに限定されない。

【0636】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、動脈炎を治療するために使用する。いくつかの実施形態では、動脈炎には、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、側頭動脈炎、及び結節性多発動脈炎が含まれるが、これらに限定されない。

【0637】

いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害には、移植片拒絶が含まれる。いくつかの実施形態では、補体媒介性の疾患または障害は、抗体媒介性の移植片拒絶である。

【0638】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、がんを含むがこれらに限定されない増殖性障害を治療するために使用する。本明細書に記載の活性化化合物またはその塩の投与に適した標的がんとしては、エストロゲン受容体陽性癌、HER2陰性進行性乳癌、後期転移性乳癌、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、肝癌、卵巣癌、神経膠芽細胞腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫陽性乳癌及び網膜芽細胞腫陽性子宮内膜癌、膣癌、卵巣癌ならびに肺癌及び気管支癌、結腸腺癌、直腸腺癌、中枢神経系胚細胞腫瘍、

10

20

30

40

50

奇形腫、エストロゲン受容体陰性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、家族性精巣胚細胞腫瘍、HER2陰性乳癌、HER2陽性乳癌、男性乳癌、卵巣未熟奇形腫、卵巣成熟奇形腫、卵巣単胚葉性及び高度限定型奇形腫、プロゲステロン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、再発乳癌、再発結腸癌、再発性腺外胚細胞腫瘍、再発性性腺外非セミノーマ胚細胞腫瘍、再発性性腺外セミノーマ、再発性悪性精巣胚細胞腫瘍、再発性メラノーマ、再発性卵巣胚細胞腫瘍、再発直腸癌、III期性腺外非セミノーマ性胚細胞腫瘍、III期性腺外セミノーマ、III期悪性精巣胚細胞腫瘍、III期卵巣胚細胞腫瘍、IV期乳癌、IV期結腸癌、IV期性腺外非セミノーマ性胚細胞腫瘍、IV期性腺外セミノーマ、IV期メラノーマ、IV期卵巣胚細胞腫瘍、IV期直腸癌、精巣未成熟奇形腫、精巣成熟奇形腫が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、標的がんには、エストロゲン受容体陽性、HER2陰性進行性乳癌、後期転移性乳癌、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、肝癌、卵巣癌、神経膠芽細胞腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫陽性乳癌及び網膜芽細胞腫陽性子宮内膜癌、腫瘍及び卵巣癌ならびに肺癌及び気管支癌、転移性結腸直腸癌、CDK4変異または増幅を伴う転移性メラノーマ、またはシスプラチン不応性の切除不能な胚細胞腫瘍、肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腫瘍、外陰部癌、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織の肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、膀胱癌、腎癌または尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、線維肉腫、粘液肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、悪性線維性組織球腫、血管肉腫(hemangiosarcoma)、血管肉腫(angiosarcoma)、リンパ管肉腫、中皮腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌；類表皮癌、悪性皮膚付属器腫瘍、腺癌、肝細胞腫、肝細胞癌、腎細胞癌、副腎腫、胆管細胞癌、移行上皮癌、絨毛癌、セミノーマ、胚細胞癌、未分化神経膠腫；多形性膠芽腫、神経芽細胞腫、髄芽腫、悪性髄膜腫、悪性シュワン腫、神経線維肉腫、副甲状腺癌、甲状腺髄様癌、気管支カルチノイド、褐色細胞腫、膵島細胞癌、悪性カルチノイド、悪性傍神経節腫、メラノーマ、メルケル細胞癌、葉状嚢胞肉腫、唾液腺癌、胸腺癌、膀胱癌、及びウィルムス腫瘍、骨髄障害、リンパ障害、白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患(MPD)、マスト細胞障害、及び骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)を含むがこれらに限定されない血液障害または血液悪性腫瘍、とりわけ、例えば：末梢T細胞リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、例えば、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)陽性、ALK陰性の未分化大細胞リンパ腫、または原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；皮膚T細胞リンパ腫、例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、原発性皮膚CD30+T細胞リンパ増殖性障害；原発性皮膚侵襲性表皮向性CD8+細胞傷害性T細胞リンパ腫；原発性皮膚γδT細胞リンパ腫；原発性皮膚小／中CD4+T細胞リンパ腫、及びリンパ腫様丘疹症；成人T細胞白血病／リンパ腫(ATLL)；芽球性NK細胞リンパ腫；腸管症型T細胞リンパ腫；血球脾臓γδT細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；鼻NK／T細胞リンパ腫；治療関連T細胞リンパ腫；例えば、固形臓器または骨髄移植後に現れるリンパ腫；T細胞前リンパ球性白血病；T細胞大顆粒リンパ球性白血病；NK細胞の慢性リンパ増殖性障害；侵襲性NK細胞白血病；小児期全身性EBV+T細胞リンパ増殖性疾患(慢性活動性EBV感染症に関連する)；種痘様水疱症様リンパ腫；成人T細胞白血病／リンパ腫；腸管症関連T細胞リンパ腫；肝脾T細胞リンパ腫；または皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫を含むがこれらに限定されないT細胞またはNK細胞リンパ腫が含まれていた。

【0639】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法を使用して、リンパ腫またはリンパ球性もしくは骨髄球性増殖障害もしくは増殖異常を有する宿主、例えばヒトを治療し得る。例えば、本明細書に記載の方法を、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫を有する宿主に投与することができる。例えば、宿主は、非ホジキンリンパ腫、例えば、限定されないが：AIDS関連リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；芽球

10

20

30

40

50

性NK細胞リンパ腫；バーキットリンパ腫；バーキット様リンパ腫（小型非切れ込み核細胞性リンパ腫）；慢性リンパ性白血病／小型リンパ球性リンパ腫；皮膚T細胞リンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；腸管症型T細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；肝脾γδT細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；マントル細胞リンパ腫；辺縁帯リンパ腫；鼻T細胞リンパ腫；小児リンパ腫；末梢T細胞リンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；T細胞白血病；形質転換リンパ腫；治療関連T細胞リンパ腫；またはワルデンストレームマクログロブリン血症、ホジキンリンパ腫、例えば、限定されないが：結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫（CHL）；混合細胞型CHL；リンパ球減少型CHL；リンパ球豊富型CHL；リンパ球優位型ホジキンリンパ腫；または結節性リンパ球優位型HL、特定のB細胞リンパ腫または増殖性障害、例えば、限定されないが：多発性骨髄腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）；小細胞リンパ球性リンパ腫；縦隔大細胞型B細胞リンパ腫；結節性辺縁帯B細胞リンパ腫（NMZL）；脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）；血管内大細胞型B細胞リンパ腫；原発性滲出液リンパ腫；またはリンパ腫様肉芽腫症；B細胞前リンパ球性白血病；有毛細胞白血病；脾臓リンパ腫／白血病、分類不能型；脾臓びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫；有毛細胞白血病－バリエーション型；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖疾患、例えば、α鎖病、γ鎖病、鎖病；形質細胞骨髄腫；骨の孤立性形質細胞腫；骨外形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫；T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫；慢性炎症関連DLBCL；加齢性エプスタインバーウイルス（EBV）＋DLBCL；縦隔（胸腺）原発性大細胞型B細胞リンパ腫；皮膚原発性DLBCL、下肢型；ALK＋大細胞型B細胞リンパ腫；形質芽細胞性リンパ腫；HHV8関連多中心性大細胞型B細胞リンパ腫；キャッスルマン病；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫との中間の特徴を有する分類不能型のB細胞リンパ腫；または、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間の特徴を有する分類不能型のB細胞リンパ腫、白血病、例えば、リンパ球性もしくは骨髄性起源の急性もしくは慢性白血病、例えば、限定されないが：急性リンパ芽球性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；慢性リンパ性白血病（CLL）；慢性骨髄性白血病（CML）；若年性骨髄単球性白血病（JMML）；有毛細胞白血病（HCL）；急性前骨髄球性白血病（AMLのサブタイプ）；大顆粒リンパ球性白血病；または成人T細胞慢性白血病を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、急性骨髄性白血病、例えば、未分化AML（M0）；骨髄芽球性白血病（M1；最小限の細胞成熟を伴う／伴わない）；骨髄芽球性白血病（M2；細胞成熟を伴う）；前骨髄球性白血病（M3またはM3バリエーション型〔M3V〕）；骨髄単球性白血病（好酸球増加症を伴うM4またはM4バリエーション型〔M4E〕）；単球性白血病（M5）；赤白血病（M6）；または巨核芽球性白血病（M7）、小細胞肺癌、網膜芽細胞腫、子宮頸癌及び特定の頭頸部癌などのHPV陽性悪性腫瘍、バーキットリンパ腫などのMYC増幅腫瘍、及び三重陰性乳癌；特定のクラスの肉腫、特定のクラスの非小細胞肺癌、特定のクラスのメラノーマ、特定のクラスの膀胱癌、特定のクラスの白血病、特定のクラスのリンパ腫、特定のクラスの脳癌、特定のクラスの結腸癌、特定のクラス前立腺癌、特定のクラスの卵巣癌、特定のクラスの子宮癌、特定のクラスの甲状腺癌及び他の内分泌組織癌、特定のクラスの唾液腺癌、特定のクラスの胸腺癌、特定のクラスの腎臓癌、特定のクラスの膀胱癌、ならびに特定のクラスの精巣癌を有する。

【0640】

特定の態様では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩を使用して、臓器または血液製剤を保存または損傷を予防し得る。例えば、本明細書に記載の活性化合物またはその塩を使用して、移植のために採取した臓器、組織、細胞製剤、または血液製剤への損傷を予防し得る。いくつかの実施形態では、臓器は、心臓、腎臓、脾臓、肺、肝臓、または腸である。いくつかの実施形態では、組織は、角膜、骨、腱、筋肉、心臓弁、神経、動脈もしくは静脈、または皮膚に由来する。いくつかの実施形態では、血液製剤は、全血、血漿、赤血球または網状赤血球である。

【0641】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は

、個体における補体媒介性の疾患または障害の少なくとも1つの症状の発症を予防または遅延させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、個体における補体媒介性の疾患または障害の少なくとも1つの症状を軽減または排除する。症状の例として、自己免疫疾患、がん、血液疾患、感染症、炎症性疾患、虚血再灌流障害、神経変性疾患、神経変性障害、腎疾患、移植片拒絶、眼疾患、血管疾患、または血管炎障害に関連する症状が挙げられるが、これらに限定されない。症状は、神経学的症状、例えば、認知機能障害、記憶障害、運動機能の喪失などであり得る。症状は、個体の細胞、組織、または体液中のD因子タンパク質の活性であり得る。症状はまた、個体の細胞、組織、または体液における補体活性化の程度でもあり得る。

【0642】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体の細胞、組織、または流体における補体活性化を調節する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体の細胞、組織、または流体における補体活性化を阻害する。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、個体における補体活性化を、本明細書に記載の化合物で治療する前の個体における補体活性化と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、阻害する。

【0643】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、赤血球へのC3沈着を低減し；例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、RBCへのC3b、iC3bなどの沈着を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体媒介性赤血球溶解を阻害する。

【0644】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、血小板へのC3沈着を低減し；例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、血小板へのC3b、iC3bなどの沈着を低減する。

【0645】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することにより：(a) 補体活性化の減少；(b) 認知機能の改善；(c) ニューロン喪失の減少；(d) ニューロンのリン酸化タウレベルの低下；(e) グリア細胞の活性化の減少；(f) リンパ球浸潤の減少；(g) マクロファージ浸潤の減少；(h) 抗体沈着の減少；(i) グリア細胞喪失の減少；(j) オリゴデンドロサイト喪失の減少；(k) 樹状細胞浸潤の減少；(l) 好中球浸潤の減少；(m) 赤血球溶解の減少；(n) 赤血球の食作用の減少；(o) 血小板食作用の減少；(p) 血小板溶解の減少；(q) 移植片の生存率の改善；(r) マクロファージを介した食作用の減少；(s) 視力の改善；(t) モーター制御の改善；(u) 血栓形成の改善；(v) 凝固の改善；(w) 腎機能の改善；(x) 抗体を介した補体活性化の低下；(y) 自己抗体を介した補体活性化の低下；(z) 貧血の改善；(aa) 脱髄の減少；(ab) 好酸球増加症の軽減；(ac) 赤血球へのC3沈着の減少（例えば、RBCへのC3b、iC3bなどの沈着の減少）；及び(ad) 血小板へのC3沈着の減少（例えば、血小板へのC3b、iC3bなどの沈着の減少）；及び(ae) アナフィラトキシン毒素産生の減少；(af) 自己抗体を介した水疱形成の減少；(ag) 自己抗体誘発性掻痒の減少；(ah) 自己抗体誘発性エリテマトーデスの減少；(ai) 自己抗体を介した皮膚びらんの減少；(aj) 輸血反応による赤血球破壊の減少；(ak) 同種抗体による赤血球溶解の減少；(al) 輸血反応による溶血の

10

20

30

40

50

減少；(a m) 同種抗体を介した血小板溶解の減少；(a n) 輸血反応による血小板溶解の減少；(a o) 肥満細胞の活性化の低下；(a p) 肥満細胞のヒスタミン放出の減少；(a q) 血管透過性の低下；(a r) 浮腫の減少；(a s) 移植片内皮への補体沈着の減少；(a t) 移植片内皮におけるアナフィラトキシン生成の減少；(a u) 真皮－表皮接合部の分離の減少；(a v) 真皮－表皮接合部におけるアナフィラトキシンの生成の減少；(a w) 移植片内皮における同種抗体媒介補体活性化の減少；(a x) 抗体を介した神経筋接合部の喪失の減少；(a y) 神経筋接合部での補体活性化の低下；(a z) 神経筋接合部でのアナフィラトキシン生成の減少；(b a) 神経筋接合部での補体沈着の減少；(b b) 麻痺の減少；(b c) しびれの減少；(b d) 膀胱制御の増加；(b e) 排便制御の増加；(b f) 自己抗体に関連する死亡率の低下；及び(b g) 自己抗体に関連する罹患率の低下、からなる群より選択される転帰が生じる。

10

【0646】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、補体媒介性の疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1つ以上の用量で投与される場合、以下：(a) 補体活性化；(b) 認知機能の低下；(c) ニューロンの喪失；(d) ニューロンのホスホタウレベル；(e) グリア細胞の活性化；(f) リンパ球浸潤；(g) マクロファージ浸潤；(h) 抗体沈着、(i) グリア細胞の喪失；(j) オリゴデンドロサイトの喪失；(k) 樹状細胞の浸潤；(l) 好中球浸潤；(m) 赤血球溶解；(n) 赤血球の食作用；(o) 血小板食作用；(p) 血小板溶解；(q) 移植片拒絶反応；(r) マクロファージ媒介食作用；(s) 視力喪失；(t) 抗体媒介性補体活性化；(u) 自己抗体を介した補体活性化；(v) 脱髄；(w) 好酸球増加症の転帰のうち1つ以上の少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超の減少を、この活性化化合物による治療前の個体での転帰のレベルまたは程度と比較して達成するのに効果的である。

20

【0647】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、補体媒介性の疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1つ以上の用量で投与される場合、以下の転帰：a) 認知機能；b) 移植片の生存；c) 視覚；d) 運動制御；e) 血栓形成；f) 凝固；g) 腎機能；及びh) ヘマトクリット値（赤血球数）のうち1つ以上の、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超の改善を、この活性化化合物による治療前の個人の転帰のレベルまたは程度と比較して達成するのに効果的である。

30

【0648】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体の補体活性化を低下させる。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化化合物またはその塩による治療前の個体の補体活性化と比較して、個体の補体活性化を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、低下させる。

40

【0649】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を投与することにより、個体の認知機能を向上させる。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法また

50

は併用療法として1回以上の用量で投与する場合、活性化合物による治療前の個体の認知機能と比較して、個体の認知機能を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、向上させる。

【0650】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することにより、個体の認知機能の低下速度を低下させる。例えば、いくつかの実施形態では、活性化合物またはその塩は、補体媒介性の疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化合物またはその塩による治療前の個体の認知機能の低下速度と比較して、個体の認知機能の低下速度を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、低下させる。

10

【0651】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体のニューロン喪失を低減する。例えば、いくつかの実施形態では、活性化合物またはその塩は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化合物またはその塩による治療前の個体のニューロン喪失と比較して、個体のニューロン喪失を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、低減する。

20

【0652】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体のリン酸化タウレベルを低下させる。例えば、いくつかの実施形態では、活性化合物またはその塩は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化合物またはその塩による治療前の個体のリン酸化タウレベルと比較して、個体のリン酸化タウレベルを、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、低下させる。

30

【0653】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体のグリア細胞の活性化を低下させる。例えば、いくつかの実施形態では、活性化合物またはその塩は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化合物またはその塩による治療前の個体のグリア細胞の活性化と比較して、個体のグリア細胞の活性化を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、低下させる。いくつかの実施形態では、グリア細胞は星状膠細胞またはミクログリア（小神経膠細胞）である。

40

【0654】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体のリンパ球浸潤を減少させる。例えば、いくつかの実施形態では、活性化合物またはその塩は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化合物またはその塩に

50

よる治療前の個体のリンパ球浸潤と比較して、個体のリンパ球浸潤を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、減少させる。

【0655】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体のマクロファージ浸潤を減少させる。例えば、いくつかの実施形態では、その活性化合物またはその塩は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化合物またはその塩による治療前の個体のマクロファージ浸潤と比較して、個体のマクロファージ浸潤を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、減少させる。

10

【0656】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体の抗体沈着を減少させる。例えば、いくつかの実施形態では、活性化合物またはその塩は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化合物またはその塩による治療前の個体の抗体沈着と比較して、個体の抗体沈着を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、減少させる。

20

【0657】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することにより、個体のアナフィラトキシン（例えば、C3a、C4a、C5a）の産生を低下させる。例えば、いくつかの実施形態では、活性化合物またはその塩は、補体媒介性疾患または障害を有する個体に単剤療法または併用療法として1回以上の用量で投与する場合、その活性化合物またはその塩による治療前の個体のアナフィラトキシン産生のレベルと比較して、個体のアナフィラトキシン産生を、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超、低下させる。

30

【0658】

本開示は、本開示の活性化合物もしくはその塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、補体媒介性の疾患または障害を有する個体を治療するための、本開示の活性化合物もしくはその塩、または医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、補体媒介性の疾患または障害を有する個体を治療するための、本開示の活性化合物またはその塩の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、補体媒介性疾患または障害を有する個体を治療するための、本開示の活性化合物またはその塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用を提供する。

40

【0659】

併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような活性化合物またはその塩もしくは組成物は、例えば、本明細書に列挙される障害の治療のために、有効量の少なくとも1つの追加の治療剤と組み合わせて、またはそれと交互にまたはそれに先行して、それと同時にまたはその後提供されてもよい。そのような併用療法のための第2の活性剤の非限定的な例を以下に提供する。

【0660】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成

50

物は、少なくとも1つの補体系の追加の阻害剤または作用の異なる生物学的機構を有する第二の活性化化合物と組み合わせて投与されても、またはそれと交互に提供されてもよい。以下の説明及び本明細書の一般に、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を指す用語のいずれかが使用されるときはいつでも、特に明記もせず文章と矛盾しない限り、薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは組成物が含まれると見なされることを理解されたい。

【0661】

非限定的な実施形態では、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、プロテアーゼ阻害剤、可溶性補体調節因子、治療用抗体（モノクローナルまたはポリクローナル）、補体成分阻害剤、受容体アゴニスト、またはs i R N Aと一緒に提供されてもよい。

10

【0662】

他の実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物は、インフリキシマブ（Remicade）、アダリムマブ、セルトリズマブ、ゴリムマブ、または受容体融合タンパク質、例えば、エタネルセプト（Embrele）を含むがこれらに限定されない腫瘍壊死因子（TNF）に対する抗体と併用してまたは交互に投与される。

別の実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物は、リツキシマブ（Rituxan）、アダリムマブ（Humira）、オファツムマブ（Arzerra）、トシツモマブ（Bexxar）、オビヌツズマブ（Gazyva）、またはイブリツモマブ（Zevalin）を含むがこれらに限定されない抗CD20抗体と併用してまたは交互に投与され得る。

20

【0663】

代替の実施形態では、本明細書に記載されるような活性化化合物は、トシリズマブ（Actemra）及びシルツキシマブ（siltuximab）（Sylvant）を含むがこれらに限定されない抗IL6抗体と併用してまたは交互に投与され得る。

【0664】

代替の実施形態では、本明細書に記載されるような活性化化合物は、セクキブマブ（secukinumab）（Cosentyx）を含むがこれらに限定されないIL17阻害剤と併用してまたは交互に投与され得る。

【0665】

代替の実施形態では、本明細書に記載されるような活性化化合物は、ウステキヌマブ（ustekinumab）（Stelara）を含むがこれらに限定されないP40（IL12/IL23）阻害剤と併用してまたは交互に投与され得る。

30

【0666】

代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物は、リサンキズマブを含むがこれらに限定されないIL-23阻害剤と併用して、または交互に投与され得る。

【0667】

代替の実施形態では、本明細書に記載のような活性化化合物は、例えばシファリムマブ（sifalimumab）を含むがこれらに限定されない抗インターフェロンα抗体と併用してまたは交互に投与され得る。

40

【0668】

代替の実施形態では、本明細書に記載されるような活性化化合物は、例えば、JAK1/JAK3阻害剤を含むがこれに限定されず、例えば、トファシチニブ（Xeljanz）を含むがこれに限定されないキナーゼ阻害剤と併用してまたは交互に投与され得る。代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物は、例えば、バラシチビブを含むがこれに限定されないJAK1/JAK2阻害剤と併用してまたは交互に投与され得る。

【0669】

代替の実施形態において、本明細書に記載の活性化化合物は、抗VEGF剤、例えば、限定するものではないが、以下：アフリベルセプト（Eylea（登録商標）；Regeneron Pharmaceuticals）；ラニビズマブ（Lucentis（登録

50

商標) : Genentech and Novartis) ; ペガブタニブ (Macugen (登録商標) ; OSI Pharmaceuticals and Pfizer) ; ベバシズマブ (アバスチン ; ジェネンテック / ロシュ) ; ラパチニブ (Tykerb) ; スニチニブ (Sutent) ; アキシチニブ (Inlyta) ; パゾパニブ ; ソラフェニブ (Nexavar) ; ポナチニブ (Inclusig) ; レゴラフェニブ (Stivarga) ; カボザンチニブ (Abometyx ; Cometriq) ; バンデタニブ (Caprelsa) ; ラムシルマブ (Cyramza) ; レンバチニブ (Lenvima) ; ziv-アフリベルセプト (Zaltrap) ; セディラニブ (Recentin) ; 酢酸アネコルタン、乳酸スクアラミン、及びコルチコステロイドと併用してまたは交互に投与され得る。

10

【0670】

別の実施形態において、本明細書に記載の活性化合物は、免疫チェックポイント阻害剤と併用してまたは交互に投与され得る。チェックポイント阻害剤の非限定的な例としては、抗PD-1または抗PDL1抗体、例えば、ニボルマブ (Opdivo)、ペンブロリズマブ (Keytruda)、ピジリズマブ、AMP-224 (AstraZeneca 及び MedImmune)、PF-06801591 (Pfizer)、MEDI0680 (AstraZeneca)、PDR001 (Novartis)、REGN2810 ((Regeneron)、SHR-12-1 ((Jiangsu Hengrui Medicine Company and Incyte Corporation)、TSR-042 (Teasaro)、及びPD-L1 / VISTA阻害剤CA-170 (CrisInc.)、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、及びKN035、または抗CTLA4抗体、例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884及びAGEN2041 (Agenus) が挙げられる。

20

【0671】

本明細書に記載の活性化合物と組み合わせて使用され得る活性剤の非限定的な例は、以下である :

プロテアーゼ阻害剤 : 血漿由来のC1-INH濃縮物、例えばCetor (登録商標) (Sanquin)、Berinert-P (登録商標) (CSL Behring、Lev Pharma)、及びCinryze (登録商標) ; 組換えヒトC1阻害剤、例えばRhucin (登録商標) ; リトナビル (Norvir (登録商標)、Abbvie、Inc.) ;

30

可溶性補体調節因子 : 可溶性補体受容体1 (TP10) (Avant Immunotherapeutics) ; sCR1-sLex / TP-20 (Avant Immunotherapeutics) ; MLN-2222 / CAB-2 (Millenium Pharmaceuticals) ; ミロコセプト (Mirococept) (Inflazyme Pharmaceuticals) ; 治療用抗体 : エクリズマブ (Eculizumab) / ソリリス (Soliris) 及びラブリズマブ (Ravulizumab) / ウルトミリス (Ultomiris) (Alexion Pharmaceuticals) ; ペキセリズマブ (Pexelizumab) (Alexion Pharmaceuticals) ; ABP959 (Amgen) ; BOWo8o (Epirus Biopharmaceuticals) ; SB12 (Samsung Bioepis) ; オファツムマブ (Ofatumumab) (ジェンマブA / S) ; TNX-234 (Tanox) ; TNX-558 (Tanox) ; TA106 (Taligen Therapeutics) ; ニュートラズマブ (Neutraxumab) (G2療法) ; 抗プロペルジン (Anti-properdin) (Novelmed Therapeutics) ; HuMax-CD38 (GenmabA / S) ;

40

補体成分阻害剤 : コンプスタチン / POT-4 (Potentia Pharmaceuticals) ; ARC1905 (Archemix) ; 4 (1MEW) APL-1、APL-2 (Appellis) ; CP40 / AMY-101、PEG-Cp40 (Amyndas) ;

50

PDGF阻害剤：ソラフェニブトシレート (Sorafenib Tosylate) ; メシル酸イマチニブ (STI571) ; スニチニブリンゴ酸塩 (Sunitinib Malate) ; ポナチニブ (AP24534) ; アキシチニブ ; イマチニブ (STI571) ; ニンテダニブ (BIBF 1120) ; パゾパニブHCl (GW786034 HCl) ; ドビチニブ (TKI-258、CHIR-258) ; リニファニブ (ABT-869) ; クレノラニブ (CP-868596) ; マシチニブ (AB1010) ; チボザニブ (AV-951) ; モテサニブニリン酸 (AMG-706) ; アムバチニブ (MP-470) ; TSU-68 (SU6668、オランチニブ) ; CP-673451 ; Ki8751 ; テラチニブ ; PP121 ; パゾパニブ ; KRN633 ; ドビチニブ (TKI-258) ニ乳酸塩 ; MK-2461 ; チルホスチン (AG1296) ; ドビチニブ (TKI258) 乳酸塩 ; センノシドB ; スニチニブ ; AZD2932 ; 及びトラピジル ; 抗H因子または抗B因子 ; 抗FBs iRNA (Alnylam) ; FCFD4514S (Genentech/Roche) CFB及びCFD (SomaLogic) 用のSOMAmer ; TA106 (Alexion Pharmaceuticals) ; 5C6、及びAMY-301 (Amyndas) ;

補体C3またはCAPC3コンバターゼ標的化分子 : TT30 (CR2/CFH) (Alexion) ; TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals) ; ナファモスタット (FUT-175、Futhan) (Torri Pharmaceuticals) ; ビカシオマブ、NM9308 (Novelmed) ; CVF、HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals) ; rFH (Optherion) ; H17C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics) ; Mini-CFH (Amyndas) Mirococept (APT070) ; sCR1 (CDX-1135) (Celldex) ; CRiG/CFH ; 抗CR3、抗MASP2、抗C1、及び抗C1n分子 : Cynryze (ViroPharma/Baxter) ; TNT003 (TrueNorth) ; OMS721 (Omeros) ; OMS906 (Omeros) ; 及びImprime PGG (Biothera) ;

受容体アゴニスト : PMX-53 (Peptech Ltd.) ; JPE-137 (Jerini) ; JSM-7717 (Jerini) ;

その他 : 組換えヒトMBL (rhMBL ; Enzon Pharmaceuticals) ; イミド類及びグルタルイミド誘導体、例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド ; 本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物と組み合わせてまたは交互に使用され得る追加の非限定的な例としては、以下が挙げられる。

【表A-1】

併用療法の非限定的な例			
名称	標的	会社	分子のクラス
LFG316	C5	Novartis/Morphosys	モノクローナル抗体
SB12	C5	Samsung Bioepis	
IONIS-FB-LRx	CFB	Ionis	アンチセンス阻害剤
4 (1MEW) APL-1、APL-2	C3/C3b	Apellis	Compstatin Family
4 (1MeW) POT-4	C3/C3b	Potentia	Compstatin (コンプスタチン) ファミリー

【表 A - 2】

抗C5 siRNA	C5	Alnylam	Si-RNA
抗FB siRNA	CFB	Alnylam	SiRNA
ARC1005	C5	Novo Nordisk	アプタマー
ATA	C5	N. A.	化学物質
Coversin	C5	Volusion Immunopharmaceuticals	小動物性タンパク質
CP40/AMY-101, PEG-Cp40	C3/C3b	Amyndas	コンプスタチン (Compstatin) ファミリー
CR1g/CFH	CAPC3コンバーターゼ	該当なし	CFHベースのタンパク質
Cynryze	C1n/C1s	ViroPharma/Baxter	ヒト精製タンパク質
FCFD4514S	CFD	Genentech/Roche	モノクローナル抗体
H17	C3 (C3b/iC3b)	Elusys Therapeutics	モノクローナル抗体
ミニCFH	CAPC3コンバーターゼ	Amyndas	CFHベースのタンパク質
ミロコセプト (Mirococept) (APT070)	CAP及びCCPC3	該当なし	CR1ベースのタンパク質
ムボディン (Mubodine)	C5	Adienne	モノクローナル抗体
RA101348	C5	Rapharma	小分子
sCR1 (CDX-1135)	CAP及びCPC3	Celldex	CR1ベースのタンパク質
SOBI002	C5	Swedish Orphan Biovitrum (スウェーデン・オーファン・バイオビトラム)	アフィボディ (Affibody)
SOMAmmer (SOMAmmer)	C5	SomaLogic	アプタマー
SOMAmmer (SO	CFB及び	SomaLogic	アプタマー (SEL

10

20

30

40

50

【表 A - 3】

M A m e r)	C F D		E X)
T A 1 0 6	C F B	A l e x i o n P h a r m a c e u t i c a l s (アレクシオン・ファーマシューティカルズ)	モノクローナル抗体
T N T 0 0 3	C 1 s	T r u e N o r t h	モノクローナル抗体
T T 3 0 (C R 2 / C F H)	C A P C 3 コンバーターゼ	A l e x i o n (アレクシオン)	C F H ベースのタンパク質
T T 3 2 (C R 2 / C R 1)	C A P 及び C C P C 3	A l e x i o n P h a r m a c e u t i c a l s (アレクシオン・ファーマシューティカルズ)	C R 1 ベースのタンパク質
N a f a m o s t a t (ナファモスタット) (F U T - 1 7 5, F u t h a n)	C 1、C F D、その他のプロテアーゼ	T o r r i P h a r m a c e u t i c a l s	小分子
O M S 7 2 1	M A S P - 2	O m e r o s (オメロス)	モノクローナル抗体
O M S 9 0 6	M A S P - 2	O m e r o s (オメロス)	モノクローナル抗体
B i k a c i o m a b (ビカシオマブ)、N M 9 3 0 8	C F B	N o v e l m e d (ノベルメッド)	モノクローナル抗体
N M 9 4 0 1	P r o p e r d i n	N o v e l m e d	モノクローナル抗体
C V F、H C - 1 4 9 6	C 3	I n C o d e	組み換えポリペプチド
A L X N 1 1 0 2 / A L X N 1 1 0 3 (T T 3 0)	C 3 - c o n v, C 3 b	A l e x i o n P h a r m a c e u t i c a l s	調節因子
r F H	C 3 - c o n v, C 3 b	O p t h e r i o n	調節因子
5 C 6、A M Y - 3 0 1	C F H	A m y n d a s	調節因子
エルディグナ	C 5	A d i e n n e P h a r m a (アディエンヌファーマ)	抗体
A R C 1 9 0 5	C 5	O p t h o t e c h (オフトテック)	モノクローナル抗体

10

20

30

40

50

【表 A - 4】

MEDI7814	C5/C5a	MedImmune (メディムーン)	モノクローナル抗体
NOX-D19	C5a	Noxxon	アプタマー (Spiegelmer)
IFX-1、CaCP29	C5a	InflaRx	モノクローナル抗体
PMX53, PMX205	C5aR	Cephalon, Teva (セファロン、テバ)	ペプチド模倣物
CCX168	C5aR	Chemo Centryx	小分子
ADC-1004	C5aR	Alligator Bioscience (アリゲーターバイオサイエンス)	小分子
抗C5aR-151、NN8209; 抗C5aR-215、NN8210	C5aR	Novo Nordisk	モノクローナル抗体
Imprime PG	CR3	Biothera (バイオセラ)	可溶性ベータグルカン
ANX005; ANX007	C1q	Annexon (アネクソン)	モノクローナル抗体
ランパリズマブ (Lampalizumab)	fD	Roche (ロシュ)	モノクローナル抗体
アバシンカプトドペゴル (avacincaptadpegol)	C5	Optotech (オフトテック)	アプタマー
リジェネマブ	C6	リジェネサンス	モノクローナル抗体
BIVV020	C1s	Bioverativ (バイオベラティブ)	モノクローナル抗体
PRO-02	C2	Broteio/Argenx	モノクローナル抗体
5C6、コンソルビン	fH	Amyndas	ペプチド
SOBI005	C5	Sobi (ソビ)	タンパク質
ISU305	C5	ISUABXIS	モノクローナル抗体
Mubodina (ムボディナ)	C5	Adienne	モノクローナル抗体
IFX-2、IFX	C5a	InflaRx	モノクローナル抗体

10

20

30

40

50

【表 A - 5】

ー 3			
ALS-205	C5aR1	Alsonex (アルソネックス)	ペプチド
DF2593A	C5aR1	Dompe (ドンペ)	小分子
IPH5401	C5aR1	InnatePharma (インネート・ファーマ)	モノクローナル抗体
C6-LNA	C6	Regenesance (リジェネサンス)	オリゴヌクレオチド
SKY59	C5	Roche (ロシュ)	モノクローナル抗体
REGN3918	C5	Regeneron (リジェネロン)	モノクローナル抗体
D因子のアプタマー	fD	Vitrisc Therapeutics	アプタマー
CLG561	プロペルジン (Properdin)	Novartis (ノバルティス)	モノクローナル抗体
テシドルマブ (Tessidolumab); LFG316	C5	Novartis (ノバルティス) 及び MorphoSys	モノクローナル抗体

10

20

【0672】

一実施形態では、併用療法用の薬剤は、上記の表に記載されている任意の薬剤のバイオシミラー（バイオ後続品）である。

【0673】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、投与されたプロテアーゼ阻害剤を代謝する酵素を阻害する化合物と一緒に提供され得る。いくつかの実施形態において、化合物または塩は、リトナビルと一緒に提供され得る。

【0674】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は補体C5阻害剤またはC5コンバーターゼ阻害剤と組み合わせて提供されてもよい。別の実施形態において、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体因子C5に向けられ、かつAlexion Pharmaceuticalsによって商品名ソリリス (Soliris) として製造及び販売されているモノクローナル抗体であるエクリズマブと組み合わせて提供され得る。エクリズマブは、PNH、aHUS、及び重症筋無力症の治療に関して米国FDAによって承認されている。別の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、Alexion Pharmaceuticalsによって商品名Ultomirisとして製造及び販売されている、補体因子C5に対するモノクローナル抗体ラブリズマブと組み合わせて提供してもよい。別の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体因子C5に向けられ、かつAmgen (アムジェン) によって製造及び販売されているモノクローナル抗体であるABP959と組み合わせて提供され得る。別の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体因子C5に向けられ、かつEpirus Biopharmaceuticalsによって製造及び販売されているモノクローナル抗体であるBOWo8oと組み合わせて提供され得る。別の実施形態

30

40

50

では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体因子C5に向けられ、かつamsung Bioepisによって製造及び販売されているモノクローナル抗体であるSB12と組み合わせて提供され得る。

【0675】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、補体D因子を阻害する化合物と共に提供してもよい。本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、以下に記載の化合物と併用してもしくは交互に用いてもよい：本明細書に記載のようにD因子の強力な阻害剤である縮合二環式環化合物が記載されたBiocryst Pharmaceuticalsの米国特許第6,653,340号（題名「Compound useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways and method for their preparation」）；特定のD因子阻害剤が記載されたNovartisのPCT特許公開WO2012/093101（題名「Indole compounds or analogs thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration」）；NovartisのPCT特許公開WO2013/164802、WO2013/192345、WO2014/002051、WO2014/002052、WO2014/002053、WO2014/002054、WO2014/002057、WO2014/002058、WO2014/002059、WO2014/005150、WO2014/009833、WO2014/143638、WO2015/009616、WO2015/009977、WO2015/066241、Bristol-Myers SquibbのPCT特許公開WO2004/045518（タイトル「Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function」）；Japan Tobacco Inc. のPCT特許公開WO1999/048492（タイトル「Amide derivatives and nociceptinant agonists」）；Ferring B. V. 及びYamanouchi Pharmaceutical Co. LTDのPCT特許公開WO1993/020099タイトル「CCK and/or gastrin receptor ligands」；Alexion Pharmaceuticals (Alexion Pharmaceuticals) PCT特許公開WO1995/029697タイトル「Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases」；またはAchillion Pharmaceuticals出願の、PCT特許出願番号PCT/US2015/017523及び米国特許出願番号14/631,090、タイトル「Alkyne Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」；PCT特許出願第PCT/US2015/017538及び米国特許出願第14/631,233号、タイトル「Amide Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」；PCT特許出願第PCT/US2015/017554及び米国特許出願第14/631,312号、タイトル「Amino Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」；PCT特許出願番号PCT/US2015/017583及び米国特許出願番号14/631,440、タイトル「Carbamate, Ester, and Ketone Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」；PCT特許出願番号PCT/US2015/017593及び米国特許出願番号14/631,625、タイトル「Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」；PCT特許出願第PCT/US2015/017597及び米国特許出願第

10

20

30

40

50

14/631, 683号、タイトル“Ether Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; PCT特許出願第PCT/US2015/017600及び米国特許出願第14/631, 785号、タイトル“Phosphonate Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; ならびにPCT特許出願第PCT/US2015/017609号及び米国特許出願第14/631, 828号“Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders.”

【0676】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、抗炎症薬、抗菌剤、抗血管新生剤、免疫抑制剤、抗体、ステロイド、眼圧降下薬またはそれらの組み合わせと組み合わせて投与される。そのような薬剤の例としては、アミカシン、酢酸アネコルタン、アントラセンジオン、アントラサイクリン、アゾール、アンホテリシンB、ベバシズマブ、カンプトテシン、セフロキシム、クロラムフェニコール、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジグルコネート、クロルトリマゾール、クロトリマゾールセファロsporin、コルチコステロイド、デキサメタゾン、デサメタゾン、エコナゾール、エフタジウム、エピポドフィロトキシン、フルコナゾール、フルシトシン、フルオロピリミジン、フルオロキノリン、ガチフロキサシン、糖ペプチド、イミダゾール、イトラコナゾール、イベルメクチン、ケトコナゾール、レボフロキサシン、マクロリド、ミコナゾール、ミコナゾール硝酸塩、モキシフロキサシン、ナタマイシン、ネオマイシン、ニスタチン、オフロキサシン、ポリヘキサメチレンビグアニド、プレドニゾン酢酸塩、ペガブタニブ、ポリブラチナ類似体、ポリマイシンB、プロパミジンイセチオネート、ピリミジンヌクレオシド、ラニズマブ、スクアラミンラクテート、スルホンアミド、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアゾール、バンコマイシン、抗血管内皮増殖因子(VEGF)剤、VEGF抗体、VEGF抗体フラグメント、ビンカルカロイド、チモロール、ベタキソロール、トラボプロスト、ラタノプロスト、ビマトプロスト、ブリモニジン、ドルゾラミド、アセタゾラミド、ピロカルピン、シプロフロキサシン、アジスロマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、セファゾリン、ポリコナゾール、ガンシクロビル、シドフォビル、フォスカルネット、ジクロフェナクシ、ネパフェナク、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、フルオロメタロン、リメキシロン、アネコルテープ、シクロスポリン、メトトレキサート、タクロリムス、抗PDGFR分子、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【0677】

本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、少なくとも1種類の免疫抑制剤と組み合わせてまたは交互に投与され得る。非限定的な例としての免疫抑制剤は、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリンまたはアスコマイシン、例えばシクロスポリンA(NEORAL(登録商標))、FK506(タクロリムス)、ピメクロリムス、mTOR阻害剤、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えばシロリムス(RAPAMUNE(登録商標))、エベロリムス(Certican(登録商標))、テムシロリムス、ゾタロリムス、biolimus-7、biolimus-9、ラパログ、例えば、リンダホロリムス(ridaforolimus)、アザチオプリン、キャンパスcampath)1H、S1P受容体モジュレーター、例えばフィンゴリモドまたはその類似体、抗IL-8抗体、ミコフェノール酸またはその塩、例えばナトリウム塩、またはそのプロドラッグ、例えばミコフェノール酸モフェチル(CELLCEPT(登録商標))、OKT3(ORTHOCLONE OKT3(登録商標))、プレドニゾン、ATGAM(登録商標)、THYMOGLOBULIN(登録商標)、ブレキナールナトリウム(Brequinar Sodium)、OKT4、T10B9、A-3A、33B3、1、15-デオキシスベルグアリン、トレスペリムス、レフルノミドARAVA(登録商標)、CTLA4-Ig、抗CD25、抗IL2R、バシリキシマブ(SIMULECT(登録商標))、ダクリズマブ(ZENAPAX(登

10

20

30

40

50

録商標))、ミゾルビン、メトトレキサート、デキサメタゾン、ISA tx-247SD Z ASM 981 (pimecrolimus、Elidel (登録商標))、CTLA 4 lg (Abatacept)、ベラタセプト、LFA3 lg、エタネルセプト (Imm unexによりEnbrel (登録商標)として販売)、ダリムマブ (Humira (登録商標))、インフリキシマブ (Remicade (登録商標))、抗LFA-1抗体、ナタリズマブ (Antegren (登録商標))、エンリモマブ、ガビリモマブ、抗胸腺細胞免疫グロブリン、シプリズマブ、アレファセプトエファリズマブ、ペンタサ、メサラジン、アサコール、リン酸コデイン、ベノリー、ナプロシン、ジクロフェナク、エトドラク及びインドメタシン、トシリズマブ (Actemra)、シルツキシマブ (Sylvant)、セクキブマブ (Cosentyx)、ウステキヌマブ (Stelara)、リサンキズマブ、シファリムマブ、アスピリン及びイブプロフェンであり得る。

10

【0678】

抗炎症剤の例として、メトトレキサート、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、ロトプレンドールエタボネート、メドリソン、酢酸プレドニゾロン、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、ジフルプレドネート、リメキシロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ロドキサミドトロメタミン、アスピリン、イブプロフェン、スプロフェン、ピロキシカム、メロキシカム、フルビプロフェン、ナプロキサン、ケトプロフェン、テノキシカム、ジクロフェナクナトリウム、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナクナトリウム、ネパフェナク、ブロムフェナク、フルビプロフェンナトリウム、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、ロフェコキシブ、グルココルチコイド、ジクロフェナク、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、ナプロキセンナトリウム (Anaprox)、セレコキシブ (Celebrex)、スリンダク (Clinoril)、オキサプロジン (Daypro)、サルサレート (Disalcid)、ジフルニサル (Dolobid)、ピロキシカム (Feldene)、インドメタシン (Indocin)、エトドラク (Lodine)、メロキシカム (Mobic)、ナプロキセン (Naprosyn)、ナブメトン (Relafen)、ケトロラクトロメタミン (Toradol)、ナプロキセン/エソメプラゾール (Vimovo)、及びジクロフェナク (Voltaren)、及びそれらの組み合わせから選択される1つ以上の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) と組み合わせられる。

20

30

【0679】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、オメガ3脂肪酸またはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) アゴニストと組み合わせてまたは交互に投与される。オメガ3脂肪酸は、DGATを阻害することによって、ならびにペルオキシソーム及びミトコンドリアのベータ酸化を刺激することによって、血清トリグリセリドを低下させることが公知である。2つのオメガ3脂肪酸、エイコサペンタエン酸 (EPA) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) は、PPAR- α 及びPPAR- γ の両方に対して高い親和性を有することが見出されている。魚油などの海洋油は、脂質代謝を調節することが判明しているEPA及びDHAの優れた供給源である。オメガ3脂肪酸は、心血管疾患の危険因子、特に軽度の高血圧、高トリグリセリド血症、及び凝固第VII因子リン脂質複合体活性に有益な効果があることが見出されている。オメガ3脂肪酸は、血清トリグリセリドを低下させ、血清HDLコレステロールを上昇させ、収縮期及び拡張期の血圧及び拍数を低下させ、血液凝固第VII因子リン脂質複合体の活性を低下させる。さらに、オメガ3脂肪酸は、なんら深刻な副作用を引き起こすことなく、忍容性が高いようである。オメガ3脂肪酸のそのような形態の1つは、DHA及びEPAを含む魚油からのオメガ3の長鎖多価不飽和脂肪酸の濃縮物であり、Omacor (登録商標) の商標で販売されている。そのような形態のオメガ3脂肪酸は、例えば、米国特許第5,502,077号、同第5,656,667号及び同第5,698,594号に記載されており、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

40

50

【0680】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）は、レチノイド、ステロイド、及び甲状腺ホルモン受容体に関連する核内ホルモン受容体スーパーファミリーのリガンド活性化転写因子のメンバーである。異なる遺伝子の産物であり、一般にPPAR-アルファ、PPAR-ベータ／デルタ（または単にデルタ）及びPPAR-ガンマと呼ばれる3つの異なるPPARサブタイプがある。ペルオキシソーム活性を刺激する薬剤の一般的なクラスは、PPARアゴニスト、例えば、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニスト及びPPAR-デルタアゴニストとして公知である。いくつかの薬剤は、アルファ／ガンマアゴニストなどのPPARアゴニストの組み合わせであり、他のいくつかの薬剤は、二重のアゴニスト／アンタゴニスト活性を有する。フェノフィブラート、ベザフィブラート、クロフィブラート、及びゲムフィブロジルなどのフィブラートは、PPAR- α アゴニストであり、トリグリセリドが豊富なりポタンパク質を減少させ、HDLを増大させ、粥腫発生高密度（atherogenic-dense）LDLを減少させるために患者に使用される。フィブラートは通常、そのような患者に経口投与される。フェノフィブラートまたは2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸、1-メチルエチルエステルは、血中トリグリセリド及びコレステロールレベルを低下させる効果があるという理由で、薬効成分として長年知られている。

10

【0681】

いくつかの実施形態では、本発明は、抗VEGF剤と組み合わせて、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、加齢黄斑変性症（AMD）を治療または予防する方法を提供する。抗VEGF剤の非限定的な例としては、限定するものではないが、アフリベルセプト（Eylea（登録商標）；Regeneron Pharmaceuticals）；ラニズマブ（Lucentis（登録商標）；Genentech及びNovartis）；ペガプタニブ（Macugen（登録商標）；OSI Pharmaceuticals and Pfizer）；ベバシズマブ（Avastin；Genentech／Roche）；ラパチニブ（Tykerb）；スニチニブ（Sutent）；アキシチニブ（Inlyta）；パゾパニブ；ソラフェニブ（Nexavar）；ボナチニブ（Inclusig）；レゴラフェニブ（Stivarga）；カボザンチニブ（Abometyx；Cometriq）；バンデタニブ（Caprelsa）；ラムシルマブ（Cyramza）；レンバチニブ（Lenvima）；ziv-アフリベルセプト（Zaltrap）；セディラニブ（Recentin）；酢酸アネコルタン、乳酸スクアラミン、及びコルチコステロイド、例としては、限定するものではないが、トリアムシノロンアセトニドが挙げられる。

20

30

【0682】

いくつかの態様において、本発明は、補体C5阻害剤、例えば、本明細書及び併用療法の潜在的な治療法の非限定的な例と題された上記の表に記載されている、補体C5阻害剤、例としては、限定するものではないが、エクリズマブ；ラブリズマブ；ABP959（アムジェン）；BOWo80（Epirus Biopharmaceuticals）；SB12（Samsung Bioepis）；LFG316（Novartis／Morphosys）；抗C5sRNA（Alnylam）；ARC1005（ノボノルディスク）；Coversin（Volution Immuno-Pharmaceuticals）；ムボディン（アディエンヌファーマ）；RA101348（RaPharma）；SOBI002（Swedish Orphan Biovitrum）；SOMAmers（SomaLogic）；Erdigna（Adienne Pharma）；ARC1905（Ophtotech）；MEDI7814（MedImmune）；NOX-D19（Noxxon）；IFX-1、CaCP29（InflaRx）；PMX53、PMX205（Cephalon, Teva）；CCX168（ChemoCentryx）；ADC-1004（Alligator Bioscience）；及びAnti-C5aR-151、NN8209；Anti-C5aR-215、NN8210（

40

50

Novo Nordisk)と組み合わせて、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することによって、加齢黄斑変性症(AMD)を治療または予防する方法を提供する。

【0683】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、抗プロペルジン剤、例えば、上記のような抗プロペルジン剤、例としては限定するものではないが、NM9401(Novelmed)と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することによって、加齢黄斑変性症(AMD)を治療または予防する方法を提供する。

【0684】

いくつかの実施形態では、本発明は、限定するものではないが、コンプスタチンまたはコンプスタチン類似体、例えばコンプスタチン/POT-4(Potentia Pharmaceuticals);ARC1905(Archemix);4(1MEW)APL-1、APL-2(Appellis);CP40/AMY-101、PEG-Cp40(Amyndas)補体C3またはCAPC3コンバーターゼ標的分子:TT30(CR2/CFH)(Alexion);TT32(CR2/CR1)(Alexion Pharmaceuticals);ナファモスタット(FUT-175、Futhan)(Torri Pharmaceuticals);ピカシオマブ(Bikacimab)、NM9308(Novelmed);CVF、HC-1496(InCode)ALXN1102/ALXN1103(TT30)(Alexion Pharmaceuticals);rFH(Optherion);H17C3(C3b/iC3b)(Elys Therapeutics);Mini-CFH(Amyndas)Mirococept(APT070);sCR1(CDX-1135)(Celldex);及びCRIg/CFHを含む補体C3阻害剤、例えば、上記の補体C3阻害剤と組み合わせて、本明細書に記載されるように、それを必要とする対象に、活性化合物またはその塩もしくは組成物の有効量を投与することによって、加齢黄斑変性症(AMD)を治療または予防する方法を提供する。

【0685】

いくつかの実施形態では、本発明は、抗FBsiRNA(Alnylam);CFB及びCFD(SomaLogic)用のFCFD4514S(Genentech/Roche)SOMAmer;TA106(Alexion Pharmaceuticals);5C6、及びAMY-301(Amyndas)から選択された抗H因子またはB因子剤と組み合わせて、本明細書に記載されるように、それを必要とする対象に、活性化合物またはその塩もしくは組成物の有効量を投与することによって、加齢黄斑変性症(AMD)を治療または予防する方法を提供する。

【0686】

いくつかの実施形態では、本発明は、抗MASP2、抗C1sまたは抗CR3分子、例えば、限定するものではないが:Cynryze(ViroPharma/Baxter);TNT003(TrueNorth);OMS721(Omeros);OMS906(Omeros);及びImprimePGG(Biothera)と組み合わせて、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、加齢黄斑変性症(AMD)を治療または予防する方法を提供する。

【0687】

いくつかの実施形態では、本発明は、限定するものではないが、ソラフェニブトシレート;メシル酸イマチニブ(STI571);スニチニブリンゴ酸塩;ポナチニブ(AP24534);アキシチニブ;イマチニブ(STI571);ニンテダニブ(BIBF1120);パゾパニブHCl(GW786034HCl);ドビチニブ(TKI-258、CHIR-258);リニファニブ(ABT-869);クレノラニブ(CP-868596);マシチニブ(AB1010);チボザニブ(AV-951);モテサニブニリン

10

20

30

40

50

酸 (AMG-706) ; アムバチニブ (MP-470) ; TSU-68 (SU6668、オランチニブ) ; CP-673451 ; Ki8751 ; テラチニブ ; PP121 ; パゾパニブ ; KRN633 ; ドビチニブ (TKI-258) ジ乳酸 ; MK-2461 ; チルホスチン (AG1296) ; ドビチニブ (TKI258) 乳酸 ; センノシド B ; スニチニブ ; AZD2932 ; 及びトラピジルを含む本明細書に記載のような PDGF 阻害剤と組み合わせ、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、加齢黄斑変性症 (AMD) を治療または予防する方法を提供する。

【0688】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、補体系の追加の阻害剤または異なる生物学的作用機序を有する別の活性化化合物とともに、それを必要とする対象に投与することによって、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) を治療または予防する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、エクリズマブまたはラブリズマブ、ABP959 (Amgen)、BOWo8o (Epirus Biopharmaceuticals)、または SB12 (Samsung Bioepis) と併用して、または交互に、それを必要とする対象に投与することによって、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) を治療または予防する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、CP40 と併用して、または交互に、それを必要とする対象に投与することによって、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) を治療または予防する方法を提供する。いくつかの実施形態において、追加の薬剤は、ペグ化された CP40 である。CP40 は、C3b に対して強い結合親和性を示し、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 赤血球の溶血を阻害するペプチド阻害剤である。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、例えば、限定されないが、コンプスタチン / POT-4 (Potentia Pharmaceuticals) ; ARC1905 (Archemix) ; 4 (1MEW) APL-1、APL-2 (Appellis) ; CP40 / AMY-101、PEG-Cp40 (Amyndas) ; PDGF 阻害剤、例えば、限定されないが、ソラフェニブトシレート、メシル酸イマチニブ (STI571) ; リンゴ酸スニチニブ ; ボナチニブ (AP24534) ; アキシチニブ ; イマチニブ (STI571) ; ニンテダニブ (BIBF1120) ; パゾパニブ HCL (GW786034 HCL) ; ドビチニブ (TKI-258, CHIR-258) ; リニファニブ (ABT-869) ; クレノラニブ (CP-868596) ; マシチニブ (AB1010) ; チボザニブ (AV-951) ; モテサニブ ニリン酸 (AMG-706) ; アムバチニブ (MP-470) ; TSU-68 (SU6668, オランチニブ) ; CP-673451 ; Ki8751 ; テラチニブ ; PP121 ; パゾパニブ ; KRN633 ; ドビチニブ (TKI-258) ジ乳酸 ; MK-2461 ; チルホスチン (AG1296) ; ドビチニブ (TKI258) 乳酸 ; センノシド B ; スニチニブ ; AZD2932 ; 及びトラピジル ; 抗 H 因子または抗 B 因子、例えば、抗 FBs iRNA (Alnylam) ; FCFD4514S (Genentech / Roche) CFB 及び CFD (SomaLogic) 用の SOMAmer ; TA106 (Alexion Pharmaceuticals) ; 5C6、及び AMY-301 (Amyndas) ; 補体 C3 または CAPC3 コンバーターゼ 標的化分子、例えば、TT30 (CR2 / CFH) (Alexion) ; TT32 (CR2 / CR1) (Alexion Pharmaceuticals) ; ナファモスタット (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals) ; ビカシオマブ、NM9308 (Novelmed) ; CVF、HC-1496 (InCode) ALXN1102 / ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals) ; rFH (Optherion) ; H17C3 (C3b / iC3b) (Elusys Therapeutics) ; Mini-CFH (Amyndas) Mirococept (APT070) ; sCR1 (CDX-1135) (Celldex) ; CRIg / CFH、抗 CR3、抗 MASP2、

10

20

30

40

50

抗C1、または抗C1n分子、例えば、Cynryze (ViroPharma/Baxter) ; TNT003 (TrueNorth) ; OMS721 (Omeros) ; OMS906 (Omeros) ; 及びImprimePGG (Biothera) に対する補体成分阻害剤である。

【0689】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物を含む有効量の組成物を、補体系の追加の阻害剤または異なる作用機序を通じて機能する活性剤とともに併用してまたは交互に、それを必要とする対象に投与することによって、関節リウマチを治療または予防する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、メトトレキサートと併用してまたは交互に、それを必要とする対象に投与することによって、関節リウマチを治療または予防する方法を提供する。特定の実施形態において、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、アスピリン (Anacin、Ascriptin、Bayer Aspirin、Ecotrin) 及びサルサレート (Mono-Gesic, Salgesic) を含むサリチル酸塩；非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) ；シクロオキシゲナーゼ (COX-1 及び COX-2) 酵素の非選択的阻害剤、例としては、ジクロフェナク (Cataflam、Voltaren)、イブプロフェン (Advil、Motrin)、ケトプロフェン (Orudis)、ナプロキセン (Aleve、Naprosyn)、ピロキシカム (Feldene)、エトドラク (Lodine)、インドメタシン、オキサプロジン (Daypro)、ナプロキセン (Relafen)、及びメロキシカム (Mobic) ；セレコキシブ (セレブレックス) を含む選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤；疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)、例としては、アザチオプリン (Imuran)、シクロスポリン (Sandimmune、Neoral)、金塩 (Ridaura、Solganal、Aurolate、Myochrysine)、ヒドロキシクロロキン (Plaquenil)、レフルノミド (Arava)、メトトレキサート (Rheumatrex)、ペニシラミン (Cuprimine)、及びスルファサラジン (Azulfidine) ；生物学的医薬品、例としては、アバタセプト (Orencia)、エタネルセプト (Enbrel)、インフリキシマブ (Remicade)、アダリムマブ (Humira)、及びアナキンラ (Kineret) ；コルチコステロイド、例としては、ベタメタゾン (Celestone Soluspan)、コルチゾン (Cortone)、デキサメタゾン (Decadron)、メチルプレドニゾロン (Solumedrol、DepoMedrol)、プレドニゾロン (Delta-Cortef)、プレドニゾン (Deltason、Orasone)、及びトリアムシノロン (Aristocort) ；オーラノフィン (Auranofin) (Ridaura) を含む金塩；オーロチオグルコース (Aurothiogluucose) (Solganal) ；オーロレート (Aurolate) ；ミオクリシン (Myochrysine) ；またはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つの追加の治療剤と組み合わせてまたは交互に投与される。

【0690】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、補体系の追加の阻害剤または異なる作用機序を通じて機能する活性剤とともに、併用してまたは交互に、それを必要とする対象に投与することによって、多発性硬化症を治療または予防する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、コルチコステロイドと組み合わせて、または交互に、それを必要とする対象に投与することによって、多発性硬化症を治療または予防する方法を提供する。コルチコステロイドの例としては、限定するものではないが、プレドニゾン、デキサメタゾン、ソルメドロール、及びメチルプレドニゾロンが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、例えば、アウバジオ (Aubagio) (テリブルノミド)、アボネックス (Avonex) (インターフェロンベータ-1a)、ベタセロン (

Betaseron) (インターフェロンベータ-1b)、コパキソン (Copaxone) (酢酸グラチラマー)、エクスタビア (Extavia) (インターフェロンベータ-1b)、ジレニア (Gilenya) (フィンゴリモド)、レムトラダ (Lemtrada) (アレムツズマブ)、ノバントロン (Novantrone) (ミトキサントロン)、プレグリディ (Plegridy) (ペグインターフェロンベータ-1a)、レビフ (Rebif) (インターフェロンベータ-1a)、テクフィデラ (Tecfidera) (フマル酸ジメチル)、チサブリ (Tysabri) (ナタリズマブ)、Solu-Medrol (メチルプレドニゾロン)、高用量経口デルタソン (プレドニゾン)、H. P. ActharGel (ACTH)、またはそれらの組み合わせら選択される少なくとも1つの抗多発性硬化症薬と組み合わせられる。

10

【0691】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、その薬剤の副作用を改善または低減するために、別の薬剤と組み合わせて有用である。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、養子細胞移植療法と併用して使用し、そのような療法に伴う関連の炎症反応、例えば、サイトカイン放出症候群などのサイトカイン媒介応答を低減し得る。いくつかの実施形態において、養子細胞移植療法は、キメラ抗原受容体T細胞 (CAR T) の使用を含む。いくつかの実施形態では、養子細胞移植療法は、キメラ抗原受容体T細胞 (CAR T) または樹状細胞を使用して、血液腫瘍または固形腫瘍、例えば、B細胞関連血液癌を治療することを含む。いくつかの実施形態では、血液腫瘍または固形腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病 (CLL)、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、またはCD19を発現するがんである。

20

【0692】

追加の代替実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、エクリズマブ、ラブリズマブ、ABP959 (Amgen)、BOWo80 (Epirus Biopharmaceuticals)、またはSB12 (Samsung Bioepis) と組み合わせて、PNH、aHUS、STEC-HUS、ANCA-血管炎、ウェット型またはドライ型のAMD、CAD、糖尿病性網膜症、過敏性腸疾患 (IBD)、C3系球体症、例えばDDDまたはC3GN、慢性溶血、視神経脊髄炎、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、原発性進行性多発性硬化症 (PPMS)、または移植拒絶のために提供され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、PNH、aHUS、STEC-HUS、ANCA-血管炎、AMD、CAD、C3腎症、例えば、DDDもしくはC3GN、慢性溶血、視神経脊髄炎、または移植片拒絶を治療するために、コンプスタチンまたはコンプスタチン誘導体と組み合わせて提供してもよい。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、補体成分阻害剤、例えば、限定するものではないが、コンプスタチン/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4 (1MEW) APL-1、APL-2 (Appellis); CP40/AMY-101、PEG-Cp40 (Amyndas); PDGF阻害剤、例えば、限定されないが、ソラフェニブトシレート、メシル酸イマチニブ (STI571); リンゴ酸スニチニブ; ポナチニブ (AP24534); アキシチニブ; イマチニブ (STI571); ニンテダニブ (BIBF1120); パゾパニブHCL (GW786034HCL); ドビチニブ (TKI-258、CHIR-258); リニファニブ (ABT-869); クレノラニブ (CP-868596); マシチニブ (AB1010); チボザニブ (AV-951); モテサニブニリン酸 (AMG-706); アムバチニブ (MP-470); TSU-68 (SU6668, オランチニブ); CP-673451; Ki8751; テラチニブ; PP121; パゾパニブ; KRN633; ドビチニブ (TKI-258) ジ乳酸; MK-2461; チルホスチン (AG1296); ドビチニブ (TKI258) 乳酸; センノシドB; スニチニブ; AZD2932; 及びトラピジル; 抗H因子または抗B因子、例えば、抗FBSi

30

40

50

RNA (Alnylam) ; FCFD4514S (Genentech/Roche) CFB及びCFD (SomaLogic) 用のSOMAmer ; TA106 (Alexion Pharmaceuticals) ; 5C6、及びAMY-301 (Amyndas) ; 補体C3またはCAPC3コンバターゼ標的化分子、例えば、限定するものではないが、TT30 (CR2/CFH) (Alexion) ; TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals) ; ナファモスタット (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals) ; ビカシオマブ、NM9308 (Novelmed) ; CVF、HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals) ; rFH (Optherion) ; H17C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics) ; Mini-CFH (Amyndas) Miroccept (APT070) ; sCR1 (CDX-1135) (Celldex) ; CR Ig/CFH、抗CR3、抗MASP2、抗C1、または抗C1n分子、例えば、限定するものではないが、Cynryze (Viro Pharma/Baxter) ; TNT003 (TrueNorth) ; OMS721 (Omeros) ; OMS906 (Omeros) ; 及びImprimePGG (Biothera) である。

【0693】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体媒介性障害の治療のためリツキサと組み合わせて提供されてもよい。いくつかの実施形態において、補体媒介性障害は、例えば、関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症)、及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) である。いくつかの実施形態では、障害はループスである。

【0694】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、補体媒介性障害の治療のためのシクロホスファミドと組み合わせて提供してもよい。いくつかの実施形態では、この障害は、自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性障害は、例えば、関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症)、及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) である。いくつかの実施形態では、障害はループスである。

【0695】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスを治療するための従来のDLE治療薬と併用して、それを必要とする対象に投与してもよい。

【0696】

従来のDLE治療薬の例として、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルランドレノリド、吉草酸ベタメタゾン、またはジプロピオン酸ベタメタゾンなどの局所用コルチコステロイド軟膏またはクリームが挙げられる。耐性プラークには皮内コルチコステロイドを注射してもよい。他の潜在的なDLE治療には、ピメクロリムスクリームまたはタクロリムス軟膏などのカルシニューリン阻害剤が挙げられる。特に耐性のある症例は、ヒドロキシクロロキン (PLAQUENIL) などの全身性抗マラリア薬で治療され得る。

【0697】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスの治療のためにメトトレキサートと組み合わせて提供してもよい。

【0698】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスを治療するためにアザチオプリンと組み合わせて提供してもよい。

【0699】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスを治療するために非ステロイド性抗炎症薬と組み合わせて提供してもよい。

【0700】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスを治療するためにコルチコステロイドと組み合わせて提供してもよい。

【0701】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスを治療するためにベリムマブ (Benlysta) と組み合わせて提供してもよい。

【0702】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスを治療するためにヒドロキシクロキン (Plaquenil) と組み合わせて提供してもよい。

10

【0703】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、ループスを治療するためにシファリムマブと組み合わせて提供してもよい。

【0704】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、補体媒介性障害の治療のためにOMS721 (Omeros) と組み合わせて提供してもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、補体媒介性障害の治療のためにOMS906 (Omeros) と組み合わせて提供してもよい。いくつかの実施形態において、補体媒介性障害は、例えば、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) またはaHUSである。

20

【0705】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物を、医薬品または生物療法 (例えば、CAR T細胞療法またはモノクローナル抗体療法などの養子T細胞療法 (ACT)) の投与に応じたサイトカイン応答または炎症反応を治療または予防するために、抗炎症剤、免疫抑制剤または抗サイトカイン剤と組み合わせて提供してもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、コルチコステロイド、例えばプレドニゾン、デキサメタゾン、ソルメドロール、及びメチルプレドニゾロン、及び／または例えばIL-4、IL-10、IL-11、IL-13及びTGF β を標的とする抗サイトカイン化合物と組み合わせて提供してもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、プロトピック、エファリズマブ、アレファセプト、アナキンラ、シルツキシマブ、セキユキマブ、ウステキヌマブ、ゴリムマブ、及びトシリズマブ、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない抗サイトカイン阻害剤と組み合わせて提供され得る。本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物と組み合わせて使用され得る追加の抗炎症剤としては、限定するものではないが、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) ; サイトカイン抑制性抗炎症薬 (複数可) (CSAID) ; CDP-571/BAY-10-3356 (ヒト化抗TNF α 抗体; Celltech/Bayer) ; cA2/インフリキシマブ (キメラ抗TNF α 抗体; Centocor) ; 75kdTNFR-IgG/エタネルセプト (75kdTNF受容体-IgG融合タンパク質; Immunex) ; 55kdTNF-IgG (55kdTNF受容体-IgG融合タンパク質; Hoffmann-La Roche) ; IDEC-CE9.1/SB210396 (非枯渇性の霊長類化抗CD4抗体; IDEC/SmithKline) ; DAB486-IL-2及び／またはDAB389-IL-2 (IL-2融合タンパク質; Seragen) ; 抗Tac (ヒト化抗IL-2R α ; Protein Design Labs/Roche) ; IL-4 (抗炎症性サイトカイン; DNAX/Schering) ; IL-10 (SCH52000; 組換えIL-10、抗炎症性サイトカイン; DNAX/Schering) ; IL-4; IL-10及び／またはIL-4アゴニスト (例えば、アゴニスト抗体) ; IL-1RA (IL-1受容体拮抗薬; Synergen/Amgen) ; アナキンラ (Kineret (登

30

40

50

録商標) / Amgen) ; TNF- α / s-TNF (可溶性TNF結合タンパク質) ; R973401 (ホスホジエステラーゼIV型阻害剤) ; MK-966 (COX-2阻害剤) ; イロブロスト、レフルノミド (抗炎症及びサイトカイン阻害剤) ; トラネキサム酸 (プラスミノゲン活性化の阻害剤) ; T-614 (サイトカイン阻害剤) ; プロスタグランジンE1 ; テニダップ (Tenidap) (非ステロイド性抗炎症薬) ; ナプロキセン (非ステロイド性抗炎症薬) ; メロキシカム (非ステロイド性抗炎症薬) ; イブプロフェン (非ステロイド性抗炎症薬) ; ピロキシカム (非ステロイド性抗炎症薬) ; ジクロフェナク (非ステロイド性抗炎症薬) ; インドメタシン (非ステロイド性抗炎症薬) ; スルファサラジン ; アザチオプリン ; ICE阻害剤 (酵素インターロイキン-1 β 変換酵素の阻害剤) ; zap-70及び/またはlck阻害剤 (チロシンキナーゼzap-70またはlckの阻害剤) ; TNF-コンバーターゼ阻害剤 ; 抗IL-12抗体 ; 抗IL-18抗体 ; インターロイキン-11 ; インターロイキン-13 ; インターロイキン-17阻害剤 ; 金 ; ペニシラミン ; クロロキン ; クロラムブシル ; ヒドロキシクロロキン ; シクロスポリン ; シクロホスファミド ; 抗胸腺細胞グロブリン ; 抗CD4抗体 ; CD5-毒素 ; 経口投与されたペプチド及びコラーゲン ; ロベンザリットニナトリウム ; サイトカイン調節剤 (CRAB) HP228及びHP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.) ; ICAM-1アンチセンスホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチド (ISIS2302 ; Isis Pharmaceuticals, Inc.) ; 可溶性補体受容体1 (TP10 ; T Cell Sciences, Inc.) ; プレドニゾン ; オルゴテイン ; グリコサミノグリカンポリサルフェート ; ミノサイクリン ; 抗IL2R抗体 ; 海洋及び植物の脂質 (魚及び植物の種子の脂肪酸) ; オーラノフィン ; フェニルブタゾン ; メクロフェナム酸 ; フルフェナム酸 ; 静脈内免疫グロブリン ; ジロートン ; アザリビン ; ミコフェノール酸 (RS-61443) ; タクロリムス (FK-506) ; シロリムス (ラパマイシン) ; アミプリロース (セラフェクチン) ; クラドリビン (2-クロロデオキシアデノシン) が挙げられる。

【0706】

特定の実施形態では、本明細書に記載のような有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物療法の投与に応じたサイトカイン応答または炎症反応を治療または予防するために、コルチコステロイドと組み合わせて提供されてもよい。別の実施形態では、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物療法の投与に応じたサイトカイン応答または炎症反応を治療または予防するために、エタネルセプトと組み合わせて提供されてもよい。別の実施形態では、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物療法剤の投与に応じたサイトカイン応答または炎症反応を治療または予防するために、トシリズマブと組み合わせて提供されてもよい。別の実施形態では、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物療法の投与に応じたサイトカイン応答または炎症反応を治療または予防するために、エタネルセプト及びトシリズマブと組み合わせて提供されてもよい。別の実施形態では、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物療法の投与に応じたサイトカイン応答または炎症反応を治療または予防するために、インフリキシマブと組み合わせて提供されてもよい。別の実施形態では、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物療法の投与に応じたサイトカイン応答または炎症反応を治療または予防するために、ゴリムマブと組み合わせて提供されてもよい。

【0707】

C5阻害剤

本明細書に提供されるのは、有効量のC5阻害剤を、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIIIまたは式IXから選択された有効量のCFD阻害剤と組み合わせてまたは交互に対象に投与することを含む、対象におけるPNHを治療するための方法である。

【0708】

C5阻害剤は当技術分野で公知である。いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、C5を標的とするモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、エクリズマブである（Soliris（ソリリス）（商標）Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT、例えば、米国特許第9,352,035号を参照のこと）。いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、ラブリズマブ（Ultomiris（商標）Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT、例えば、米国特許第9,371,377号；同第9,079,949号及び同第9,663,574号を参照のこと）である。いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、ABP959（Amgen）である。いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、BOWo8o（Epirus Biopharmaceuticals）である。いくつかの実施形態では、C5阻害剤は、SB12（Samsung Bioepis）である。

【0709】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤は、限定するものではないが：組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina（登録商標）（モノクローナル抗体、Adienne Pharma and Biotech, Bergamo, Italy；米国特許第7,999,081号を参照のこと）；カバーシン（小動物タンパク質、Volution Immunopharmaceuticals, Geneva, Switzerland；例えば、Penabad et al. Lupus, 2012, 23(12):1324-6を参照のこと）；LFG316（モノクローナル抗体、Novartis, Basel, Switzerland、及びMorphosys, Planegg, Germany；米国特許第8,241,628号及び第8,883,158号を参照のこと）。ARC-1905（PEG化RNAアプタマー、Ophthotech, Princeton, NJ及びNew York, NY；Keefe et al., Nature Reviews Drug Discovery, 9, 537-550を参照のこと）；RA101348及びRA101495（大環状ペプチド、Ra Pharmaceuticals, Cambridge, MA）；SOBI002（affibody、Swedish Orphan Biovitrum, Stockholm, Sweden）；ALN-C5（Si-RNA、Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA）；ARC1005（アプタマー、NovoNordisk, Bagsvaerd, Denmark）；SOMAmer（アプタマー、SomaLogic, Boulder, Co）；SSL7（細菌性タンパク質毒素、例えば、Laursen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 107(8):3681-6を参照のこと）；MEDI7814（モノクローナル抗体、MedImmune, Gaithersburg, MD）；オーリントリカルボン酸；オーリントリカルボン酸誘導体（AurinBiotech, Vancouver, BC、米国特許出願公開2013/003592を参照のこと）；RG6107（抗C5リサイクル抗体、Roche Pharmaceuticals, Basel, Switzerland）；ALXN1210及びALXN5500（モノクローナル抗体、Alexion Pharmaceuticals New Haven, CT）；TT30（融合タンパク質、Alexion Pharmaceuticals New Haven, CT）；REGN3918（モノクローナル抗体、Regeneron, Tarrytown, NY）；ABP959（エクリズマブバイオシミラー、Amgen, Thousand Oaks, CA）；またはそれらの組み合わせであり得る。

【0710】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina（登録商標）である。Mubodina（登録商標）は、Adienne Pharma and Biotechによって開発された完全ヒト組換え抗体C5である。Mubodina（登録商標）は、米国特許第7,999,081号に記載されている。

【0711】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はカバーシン（coversin）である。カバーシンは、現在Akari Therapeuticsによって組換えタンパク質として開発されているOrnithodoros moubataダニの唾液で発見されたタンパク質に由来する組換えタンパク質である。カバーシンは、Penabad et al. Lupus 2012, 23 (12) : 1324-6に記載されている。

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、テシドルマブ／LFG316である。テシドルマブは、Novartis及びMorphosysによって開発されたモノクローナル抗体である。テシドルマブは、米国特許第8,241,628号及び第8,883,158号に記載されている。

【0712】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はARC-1905である。ARC-1905は、Ophthotechによって開発されたペグ化RNAアプタマーである。ARC-1905は、Keefe et al. Nature Reviews Drug Discovery, 9 : 537-550に記載されている。

【0713】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤は、RA101348である。RA101348は、Ra Pharmaceuticalsによって開発された大環状ペプチドである。

【0714】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はRA101495である。RA101495は、Ra Pharmaceuticalsによって開発された大環状ペプチドである。

【0715】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002である。SOBI002は、Swedish Orphan Biovitrumによって開発されたアフィボディである。

【0716】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はARC1005である。ARC1005は、Novo Nordiskによって開発されたアプタマーである。

【0717】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmerである。SOMAmerは、Soma Logicによって開発されたアプタマーである。

【0718】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はSSL7である。SSL7は、Laursen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 107 (8) : 3681-6.に記載されている細菌性タンパク質毒素である。

【0719】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、MEDI7814である。MEDI7814は、MedImmuneによって開発されたモノクローナル抗体である。

【0720】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、オーリントリカルボン酸である。別の実施形態において、C5阻害剤は、オーリントリカルボン酸誘導体である。これらのオーリン誘導体は、AurinBiotechによって開発され、米国特許出願番号2013/003592にさらに記載されている。

【0721】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はRG6107／SKY59である。RG6107／SKY59は、Roche Pharmaceuticalsによって開発された抗C5リサイクル抗体である。

【0722】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、ALXN1210である。別の実施形態では、C5阻害剤はALXN5500である。ALXN1210及びALXN5500は、Alexion Pharmaceuticalsによって開発されたモノクローナル

10

20

30

40

50

抗体である。

【0723】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はTT30である。TT30は、Alexion Pharmaceuticalsが開発した融合タンパク質である。

【0724】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はABP959である。ABP959は、アムジェン (Amgen) が開発したエクリザマブバイオシミラーモノクローナル抗体である。

【0725】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、抗C5 siRNAである。Anti-C5 siRNAは、Alnylam Pharmaceuticalsによって開発された。

10

【0726】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna (登録商標) である。Erdigna (登録商標) は、Adienne Pharmaが開発した抗体である。

【0727】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、アバシンカプタドペゴル／ジムラ (avacincaptad pegol / Zimura) (登録商標) である。アバシンカプタドペゴル (avacincaptad pegol) は、Ophtotechによって開発されたアブタマーにある。

【0728】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005である。SOBI005は、Swedish Orphan Biovitrumによって開発されたタンパク質である。

20

【0729】

いくつかの実施形態では、C5阻害剤はISU305である。ISU305は、ISU ABXISによって開発されたモノクローナル抗体である。

【0730】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、REGN3918である。REGN3918は、Regeneronによって開発されたモノクローナル抗体である。

【0731】

C3阻害剤

本明細書に提供されるのは、有効量のC3阻害剤を、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIIIまたは式IXから選択された有効量のCFD阻害剤と組み合わせてまたは交互に対象に投与することを含む、対象におけるPNHを治療するための方法である。

30

【0732】

C3阻害剤は当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、コンプスタチン及び／またはコンプスタチン類似体と併用して、または交互に投与する。コンプスタチン及びコンプスタチン類似体は公知であり、C3の有用な阻害剤であることが見出されており、米国特許第9,056,076号、同第8,168,584号、同第9,421,240号、同第9,291,622号、同第8,580,735号、同第9,371,365号、同第9,169,307号、同第8,946,145号、同第7,989,589号、同第7,888,323号、同第6,319,897号、ならびに米国特許出願番号2016/0060297号、同第2016/0015810号、同第2016/0215022号、同第2016/0215020号、同第2016/0194359号、同第2014/0371133号、同第2014/0323407号、同第2014/0050739号、同第2013/0324482号；及び同第2015/0158915号を参照のこと。いくつかの実施形態において、アミノ酸配列ICVVQDWGHHCRT (配列番号1) を有するコンプスタチン類似体。別の実施形態では、C3阻害剤はコンプスタチン類似体である。いくつかの実施形態では、コンプスタチン類似体は、配列Ac-ICV (1-mW) QDWGAHRCRT (配列番号2) の4 (1MeW) /APL-1であり、ここで、Acはアセチルであり、1-mWは、1-メチルトリプトファン

40

50

である。別の実施形態において、コンプスタチン類似体は、アミノ酸配列 y I C V (1mW) Q D W - S a r - A H R C - m I (配列番号3) を有する C p 4 0 / A M Y - 1 0 1 であり、ここで、y は D - チロシンであり、1mW は 1 - メチルトリプトファンであり、S a r はサルコシンであり、m I は N - メチルイソロイシンである。さらに別の実施形態では、コンプスタチン類似体は、アミノ酸配列 P E G - y I C V (1mW) Q D W - S a r - A H R C - m I (配列番号4) を有する P E G - C p 4 0 であり、ここで、P E G はポリエチレングリコール (40 k D a) であり、y は D - チロシンであり、1mW は、1 - メチルトリプトファンであり、S a r は、サルコシンであり、m I は N - メチルイソロイシンである。さらに別の実施形態では、コンプスタチン類似体は、4 (1MeW) P O T - 4 である。4 (1MeW) P O T - 4 は、P o t e n t i a によって開発された。さらに別の実施形態では、コンプスタチン類似体は、A M Y - 2 0 1 である。A M Y - 2 0 1 は、A m y n d a s P h a r m a c e u t i c a l s によって開発された。

【0733】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、限定するものではないが：H17 (モノクローナル抗体、E l u S y s T h e r a p e u t i c s , P i n e B r o o k , N J) ; ミロコセプト (C R 1 ベースのタンパク質) ; s C R 1 (C R 1 ベースのタンパク質、C e l l d e x , H a m p t o n , N J) ; T T 3 2 (C R - 1 ベースのタンパク質、A l e x i o n P h a r m a c e u t i c a l s , N e w H a v e n , C T) ; H C - 1 4 9 6 (組換えペプチド) ; C B 2 7 8 2 (酵素、C a t a l y s t B i o s c i e n c e s , S o u t h S a n F r a n c i s c o , C A) ; A P L - 2 (P E G 化合物、環状ペプチド、A p e l l i s P h a r m a c e u t i c a l s , C r e s t w o o d , K Y) ; またはそれらの組み合わせを含む C 3 阻害剤と併用してもよい。

【0734】

いくつかの実施形態では、C 3 阻害剤は H 1 7 である。H 1 7 は、E l u S y s T h e r a p e u t i c s が開発中のヒトモノクローナル抗体である。H 1 7 は、P a i x a o - C a v a l c a n t e e t a l . J . I m m u n o l . 2 0 1 4 , 1 9 2 (1 0) : 4 8 4 4 - 4 8 5 1 に記載されている。

【0735】

いくつかの実施形態では、C 3 阻害剤はミロコセプトである。ミロコセプトは、I n f l a z y m e P h a r m a c e u t i c a l s によって開発された C R 1 ベースのタンパク質である。

【0736】

いくつかの実施形態では、C 3 阻害剤は s C R 1 である。s C R 1 は、C e l l d e x によって開発された C R 1 タンパク質の可溶型である。

【0737】

いくつかの実施形態では、C 3 阻害剤は T T 3 2 である。T T 3 2 は、A l e x i o n P h a r m a c e u t i c a l s によって開発された C R - 1 ベースのタンパク質である。

【0738】

いくつかの実施形態では、C 3 阻害剤は H C - 1 4 9 6 である。H C - 1 4 9 6 は、I n C o d e によって開発された組換えペプチドである。

【0739】

いくつかの実施形態では、C 3 阻害剤は C B 2 7 8 2 である。C B 2 7 8 2 は、C a t a l y s t B i o s c i e n c e s によって開発されたヒト膜型セリンプロテアーゼ 1 (M T S P - 1) に由来する新規プロテアーゼである。

【0740】

いくつかの実施形態では、C 3 阻害剤は A P L - 2 である。A P L - 2 は、A p e l l i s P h a r m a c e u t i c a l s によって開発された A P L - 1 のペグ化バージョンである。

【0741】

補体因子 B (C F B) 阻害剤

10

20

30

40

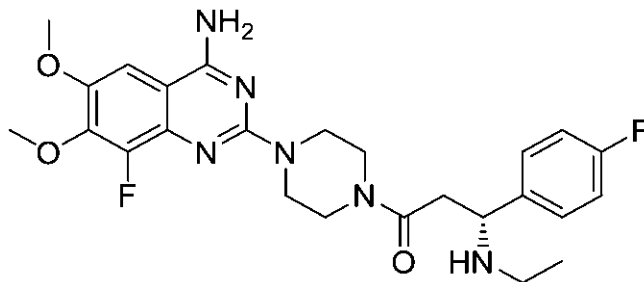
50

本明細書で提供されるのは、本発明の化合物と組み合わせるまたは交互にCFB阻害剤を投与することを含む、PNHを治療する方法である。CFB阻害剤は、当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を：FBSiRNA (Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA) ; TA106 (モノクローナル抗体、Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT) ; LNP023 (小分子、Novartis, Basel, Switzerland) ; SOMAmer (アプタマー、SomaLogic, Boulder, CO) ; ビカシオマブ (Novelmed Therapeutics, Cleveland, OH) ; コンプリン (Kadam et al., J. Immunol. 2010, DOI : 10.409/jimmunol.10000200を参照のこと) ; Ionis-FB-L_{RX} (リガンド結合アンチセンス薬、Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA) ; またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されないCFB阻害剤と併用してもよい。別の実施形態では、本発明の化合物と併用され得るCFB阻害剤としては、PCT/US17/39587に開示されている阻害剤が挙げられる。別の実施形態では、本明細書に記載のような本発明の化合物と併用され得るCFB阻害剤としては、PCT/US17/014458に開示されている阻害剤が挙げられる。別の実施形態では、本明細書に記載のような本発明の化合物と併用され得るCFB阻害剤としては、米国特許出願第2016/0024079号 ; PCT国際出願WO2013/192345 ; PCT国際出願WO2013/164802 ; PCT国際出願WO2015/066241 ; PCT国際出願WO2015/009616 (Novartis AGに割り当て) に開示されている阻害剤が挙げられる。

【0742】

いくつかの実施形態において、CFB阻害剤は、

【化3079】

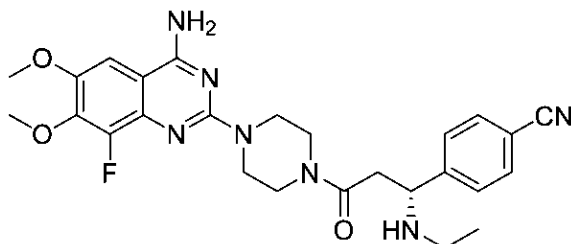


である。

【0743】

別の実施形態では、CFB阻害剤は

【化3080】



である。

【0744】

別の実施形態では、CFB阻害剤は

10

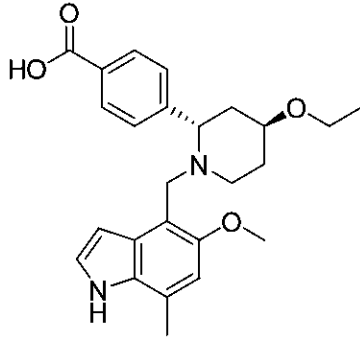
20

30

40

50

【化 3 0 8 1】



10

である。

【0745】

いくつかの実施形態において、CFB阻害剤は、抗FBsiRNAである。抗FBsiRNAは、Alnylam Pharmaceuticalsによって開発された。

【0746】

いくつかの実施形態では、CFB阻害剤はTA106である。TA106は、Alexion Pharmaceuticalsによって開発されたモノクローナル抗体である。

【0747】

いくつかの実施形態では、CFB阻害剤はLNP023である。LNP023は、ノバルティスが開発したCFBの小分子阻害剤である。

20

【0748】

いくつかの実施形態では、CFB阻害剤はコンプリン (complin) である。コンプリンは、Kadam et al. J. Immunol. 2010184 (12) : 7116-24に記載されているペプチド阻害剤である。

【0749】

いくつかの実施形態では、CFB阻害剤はIonis-FB-L_{Rx}である。Ionis-FB-L_{Rx}は、Ionis Pharmaceuticalsによって開発されたりガンド結合アンチセンス薬である。

【0750】

補体成分の汎阻害剤

本明細書において、補体成分の汎阻害剤を、本発明の化合物と併用して、または交互に投与することを含む、PNHの治療方法を提供する。補体成分の汎阻害剤は当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、阻害剤はFUT-175である。

30

【0751】

予防的または付随的な抗菌療法のための併用

本発明の一態様では、本明細書に記載の障害のいずれかに関して、活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与前に、有効量の予防的抗菌ワクチンを投与することを含む、それを必要とする宿主を治療するための方法を提供する。本発明の別の態様では、方法は、本明細書に記載の障害のいずれかに関して、活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与する前に、有効量の予防的抗細菌薬、例えば医薬品を投与することを含む、それを必要とする宿主を治療するための方法を提供する。本発明の一態様では、本明細書に記載の障害のいずれかに関して、活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与後に、有効量の抗菌ワクチンを投与することを含む、それを必要とする宿主を治療するための方法を提供する。本発明の別の態様では、方法は、本明細書に記載の障害のいずれかに関して、活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与した後に、有効量の抗細菌薬、例えば医薬品を投与することを含む、それを必要とする宿主を治療するための方法を提供する。一実施形態では、この障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態では、この宿主は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態では、宿主にはエクリズマブも投与される。

40

50

【0752】

本発明の一態様では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、細菌感染に対するワクチンの予防的投与の後に、宿主に対して対象と同時に投与する。一実施形態では、補体媒介性障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態では、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態では、対象にエクリズマブも投与する。

【0753】

本発明の一態様では、本明細書に記載の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、細菌感染に対するワクチンの予防的投与と同時に、対象に投与する。一実施形態では、補体媒介性障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態では、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態では、対象にエクリズマブも投与する。

10

【0754】

本発明の一態様では、本明細書に記載されるような活性化合物またはその塩もしくは組成物は、対象に投与され、この化合物または塩の投与期間中に、細菌感染に対するワクチンが対象に投与される。一実施形態では、補体媒介性障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態では、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態では、対象にエクリズマブも投与する。

【0755】

本発明の一態様では、対象は、D因子阻害剤投与の期間、抗生物質化合物と組み合わせて本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与される。一実施形態では、補体媒介性障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態では、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態では、対象にはまたエクリズマブも投与する。

20

【0756】

本発明の一態様では、本明細書に記載のような活性化合物またはその塩もしくは組成物は、細菌感染に対するワクチンの予防的投与後に、そしてD因子阻害剤投与の期間について抗生物質化合物と併用して対象に投与される。一実施形態では、補体媒介性障害は、PNHまたはaHUSである。一実施形態では、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態では、この対象にはまたエクリズマブも投与する。一実施形態では、この対象は、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を与えられる前に、細菌髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) によって引き起こされる細菌感染に対してワクチン接種される。一実施形態では、対象は、細菌 *Haemophilus influenzae* によって引き起こされる細菌感染に対してワクチン接種される。一実施形態では、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 血清型 B (Hib) である。一実施形態では、対象は、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) によって引き起こされる細菌感染症に対してワクチン接種される。一実施形態では、対象は、細菌髄膜炎菌、インフルエンザ菌もしくは肺炎連鎖球菌、または髄膜炎菌、インフルエンザ菌もしくは肺炎連鎖球菌の1つ以上の組み合わせによって引き起こされる細菌感染に対してワクチン接種される。一実施形態では、対象は、髄膜炎菌、インフルエンザ菌、及び肺炎連鎖球菌によって引き起こされる細菌感染症に対してワクチン接種される。

30

40

【0757】

他の実施形態では、対象は、グラム陰性菌から選択された細菌によって引き起こされる細菌感染に対してワクチン接種される。一実施形態では、対象は、グラム陽性菌から選択された細菌によって引き起こされる細菌感染に対してワクチン接種される。一実施形態では、対象は、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) もしくは肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、または髄膜炎菌 (*Neisseria*

50

meningitidis)、インフルエンザ菌 (Haemophilus influenzae) もしくは肺炎連鎖球菌 (Streptococcus pneumoniae) のうちの1つ以上、及び限定するものではないが、Bacillus anthracis、Bordetella pertussis、Clostridium tetani、Corynebacterium diphtheria、Coxiella burnetii、Mycobacterium tuberculosis、Salmonella typhi、Vibrio cholerae、Anaplasma phagocytophilum、Ehrlichia ewingii、Ehrlichia chaffeensis、Ehrlichia canis、Neorickettsia sennetsu、Mycobacterium leprae、Borrelia burgdorferi、Borrelia mayonii、Borrelia afzelii、Borrelia garinii、Mycobacterium bovis、Staphylococcus aureus、Streptococcus pyogenes、Treponema pallidum、Francisella tularensis、Yersinia pestisのうちの1つ以上の組み合わせによって引き起こされる細菌感染に対してワクチン接種される。

【0758】

一実施形態において、対象は、限定するものではないが、腸チフスワクチン、生 (Vivotif Berna Vaccine、PaxVax)、腸チフスViの多糖ワクチン (TyphimVi、Sanofi)、肺炎球菌23価ワクチン、PCV13 (Pneumovax 23、Merck)、肺炎球菌7価ワクチン、PCV7 (Prevnar、Pfizer)、肺炎球菌13価ワクチン、PCV13 (Prevnar13、Pfizer)、ヘモフィルスbコンジュゲート (prp-t) ワクチン (ActHIB、Sanofi; Hibrix、GSK)、ヘモフィルスbコンジュゲート (hboc) ワクチン (HibTITER、Neuron Biotech)、ヘモフィルスbコンジュゲート (prp-omp) ワクチン (PedvaxHIB、Merck)、ヘモフィルスbコンジュゲート (prp-t) ワクチン／髄膜炎菌コンジュゲートワクチン (MenHibrix、GSK)、ヘモフィルスbコンジュゲート (prp-t) ワクチン／髄膜炎菌コンジュゲートワクチン／B型肝炎ワクチン (Comvax、Merck)、髄膜炎菌多糖体ワクチン (Menomune A/C/Y/W-135、Sanofi)、髄膜炎菌コンジュゲートワクチン／ジフテリアCRM197コンジュゲート (Menveo、GSK; Menactra、Sanofi)、髄膜炎菌グループBワクチン (Bexsero、GSK; Trumenb、Pfizer)、吸着された炭疽ワクチン (Biothrax、Emergent Biosolutions)、破傷風トキソイド (Te Anatoxal Berna、Hendricks Regional Health)、カルメットゲラン桿菌、生、膀胱内 (TheraCys、Sanofi; Tice BCG、Organon)、コレラワクチン、生、経口 (Vachora、Sanofi; Dukoral、SBL ワクチン; ShanChol、Shantha Biotech; Micromedex、Truven Health)、吸収された破傷風トキソイド及びジフテリア (Tdap; Decavac、Sanofi; Tenivac、Sanofi; td、Massachusetts Biological Labs)、ジフテリア及び破傷風及び百日咳 (DTap; Daptacel、Sanofi; Infanrix、GSK; Tripedia、Sanofi)、ジフテリア及び破傷風トキソイド及び百日咳／ポリオ (Kinrix、GSK; Quadracel、Sanofi)、ジフテリア及び破傷風トキソイド及び百日咳破傷風／B型肝炎／ポリオ、GSK)、ジフテリア及び破傷風トキソイド及び破傷風／ポリオ、ヘモフィルスインフルエンザB型 (Pentacel、Sanofi)、及び／またはジフテリア、及び百日咳 (Tdap; Boostrix、GSK; Adacel、Sanofi)、またはそれらの組み合わせから選択される1つ以上のワクチンでワクチン接種される。

【0759】

上記のように、障害を治療するための本発明の化合物を受ける対象は、本明細書に記載されるD因子阻害剤に加えて、抗生物質化合物を予防的に投与される。一実施形態では、この対象は、細菌感染症の発症を低減するために、活性化化合物の投与期間中、抗生物質化合物を投与される。本明細書に記載の第D因子阻害剤との併用投与のための抗生物質化合物は、細菌感染の影響を予防または低減するのに有用な任意の抗生物質であり得る。抗生物質は当技術分野で周知であり、これには限定するものではないが、アミカシン (Amikacin)、ゲンタマイシン (Garamycin)、カナマイシン (Kantrex)、ネオマイシン (Neo-Fradin)、ネチルマイシン (Netromycin)、トブラマイシン (Nebcin)、パロモマイシン (Humatin)、ストレプトマイシン、スペクチノマイシン (Trobiccin)、ゲルダナマイシン、ヘルビマイシン、リファキシミン (Xifaxan)、ロラカルベフ (Lorabid)、エルタペネム (Invanz)、ドリペネム (Doribax)、イミペネム/シラスタチン (Primaxin)、メロペネム (Merrem)、セファドロキル (Duricef)、セファゾリン (Ancef)、セファロチン/セファロチン (Keflin)、セファレキシン (Keflex)、セファクロル (Distacolor)、セファマンドール (Mandol)、セフォキシチン (Mefoxin)、セフprozil (Cefzil)、セフロキシム (Ceftin、Zinnat)、セフィキシム (Cefspan)、セフボドキシム (Vantin)、セフトジジム (Fortaz)、セフトチブテン (Cedax)、セフトゾキシム (Cefizox)、セフトリアキソン (Rocephin)、セフェピム (Maxipime)、セフトロリンホサミル (Teflaro)、セフトビプロール (Zeftera)、テイコブラニン (Targocid)、バンコマイシン (Vancocin)、テラバンシン (Vibativ)、ダルババンシン (Dalvance)、オリタバンシン (Orbactiv)、クリンダマイシン (Cleocin)、リンコマイシン (Lincocin)、ダプトマイシン (Cubicin)、アジスロマイシン (Zithromax、Sumamed、Xithrone)、クラリスロマイシン (Biaxin)、ジリスロマイシン (Dynabac)、エリスロマイシン (Erythocin、Erythroped)、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン (Tao)、テリスロマイシン (Ketek)、スピラマイシン (Rovamycin)、アズトレオナム (Azactam)、フラゾリドン (Furoxone)、ニトロフラントイン (Macrochantin、Macrobid)、リネゾリド (Zyvox)、ポシゾリド、ラデゾリド、トレゾリド、アモキシシリン (Novamox、Amoxil)、アンピシリン (Principen)、アズロシリン、カルベニシリン (Geocillin)、クロキサシリン (Tegopen)、ジクロキサシリン (Dynapen)、フルクロキサシリン (Floxapen)、メズロシリン (Mezlin)、メチシリン (Staphcillin)、ナフシリン (Unipen)、オキサシリン (Prostaphlin)、ペニシリンG (Pentids)、ペニシリンV (Veetids (Pen-Vee-K)、ピペラシリン (Pipracil)、ペニシリンG (Pfizerpen)、テモシリン (Negaban)、チカルシリン (Ticar)、アモキシシリン/クラブラン酸塩 (Augmentin)、アンピシリン/スルバクタム (Unasyn)、ピペラシリン/タゾバクタム (Zosyn)、チカルシリン/クラブラネート (Timentin)、バシトラシン、コリスチン (Colly-Mycin-S)、ポリミキシンB、シプロフロキサシン (Cipro、Ciproxin、Ciprobay)、エノキサシン (Penetrex)、ガチフロキサシン (Tequin)、ジェミフロキサシン (Factive)、レボフロキサシン (Levaquin)、ロメフロキサシン (Maxaquin)、モキシフロキサシン (Avelox)、ナリジキシン酸 (NegGram)、ノルフロキサシン (Noroxin)、オフロキサシン (Floxin、Ocuflox)、トロバフロキサシン (Trovan)、グレパフロキサシン (Raxar)、スパルフロキサシン (Zagam)、テマフロキサシン (Omni-flox)、マフェニド (Sulfamylon)、スルファセタミド (Sulamyd、Bleph-10)、スルファジアジン (Micro-Sulfon)、スルファジアジン銀 (Silvade

10

20

30

40

50

ne)、スルファジメトキシン(Di-Methox, Albion)、スルファメチゾール(Thiosulfil Forte)、スルファメトキサゾール(Gantanol)、スルファニルアミド、スルファサラジン(Azulfidine)、スルフィソキサゾール(Gantrisin)、トリメトプリム-スルファメトキサゾール(コートリモキサゾール)(TMP-SMX)(Bactrim, Septra)、スルホンアミドクリソイジン(Prontosil)、デメクロサイクリン(Daclomycin)、ドキシサイクリン(Vibramycin)、ミノサイクリン(Minocin)、オキシテトラサイクリン(Terramycin)、テトラサイクリン(Sumycin、Achromycin V、Stecclin)、クロファジミン(Lamprene)、ダプソン(Avlosulfon)、カブレオマイシン(Capastat)、サイクロセリン(Seromycin)、エタンブトール(Myambutol)、エチオナミド(Treacator)、イソニアジド(I. N. H.)、ピラジニアミド(Aldinamide)、リファンピシン(Rifadin, Rimactane)、リファブチン(Mycobutin)、リファペンチン(Prifitin)、ストレプトマイシン、アルスフェナミン(Salvarsan)、クロラムフェニコール(Chloromycetin)、ホスホマイシン(Monurool, Monuril)、フシド酸(Fucidin)、メトロニダゾール(Flagyl)、ムピロシン(Bactroban)、プラテンシマイシン、キヌプリスチン/ダルホプリスチン(Synercid)、チアムフェニコール、チゲサイクリン(Tigacyl)、チニダゾール(Tindamax Fasigyn)、トリメトプリム(Proloprim, Trimplex)、及び/またはテイクソバクチン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0760】

一実施形態では、対象は、セファロスポリン、例えば、セフトリアキソンまたはセフォタキシム、アンピシリン-スルバクタム、ペニシリンG、アンピシリン、クロラムフェニコール、フルオロキノロン、アズトレオナム、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ゲミフロキサシン、バンコマイシン、クリンダマイシン、セファゾリン、アジスロマイシン、メロペネム、セフトロリン、チゲサイクリン、クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、トリメトプリム/スルファメトキサゾール、セフロキシム、アキセチル、シプロフロキサシン、リファンピン、ミノサイクリン、スピラマイシン、及びセフィキシム、またはそれらの2つ以上の組み合わせから選択される予防的抗生物質を投与される。

【0761】

本発明の化合物の調製のプロセス
略語

10

20

30

40

50

【表 B - 1】

ACN	アセトニトリル	
Ac	アセチル	
Ac ₂ O	無水酢酸	
AcOEt、 EtOAc	酢酸エチル	
AcOH	酢酸	
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル	
Bu	ブチル	
CAN	硝酸セリウムアンモニウム	10
CBz	カルボキシベンジル	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
CH ₃ OH, MeOH	メタノール	
CsF	フッ化セシウム	
CuI	ヨウ化銅	
DCM, CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	
DEA, DIEA, DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド	20
DMAPI	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMS	ジメチルスルフィド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
EEDQ	N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン	
Et	エチル	
Et ₃ N, TEA	トリエチルアミン	30
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
HCl	塩酸	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
iBu, iso-Bu	イソブチル	40

【表 B-2】

i Pr、i-		
Pr、iso		
Pr	イソプロピル	
i Pr ₂ NEt	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
LiOH	水酸化リチウム	
Me	メチル	
MeI	ヨウ化メチル	10
Ms	メシル	
MsCl	メシルクロリド	
MTBE	メチル ^t -ブチルエーテル	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NEt ₃	トリメチルアミン	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	20
PCC	クロロクロム酸ピリジニウム	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム	
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
Pd/C	パラジウム炭素	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	30
PMB	4-メトキシベンジルエーテル	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
Pr	プロピル	
Py、py	ピリジン、	
RT	室温	
T3P	プロパンホスホン酸無水物	
TBAF	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド	
TBAT	テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート	
tBu, t-		
Bu	tertブチル	40

【表 B - 3】

t B u O K	カリウム t e r t -ブトキシド
T E A	トリメチルアミン
T f ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
T M S	トリメチルシラン
T M S B r	ブロモトリメチルシラン
t _R	保持時間
T r o c	2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルクロリド
Z n (C N) ₂	シアン化亜鉛

10

【0762】

一般的な方法

全ての非水反応は、無水溶媒を使用して、乾燥アルゴンまたは窒素ガスの雰囲気下で実施された。反応の進行及び標的化合物の純度は、以下に示す2つの液体クロマトグラフィー (LC) 法の一つを使用して決定した。出発物質、中間体、及び最終生成物の構造は、NMR分光法及び質量分析法を含む標準的な分析技術によって確認された。

20

【0763】

LC法A

機器: Waters Acquity Ultra Performance LC

カラム: ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×50mm、1.7 μm

カラム温度 40℃

移動相: 溶媒A: H₂O + 0.05% FA; 溶媒B: CH₃CN + 0.05% FA

流量: 0.8 mL / 分

濃度勾配: 0.24分間の15%B、3.26分間の濃度勾配 (15~85%B)、次いで0.5分間の85%B。

検出: UV (PDA)、ELS、及びMS (EIモードのSQ)

30

LC法B

機器: Shimadzu LC-2010AHT

カラム: Athena, C18-WP, 50×4.6mm, 5 μm

カラム温度: 40℃

移動相: 溶媒A: H₂O / CH₃OH / FA = 90 / 10 / 0.1; 溶媒B: H₂O / CH₃OH / FA = 10 / 90 / 0.1

流速: 3 mL / 分

濃度勾配: 0.4分間の30%B、3.4分間の濃度勾配 (30~100%B)、次いで0.8分間の100%B

検出: UV (220 / 254 nm)

40

LC法C

機器: DAD検出器を備えたAgilent 1100 / 1200シリーズLCシステム

カラム: Atlantis dC18 (250×4.6) mm、5 μm

カラム温度: 周囲温度

移動相A: 水中0.1% TFA、移動相B: アセトニトリル

流速: 1.0 mL / 分

濃度勾配:

50

【表 C】

時間 (分)	0. 0	1 5	2 0	2 3	3 0
B (%)	1 0	1 0 0	1 0 0	1 0	1 0

検出：(210～400 nm)

LC 法 D

機器：PDA 検出器を備えた Shimadzu LC20AD システム

カラム：Phenomenex Gemini NXC18 (150×4.6) mm, 5 μm

カラム温度：周囲温度

移動相 A：水中の 10 mM NH₄OAc、移動相 B：アセトニトリル

流速：1.0 mL / 分

濃度勾配：

【表 D】

時間 (分)	0. 0	1 5	2 0	2 3	3 0
B (%)	1 0	1 0 0	1 0 0	1 0	1 0

検出：(210～400 nm)

【実施例】

【0764】

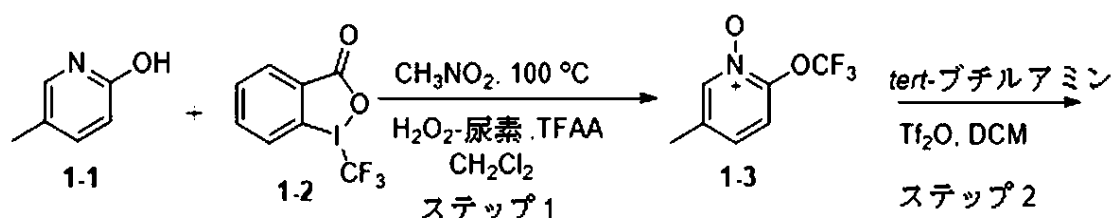
実施例 1. 本発明の化合物の非限定的な合成例

以下のスキームは、本発明の化合物を作製するための方法の非限定的な例である。当業者であれば、類似体を作製するため、または他の方法で化合物を調製するために実施することができる様々な改変が存在することを認識するであろう。例えば、鈴木カップリングが使用される場合はいつでも、文献に記載されているようなカップリングを実施するための当技術分野で知られている他の方法がある (Molander, G. A., Trice, S. L. J., & Kennedy, S. M. (2012)). Scope of the two-step, one-pot palladium-catalyzed borylation/Suzuki cross-coupling reaction utilizing bis-boronic acid. Journal of Organic Chemistry, 77 (19), 8678–8688)。

【0765】

スキーム 1. 化合物 1 の合成

【化 3082】



10

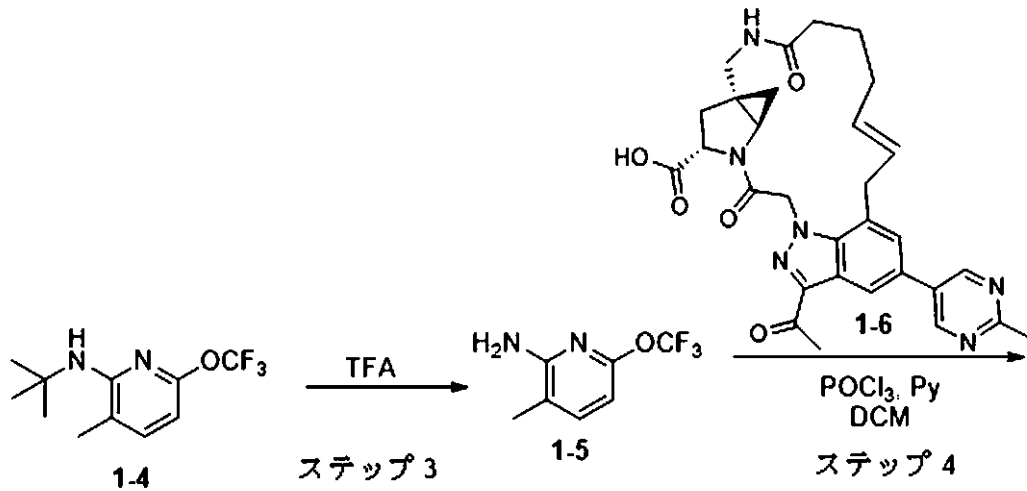
20

30

40

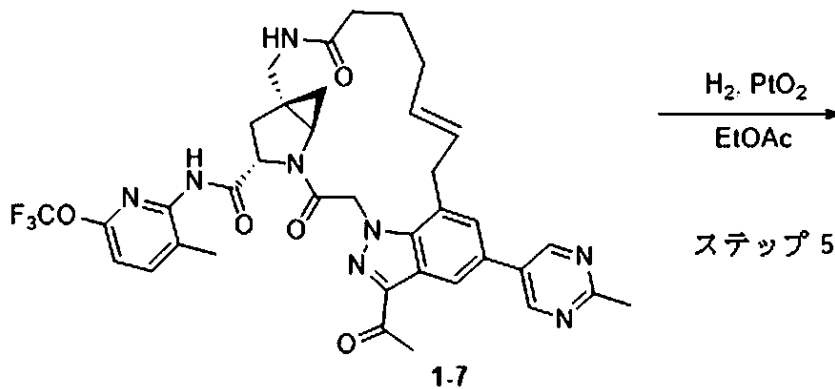
50

【化 3 0 8 3】



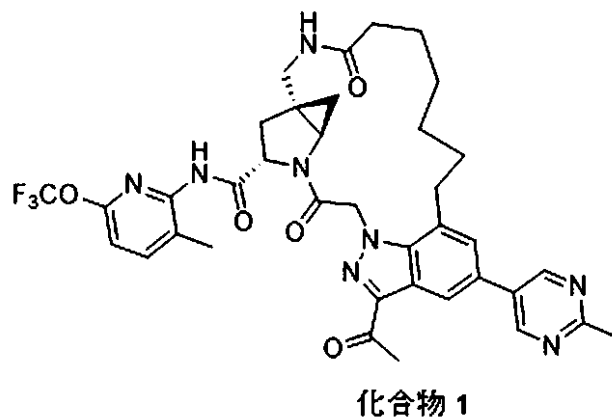
10

【化 3 0 8 4】



20

【化 3 0 8 5】



30

【 0 7 6 6】

ステップ 1 : CH₃NO₂ (20 mL) 中の 5-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン 1-オキシド (1-3) : 5-メチルピリジン-2-オール (1.0 g、3.16 mmol) 及び Togni 試薬 (1.03 g、9.48 mmol) の混合物を、空気の存在下、100℃で 16 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、DCM で 1 回抽出した。その有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、その粗溶液に、過酸化水素尿素錯体 (1.38 g、14.68 mmol) を添加し、続いて 0℃で TFAA (3.4 mL) を滴下した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。その混合物を DCM で希釈し、水及び飽和メタ重硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固

50

させた。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1で溶出）によって精製して、化合物1-3（340mg、収率55.8%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：194（M+H）⁺。

【0767】

ステップ2：N-（tert-ブチル）-3-メチル-6-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-アミン（1-4）：DCM（5mL）中の化合物1-3（340mg、1.76mmol）の溶液に、tert-ブチルアミン（450mg、6.17mmol）を加えた後、-20℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.04g、3.7mmol）を滴下した。その混合物をN₂雰囲気下で、-20℃で1時間攪拌した。その混合物を氷水でクエンチし、DCMで2回抽出した。その合わせた有機層をK₂CO₃水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固させた。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝15：1で溶出）によって精製して、化合物1-4（120mg、収率27.5%）を淡黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：249（M+H）⁺。

【0768】

ステップ3：3-メチル-6-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-アミン（2-5）：TFA（7mL）中の化合物1-4の溶液（120mg、0.48mmol）を70℃で8時間攪拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、残留物を氷冷した飽和NaHCO₃水溶液に注いだ。その混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝20：1～15：1で溶出）によって精製して、化合物1-5（50mg、収率53.8%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：193（M+H）⁺。

【0769】

ステップ4：化合物1-7：DCM（3mL）中の化合物1-5（7mg、0.036mmol）及び化合物1-6（20mg、0.036mmol）の混合物にピリジン（23mg、0.29mmol）及び塩化ホスホリル（11mg、0.072mmol）を0℃で添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した。その反応混合物を氷水でクエンチし、DCMで抽出し、乾燥して濃縮乾固させた。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝40：1で溶出）によって精製して、化合物1-7（26mg、収率98.9%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：731（M+H）⁺。

【0770】

ステップ5：化合物1：EtOAc（3mL）中の化合物1-7（21mg、0.029mmol）の溶液に、PtO₂（7mg）を0℃で添加し、その混合物を、N₂雰囲気下で3回脱気した。その混合物を、H₂バルーン下で、室温で2時間攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物1（3mg、収率14.2%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz，CD₃OD） δ 8.99（s，2H）、8.42（d，J＝1.6Hz，1H）、7.73（d，J＝8.2Hz，1H）、7.52（s，1H）、6.94（d，J＝8.1Hz，1H）、5.95（d，J＝17.8Hz，1H）、5.65（d，J＝17.9Hz，1H）、4.62（s，1H）、4.47（s，1H）、3.67-3.64（m，1H）、3.51-3.46（m，1H）、3.19-3.12（m，1H）、2.96-2.90（m，1H）、2.74（s，3H）、2.68（s，3H）、2.63-2.54（m，2H）、2.42-2.34（m，1H）、2.32-2.26（m，1H）、2.05（s，3H）、1.87-1.50（m，8H）、1.45-1.37（m，1H）、1.18-1.13（m，1H）。LC/MS（ESI） m/z ：733（M+H）⁺。

【0771】

スキーム2．化合物2の合成

10

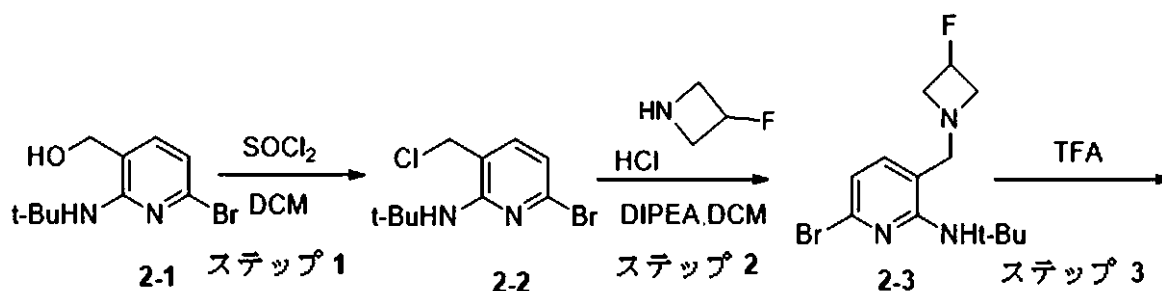
20

30

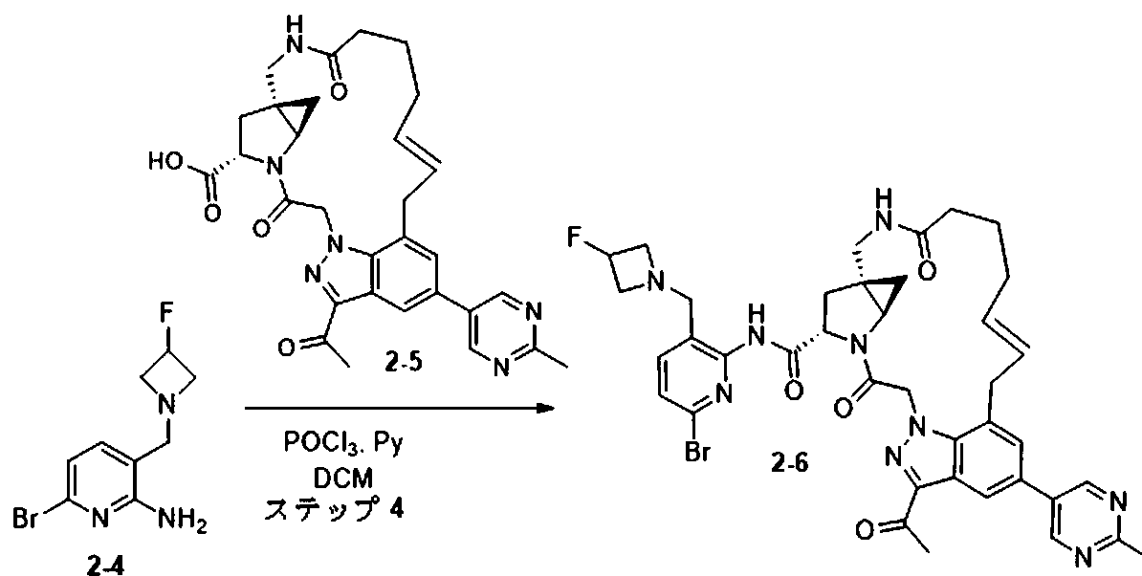
40

50

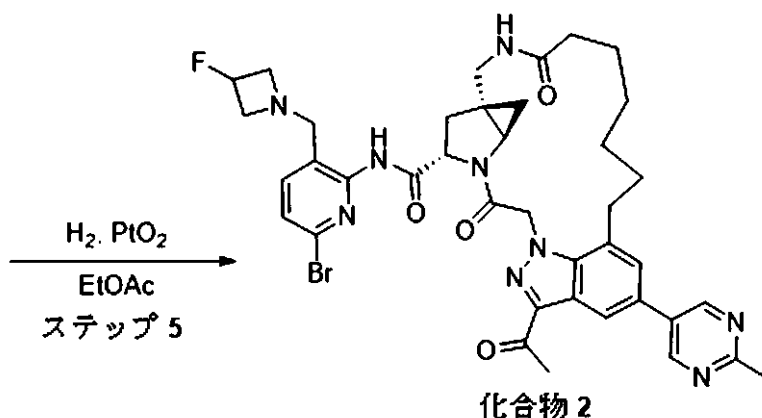
【化 3 0 8 6】



【化 3 0 8 7】



【化 3 0 8 8】



【0 7 7 2】

ステップ1：6-ブロモ-N-(tert-ブチル)-3-(クロロメチル)ピリジン-2-アミン (2-2)：DCM (6 mL) 中の化合物 2-1 (340 mg、1.31 mmol) の溶液に、0℃で SOCl_2 (1 mL) を滴下して加え、その混合物を0℃で室温まで2時間攪拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させて、化合物 2-2 (360 mg、収率98.9%) を黄色の固体として得、これを次のステップで直接使用した。LC/MS (ESI) m/z：277/279 (M+H)⁺。

【0 7 7 3】

ステップ2：6-ブロモ-N-(tert-ブチル)-3-(3-フルオロプロピル)ピリジン-2-アミン (2-3)：3-フルオロプロピルアミン (0.2 mL、1.31 mmol) と HCl (0.2 mL) を DIPEA (0.5 mL) と DCM (5 mL) の溶液に、0℃で2時間攪拌した。その後、DCM (5 mL) を追加し、室温で2時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させて、化合物 2-3 (360 mg、収率98.9%) を黄色の固体として得、これを次のステップで直接使用した。LC/MS (ESI) m/z：277/279 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

ン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミン(2-3):DCM(8mL)中の3-フルオロアゼチジン塩酸塩(434mg、3.89mmol)及び化合物2-2(360mg、1.30mmol)の混合物に0℃でDIPEA(838mg、6.48mmol)を加え、その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(PE:EtOAc=150:1で溶出)によって精製して、化合物2-3(260mg、収率63.4%)を淡黄色の油状物として得た。LC/MS(ESI)m/z:316/318(M+H)⁺。

【0774】

ステップ3:6-ブロモ-3-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミン(2-4):化合物2-3(260mg、0.82mmol)のTFA(6mL)中の溶液(6mL)を70℃で1時間攪拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、その残渣を氷冷した5%NaHCO₃水溶液で中和した。その混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1で溶出)によって精製して、化合物2-4(168mg、収率78.6%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:260/262(M+H)⁺。

【0775】

ステップ4:化合物2-5:DCM(3mL)中の化合物2-4(12mg、0.05mmol)及び化合物5(25mg、0.05mmol)の混合物に、ピリジン(18mg、0.23mmol)を加え、続いて、POCl₃(8mg、0.05mmol)0℃で加え、その混合物をN₂雰囲気下、室温で1時間攪拌した。その混合物を氷水に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1~30:1で溶出)によって精製し、化合物2-5(21mg、収率58.5%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:798/800(M+H)⁺。

【0776】

ステップ5:化合物2:EtOAc(5mL)中の化合物2-5(21mg、0.026mmol)の溶液中に、PtO₂(6mg)を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で1時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を真空下で濃縮した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物2(3mg、収率14.3%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.95(s,2H)、8.41(d,J=1.6Hz,1H)、7.58(d,J=8.0Hz,1H)、7.51(d,J=2.0Hz,1H)、7.37(d,J=8.0Hz,1H)、5.95(d,J=17.6Hz,1H)、5.66(d,J=17.6Hz,1H)、4.54-4.44(m,1H)3.62(dd,J=6.0,6.0Hz,1H)、3.51(d,J=14.4Hz,1H)、3.35(dd,J=14.0,14.0Hz,5H)、3.16-3.09(m,1H)、2.99(s,1H)、2.90-2.81(m,2H)、2.74(s,3H)、2.69(s,3H)、2.59(d,J=4.8Hz,2H)、2.42-2.28(m,2H)、1.88-1.51(m,8H)、1.42(t,J=6.0Hz,2H)、1.18(dd,J=6.0,6.0Hz,1H)。LC/MS(ESI)m/z:800/802(M+H)⁺。

【0777】

スキーム3.化合物3の合成

10

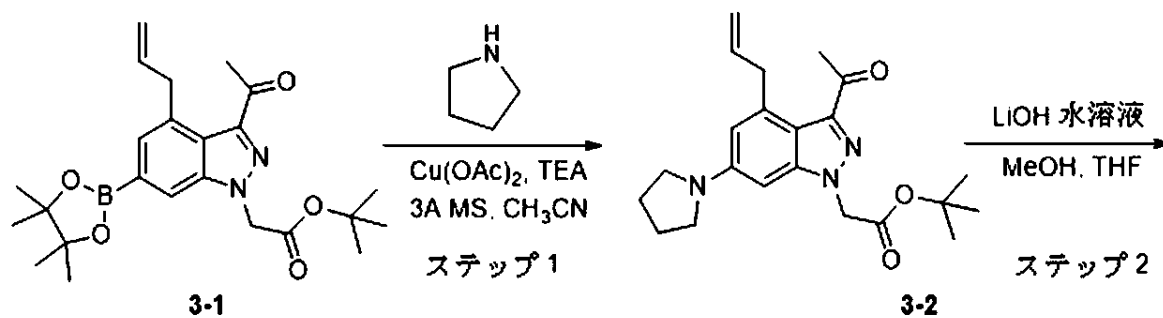
20

30

40

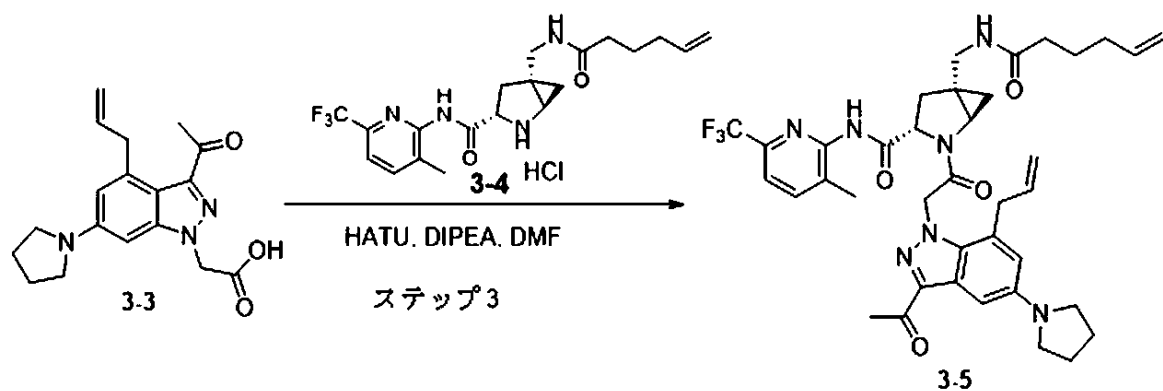
50

【化 3 0 8 9】



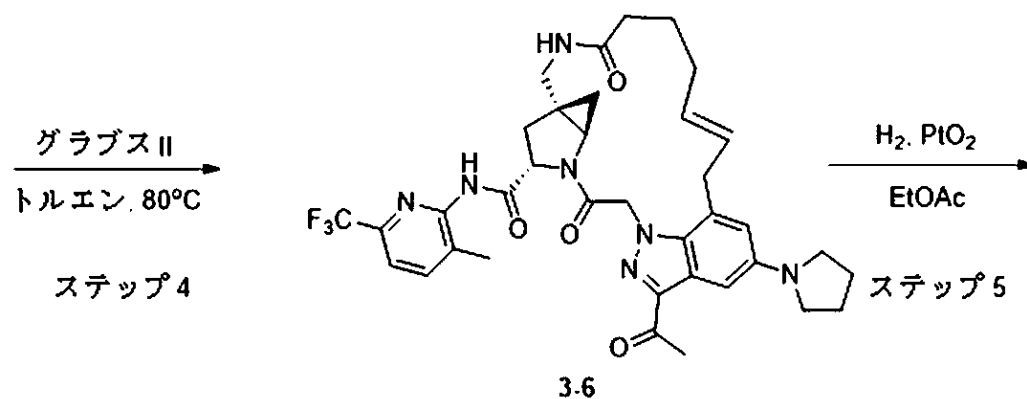
10

【化 3 0 9 0】



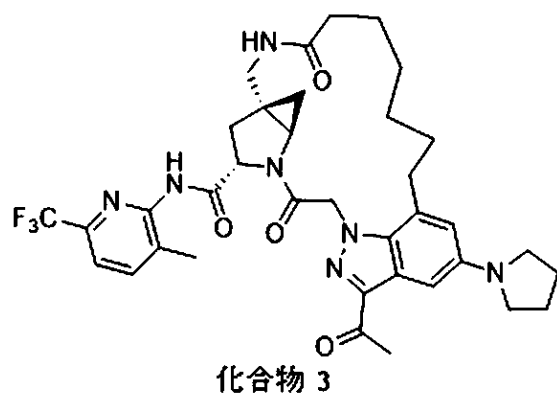
20

【化 3 0 9 1】



30

【化 3 0 9 2】



40

【0 7 7 8】

ステップ 1 : tert-ブチル 2- [3-アセチル-4-(プロプ-2-エン-1-イル

50

ル) - 6 - (ピロリジン-1-イル) インダゾール-1-イル] アセテート (3-2) : MeCN (1 mL) 中の化合物 3-1 (40 mg、0.09 mmol) 及びピロリジン (10 mg、0.18 mmol) の混合物に、TEA (20 mg、0.18 mmol)、Cu(OAc)₂ (20 mg、0.09 mmol) 及び 3A モレキュラーシーブ (10 mg) を加え、及びその混合物を、O₂ 雰囲気下、80 °C で 24 時間攪拌した。その反応混合物を EtOAc で希釈して濾過し、その濾液を濃縮乾固させた。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 3 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 3-2 (30 mg、収率 74.6 %) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 384 (M+H)⁺。

【0779】

ステップ 2 : [3-アセチル-4-(プロプ-2-エン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル) インダゾール-1-イル] 酢酸 (3-3) : THF (2 mL) 及び MeOH (1 mL) 中の化合物 3-2 (26 mg、0.07 mmol) の溶液に、水 (1 mL) 中の LiOH (6 mg、0.14 mmol) の溶液を加え、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣を水で希釈し、エーテルで 2 回洗浄した。その水層を 1 N の HCl 水溶液で約 3 の pH に酸性化し、その混合物を DCM で 2 回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 3-3 (20 mg、収率 90.1 %) を無色の油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 328 (M+H)⁺。

【0780】

ステップ 3 : (1R, 3S, 5R) - 2 - {2 - [3-アセチル-7-(プロプ-2-エン-1-イル) - 5-(ピリジン-1-イル) インダゾール-1-イル] アセチル} - 5-(ヘキサ-5-エナミドメチル) - N - [3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (3-5) : DMF (2 mL) 中の化合物 3-3 (44 mg、0.13 mmol) 及び (1R, 3S, 5R) - 5-(ヘキサ-5-エナミドメチル) - N - (3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (58 mg、0.13 mmol) の混合物に、HATU (102 mg、0.27 mmol) 及び DIPEA (52 mg、0.40 mmol) を 0 °C で加え、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 3-5 (36 mg、収率 37.2 %) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 720 (M+H)⁺。

【0781】

ステップ 4 : 化合物 3-6 : 脱気したトルエン (25 mL) 中の化合物 3-5 (36 mg、0.05 mmol) の溶液に、グラブス第 2 触媒 (8 mg、0.01 mmol) を添加し、その反応混合物を N₂ 下で 16 時間 80 °C で攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1 ~ 2 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 3-6 (32 mg、収率 92.5 %) を褐色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 691 (M+H)⁺。

【0782】

ステップ 5 : 化合物 3 : EtOAc (3 mL) 中の化合物 3-6 (32 mg、0.05 mmol) の溶液に、PtO₂ (53 mg、0.03 mmol) を加え、その反応混合物を H₂ バルーン下で、室温で 0.5 時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を真空下で濃縮した。その残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 3 (2 mg、収率 6.2 %) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.69 (s, 1H)、5.82 (d, J = 17.7 Hz, 1H)、5.52 (d, J = 17.9 Hz, 1H)、4.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H)

10

20

30

40

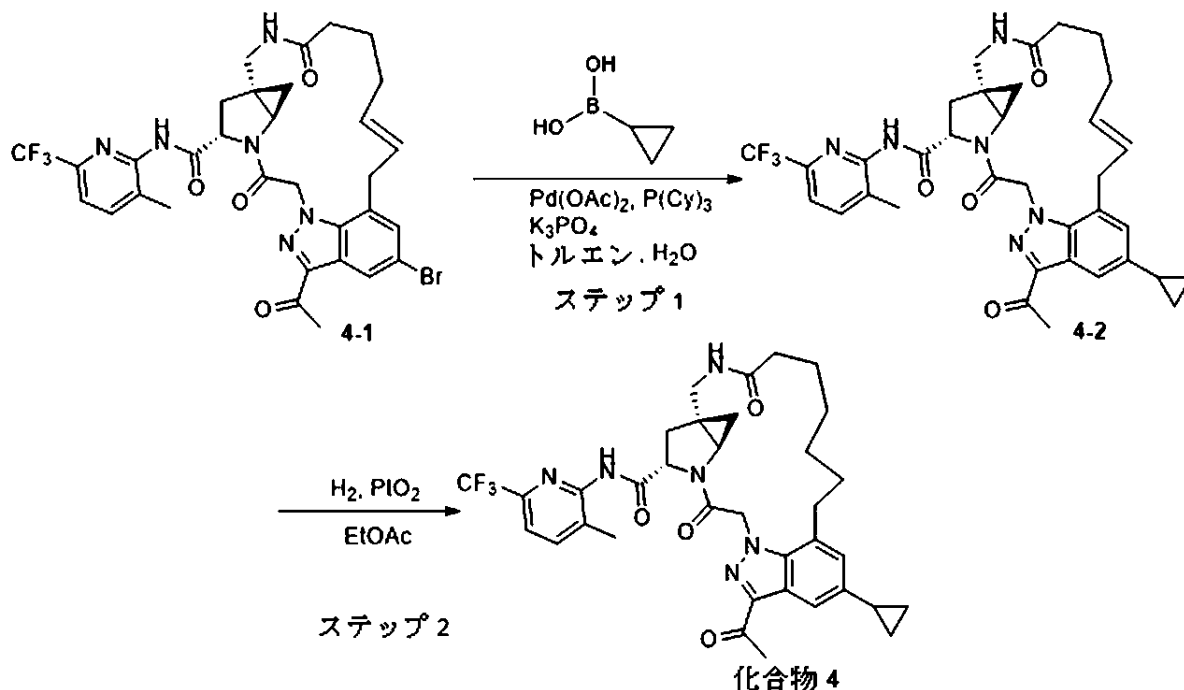
50

、3.60 (m, 1H)、3.47 (m, 1H)、3.35 (m, 1H)、3.05–2.97 (m, 1H)、2.71 (m, 1H)、2.62 (s, 3H)、2.59 (m, 2H)、2.39–2.15 (m, 4H)、2.15 (s, 3H)、2.03 (m, 4H)、1.66 (m, 8H)、1.42–1.37 (m, 2H)、1.15 (m, 1H)、0.89 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z: 694 (M+H)⁺。

【0783】

スキーム4. 化合物4の合成

【化3093】



【0784】

ステップ1：化合物4-2：トルエン（4mL）及び水（1mL）中のシクロプロピルボロン酸（4mg、0.051mmol）及び化合物4-1（30mg、0.043mmol）の混合物に、K₃PO₄（23mg、0.11mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（2mg、0.009mmol）及びPd（OAc）₂（4mg、0.004mmol）を添加した。その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、N₂雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。その反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH=30：1で溶出）によって精製して、化合物4-2（28mg、収率98.8%）を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 663 (M+H)⁺。

【0785】

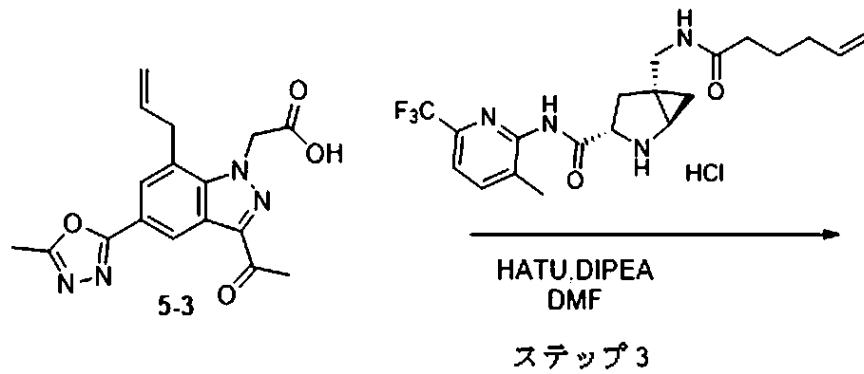
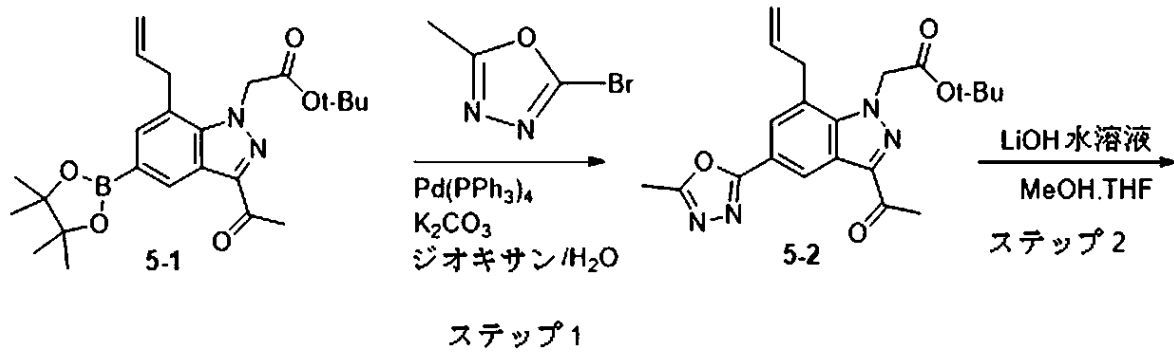
ステップ2：化合物4：EtOAc（5mL）中の化合物4-2（28mg、0.042mmol）の溶液に、PtO₂（5mg）を添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で1時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣の生成物を分取HPLCにより精製して、化合物4（7mg、収率24.3%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.45 (s, 1H)、8.18 (dd, J=8.3, 3.5Hz, 1H)、7.90 (d, J=7.7Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.65 (d, J=7.7Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、5.81 (d, J=17.8Hz, 1H)、5.41 (d, J=17.8Hz, 1H)、4.32 (m, 1H)、3.54 (m, 1H)、3.28 (d, J=8.9Hz, 1H)、3.17 (m, 1H)、3.05–2.96 (m, 1H)、2.72 (m, 1H)、2.57 (s, 3H)、2.47–2.40 (m, 2H)

、2.20-2.11 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、2.06-2.00 (m, 1H)、1.77-1.21 (m, 10H)、1.18 (m, 1H)、1.07 (m, 1H)、0.98-0.91 (m, 2H)、0.69-0.63 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 665 (M+H)⁺。

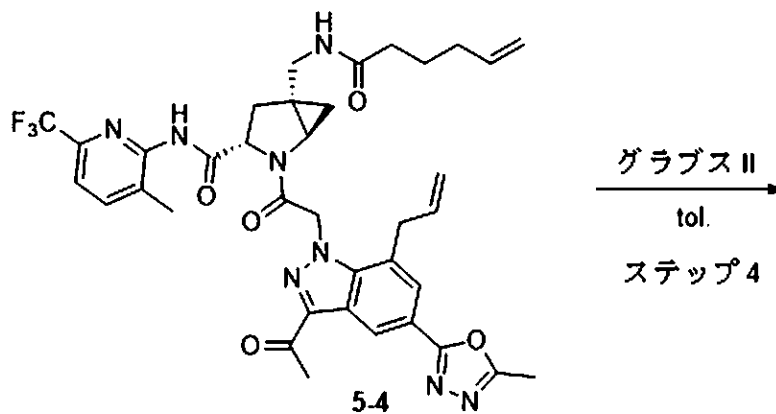
【0786】

スキーム5. 化合物5の合成

【化3094】



【化3095】



10

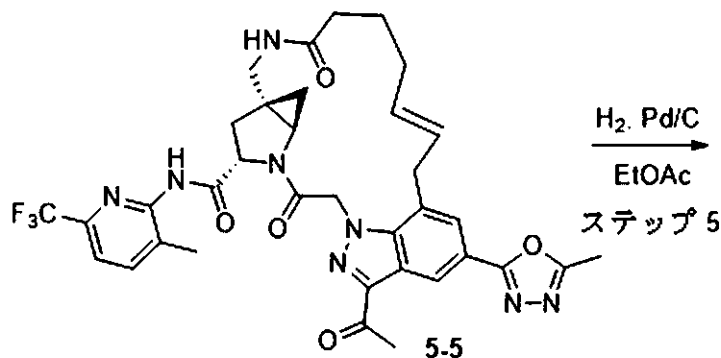
20

30

40

50

【化 3 0 9 6】



【0 7 8 7】

ステップ1：tert-ブチル 2-（3-アセチル-7-アリル-5-（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセテート（5-2）：1,4-ジオキサン（5 mL）及び水（1 mL）中の2-ブromo-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール（70 mg、0.43 mmol）及び化合物5-1（227 mg、0.52 mmol）の溶液に、 K_2CO_3 （148 mg、1.07 mmol）及びPd（PPh₃）₄（50 mg、0.043 mmol）を加えた。その混合物をN₂下で3回脱気し、N₂雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝20：1で溶出）によって精製して、化合物5-2（75 mg、収率44.1%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：397（M+H）⁺。

【0 7 8 8】

ステップ2：2-（3-アセチル-7-アリル-5-（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル）酢酸（5-3）：THF（1 mL）、MeOH（1 mL）及び水（0.5 mL）中の化合物5-2（75 mg、0.19 mmol）の溶液に、LiOH（11 mg、0.47 mmol）を加え、その混合物を室温で2時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、水で希釈した。その混合物をEtOAcで洗浄し、1NのHCl水溶液で0℃で約3のpHに酸性化した。その混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物5-3（65 mg、収率101%）を淡黄色の固体として得、これを精製せずに次の反応に直接使用した。LC/MS（ESI）m/z：341（M+H）⁺。

【0 7 8 9】

ステップ3：（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-アリル-5-（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-5-（ヘキサ-5-エナミドメチル）-N-（3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド（5-4）：DMF（3 mL）中の化合物5-3（65 mg、0.19 mmol）及び（1R,3S,5R）-5-（ヘキサ-5-エナミドメチル）-N-〔3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩（70 mg、0.159 mmol）の混合物にHATU（73 mg、0.19 mmol）及びDIPEA（51 mg、0.40 mmol）を0℃で添加し、その反応混合物を室温で2時間撹拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝30：1で溶出）により精製して、化合物5-4（50 mg、収率42.9%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：733（M+H）⁺。

【0790】

ステップ4：化合物5-5：脱気したトルエン（50 mL）中の化合物5-4（50 mg、0.068 mmol）の溶液に、グラブス第2触媒（14 mg）を添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、N₂雰囲気下80℃で16時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝30：1で溶出）によって精製して、化合物5-5（40 mg、収率83.2%）を薄黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：705（M+H）⁺。

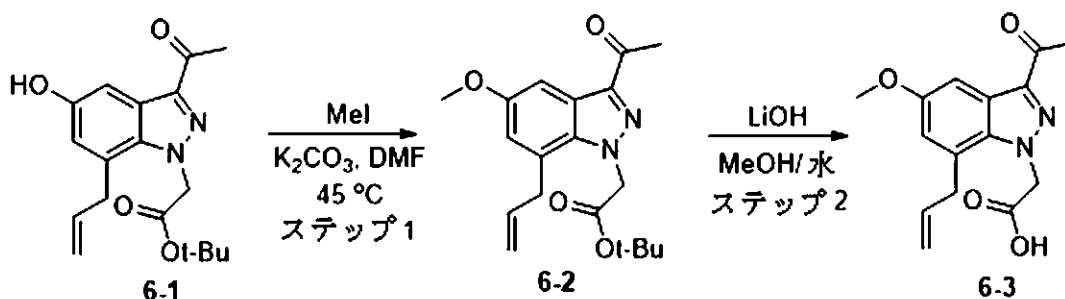
【0791】

ステップ5：化合物5：EtOAc（5 mL）中の化合物5-（40 mg、0.057 mmol）の溶液にPtO₂（14 mg、0.064 mmol）を添加し、その混合物をN₂下で3回脱気した。その混合物を、H₂バルーン下で、室温で1時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣生成物を分取HPLCにより精製して、化合物5（5 mg、収率11.1%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.78（d, J＝1.3 Hz, 1H）、7.87（s, 1H）、7.80（d, J＝7.8 Hz, 1H）、7.54（d, J＝7.8 Hz, 1H）、5.99（d, J＝17.9 Hz, 1H）、5.65（d, J＝17.9 Hz, 1H）、4.49（d, J＝6.7 Hz, 1H）、3.67（dd, J＝5.8, 2.7 Hz, 1H）、3.48（d, J＝14.5 Hz, 1H）、3.34（s, 1H）、3.20-3.10（m, 1H）、2.98-2.87（m, 1H）、2.68（s, 3H）、2.64（s, 3H）、2.59（t, J＝6.6 Hz, 2H）、2.31（dd, J＝13.0, 6.8 Hz, 2H）、2.11（s, 3H）、1.89-1.45（m, 8H）、1.39（t, J＝5.8 Hz, 1H）、1.15（dd, J＝5.7, 2.7 Hz, 1H）。LC/MS（ESI）m/z：707（M+H）⁺。

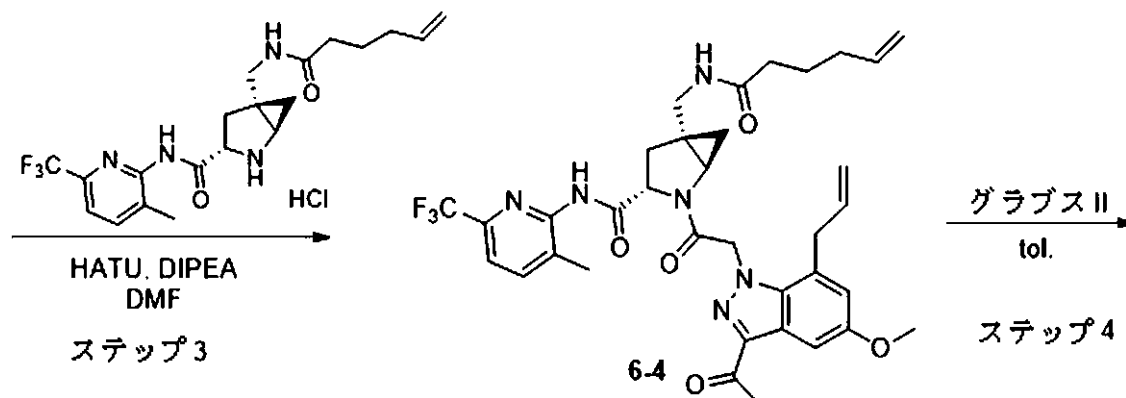
【0792】

スキーム6．化合物6の合成

【化3097】



【化3098】



10

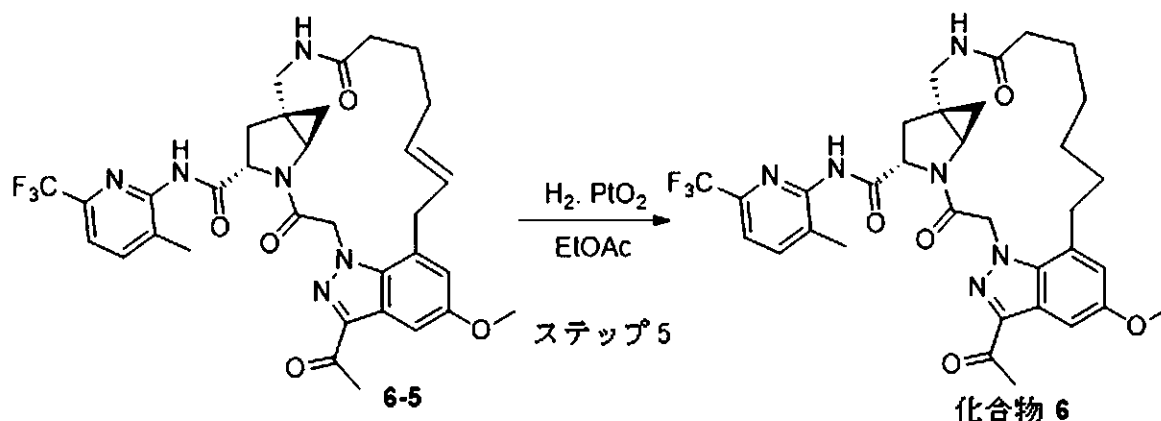
20

30

40

50

【化 3 0 9 9】



10

【0 7 9 3】

ステップ 1: *tert*-ブチル 2-[3-アセチル-5-メトキシ-7-(プロプ-2-エン-1-イル)インダゾール-1-イル]アセテート (6-2): DMF (1 mL) 中の *tert*-ブチル 2-[3-アセチル-5-ヒドロキシ-7-(プロプ-2-エン-1-イル)インダゾール-1-イル]アセテート (60 mg, 0.18 mmol) の溶液にヨウ化メチル (129 mg, 0.91 mmol)、続いて炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) を 0℃ で添加し、その混合物を密閉管内で 50℃ で 16 時間撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固させた。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4:1 で溶出) によって精製して、化合物 6-2 (50 mg、収率 79.9%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 345 (M+H)⁺。

20

【0 7 9 4】

ステップ 2: [3-アセチル-5-メトキシ-7-(プロプ-2-エン-1-イル)インダゾール-1-イル]酢酸 (6-3): MeOH (3 mL) 中の化合物 6-2 (50 mg, 0.145 mmol) の溶液に、水 (1 mL) 中のリチウム (lithium) (17 mg, 0.73 mmol) の溶液を加え、その混合物を室温で 2 時間撹拌した。その混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。その水層を 1 N の HCl 水溶液で約 3 の pH に酸性化し、DCM で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 6-3 (40 mg、収率 95.6%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 289 (M+H)⁺。

30

【0 7 9 5】

ステップ 3: (1R, 3S, 5R)-2-{2-[3-アセチル-5-メトキシ-7-(プロプ-2-エン-1-イル)インダゾール-1-イル]アセチル}-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (6-4): DMF (3 mL) 中の化合物 6-3 (40 mg, 0.14 mmol) 及び (1R, 3S, 5R)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (63 mg, 0.14 mmol) の混合物に、DIPEA (45 mg, 0.35 mmol)、続いて HATU (63 mg, 0.17 mmol) を 0℃ で加え、その混合物を室温で 1 時間撹拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 1:3 で溶出) によって精製して、化合物 6-4 (43 mg、収率 45.5%) を無色の油状物として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 681 (M+H)⁺。

40

【0 7 9 6】

ステップ 4: 化合物 6-5: 脱気したトルエン (40 mL) 中の化合物 6-4 (39 m

50

g、0.057 mmol)の溶液にN₂雰囲気下で0℃でグラブス第2触媒(10 mg、0.011 mmol)を添加し、その混合物をN₂雰囲気下、80℃で一晩撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1~50:1で溶出)により精製して、化合物6-5(25 mg、収率69.1%)を褐色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:653(M+H)⁺。

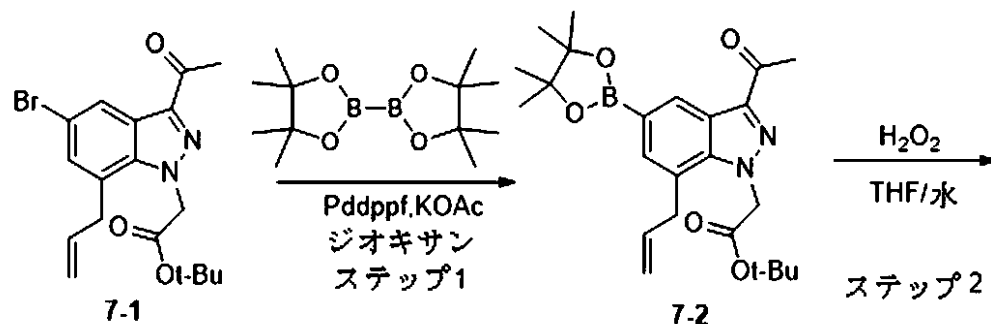
【0797】

ステップ5:化合物6:EtOAc(15 mL)中の化合物6-5(30 mg、0.046 mmol)の溶液に、酸化白金(10 mg)を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で1時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物6(5 mg、収率16.6%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.81(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.55(d, J=7.6 Hz, 1H)、7.53(d, J=2.4 Hz, 1H)、6.83(d, J=2.4 Hz, 1H)、5.88(d, J=18.0 Hz, 1H)、5.54(d, J=18.0 Hz, 1H)、4.50(m, 1H)、3.83(s, 3H)、3.62(m, 1H)、3.50-3.42(m, 1H)、3.36-3.33(m, 1H)、3.09-2.95(m, 1H)、2.81-2.69(m, 1H)、2.64(s, 3H)、2.61-2.54(m, 2H)、2.40-2.21(m, 2H)、2.13(s, 3H)、1.84-1.45(m, 7H)、1.43-1.33(m, 2H)、1.16-1.10(m, 1H)。LC/MS(ESI)m/z:655(M+H)⁺。

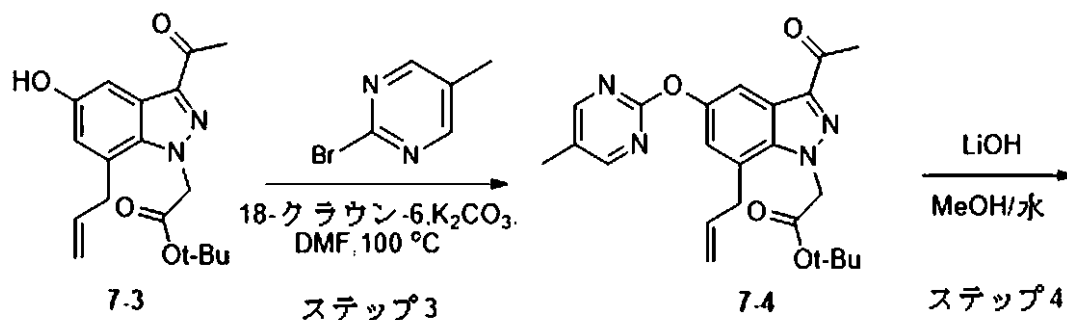
【0798】

スキーム7. 化合物7の合成

【化3100】



【化3101】



10

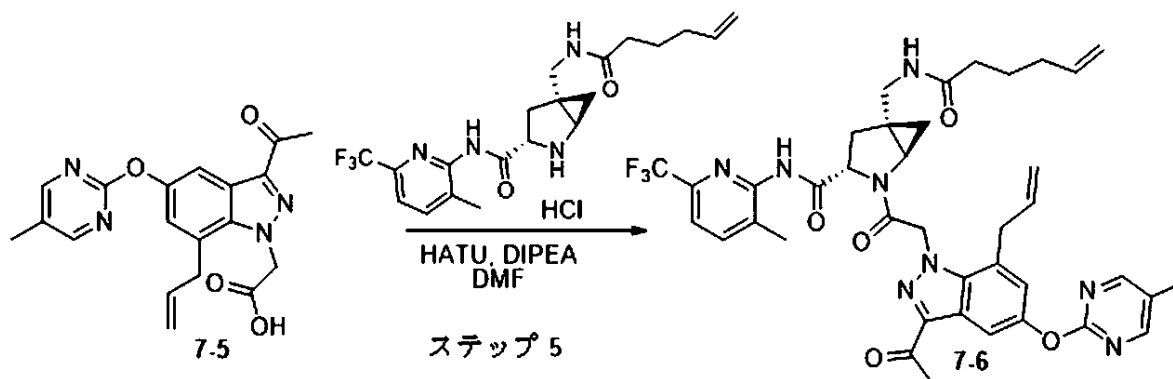
20

30

40

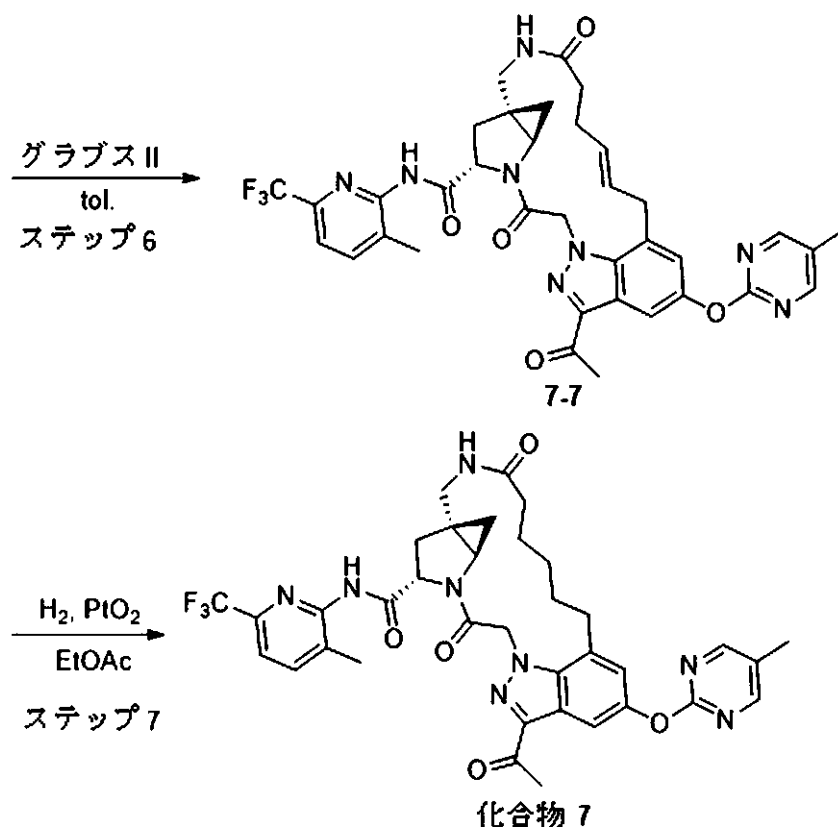
50

【化 3 1 0 2】



10

【化 3 1 0 3】



20

30

【0 7 9 9】

ステップ1: *tert*-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-H-インダゾール-1-イル) アセテート (7-2): 1,4-ジオキサン (6 mL) 中の *tert*-ブチル 2-[3-アセチル-5-ブromo-7-(プロプ-2-エン-1-イル) インダゾール-1-イル] アセテート (500 mg、1.27 mmol) 及び酢酸カリウム (374 mg、3.8 mmol) の混合物に、ビス(ピナコラート) ジボロン (355 mg、1.4 mmol)、続いて1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム(II) ジクロリド (93 mg、0.13 mmol) を N_2 雰囲気下で添加した。その混合物を、 N_2 雰囲気下で、100℃で30時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 50:1 ~ 20:1で溶出) によって精製して化合物 7-2 (290 mg、収率 51.8%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 441 ($M+H$)⁺。

40

【0 8 0 0】

50

ステップ2: *tert*-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (7-3): THF (3 mL) 中の化合物 7-2 の溶液 (150 mg、0.34 mmol) に過酸化水素 (193 mg、1.70 mmol、30% 重量) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 7-3 (105 mg、収率 93.3%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 331 (M+H)⁺。

【0801】

ステップ3: *tert*-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-((5-メチルピリミジン-2-イル) オキシ)-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (7-4): DMF (2 mL) 中の化合物 7-3 (80 mg、0.24 mmol) 及び 2-ブプロモ-5-メチルピリミジン (46 mg、0.27 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (67 mg、0.48 mmol) 及び 18-クラウン-6 (64 mg、0.24 mmol) を添加し、その混合物を 100°C で16時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1 で溶出) によって精製して、化合物 7-4 (47 mg、収率 45.9%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 423 (M+H)⁺。

【0802】

ステップ4: 2-(3-アセチル-7-アリル-5-((5-メチルピリミジン-2-イル) オキシ)-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸 (7-5): MeOH (3 mL) 中の化合物 7-4 (47 mg、0.11 mmol) の溶液に、水 (1 mL) 中のリチウム (14 mg、0.57 mmol) の溶液を 0°C で加え、その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。その水層を 1N の HCl 水溶液で約 3 の pH に酸性化し、DCM で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 7-5 (40 mg、収率 96.1%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 367 (M+H)⁺。

【0803】

ステップ5: (1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-((5-メチルピリミジン-2-イル) オキシ)-1H-インダゾール-1-イル) アセチル)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (7-6): DMF (3 mL) 中の化合物 7-5 (45 mg、0.11 mmol) 及び (1R, 3S, 5R)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (49 mg、0.11 mmol) の混合物に、DIEA (53 mg、0.4 mmol)、続いて HATU (50 mg、0.13 mmol) を 0°C で加え、その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAc で2回抽出した。合わせた有機層を、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 30:1 で溶出) によって精製して、化合物 7-6 (43 mg、収率 51.9%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 759 (M+H)⁺。

【0804】

ステップ6: 化合物 7-7: 脱気したトルエン (40 mL) 中の化合物 7-6 (43 mg、0.06 mmol) の溶液にグラブス第2触媒 (10 mg、0.011 mmol) を 0°C で N₂ 雰囲気下で添加し、その混合物を N₂ 雰囲気下、80°C で一晩攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 30:1 で溶出) により精製して、化合物 7-7 (25 mg、収率 61.5%) を褐色の

10

20

30

40

50

固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 717 ($M+H$)⁺。

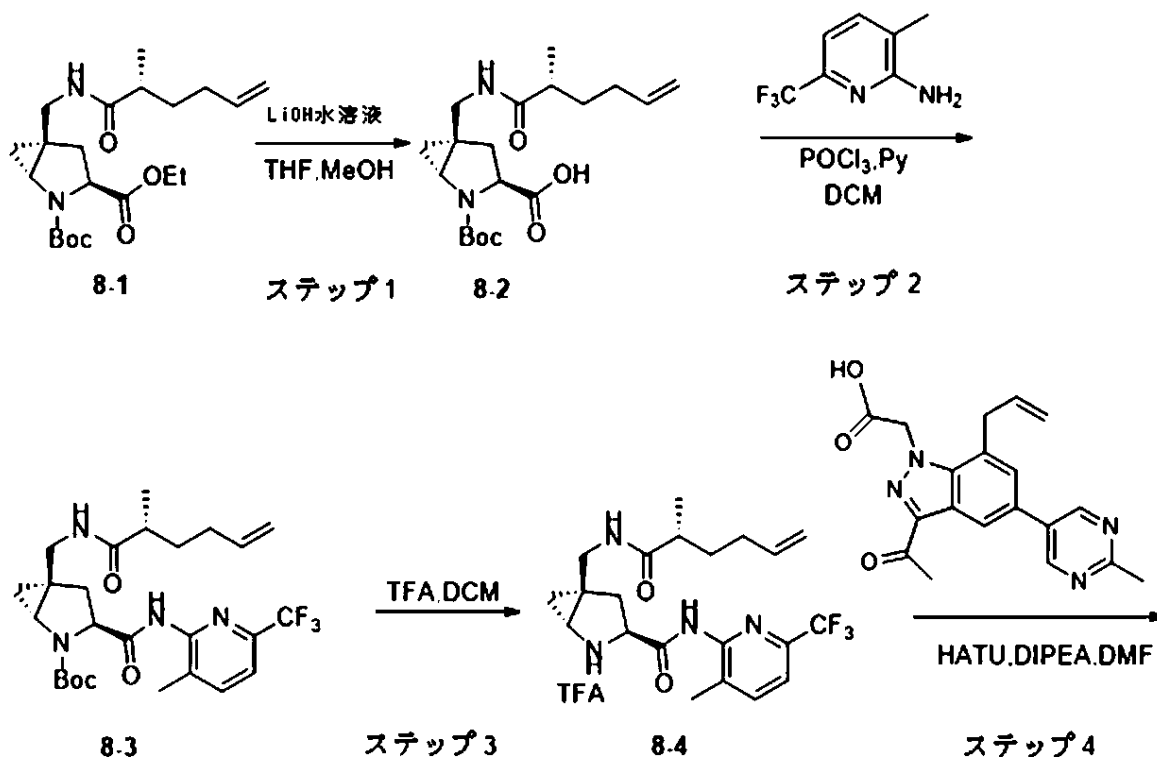
【0805】

ステップ7: 化合物7: EtOAc (15 mL) 中の化合物7-7 (25 mg、0.035 mmol) の溶液に、二酸化白金 (10 mg) を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で1時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物7 (1 mg、収率3.98%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 2H)、7.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、5.72 (d, $J=17.6$ Hz, 1H)、5.90 (d, $J=17.6$ Hz, 1H)、4.32 (m, 1H)、3.75 (m, 1H)、3.55 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、3.38–3.31 (m, 1H)、3.08–2.97 (m, 1H)、2.94–2.82 (m, 1H)、2.70–2.60 (m, 1H)、2.65 (s, 3H)、2.54–2.46 (m, 1H)、2.28 (s, 3H)、2.23–2.21 (m, 2H)、2.18 (s, 3H)、1.90–1.51 (m, 6H)、1.37–1.24 (m, 1H)、1.18–1.11 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 719 ($M+H$)⁺。

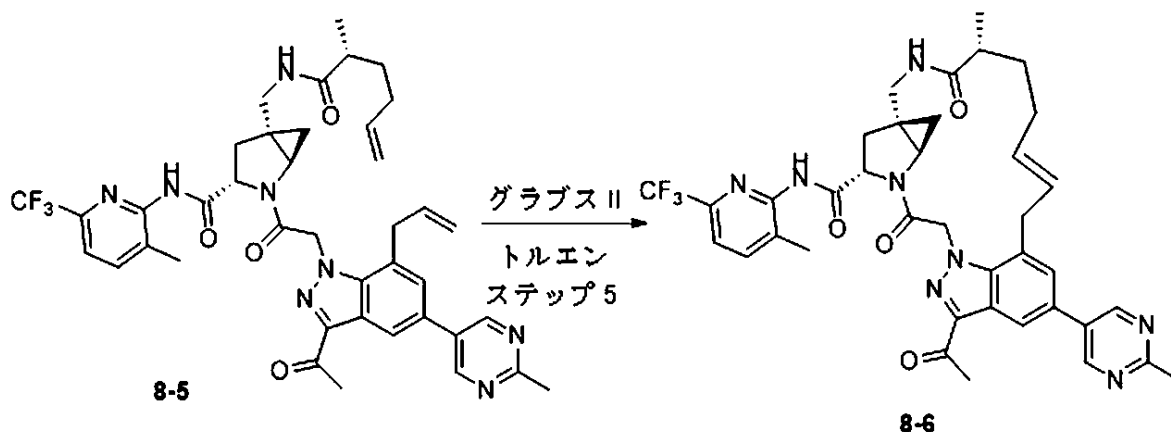
【0806】

スキーム8. 化合物8の合成

【化3104】

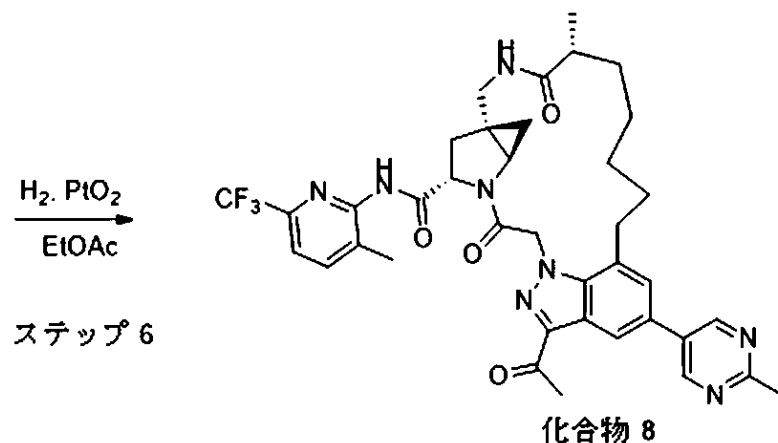


【化 3 1 0 5】



10

【化 3 1 0 6】



20

【0 8 0 7】

ステップ 1: (1R, 3S, 5R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - ((R) - 2 - メチルヘキサ - 5 - エナミド) メチル - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 (8-2): MeOH (2 mL)、THF (2 mL) 及び水 (2 mL) の中の化合物 8-1 (290 mg、0.74 mmol) の溶液に、LiOH (88 mg、3.68 mmol) を添加し、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。その水層を 1 N の HCl 水溶液で約 4 の pH に酸性化し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して化合物 8-2 (230 mg、収率 85.4%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺。

30

【0 8 0 8】

ステップ 2: (1R, 3S, 5R) - tert-ブチル 3 - ((3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル) - 5 - ((R) - 2 - メチルヘキサ - 5 - エナミド) メチル - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (8-3): (DCM (6 mL) 中の化合物 2 (290 mg、0.79 mmol) 及び 3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (139 mg、0.79 mmol) の混合物にピリジン (313 mg、3.96 mmol) を加え、続いて POCl₃ (121 mg、0.79 mmol) を 0℃ で滴下し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を DCM で希釈し、1 N の HCl 水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1 ~ 5:1 で溶出) によって精製して、化合物 8-3 (230 mg、収率 55.4%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z:

40

50

$z : 525 (M+H)^+$ 。

【0809】

ステップ3：(1R, 3S, 5R) - N - (3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 5 - ((R) - 2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル) - 2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドTFA塩(8-4)：DCM(2mL)中の化合物8-3(112mg、0.21mmol)の溶液にTFA(1mL)を0℃で添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。次に、その混合物を濃縮乾固して、化合物8-4(110mg、収率99.3%)を褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。LC/MS(ESI)m/z：425(M+H)⁺。

10

【0810】

ステップ4：(1R, 3S, 5R) - 2 - (2 - (3-アセチル7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル) - 1H-インダゾール-1-イル)アセチル) - N - (3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 5 - ((R) - 2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル) - 2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(8-5)：DMF(5mL)中の2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル) - 1H-インダゾール-1-イル)酢酸(74mg、0.21mmol)及び化合物4(110mg、0.21mmol)の混合物にDIPEA(82mg、0.64mmol)続いてHATU(121mg、0.32mmol)を0℃で添加し、その混合物を25℃で1時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE：EtOAc=20：1～1：1で溶出)によって精製して、化合物8-5(130mg、収率81.0%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：757(M+H)⁺。

20

【0811】

ステップ5：化合物8-6：脱気したトルエン(100mL)中の化合物5の溶液(130mgの、0.172mmol)に、グラブス第2触媒(36mg、0.04mmol)を添加し、その混合物を80℃で、N₂雰囲気下で16時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE：EtOAc=20：1～1：3で溶出)によって精製して、化合物8-6(60mg、収率47.9%)を褐色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：729(M+H)⁺。

30

【0812】

ステップ6：化合物8：EtOAc(2mL)中の化合物8-6(60mg、0.082mmol)の混合物に、PtO₂(12mg)を添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で1時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。残渣を分取HPLCにより精製して、化合物8(10mg、収率16.6%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.52-10.29(m, 1H)、9.01(s, 2H)、8.30(d, J=1.4Hz, 1H)、7.99(t, J=6.2Hz, 1H)、7.89(d, J=7.8Hz, 1H)、7.65(d, J=7.8Hz, 1H)、7.55(s, 1H)、5.93(d, J=17.7Hz, 1H)、5.52(d, J=17.7Hz, 1H)、4.27(t, J=8.2Hz, 1H)、3.63(m, 1H)、3.56(dd, J=14.2、5.7Hz, 1H)、3.15-2.94(m, 3H)、2.68(s, 2H)、2.64(s, 2H)、2.49-2.44(m, 2H)、2.33-2.24(m, 1H)、2.13(s, 3H)、1.90-1.75(m, 1H)、1.73-1.61(m, 2H)、1.60-1.54(m, 2H)、1.54-1.46(m, 1H)、1.43-1.32(m, 2H)、1.20-1.13(m, 1H)、1.11-1.03(m, 4H)。LC/MS(ESI)m/z：731(M+H)⁺。

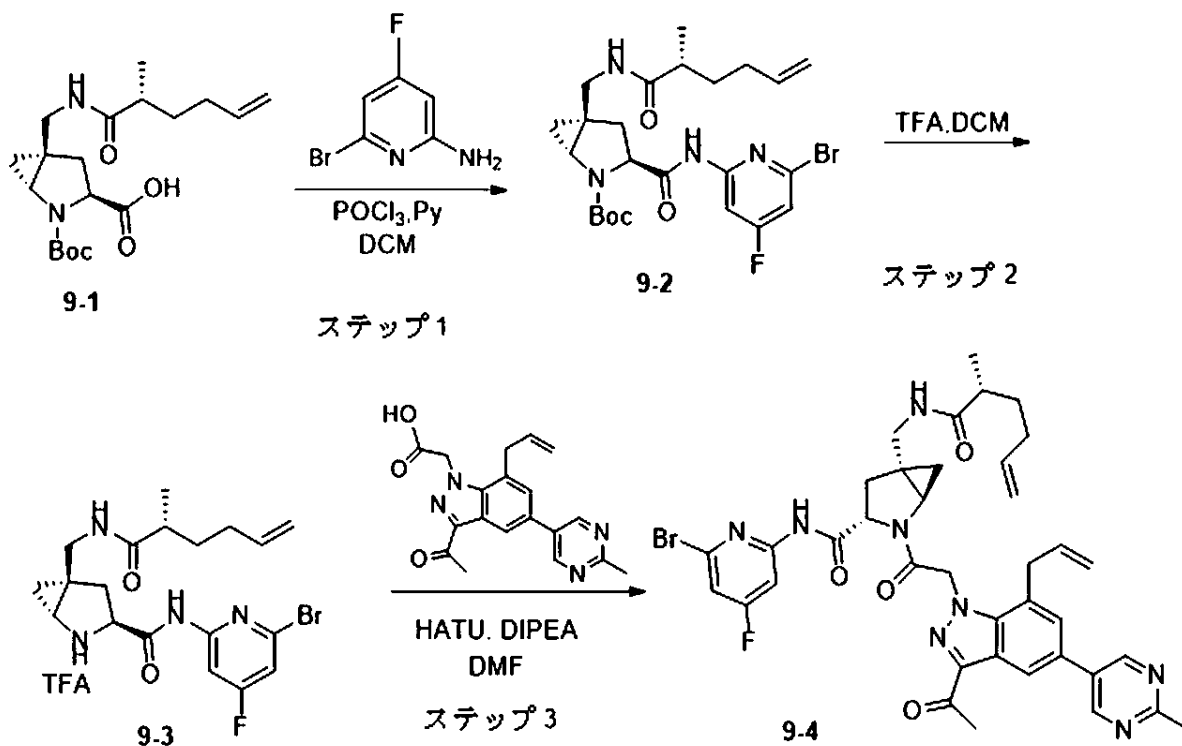
40

【0813】

スキーム9. 化合物9の合成

50

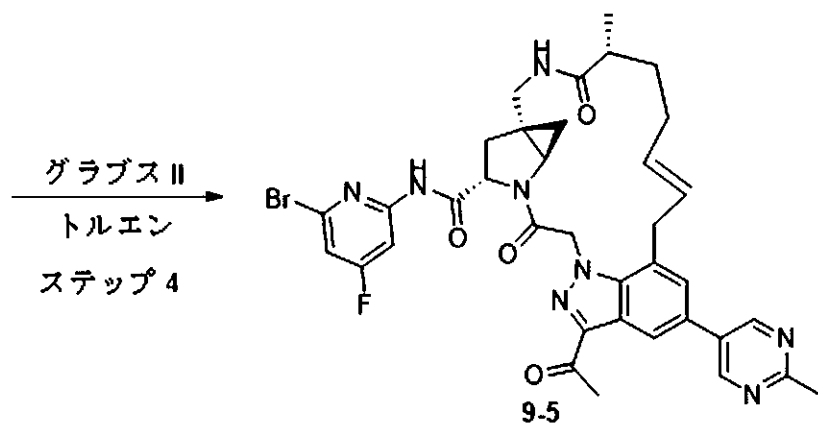
【化 3 1 0 7】



10

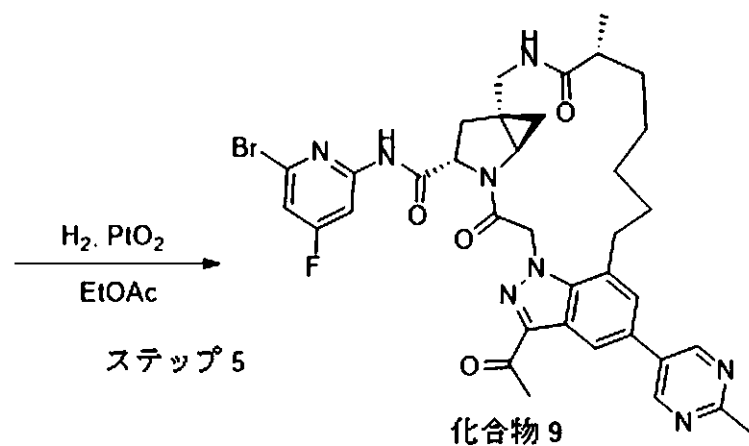
20

【化 3 1 0 8】



30

【化 3 1 0 9】



40

【 0 8 1 4】

50

ステップ1：(1R, 3S, 5R)-tert-ブチル3-((6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-5-(((R)-2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(9-2)：DCM(2mL)中の化合物9-1(50mg、0.14mmol)及び6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-アミン(26mg、0.14mmol)の混合物に、ピリジン(54mg、0.68mmol)を加え、続いてPOCl₃(42mg、0.28mmol)を0℃で添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物をDCMで希釈し、1NのHCl水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE：EtOAc=10：1で溶出)によって精製して、化合物9-2(37mg、収率50.3%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：539/541(M+H)⁺。

10

【0815】

ステップ2：(1R, 3S, 5R)-N-(6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-イル)-5-(((R)-2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドTFA塩(9-3)：DCM(2mL)中の化合物9-2(37mg、0.069mmol)の溶液に、TFA(1mL)を0℃で加え、その得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次に、その混合物を濃縮乾固して、化合物9-3(35mg、収率99.6%)を褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。LC/MS(ESI)m/z：439/441(M+H)⁺。

20

【0816】

ステップ3：(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-イル)-5-(((R)-2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(9-4)：DMF(3mL)中の2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(24mg、0.068mmol)及び化合物9-3(35mg、0.068mmol)の混合物にHATU(39mg、0.10mmol)及びDIPEA(26mg、0.20mmol)を0℃で添加し、その混合物を25℃1時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE：EtOAc=20：1~1：2で溶出)によって精製して、化合物9-4(50mg、収率94.9%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：771/773(M+H)⁺。

30

【0817】

ステップ4：化合物9-5：脱気したトルエン(40mL)中の化合物9-4(50mg、0.065mmol)の溶液に、グラブス第2触媒(14mg、0.016mmol)を添加し、その混合物を80℃で、N₂雰囲気下で16時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE：EtOAc=20：1~1：2で溶出)によって精製して、化合物9-5(35mg、収率72.6%)を褐色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：743/745(M+H)⁺。

40

【0818】

ステップ6：化合物9：EtOAc(2mL)中の化合物9-5(35mg、0.047mmol)の混合物に、PtO₂(7mg)を添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で1時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物9(4mg、収率11.4%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD)δ8.97(s, 2H)、8.40(d, J=1.5Hz, 1H)、7.89(dd, J=10.9、1.6Hz, 1H)、7.54(s, 1H)、7.09(dd, J=7.5、2.0Hz, 1H)、6.01(d, J=17.9Hz, 1H)、5.61(d, J=17.9Hz,

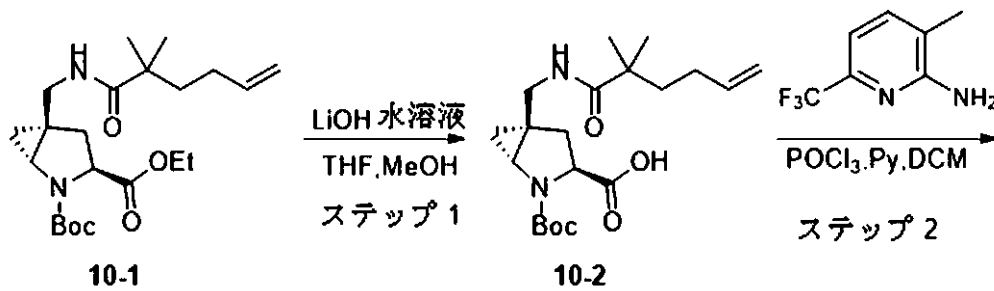
50

1 H)、4.58 (m, 1 H)、4.30 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H)、3.74–3.68 (m, 1 H)、3.59 (d, $J=14.5$ Hz, 1 H)、3.28–3.22 (m, 1 H)、3.20–3.11 (m, 1 H)、3.08–3.00 (m, 1 H)、2.73 (s, 3 H)、2.67 (s, 3 H)、2.61–2.51 (m, 2 H)、2.47–2.39 (m, 1 H)、2.00–1.90 (m, 1 H)、1.84–1.76 (m, 2 H)、1.76–1.71 (m, 2 H)、1.62–1.53 (m, 1 H)、1.51–1.42 (m, 1 H)、1.31–1.28 (m, 1 H)、1.23–1.17 (m, 3 H)、1.16–1.12 (m, 1 H)。LC/MS (ESI) m/z : 745/747 ($M+H$)⁺。

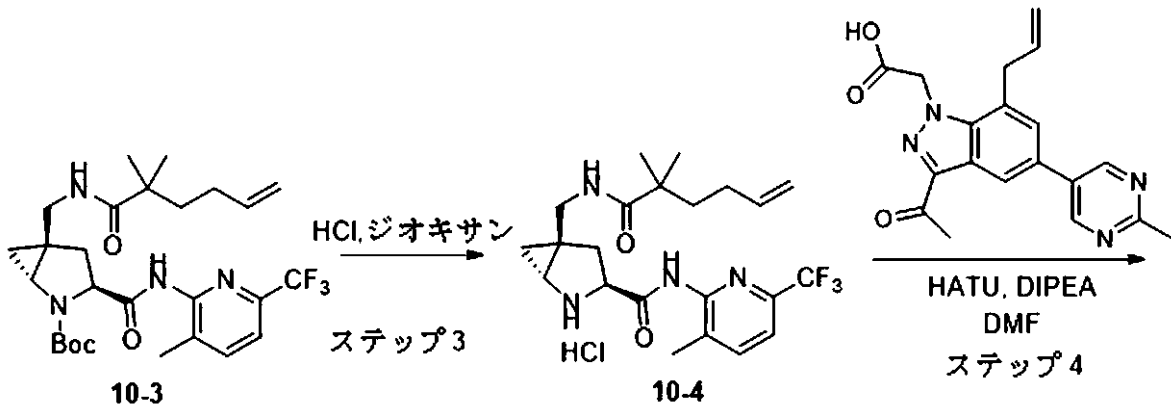
【0819】

スキーム10。化合物10の合成

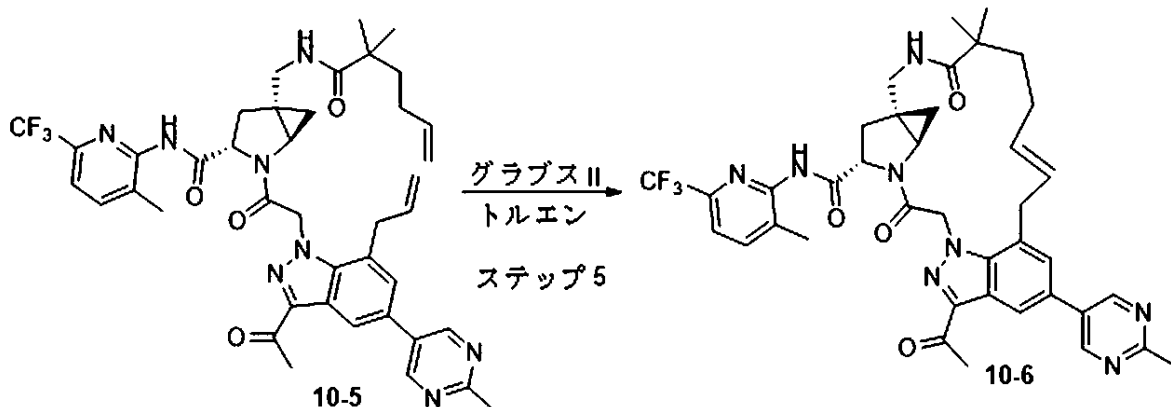
【化3110】



【化3111】



【化3112】



10

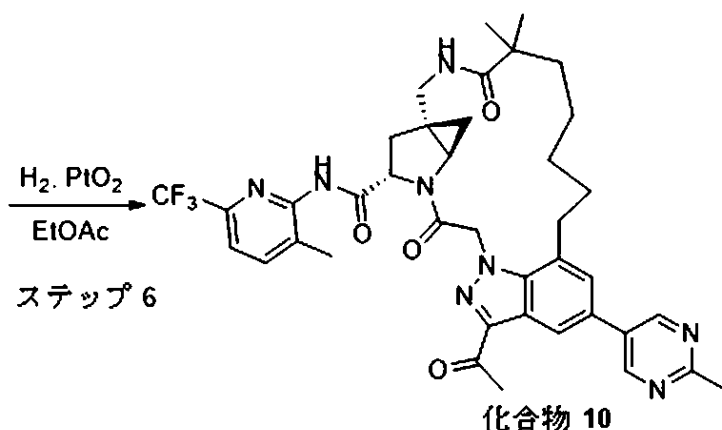
20

30

40

50

【化 3 1 1 3】



【0 8 2 0】

ステップ 1: (1R, 3S, 5R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - ((2, 2-ジメチルヘキサ-5-エナミド) メチル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボン酸 (10-2): THF (2 mL)、メタノール (2 mL)、及び水 (2 mL) 中の化合物 10-1 (0.13 g、0.32 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (67 mg、1.59 mmol) を加え、その混合物を 25℃で1時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水で洗浄した。水層を 1N の HCl 水溶液でおよそ pH 3 に酸性化し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 10-2 (0.12 mg、収率 99.1%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺。

【0 8 2 1】

ステップ 2: (1R, 3S, 5R) - tert-ブチル - 5 - ((2, 2-ジメチルヘキサ-5-エナミド) メチル) - 3 - ((3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) カルバモイル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボキシレート (10-3): DCM (8 mL) 中の (1R, 3S, 5R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - [(2, 2-ジメチルヘキサ-5-エナミド) メチル] - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボン酸 (120 mg、0.315 mmol) 及び 3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-アミン (56 mg、0.315 mmol) の混合物に、ピリジン (125 mg、1.577 mmol)、続いて塩化ホスホリル (73 mg、0.473 mmol) を 0℃で滴下し、その混合物を 25℃で12時間攪拌した。その混合物を DCM で希釈し、1N の Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1 で溶出) によって精製して、化合物 10-3 (95 mg、収率 55.9%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺。

【0 8 2 2】

ステップ 3: (1R, 3S, 5R) - 5 - ((2, 2-ジメチルヘキサ-5-エナミド) メチル) - N - (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (10-4): HCl / 1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL) 中の tert-ブチル (1R, 3S, 5R) - 5 - [(2, 2-ジメチルヘキサ-5-エナミド) メチル] - 3 - { [3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] カルバモイル} - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボキシレート (95 mg、0.176 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物 10-4 (75 mg、収率 89.7%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺。

【0823】

ステップ4：(1R, 3S, 5R) - 2 - (2 - (3 - アセチル - 7 - アリル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセチル) - 5 - ((2, 2 - ジメチルヘキサ - 5 - エナミド) メチル) - N - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド (10 - 5)

DMF (5 mL) 中の (1R, 3S, 5R) - 5 - [(2, 2 - ジメチルヘキサ - 5 - エナミド) メチル] - N - [3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 (75 mg、0.16 mmol) 及び [3 - アセチル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 7 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) インダゾール - 1 - イル] 酢酸 (56 mg、0.16 mmol) の混合物に、DIPEA (0.11 g、0.8 mmol)、続いて HATU (109 mg、0.29 mmol) を 0℃ で添加し、その混合物を室温で 2 時間撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 2 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 10 - 5 (80 mg、収率 65.0%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 771 (M+H)⁺。

10

【0824】

ステップ5：化合物 10 - 6：脱気したトルエン (65 mL) 中の化合物 10 - 5 (80 mg、0.104 mmol) の溶液に、グラブス第 2 触媒 (22 mg、0.026 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加し、その混合物を N₂ 雰囲気下で 80℃ で 16 時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 30 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 10 - 6 (55 mg、収率 71.347%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 743 (M+H)⁺。

20

【0825】

ステップ6：化合物 10 : EtOAc (5 mL) 及び THF (3 mL) 中の化合物 10 - 6 (50 mg、0.067 mmol) の溶液に、PtO₂ (15 mg、0.067 mmol) を加え、その混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、H₂ バルーン下で 25℃ で 1 時間撹拌した。その混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。その残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 10 (5.1 mg、収率 10.2%) を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.01 (s, 2H)、8.44 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.38 - 7.32 (t, J = 16 Hz, 1H)、7.25 (t, J = 12 Hz, 1H)、7.11 (t, J = 16 Hz, 1H)、5.91 (d, J = 20 Hz, 1H)、5.61 (d, J = 16 Hz, 1H)、5.17 (m, 1H)、4.27 (m, 1H)、3.55 (dd, J = 8 Hz, 1H)、3.38 (m, 2H)、3.18 - 3.09 (m, 1H)、2.93 (m, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.69 (s, 3H)、2.43 (m, 1H)、2.27 (m, 3H)、1.77 (m, 8H)、1.34 (m, 4H)、1.15 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 745 (M+H)⁺。

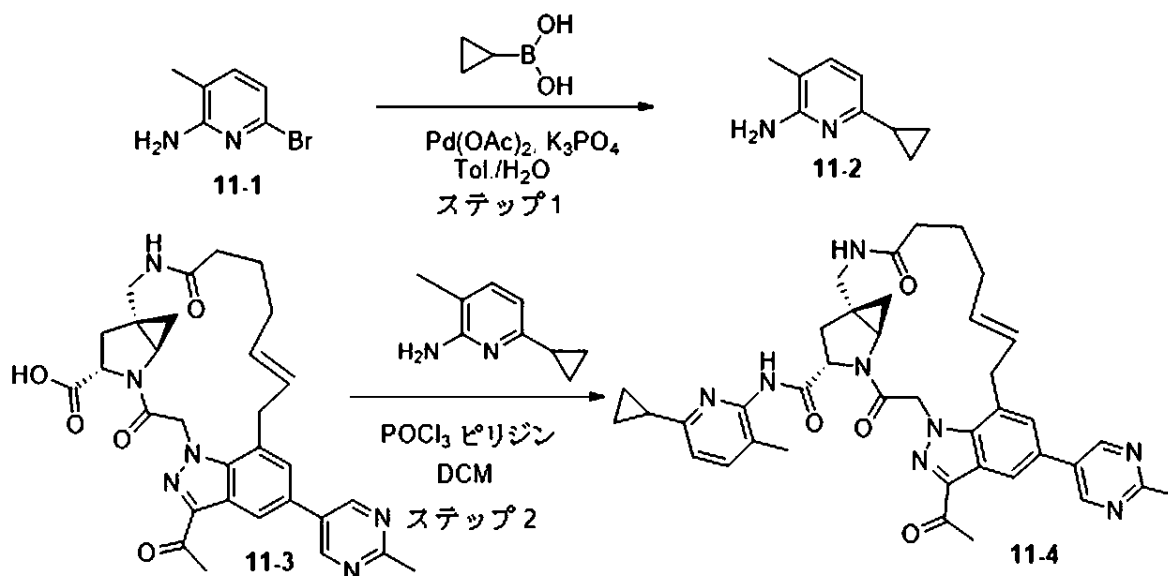
30

【0826】

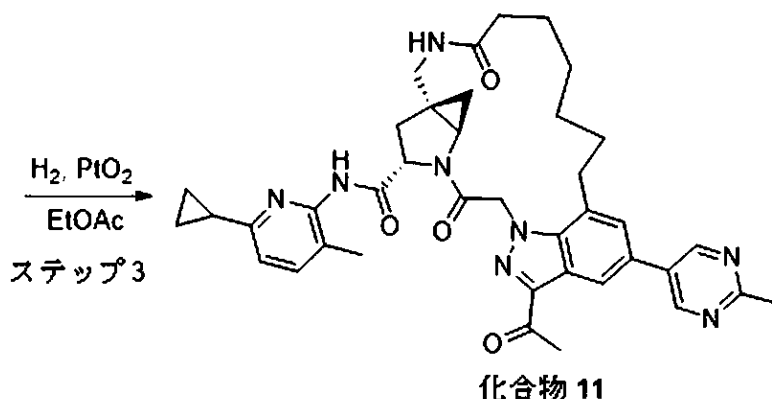
スキーム 11。化合物 11 の合成

40

【化 3 1 1 4】



【化 3 1 1 5】



【0 8 2 7】

ステップ 1：6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-アミン（11-2）：1，4-ジオキサン（4 mL）及び水（1 mL）中の6-ブロモ-5-メチルピリジン-2-アミン（0.15 g、0.81 mmol）及びシクロプロピルボロン酸（69 mg、0.81 mmol）の溶液に、 K_3PO_4 （0.51 g、2.41 mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（22 mg、0.08 mmol）及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （9 mg、0.04 mmol）を添加し、その混合物を N_2 雰囲気下で3回脱気し、 100°C で24時間 N_2 雰囲気下で撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ $\text{DCM}:\text{MeOH}=100:1$ で溶出）によって精製して、化合物11-2（42 mg、収率35.3%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：149（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【0 8 2 8】

ステップ 2：化合物11-4：DCM（3 mL）中の化合物11-3（25 mg、0.045 mmol）及び6-シクロプロピル-3-メチルピリジン-2-アミン（7 mg、0.045 mmol）の混合物に、ピリジン（28 mg、0.35 mmol）及びオキシ塩化リン（14 mg、0.09 mmol）を 0°C で加え、その混合物を室温で30分間撹拌した。その混合物をDCMで希釈し、1 Nの HCl 水溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマト

グラフィー（DCM：MeOH＝40：1で溶出）によって精製して、化合物11-4（16mg、収率51.8%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：687（M+H）⁺。

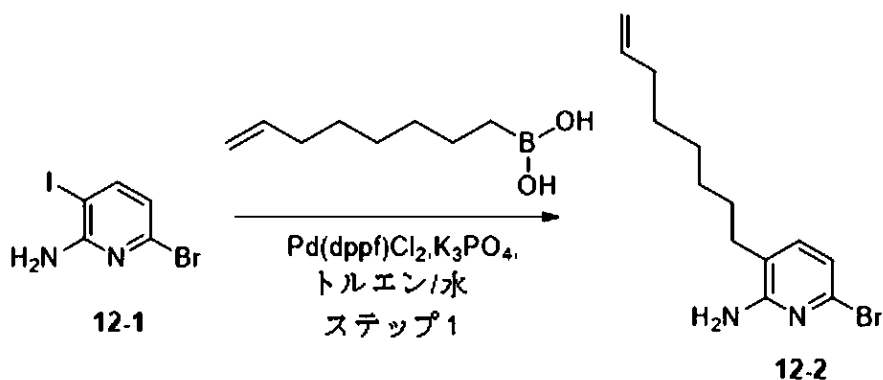
【0829】

ステップ3：化合物11：EtOAc（3mL）中の化合物11-4（16mg、0.023mmol）の溶液に、PtO₂（5mg）を添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で2時間攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物11（3mg、収率18.7%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz，CD₃OD） δ 8.98（s，2H）、8.42（d，J＝1.6Hz，1H）、7.51（s，1H）、7.43（d，J＝7.8Hz，1H）、6.95（d，J＝7.8Hz，1H）、5.92（d，J＝17.8Hz，1H）、5.64（d，J＝17.8Hz，1H）、4.49－4.58（m，4H）、3.63－3.60（m，1H）、3.51－3.46（m，1H）、3.35（d，J＝14.4Hz，1H）、3.19－3.11（m，1H）、2.91－2.83（m，1H）、2.74（s，3H）、2.68（s，3H）、2.59（d，J＝7.4Hz，2H）、2.39－2.26（m，2H）、2.02－1.98（m，4H）、1.88－1.50（m，8H）、1.46－1.38（m，2H）、1.18－1.15（m，1H）、0.94－0.86（m，4H）。LC/MS（ESI） m/z ：689（M+H）⁺。

【0830】

スキーム12：化合物12の合成

【化3116】



10

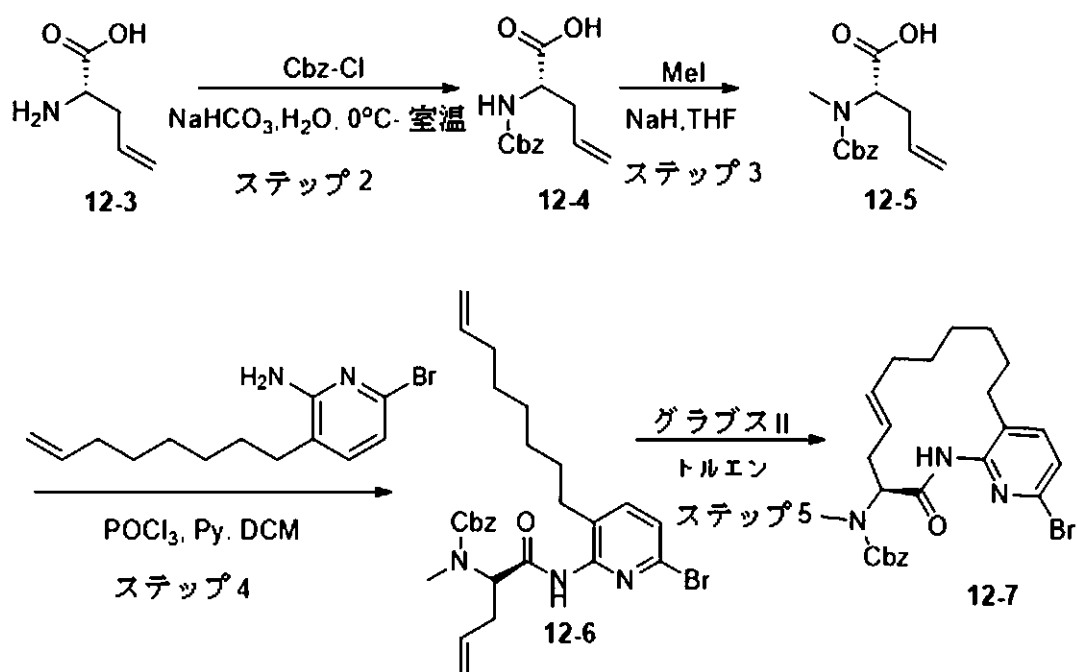
20

30

40

50

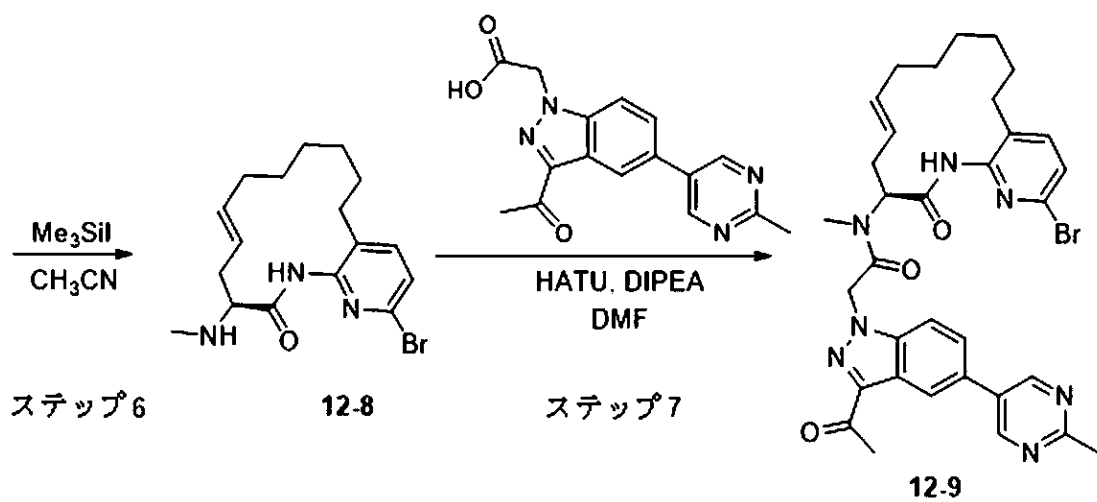
【化 3 1 1 7】



10

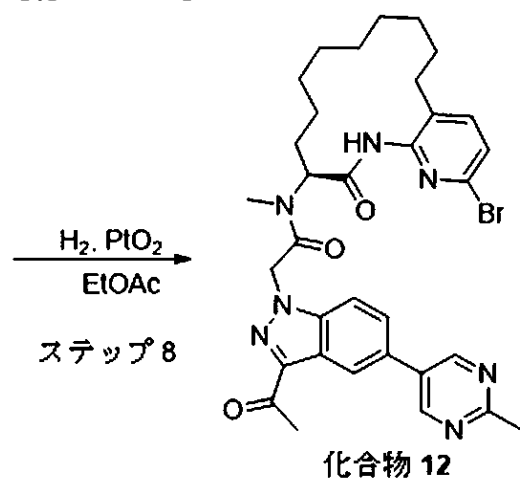
20

【化 3 1 1 8】



30

【化 3 1 1 9】



40

50

【0831】

ステップ1：6-ブロモ-3-（オクタ-7-エン-1-イル）ピリジン-2-アミン（12-2）：トルエン（10 mL）及び水（2 mL）中の6-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-アミン（300 mg、1.00 mmol）及びオクタ-7-エン-1-イルボロン酸（313 mg、2.01 mmol）の混合物に、 K_3PO_4 （638 mg、3.01 mmol）及びPd（dppf） Cl_2 （73 mg、0.1 mmol）を添加した。その混合物を N_2 雰囲気下で3回脱気し、 N_2 雰囲気下、100℃で16時間撹拌した。次に、その混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc=60：1で溶出）によって精製して、化合物12-2（95 mg、収率33.4%）を淡黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：283/285（ $M+H$ ）⁺。

10

【0832】

ステップ2：（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ペント-4-エン酸（12-4）：水（10 mL）中の化合物12-3（400 mg、3.47 mmol）及び重炭酸ナトリウム（817 mg、9.73 mmol）の撹拌混合物に、クロロギ酸ベンジル（1 g、5.91 mmol）を0℃で滴下し、その混合物を室温で4時間撹拌した。その混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで2回洗浄した。その水層を10%クエン酸水溶液で酸性化し、EtOAcで2回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物12-4（0.8 g、収率92.4%）を粘稠な油として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LC/MS（ESI） m/z ：248（ $M-H$ ）⁻。

20

【0833】

ステップ3：（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ペント-4-エン酸（12-5）：THF（5 mL）中の化合物12-4（200 mg、0.80 mmol）及びヨードメタン（569 mg、4.01 mmol）の混合物に、0℃で水素化ナトリウム（96 mg、2.41 mmol、鉱油中60%分散液）を一度に加え、その得られた混合物を N_2 雰囲気下で室温で5時間撹拌した。その反応を氷水でクエンチし、その混合物を減圧下で濃縮して、ほとんどの溶媒を除去した。その残渣を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。その水層を10%クエン酸水溶液を添加することによって酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物12-5（170 mg、収率80.5%）を淡黄色の油として得た。LC/MS（ESI） m/z ：262（ $M-H$ ）⁻。

30

【0834】

ステップ4：（S）-ベンジル（1-（（6-ブロモ-3-（オクタ-7-エン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-1-オキソペント-4-エン-2-イル）（メチル）カルバメート（12-6）：DCM（15 mL）中の化合物12-5（50 mg、0.19 mmol）及び化合物2（54 mg、0.19 mmol）の溶液に、ピリジン（75 mg、0.95 mmol）及びオキシ塩化リン（44 mg、0.29 mmol）を0℃で添加し、その混合物を20℃で1時間撹拌した。得られた混合物を氷冷水に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc=5：1の溶離液）によって精製して、化合物12-6（65 mg、収率64.8%）を灰色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：528/530（ $M+H$ ）⁺。

40

【0835】

ステップ5：化合物12-7：脱気したトルエン（65 mL）中の化合物12-6（65 mg、0.12 mmol）の溶液に、グラブス第I触媒（21 mg、0.025 mmol）を加え、その混合物を N_2 雰囲気下で80℃で16時間撹拌した。その混合物を濃

50

縮乾固し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝4：1を含む溶離液）によって精製して、化合物12-7（49mg、収率79.6%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：500/502（M+H）⁺。

【0836】

ステップ6：化合物12-8：ヨードトリメチルシラン（59mg、0.29mmol）を、CH₃CN（10mL）中の化合物12-7（49mg、0.10mmol）の溶液に0℃で添加し、その混合物を25℃で16時間攪拌した。トリエチルアミン（26mg、0.26mmol）を加え、その混合物を25℃で15分間攪拌した。その混合物を氷水に注ぎ、DCMで2回抽出した。この合わせた有機層を、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物12-8（30mg、収率83.6%）を褐色油として得、これをさらに精製することなく直接使用した。LC/MS（ESI）m/z：366/368（M+H）⁺。

【0837】

ステップ7：化合物12-9：DMF（5mL）中の化合物12-8（30mg、0.08mmol）及び2-（3-アセチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インダゾール-1-イル）酢酸（32mg、0.10mmol）の混合物に、DIP EA（32mg、0.25mmol）及びHATU（39mg、0.10mmol）を0℃で加え、その得られた混合物を25℃で24時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物12-9（45mg、収率85.4%）を薄茶色油状物として得て、これをさらに精製することなく直接使用した。LC/MS（ESI）m/z：658/660（M+H）⁺。

【0838】

ステップ8：化合物12：EtOAc（5mL）中の粗化合物12-9（45mg、0.068mmol）の溶液に、二酸化白金（15mg）を添加した。その混合物をN₂下で3回脱気し、H₂バルーン下で室温で3時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を真空下で濃縮した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物12（3.1mg、収率6.9%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ10.29（s，1H）、9.03（s，2H）、8.45（s，1H）、7.85-7.91（dd，J＝14.8Hz、8.4Hz、2H）、7.70（d，J＝7.2Hz，1H）、7.48（d，J＝6.0Hz，1H）、5.65-5.79（m，2H）、5.12（d，J＝8.4Hz，1H）、3.24（s，3H）、2.70（s，3H）、2.67（s，3H）、2.37～2.62（m，2H）、2.04～2.14（m，1H）、1.27～1.61（m，15H）。LC/MS（ESI）m/z：660/662（M+H）⁺。

【0839】

スキーム13。化合物13及び化合物14の合成

10

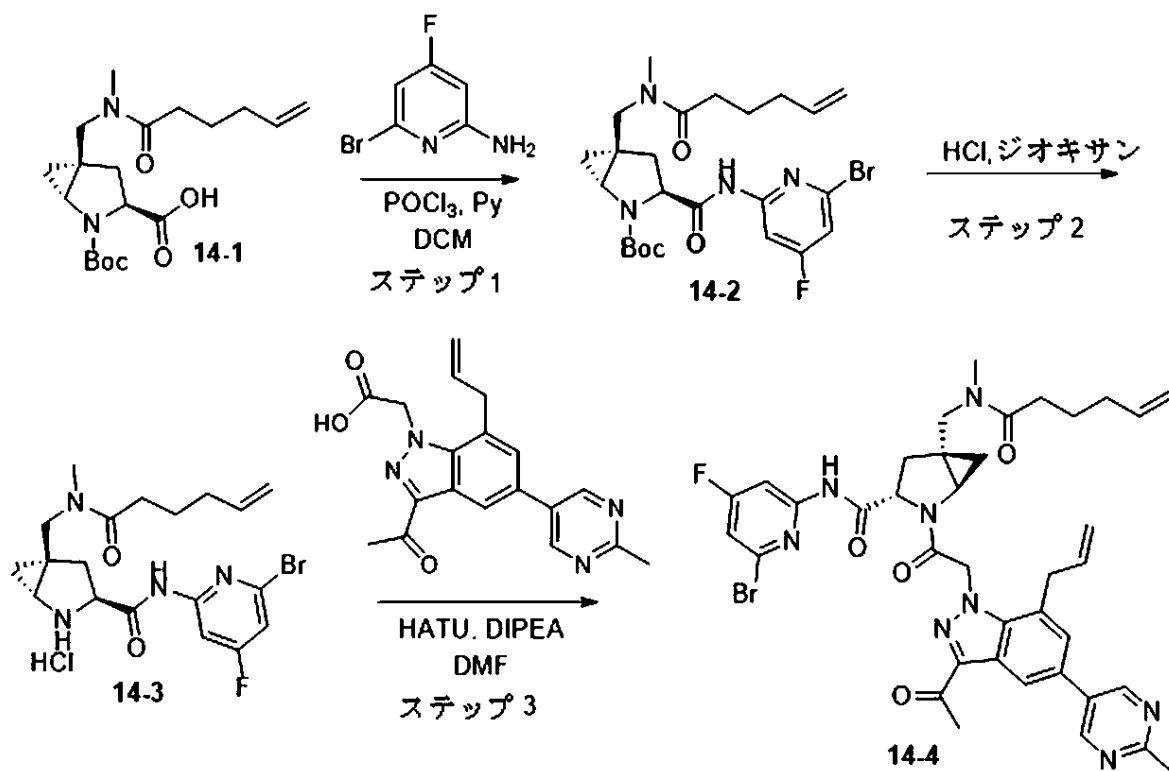
20

30

40

50

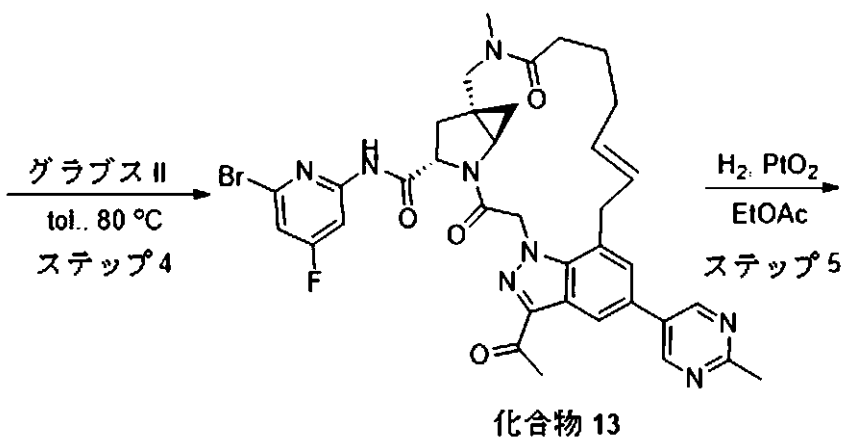
【化 3 1 2 0】



10

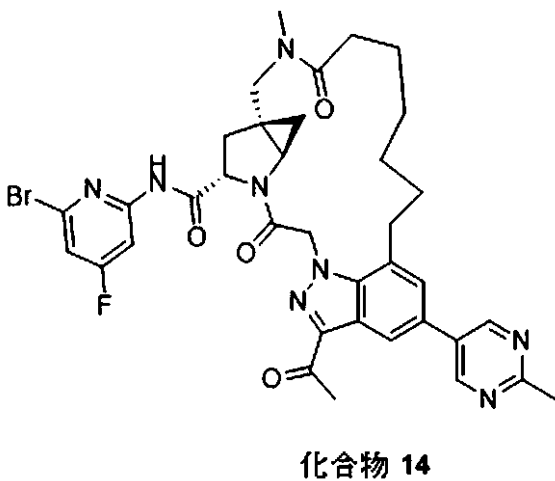
20

【化 3 1 2 1】



30

【化 3 1 2 2】



40

50

【0840】

ステップ1：(1R, 3S, 5R) -tert-ブチル3-((6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-5-((N-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(14-2)：DCM(5mL)中の化合物14-1(120mg、0.33mmol)及び6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-アミン(63mg、0.33mmol)の混合物にピリジン(130mg、1.64mmol)を加え、続いてPOCl₃(55mg、0.36mmol)を0℃で滴下し、その混合物を室温でN₂雰囲気下で1時間攪拌した。その混合物を氷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(PE：EtOAc=10：1~2：1で溶出)によって精製して、化合物14-2(41mg、収率23.2%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：539/541(M+H)⁺。

10

【0841】

ステップ2：(1R, 3S, 5R) -N-(6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-イル)-5-((N-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩(14-3)：HCl/1,4-ジオキサン溶液(1mL、4M)中の化合物14-2(41mg、0.076mmol)の溶液を0℃で室温まで1時間攪拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物14-3(35mg、収率96.8%)を淡黄色の固体として得、これを次のステップで直接使用した。LC/MS(ESI)m/z：439/441(M+H)⁺。

20

【0842】

ステップ3：(1R, 3S, 5R) -2-(2-(3-アセチル7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-イル)-5-((N-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(14-4)：DMF(1mL)中の化合物14-3(35mg、0.075mmol)及び2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(26mg、0.075mmol)の混合物に、DIPEA(49mg、0.38mmol)続いてHATU(43mg、0.11mmol)を0℃で添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(DCM：MeOH=100：1で溶出)によって精製し、化合物14-4(45、収率77.6%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：771/773(M+H)⁺。

30

【0843】

ステップ4：化合物13：脱気したトルエン(45mL)中の化合物14-4(45mg、0.058mmol)の溶液(45mL)の溶液に、グラブス第2触媒(12mg、0.015mmol)を、N₂雰囲気下で添加し、その混合物を80℃でN₂雰囲気下で16時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(DCM：MeOH=200：1~100：1で溶出)により精製して、化合物13(41mg、収率94.5%)を褐色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.99(s, 2H)、8.46(d, J=1.6Hz, 1H)、7.98(d, J=10.8Hz, 1H)、7.60-7.55(m, 1H)、7.16(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H)、6.34-6.38(m, 1H)、6.04-6.08(d, J=17.6Hz, 1H)、5.78-5.80(m, 1H)、5.63-5.68(d, J=17.8Hz, 1H)、5.56-5.60(m, 1H)、4.65-4.67(m, 1H)、4.20(d, J=15.6Hz, 1H)、3.96-3.81(m, 1H)、3.69(d, J=17.6Hz, 1H)、3.51(d, J=15.6H

40

50

z, 1H)、3.38 (d, J=6.0 Hz, 1H)、3.11–2.98 (m, 1H)、2.93 (s, 3H)、2.74 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.59–2.62 (m, 1H)、2.35–2.18 (m, 4H)、1.96–1.90 (m, 1H)、1.83–1.76 (m, 1H)、1.16–1.9 (m, 1H)、1.06–1.11 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z: 743/745 (M+H)⁺。

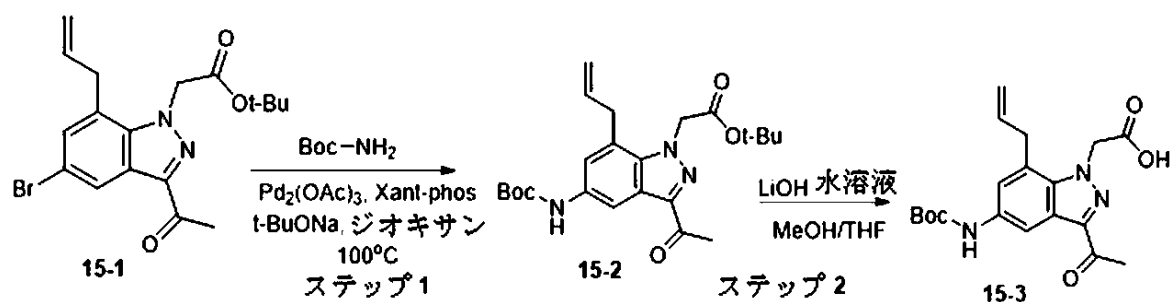
【0844】

ステップ5：化合物14：EtOAc (4 mL) 中の化合物13 (41 mg、0.055 mmol) の溶液中に、PtO₂ (10 mg) を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で20分間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を真空下で濃縮した。その残渣を、分取HPLCにより精製して、化合物14 (4.6 mg、収率11.2%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.98 (d, J=2.0 Hz, 2H)、8.41 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H)、7.92 (d, J=10.6 Hz, 1H)、7.58–7.51 (m, 1H)、7.11–7.16 (m, 1H)、5.97–6.01 (d, J=17.9 Hz, 1H)、5.77–5.61 (m, 1H)、4.45–4.48 (m, 1H)、3.91 (d, J=2.5 Hz, 1H)、3.59–3.46 (m, 1H)、3.24 (s, 3H)、3.20–3.08 (m, 1H)、2.92–2.94 (m, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.62–2.50 (m, 2H)、2.35–2.28 (m, 1H)、2.07–1.49 (m, 10H)、1.35–1.38 (m, 1H)、1.06 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1H)。LC/MS (ESI) m/z: 745/747 (M+H)⁺。

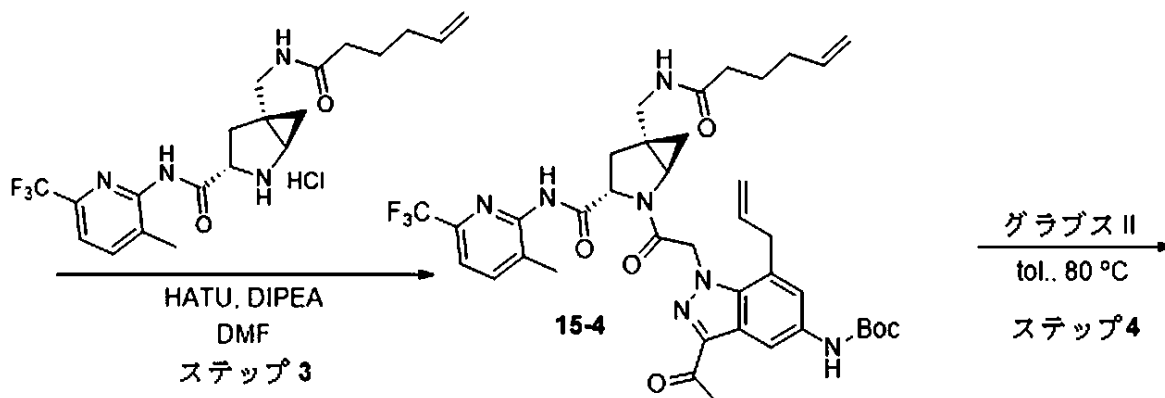
【0845】

スキーム14。化合物15の合成

【化3123】



【化3124】



10

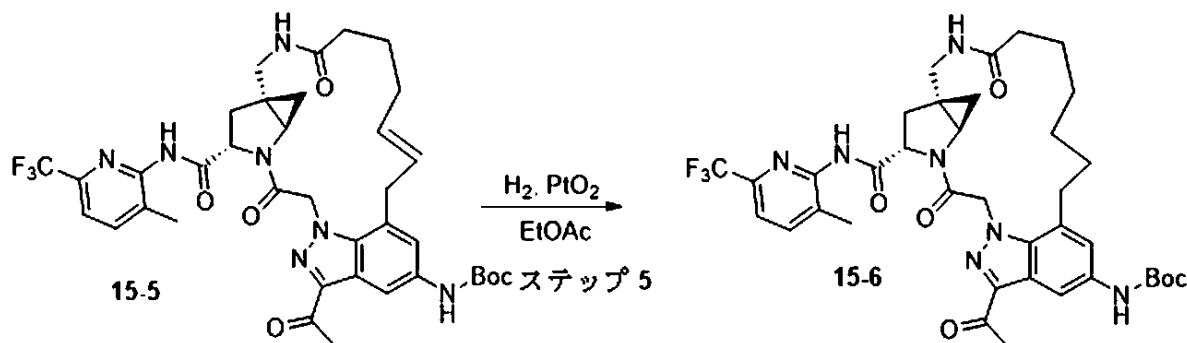
20

30

40

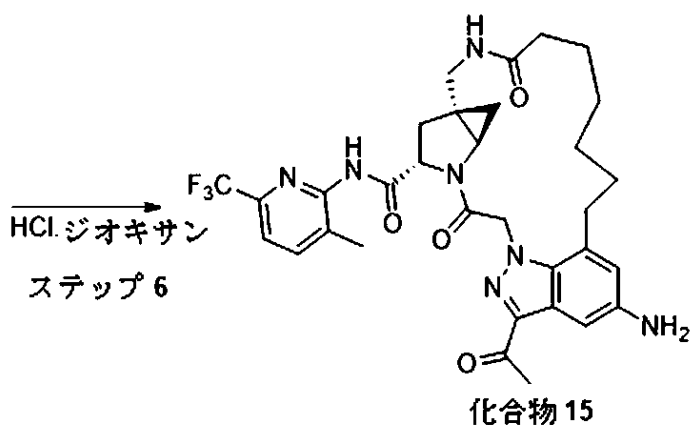
50

【化 3 1 2 5】



10

【化 3 1 2 6】



20

【0 8 4 6】

ステップ 1: *tert*-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-1*H*-インダゾール-1-イル)アセテート (15-2): 1, 4-ジオキサン中の化合物 15-1 (250 mg、0.64 mmol) 及び *tert*-ブチルカルバメート (223 mg、1.91 mmol) の混合物に、ナトリウム *tert*-ブトキシド (122 mg、1.27 mmol)、キサントホス (147 mg、0.25 mmol) 及び酢酸パラジウム (II) (29 mg、0.13 mmol) を 0℃で添加し、その混合物を N₂ 雰囲気下、100℃で 4 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1 で溶出) によって精製して、化合物 15-2 (115 mg、収率 42.1%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 430 (M+H)⁺。

30

【0 8 4 7】

ステップ 2: 2-(3-アセチル-7-アリル-5-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-1*H*-インダゾール-1-イル)酢酸 (15-3): メタノール (2 mL) 及び THF (1 mL) 中の化合物 15-2 (50 mg、0.12 mmol) の溶液に、0℃で水 (1 mL) 中の LiOH (15 mg、0.35 mmol) の溶液を添加し、その混合物を室温で 16 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。その水層を 1 N の HCl 水溶液でおよそ pH 3 に酸性化し、DCM で 2 回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、濃縮乾固して、化合物 15-3 (40 mg、収率 92.0%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 374 (M+H)⁺。

40

【0 8 4 8】

ステップ 3: *tert*-ブチル (3-アセチル-7-アリル-1-(2-((1*R*, 3*S*, 5*R*)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-3-((3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2-アザビシクロ [3.1.0]

50

ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)-1H-インダゾール-5-イル)カルバメート(15-4):DMF(3mL)中の化合物15-3(40mg、0.11mmol)及び(1R,3S,5R)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩(49mg、0.11mmol)の混合物に、DIPEA(69mg、0.54mmol)、続いてHATU(61mg、0.16mmol)を0℃で添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=80:1で溶出)によって精製して、化合物15-4(50mg、収率60.9%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:766(M+H)⁺。

10

【0849】

ステップ4:化合物15-5:脱気したトルエン(50mL)中の化合物15-4(50mg、0.065mmol)の溶液に、グラブス第2触媒(14mg、0.016mmol)を、N₂雰囲気下で添加し、その混合物を80℃でN₂雰囲気下で16時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=200:1~80:1で溶出)により精製して、化合物15-5(38mg、収率78.9%)を褐色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:738(M+H)⁺。

20

【0850】

ステップ5:化合物15-6:EtOAc(8mL)中の化合物15-5(38mg、0.052mmol)の溶液に、PtO₂(10mg)を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で15分間攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、化合物15-6(38mg、収率99.7%)を褐色の固体として得、これを次のステップで直接使用した。LC/MS(ESI)m/z:740(M+H)⁺。

【0851】

ステップ6:化合物15:HCl/1,4-ジオキサン溶液(1mL、4M)中の化合物15-6(38mg、0.051mmol)の溶液を0℃から室温まで1時間攪拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物6(2mg、収率6.1%)を黄色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.46(s,1H)、8.16(dd,J=8.4,8.4Hz,1H)、7.90(d,J=8.0Hz,1H)、7.65(d,J=7.6Hz,1H)、7.14(d,J=2.0Hz,1H)、6.59(d,J=2.0Hz,1H)、5.74(d,J=17.6Hz,1H)、5.31(d,J=17.6Hz,1H)、5.07(s,2H)、4.32(t,J=7.6Hz,1H)、3.55-3.50(m,1H)、3.30-3.26(m,2H)、3.16(dd,J=14.4,14.4Hz,1H)、2.98-2.90(m,1H)、2.46-2.41(m,2H)、2.18-2.06(m,5H)、1.65-1.32(m,8H)、1.17(t,J=5.6Hz,1H)、1.06(dd,J=5.2,5.2Hz,1H)。LC/MS(ESI)m/z:640(M+H)⁺。

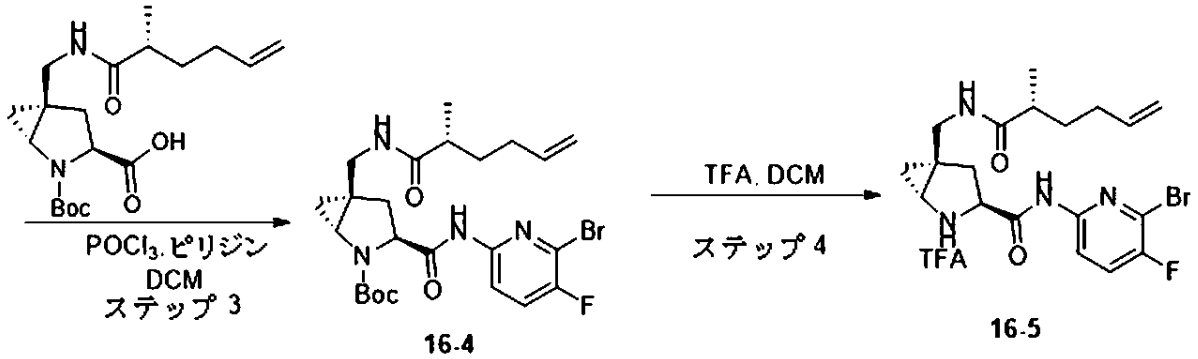
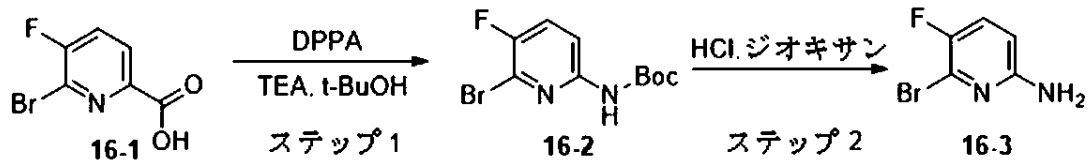
30

40

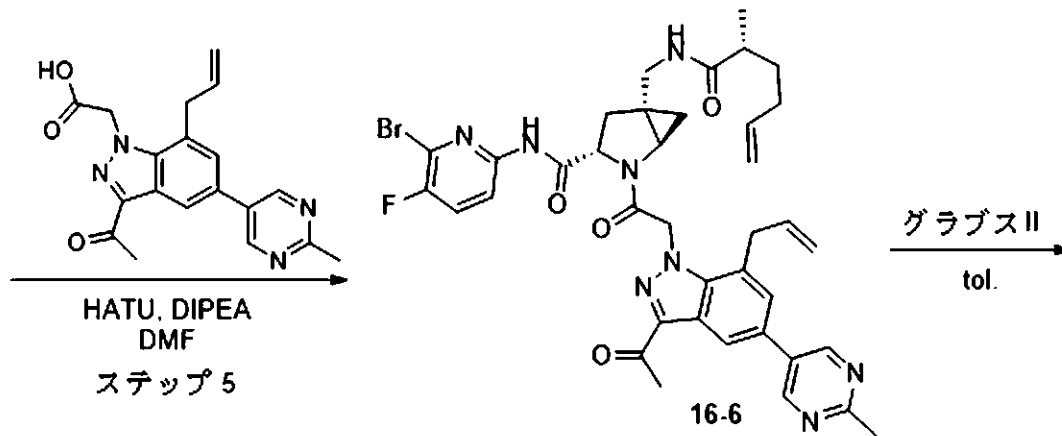
【0852】

スキーム15:化合物16の合成

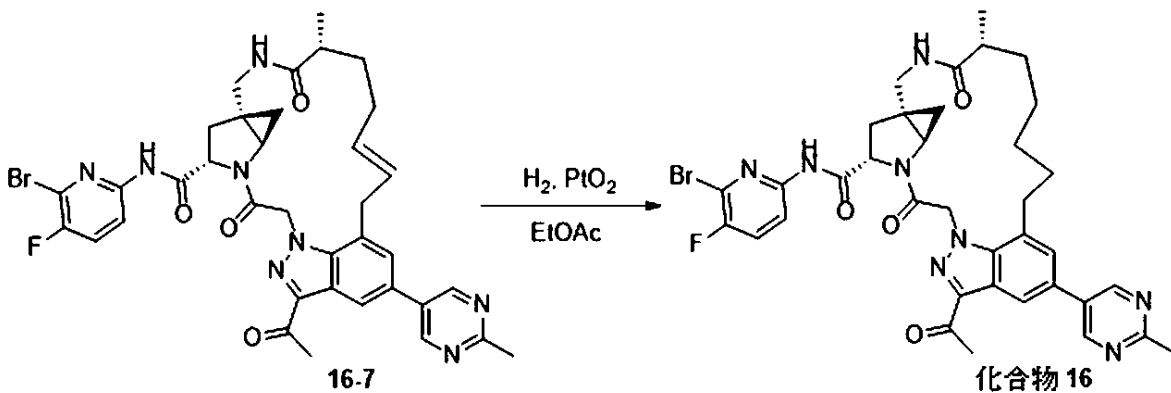
【化 3 1 2 7】



【化 3 1 2 8】



【化 3 1 2 9】



【0 8 5 3】

ステップ1: *tert*-ブチル (6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル) カルバメート (16-2): *t*-BuOH (10 mL) 中の化合物 16-1 (0.50 g、2.27 mmol) の溶液に TEA (0.23 g、2.27 mmol) 及び DPPA (0.63 g、2.27 mmol) を添加し、その反応物を 85 °C で N₂ 雰囲気下で 2 時間撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固させた。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフ

イー (PE: EtOAc = 50:1 で溶出) によって精製して、化合物 16-2 (0.24 g、収率 36.71%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 291 (M+H)⁺。

【0854】

ステップ 2: 6-ブromo-5-フルオロピリジン-2-アミン (16-3): HCl/1, 4-ジオキサン溶液 (3 mL、4 M) 中の化合物 16-2 (0.24 g、0.83 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、EtOAc で抽出した。その混合物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 16-3 (150 mg、収率 94.6%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 191 (M+H)⁺。

10

【0855】

ステップ 3: (1R, 3S, 5R)-tert-ブチル 3-((6-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-5-(((R)-2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボキシレート (16-4): DCM (2 mL) 中の化合物 16-3 (30 mg、0.16 mmol) 及び (1R, 3S, 5R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(((R)-2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボン酸 (55 mg、0.16 mmol) の混合物にピリジン (62 mg、0.78 mmol)、続いて塩化ホスホリル (27 mg、0.17 mmol) を 0℃ で、N₂ 雰囲気下で添加した。次いで、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を氷水に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 70:1 で溶出) によって精製し、化合物 16-4 (60 mg、収率 70.63%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺。

20

【0856】

ステップ 4: (1R, 3S, 5R)-N-((6-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(((R)-2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (16-5): DCM (1 mL) 中の化合物 16-4 (60 mg、0.11 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を 0℃ で添加し、その反応物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固して、化合物 16-5 (58 mg、収率 100%) を黄色の固体として得て、これを精製することなく次の反応に直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺。

30

【0857】

ステップ 5: (1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-((6-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(((R)-2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (16-6): DMF (2 mL) 中の化合物 5 (58 mg、0.11 mmol) 及び 2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸 (39 mg、0.11 mmol) の混合物に、DIPEA (71 mg、0.55 mmol)、続いて HATU (84 mg、0.22 mmol) を 0℃ で添加し、その反応物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 40:1 で溶出) によって精製して、化合物 16-6 (76 mg、収率 90.1%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 771 (M+H)⁺。

40

【0858】

ステップ 6: 化合物 7: 脱気したトルエン (60 mL) 中の化合物 16-6 (76 mg、0.10 mmol) の溶液に、グラブス第 2 触媒 (21 mg、0.03 mmol) を 0℃ で N₂ 雰囲気下で添加し、その混合物を N₂ 雰囲気下、80℃ で一晩攪拌した。その混

50

化合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝50：1で溶出）により精製して、化合物16-7（46mg、収率62.8%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：743（M+H）⁺。

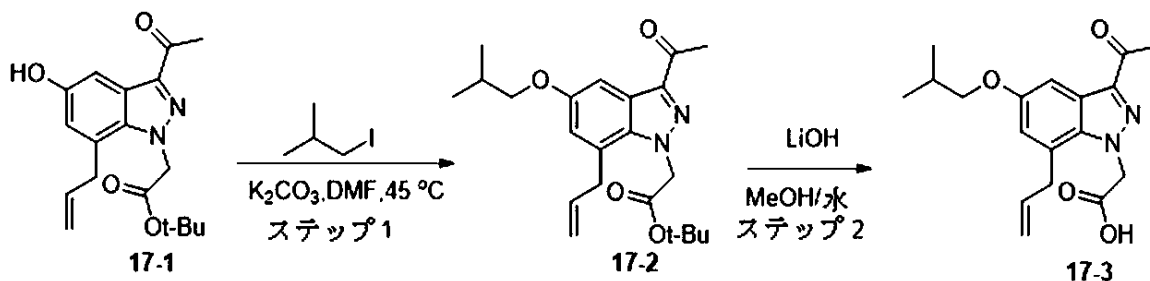
【0859】

ステップ7：化合物16：EtOAc（4mL）中の化合物16-7（46mg、0.06mmol）の溶液中に、PtO₂（12mg）を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で1.5時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を真空下で濃縮した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物16（3.8mg、収率8.50%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz、DMSO-d₆） δ 10.85（d，1H）、9.02（s，2H）、8.31（d，J＝5.4Hz，1H）、8.06－7.96（m，2H）、7.86（t，1H）、7.59（s，1H）、5.95（d，J＝17.9Hz，1H）、5.54（d，J＝17.7Hz，1H）、4.24（t，J＝8.3Hz，1H）、3.63（m，1H）、3.51（dd，J＝14.2，5.5Hz，1H）、3.21－2.96（m，4H）、2.68（s，3H）、2.63（s，3H）、2.40（d，J＝8.3Hz，2H）、1.87－1.61（m，6H）、1.45（m，2H）、1.16（m，1H）、1.09（d，J＝6.9Hz，3H）、1.06－1.04（m，1H）。LC/MS（ESI） m/z ：745／747（M+H）⁺。

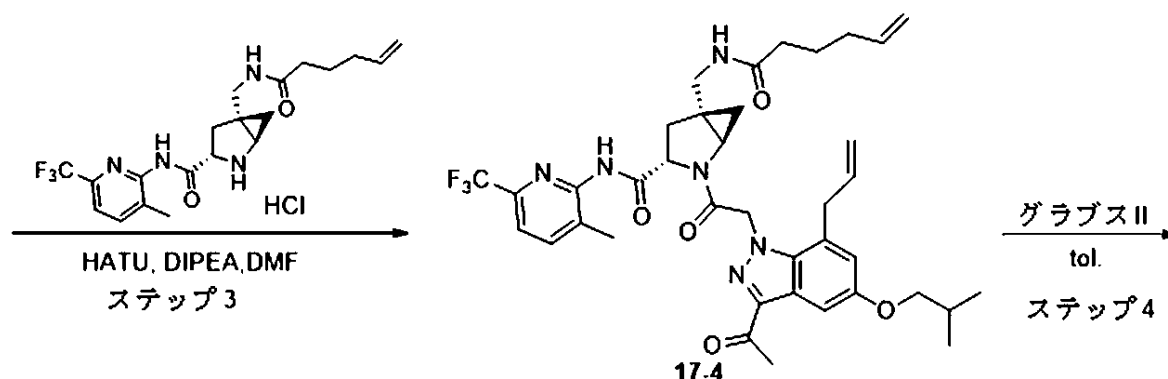
【0860】

スキーム16。化合物17の合成

【化3130】



【化3131】



10

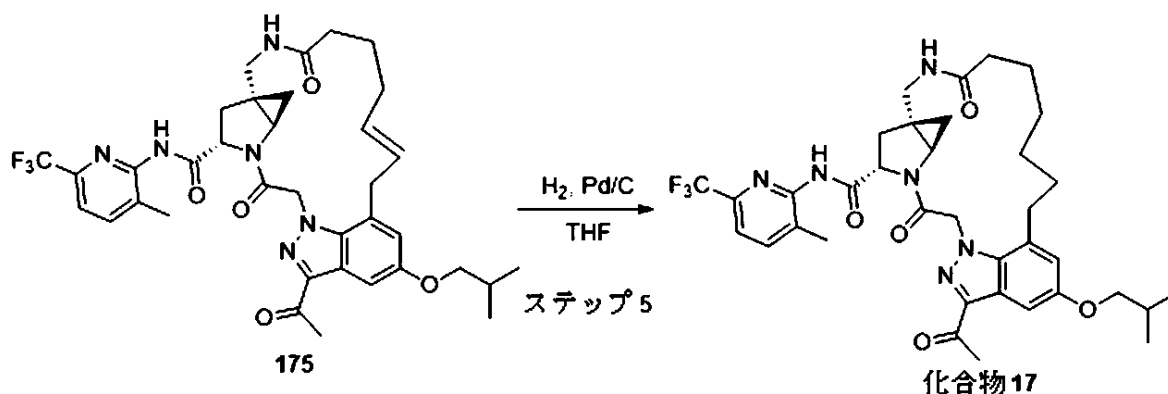
20

30

40

50

【化 3 1 3 2】



10

【0861】

ステップ1: *tert*-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-イソブトキシ-1*H*-インダゾール-1-イル) アセレート (17-2): 化合物 17-1 の混合物 (50 mg、0.15 mmol) 及び DMF (2 mL) 中の 1-ヨード-2-メチルプロパン (28 mg、0.15 mmol) を K_2CO_3 (52 mg、0.38 mmol) を加え、その混合物を 75℃で 12 時間撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1~10:1 で溶出) によって精製して、化合物 17-2 (40 mg、収率 68.4%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 387 (M+H)⁺。

20

【0862】

ステップ2: 2-(3-アセチル-7-アリル-5-イソブトキシ-1*H*-インダゾール-1-イル) 酢酸 (17-3): MeOH (3 mL) 中の化合物 17-2 (40 mg、0.10 mmol) の溶液に、水 (0.5 mL) 中のリチウム (lithium) (6 mg、0.25 mmol) の溶液を加え、その混合物を 25℃で 4 時間撹拌した。その混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。その水層を 1*N* の HCl 水溶液で酸性化し、DCM で 2 回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、濃縮乾固して、化合物 17-3 (32 mg、収率 93.6%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 331 (M+H)⁺。

30

【0863】

ステップ3: (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-イソブトキシ-1*H*-インダゾール-1-イル) アセチル)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-*N*-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (17-4): DMF (2 mL) 中の化合物 17-3 (32 mg、0.097 mmol) 及び (1*R*, 3*S*, 5*R*)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-*N*-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (43 mg、0.097 mmol) の混合物に DIPEA (38 mg、0.29 mmol)、続いて HATU (74 mg、0.19 mmol) を加え、その混合物を N_2 雰囲気下、25℃で 12 時間撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1~1:3 で溶出) によって精製して、化合物 17-4 (52 mg、収率 74.3%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 723 (M+H)⁺。

40

【0864】

ステップ4: 化合物 17-5: トルエン (42 mL) 中の化合物 17-4 (52 mg、0.072 mmol) の溶液に、グラブス第 2 触媒 (13 mg、0.016 mmol) を添加し、その混合物を N_2 雰囲気下で 3 回脱気した。その混合物を、 N_2 雰囲気下で、8

50

0℃で16時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝200：1～50：1で溶出）により精製して、化合物17-5（46mg、収率92.0%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：695（M+H）⁺。

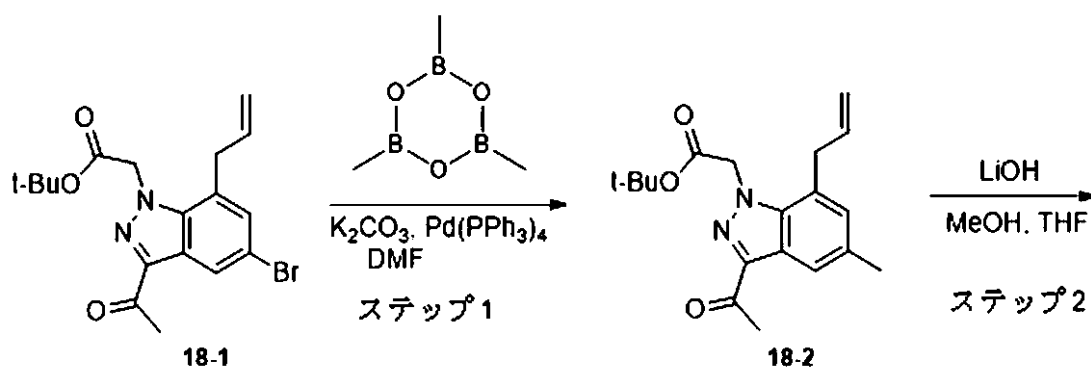
【0865】

ステップ5：化合物17：EtOAc（10mL）中の化合物17-5（46mg、0.066mmol）の溶液にPtO₂（9mg、0.04mmol）を添加し、その混合物を25℃でH₂バルーン下で2時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して化合物17（1.2mg、収率2.6%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 10.47（s，1H）、8.19（dd，J＝4.7，3.9Hz，1H）、7.90（d，J＝7.8Hz，1H）、7.66（d，J＝7.8Hz，1H）、7.41（d，J＝2.2Hz，1H）、6.83（d，J＝2.1Hz，1H）、5.84（d，J＝17.9Hz，1H）、5.40（d，J＝17.8Hz，1H）、4.32（t，J＝7.8Hz，1H）、3.77（d，J＝6.4Hz，2H）、3.56（dd，J＝5.6，2.4Hz，1H）、3.28-3.25（m，1H）、3.19-3.15（m，1H）、3.06-2.99（m，1H）、2.78-2.69（m，1H）、2.58（s，3H）、2.47-2.39（m，2H）、2.24-2.12（m，2H）、2.09（s，3H）、2.06-2.00（m，1H）、1.72-1.64（m，3H）、1.63-1.60（m，1H）、1.60-1.54（m，1H）、1.51-1.41（m，2H）、1.40-1.33（m，1H）、1.24（s，1H）、1.18（t，J＝5.5Hz，1H）、1.09-1.05（m，1H）、1.02（s，3H）、1.00（s，3H）。LC/MS（ESI） m/z ：697（M+H）⁺。

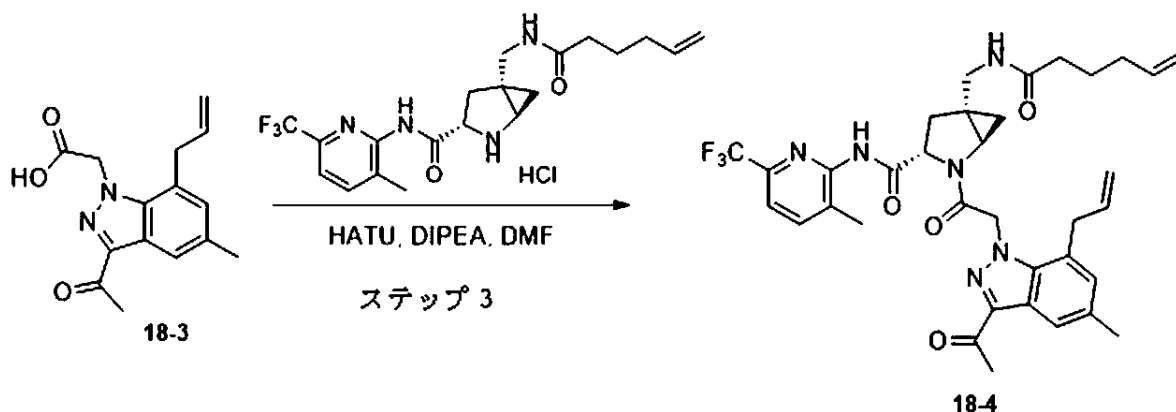
【0866】

スキーム17. 化合物18の合成

【化3133】



【化3134】



10

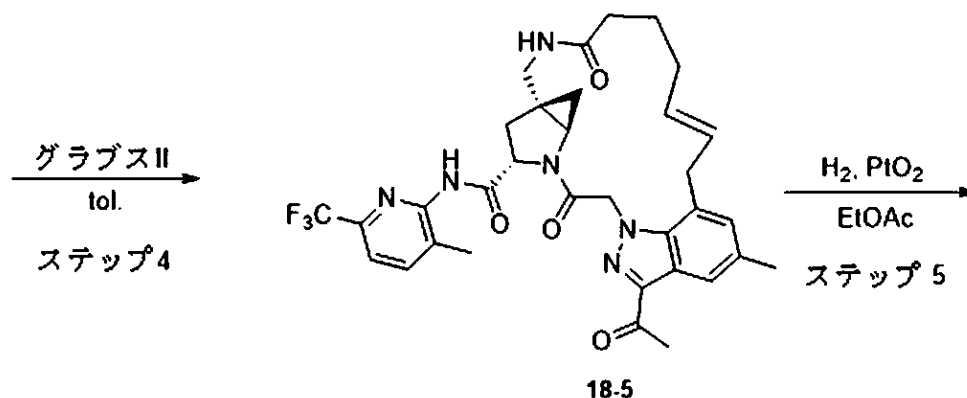
20

30

40

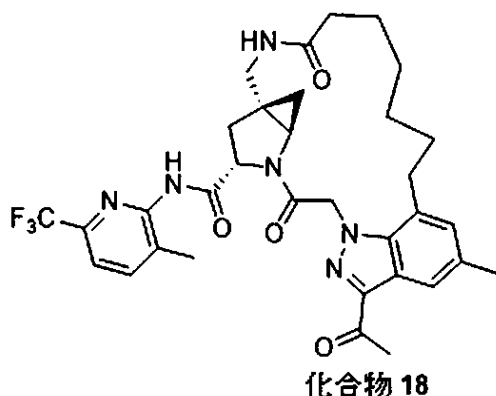
50

【化 3 1 3 5】



10

【化 3 1 3 6】



20

【0 8 6 7】

ステップ1: *tert*-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-メチル-1*H*-インダゾール-1-イル) アセテート (18-2): DMF (2 mL) 中の化合物 18-1 (50 mg、0.13 mmol) 及びトリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリナン (16 mg、0.13 mmol) の混合物に、K₂CO₃ (35 mg、0.26 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (24 mg、0.02 mmol) を添加し、その混合物を 100℃で N₂ 雰囲気下で 16 時間撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 50:1 ~ 5:1 で溶出) によって精製して、化合物 18-2 (35 mg、収率 82%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 329 (M+H)⁺。

30

【0 8 6 8】

ステップ2: 2-(3-アセチル-7-アリル-5-メチル-1*H*-インダゾール-1-イル) 酢酸 (18-3): MeOH (2 mL) 中の化合物 18-2 (35 mg、0.11 mmol) の溶液に、水 (0.5 mL) 中のリチウム (lithium) (6 mg、0.26 mmol) の溶液を加え、その混合物を 25℃で 16 時間撹拌した。その混合物を 1*N* の HCl 水溶液で約 3 の pH に酸性化し、DCM で 2 回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 18-3 (30 mg、収率 98.6%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 273 (M+H)⁺。

40

【0 8 6 9】

ステップ3: (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-メチル-1*H*-インダゾール-1-イル) アセチル)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-*N*-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (18-4): DMF (2 mL) 中

50

の化合物 18-3 (30 mg、0.11 mmol) 及び (1R, 3S, 5R)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (49 mg、0.11 mmol) の混合物に、DIPEA (43 mg、0.33 mmol)、続いて HATU (84 mg、0.22 mmol) を加え、その混合物 25℃で2時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 200:1~75:1 で溶出) によって精製し、化合物 18-4 (40 mg、収率 54.6%) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 665 (M+H)⁺。

【0870】

ステップ 4: 化合物 18-5: 脱気したトルエン (32 mL) 中の化合物 18-4 (40 mg、0.06 mmol) の溶液に、グラブス第 2 触媒 (11 mg、0.013 mmol) を、N₂ 雰囲気下で添加し、その混合物を 80℃で N₂ 雰囲気下で 12 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 200:1~70:1 で溶出) により精製して、化合物 18-5 (24 mg、収率 62.6%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 637 (M+H)⁺。

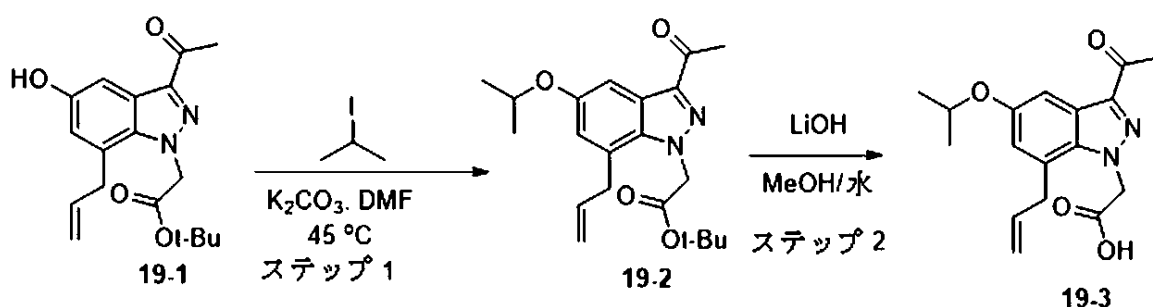
【0871】

ステップ 5: 化合物 18: EtOAc (5 mL) 中の化合物 18-5 (24 mg、0.038 mmol) の溶液に PtO₂ (5 mg、0.023 mmol) を添加し、その混合物を 25℃で H₂ バルーン下で 2 時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 18 (3.4 mg、収率 14.1%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H)、8.19 (q, J = 4.0 Hz, 1H)、7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.03 (s, 1H)、5.83 (d, J = 17.7 Hz, 1H)、5.42 (d, J = 17.9 Hz, 1H)、4.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、3.56 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H)、3.29-3.26 (m, 1H)、3.20-3.15 (m, 1H)、3.07-2.99 (m, 1H)、2.77-2.68 (m, 1H)、2.58 (s, 3H)、2.47-2.43 (m, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.21-2.12 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、1.72-1.64 (m, 3H)、1.63-1.54 (m, 2H)、1.52-1.43 (m, 2H)、1.42-1.35 (m, 1H)、1.24 (m, 1H)、1.19 (m, 1H)、1.10-1.06 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z: 639 (M+H)⁺。

【0872】

スキーム 18. 化合物 19 の合成

【化 3137】



10

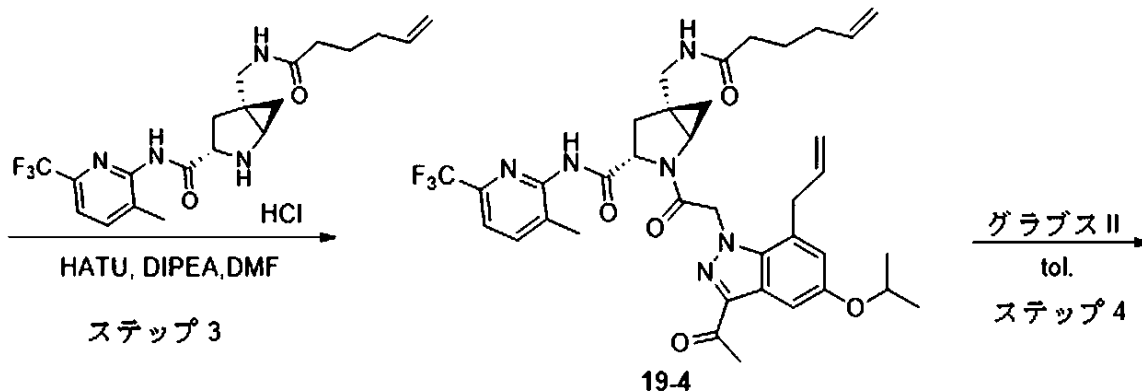
20

30

40

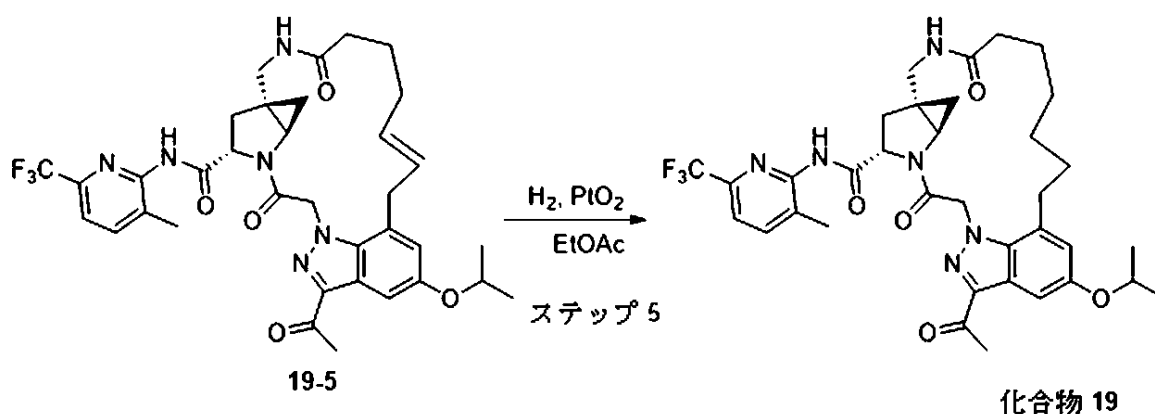
50

【化 3 1 3 8】



10

【化 3 1 3 9】



20

【0 8 7 3】

ステップ 1: *tert*-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-メチル-1*H*-インダゾール-1-イル) アセテート (19-2): DMF (2 mL) 中の化合物 19-1 (50 mg、0.15 mmol) 及び 2-ヨードプロパン (26 mg、0.15 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (52 mg、0.38 mmol) を加え、その混合物を 75℃で 12 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1~10:1 で溶出) によって精製して、化合物 19-2 (45 mg、収率 79.8%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 373 ($M+H$)⁺。

30

【0 8 7 4】

ステップ 2: 2-(3-アセチル-7-アリル-5-メチル-1*H*-インダゾール-1-イル) 酢酸 (19-3): MeOH (2 mL) 中の化合物 19-2 (43 mg、0.12 mmol) の溶液に、水 (0.5 mL) 中のリチウム (lithium) (7 mg、0.29 mmol) の溶液を添加し、その混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。その水層を 1*N* の HCl 水溶液で酸性化し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 19-3 (37 mg、収率 98.5%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 317 ($M+H$)⁺。

40

【0 8 7 5】

ステップ 3: (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-メチル-1*H*-インダゾール-1-イル) アセチル)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-*N*-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (19-4): DMF (2 mL) 中

50

の化合物 19-3 (37 mg、0.12 mmol) 及び (1R, 3S, 5R)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (51 mg、0.12 mmol) の混合物に、DIPEA (45 mg、0.35 mmol)、続いて HATU (90 mg、0.23 mmol) を 0℃ で添加し、その混合物 25℃ で N₂ 雰囲気下で 2 時間攪拌した。その混合物を、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 200:1 ~ 75:1 で溶出) によって精製し、化合物 19-4 (60 mg、収率 72.4%) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 709 (M+H)⁺。

10

【0876】

ステップ 4: (4¹R, 4³S, 4⁵R, E)-1³-アセチル 1⁵-メチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサンシクロシクロトリデカファン-11-エン-4-³-カルボキサミド (19-5): トルエン (48 mL) 中の化合物 19-4 (60 mg、0.085 mmol) の溶液に、グラブス第 2 触媒 (16 mg、0.019 mmol) を添加し、その混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気した。その混合物を N₂ 雰囲気下で、80℃ で 16 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 200:1 ~ 75:1 で溶出) により精製して、化合物 19-5 (50 mg、収率 86.7%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 681 (M+H)⁺。

20

【0877】

ステップ 5: 化合物 19: EtOAc (10 mL) 中の化合物 19-5 (50 mg、0.073 mmol) の溶液に PtO₂ (10 mg、0.044 mmol) を添加し、その混合物を 25℃ で H₂ バルーン下で 2 時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 19 (3 mg、収率 6.0%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H)、8.19 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H)、7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、5.84 (d, J = 17.9 Hz, 1H)、5.39 (d, J = 17.8 Hz, 1H)、4.59 (m, 1H)、4.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、3.56 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 1H)、3.31-3.28 (m, 1H)、3.26-3.14 (m, 2H)、3.05-2.97 (m, 1H)、2.77-2.68 (m, 1H)、2.57 (s, 3H)、2.46-2.35 (m, 2H)、2.26-2.12 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、1.72-1.63 (m, 3H)、1.62-1.53 (m, 2H)、1.52-1.42 (m, 2H)、1.40-1.34 (m, 1H)、1.30 (s, 3H)、1.28 (s, 3H)、1.18 (m, 1H)、1.09-1.05 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z: 683 (M+H)⁺。

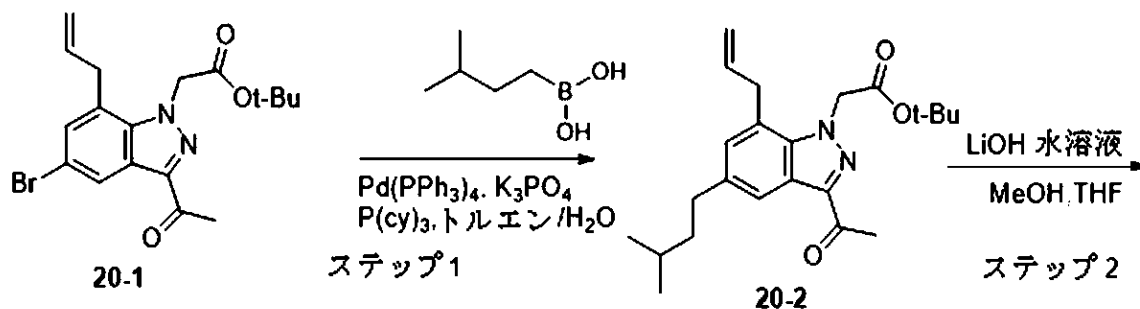
30

【0878】

スキーム 19. 化合物 20 の合成

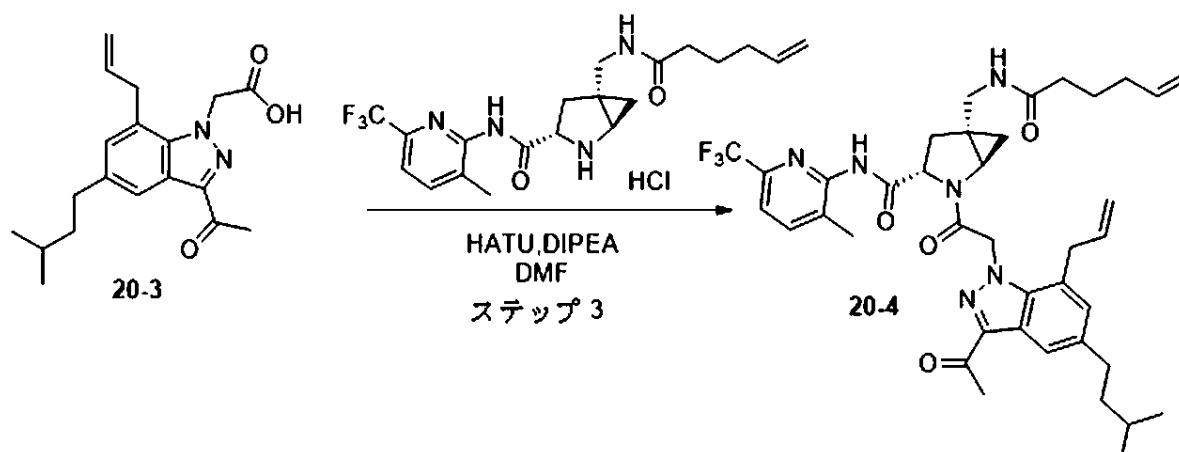
40

【化 3 1 4 0】



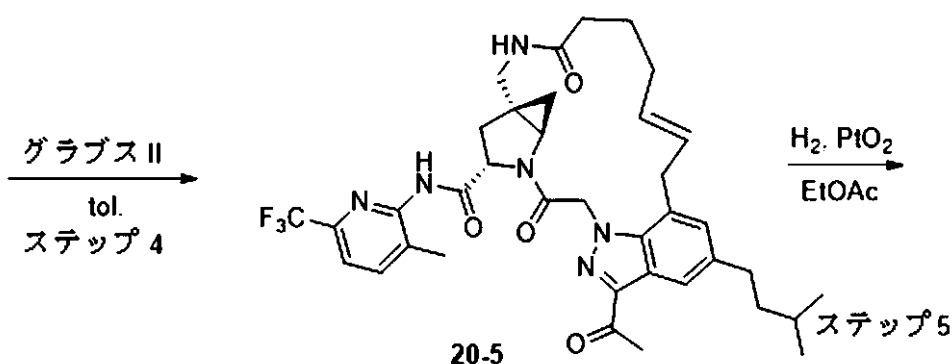
10

【化 3 1 4 1】



20

【化 3 1 4 2】



30

【0 8 7 9】

ステップ 1: tert-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-イソペンチル-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (20-2): トルエン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の化合物 20-1 (60 mg, 0.15 mmol) 及び 3-メチルブチル硼酸 (21 mg, 0.183 mmol) の溶液に、 K_3PO_4 (81 mg, 0.38 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (9 mg, 0.031 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0.015 mmol) を添加した。その混合物を N_2 下で 3 回脱気し、 N_2 雰囲気下、 $90^\circ C$ で 10 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1 で溶出) によって精製して、化合物 20-2 (50 mg、収率 85.2%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 385 (M+H)⁺。

40

【0 8 8 0】

50

ステップ2：2-（3-アセチル-7-アリル-5-イソペンチル-1H-インダゾール-1-イル）酢酸（20-3）：MeOH（1mL）、THF（1mL）及び水（0.5mL）中の化合物20-2（50mg、0.13mmol）の溶液に、水酸化リチウム（9mg、0.39mmol）を添加し、その混合物を室温で2時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、水で希釈した。その混合物をEtOAcで洗浄し、1NのHCl水溶液で0℃で約3のpHに酸性化した。その混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物20-3（45mg、収率105.4%）を淡黄色の固体として得、これを精製することなく次の反応に直接使用した。LC/MS（ESI）m/z：329（M+H）⁺。

【0881】

ステップ3：（1R, 3S, 5R）-2-（2-（3-アセチル-7-アリル-5-イソペンチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-5-（ヘキサ-5-エナミドメチル）-N-（3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド（20-4）：DMF（4mL）中の化合物20-3（45mg、0.13mmol）及び（1R, 3S, 5R）-5-（ヘキサ-5-エナミドメチル）-N-〔3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩（71mg、0.16mmol）の混合物に、HATU（63mg、0.16mmol）、続いてDIPEA（44mg、0.34mmol）を0℃で添加し、その混合物を室温で2時間撹拌した。その混合物を、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH=30：1で溶出）により精製して、化合物20-4（45mg、収率45.6%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：721（M+H）⁺。

【0882】

ステップ4：化合物20-5：脱気したトルエン（45mL）中の化合物20-4（45mg、0.062mmol）の溶液にグラブス第2触媒（13mg、0.016mmol）を添加し、得られた混合物を再び脱気し、N₂雰囲気下、80℃で16時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH=30：1で溶出）によって精製して、化合物20-5（30mg、収率27.7%）を薄黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：693（M+H）⁺。

【0883】

ステップ5：化合物20：EtOAc（3mL）中の化合物20-5（30mg、0.043mmol）の溶液にPtO₂（10mg、0.043mmol）を添加し、その混合物をN₂下で3回脱気した。その混合物を、H₂バルーン下で、室温で1時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣生成物を分取HPLCにより精製して、化合物20（5mg、収率16.6%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz, CD₃OD）δ 7.90（d, J=10.8Hz, 1H）、7.81（d, J=7.6Hz, 1H）、7.56（d, J=7.8Hz, 1H）、7.03（d, J=11.5Hz, 1H）、5.87（d, J=17.8Hz, 1H）、5.57（d, J=17.7Hz, 1H）、4.52（t, J=6.7Hz, 1H）、3.62（d, J=3.0Hz, 1H）、3.47（d, J=14.5Hz, 1H）、3.35（s, 1H）、3.04（m, 1H）、2.77（dd, J=16.9, 5.6Hz, 1H）、2.73-2.67（m, 2H）、2.64（s, 3H）、2.59（d, J=7.1Hz, 2H）、2.37-2.24（m, 2H）、2.13（s, 3H）、1.86-1.58（m, 6H）、1.53（dd, J=14.2, 6.4Hz, 4H）、1.40（t, J=5.9Hz, 2H）、1.15（m, 1H）、0.95（d, J=6.3Hz, 6H）。LC/MS（ESI）m/z：695（M+H）⁺。

【0884】

スキーム20。化合物21の合成

10

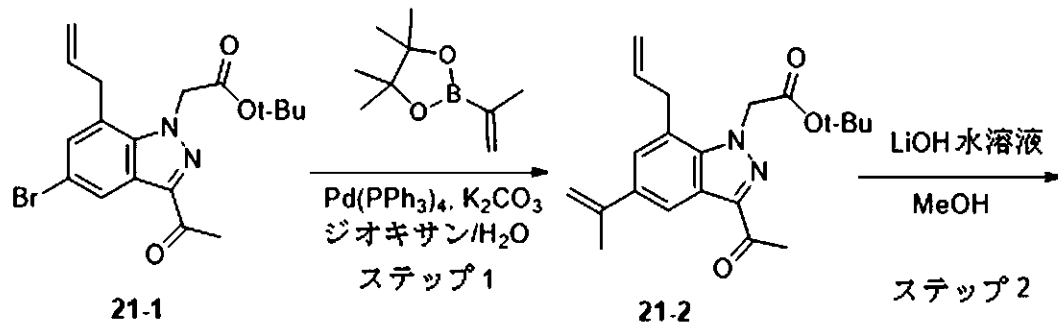
20

30

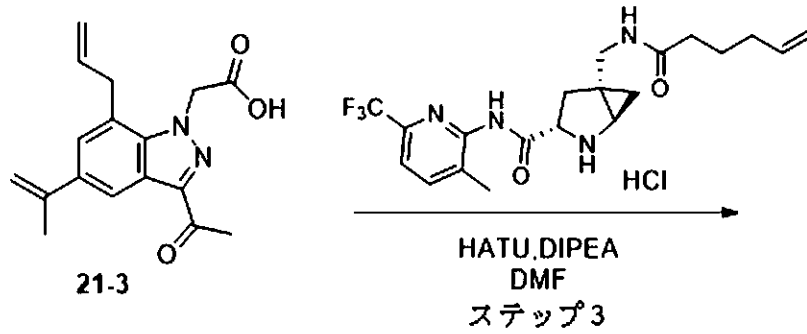
40

50

【化 3 1 4 3】

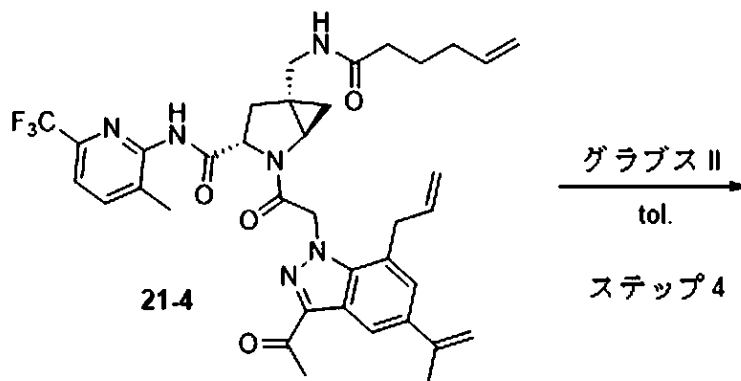


10



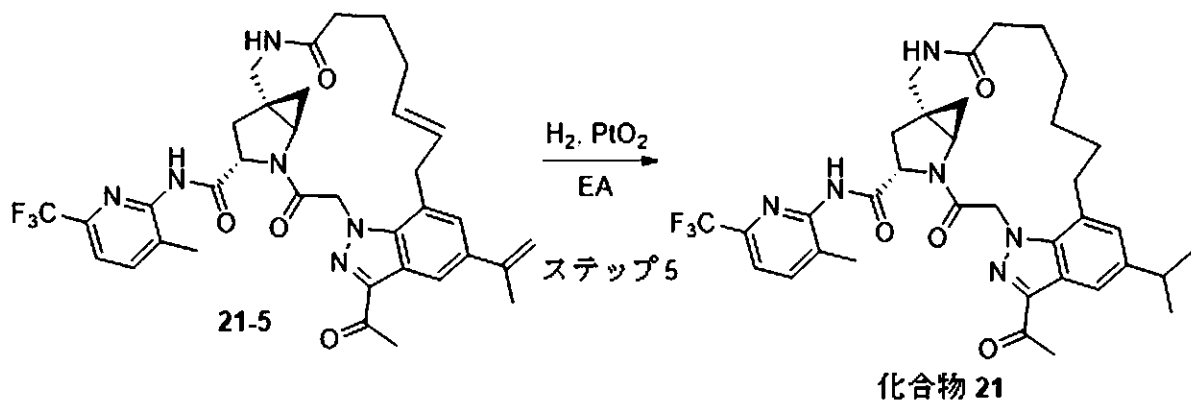
20

【化 3 1 4 4】



30

【化 3 1 4 5】



40

【0 8 8 5】

ステップ 1: tert-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-(プロペ-1-エン2-イル)-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (21-2): 1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 及び水 (1 mL) 中の化合物 21-1 (50 mg、0.13 mmol)

50

ol) 及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (18 mg, 0.11 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (59 mg, 0.42 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 0.013 mmol) を添加し、その混合物を 90℃で N_2 雰囲気下、16 時間攪拌した。その混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 30:1 で溶出) によって精製して、化合物 21-2 (30 mg、収率 64.1%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 369 (M+H)⁺。

【0886】

ステップ 2: 2-(3-アセチル-7-アリル-5-(プロプ-1-エン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸 (21-3): THF (1 mL)、MeOH (1 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の化合物 21-2 (30 mg, 0.085 mmol) の溶液に、LiOH (5 mg, 0.21 mmol) を加え、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、水で希釈した。その混合物を EtOAc で 2 回洗浄し、1N の HCl 水溶液で 0℃で約 3 の pH に酸性化した。その混合物を DCM で 2 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 21-3 (25 mg、収率 99.0%) を淡黄色の固体として得、これを精製することなく次の反応に直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 299 (M+H)⁺。

【0887】

ステップ 3: (1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-(プロプ-1-エン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル) アセチル)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (21-4): DMF (3 mL) 中の化合物 21-3 (25 mg, 0.084 mmol) 及び (1R, 3S, 5R)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (41 mg, 0.10 mmol) の混合物に、HATU (0.038 g, 0.10 mmol)、続いて DIPEA (27 mg, 0.21 mmol) を 0℃で添加し、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を、EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 30:1) によって精製して、化合物 21-4 (30 mg、収率 51.8%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 691 (M+H)⁺。

【0888】

ステップ 4: (4¹R, 4³S, 4⁵R, E)-1³-アセチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-3, 7-ジオキソ-1⁵-(プロプ-1-エン-2-イル)-1¹H-4², 6-ジアザー-1 (1, 7)-インダゾラ-4 (2, 5)-ビシクロ [3.1.0] ヘキサナシクロトリデカファン-11-エン-4³-カルボキサミド (21-5): 脱気したトルエン (30 mL) 中の化合物 21-4 (30 mg, 0.043 mmol) の溶液にグラブス第 2 触媒 (15 mg) を添加し、得られた混合物を再び脱気し、80℃で N_2 雰囲気下で 16 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 30:1 で溶出) によって精製して、化合物 21-5 (25 mg、収率 21.7%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 663 (M+H)⁺。

【0889】

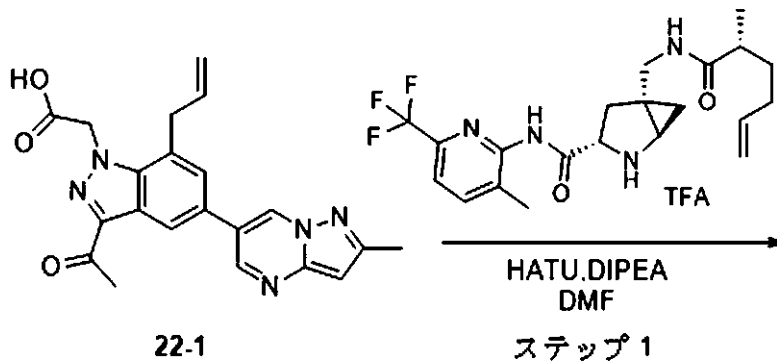
ステップ 5: (4¹R, 4³S, 4⁵R)-1³-アセチル-1⁵-イソプロピル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-3, 7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザー-1 (1, 7)-インダゾラ-4 (2, 5)-ビシクロ [3.1.0] ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド (化合物 21): EtO

Ac (5 mL) 中の化合物 21-5 (25 mg, 0.038 mmol) の溶液に、PtO₂ (8 mg) を添加し、その混合物を N₂ 下で 3 回脱気して、H₂ バルーン下で室温で 1 時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣生成物を分取 HPLC により精製して、化合物 21 (4 mg、収率 15.9%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H)、7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.10 (s, 1H)、5.87 (d, J = 17.8 Hz, 1H)、5.57 (d, J = 17.8 Hz, 1H)、4.52 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、3.62 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H)、3.47 (d, J = 14.5 Hz, 1H)、3.35 (s, 1H)、3.11-3.02 (m, 1H)、2.99 (dd, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H)、2.77 (dd, J = 22.0, 10.7 Hz, 1H)、2.65 (s, 3H)、2.59 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、2.37-2.25 (m, 2H)、2.13 (s, 3H)、1.64 (m, 8H)、1.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、1.28 (dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 6H)、1.15 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 667 (M+H)⁺。

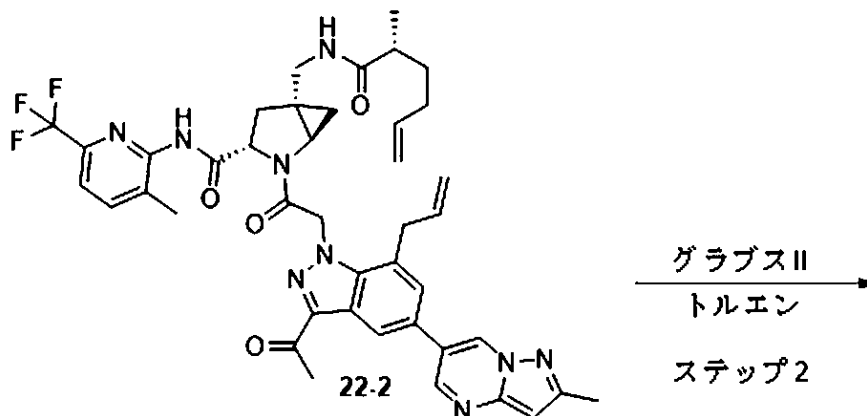
【0890】

スキーム 21. 化合物 22 の合成

【化 3146】



【化 3147】



10

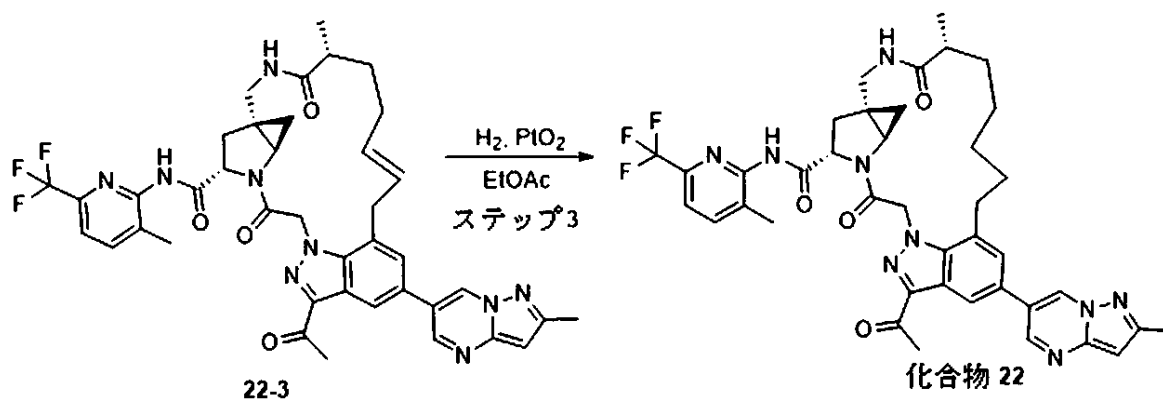
20

30

40

50

【化 3 1 4 8】



【0891】

ステップ1：(1R, 3S, 5R) - 2 - (2 - (3 - アセチル - 7 - アリル - 5 - (2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - ((R) - 2 - メチルヘキサ - 5 - エナミド) メチル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド (22 - 2) : DMF (2 mL) 中の化合物 22 - 1 (54 mg、0. 14 mmol) 及び (1R, 3S, 5R) - N - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - ((R) - 2 - メチルヘキサ - 5 - エナミド) メチル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド TFA 塩 (73 mg、0. 14 mmol) の混合物に、DIPEA (90 mg、0. 69 mmol)、続いて HATU (106 mg、0. 28 mmol) を 0℃ で添加し、その反応物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 80 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 22 - 2 (84 mg、収率 76. 1%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 796 (M+H)⁺。

【0892】

ステップ2：化合物 23 - 3：脱気したトルエン (67 mL) 中の化合物 22 - 2 (84 mg、0. 11 mmol) の溶液に、グラブス第 2 触媒 (23 mg、0. 03 mmol) を 0℃ で N₂ 雰囲気下で添加し、その混合物を N₂ 雰囲気下、80℃ で一晩攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1 で溶出) により精製して、化合物 22 - 3 (54 mg、収率 66. 7%) を褐色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 768 (M+H)⁺。

【0893】

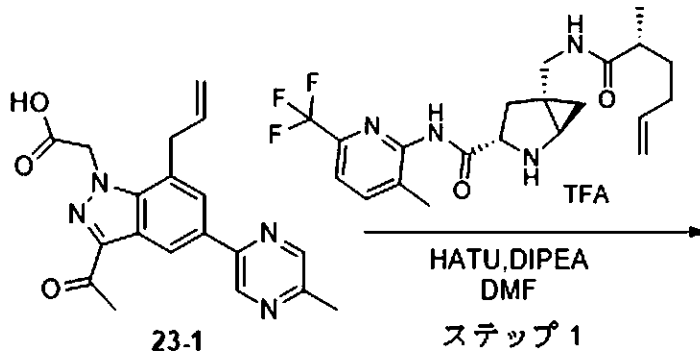
ステップ3：化合物 22 : EtOAc (5 mL) 中の化合物 22 - 4 (54 mg、0. 07 mmol) の溶液に、PtO₂ (14 mg) を 0℃ で添加し、その混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、H₂ バルーン下、室温で 1. 5 時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 22 (5. 6 mg、収率 10. 4%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ 10. 42 (s, 1H)、9. 32 (d, J = 1. 5 Hz, 1H)、8. 82 (d, J = 2. 3 Hz, 1H)、8. 33 (d, J = 1. 6 Hz, 1H)、7. 98 (t, J = 6. 2 Hz, 1H)、7. 89 (d, J = 7. 8 Hz, 1H)、7. 69 - 7. 51 (m, 2H)、6. 56 (s, 1H)、5. 93 (d, J = 17. 8 Hz, 1H)、5. 52 (d, J = 17. 6 Hz, 1H)、4. 27 (t, J = 8. 2 Hz, 1H)、3. 62 - 3. 64 (m, 1H)、3. 52 - 3. 57 (dd, J = 14. 2、5. 7 Hz, 1H)、3. 31 - 3. 26 (m, 1H)、3. 15 - 2. 93 (m, 3H)、2. 64 (s, 3H)、2. 47 - 2. 51 (m, 1H)、2. 46 (s, 3H)、2. 27 - 2

. 29 (m, 1H)、2.10 (s, 3H)、1.91–1.50 (m, 6H)、1.38–1.39 (m, 2H)、1.15–1.16 (m, 1H)、1.06–1.08 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)、1.05–1.07 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 770 ($M+H$)⁺。

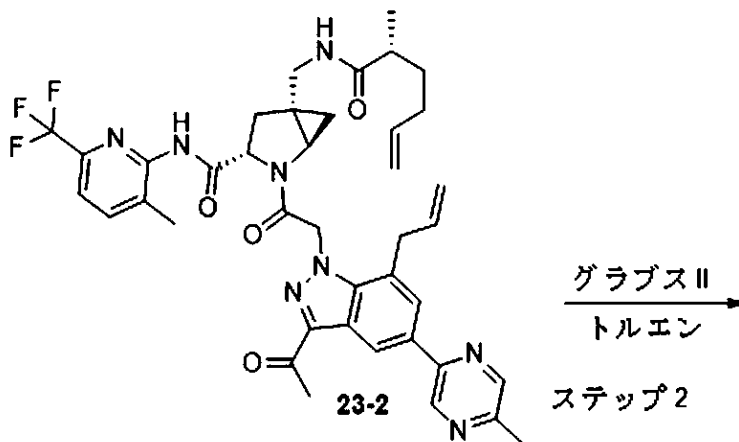
【0894】

スキーム22。化合物23の合成：

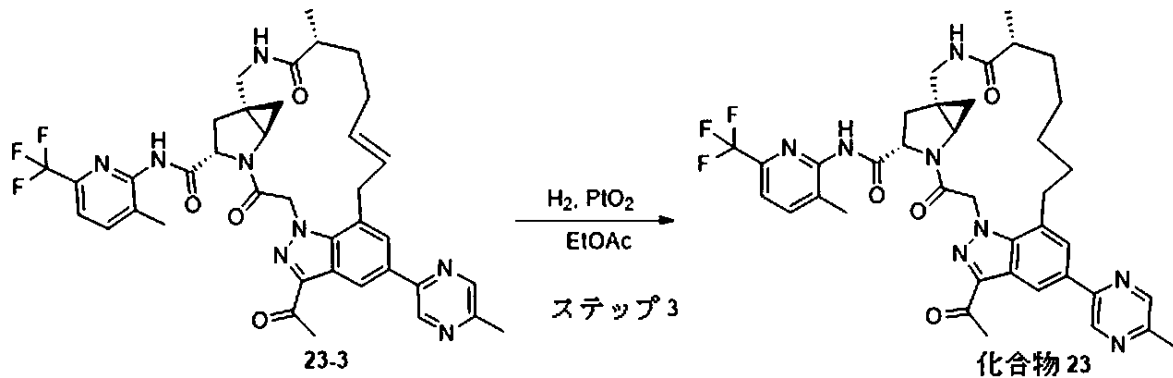
【化3149】



【化3150】



【化3151】



【0895】

ステップ1：(1R, 3S, 5R)–2–(2–(3–アセチル–7–アリル–5–(5–メチルピラジン–2–イル)–1H–インダゾール–1–イル)アセチル)–N–(3–メチル–6–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)–5–((R)–2–メチルヘキサ–5–エナミド)メチル)–2–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–3–カルボキサミド(23–2)：DMF中(3mL)中の化合物23–1(40mg、0

・ 11 mmol) 及び (1R, 3S, 5R)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((R)-2-メチルヘキサ-5-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドTFA塩 (57 mg、0.11 mmol) の混合物に、DIPEA (74 mg、0.57 mmol)、続いて HATU (65 mg、0.17 mmol) を 0℃ で加え、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1 ~ 1:2 で溶出) によって精製して、化合物 23-2 (60 mg、収率 69.4%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 757 (M+H)⁺。

【0896】

ステップ 2: 化合物 22-3: 脱気したトルエン (60 mL) 中の化合物 23-2 (60 mg、0.079 mmol) の溶液に、グラブス第 2 触媒 (13 mg、0.016 mmol) を 0℃ で N₂ 雰囲気下で添加し、その混合物を N₂ 雰囲気下、80℃ で一晩攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1 ~ 1:2 で溶出) によって精製して、化合物 23-3 (36 mg、収率 62.1%) を褐色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 729 (M+H)⁺。

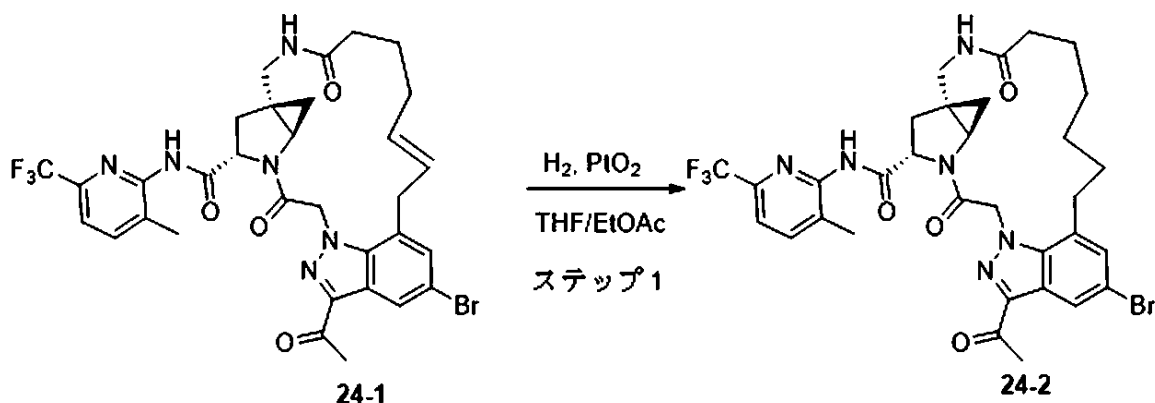
【0897】

ステップ 3: 化合物 23: EtOAc (5 mL) 中の化合物 23-3 (35 mg、0.048 mmol) の溶液に、PtO₂ (15 mg) を 0℃ で添加し、その混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、H₂ バルーン下、室温で 0.5 時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 23 (2.3 mg、収率 6.55%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H)、9.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.62 (s, 1H)、7.98 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、5.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H)、5.51 (d, J = 18.0 Hz, 1H)、4.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、3.63 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H)、3.54 (dd, J = 14.4, 5.6 Hz, 1H)、3.31-3.26 (m, 1H)、3.14-2.95 (m, 3H)、2.64 (s, 3H)、2.54 (s, 3H)、2.47-2.45 (m, 1H)、2.31-2.22 (m, 1H)、2.11 (s, 3H)、1.89-1.78 (m, 1H)、1.73-1.62 (m, 2H)、1.61-1.49 (m, 3H)、1.44-1.33 (m, 2H)、1.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、1.10-1.04 (m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 731 (M+H)⁺。

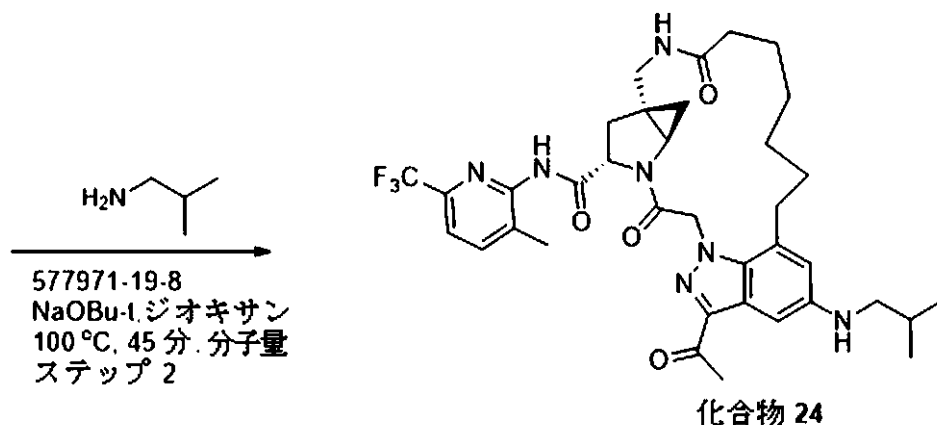
【0898】

スキーム 23. 化合物 24 の合成

【化 3152】



【化 3 1 5 3】



10

【0899】

ステップ1：化合物24-2：EtOAc（5mL）及びTHF（5mL）中の化合物24-1（100mg、0.14mmol）の溶液に、PtO₂（20mg）を加え、その混合物を脱気し、H₂バルーン下、室温で1時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝60：1で溶出）によって精製して、化合物24-2（90mg、収率90％）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：703（M+H）⁺。

20

【0900】

ステップ2：化合物24：1，4-ジオキサン（1mL）中の化合物24-2（30mg、0.042mmol）及び2-メチルプロパン-1-アミン（16mg、0.21mmol）の混合物に、NaOBu-t（12mg、0.13mmol）及び2-（2'-ジ-tert-ブチルホスフィン）ビフェニルパラジウム（II）アセテート（4mg、0.008mmol）を添加した。その混合物をN₂下で3回脱気し、CEMマイクロ波反応器中で100℃で45分間攪拌した。その反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物24（4mg、収率13.5％）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz、CD₃OD）δ7.80-7.82（d，J＝7.6Hz，1H）、7.54-7.56（d，J＝7.6Hz，1H）、7.15（s，1H）、7.69（s，1H）、5.79-5.84（d，J＝17.6Hz，1H）、5.46-5.50（d，J＝17.6Hz，1H）、4.51（s，1H）、3.5-3.61（m，1H）、3.44-3.48（m，2H）、2.91-2.92（m，3H）、2.59-2.61（m，5H）、2.31-2.34（m，2H）、2.14（s，3H）、1.74-1.96（m，9H）、1.52-1.63（m，3H）、0.96-1.09（m，6H）。LC/MS（ESI）m/z：696（M+H）⁺。

30

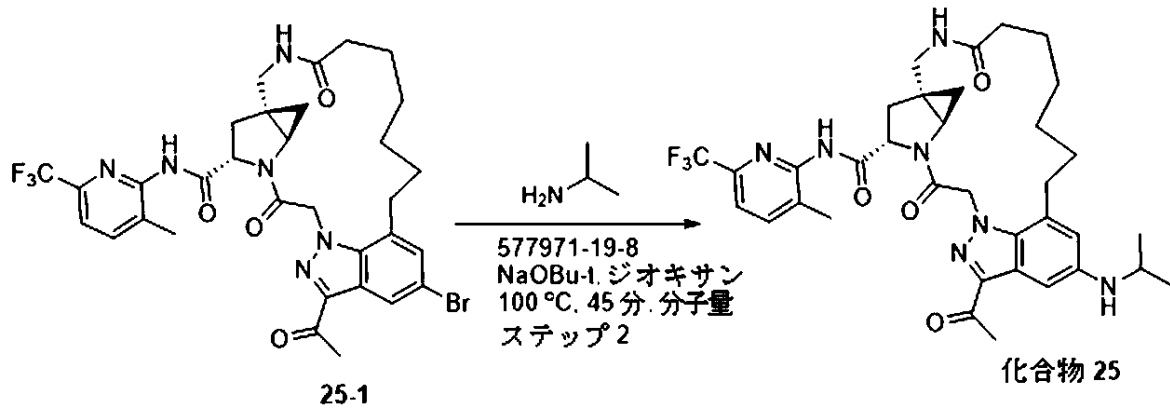
【0901】

スキーム24. 化合物25の合成

40

50

【化 3 1 5 4】



10

【0902】

1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の化合物 25-1 (30 mg、0.042 mmol) 及び 2-メチルプロパン-1-アミン (13 mg、0.21 mmol) の混合物に NaOBu-t (12 mg、0.13 mmol) 及び 2-(2'-ジ-tert-ブチルホスフィン) ビフェニルパラジウム (II) アセテート (4 mg、0.008 mmol) を添加した。その混合物を N_2 下で 3 回脱気し、CEM マイクロ波反応器中で 100°C で 45 分間

その反応混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 25 (3.5 mg、収率 12.0%) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : δ 7.80–7.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.54–7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.23 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、5.80–5.84 (d, $J=17.6$ Hz, 1H)、5.47–5.51 (d, $J=17.6$ Hz, 1H)、4.49–4.79 (m, 2H)、3.59–3.64 (m, 2H)、3.44–3.48 (m, 1H)、2.95–2.97 (m, 1H)、2.57–2.70 (m, 5H)、2.24–2.34 (m, 2H)、2.21 (s, 3H)、1.62–1.78 (m, 9H)、1.15–1.26 (m, 6H)、1.09–1.13 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 682 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

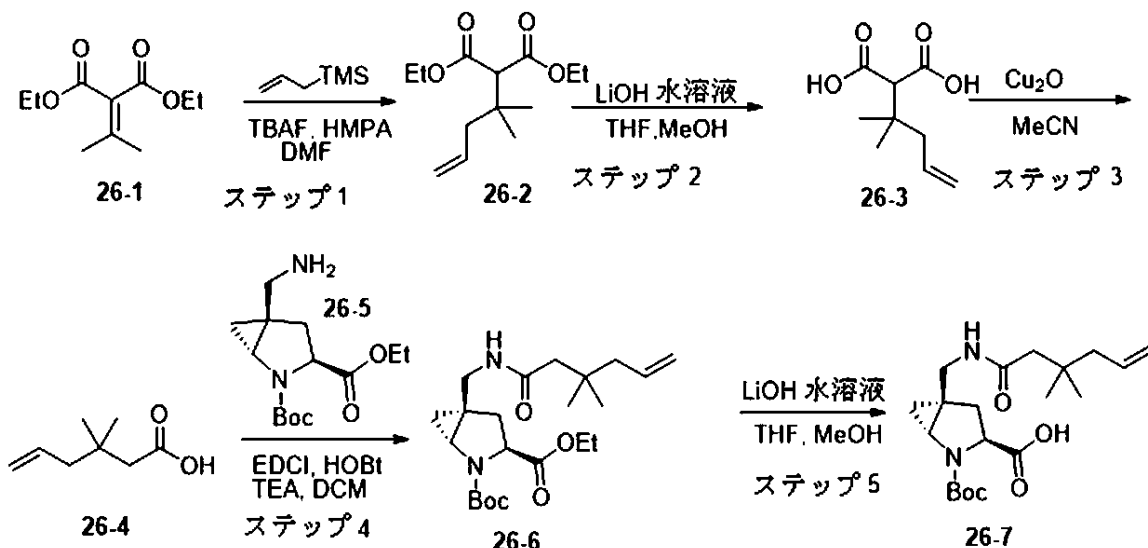
20

30

【0903】

スキーム 25。化合物 26 の合成

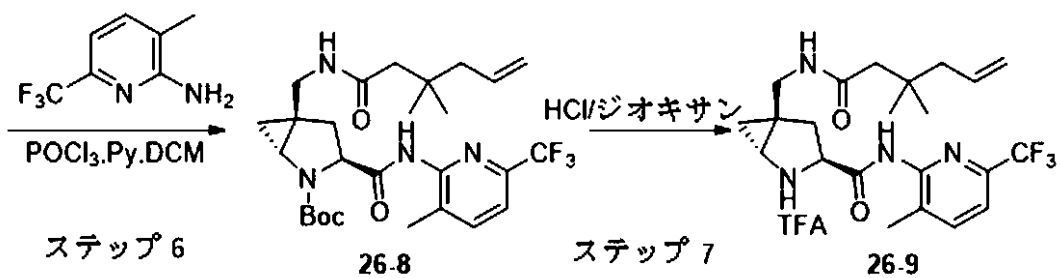
【化 3 1 5 5】



40

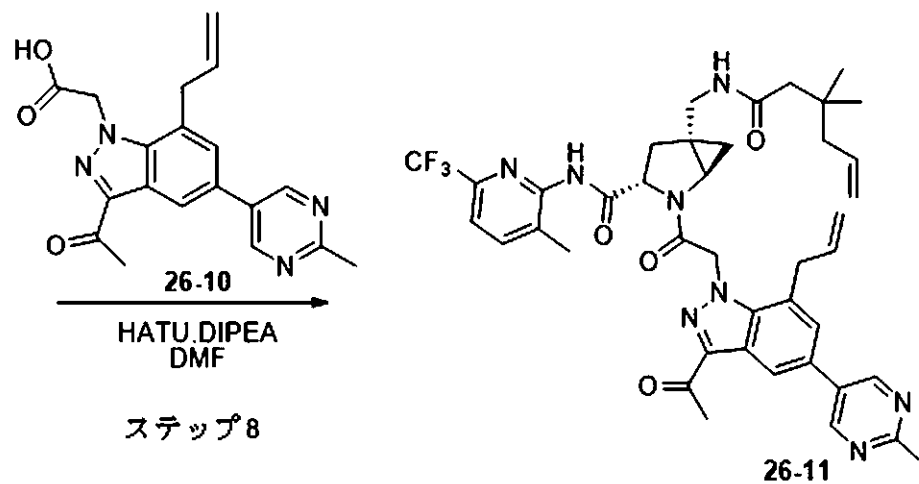
50

【化 3 1 5 6】



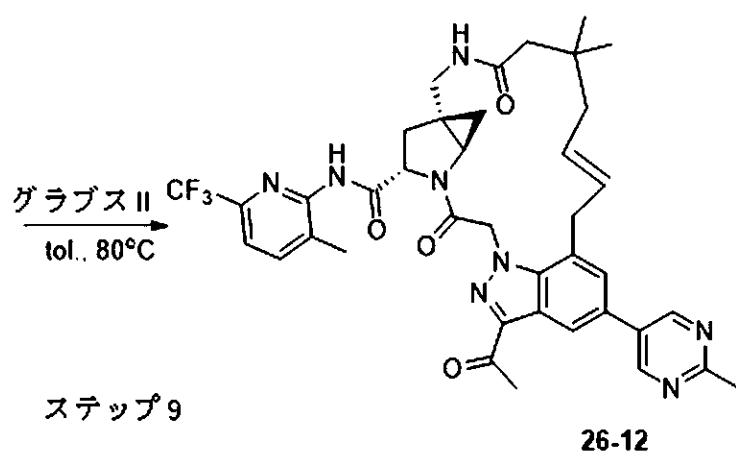
10

【化 3 1 5 7】



20

【化 3 1 5 8】

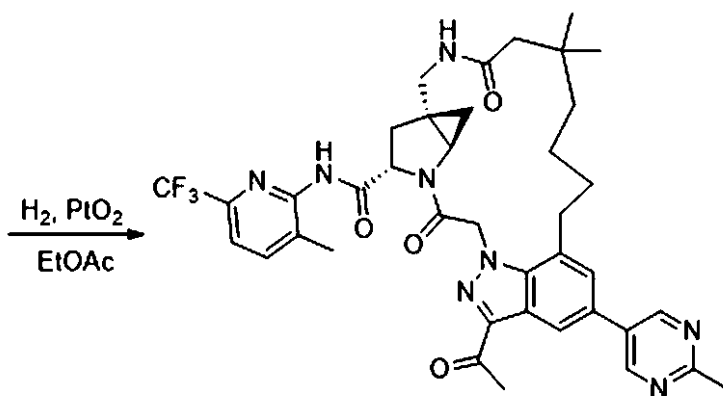


30

40

50

【化 3 1 5 9】



ステップ10

化合物 26

【0904】

ステップ1：ジエチル 2-（2-メチルペント-4-エン-2-イル）マロネート（26-2）：DMF（10 mL）中の化合物 26-1（1 g、5 mmol）の溶液に、4 Å モレキュラーシーブ（1 g）及び TBAF（0.6 mL、THF 中 1 M）を 0℃ で添加し、続いて HMPA（2.69 g、15 mmol）及び アリルトリメチルシラン（1.7 g、15 mmol）を添加した。添加後、その混合物を、室温で 2 時間撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及び ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 60：1 で溶出）によって精製して、化合物 26-2（700 mg、収率 57.9%）を黄色の油状物として得た。

【0905】

ステップ2：2-（2-メチルペント-4-エン-2-イル）マロン酸（26-3）：MeOH（5 mL）及び THF（5 mL）中の化合物 26-2（700 mg、2.89 mmol）の溶液に、水（5 mL）中の LiOH（364 mg、8.67 mmol）の溶液を 0℃ で加えた。添加後、その混合物を、室温で 1 時間撹拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、残渣を水に溶解した。その混合物を tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、1 N の HCl を加えて約 3 の pH に酸性化した。その混合物を DCM で 2 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、化合物 26-3（500 mg、収率 93.0%）を黄色油状物として得た。LC/MS（ESI）m/z：185（M-H）⁻。

【0906】

ステップ3：3, 3-ジメチルヘキサ-5-エン酸（26-4）：CH₃CN（5 mL）中の化合物 26-3（200 mg、1.08 mmol）の溶液に CuO（8.35 mg、0.11 mmol）を添加し、その混合物を 90℃ で 40 時間撹拌した。その混合物を 3 N の HCl 水溶液を添加することによって約 2 の pH に酸性化し、DCM で 2 回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物 26-4（150 mg、収率 98.0%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）m/z：141（M-H）⁻。

【0907】

ステップ4：（1R, 3S, 5R）-2-tert-ブチル 3-エチル 5-（（3, 3-ジメチルヘキサ-5-エナミド）メチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 3-ジカルボキシレート（26-6）：DCM（5 mL）中の化合物 26-4（150 mg、1.06 mmol）及び（1R, 3S, 5R）-2-tert-ブチル 3-エチル 5-（アミノメチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 3-ジカルボキシレート（200 mg、0.71 mmol）の混合物に、HOBt（172 mg、1.27 mmol）及び EDCI（302 mg、1.59 mmol）を、続いてトリエチル

アミン (428 mg、4.24 mmol) を 0℃ で添加した。添加後、その混合物を 30℃ で 16 時間撹拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4: 1 ~ 2: 1 で溶出) によって精製して、化合物 26-6 (100 mg、収率 23.1%) を無色の油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺。

【0908】

ステップ 5: (1R, 3S, 5R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - ((3, 3-ジメチルヘキサ-5-エナミド)メチル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボン酸 (26-7): MeOH (2 mL) 及び THF (2 mL) 中の化合物 26-6 (100 mg、0.24 mmol) の溶液に、水 (2 mL) 中の LiOH (30.8 mg、0.73 mmol) の溶液を 0℃ で添加した。添加後、その混合物を、室温で 1 時間撹拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、残渣を水に溶解した。その混合物を tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、1 N の HCl を加えて約 3 の pH に酸性化した。その混合物を DCM で 2 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、濃縮乾固して、化合物 26-7 (80 mg、収率 87.5%) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺。

【0909】

ステップ 6: (1R, 3S, 5R) - tert-ブチル 5 - ((3, 3-ジメチルヘキサ-5-エナミド)メチル) - 3 - ((3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボキシレート (26-8): DCM (3 mL) 中の化合物 7 (80 mg、0.21 mmol) 及び 3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (37 mg、0.21 mmol) の混合物に、ピリジン (83 mg、1.05 mmol) を加え、続いて POCl₃ (48 mg、0.32 mmol) を 0℃ で添加した。添加後、その混合物を、室温で 1 時間撹拌した。その混合物を DCM で希釈し、0.5 N の HCl 及びブラインで連続して洗浄し、乾燥させて、濃縮乾固させた。その残渣を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2: 1 で溶出) により精製して、淡黄色油状物として化合物 26-8 (70 mg、収率 62.0%) を得た。LC/MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺。

【0910】

ステップ 7: (1R, 3S, 5R) - 5 - ((3, 3-ジメチルヘキサ-5-エナミド)メチル) - N - (3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (26-9): HCl/1, 4-ジオキサン溶液 (3 mL、4 M) 中の化合物 26-8 (70 mg、0.13 mmol) の溶液を室温で 1 時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固して、化合物 26-9 (65 mg、収率 100%) を黄色の固体として得て、これを精製することなく次の反応に直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺。

【0911】

ステップ 8: (1R, 3S, 5R) - 2 - (2 - (3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル) - 1H-インダゾール-1-イル)アセチル) - 5 - ((3, 3-ジメチルヘキサ-5-エナミド)メチル) - N - (3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (26-11): DMF (3 mL) 中の化合物 26-9 (65 mg、0.13 mmol) 及び 2 - (3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル) - 1H-インダゾール-1-イル)酢酸 (46 mg、0.13 mmol) の混合物に DIPEA (67 mg、0.52 mmol)、続いて HATU (89 mg、0.23 mmol) を 0℃ で添加した。添加後、その混合物を、室温で 1 時間撹拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。その合わせた有機層を、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。

その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝60：1）によって精製して、化合物26-11（50mg、収率50.0%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：771（M+H）⁺。

【0912】

ステップ9：化合物26-12：トルエン（50mL）中の化合物26-11（50mg、0.06mmol）の溶液に、グラブス第2触媒（14mg、0.017mmol）をN₂雰囲気下で添加した。その混合物をN₂下で3回脱気し、N₂雰囲気下で80℃で一晩攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝40：1で溶出）により精製して、化合物26-12（30mg、収率67.4%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：743（M+H）⁺。

10

【0913】

ステップ10：化合物26：THF（4mL）及びEtOAc（4mL）中の化合物26-12（30mg、0.04mmol）の脱気溶液に、PtO₂（9.6mg、0.04mmol）を添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下で25℃で16時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物26（2mg、収率6.7%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz、CH₃OD） δ 9.00（d，J＝8.9Hz，2H）、8.43（d，J＝1.6Hz，1H）、7.82（d，J＝7.9Hz，1H）、7.55（d，J＝7.3Hz，2H）、5.85（d，J＝17.8Hz，1H）、5.65（d，J＝17.7Hz，1H）、4.47（t，J＝7.8Hz，1H）、3.73-3.76（m，1H）、3.35（d，J＝4.2Hz，2H）、3.10-3.16（m，1H）、2.83-2.93（m，1H）、2.74（s，3H）、2.69（s，3H）、2.61-2.69（m，1H）、2.51-2.56（m，1H）、2.29（t，J＝14.0Hz，1H）、2.18（s，3H）、2.10（d，J＝14.7Hz，1H）、1.82-1.94（m，2H）、1.59-1.75（m，3H）、1.33-1.38（m，2H）、1.15（d，J＝3.0Hz，1H）、1.13（s，3H）、0.98（s，3H）、0.88-0.92（m，1H）。LC/MS（ESI） m/z ：745（M+H）⁺。

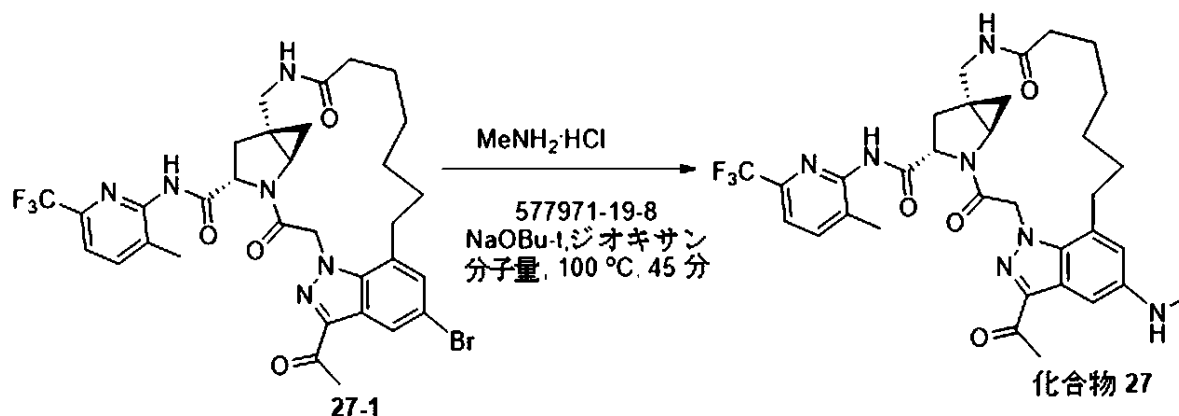
20

【0914】

スキーム26。化合物27の合成

30

【化3160】



40

【0915】

1，4-ジオキサン（1mL）中の化合物27-1（30mg、0.042mmol）及びメチルーアミン塩酸塩（13mg、0.21mmol）の混合物に、NaOBu-t（28mg、3mmol）及び2-（2'-ジ-tert-ブチルホスフィン）ビフェニルパラジウム（II）アセテート（4mg、0.008mmol）を添加した。その混合物

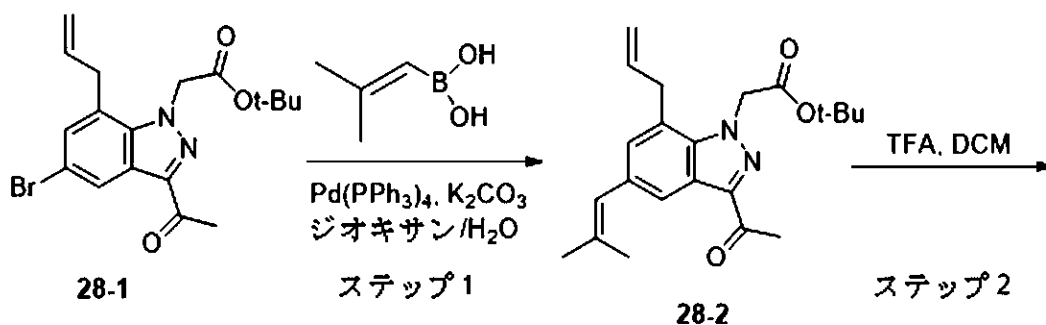
50

を N_2 下で3回脱気し、CEMマイクロ波反応器中で $100^\circ C$ で45分間撹拌した。その反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物27 (3.3 mg、収率11.8%)を白色固体として得た。 ^1H-NMR (400 MHz、 CH_3OD) δ 7.82 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.16 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.67 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、5.83 (d, $J=17.7$ Hz, 1H)、5.50 (d, $J=17.8$ Hz, 1H)、4.53 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)、3.58–3.63 (m, 1H)、3.46 (d, $J=14.7$ Hz, 1H)、2.93–3.05 (m, 1H)、2.80 (s, 3H)、2.69 (d, $J=10.4$ Hz, 1H)、2.62 (s, 3H)、2.59 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)、2.24–2.37 (m, 2H)、2.14 (s, 3H)、1.48–1.84 (m, 8H)、1.39 (t, $J=5.9$ Hz, 2H)、1.28 (m, 2H)、1.01–1.14 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 654 ($M+H$) $^+$ 。

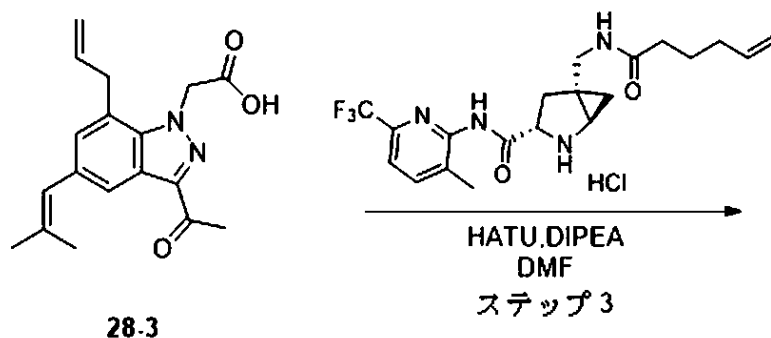
【0916】

スキーム27。化合物28の合成

【化3161】



【化3162】



10

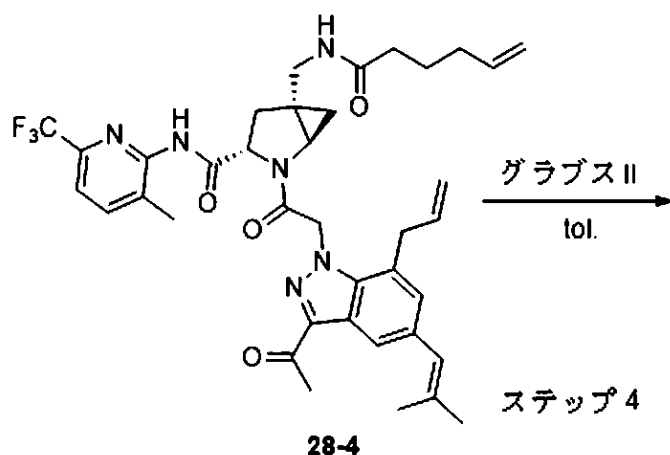
20

30

40

50

【化 3 1 6 3】



【0917】

ステップ1: tert-ブチル 2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート (28-2) : 1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 及び水 (1 mL) 中の化合物 28-1 (50 mg、0.13 mmol) 及び (2-メチルプロパー-1-エン-1-イル) ボロン酸 (15 mg、0.15 mmol) の溶液に K_2CO_3 (44 mg、0.32 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg、0.013 mmol) を加え、その混合物を N_2 雰囲気下、90℃で16時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。合わせた濾液を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 30:1 で溶出) によって精製して、化合物 28-2 (30 mg、収率 79.9%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 369 (M+H)⁺。

【0918】

ステップ2: 2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸 (28-3): TFA (1 mL) 及び DCM (3 mL) 中の化合物 28-2 (30 mg、0.081 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固して、化合物 28-3 (25 mg、収率 98.3%) を黄色の固体として得て、これを精製することなく次の反応に直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 313 (M+H)⁺。

【0919】

ステップ3: (1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (28-4): DMF (3 mL) 中の化合物 28-3 (25 mg、0.08 mmol) 及び (1R, 3S, 5R)-5-(ヘキサ-5-エナミドメチル)-N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (29 mg、0.067 mmol) の混合物に、HATU (30 mg、0.08 mmol)、続いて DIPEA (0.022 g、0.167 mmol) を 0℃で添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 30:1 で溶出) により精製して、化合物 28-4 (35 mg、収率 62.1%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 705 (M+H)⁺。

【0920】

ステップ4: 化合物 28-5: 脱気したトルエン (30 mL) 中の化合物 28-4 (3

0 mg、0.05 mmol) の溶液に、グラブス第2触媒 (9 mg、0.011 mmol) を添加し、その混合物を再び脱気し、N₂雰囲気下、80℃で16時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 30:1で溶出) によって精製して、化合物28-5 (20 mg、収率69.4%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 677 (M+H)⁺。

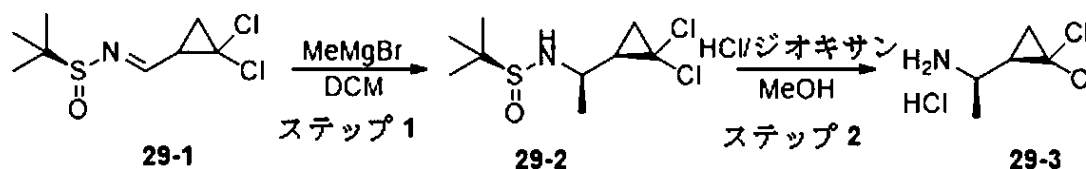
【0921】

ステップ5: 化合物28: EtOAc (2 mL) 中の化合物28-5 (20 mg、0.03 mmol) の溶液に、PtO₂ (5 mg) を添加し、その混合物をN₂下で3回脱気して、H₂バルーン下、室温で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。その残渣生成物を分取HPLCにより精製して、化合物28 (0.5 mg、収率2.5%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (s, 1H)、7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.02 (s, 1H)、5.88 (d, J = 17.9 Hz, 1H)、5.57 (d, J = 17.7 Hz, 1H)、4.52 (t, J = 6.7 Hz, 1H)、3.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、3.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.35 (s, 1H)、3.13 (s, 1H)、3.02 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、2.85-2.78 (m, 1H)、2.65 (s, 3H)、2.60-2.53 (m, 4H)、2.21-2.17 (m, 2H)、2.12 (s, 3H)、1.91-1.86 (m, 1H)、1.72 (s, 4H)、1.60 (s, 6H)、1.15 (dd, J = 5.4, 2.8 Hz, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 681 (M+H)⁺。

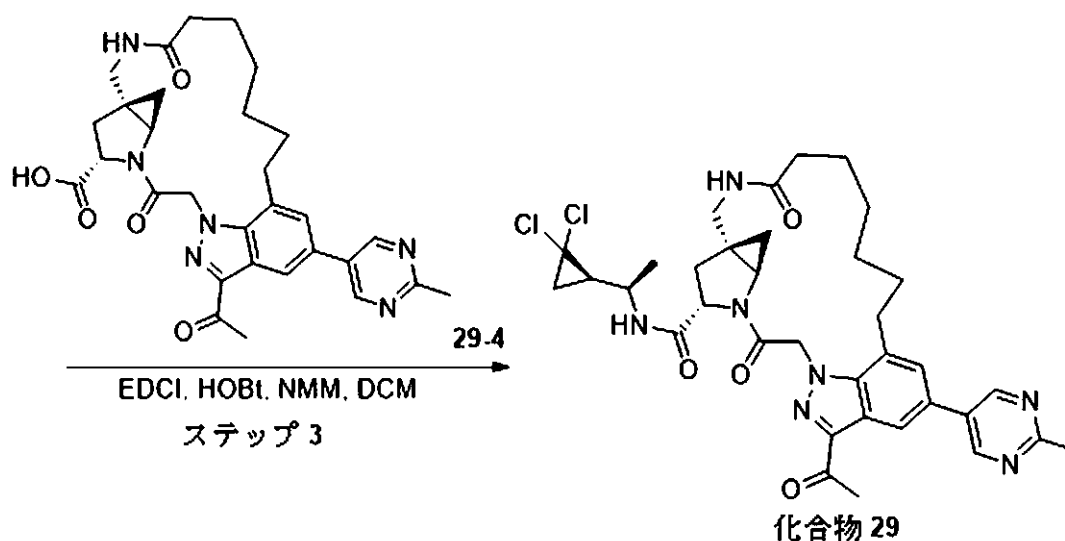
【0922】

スキーム28. 化合物29の合成

【化3164】



【化3165】



【0923】

ステップ1: (S)-N-((R)-1-((R)-2,2-ジクロロシクロプロピル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (29-2): DCM (8 mL) 中のスキーム29、化合物30と同じ方法で調製された化合物29-1 (230 mg、0.95 mmol) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.95 mL、1.91 mmol)

l、THF中2M/L)を、 -78°C で N_2 雰囲気下で添加し、その得られた混合物をこの温度で3.5時間及び室温で16時間撹拌した。その混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、DCMで2回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(PE:EtOAc=20:1~3:1で溶出)によって精製して、化合物29-2(50mg、収率20.4%)を淡黄色の油状物として得た。LC/MS(ESI)m/z:258(M+H)⁺。

【0924】

ステップ2: (R)-1-((R)-2,2-ジオキサンシクロプロピル)エタンアミン塩酸塩(29-3): MeOH(1mL)中の化合物29-2(30mg、0.12mmol)の溶液に、 0°C でHCl/1,4-ジオキサン溶液(0.5mL)を加え、その混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物を濃縮乾固して、化合物29-3(22mg、収率100%)を黄色の固体として得、これを次のステップで直接使用した。LC/MS(ESI)m/z:154(M+H)⁺。

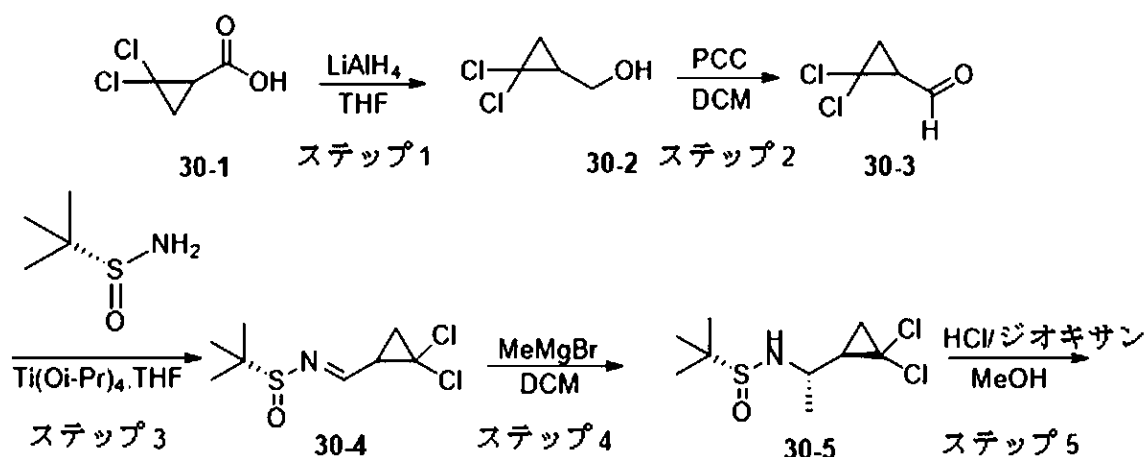
【0925】

ステップ3: 化合物29: DCM(2mL)中の化合物29-3(11mg、0.072mmol)及び化合物4(8mg、0.048mmol)の混合物に、NMM(24mg、0.240mmol)、EDCI(14mg、0.072mmol)及びHOBt(8mg、0.072mmol)を 0°C で添加し、その混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物29(3mg、収率9.1%)を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CD_3OD) δ 8.98(s, 2H)、8.42(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)、7.53(s, 1H)、5.90(d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H)、5.68-5.52(m, 1H)、4.29(dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H)、3.73-3.59(m, 1H)、3.53(dd, $J=5.6, 2.8\text{Hz}$, 1H)、3.40(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)、3.22-3.06(m, 2H)、2.92-2.83(m, 1H)、2.74(s, 3H)、2.69(s, 3H)、2.52-2.40(m, 2H)、2.39-2.28(m, 2H)、1.93-1.72(m, 6H)、1.68-1.58(m, 2H)、1.56-1.51(m, 1H)、1.50-1.42(m, 1H)、1.39(t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)、1.36-1.29(m, 1H)、1.29-1.25(m, 3H)、1.16(dd, $J=6.0, 3.2\text{Hz}$, 1H)。LC/MS(ESI)m/z:694(M+H)⁺。

【0926】

スキーム29。化合物30の合成

【化3166】



10

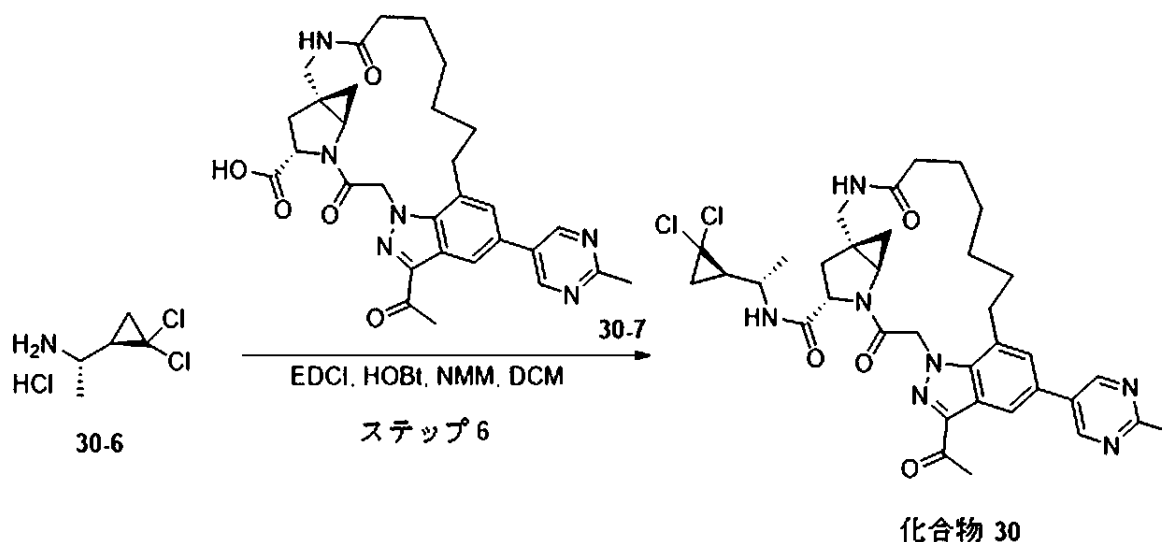
20

30

40

50

【化 3 1 6 7】



【0 9 2 7】

ステップ 1：(2,2-ジクロロシクロプロピル)メタノール(30-2)：ジエチルエーテル(4 mL)中のLiAlH₄(191 mg、5.03 mmol)の溶液に、ジエチルエーテル(6 mL)中の化合物 1(600 mg、3.87 mmol)の溶液を0℃でN₂雰囲気下で添加し、その得られた混合物を室温で6時間撹拌した。その混合物を0℃の水でクエンチし、ジエチルエーテルで2回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(PE：EtOAc=10：1～3：1で溶出)によって精製して、化合物 30-2(340 mg、収率62.7%)を淡黄色の油状物として得た。LC/MS(ESI)m/z：139(M-H)⁻。

【0 9 2 8】

ステップ 2：2,2-ジクロロシクロプロパンカルバルデヒド(30-3)：DCM(6 mL)中の化合物 30-2(300 mg、2.14 mmol)の溶液に、PCC(693 mg、3.21 mmol)を加え、その混合物を室温で6時間撹拌した。その混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 30-3(220 mg、収率74.4%)を淡黄色の油状物として得た。

【0 9 2 9】

ステップ 3：(R,E)-N-((2,2-ジクロロシクロプロピル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(30-4)：THF(6 mL)中の化合物 30-3(220 mg、1.59 mmol)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(212 mg、1.75 mmol)の混合物に、テトライソプロポキシチタン(906 mg、3.19 mmol)を加え、その得られた混合物を60℃で一晩撹拌した。その混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(PE：EtOAc=9：1～5：1で溶出)によって精製して、化合物 30-4(260 mg、収率67.7%)を淡黄色の油状物として得た。LC/MS(ESI)m/z：242(M-H)⁻。

【0 9 3 0】

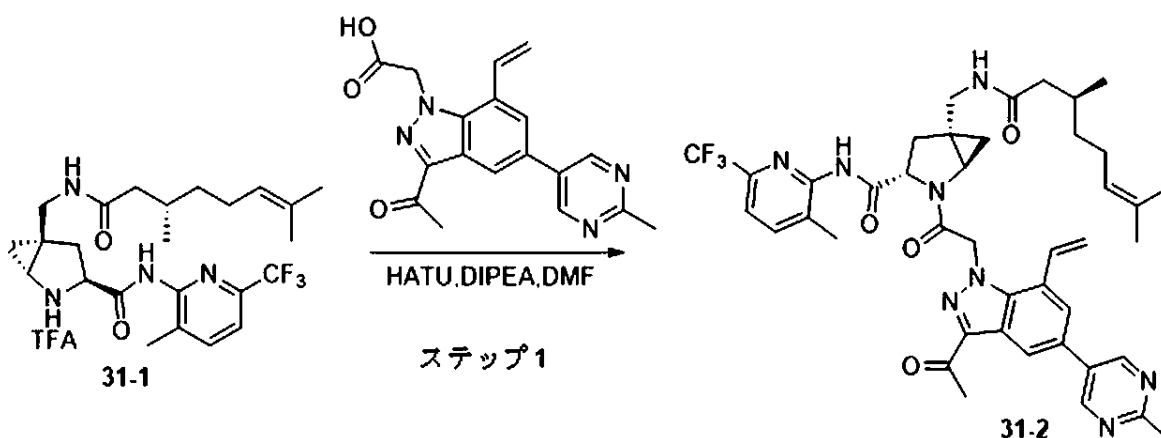
ステップ 4：(R)-N-((S)-1-((R)-2,2-ジクロロシクロプロピル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(30-5)：DCM(8 mL)中の化合物 30-4(200 mg、0.83 mmol)の溶液に臭化メチルマグネシウム(0.83 mL、1.66 mmol、THF中2 M/L)を-78℃で、N₂雰囲気下で加え、得られた混合物をこの温度で3.5時間撹拌した。この反応物を、室温で一晩N

2 雰囲気下で撹拌した。その混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、 DCM で 2 回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー ($\text{PE}:\text{EtOAc}=20:1\sim3:1$ で溶出) によって精製して、化合物 30-5 (98 mg、収率 46.0%) を淡黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 258 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。【0931】

ステップ 5: (S)-1-((R)-2,2-ジクロロシクロプロピル)エタンアミン塩酸塩 (30-6): MeOH (2 mL) 中の化合物 30-5 (45 mg、0.175 mmol) の溶液に、 $\text{HCl}/1,4$ -ジオキサン (1 mL) を 0°C で添加し、その混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物を濃縮乾固して、化合物 30-6 (33 mg、収率 100%) を黄色の固体として得、これを次のステップで直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 154 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。【0932】

ステップ 6: 化合物 30 の合成: DCM (2 mL) 中の化合物 30-6 (10 mg、0.067 mmol) 及び化合物 7 (25 mg、0.045 mmol) の混合物に、NMM (23 mg、0.224 mmol)、EDCI (13 mg、0.067 mmol) 及び HOBt (9 mg、0.067 mmol) を 0°C で添加し、その混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物を DCM で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 30 (4 mg、収率 12.9%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 2H)、8.43 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H)、7.56 (s, 1H)、5.90 (d, $J=18.0\text{ Hz}$, 1H)、5.59 (d, $J=18.0\text{ Hz}$, 1H)、4.19 (dd, $J=8.8, 5.6\text{ Hz}$, 1H)、3.71-3.59 (m, 1H)、3.55 (dd, $J=6.0, 2.8\text{ Hz}$, 1H)、3.39 (s, 2H)、3.16-3.07 (m, 1H)、2.95-2.84 (m, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.68 (s, 1H)、2.48-2.27 (m, 4H)、1.93-1.73 (m, 4H)、1.71-1.55 (m, 5H)、1.53-1.27 (m, 4H)、1.25 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H)、1.14 (dd, $J=6.0, 3.2\text{ Hz}$, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 694 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。【0933】

スキーム 30. 化合物 31 の合成
【化 3168】



10

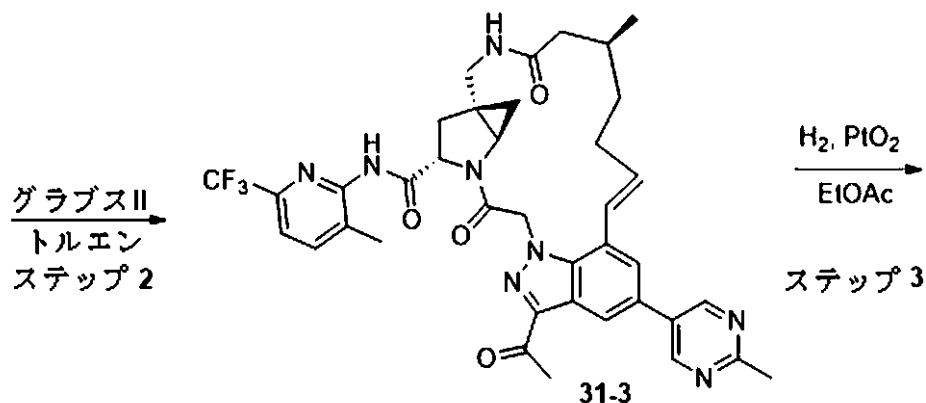
20

30

40

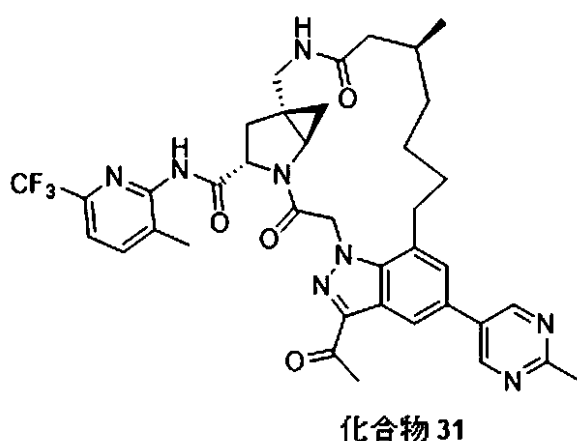
50

【化 3 1 6 9】



10

【化 3 1 7 0】



20

【0 9 3 4】

ステップ 1：(1R, 3S, 5R) - 2 - (2 - (3 - アセチル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 7 - ビニル - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセチル) - 5 - ((S) - 3, 7 - ジメチルオクタ - 6 - エナミド) メチル) - N - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド (31 - 2) : DMF (3 mL) 中の 2 - (3 - アセチル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 7 - ビニル - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (63 mg, 0.19 mmol) 及び化合物 31 - 1 (107 mg, 0.19 mmol, スキーム 33 (化合物 34) と同じ方法で調製) の混合物に、DIPEA (123 mg, 0.95 mmol)、続いて HATU (108 mg, 0.29 mmol) を 0℃ で添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1 ~ 200 : 1 で溶出) によって精製し、化合物 31 - 2 (110 mg, 収率 73.8%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 785 (M+H)⁺。

30

40

【0 9 3 5】

ステップ 2：化合物 31 - 3：脱気した DCE (40 mL) 中の化合物 31 - 2 (40 mg, 0.05 mmol) の溶液にグラブス第 2 触媒 (11 mg, 0.013 mmol) を 0℃ で N₂ 雰囲気下で添加し、その混合物を 50℃ で N₂ 雰囲気下、一晩攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1 で溶出) により精製して、化合物 22 - 3 (20 mg, 収率 55.6%) を褐色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 729 (M+H)⁺。

【0 9 3 6】

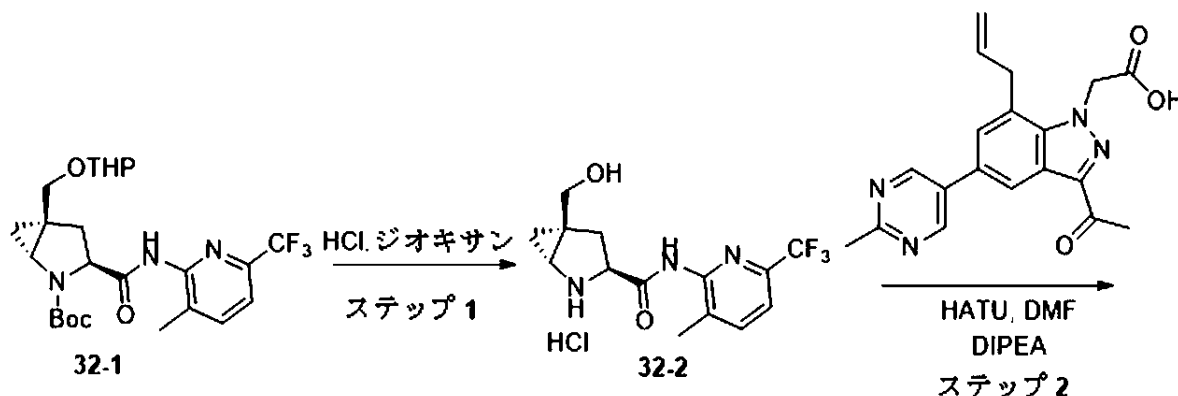
50

ステップ3：化合物31：EtOAc（3mL）中の化合物31-3（20mg、0.027mmol）の溶液に、Pd/C（6mg、10重量%）を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で20分間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物31（0.3mg、収率1.6%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz、CD₃OD）δ8.99（s, 2H）、8.42（s, 1H）、7.80（d, J=7.6Hz, 1H）、7.54（d, J=7.6Hz, 2H）、6.04（d, J=18.0Hz, 1H）、5.60（d, J=18.0Hz, 1H）、4.58（s, 2H）、4.41（t, J=7.8Hz, 1H）、3.79（dd, J=5.6、5.6Hz, 1H）、3.50-3.45（m, 1H）、3.21-3.16（m, 1H）、3.05-2.99（m, 1H）、2.75（s, 3H）、2.69（s, 3H）、2.63（dd, J=13.2、13.2Hz, 1H）、2.55-2.46（m, 2H）、2.18（s, 3H）、1.97-1.88（m, 3H）、1.80-1.64（m, 4H）、1.24-1.17（m, 1H）、1.12（m, 1H）、1.02（d, J=6.0Hz, 3H）。LC/MS（ESI）m/z：731（M+H）⁺。

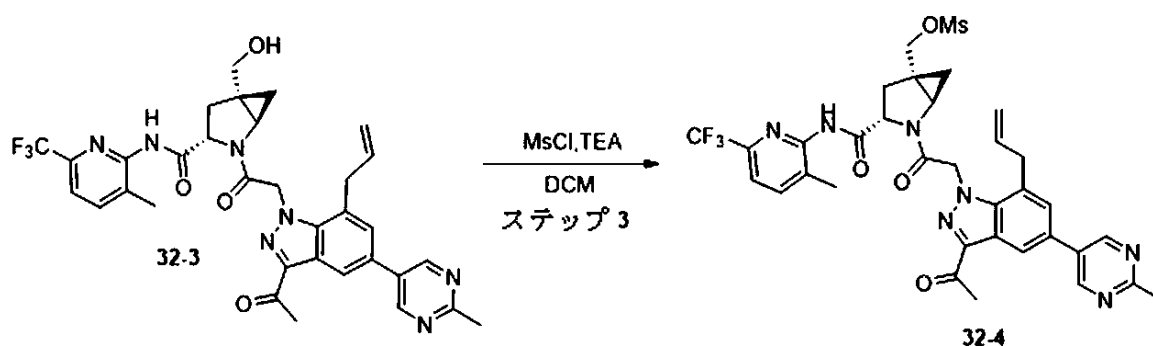
【0937】

スキーム31。化合物32の合成

【化3171】



【化3172】



10

20

30

40

50

イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド (32 - 3) : DMF (5 mL) 中の化合物 32 - 2 (176 mg、0.50 mmol) 及び 2 - (3 - アセチル - 7 - アリル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (196 mg、0.50 mmol) の混合物に、DIPEA (322 mg、2.5 mmol)、続いて HATU (285 mg、0.75 mmol) を 0℃ で加え、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 60 : 1 で溶出) によって精製し、化合物 32 - 3 (204 mg、収率 65.9%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 648 (M+H)⁺。

10

【0940】

ステップ 3 : ((1R, 3S, 5S) - 2 - (3 - アセチル - 7 - アリル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセチル) - 3 - ((3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 5 - イル) メチルメタンスルホネート (32 - 4) : DCM (10 mL) 中の化合物 32 - 3 (200 mg、0.28 mmol) の溶液に TEA (85 mg、0.84 mmol)、続いて MsCl (48 mg、0.42 mmol) を 0℃ で滴下添加した。その反応物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を氷水に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 32 - 4 (220 mg、粗生成物) を黄色固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 726 (M+H)⁺。

20

【0941】

ステップ 4 : (1R, 3S, 5R) - 2 - (2 - (3 - アセチル - 7 - アリル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセチル) - 5 - ((ヘキサ - 5 - エン - 1 - イルアミノ) メチル) - N - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド (32 - 5) : CH₃CN (5 mL) 中の化合物 32 - 4 (220 mg、0.42 mmol) の溶液に、DIPEA (271 mg、2.10 mmol)、NaI (63 mg、0.42 mmol)、及びヘキサ - 5 - エン - 1 - アミン TFA 塩 (171 mg、1.26 mmol) を添加し、その反応混合物を 45℃ で 16 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 30 : 1 ~ 15 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 32 - 5 (268 mg、収率 87.6%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 729 (M+H)⁺。

30

【0942】

ステップ 5 : tert - ブチル ((1R, 3S, 5R) - 2 - (2 - (3 - アセチル - 7 - アリル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセチル) - 3 - ((3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 5 - イル) メチル) (ヘキサ - 5 - エン - 1 - イル) カルバメート (32 - 6) : DCM (5 mL) 中の化合物 32 - 5 (268 mg、0.37 mmol) の溶液に、ジ - tert - ブチルジカルボネート (121 mg、0.56 mmol)、DMAP (9 mg、0.07 mmol) 及びトリエチルアミン (112 mg、1.11 mmol) を添加し、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を DCM で希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 30 : 1 ~ 20 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 32 - 6 (100 mg、収率 32.6%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 829 (M+H)⁺。

40

【0943】

50

ステップ6：化合物32-7：脱気したトルエン（55 mL）中の化合物32-6（55 mg、0.066 mmol）の溶液にグラブス第II触媒（11 mg、0.013 mmol）を0℃でN₂雰囲気下で添加し、その混合物をN₂雰囲気下、80℃で一晩撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=3：1～1：2で溶出）によって精製して、化合物32-7（32 mg、収率60.38%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：801（M+H）⁺。

【0944】

ステップ7：化合物32-8：EtOAc（5 mL）中の化合物32-7（32 mg、0.04 mmol）の溶液に、PtO₂（15 mg）を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で2時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=2：1～1：2で溶出）によって精製して、化合物32-8（30 mg、収率93.5%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：803（M+H）⁺。

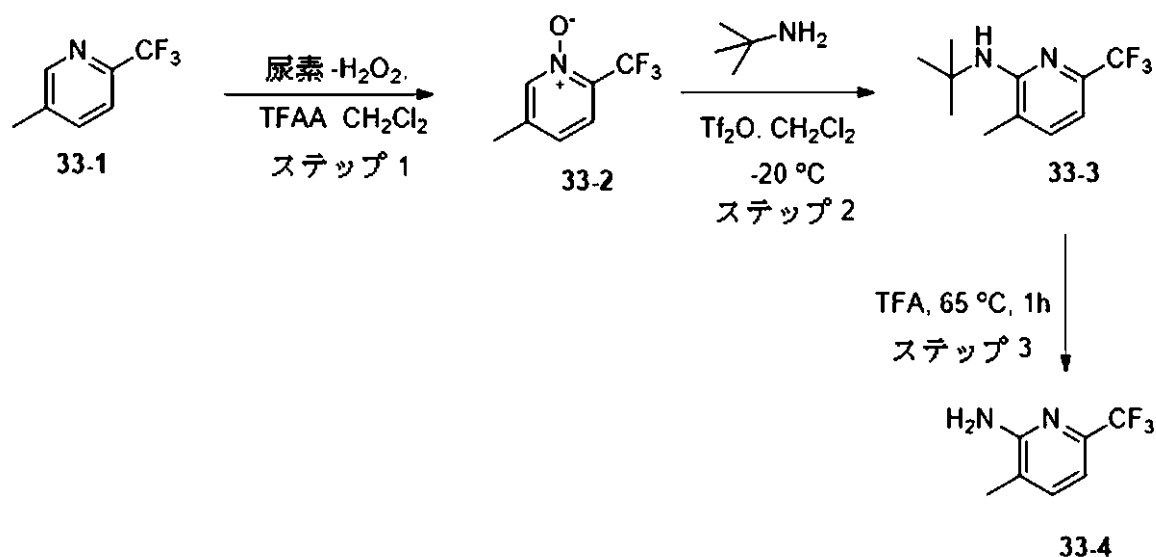
【0945】

ステップ8：化合物32の合成：化合物32-8（30 mg、0.037 mmol）を入れた丸底フラスコに、0℃でHCl/1,4-ジオキサン（2 mL）を加え、その混合物を室温で1時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物32（4 mg、収率15.4%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400 MHz、CD₃OD）δ 9.00（s, 2H）、8.44（d, J=1.6 Hz, 1H）、7.83（d, J=7.6 Hz, 1H）、7.64-7.47（m, 2H）、5.90（d, J=17.6 Hz, 1H）、5.73（d, J=17.6 Hz, 1H）、4.58（s, 1H）、3.97-3.88（m, 1H）、3.57-3.46（m, 1H）、3.27-3.17（m, 2H）、3.06-2.95（m, 1H）、2.87-2.77（m, 1H）、2.75（s, 3H）、2.69（s, 2H）、2.68-2.61（m, 1H）、2.60-2.51（m, 2H）、2.18（s, 3H）、2.14-2.03（m, 1H）、1.92（m, 1H）、1.76-1.55（m, 6H）、1.43（m, 2H）、1.15（t, J=5.6 Hz, 1H）、1.12-1.06（m, 1H）。LC/MS（ESI）m/z：703（M+H）⁺。

【0946】

スキーム32。化合物33の合成

【化3176】



10

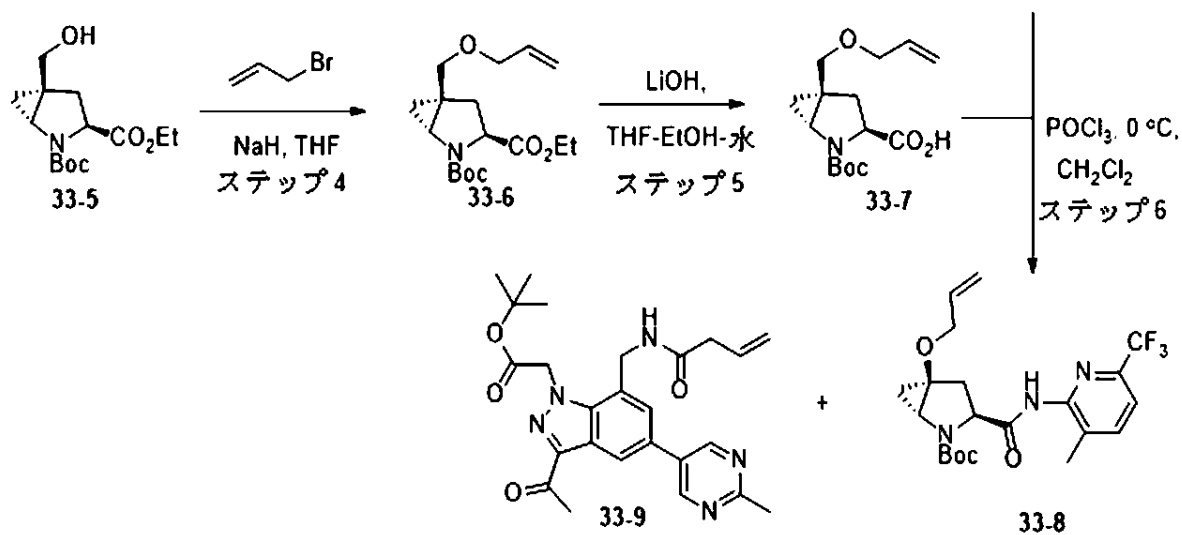
20

30

40

50

【化 3 1 7 7】



10

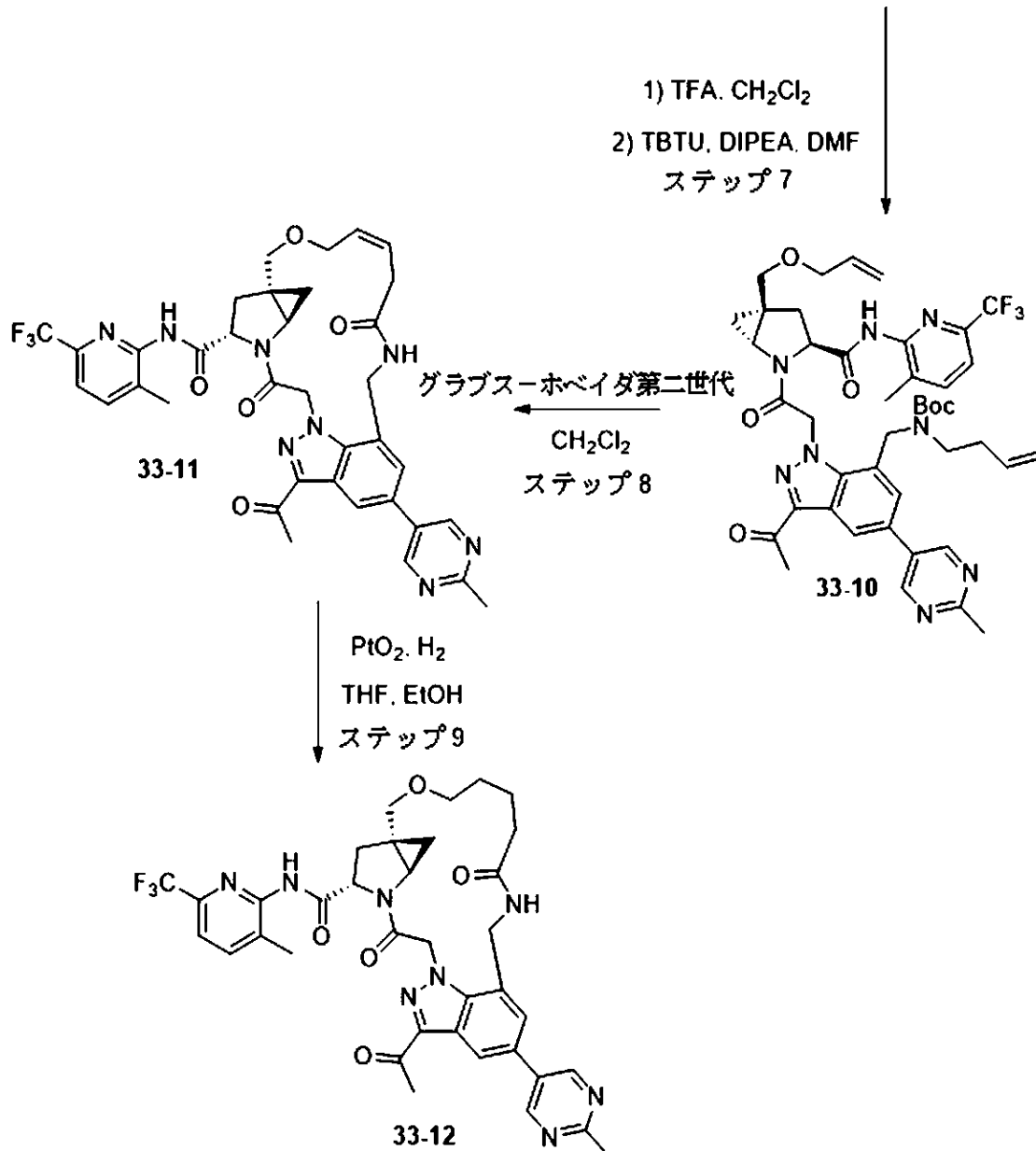
20

30

40

50

【化 3 1 7 8】



【0947】

ステップ 1: 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-N-オキシド (33-2): 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (33-1, 1 g, 6.206 mmol, 1 当量) をジクロロメタンに取り、その溶液を氷浴で冷却した。粉末尿素過酸化水素錯体 (0.899 g, 9.557 mmol, 1.54 当量) を加え、続いて無水トリフルオロ酢酸 (3.26 g, 2.158 mL, 15.522 mmol, 2.501 当量) を滴下して加えた。冷却浴を取り外し、その反応物を室温で一晩攪拌した。飽和メタ重亜硫酸ナトリウム溶液を注意深く加えることにより反応をクエンチし、反応物を室温で 15 分間攪拌した。その溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることにより塩基性にした。その有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥及び濃縮してオレンジレッドの油状物を得て、これを次のステップで直接使用した。

【0948】

ステップ 2: N-(tert-ブチル)-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (33-3): ジクロロメタン (25 mL) 中の 5-メチル-2-(

トリフルオロメチル) ピリジン-N-オキシド (33-2、1.05 g、5.928 mmol、1当量) の攪拌溶液に、-20℃でtert-ブチルアミン (3.21 mL) を添加した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3 mL) を滴下し、その反応物を-20℃で1時間攪拌し、水を加えることによりクエンチした。その反応物を室温で15分間攪拌した。次いで、その層を分離し、水層をジクロロメタンで1回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン) によって精製して無色の液体を得た。

【0949】

ステップ3: 3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-アミン (33-4): TFA中のN-tert-ブチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-アミン (33-3、0.72 g、3.1 mmol、1当量) の溶液を65℃で1時間攪拌した。その反応物を室温に冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタンに取り、飽和NaHCO₃水溶液で塩基性にした。その有機層を分離し、乾燥し、そして濃縮して、0.49 gの白色固体を得て、これをそのまま次のステップに使用した。

【0950】

ステップ4. 2-(tert-ブチル) 3-エチル (1R, 3S, 5S) -5-((アリルオキシ) メチル) -2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 3-ジカルボキシレート (33-6): DMF (15 mL) 中の2-tert-ブチル 3-エチル (1R, 3S, 5S) -5-(ヒドロキシメチル) -2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 3-ジカルボキシレート (33-5、1.25 g、4.381 mmol、1当量) の氷冷溶液に、水素化ナトリウムを少しずつ加えた。その反応物を0℃で15分間攪拌し、臭化アリル (1.59 g、1.137 mL、13.142 mmol、3当量) を滴下して加えた。添加が完了した後、その反応物を室温で一晩攪拌した。その反応物を氷浴で冷却し、水を注意深く加えることによりクエンチした。次いで、その反応物をEtOAcで繰り返し抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。その残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン中0~15%のEtOAc) によって精製して、0.8 gの無色の油状物を得た。

【0951】

ステップ5. (1R, 3S, 5S) -5-((アリルオキシ) メチル) -2-(tert-ブトキシカルボニル) -2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボン酸 (33-7): 2-tert-ブチル 3-エチル (1R, 3S, 5S) -5-[(プロプ-2-エン-1-イルオキシ) メチル] -2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 3-ジカルボキシレート (33-6、0.8 g、2.458 mmol、1当量) をTHF (4 mL) 及びEtOH (2 mL) にとった。その溶液を氷浴中で冷却した。LiOH (0.124 g) を水 (2 mL) に溶解し、氷冷溶液に滴下して加えた。その冷却浴を取り外し、反応物を室温で2時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、5 mLの水を添加した。反応物を一度エーテルで抽出し、有機層を廃棄した。水層を氷浴で冷却し、冷1N HCl水溶液で酸性化した。酸性化した水層をジクロロメタン-MeOH (20:1) で抽出した。その有機層を乾燥させ、濃縮して、0.7 gの酸を白色固体として得た。

【0952】

ステップ6. tert-ブチル (1R, 3S, 5S) -5-(アリルオキシ) -3-((3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) カルバモイル) -2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボキシレート (33-8): ジクロロメタン (15 mL) 中の3-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-アミン (0.436 g) 及び (1R, 3S, 5S) -5-(アリルオキシ) -2-(tert-ブトキシカルボニル) -2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボン酸 (33-7、0.7 g) の氷冷溶液に、ピリジン (0.9 mL) を加えた後、POCl₃ (0.21 mL) を滴下した。攪拌を0℃で1時間続けた後、飽和NaHCO₃水溶液の添加により反応をクエンチした。冷却浴を取り外し、反応物を室温で15分間攪拌した。その層

10

20

30

40

50

を分離し、有機層を冷1 N H C l 水溶液及び水で洗浄した。その有機層を乾燥させ、濃縮して、0.85 gの白色の固体を得て、これを次の工程にそのまま使用した。

【0953】

ステップ7. *tert*-ブチル ((3-アセチル-1-(2-((1*R*, 3*S*, 5*S*)-5-((アリルオキシ)メチル)-3-((3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1*H*-インダゾール-7-イル)メチル)(ブト-3-エン-1-イル)カルバメート(33-10): *tert*-ブチル 2-[[3-アセチル-7-(ブト-3-エナミドメチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)インダゾール-1-イル]アセテート(33-9, 0.03 g, 0.065 mmol, 1当量)を、TFA(1 mL)及びジクロロメタン(0.5 mL)とともにバイアル中で室温で3時間攪拌した。別のバイアルでは、*tert*-ブチル(1*R*, 3*S*, 5*S*)-3-{[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルバモイル}-5-[(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(33-8, 0.032 g, 0.071 mmol, 1.1当量)を、室温でTFA(0.5 mL)及びジクロロメタン(0.5 mL)とともに15分間攪拌した。両方のバイアルの内容物を合わせて揮発性物質を除去した。残留物をDMF(1 mL)に取り、バイアルを氷浴で冷却した。その溶液をDIPEA(56 μ L)で塩基性にし、TBTU(0.023 g)を加えた。冷却浴を除去し、その反応物を室温で1時間攪拌した。DMFを減圧下で除去し、その残渣をジクロロメタン中に溶解した。その有機層を、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: ジクロロメタン中0~3.5% MeOH)によって精製して、30 mgのクリーム色の固体を得た。

【0954】

ステップ8. 化合物33-11: ジクロロメタン(5 mL)中の(1*R*, 3*S*, 5*S*)-2-{2-[[3-アセチル-7-(ブト-3-エナミドメチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)インダゾール-1-イル]アセチル}-N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5-[(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(33-10, 0.03 g, 0.04 mmol, 1当量)の溶液に、固体のホベイダーグラブス第2世代触媒(0.003 g, 0.004 mmol, 0.099当量)を添加し、その溶液をアルゴンで脱気した。この反応物を室温で一晩攪拌した。追加の触媒(2.5 mg)を添加し、その反応物を2時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: ジクロロメタン中0~3% MeOH)によって精製して、シス及びトランス異性体の混合物として33~11 mgの白色固体を得た。

【0955】

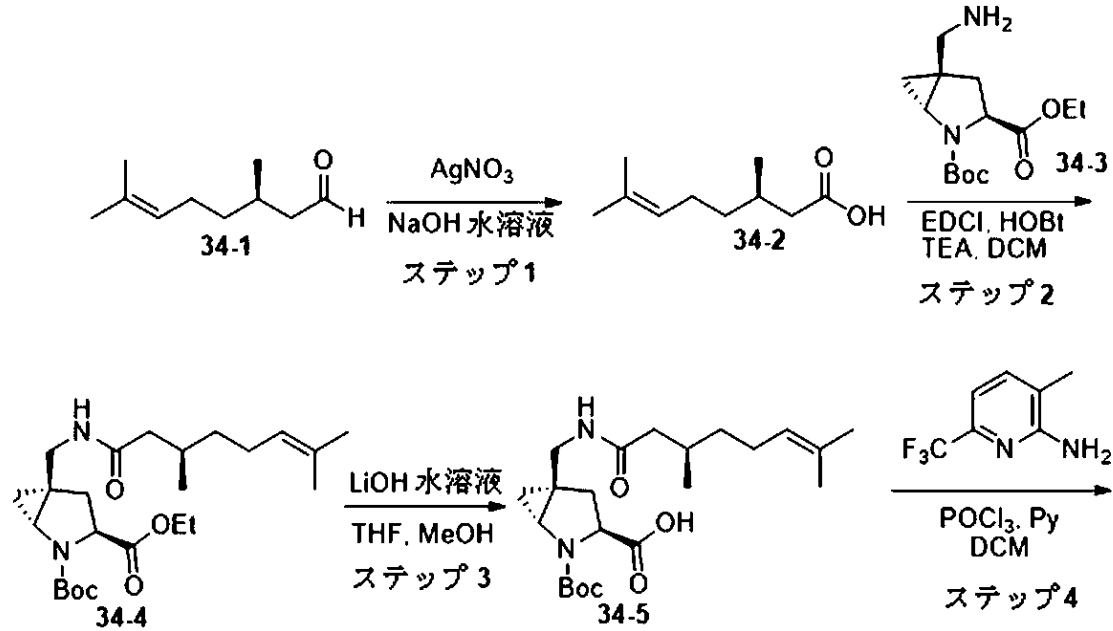
ステップ9. 化合物33: 化合物33-11(0.011 g, 0.015 mmol, 1当量)を、THF(1 mL)-EtOH(1 mL)にとって、水素雰囲気下、PtO₂の存在下で90分間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: ジクロロメタン中0~3.5% MeOH)によって精製して、化合物33を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-*d*) δ 1.01(dd, *J*=2.9, 5.8 Hz, 1H)、1.25-1.28(m, 2H)、1.48-1.61(m, 1H)、1.63-1.74(m, 1H)、1.92-2.03(m, 1H)、2.05-2.14(m, 1H)、2.18-2.29(m, 1H)、2.22(s, 3H)、2.43-2.52(m, 1H)、2.73(s, 3H)、2.80(s, 3H)、3.02(d, *J*=11.3 Hz, 1H)、3.17(d, *J*=13.6 Hz, 1H)、3.34-3.45(m, 2H)、3.67-3.73(m, 1H)、4.07(d, *J*=11.3 Hz, 1H)、4.48(d, *J*=14.8 Hz, 1H)、4.83(d, *J*=8.7 Hz, 1H)、5.32-5.42(m, 1H)、5.53

(d, $J=17.5\text{ Hz}$, 1H)、5.86 (d, $J=17.5\text{ Hz}$, 1H)、7.46–7.54 (m, 2H)、7.67 (br s, 1H)、7.71 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H)、8.59 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H)、8.87 (s, 2H)、9.61 (s, 1H)。 ^{19}F : $\delta-66.9$ 。

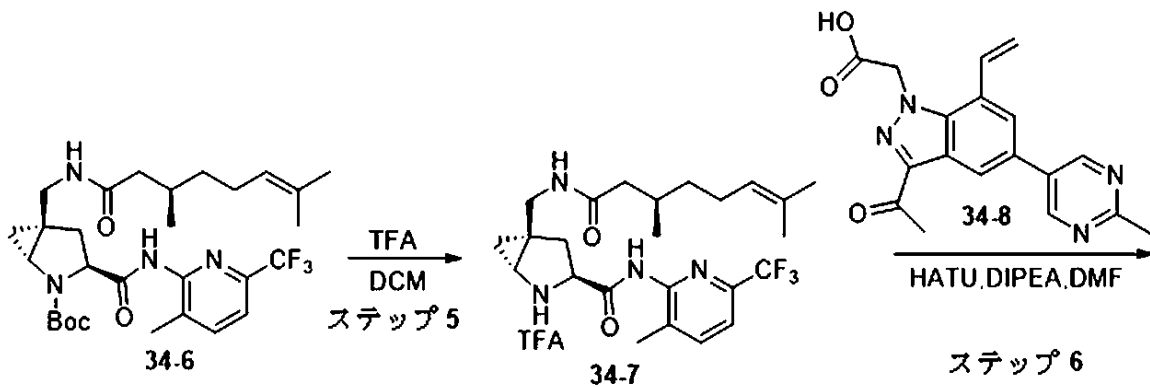
【0956】

スキーム33。化合物34の合成

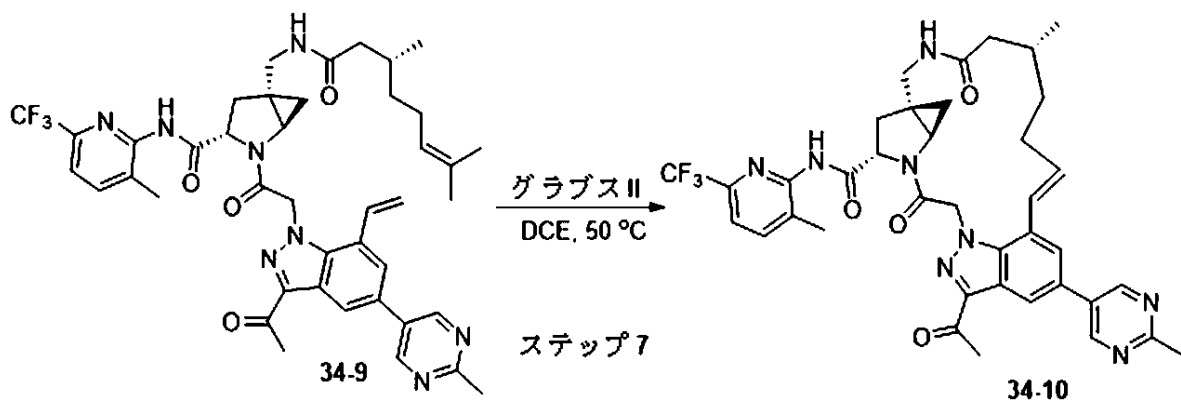
【化3179】



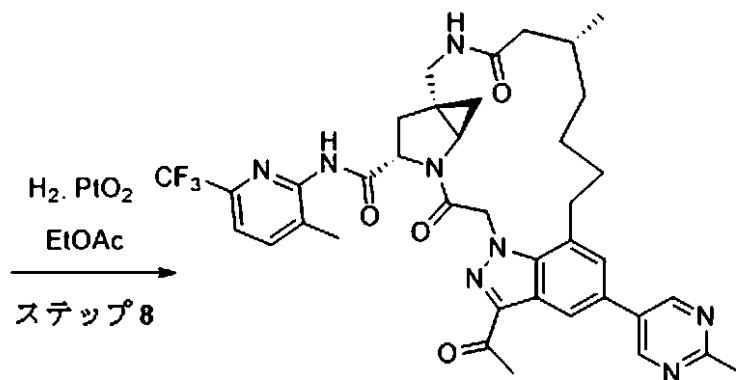
【化3180】



【化3181】



【化 3 1 8 2】



化合物 34

【0957】

ステップ1：(R)-3,7-ジメチルオクタ-6-エン酸(34-2)：水(26 mL)中のNaOH(1.272 g、31.82 mmol)の溶液に、水(26 mL)中のAgNO₃(2.539 g、14.93 mmol)の溶液を0℃で滴下して加え、その混合物を室温で30分間攪拌した。化合物34-1(1.0 g、6.49 mmol)を滴下して加え、その混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を4 NのHCl水溶液で酸性化し、EtOAcで2回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(PE：EtOAc=10：1～8：1で溶出)によって精製して、化合物34-2(880 mg、収率80.01%)を黄色の油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z：171 (M+H)⁺。

【0958】

ステップ2：(1R, 3S, 5R)-2-tert-ブチル3-エチル5-((R)-3,7-ジメチルオクタ-6-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,3-ジカルボキシレート(34-4)：DCM(6 mL)中の化合物34-2(300 mg、1.76 mmol)及び化合物34-3(501 mg、1.76 mmol)の混合物に、TEA(891 mg、8.82 mmol)、EDCI(507 mg、2.65 mmol)及びHOBt(357 mg、2.65 mmol)を0℃に加え、その混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固させた。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(PE：EtOAc=10：1～8：1で溶出)によって精製して、化合物34-4(300 mg、収率39.01%)を黄色の油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z：437 (M+H)⁺。

【0959】

ステップ3：(1R, 3S, 5R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-((R)-3,7-ジメチルオクタ-6-エナミド)メチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸(34-5)：メタノール(1 mL)及びTHF(1 mL)中の化合物34-4(300 mg、0.69 mmol)の溶液に、水(1 mL)中のLiOH(87 mg、2.06 mmol)の溶液を0℃で添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物をEt₂Oで2回洗浄し、その水層を0.5 MのHCl水溶液で酸性化して、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物34-5(250 mg、収率89.06%)を白色の固体として得た。LC/MS(ESI) m/z：409 (M+H)⁺。

【0960】

ステップ4：(1R, 3S, 5R)-tert-ブチル5-((R)-3,7-ジメチルオクタ-6-エナミド)メチル)-3-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)

ピリジン-2-イルカルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(34-6):DCM(6mL)中の化合物34-5(232mg、0.57mmol)及び3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(100mg、0.57mmol)の混合物に、ピリジン(224mg、2.84mmol)、続いて塩化ホスホリル(96mg、0.63mmol)を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で室温で1時間攪拌した。その混合物を氷水に注ぎ、DCMで2回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:1~2:1で溶出)によって精製して、化合物34-6(170mg、収率52.8%)を白色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:567(M+H)⁺。

10

【0961】

ステップ5:(1R,3S,5R)-5-((R)-3,7-ジメチルオクタ-6-エナミド)メチル)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(34-7):DCM(3mL)中の化合物34-6(0.17g、0.30mmol)の溶液に、TFA(1.5mL)を0℃で添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物34-7(0.13g、収率92.8%)を黄色の油状物として得て、これを次のステップで直接使用した。LC/MS(ESI)m/z:467(M+H)⁺。

【0962】

20

ステップ6:(1R,3S,5R)-2-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-7-ビニル-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-5-((R)-3,7-ジメチルオクタ-6-エナミド)メチル)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(34-9):DMF(2mL)中の化合物34-7(130mg、0.28mmol)及び化合物8(94mg、0.28mmol)の混合物に、DIPEA(180mg、1.40mmol)、続いてHATU(159mg、0.42mmol)を0℃で加え、その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を10%LiCl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=80:1~30:1で溶出)によって精製して、化合物34-9(68mg、収率31.1%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:785(M+H)⁺。

30

【0963】

ステップ7:化合物34-10:脱気したDCE(50mL)中の化合物34-9(50mg、0.064mmol)の溶液にグラブス第2触媒(13mg、0.016mmol)を0℃でN₂雰囲気下で添加し、その混合物を70℃でN₂雰囲気下、一晚攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1~30:1で溶出)により精製して、化合物34-10(10mg、収率21.5%)を褐色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:729(M+H)⁺。

40

【0964】

ステップ8:化合物34:EtOAc(3mL)中の化合物34-10(10mg、0.014mmol)の溶液に、10%Pd/C(5mg)を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で0.5時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物34(2mg、収率19.98%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.43(s,1H)、9.01(s,2H)、8.29(s,1H)、8.22-8.14(m,1H)、7.89(d,J=7.6Hz,1H)、7.64(d,J=7.6Hz,1H)、7.54(s,1H)、5.89(d,J=17.6

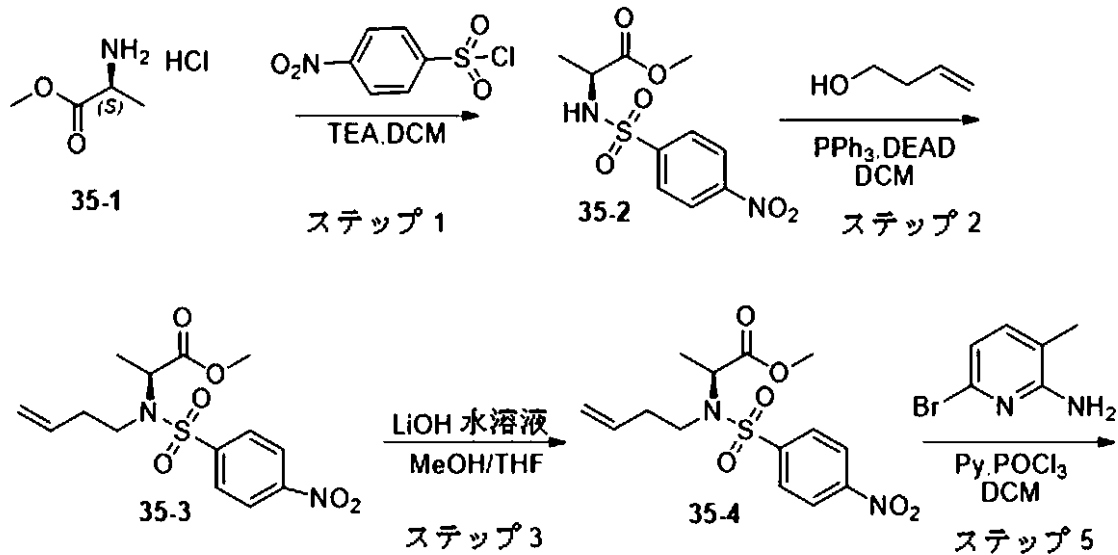
50

H z, 1 H)、5.50 (d, $J=17.6$ Hz, 1 H)、4.54–4.40 (m, 1 H)、4.40–4.30 (m, 1 H)、3.64–3.53 (m, 1 H)、3.14–3.08 (m, 2 H)、2.93–2.86 (m, 1 H)、2.68 (s, 3 H)、2.65–2.61 (m, 3 H)、2.28–2.14 (m, 2 H)、2.10 (s, 3 H)、2.01–1.91 (m, 2 H)、1.87–1.80 (m, 1 H)、1.74–1.63 (m, 2 H)、1.61–1.47 (m, 2 H)、1.43–1.34 (m, 2 H)、1.22–1.18 (m, 1 H)、1.10–1.07 (m, 1 H)、0.91 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H)。LC/MS (ESI) m/z : 731 (M+H)⁺。

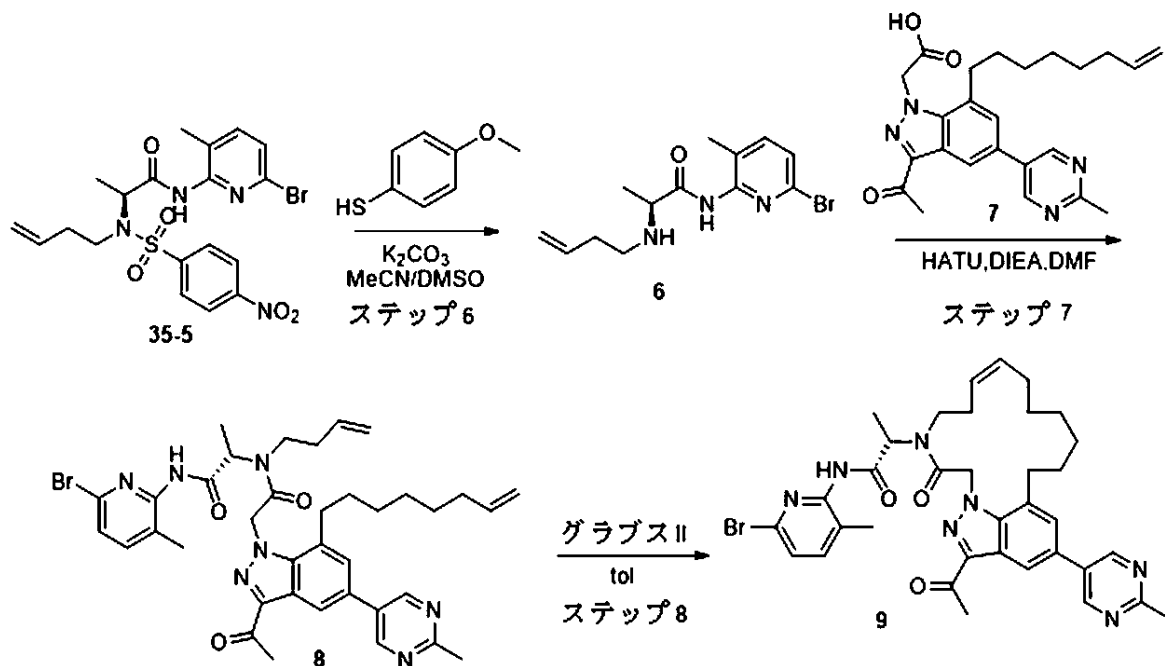
【0965】

スキーム34。化合物35の合成

【化3183】



【化3184】



10

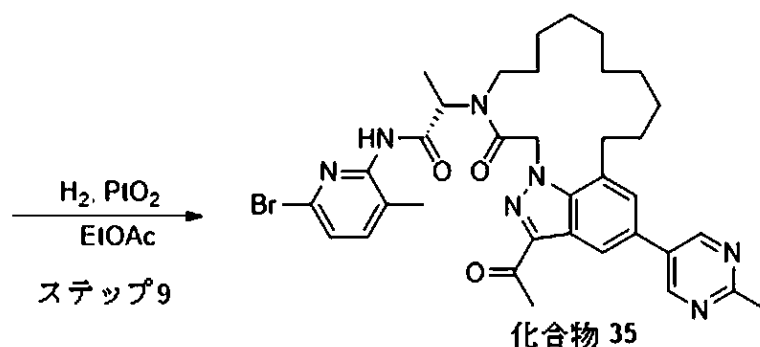
20

30

40

50

【化 3 1 8 5】



10

【0 9 6 6】

ステップ1：(S)-メチル2-(4-ニトロフェニルスルホンアミド)プロパノエート(35-2)：DCM(10mL)中の化合物35-1(580mg、4.16mmol)の溶液にTEA(1.26g、12.48mmol)、続いて0℃で4-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド(1.01g、4.57mmol)を添加し、その混合物を室温で16時間撹拌した。その混合物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE：EtOAc=100：1～1：1で溶出)によって精製して、化合物35-2(720mg、収率60.1%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：289(M+H)⁺。

20

【0 9 6 7】

ステップ2：(S)-メチル2-(N-(ブト-3-エン-1-イル)-4-ニトロフェニルスルホンアミド)プロパノエート(35-3)：DCM(10mL)中の化合物35-2(680mg、2.36mmol)の溶液にPPh₃(805mg、3.07mmol)及びブト-3-en-1-オール(224mg、3.07mmol)を加え、続いてDEAD(534mg、3.07mmol)を0℃で滴下した。この混合物を室温で16時間撹拌した。その混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE：EtOAc=100：1～3：1で溶出)によって精製して、化合物35-3(670mg、収率83.0%)を軽油として得た。LC/MS(ESI)m/z：343(M+H)⁺。

30

【0 9 6 8】

ステップ3：(S)-2-(N-(ブト-3-エン-1-イル)-4-ニトロフェニルスルホンアミド)プロパン酸(35-4)：メタノール(4mL)及びTHF(2mL)中の化合物35-3(670mg、1.96mmol)の溶液に、水(2mL)中のLiOH(247mg、5.87mmol)の溶液を0℃で添加し、その混合物を室温で1時間撹拌した。その混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。その水層を1NのHCl水溶液でおよそpH3に酸性化し、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物35-4(508mg、収率79.0%)を白色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：329(M+H)⁺。

40

【0 9 6 9】

ステップ4：(S)-N-(6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)-2-(N-(ブト-3-エン-1-イル)-4-ニトロフェニルスルホンアミド)プロパンアミド(35-5)：DCM(8mL)中の化合物35-4(508mg、1.55mmol)及び6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-アミン(288mg、1.55mmol)の混合物に、ピリジン(612mg、7.75mmol)、続いてPOCl₃(261mg、1.71mmol)を0℃で滴下し、その混合物を室温でN₂雰囲気下、2時間撹拌した。その混合物を氷水に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄

50

し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝50：1～1：1で溶出）によって精製して、化合物35-5（560mg、収率72.8%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：497/499（M+H）⁺。

【0970】

ステップ5：（S）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-2-（ブト-3-エン-1-イルアミノ）プロパンアミド（35-6）：MeCN/DMSO（10mL、 $v/v=49/1$ ）中の化合物35-5（560mg、1.13mmol）の溶液に K_2CO_3 （624mg、4.52mmol）を加え、続いて4-メトキシベンゼンチオール（475mg、3.39mmol）を0℃で添加し、その混合物を室温で4時間
10
攪拌した。この混合物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝10：1～1：4で溶出）によって精製して、化合物35-6（284mg、収率80.9%）を淡黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：312/314（M+H）⁺。

【0971】

ステップ6：（S）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-7-（オクタ-7-エン-1-イル）-1H-インダゾール-1-イル）-N-（ブト-3-エン-1-イル）アセトアミド）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）プロパンアミド（35-8）：DMF（5mL）中の化合物35-6（67mg、0.21mmol）及び化合物7（90mg、0.21mmol）の混合物に、DIEA（135mg、1.05mmol）、続いてHATU（122mg、0.32mmol）を0℃で添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1～20：1で溶出）によって精製し、化合物35-8（30mg、収率20.1%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：714/716（M+H）⁺。
20

【0972】

ステップ7：化合物35-9：脱気したトルエン（30mL）中の化合物35-8（30mg、0.04mmol）の溶液に、グラブス第2触媒（9mg、0.01mmol）を、 N_2 雰囲気下で添加し、その混合物を80℃で N_2 雰囲気下で16時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1～20：1で溶出）により精製して、化合物35-9（24mg、収率88.9%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：686/688（M+H）⁺。
30

【0973】

ステップ8：化合物35：EtOAc（5mL）中の化合物35-9（24mg、0.035mmol）の溶液に、 PtO_2 （7mg）を0℃で添加し、その混合物を N_2 雰囲気下で3回脱気し、 H_2 バルーン下、室温で15分間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物35（1.9mg、収率7.92%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz、 CD_3OD ） δ 9.00（s，2H）、8.45（d， $J=1.6\text{Hz}$ ，1H）、7.58（d， $J=2.0\text{Hz}$ ，1H）、7.55（d， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H）、7.38（d， $J=7.6\text{Hz}$ ，1H）、5.81（d， $J=17.2\text{Hz}$ ，1H）、5.70（d， $J=17.2\text{Hz}$ ，1H）、4.74（d， $J=7.2\text{Hz}$ ，1H）、3.63（tt， $J=7.6$ 、4.4Hz，2H）、2.95（q， $J=6.6\text{Hz}$ ，2H）、2.75（s，3H）、2.65（s，3H）、2.08（s，3H）、1.83-1.70（m，4H）、1.63（d， $J=7.2\text{Hz}$ ，3H）、1.61-1.39（m，12H）。LC/MS（ESI） m/z ：688/690（M+H）⁺。
40
50

【化 3 1 8 6】

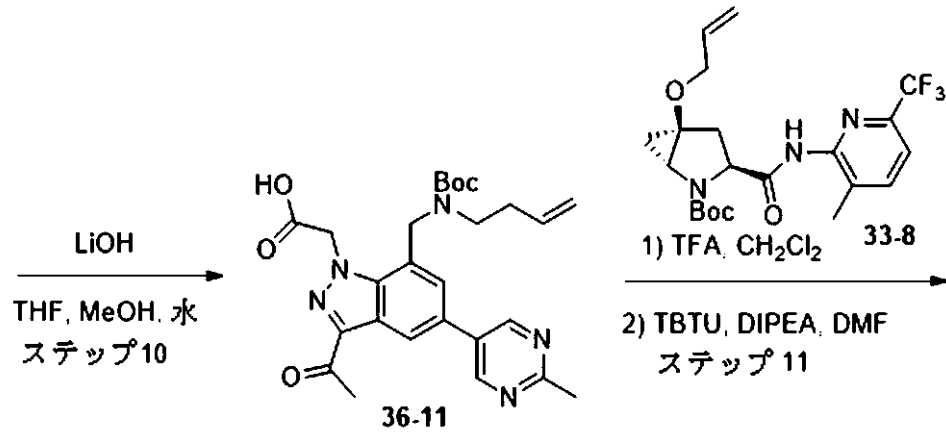


20

30

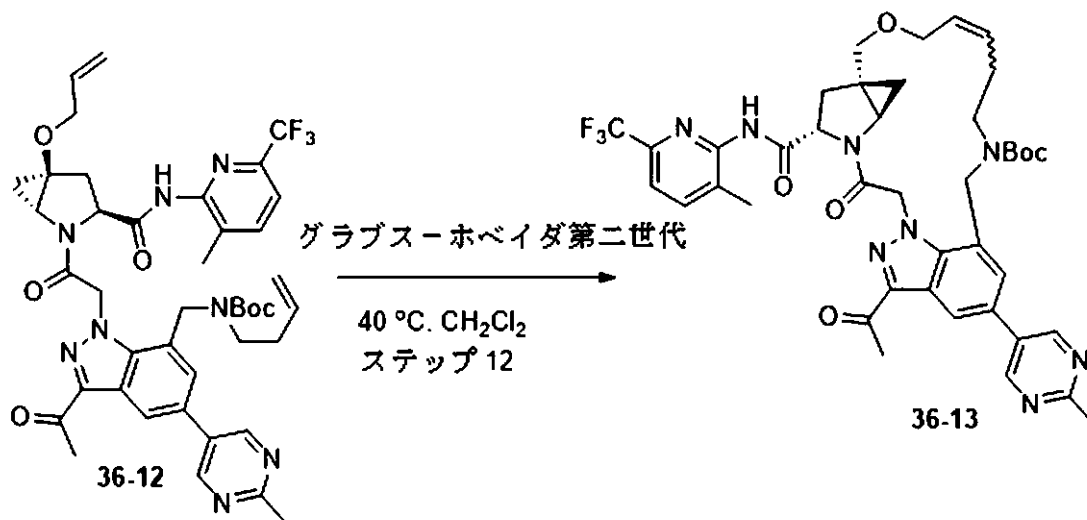
40

【化 3 1 9 0】



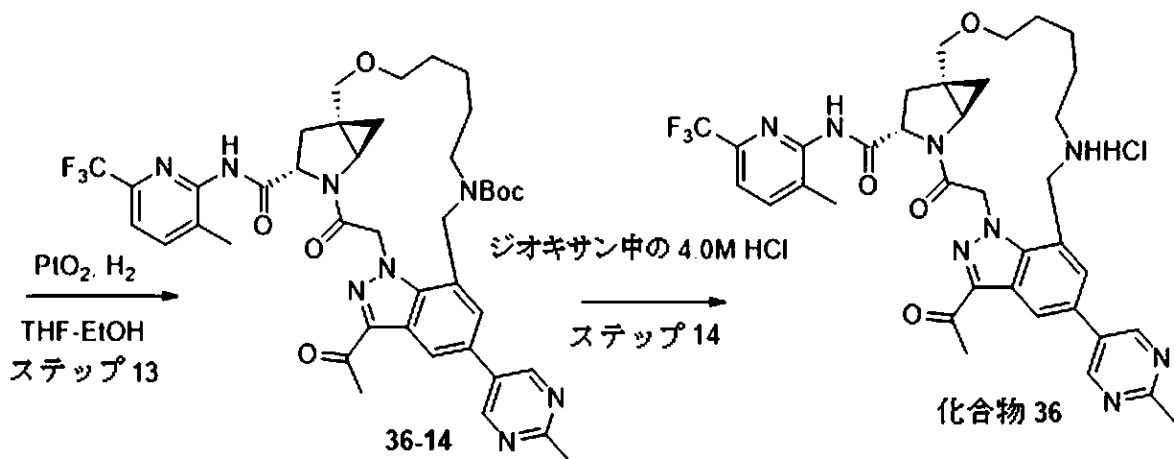
10

【化 3 1 9 1】



20

【化 3 1 9 2】



30

40

【0 9 7 5】

ステップ 1 : tert-ブチル 5-ブロモ-7-メチル-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (36-2) : ジクロロメタン (900 mL) 及び水 (90 mL) の中の 5-ブロモ-7-メチル-1H-インダゾール (36-1、45 g)、Boc₂O (55.8 g)、炭酸カリウム (5.9 g) 及び DMAP (0.26 g) の溶液を室温で一晩攪拌した。その層を分離し、有機層を乾燥させて、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラム

50

クロマトグラフィーで精製して、表題の化合物を得た。

【0976】

ステップ2: *tert*-ブチル5-ブロモ-7-(ブロモメチル)-1*H*-インダゾール-1-カルボキシレート (36-3): 四塩化炭素中の *tert*-ブチル5-ブロモ-7-メチルインダゾール-1-カルボキシレート (36-2、0.2 g、0.643 mmol、1当量)、NBS (0.114 g、0.641 mmol、0.997当量) 及び AIBN (0.017 g、0.104 mmol、0.161当量) の不均一な混合物を4時間還流した。15%のS2が残っていたため、追加の0.1当量のNBS及びAIBNの結晶を添加した。その反応物を1時間還流した。その反応物を、冷却して水で希釈した。EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 0-5% EtOAcのヘキサン溶液) によって精製して、生成物を白色固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.72 (s, 9H)、4.88 (s, 2H)、7.48 (s, 1H)、7.77 (d, J=1.2 Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)。

【0977】

ステップ3: *tert*-ブチル7-(アセトキシメチル)-5-ブロモ-1*H*-インダゾール-1-カルボキシレート (36-4): DMF (410 mL) 中の *tert*-ブチル5-ブロモ-7-(ブロモメチル) インダゾール-1-カルボキシレート (36-3、41.43 g、106.21 mmol、1当量) の溶液に室温で酢酸カリウム (31.27 g) を加え、その反応物を室温で15分間攪拌した。その反応混合物を40℃の浴中に入れて1.5時間攪拌した。その反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (溶離液: ジクロロメタン中0-1%のEtOAc) の化合物を黄色の固体として得た。

【0978】

ステップ4: *tert*-ブチル7-(アセトキシメチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1*H*-インダゾール-1-カルボキシレート (36-5): ジオキサン中の5-ブロモ-2-メチルピリミジン (23.91 g、138.198 mmol、1.501当量)、ビス(ピナコラート) ジボロン (38.47 g、152.031 mmol、1.651当量)、酢酸カリウム (27.13 g、276.414 mmol、3.002当量)、及びジクロロ1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) パラジウム(II) ジクロロメタン付加物 (5.64 g、6.906 mmol、0.075当量) の不均一な混合物をアルゴンで脱気し、100℃で一晩加熱した。その反応物を室温に冷却し、*tert*-ブチル7-[(アセチルオキシ)メチル]-5-ブロモインダゾール-1-カルボキシレート (36-4、34 g、92.087 mmol、1当量)、炭酸カリウム (38.2 g、276.391 mmol、3.001当量) 及び水を入れた。反応物を再び脱気し、100℃で1.5時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ジクロロメタンと水との間に分配させた。その有機層を分離して水で洗浄した。その合わせた水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン中0-5% MeOH) によって精製して、表題化合物をクリーム色の固体として得た。

【0979】

ステップ5: (5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1*H*-インダゾール-7-イル) 酢酸メチル (36-6): 微粉末 *tert*-ブチル7-[(アセチルオキシ)メチル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル) インダゾール-1-カルボキシレート (36-5、20.8 g、54.39 mmol、1当量) を、4NのHCl含有のジオキサン (210 mL、54.39 mmol、1当量) 中に懸濁して頻りに超音波処理しながら室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、固体を濾過により単離した。その固体をクロロホルム (1 L) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。その有機層を分離し、乾燥し、そして濃縮して、表題化合物をクリーム色の固体として得た。

【0980】

ステップ6: (3-ブロモ-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-7-イル)メチルアセテート(36-7): [5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-7-イル]メチルアセテート(36-6、20g、70.846mmol、1当量)を、DMF(200mL)に懸濁し、その混合物を溶液が均質になるまで温めた。その溶液を攪拌しながら室温まで加温させた。その溶液を一旦室温まで冷却したら、NBS(13.88g)を室温で少しずつ加えた。その反応物を室温で30分間攪拌し、次に攪拌しながら2Lの水に注いだ。その固体を濾過により単離し、100mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水で洗浄して乾燥させて、表題化合物をクリーム色の固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.10(s, 3H)、2.68(s, 3H)、5.38(s, 2H)、7.89(s, 1H)、7.95(s, 1H)、9.09(s, 2H)、13.75(s, 1H)。

10

【0981】

ステップ7: (3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-7-イル)メチルアセテート(36-8): DMF(200mL)中の[3-ブロモ-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-7-イル]メチルアセテート(36-7、10g、27.686mmol、1当量)、及びトランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.94g、2.764mmol、0.1当量)の溶液をアルゴンでパージし、反応物をさらに5分間アルゴンで継続的にパージしながら、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(14.99g、14.03mL、41.506mmol、1.499当量)を添加した。次いで、その反応物を80℃で一晩加熱した。その溶媒を減圧下で除去した。クロロホルム(200mL)及び冷2NHCl水溶液(50mL)を加え、その反応物を氷浴中で10分間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を注意深く加えることにより、反応物を塩基性にした。その有機層を分離し、その水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、その残渣をそのまま次のステップに使用した。

20

【0982】

ステップ8: tert-ブチル2-(7-(アセトキシメチル)-3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(36-9): [3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-7-イル]メチルアセテート(36-8)をDMF(150mL)及び炭酸カリウム(7.65g、55.351mmol、2当量)にとった後、tert-ブチルブロモアセテート(6.5g、4.921mL、33.325mmol、1.204当量)を加えた。その反応混合物を室温で1時間攪拌した。その反応物をフリット漏斗(fritted funnel)を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0-5%MeOH)によって精製して、表題化合物をクリーム色の固体として得た。

30

【0983】

ステップ9: tert-ブチル2-(3-アセチル-7-((ブト-3-エン-1-イル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(36-10): MeOH(5mL)中の{3-アセチル-1-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエチル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)インダゾール-7-イル}メチルアセテート(36-9、0.2g、0.456mmol、1当量)及び炭酸カリウム(0.032g、0.228mmol、0.5当量)の氷冷混合物を1時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、その残渣をジクロロメタンに取り、水で洗浄した。有機層を乾燥させて、濃縮した。粗生成物を次のステップでそのまま使用した。

40

【0984】

THF(3mL)中の上記のヒドロキシ化合物の氷冷溶液に、TEA(0.092g、0.127mL、0.912mmol、2当量)を加え、続いてMsCl(0.063g

50

、0.042 mL、0.547 mmol、1.2当量)を滴下した。その反応物を0℃で3時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。その有機層を、乾燥させて、濃縮した。その残渣をそのまま次のステップに使用した。

【0985】

THF (3 mL) 中のメシラートの氷冷溶液に、TEA (0.127 mL) を加え、続いて3-ブテン-1-アミン (0.039 g、0.05 mL、0.547 mmol、1.2当量) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解した。この溶液に、Boc₂O (0.199 g、0.912 mmol、2当量) 及びDMA Pの結晶を加えた。その反応物を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン中0~2% MeOH) によって精製して、0.15 gの生成物をクリーム色の固体として得た。

【0986】

ステップ10: 2-(3-アセチル-7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(36-11): THF (1 mL) 中のtert-ブチル 2-(3-アセチル-7-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)インダゾール-1-イル)アセテート(36-10、0.15 g、0.273 mmol、1当量)の溶液に、水 (1 mL) 中のLiOH・H₂O (0.023 g、0.546 mmol、2当量) を添加した。メタノール (0.5 mL) を添加し、その反応物を室温で2時間攪拌した。その反応物を水 (3 mL) で希釈し、その揮発性物質を減圧下で除去した。その水溶液をエーテルで1回抽出して、有機層を廃棄した。その水層を氷浴中で冷却し、冷1N HCl水溶液で酸性化した。得られた不均一な混合物をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を乾燥及び濃縮して、130 mgのクリーム色の固体を得て、これを次のステップにそのまま使用した。

【0987】

ステップ11: tert-ブチル ((3-アセチル-1-(2-((1R, 3S, 5S)-5-(アリルオキシ)-3-((3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-7-イル)メチル)(tert-ブト-3-エン-1-イル)カルバメート(36-12): (R2) tert-ブチル (1R, 3S, 5S)-3-([3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルバモイル)-5-[(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート (0.130 g) を室温で30分間、TFA (1 mL) -ジクロロメタン (1 mL) 中で攪拌した。その揮発物を減圧下で除去した。その残渣をDMF (2 mL) に溶解し、DIEA (0.23 mL) を0℃で加えた。(3-アセチル-7-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)インダゾール-1-イル)酢酸(実施例33の33-8)を0℃で反応物に加えた。TBTU (0.102 g) を追加し、冷却浴を取り外した。反応物を室温で30分間攪拌した。DMFを減圧下で除去した。その残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン中0~2% MeOH) によって精製して、170 mgの無色の固体を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 1.08 (dd, J=2.7、5.6 Hz, 1H)、1.41 (s, 9H)、1.42-1.45 (m, 1H)、1.92-2.02 (m, 1H)、2.03-2.13 (m, 1H)、2.27 (s, 3H)、2.51 (dd, J=9.4、13.9 Hz, 1H)、2.64-2.73 (m, 1H)、2.72 (s, 3H)、2.81 (s,

10

20

30

40

50

3 H)、3.03–3.14 (m, 1 H)、3.16–3.26 (m, 1 H)、3.52 (d, J=9.9 Hz, 1 H)、3.61 (dd, J=2.6、5.7 Hz, 1 H)、3.68 (d, J=9.9 Hz, 1 H)、4.03–4.05 (m, 2 H)、4.21 (d, J=15.3 Hz, 1 H)、4.74–4.86 (m, 3 H)、5.17 (d, J=10.4 Hz, 1 H)、5.26 (dd, J=17.2、1.2 Hz, 1 H)、5.40–5.52 (m, 2 H)、5.66 (d, J=17.4 Hz, 1 H)、5.75 (d, J=17.5 Hz, 1 H)、5.89 (ddt, J=5.5、10.7、16.1 Hz, 1 H)、7.38 (d, J=1.8 Hz, 1 H)、7.45 (d, J=7.8 Hz, 1 H)、7.68 (d, J=7.8 Hz, 1 H)、8.62 (d, J=1.6 Hz, 1 H)、8.89 (s, 2 H)、9.70 (s, 1 H)。¹⁹F (376 MHz) : δ –67.4。
【0988】

ステップ12：化合物36–13：ジクロロメタン (10 mL) 中のtert-ブチルN-(3-アセチル-1-{2-[(1R, 3S, 5S)-3-{[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルバモイル}-5-[(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]-2-オキソエチル}-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)インダゾール-7-イル)-N-(ペント-4-エン-1-イル)カルバメート (36–12、0.1 g、0.12 mmol、1 当量) の溶液にアルゴン下でグラブスーホベイダ第2世代 (8 mg) の触媒を加え、その反応物を40℃で一晩攪拌した。追加の触媒 (8 mg) を加え、その反応物を40℃でさらに24時間攪拌した。反応物をシリカに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：ジクロロメタン中0~3% MeOH) によって精製して、42 mgの薄茶色の固体をシーストランス混合物として得た (10 mgのトランス36–13を分離した)。

【0989】

ステップ13：化合物36–14：THF中 (1 mL) –EtOH (1 mL) 中のtert-ブチル (1S, 22R, 25S) –16-アセチル-25-{[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルバモイル} –13-(2-メチルピリミジン-5-イル) –20-オキソ-3-オキサ-9, 17, 18, 21-テトラアザペンタシクロ[19.2.2.1¹¹, 15.0¹, 22.0¹⁸, 26]ヘキサコサ-5, 11, 13, 15 (26), 16-ペンタエン-9-カルボキシレート (36–12、0.04 g、0.05 mmol、1 当量) 及び酸化白金の溶液を、水素下で室温で2時間攪拌した。次いで、その反応物をシリカに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：ジクロロメタン中0~3% MeOH) によって精製して、23 mgの白色固体を得た。

【0990】

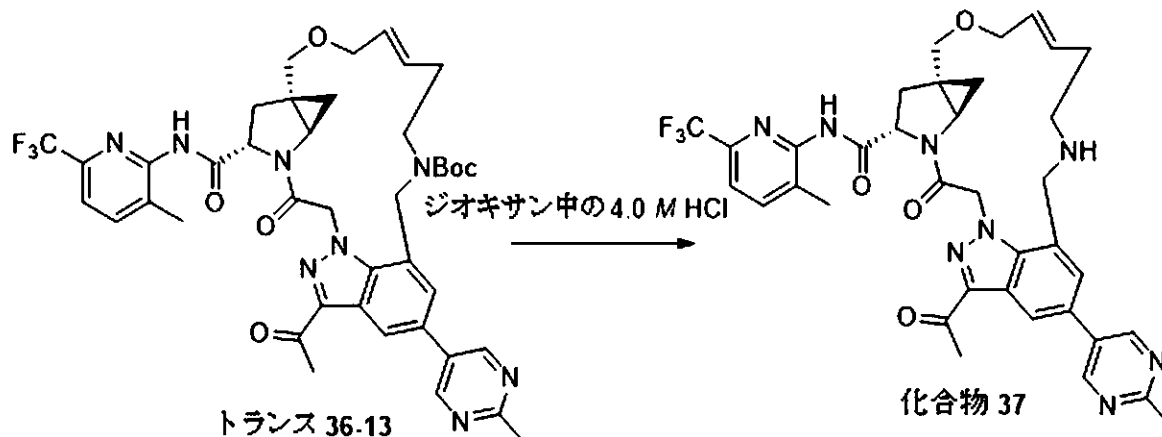
ステップ14：化合物36：4.0 MのHClを含有するジオキサン中のtert-ブチル (1S, 22R, 25S) –16-アセチル-25-{[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルバモイル} –13-(2-メチルピリミジン-5-イル) –20-オキソ-3-オキサ-9, 17, 18, 21-テトラアザペンタシクロ[19.2.2.1¹¹, 15.0¹, 22.0¹⁸, 26]ヘキサコサ-11, 13, 15 (26), 16-テトラエン-9-カルボキシレート (36–14、0.02 g、0.025 mmol、1 当量) の溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、揮発物を減圧下で除去した。その残渣をヘプタン-エーテルの1:1混合物 (1 mL) で洗浄した。その固体を高真空下で乾燥させて、クリーム色の固体を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 0.86 (t, J=6.8 Hz, 1 H)、1.24–1.28 (m, 1 H)、1.51–1.64 (m, 4 H)、2.13–2.24 (m, 1 H)、2.18 (s, 3 H)、2.37–2.49 (m, 2 H)、2.65 (s, 3 H)、2.69 (s, 3 H)、2.97 (d, J=12.2 Hz, 1 H)、3.14–3.20 (m, 1 H)、3.39–3.56 (m, 2 H)、3.63–3.77 (m, 2 H)、4.00 (d, J=12.2 Hz, 1 H)、4.15 (t, J=4.3 Hz, 1 H)、4.40–4.53 (m

, 2 H)、5.02 (t, $J=12.7$ Hz, 1 H)、5.61 (d, $J=18.0$ Hz, 1 H)、6.65 (d, $J=18.1$ Hz, 1 H)、7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H)、7.89–7.96 (m, 2 H)、8.51 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H)、9.12 (s, 2 H)、9.57 (s, 1 H)、10.24 (s, 1 H)、10.68 (s, 1 H)。 ^{19}F : $\delta-66.1$ 。

【0991】

スキーム36。化合物37の合成

【化3193】



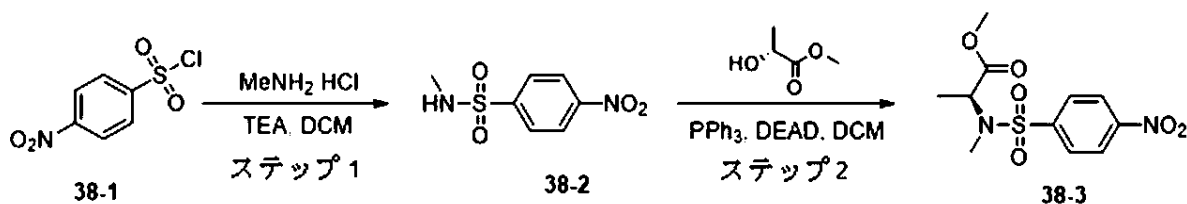
【0992】

化合物37: 4.0 MのHCl含有のジオキサン (1 mL) 中のtrans-36-13 (0.01 g、0.012 mmol、1当量) の溶液を室温で2時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタン及び5滴のTEAに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン中の0~4% MeOH) によって精製して、白色の固体を得た。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 0.35 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H)、0.46–0.47 (m, 1 H)、2.27–2.32 (m, 1 H)、2.36 (s, 3 H)、2.42–2.54 (m, 3 H)、2.68 (s, 3 H)、2.74 (s, 3 H)、2.94–2.99 (m, 2 H)、3.04–3.12 (m, 1 H)、3.78–4.01 (m, 4 H)、4.19–4.34 (m, 2 H)、4.50–4.62 (m, 1 H)、5.62–5.69 (m, 1 H)、5.91–5.98 (m, 1 H)、6.04 (d, $J=15.3$ Hz, 1 H)、6.15 (d, $J=15.3$ Hz, 1 H)、7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H)、7.64 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H)、7.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H)、8.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H)、9.00 (s, 2 H)。 ^{19}F : $\delta-69.1$ 。

【0993】

スキーム37。化合物38の合成

【化3194】



10

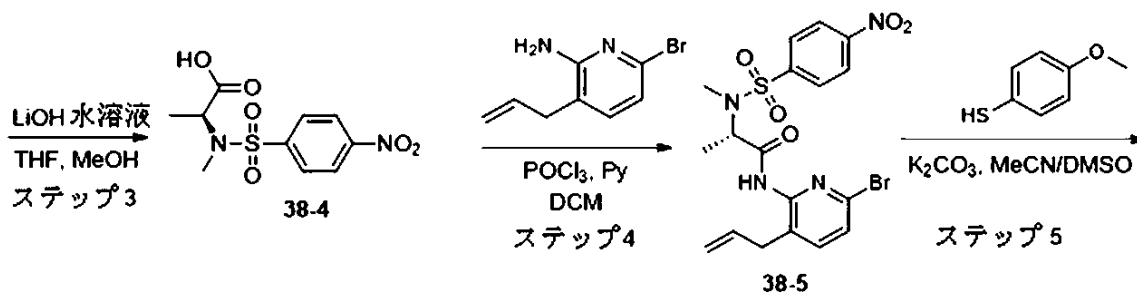
20

30

40

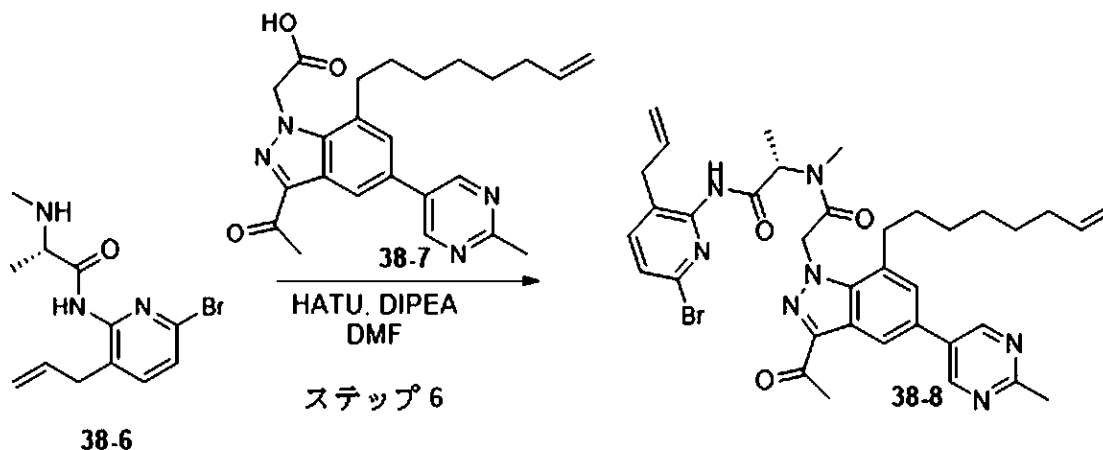
50

【化 3 1 9 5】



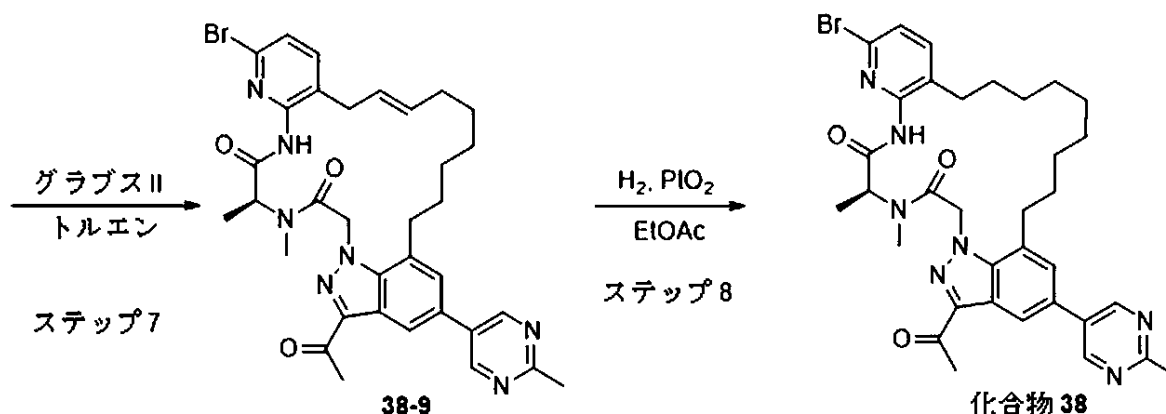
10

【化 3 1 9 6】



20

【化 3 1 9 7】



30

【0 9 9 4】

ステップ 1：N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド（38-2）：DCM（8 mL）中の塩酸メチルアミン（1.0 g、14.81 mmol）及び TEA（4.49 g、44.4 mmol）の混合物に 4-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド（3.61 g、16.3 mmol）を 0℃で少しずつ加え、その混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を DCM で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 50：1～8：1 で溶出）によって精製して、化合物 38-2（1.34 g、収率 41.8%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）m/z：217（M+H）⁺。

40

【0 9 9 5】

ステップ 2：（S）-メチル 2-（N-メチル-4-ニトロフェニルスルホンアミド）プロパノエート（38-3）：DCM（15 mL）中の化合物 38-2（1.3 g、6.

50

0.2 mmol) の溶液に PPh_3 (2.37 g、9.03 mmol) 及び (R) - メチル 2 - ヒドロキシプロパノエート (0.94 g、9.03 mmol) を添加した後、DEAD (1.57 g、9.03 mmol) を 0℃ で滴下した。この混合物を N_2 雰囲気下で室温で 16 時間攪拌した。その混合物を水に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 30 : 1 で ~ 5 : 1 溶出) によって精製して、化合物 38-3 (1.3 g、収率 69.4%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 303 (M+H)⁺。

【0996】

ステップ 3 : (S) - 2 - (N - メチル - 4 - ニトロフェニルスルホンアミド) プロパン酸 (38-4) : メタノール (2 mL) 及び THF (2 mL) 中の化合物 38-3 (1.3 g、4.03 mmol) の溶液に 0℃ で水 (2 mL) 中の LiOH (0.31 g、12.91 mmol) の溶液を加え、その混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を水で希釈し、Et₂O で 2 回洗浄した。その水層を 0.5 M HCl 水溶液で酸性化し、DCM で 2 回抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、濃縮乾固して、化合物 38-4 (1.1 g、収率 88.78%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 289 (M+H)⁺。

【0997】

ステップ 4 : (S) - N - (3 - アリル - 6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (N - メチル - 4 - ニトロフェニルスルホンアミド) プロパンアミド (38-5) : DCM (8 mL) 中の化合物 38-4 (394 mg、1.37 mmol) 及び 3 - アリル - 6 - ブロモピリジン - 2 - アミン (290 mg、1.37 mmol) の混合物にピリジン (540 mg、6.84 mmol) を加え、続いて塩化ホスホリル (230 mg、1.50 mmol) を 0℃ で滴下し、その混合物を N_2 雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。その混合物を氷水中に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 30 : 1 ~ 4 : 1 で溶出) によって精製して化合物 38-5 (350 mg、収率 53.1%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 483 (M+H)⁺。

【0998】

ステップ 5 : (S) - N - (3 - アリル - 6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (38-6) : MeCN/DMSO (10 mL、v/v = 4/1) 中の化合物 38-5 (340 mg、0.71 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (392 mg、2.84 mmol) を加え、続いて 4 - メトキシベンゼンチオール (298 mg、2.13 mmol) を 0℃ で加え、その混合物を室温で 4 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 1 : 4 で溶出) によって精製して、化合物 38-6 (165 mg、収率 78.2%) を淡黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 298/300 (M+H)⁺。

【0999】

ステップ 6 : (S) - 2 - (2 - (3 - アセチル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 7 - (オクタ - 7 - エン - 1 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド) - N - (3 - アリル - 6 - ブロモピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (38-8) : DMF (5 mL) 中の化合物 38-6 (90 mg、0.30 mmol) 及び 2 - (3 - アセチル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 7 - (オクタ - 7 - エン - 1 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (126 mg、0.30 mmol) の混合物に、DIPEA (194 mg、1.5 mmol)、続いて HATU (171 mg、0.45 mmol) を 0℃ で加え、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

(DCM:MeOH=100:1~10:1で溶出)によって精製し、化合物38-8 (130mg、収率61.9%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 700/702 (M+H)⁺。

【1000】

ステップ7: 化合物38-9: 脱気したトルエン (50mL) 中の化合物38-8 (50mg、0.07mmol) の溶液に、グラブス第2触媒 (15mg、0.018mmol) を、0℃でN₂雰囲気下で添加し、その混合物を80℃でN₂雰囲気下で16時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (DCM:MeOH=80:1で溶出) により精製して、化合物38-9 (30mg、収率63.8%)を褐色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 672/674 (M+H)⁺。

10

【1001】

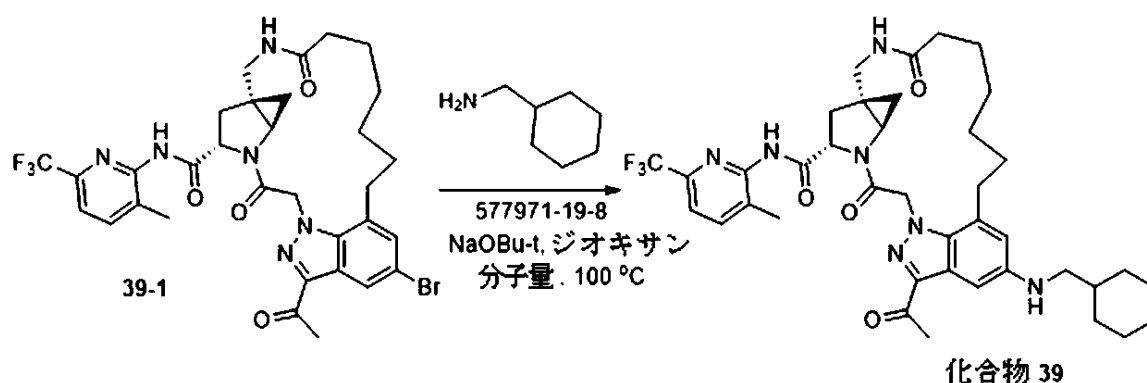
ステップ8: 化合物38: EtOAc (3mL) 中の化合物38-9 (30mg、0.045mmol) の溶液に、PtO₂ (9mg、0.04mmol) を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で30分間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物38 (0.4mg、収率1.3%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H)、9.03 (d, J=3.6Hz, 2H)、8.34 (d, J=1.6Hz, 1H)、7.69 (dd, J=16.4, 16.4Hz, 1H)、7.61 (dd, J=13.6, 13.6Hz, 1H)、7.56-7.47 (m, 1H)、5.75 (d, J=22.4Hz, 1H)、5.25 (d, J=7.2Hz, 1H)、3.19 (s, 3H)、3.02 (t, J=8.0Hz, 4H)、2.68 (s, 3H)、2.65 (s, 3H)、2.34-2.31 (m, 1H)、2.07-1.94 (m, 2H)、1.83-1.50 (m, 6H)、1.46 (d, J=7.2Hz, 3H)、1.29-1.25 (m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 674/676 (M+H)⁺。

20

【1002】

スキーム38。化合物39の合成

【化3198】



30

【1003】

1, 4-ジオキサン (1mL) 中の化合物39-1 (30mg、0.042mmol) 及びシクロヘキシルメタンアミン (22mg、0.2mmol) の混合物に、NaOBu-t (12mg、0.12mmol) 及び2-(2'-ジ-tert-ブチルホスフィン) ビフェニルパラジウム (II) アセテート (9mg 0.02mmol, CAS: 577971-19-8) を添加した。その混合物をN₂下で3回脱気し、CEMマイクロ波反応器中で100℃で45分間撹拌した。その反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物39 (3.7mg、収率12.6%)を黄色の固体として得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H)、8

40

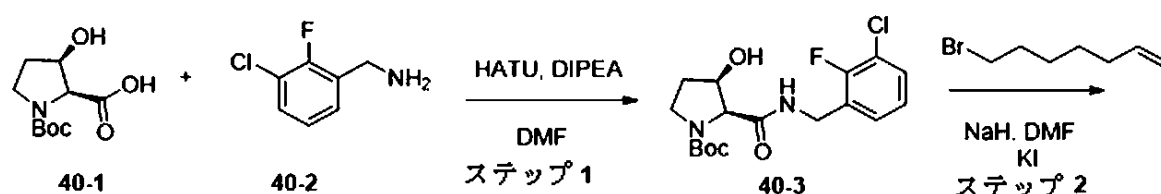
50

1.17 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H)、7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H)、7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H)、6.94 (d, J=2.0 Hz, 1H)、6.67 (d, J=1.6 Hz, 1H)、5.76 (d, J=18.0 Hz, 1H)、5.63 (t, J=5.6 Hz, 1H)、5.31 (d, J=18.0 Hz, 1H)、4.32 (t, J=7.8 Hz, 1H)、3.53 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H)、3.30-3.26 (m, 1H)、3.16 (dd, J=14.4, 14.4 Hz, 1H)、2.96-2.90 (m, 1H)、2.84 (t, J=6.0 Hz, 2H)、2.68-2.59 (m, 1H)、2.52 (s, 3H)、2.43-2.37 (m, 2H)、2.12-2.00 (m, 5H)、1.81 (d, J=12.4 Hz, 2H)、1.71-1.57 (m, 8H)、1.47-0.95 (m, 11H)。LC/MS (ESI) m/z: 736 (M+H)⁺。

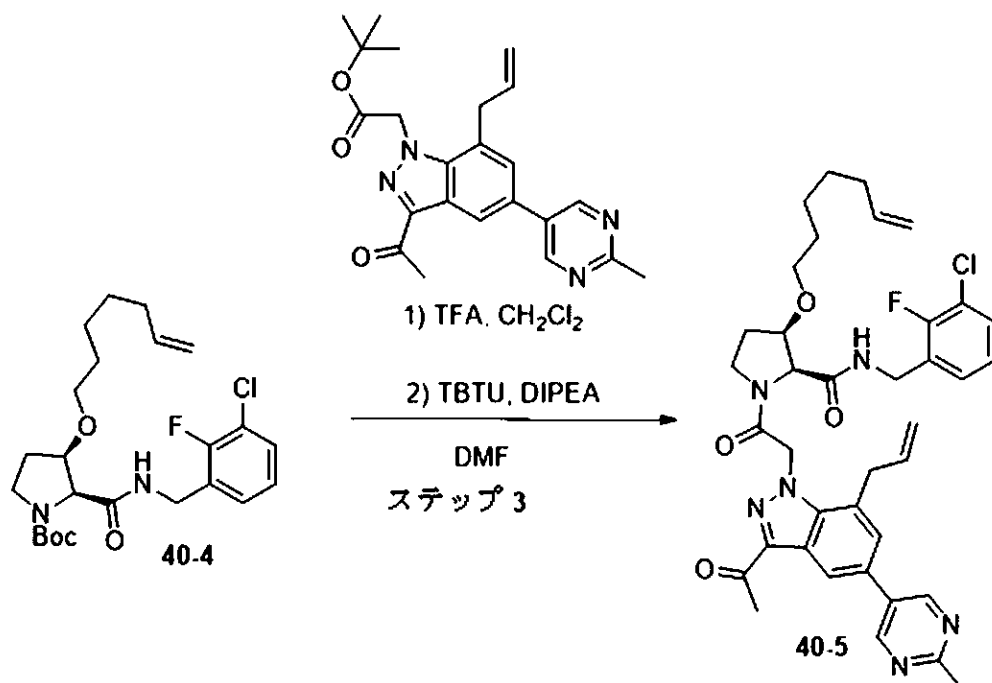
【 1 0 0 4 】

スキーム 39。化合物 40 の合成

【化 3 1 9 9】



【化 3 2 0 0】



10

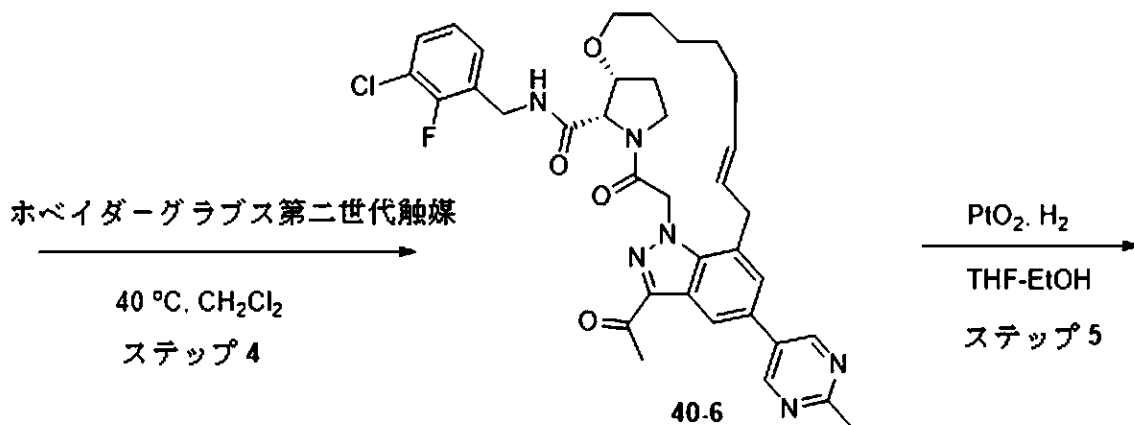
20

30

40

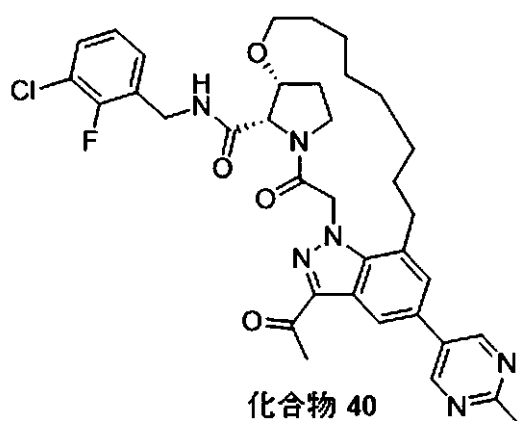
50

【化 3 2 0 1】



10

【化 3 2 0 2】



20

【1 0 0 5】

ステップ 1. *tert*-ブチル (2*S*, 3*R*) - 2 - ((3-クロロ-2-フルオロベンジル) カルバモイル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (40-3) : DMF (10 mL) 中の (2*S*, 3*R*) - 1 - (*tert*-ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (40-1, 1 g) の氷冷溶液に、HATU (1.97 g) 及び DIPEA (2.3 mL)、続いて (3-クロロ-2-フルオロフェニル) メタンアミン (40-2, 0.76 g) を添加した。その冷却浴を取り外し、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をクロロホルムに溶解した。得られた溶液を、1.0 M クエン酸水溶液、水、及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で連続して洗浄した。その有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン中 0 ~ 2.5 % MeOH) によって精製して、白色の固体を得た。

30

【1 0 0 6】

ステップ 2. *tert*-ブチル (2*S*, 3*R*) - 2 - ((3-クロロ-2-フルオロベンジル) カルバモイル) - 3 - (ヘプト-6-エン-1-イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (40-4) : DMF (10 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 3*R*) - 2 - { [(3-クロロ-2-フルオロフェニル) メチル] カルバモイル } - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 g) の氷冷溶液に、水素化ナトリウム (0.160 g、鉱油中 60 %) を少しずつ加え、その溶液を 0 °C で 30 分間攪拌した。7-ブロモ-1-ヘプテン (1.43 g) を滴下して加え、続いて KI の結晶を加えた。その反応物を 0 °C で 2 時間、次いで室温で一晩攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン-水で希釈した。有機層を分離し、その水層をジクロロメタンで 1 回抽出した。その合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。その粗生成物をシリ

40

50

カゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン中0～40%のEtOAc）によって精製して、0.38gの無色の樹脂を得た。

【1007】

ステップ3. (2S, 3R)-1-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-3-(ヘプト-6-エン-1-イルオキシ)ピロリジン-2-カルボキサミド(40-5): tert-ブチル2-[3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-7-(プロプ-2-エン-1-イル)インダゾール-1-イル]アセテート(0.33g、0.812mmol、1当量)を、3mLのTFA及び1mLのCH₂Cl₂を含むバイアル中で3時間撹拌した。別のバイアルでは、tert-ブチル(2S, 3R)-2-{[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-3-(ヘプト-6-エン-1-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.38g)を2mLのTFA及び2mLのCH₂Cl₂とともに30分間撹拌した。2つのバイアルの内容物を合わせ、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をDMF(3mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。続いて、DIPEA(0.71mL)及びTBTU(1.10g)を添加した。冷却浴を取り外し、反応物を室温で30分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。その有機層を、分離し、Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中0～1.5%MeOH）によって精製して、350mgの白色の固体を得た。

【1008】

ステップ4. 化合物40-6: ジクロロメタン(34mL)中の(2S, 3R)-1-{2-[3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-7-(プロプ-2-エン-1-イル)インダゾール-1-イル]アセチル}-N-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-(ヘプト-6-エン-1-イルオキシ)ピロリジン-2-カルボキサミド(0.2g、0.16mmol、1当量)の溶液をアルゴンで脱気した。PtO₂(18mg)を加え、反応物を40℃で一晩撹拌した。追加の触媒(18mg)を加え、反応物を40℃で8時間撹拌した。反応物をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中0～3%MeOH）によって精製して、所望の化合物を、シス及びトランス異性体の混合物である褐色の固体として得た。

【1009】

ステップ5. 化合物40: THF(1mL)-EtOH(1mL)中の化合物4-6(5mg、0.007mmol、1当量)の溶液を、水素雰囲気下で6時間、酸化白金(1mg)の存在下で撹拌した。その反応物を、セライトに通して濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC（溶媒系：クロロホルム中5%MeOH）によって精製して、化合物40を無色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d、主要回転異性体) δ 0.86-0.89(m, 2H)、1.26-1.63(m, 8H)、1.71-1.79(m, 1H)、1.91-1.99(m, 1H)、2.27-2.37(m, 2H)、2.72(s, 3H)、2.87(s, 3H)、2.87(t, J=8.5Hz, 2H)、3.37-3.45(m, 2H)、3.75(t, J=8.8Hz, 1H)、3.92-3.96(m, 1H)、4.32(d, J=20.5Hz, 2H)、4.42(d, J=5.8Hz, 2H)、5.41(d, J=16.8Hz, 1H)、5.51(d, J=16.9Hz, 1H)、6.11-6.15(m, 1H)、6.64(t, J=7.8Hz, 1H)、7.07-7.11(m, 2H)、7.27(s, 1H)、8.49(s, 1H)、8.91(s, 2H)。¹⁹F NMR(CDCl₃) δ -121.1。

【1010】

スキーム40. 化合物41の合成

10

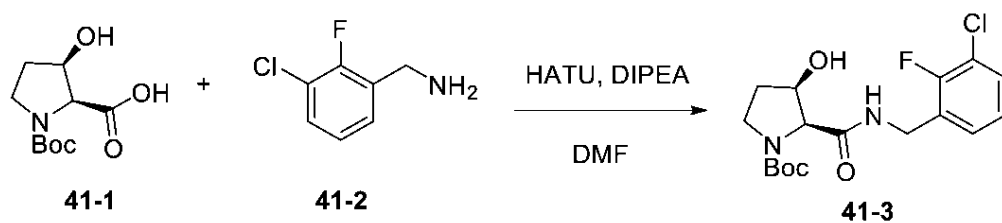
20

30

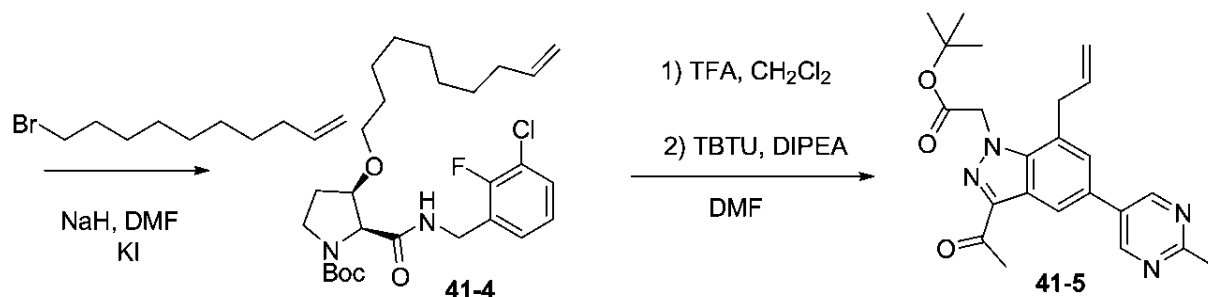
40

50

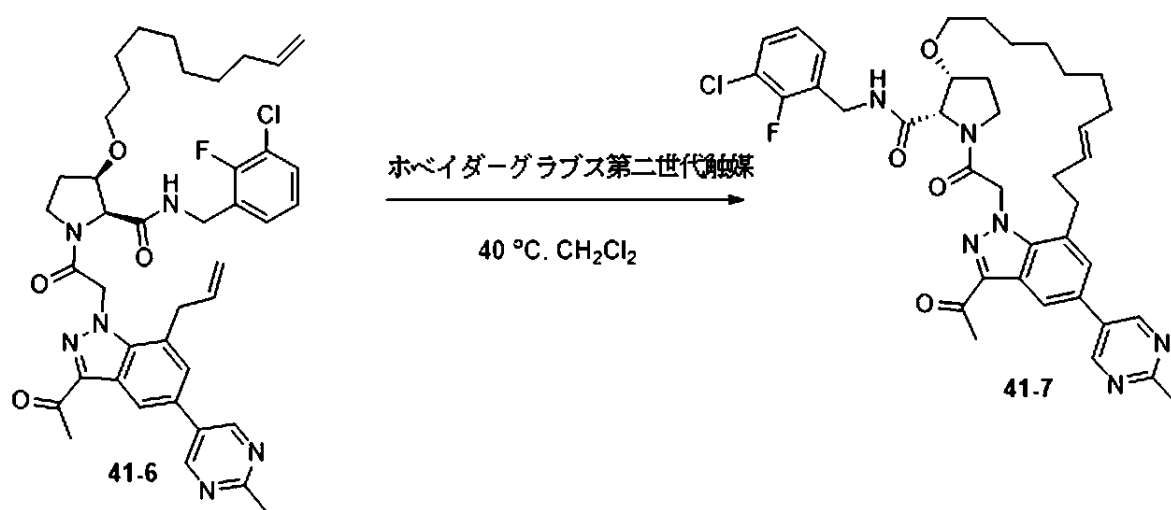
【化 3 2 0 3】



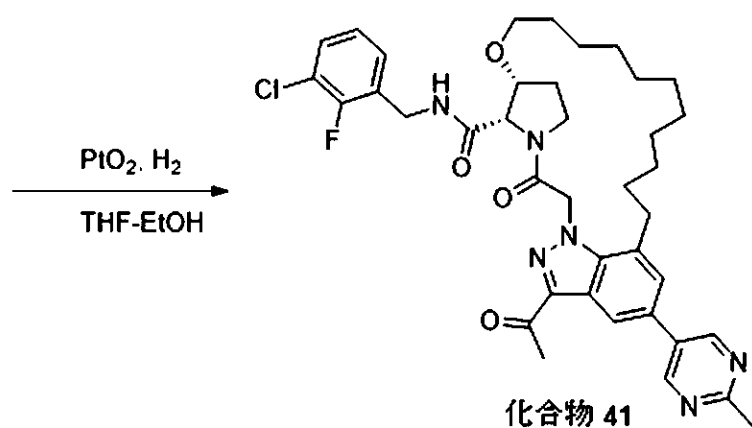
【化 3 2 0 4】



【化 3 2 0 5】



【化 3 2 0 6】



【1 0 1 1】

ステップ1: tert-ブチル (2S, 3R) - 2 - ((3-クロロ-2-フルオロベ

10

20

30

40

50

ンジル) カルバモイル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (41-3) : DMF (10 mL) 中の (2S, 3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 g) の氷冷溶液に、HATU (1.97 g) 及び DIPEA (2.3 mL)、続いて (3-クロロ-2-フルオロフェニル) メタンアミン (0.76 g) を添加した。冷却浴を取り外し、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をクロロホルムに溶解した。得られた溶液を、1.0 M クエン酸水溶液、水、及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で連続して洗浄した。その有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ジクロロメタン中 0 ~ 2.5 % MeOH) によって精製して、白色の固体を得た。

【1012】

ステップ 2 : tert-ブチル (2S, 3R) - 2 - ((3-クロロ-2-フルオロベンジル) カルバモイル) - 3 - (デカ-9-エン-1-イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (41-4) : DMF (10 mL) 中の tert-ブチル (2S, 3R) - 2 - { [(3-クロロ-2-フルオロフェニル) メチル] カルバモイル} - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 g, 2.682 mmol、0.498 当量) の冷却溶液に、水素化ナトリウム (0.16 g、鉱油中 60 %) を少しずつ加えた。NaH の添加が完了した後、反応物を 0℃ で 30 分間攪拌した。10-ブロモデカ-1-エン (1.18 g, 5.384 mmol、1 当量) を 0℃ で滴下し、反応物を 0℃ で 2 時間攪拌し、室温まで温めさせ、一晩攪拌させた。水を注意深く加えることにより反応をクエンチし、そして溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、ジクロロメタンに取り、水で洗浄した。その有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン中 0 ~ 40 % の EtOAc) によって精製して、0.28 g の無色の樹脂を得た。

【1013】

ステップ 3 : (2S, 3R) - 1 - (2 - (3-アセチル-7-アリル-5 - (2-メチルピリミジン-5-イル) - 1H-インダゾール-1-イル) アセチル) - N - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 3 - (デカ-9-エン-1-イルオキシ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (41-6) : tert-ブチル (2S, 3R) - 2 - { [(3-クロロ-2-フルオロフェニル) メチル] カルバモイル} - 3 - (デカ-9-エン-1-イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (41-4, 0.28 g, 0.548 mmol、1.012 当量) を、TFA (2 mL) 及びジクロロメタン (2 mL) を含むバイアル中で 15 分間攪拌した。別のバイアルでは、tert-ブチル 2 - [3-アセチル-5 - (2-メチルピリミジン-5-イル) - 7 - (プロプ-2-エン-1-イル) インダゾール-1-イル] アセテート (41-5, 0.22 g, 0.541 mmol、1 当量) を TFA (2 mL) 及びジクロロメタン (1 mL) とともに室温で 2 時間攪拌した。2つのバイアルの内容物を合わせ、揮発性物質を減圧下で除去した。その残渣を DMF (3 mL) に取り、バイアルを氷浴中で冷却した。DIPEA (0.477 mL) 及び TBTU (0.211 g, 0.657 mmol、1.214 当量) を加え、冷却浴を取り外した。反応物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ジクロロメタン中 0 - 2 % MeOH) によって精製して、表題化合物をクリーム色の固体として得た。

【1014】

ステップ 4 : 化合物 41-7 : ジクロロメタン (20 mL) 中の (2S, 3R) - 1 - {2 - [3-アセチル-5 - (2-メチルピリミジン-5-イル) - 7 - (プロプ-2-エン-1-イル) インダゾール-1-イル] アセチル} - N - [(3-クロロ-2-フルオロフェニル) メチル] - 3 - (デカ-9-エン-1-イルオキシ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (0.13 g, 0.175 mmol、1 当量) の溶液を、アルゴンを用いて脱気し、ホバイダーグラブス第 2 世代触媒 (10 mg) を添加した。その反応混合物をキャッピングして 40℃ で一晩加熱した。その溶媒を 50 % 減少させ、反応物をシリカに吸着

させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中の0～1.5%のMeOH）によって精製して、表題化合物をシス及びトランス異性体の混合物として得た。

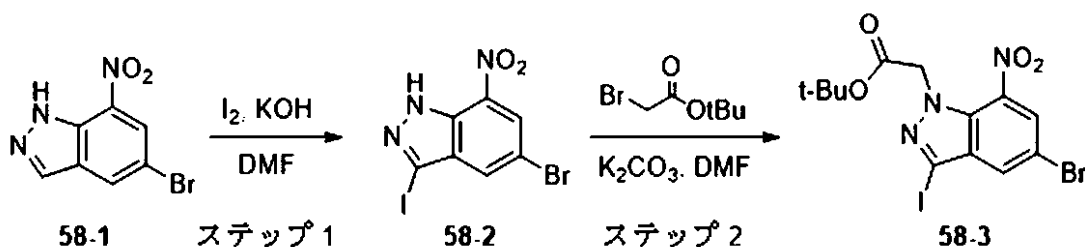
【1015】

ステップ5. 化合物41：THF（1mL）－EtOH 91mL）中の化合物41-7（0.02g、0.028mmol、1当量）及び酸化白金（2mg）の混合物を、水素雰囲気下で室温で一晩撹拌した。次に、反応物をシリカに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中0～1.5%MeOH）によって精製して、表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz、クロロホルム-d、主要回転異性体） δ 1.24–1.27（m, 18H）、1.99–2.04（m, 1H）、2.27–2.37（m, 1H）、2.70（s, 3H）、2.65–2.81（m, 1H）、2.78–2.81（m, 1H）、2.81（s, 3H）、3.43–3.51（m, 2H）、3.74–3.92（m, 2H）、4.29–4.32（m, 1H）、4.39–4.59（m, 3H）、5.41（d, $J=17.3$ Hz, 1H）、5.56（d, $J=17.1$ Hz, 1H）、5.90（t, $J=6.3$ Hz, 1H）、6.81（t, $J=7.8$ Hz, 1H）、7.17–7.24（m, 1H）、7.20–7.41（m, 2H）、8.47（s, 1H）、8.89（s, 2H）。¹⁹F δ –121.4。

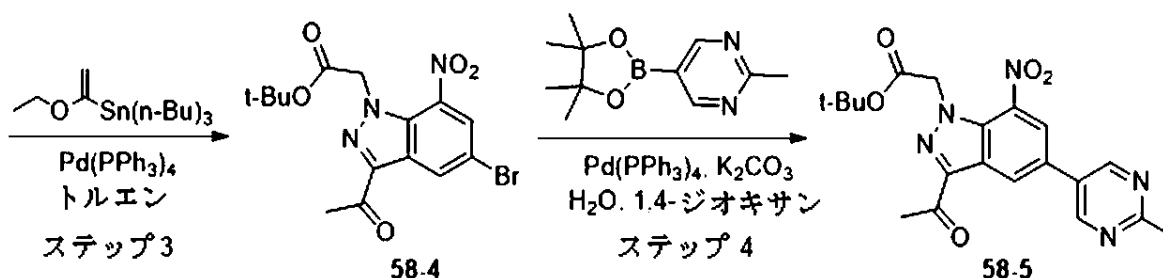
【1016】

スキーム41. 化合物58の合成

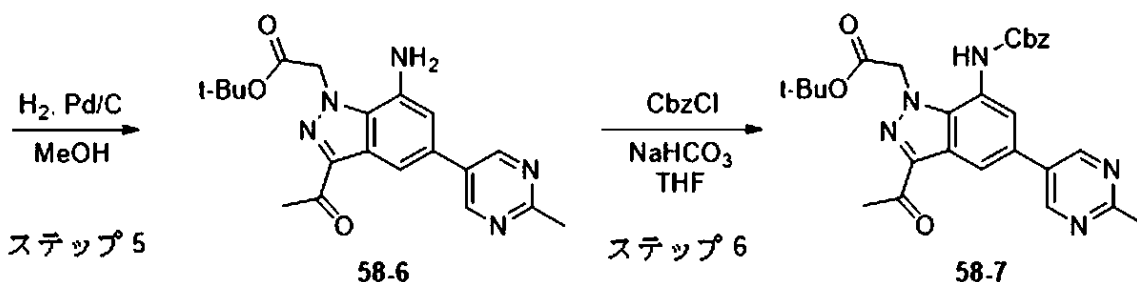
【化3207】



【化3208】



【化3209】



10

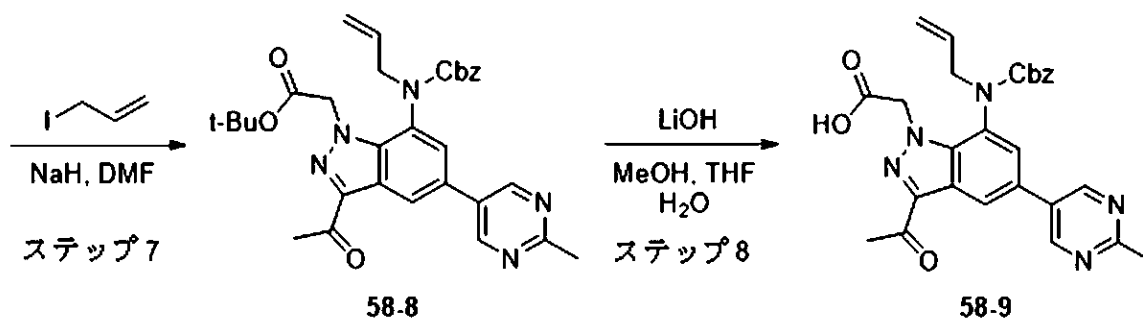
20

30

40

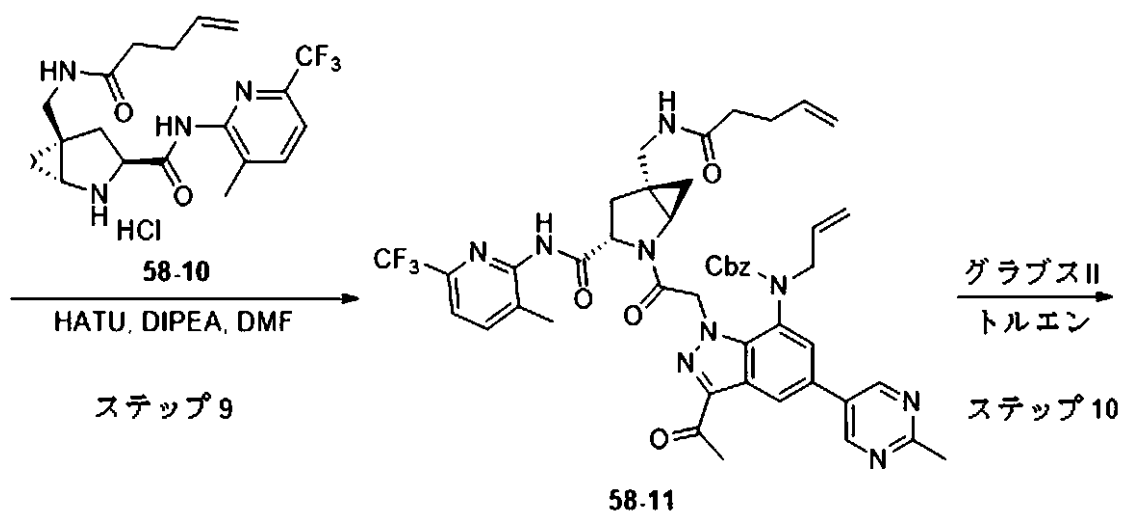
50

【化 3 2 1 0】



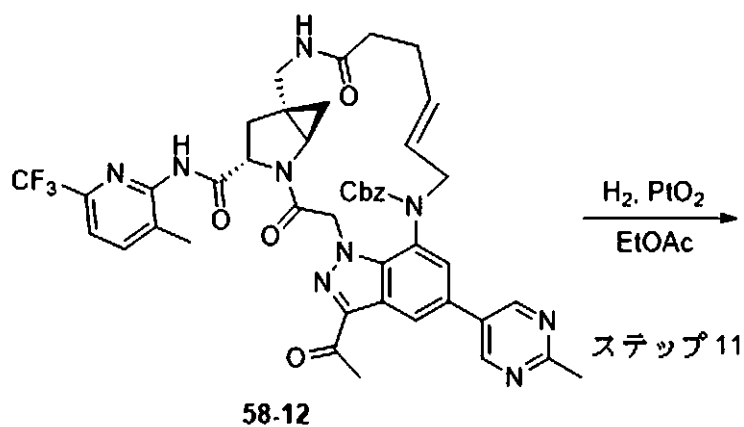
10

【化 3 2 1 1】



20

【化 3 2 1 2】

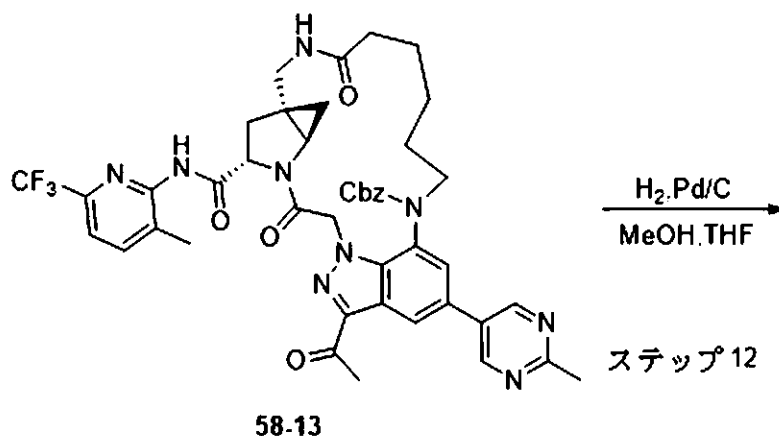


30

40

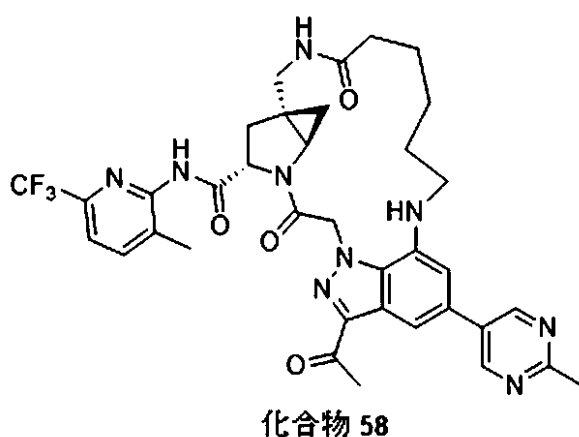
50

【化 3 2 1 3】



10

【化 3 2 1 4】



20

【1 0 1 7】

ステップ 1: 5-ブロモ-3-ヨード-7-ニトロ-1H-インダゾール (58-2) : DMF (25 mL) 中の化合物 58-1 (2.0 g, 8.26 mmol) の溶液に、KOH (1.041 g, 18.59 mmol)、続いてヨウ素 (3.146 g, 12.40 mmol) を少量ずつ 0℃ で加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、化合物 58-2 (2.9 g、収率 95.39%) を黄色の固体として得て、これを精製することなく次の反応で利用した。LC/MS (ESI) m/z : 368/370 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

【1 0 1 8】

ステップ 2: tert-ブチル 2-(5-ブロモ-3-ヨード-7-ニトロインダゾール-1-イル) アセテート (58-3) : DMF (30 mL) 中の化合物 58-2 (2.9 g, 7.88 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (3.26 g, 23.7 mmol)、続いて tert-ブチル 2-ブロモアセテート (2.00 g, 10.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1 ~ 10:1) によって精製して、化合物 58-3 (2.6 g、収率 68.43%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 482/484 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

【1 0 1 9】

ステップ 3: tert-ブチル 2-(3-アセチル-5-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (58-4) : トルエン (15 mL) 中の化合物 5

50

8-3 (1.36 g、2.83 mmol) 及びトリブチル (1-エトキシビニル) スタンナン (1.33 g、3.68 mmol) の混合物に Pd (PPh₃)₄ (327 mg、0.28 mmol) を加え、その混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、N₂ 雰囲気下で一晩 100℃で攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣を THF (10 mL) に溶解した。混合物に 0.5 N の HCl 水溶液 (4 mL) を加え、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させて、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 100 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 58-4 (860 mg、収率 76.6%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 398 / 400 (M+H)⁺。

ステップ 4 : tert-ブチル 2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (58-5) : ジオキサラン-2-イル) ピリミジン (490 mg、2.23 mmol) の混合物に Pd (PPh₃)₄ (234 mg、0.20 mmol) 及び K₂CO₃ (697 mg、5.05 mmol) を加えた。その混合物を 3 回脱気し、90℃で N₂ 雰囲気下で 2 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 58-5 (720 mg、収率 86.7%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 412 (M+H)⁺。

【1020】

ステップ 5 : tert-ブチル 2-(3-アセチル-7-アミノ-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (58-6) : MeOH 及び THF (10 mL、v/v = 1 : 1) の中の化合物 58-5 (720 mg、1.75 mmol) の溶液に 10% Pd/C (216 mg) を 0℃で加え、その混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、H₂ バルーン下、室温で 30 分間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 30 : 1) によって精製して、化合物 58-6 (530 mg、収率 79.5%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 382 (M+H)⁺。

【1021】

ステップ 6 : tert-ブチル 2-(3-アセチル-7-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (58-7) : THF (8 mL) 中の化合物 58-6 (530 mg、1.39 mmol) の溶液に、水 (4 mL) 中の NaHCO₃ (129 mg、1.53 mmol) を加え、続いて CbzCl (261 mg、1.53 mmol) を 0℃で滴下し、その混合物を室温で N₂ 雰囲気下で 2 時間攪拌した。その混合物を氷水でクエンチさせ、EtOAc で 2 回で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、化合物 58-7 (350 mg、収率 48.9%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 516 (M+H)⁺。

【1022】

ステップ 7 : [3-アセチル-7-(アリル-ベンジルオキシカルボニル-アミノ)-5-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-インダゾール-1-イル] -酢酸 tert-ブチルエステル (58-8) : DMF (6 mL) 中の化合物 58-7 (350 mg、0.68 mmol) の溶液に、NaH (42 mg、1.02 mmol、60%) を、0℃で N₂ 雰囲気下で添加し、その混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。3-ヨードプロペン (228 mg、1.36 mmol) を上記混合物に添加し、その反応混合物を N₂ 雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。この混合物を NH₄Cl 水溶液で 0℃でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮乾固した。その残渣

をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝5：1）によって精製して、化合物58-8（350mg、収率92.7%）を淡黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：556（M+H）⁺。

【1023】

ステップ8：[3-アセチル-7-（アリル-ベンジルオキシカルボニル-アミノ）-5-（2-メチル-ピリミジン-5-イル）-インダゾール-1-イル]-酢酸（58-9）：MeOH及びTHF（6mL、 $v/v=2/1$ ）中の化合物58-8（350mg、0.63mmol）の溶液に、水（2mL）中のLiOH（132mg、3.15mmol）の溶液を0℃で加え、その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を濃縮し、EtOAc及び水で洗浄し、その水層を0.5MのHCl水溶液で酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固し、化合物58-9（225mg、収率71.6%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：500（M+H）⁺。

【1024】

ステップ9：（3-アセチル-5-（2-メチル-ピリミジン-5-イル）-1-〔2-〔3-（3-メチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルカルバモイル）-5-（ペント-4-エノイルアミノ-メチル）-2-アザ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキサ-2-イル〕-2-オキソ-エチル〕-1H-インダゾール-7-イル）-アリル-カルバミン酸ベンジルエステル（58-11）：DMF（6mL）中の化合物58-10（154mg、0.39mmol）及び58-9（194mg、0.39mmol）の混合物にDIPEA（252mg、1.95mmol）続いてHATU（224mg、0.59mmol）を0℃で添加してその混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1～80：1）によって精製して、化合物58-11（150mg、収率43.9%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：878（M+H）⁺。

【1025】

ステップ10：化合物58-12：脱気したトルエン（120mL）中の化合物58-11（150mg、0.17mmol）の溶液に、グラブス第2世代触媒（36mg、0.04mmol）を、0℃でN₂雰囲気下で添加し、その混合物を80℃でN₂雰囲気下で一晩攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1～80：1）により精製して、化合物58-12（130mg、収率57.2%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：850（M+H）⁺。

【1026】

ステップ11：化合物58-13：酢酸エチル（8mL）中の化合物58-12（130mg、0.15mmol）の溶液に、PtO₂（39mg）を0℃で加え、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下で室温で1時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1～80：1）によって精製して、化合物58-13（70mg、収率53.8%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：852（M+H）⁺。

【1027】

ステップ12：化合物58：MeOH及びTHF（6mL、 $V/V=1:1$ ）中の化合物58-13（60mg、0.07mmol）の溶液にPd/C（18mg、10重量%）を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下で室温で30分間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物58（2.0mg、収率4.0%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz，CD₃OD） δ 8.93（s，2H）、7.96（s，1H

10

20

30

40

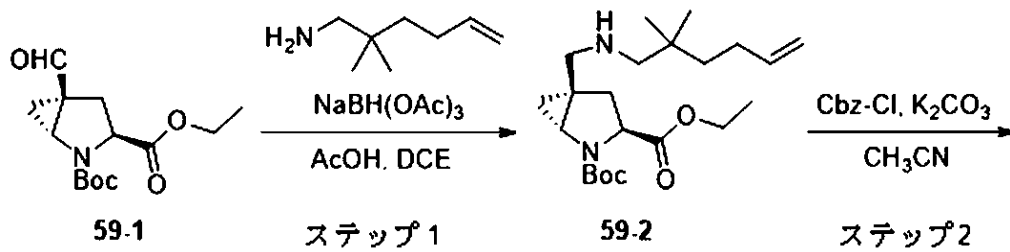
50

)、7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.79 (s, 1H)、6.22 (d, $J=17.6$ Hz, 1H)、5.54 (d, $J=17.6$ Hz, 1H)、4.48 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、3.76–3.72 (m, 1H)、3.49 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、3.26 (m, 1H)、3.11–3.04 (m, 1H)、3.03–2.94 (m, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.64–2.57 (m, 2H)、2.43–2.37 (m, 1H)、2.25 (m, 1H)、2.03 (s, 3H)、1.94–1.83 (m, 2H)、1.71–1.66 (m, 2H)、1.46–1.28 (m, 3H)、1.14–1.09 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 718 ($M+H$)⁺。

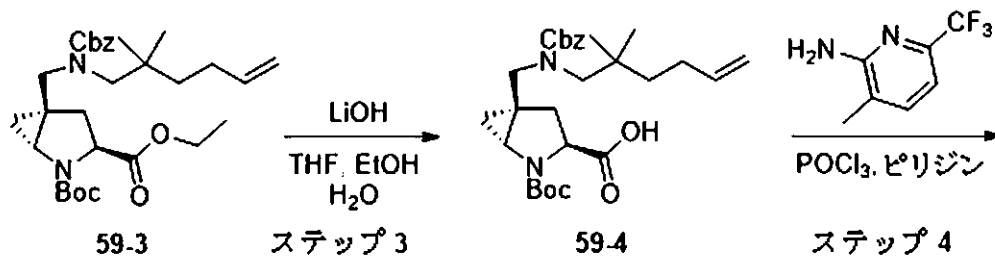
【1028】

スキーム42。化合物59の合成

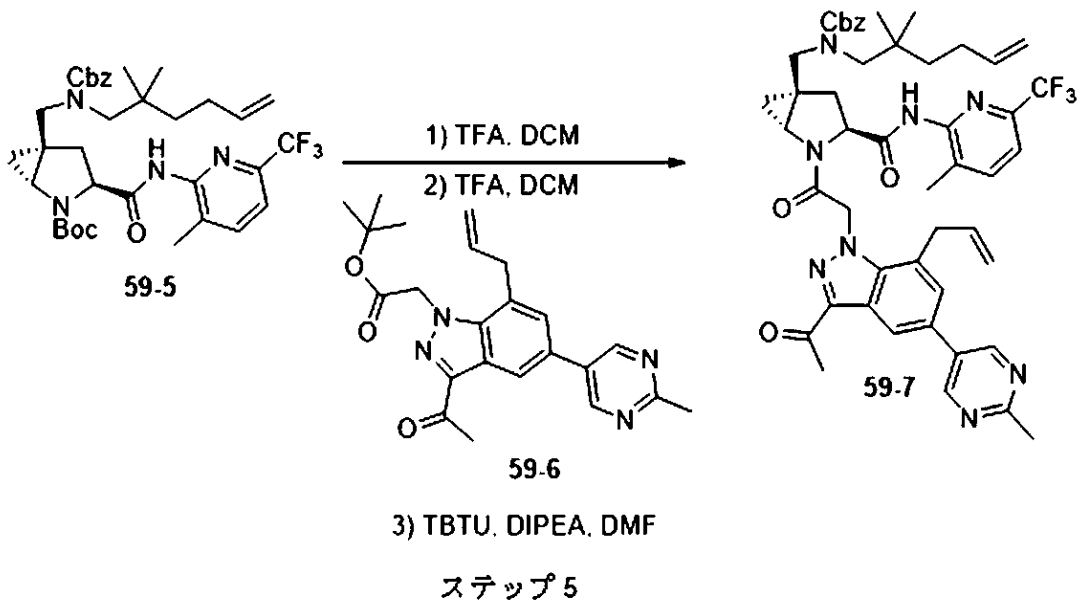
【化3215】



【化3216】



【化3217】



10

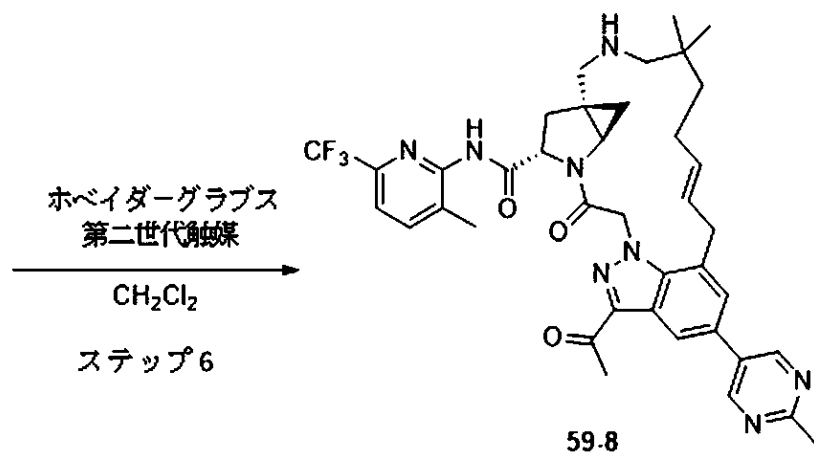
20

30

40

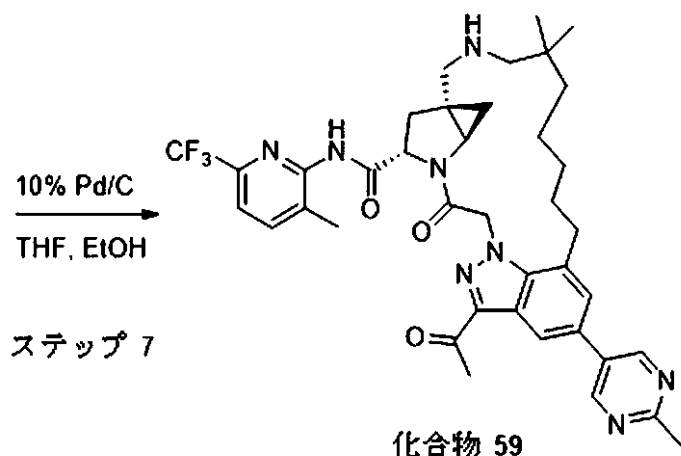
50

【化 3 2 1 8】



10

【化 3 2 1 9】



20

【1 0 2 9】

ステップ1：2-（tert-ブチル）3-エチル（1R，3S，5R）-5-（（（2，2-ジメチルヘキサ-5-エン-1-イル）アミノ）メチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2，3-ジカルボキシレート（59-2）：1，2-ジクロロエタン（5mL）中の化合物59-1（0.223g、0.786mmol、1当量）の氷冷溶液に、200mgの4Åモレキュラーシーブ及び1滴のAcOHを添加し、続いてジクロロエタン（2mL）中の溶液として2，2-ジメチルヘキサ-5-エン-1-アミン（0.1g、0.786mmol、1当量）を滴下した。その反応混合物を0℃で30分間攪拌し、続いて固体トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.5g、2.36mmol、3.0当量）を0℃で少しずつ加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。0℃で1MのNaOH水溶液を注意深く加えることにより、反応混合物をクエンチした。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、無色の濃厚な油状物を得て、これを精製せずに次のステップで使用した。

40

【1 0 3 0】

ステップ2：2-（tert-ブチル）3-エチル（1R，3S，5R）-5-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（2，2-ジメチルヘキサ-5-エン-1-イル）アミノ）メチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2，3-ジカルボキシレート（59-3）：アセトニトリル（6mL）中の化合物59-2（0.52g、1.32mmol、1当量）の氷冷溶液に、粉末状炭酸カリウム（0.45g）、続いてCbz-Cl（0.277g、0.23mL、1.63mmol、1.2当量）を加えた。反応混合

50

物を徐々に室温にさせて、室温で一晩攪拌した。固体を濾別し、その濾液を濃縮した。その残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン中0～15%のEtOAc）によって精製して、化合物59-3を無色の樹脂として得た。

【1031】

ステップ3：(1R, 3S, 5R)-5-(((ベンジルオキシ)カルボニル)(2, 2-ジメチルヘキサ-5-エン-1-イル)アミノ)メチル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸(59-4)：THF(4mL)及びEtOH(2mL)中の化合物59-3(0.6g、1.135mmol、1当量)の氷冷溶液に、水(2mL)中のLiOH(0.072g、1.72mmol、1.5当量)の溶液を添加した。冷却浴を除去し、その反応混合物を室温で4時間攪拌した。その反応混合物を水(5mL)で希釈し、その有機溶媒を減圧下で除去した。その水溶液をエーテルで1回抽出し、有機抽出物を廃棄した後、水相を氷浴で冷却し、冷1NのHCl水溶液で酸性化した。次に、この乳状の水溶液をEtOAcで抽出し、有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、表題化合物を無色の樹脂として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【1032】

ステップ4：tert-ブチル(1R, 3S, 5R)-5-(((ベンジルオキシ)カルボニル)(2, 2-ジメチルヘキサ-5-エン-1-イル)アミノ)メチル)-3-((3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(59-5)：ジクロロメタン(6mL)中の化合物59-4(0.26g、0.519mmol、1当量)、3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(0.1g、0.568mmol、1.093当量)、及びピリジン(0.21mL、0.519mmol、1当量)の氷冷溶液に、オキシ塩化リン(0.08g、0.047mL、0.519mmol、1当量)を加え、その反応混合物を0℃で3時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることにより、反応混合物をクエンチした。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で15分間攪拌した。その層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中の0～2%MeOH）によって精製して、化合物59-5を無色の樹脂として得た。

20

30

【1033】

ステップ5：ベンジル(((1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-3-((3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-イル)メチル)(2, 2-ジメチルヘキサ-5-エン-1-イル)カルバメート(59-7)：化合物59-6(0.21g、0.516mmol、1当量)を、TFA(2mL)及びジクロロメタン(1mL)と共に3時間攪拌した。別のバイアル中で、化合物59-5(0.34g、0.516mmol、1当量)を、1mLのTFA及び1mLのジクロロメタンとともに30分間攪拌した。両方のバイアルからの内容物を合わせ、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をDMF(3mL)に溶解し、氷浴で冷却した。この冷溶液に、DIPEA(0.45mL、5当量)及びTBTU(0.182g、1.1当量)を連続して加え、冷却浴を取り外した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、その有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中0～2%MeOH）によって精製して、化合物59-7を白色固体として得た。

40

【1034】

ステップ6：(59-8)：ジクロロメタン(58mL)中の化合物59-7(0.3g)及びホバイダーグラブス第2世代触媒(0.023g)のA溶液をアルゴンで脱気し

50

、室温で一晩攪拌した。12 mg のホバイダーグラブス第2世代触媒を加え、その反応混合物を、反応が完了するまで室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中0～2% MeOH）によって精製して、化合物59-8を得た。

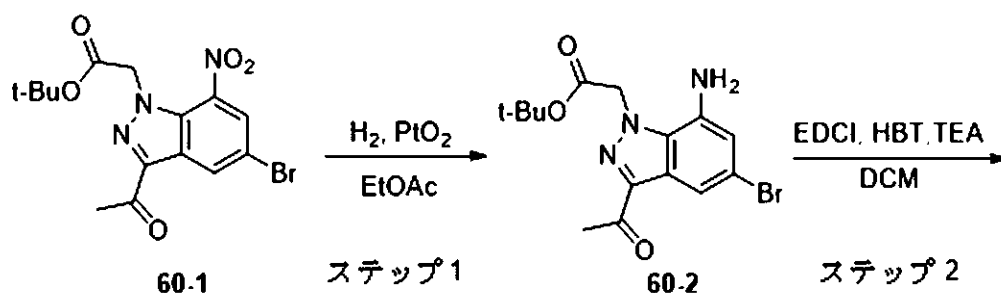
【1035】

ステップ7：化合物59：化合物59-8（0.05 g、0.058 mmol、1当量）をTHF（2 mL）及びEtOH（2 mL）に取り、Pd/C（0.005 g）を加えた。この反応混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒を濾別し、Pd/C（0.005 g）を再び加え、その反応混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物をシリカに吸着させ、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中、0～9%のMeOH）により精製して、化合物59をクリーム色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 0.90（s, 3H）、0.93（s, 3H）、0.95～0.98（m, 1H）、1.09（t, J=5.9 Hz, 1H）、1.16～1.88（m, 9H）、2.13（s, 3H）、2.36（d, J=13.9 Hz, 1H）、2.43～2.56（m, 2H）、2.61～2.79（m, 5H）、2.80（s, 3H）、2.98～3.13（m, 2H）、3.44（d, J=13.7 Hz, 1H）、3.54（s, 1H）、4.85（s, 1H）、5.57（d, J=17.3 Hz, 1H）、5.84（d, J=17.4 Hz, 1H）、7.35（d, J=7.6 Hz, 2H）、7.56（d, J=7.7 Hz, 1H）、8.21（s, 1H）、8.45（d, J=1.7 Hz, 1H）、8.88（s, 2H）。¹⁹F NMR（376 MHz、クロロホルム-d） δ -67.6。

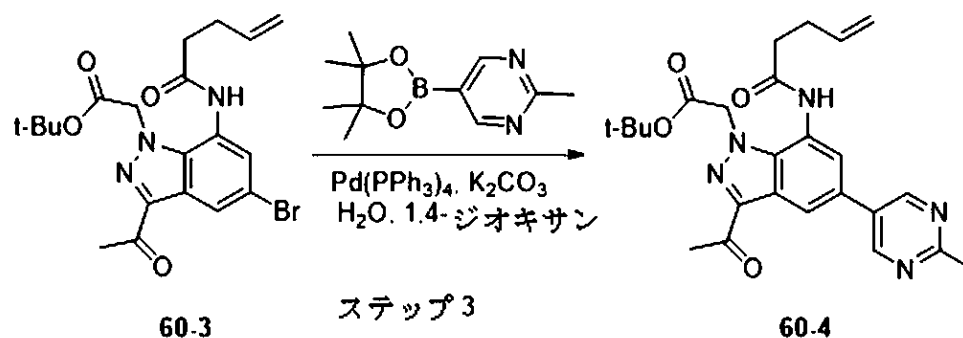
【1036】

スキーム43。化合物60の合成

【化3220】



【化3221】



10

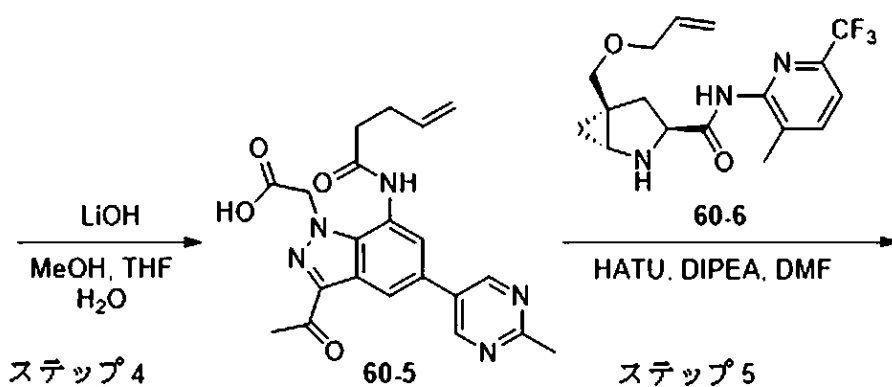
20

30

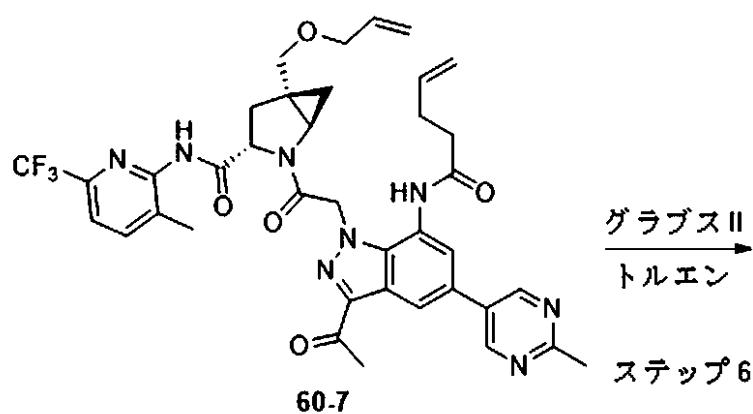
40

50

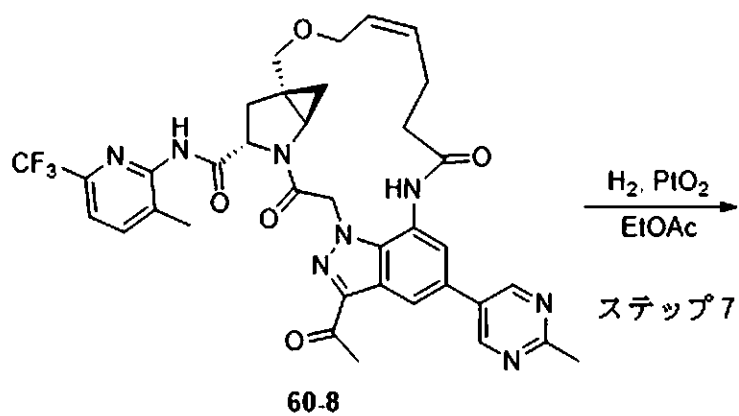
【化 3 2 2 2】



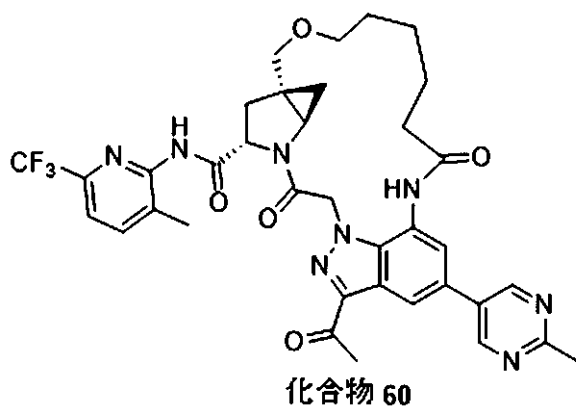
【化 3 2 2 3】



【化 3 2 2 4】



【化 3 2 2 5】



10

【 1 0 3 7 】

ステップ1：(3-アセチル-7-アミノ-5-ブロモ-インダゾール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル(60-2)：EtOAc(10mL)中の化合物60-2(540mg、1.36mmol)の溶液に、PtO₂(162mg)を0℃で加え、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下で室温で25分間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィー(PE：EtOAc=15：1)で精製して、化合物60-2(407mg、収率81.5%)を黄色の油状物として得た。LC/MS(ESI)m/z：368/370(M+H)⁺。

20

【 1 0 3 8 】

ステップ2：(3-アセチル-5-ブロモ-7-ペント-4-エノイルアミノ-インダゾール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル(60-3)：DCM(6mL)中の化合物60-2(160mg、0.44mmol)及びペント-4-エン酸(44mg、0.44mmol)の混合物に、ピリジン(174mg、2.2mmol)、続いてPOCl₃(74mg、0.48mmol)を0℃で加え、その混合物をN₂雰囲気下、室温で2時間攪拌した。その混合物を氷水に注ぎ、DCMで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルクでのロマトグラフィー(PE：EtOAc=50：1~12：1)によって精製して、化合物60-3(130mg、収率66.0%)を淡黄色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z：450/452(M+H)⁺。

30

【 1 0 3 9 】

ステップ3：[3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-7-ペント-4-エノイルアミノ-インダゾール-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル(60-4)：ジオキサン及びH₂O(8mL、v/v=7:1)中の化合物60-3(130mg、0.29mmol)及び2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン(70mg、0.32mmol)の混合物に、Pd(PPh₃)₄(34mg、0.029mmol)及びK₂CO₃(100mg、0.73mmol)を加え、その混合物を、90℃でN₂雰囲気下、3時間攪拌した。その混合物を水で希釈して、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(PE:EtOAc=20:1~5:1)によって精製して、化合物60-4(115mg、収率85.6%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:464(M+H)⁺。

40

【 1 0 4 0 】

ステップ4：[3-アセチル-5-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-7-ペン
ト-4-エノイルアミノ-インダゾール-1-イル]-酢酸(60-5)：MeOH及び
THF(6mL、v/v=2/1)中の化合物の60-4(90mg、0.19mmol)

50

）溶液に、水（2 mL）中のLiOH（41 mg、97 mmol）の溶液を0℃で添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固して、その残渣を水に溶解して、EtOAcで洗浄した。水層を、0.5 MのHCl水溶液で酸性化して、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物60-5（50 mg、収率64.9%）を白色の固形物として得た。LC/MS（ESI）m/z：408（M+H）⁺。

【1041】

ステップ5：2- {2- [3-アセチル-5-（2-メチル-ピリミジン-5-イル）-7-ペント-4-エノイルアミノ-インダゾール-1-イル]-アセチル}-5-アリルオキシメチル-2-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸（3-メチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-アミド（60-7）：DMF（3 mL）中の化合物60-5（50 mg、0.12 mmol）及び化合物60-6（44 mg、0.12 mmol）の混合物に、DIPEA（77 mg、0.6 mmol）、続いてHATU（68 mg、0.18 mmol）を0℃で加え、その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（DCM：MeOH=100：1～60：1）によって精製して、化合物60-7（40 mg、収率44.9%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：745（M+H）⁺。

【1042】

ステップ6：化合物60-8：脱気したトルエン（40 mL）中の化合物60-7（40 mg、0.054 mmol）の溶液に、グラブス第2触媒（11 mg、0.013 mmol）を0℃でN₂雰囲気下で添加し、その混合物を80℃でN₂雰囲気下で一晩攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（DCM：MeOH=100：1～80：1）により精製して、化合物60-8（25 mg、収率65.8%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：717（M+H）⁺。

【1043】

ステップ7：化合物60：酢酸エチル（3 mL）中の化合物60-8（25 mg、0.035 mmol）の溶液に、PtO₂（7.5 mg）を0℃で添加し、その混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下、室温で15分間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取HPLCにより精製して、化合物（2.0 mg、収率8.0%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 8.99（s，2H）、8.54（d，J=1.6 Hz，1H）、7.85（d，J=8.0 Hz，1H）、7.59-7.55（m，2H）、5.77（d，J=17.6 Hz，1H）、5.61（d，J=17.6 Hz，1H）、4.49-4.41（m，1H）、4.07（d，J=11.6 Hz，1H）、3.85（dd，J=6.0，6.0 Hz，1H）、3.72-3.67（m，1H）、3.60-3.54（m，1H）、3.18-3.11（m，1H）、3.04（d，J=11.6 Hz，1H）、2.74（s，3H）、2.70（s，3H）、2.68-2.61（m，2H）、2.40-2.33（m，1H）、2.23（s，3H）、1.94-1.78（m，3H）、1.63-1.59（m，2H）、1.17-1.10（m，2H）、1.06（dd，J=6.4，6.4 Hz，1H）。LC/MS（ESI）m/z：719（M+H）⁺。

【1044】

スキーム44。化合物61の合成

10

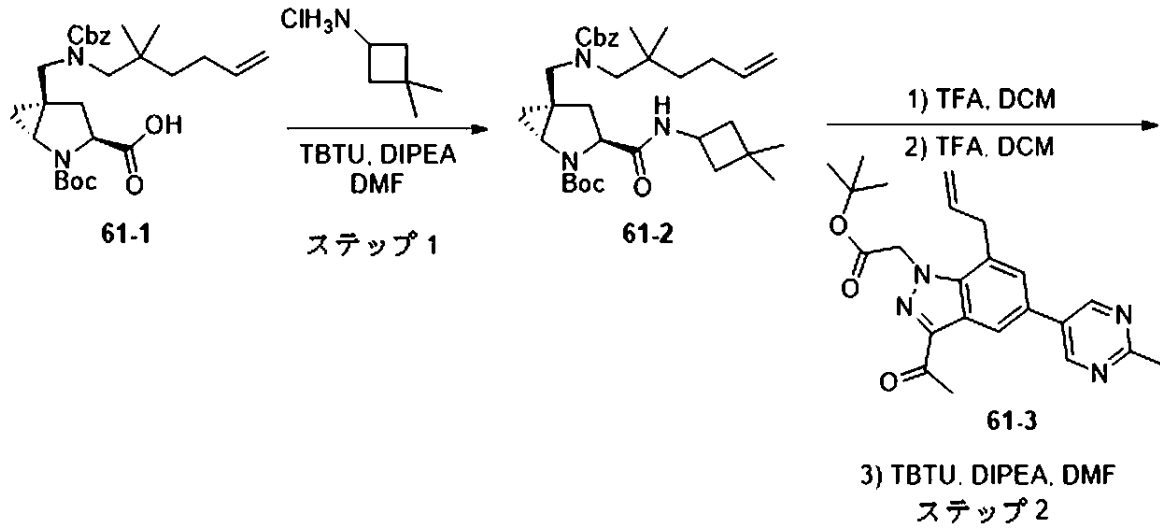
20

30

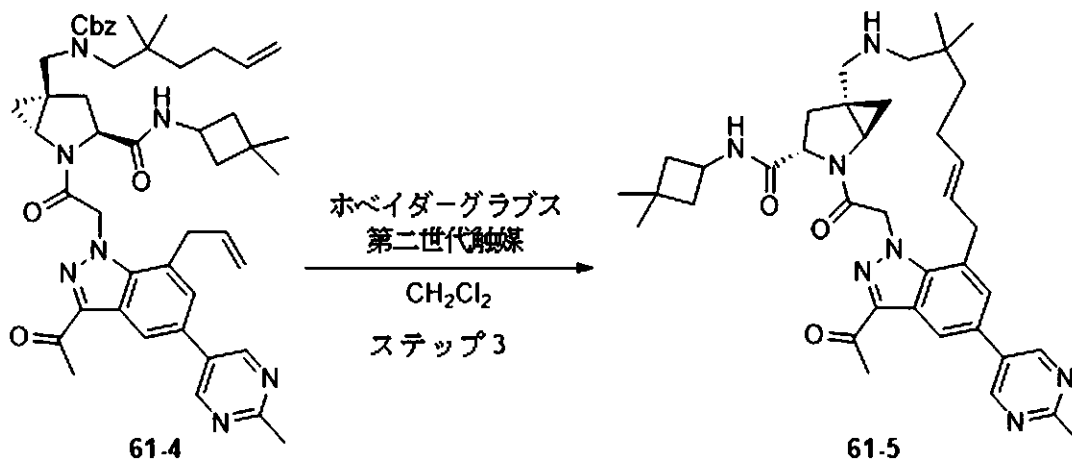
40

50

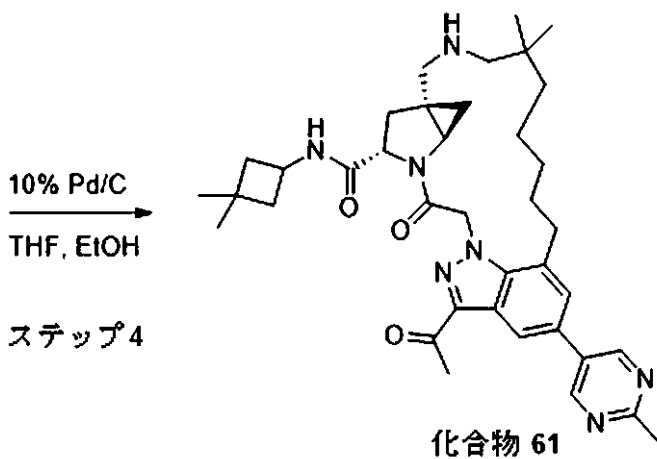
【化 3 2 2 6】



【化 3 2 2 7】



【化 3 2 2 8】



【1 0 4 5】

ステップ 1: tert-ブチル (1R, 3S, 5R) - 5 - ((((ベンジルオキシ) カルボニル) (2, 2-ジメチルヘキサ-5-エン-1-イル) アミノ) メチル) - 3 - ((3, 3-ジメチルシクロブチル) カルバモイル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボキシレート (61-2) : DMF (2 mL) 中の化合物 61-1 (

0.2 g、0.399 mmol、1当量)、3,3-ジメチルシクロブタン-1-アミン塩酸塩(0.054 g、0.399 mmol、1当量)の氷冷溶液に、DIPEA(0.258 g、0.35 mL、2.00 mmol、5当量)及びTBTU(0.141 g、0.439 mmol、1.1当量)を連続して加えた。冷却浴を取り外し、その反応混合物を室温で30分間撹拌した。DMFを減圧下で除去し、その残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重曹水溶液及び冷1NのHCl水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、化合物61-2を無色の樹脂として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【1046】

ステップ2:ベンジル((1R,3S,5R)-2-(2-(3-アセチル-7-アリル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-3-((3,3-ジメチルシクロブチル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-イル)メチル)(2,2-ジメチルヘキサ-5-エン-1-イル)カルバメート(61-4):化合物61-3(0.168 g、0.413 mmol、1当量)を、TFA(2 mL)及びジクロロメタン(1 mL)と共に3時間撹拌した。別のバイアルで、化合物61-2(0.24 g、0.413 mmol、1当量)を、1 mLのTFA及び1 mLのジクロロメタンとともに30分間撹拌した。両方のバイアルからの内容物を合わせて、揮発性物質を減圧下で除去した。その残渣をDMF(2 mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この冷溶液に、DIPEA(0.267 g、0.359 mL、2.06 mmol、5当量)及びTBTU(0.146 g、0.454 mmol、1.1当量)を連続して加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。その溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、その粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン中の0~2% MeOH)によって精製して、化合物61-4を白色固体として得た。

【1047】

ステップ3:(61-5):ジクロロメタン(30 mL)中の化合物61-4(0.15 g)及びホベイダーグラブス第2世代触媒(0.012 g)の溶液をアルゴンで脱気し、室温で一晩撹拌した。6 mgのホベイダーグラブス第2世代触媒を加え、反応が完了するまで反応混合物を室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン中0~3% MeOH)によって精製して、所望の生成物を褐色の固体として得た。

【1048】

ステップ4.化合物61:THF(2 mL)及びEtOH(2 mL)中の化合物61-5(0.04 g、0.051 mmol、1当量)の溶液を、10% Pd/Cの存在下で水素雰囲気下で(4 mg)室温で一晩撹拌した。次いで、触媒を濾別し、触媒4 mgの新しいアリコートがこの反応混合物に加え、それを水素雰囲気下で一晩撹拌した。この反応混合物をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン中0~20% MeOH)によって精製して、化合物61を薄茶色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、メタノール- d_4) δ 0.80-1.07 (m, 10H)、1.07 (s, 3H)、1.20-1.30 (m, 2H)、1.41-1.71 (m, 7H)、1.79-2.06 (m, 4H)、2.19-2.38 (m, 3H)、2.40 (d, $J=11.3$ Hz, 1H)、2.65 (s, 3H)、2.72 (s, 3H)、2.83 (d, $J=11.3$ Hz, 1H)、2.93-3.06 (m, 1H)、3.12-3.20 (m, 1H)、3.39 (d, $J=13.9$ Hz, 1H)、3.75 (dd, $J=2.6, 5.9$ Hz, 1H)、4.07-4.18 (m, 2H)、5.55 (d, $J=17.8$ Hz, 1H)、5.98 (d, $J=17.8$ Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、8.38 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、8.95 (s, 2H)。

【1049】

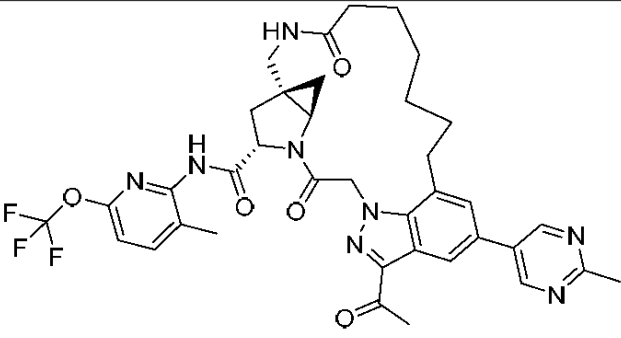
実施例2.本発明の化合物の非限定的な例

表 1 及び 2 は、特性データを含む例示的な第 D 因子阻害剤を示す。実施例 3 のアッセイを使用して、化合物の IC_{50} を決定した。他の標準的な D 因子阻害アッセイも利用可能である。3 つの***は、 IC_{50} が 1 マイクロモル未満の化合物を示すために使用される。2 つの**は、 IC_{50} が 1 マイクロモル～10 マイクロモルの化合物を示し、1 つの*は、 IC_{50} が 10 マイクロモルを超える化合物を示す。

【1050】

【表 1-1】

表 1. 本発明の化合物の非限定的な例

化合物番号	構造	IC_{50} (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
1	 (4¹R, 4³S, 4⁵R)-1³-アセチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-1⁵-(2-メチルピリミジン-5-イル)-3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	3.47 (B)	733

10

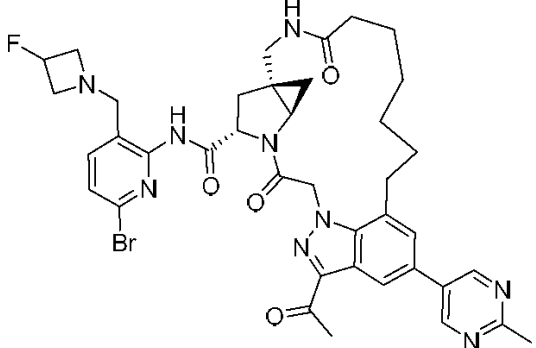
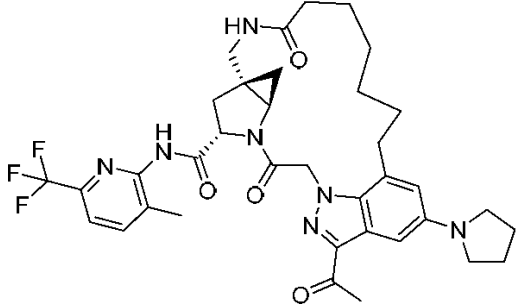
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
2	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-N- (6-ブromo-3-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル) - 1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 3,7-ジオキソ¹H-4², 6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***		
3	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-N- (3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 3,7-ジオキソ-1⁵- (ピロリジン-1-イル) - 1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3.51 (B)	694

10

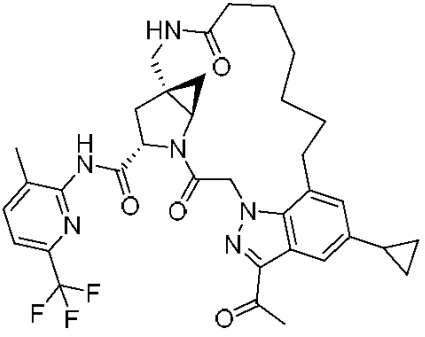
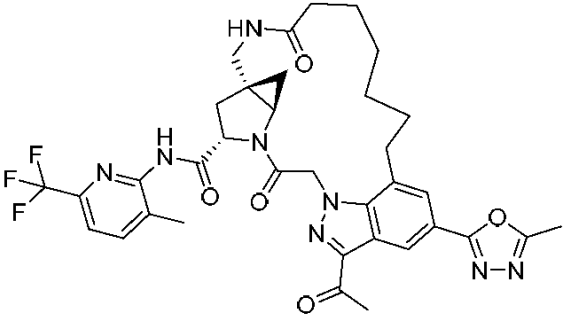
20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
4	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵-シクロプロピル-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 3, 7-ジオキソ-1-¹H-4², 6-ジアザ-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	3. 8 (B)	665
5	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 3, 7-ジオキソ-1-¹H-4², 6-ジアザ-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3. 52 (B)	707

10

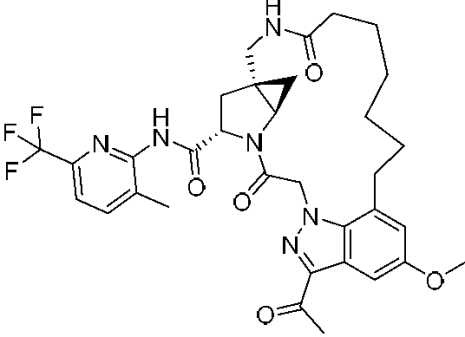
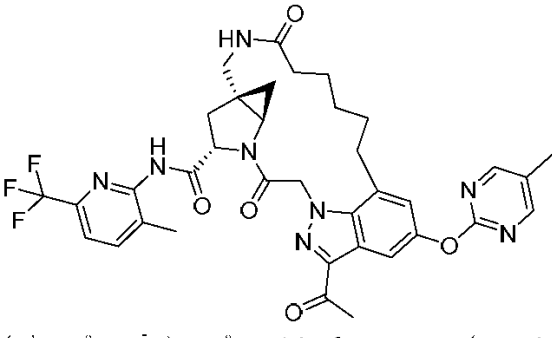
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
6	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵-メトキシ-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	3.81 (B)	655
7	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 1⁵-((5-メチルピリミジン-2-イル)オキシ) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロデカファン-4³カルボキサミド	***	3.01 (B)	719

10

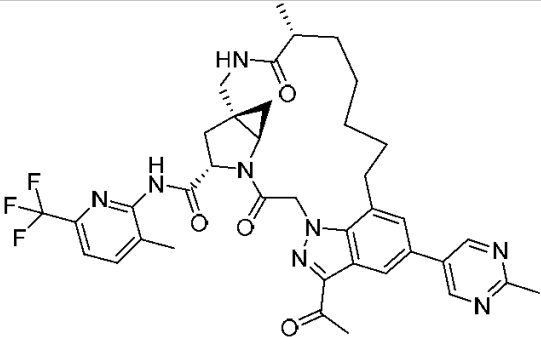
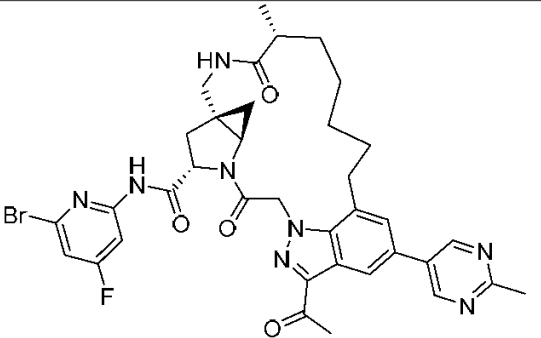
20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
8	 (4¹R, 4³S, 4⁵R, 8R) - 1³-アセチル-8-メチル-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) -3, 7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザー-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビスクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3. 43 (B)	731
9	 (4¹R, 4³S, 4⁵R, 8R) - 1³-アセチル-N- (6-ブromo-4-フルオロピリジン-2-イル) -8-メチル-1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) -3, 7-ジオキソ¹H-4², 6-ジアザー-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビスクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3. 96 (B)	745

10

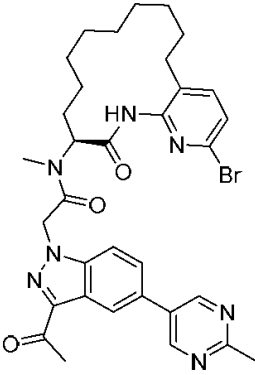
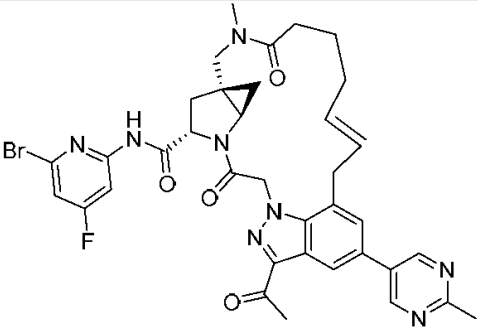
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
12	 (S) -2- (3-アセチル-5- (2-メチルピリミジン-5-イル) -1H-インダゾール-1-イル) -N- (2-ブロモ-15-オキソ-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16-ドデカヒドロピリド[2, 3-b] 【1050】アザシクロテトラデシン-14-イル) -N-メチルアセトアミド	**	4.1 (B)	660
13	 (4¹R, 4³S, 4⁵R, E) -1³-アセチル-N- (6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-イル) -6-メチル1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) -3, 7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-11-エン-4³-カルボキサミド	***	3.82 (B)	743

10

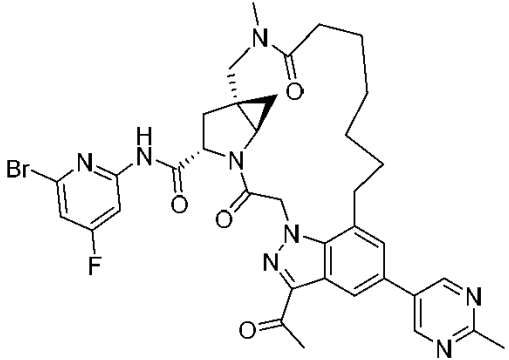
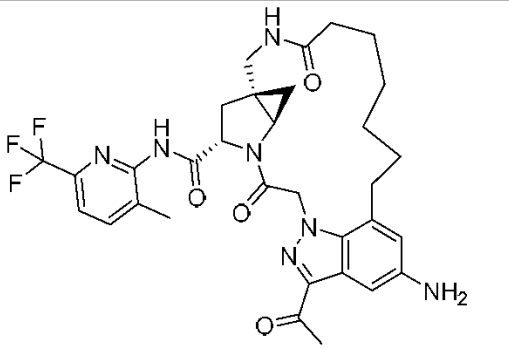
20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
14	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-N- (6-ブromo-4-フルオロピリジン-2-イル) - 6-メチル-1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1,7) - インダゾラ-4 (2,5) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	3.96 (B)	745
15	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵-アミノ-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1,7) - インダゾラ-4 (2,5) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	2.04 (B)	640

10

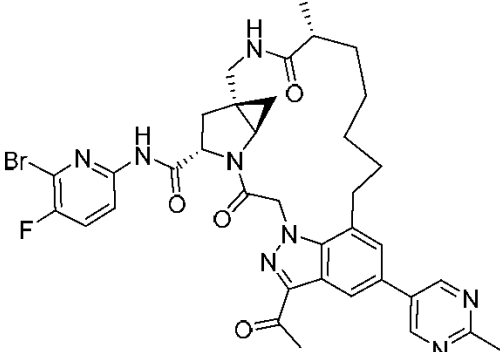
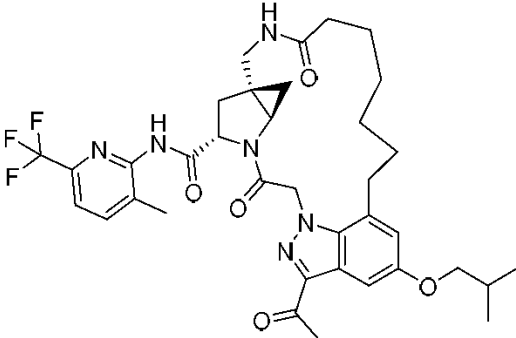
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
16	 (4¹R, 4³S, 4⁵R, 8R) - 1³-アセチルN- (6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 8-メチル-1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1,7) - インダゾラ-4 (2,5) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	3.68 (B)	745
17	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵-イソブトキシ-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1,7) - インダゾラ-4 (2,5) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	4.49 (B)	697

10

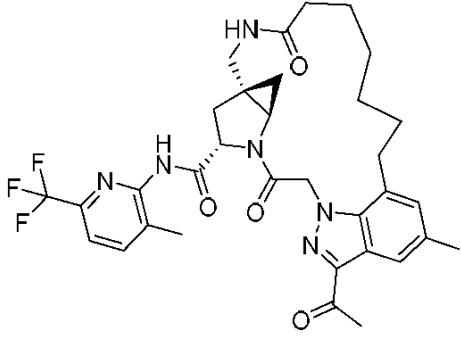
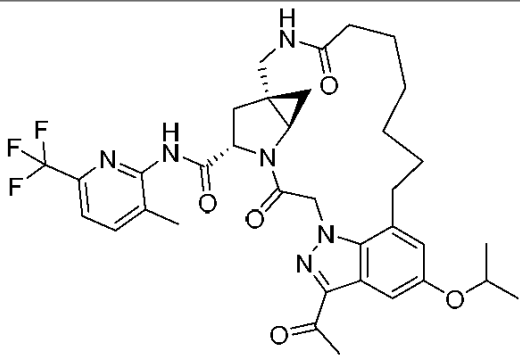
20

30

40

50

【表 1 - 10】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
18	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵-メチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	3.88 (B)	639
19	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵-イソプロポキシ-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	4.06 (B)	683

10

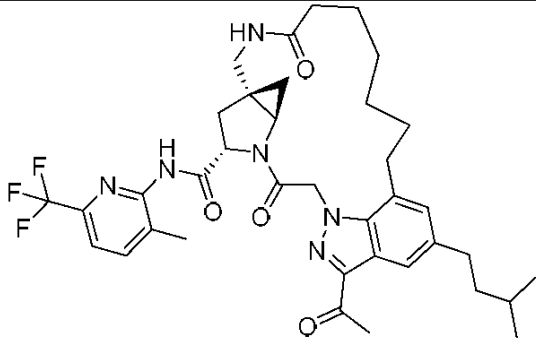
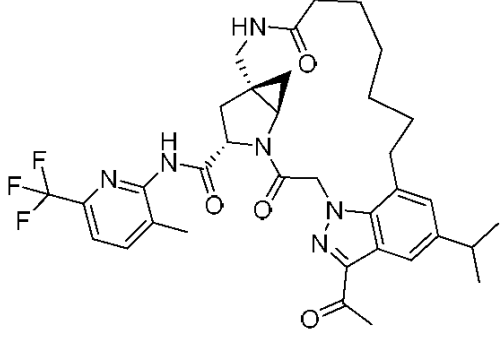
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
20	 (4¹R, 4³S, 4⁵R)-1³-アセチル-1⁵-イソペンチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	4.55 (B)	695
21	 (4¹R, 4³S, 4⁵R)-1³-アセチル-1⁵-イソプロピル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	4.14 (B)	667

10

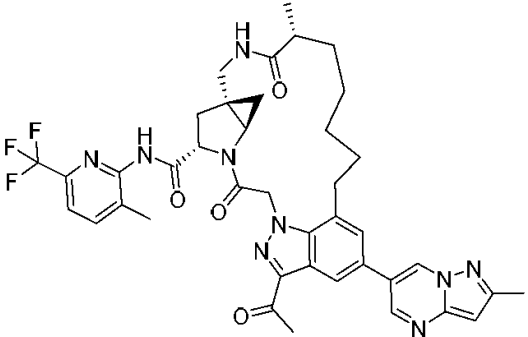
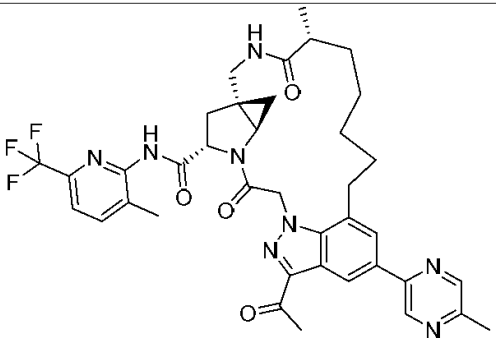
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
22	 (4¹R, 4³S, 4⁵R, 8R) - 1³-アセチル-8-メチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 15-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3.77 (B)	770
23	 (4¹R, 4³S, 4⁵R, 8R) - 1³-アセチル-8-メチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 1⁵-(5-メチルピラジン-2-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3.68 (B)	731

10

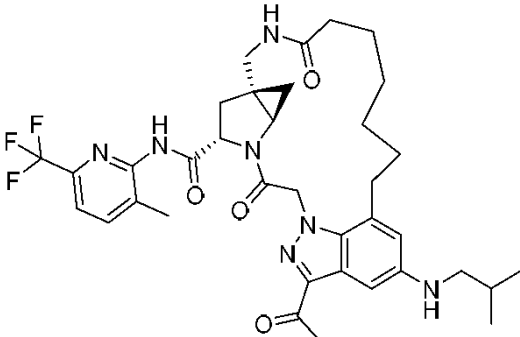
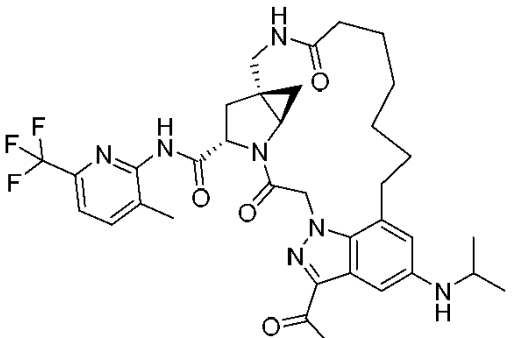
20

30

40

50

【表 1 - 13】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
24	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-15- (イソブチルアミノ) -N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビスクロ [3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	2.72 (B)	696
25	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵- (イソプロピルアミノ) -N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -3,7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビスクロ [3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	2.16 (B)	682

10

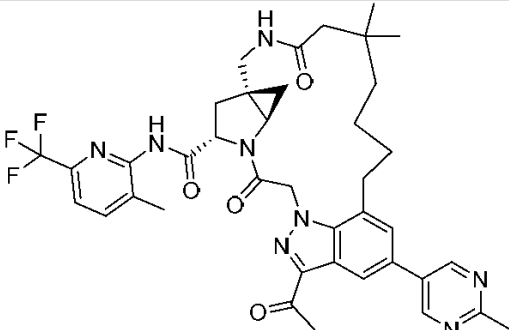
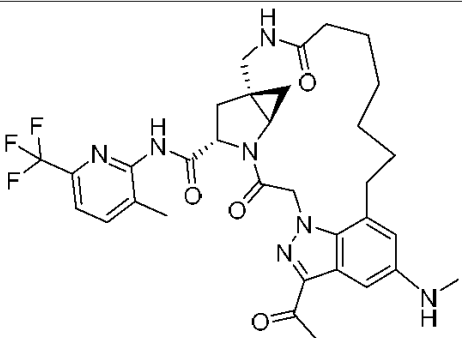
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
26	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-9,9-ジメチル-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -15- (2-メチルピリミジン-5-イル) -3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビスクロ [3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3.85 (B)	745
27	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -1⁵- (メチルアミノ) -3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビスクロ [3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	1.89 (B)	654

10

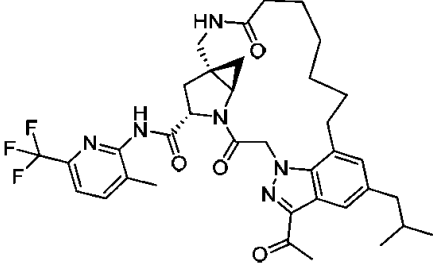
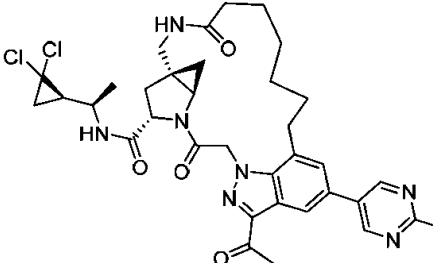
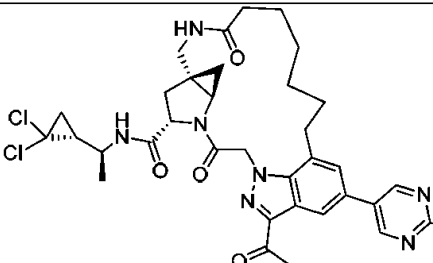
20

30

40

50

【表 1 - 15】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
28	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵-イソブチル-N - (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³カルボキサミド	***	4.22 (B)	681
29	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-N- ((R) -1- ((R) -2,2-ジクロロシクロプロピル) エチル) -1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3.7 (B)	694
30		***	3.34 (B)	694

10

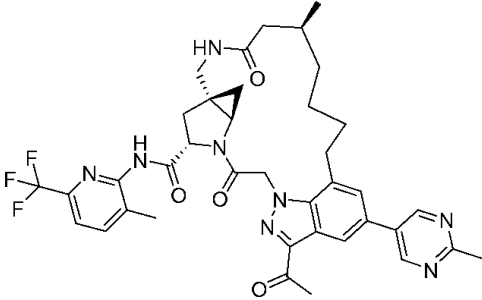
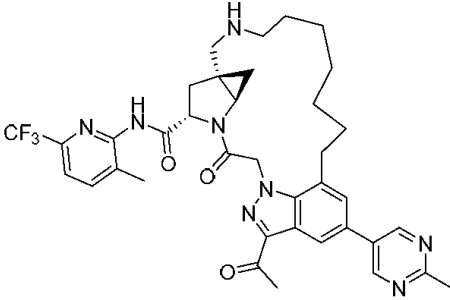
20

30

40

50

【表 1 - 16】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
	(4 ¹ R, 4 ³ S, 4 ⁵ R) - 1 ³ - アセチル - N - ((S) - 1 - ((R) - 2, 2 - ジクロロシクロプロピル) エチル) - 1 ⁵ - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) - 3, 7 - ジオキソ - 1 ¹ H - 4 ² , 6 - ジアザ - 1 (1, 7) - インダゾラ - 4 (2, 5) - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサナシクロトリデカファン - 4 ³ カルボキサミド			
31	 (4¹R, 4³S, 4⁵R, 9S) - 1³ - アセチル - 9 - メチル - N - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1⁵ - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3, 7 - ジオキソ - 1¹H - 4², 6 - ジアザ - 1 (1, 7) - インダゾラ - 4 (2, 5) - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサナシクロトリデカファン - 4³ - カルボキサミド	***	3. 34 (B)	731
32	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³ - アセチル - N - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1⁵ - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3 - オキソ - 1¹H - 4², 6 - ジアザ - 1 (1, 7) - インダゾラ - 4 (2, 5) - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサナシクロ	***	3. 18 (B)	703

10

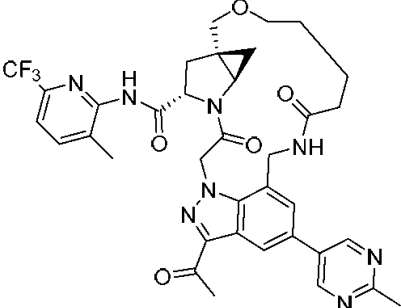
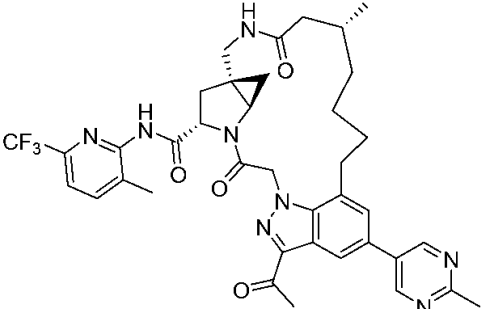
20

30

40

50

【表 1 - 17】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
	リデカファン-4 ³ -カルボキサミド			
33	 (4¹R, 4³S, 4⁵S) - 1³-アセチル-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 3, 11-ジオキソ-1¹H-6オキサ-4², 12-ジアザ-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	1. 75 (A)	719
34	 (4¹R, 4³S, 4⁵R, 9R) - 1³-アセチル-9-メチル-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 3, 7-ジオキソ-1¹H-4², 6-ジアザ-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3. 86 (B)	731

10

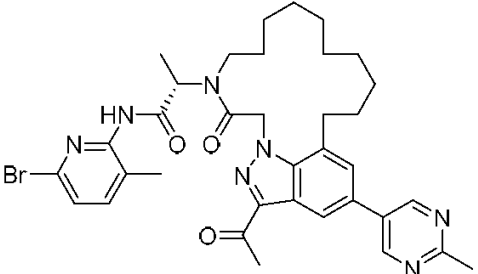
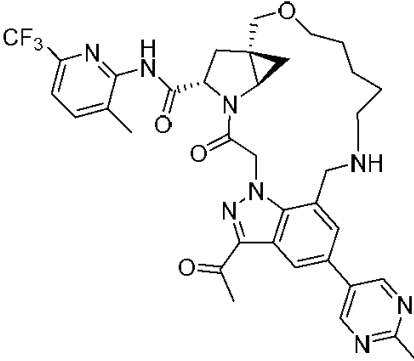
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
35	 (S)-2-(2-アセチル-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-17-オキソ-8,9,10,11,12,13,14,15,17,18-デカヒドロ-6H-[1,4]ジアザシクロヘキサデシノ[15,16,1-hi]インダゾール-16(7H)-イル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド	**	4.01 (B)	688
36	 (4^{1R}, 4^{3S}, 4^{5S})-1³-アセチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1⁵-(2-メチルピリミジン-5-イル)-3-オキソ-1^{1H}-6-オキサ-4², 12-ジアザー1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	1.59 (A)	705

10

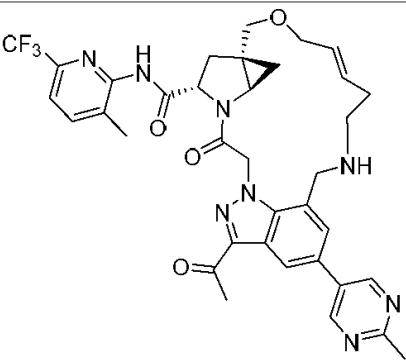
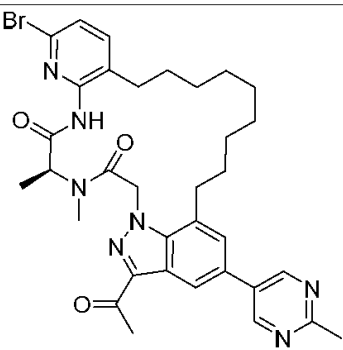
20

30

40

50

【表 1 - 19】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
37	 (4¹R, 4³S, 4⁵S, E) - 1³-アセチル-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 3-オキソ-1⁴H-6-オキサ-4², 12-ジアザ-1 (1, 7) - インダゾラ-4 (2, 5) - ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-8-エン-4³-カルボキサミド	***	1. 61 (A)	703
38	 (S) - 13-アセチル-3-ブromo-7, 8-ジメチル-15- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 5, 7, 8, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25-ドデカヒドロ-6H-ピリド[2'、3' : 8, 9][1, 4, 7]トリアザシクロイコシノ[19, 20, 1-hi]インダゾール-6, 9 (10H) - ジオン	*	3. 81 (B)	660

10

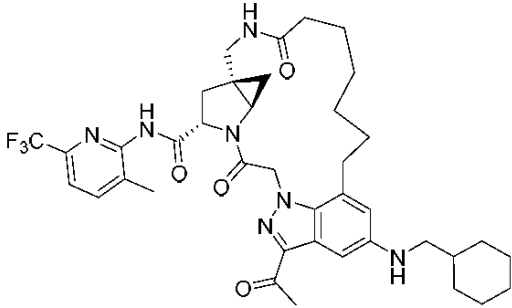
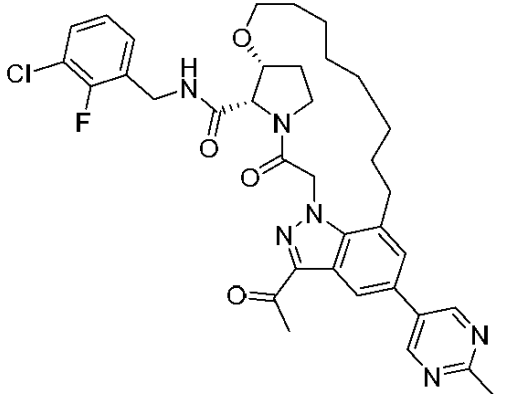
20

30

40

50

【表 1 - 20】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
39	 (4¹R, 4³S, 4⁵R) - 1³-アセチル-1⁵- ((シクロヘキシルメチル) アミノ) -N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -3,7-ジオキソ-1¹H-4²,6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (2,5) -ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-4³-カルボキサミド	***	3.31 (B)	736
40	 (4²S, 4³R) - 1³-アセチル-N- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1⁵- (2-メチルピリミジン-5-イル) -3-オキソ-1¹H-5-オキサ-1 (1,7) -インダゾラ-4 (1,3) -ピロリジナシクロトリデカファン-4²-カルボキサミド	***	2.97 (A)	675

10

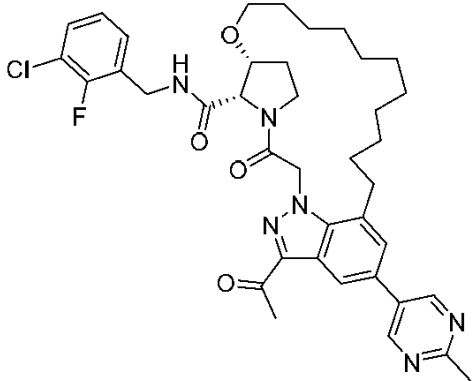
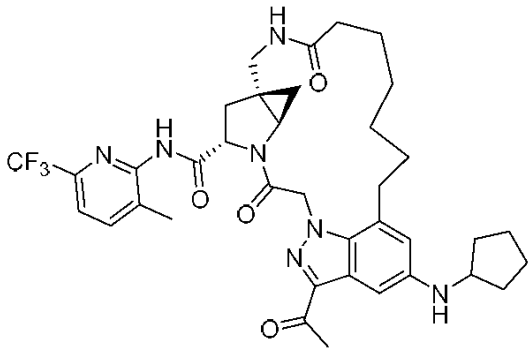
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
41	 (42S, 43R) -13-アセチル-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-15-(2-メチルピリジン-5-イル)-3-オキソ-11H-5-オキサ-1(1,7)-インダゾラ-4(1,3)-ピロリジナシクロヘキサデカフェン-42-カルボキサミド		3.40 (A)	717
42	 (41R, 43S, 45R) -13-アセチル-15-(シクロペンチルアミノ)-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジオキソ-11H-42,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド		2.8 (B)	708

10

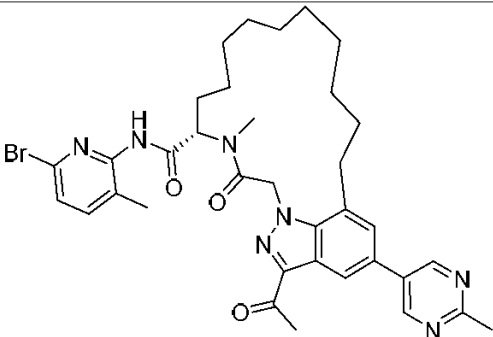
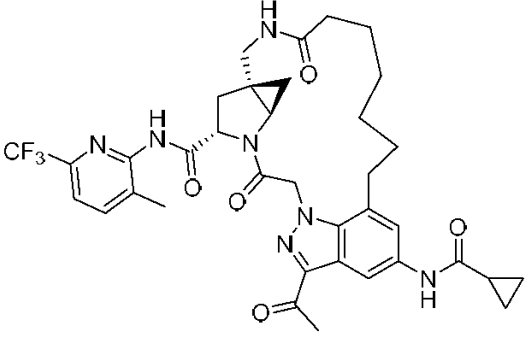
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
43	 (S) -2-アセチル-N- (6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル) -17-メチル-4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -18-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19-テトラデカヒドロ- [1, 4] ジアザシクロヘプタデシノ [16, 17, 1-hi] インダゾール-16-カルボキサミド		3. 52 (B)	688
44	 (41R, 43S, 45R) -13-アセチル-15- (シクロプロパンカルボキサミド) -N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -3, 7-ジオキソ-11H-42, 6-ジアザ-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサナシクロトリデカフェン-43-カルボキサミド		3. 05 (B)	708

10

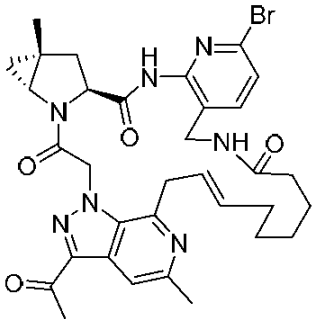
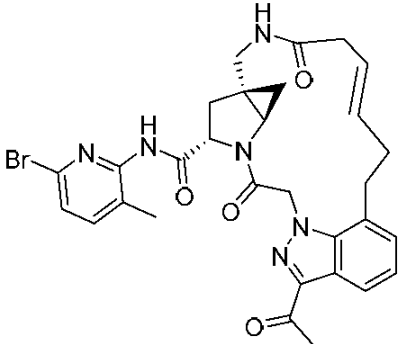
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
45	 (20aS, 21aR, 22aR, E) -26-アセチル-17-ブ モ-2, 21a-ジメチル- 8, 9, 10, 11, 13, 14, 20a, 21, 21a, 22, 22a, 24-ドデ カヒドロ-3, 13, 18, 19, 22b, 24a, 25-ヘプタアザ ベンゾ[15, 16]シクロプロパ[3', 4']シクロペ ンタ[1', 2' : 19, 20]シクロドコサ[1, 2, 3-cd] インデン-12, 20, 23 (4H, 7H, 19H) -トリオン	***	1.84 (A)	676
46	 (41R, 43S, 45R, E) -13-アセチル-N- (6-ブ モ-3-メチルピリジン-2-イル) -3, 7-ジオキ ソ-11H-42, 6-ジアザ-1 (1, 7) -インダゾラ -4 (2, 5) -ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロド デカファン-9-エン-43-カルボキサミド	***	3.28 (B)	619

10

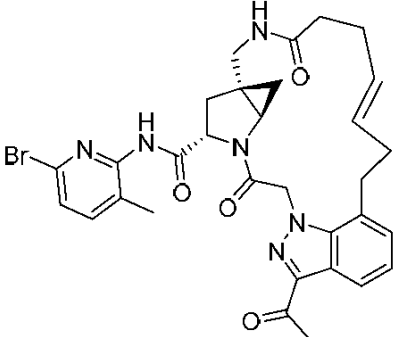
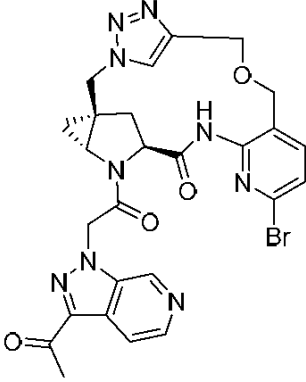
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
47	 (41R, 43S, 45R, E) -13-アセチル-N- (6-ブ ロモ-3-メチルピリジン-2-イル) -3,7-ジオ キソ-11H-42,6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾ ラ-4 (2,5) -ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロ トリデカファン-10-エン-43-カルボキサミド	***	3.40 (B)	633
48	 (31R, 33S, 35R, Z) -32- (2- (3-アセチル-1H -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル) アセチ ル) -66-ブロモ-11H-8-オキサ-32,5-ジア ザ-6 (2,3) -ピリジナ-1 (1,4) -トリアゾ ラ-3 (5,3) -ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロ ナファン-4-オン	***	0.89 (A)	608

10

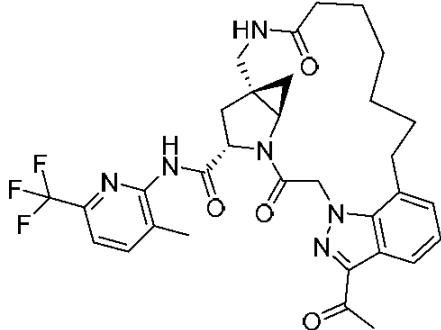
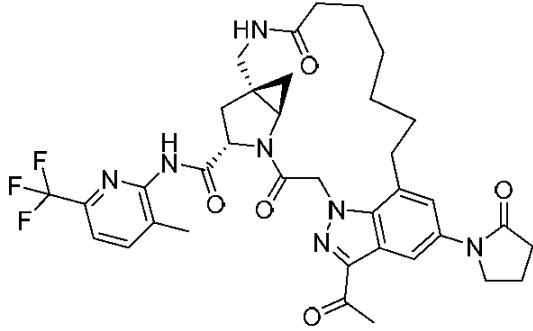
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
49	 (41R, 43S, 45R) -13-アセチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジオキソ-11H-42,6-ジアザー-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド			
50	 (41R, 43S, 45R) -13-アセチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジオキソ-15-(2-オキソピロリジン-1-イル)-11H-42,6-ジアザー-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド			

【1 0 5 1】

10

20

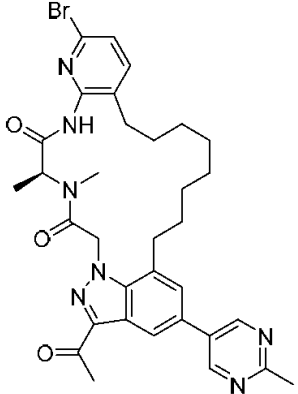
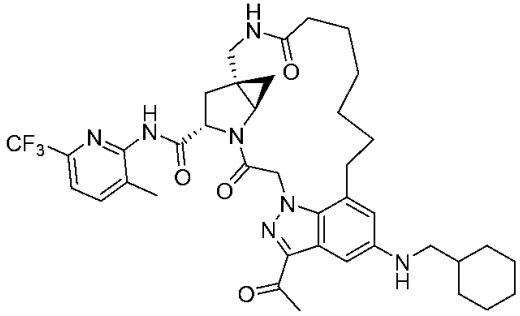
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 本発明の化合物のさらなる非限定的な例

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) : (方法 A、B、C または D)	MS (M +1)
51	 (S) - 2-アセチル-16-ブロモ-20, 21-ジメチル-4- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20, 21-デカヒドロピリド [2'、3' : 8, 9] [1, 4, 7] トリアザシクロノナデシノ [18, 19, 1-hi] インダゾール-19, 22 (18H、23H) - ジオン	*	3. 81 (B)	660
52	 (41R, 43S, 45R) - 13-アセチル-15- ((シクロヘキシルメチル) アミノ) - N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 3, 7-ジオキソ-11H-42, 6-ジアザ-1 (1, 7) - インダゾラ-4 (2, 5) - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサナシクロトリデカファン-43カルボキサミド	***	3. 31 (B)	736

10

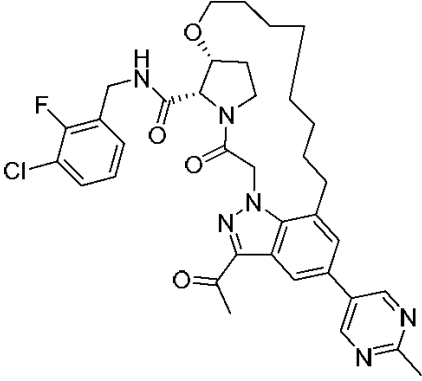
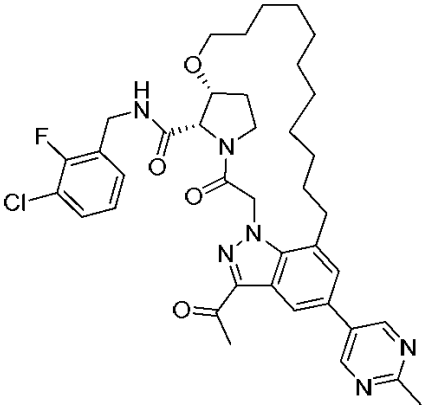
20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) : (方法 A、B、C または D)	MS (M +1)
53	 (42S, 43R)-13-アセチル-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-15-(2-メチルピリミジン-5-イル)-3-オキソ-11H-5-オキサ-1(1,7)-インダゾラ-4(1,3)-ピロリジナシクロトリデカファン-42-カルボキサミド	***	2.97 (A)	675
54	 (42S, 43R)-13-アセチル-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-15-(2-メチルピリミジン-5-イル)-3-オキソ-11H-5-オキサ-1(1,7)-インダゾラ-4(1,3)-ピロリジナシクロヘキサデカフェン-42-カルボキサミド	***	3.40 (A)	717

10

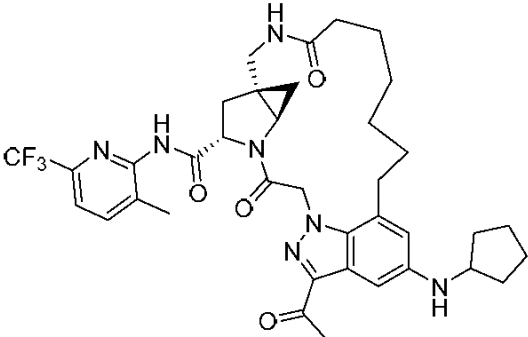
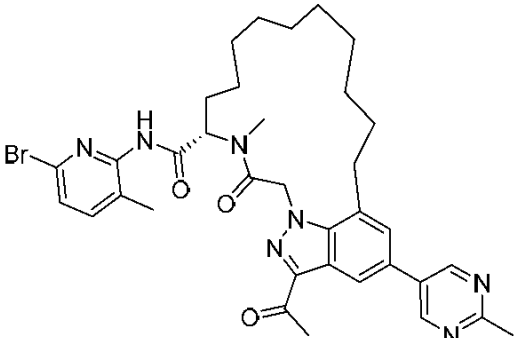
20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) : (方法 A、B、C または D)	MS (M +1)
55	 (41R, 43S, 45R) -13-アセチル-15- (シクロペンチルアミノ) -N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -3,7-ジオキソ-11H-42,6-ジアザ-1 (1,7) -インダゾール-4 (2,5) -ビスクロ [3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド	***	2.8 (B)	708
56	 (S) -2-アセチル-N- (6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル) -17-メチル-4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -18-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-テトラデカヒドロ-[1,4]ジアザシクロヘプタデシノ [16,17,1-hi]インダゾール-16-カルボキサミド	*	3.52 (B)	688

10

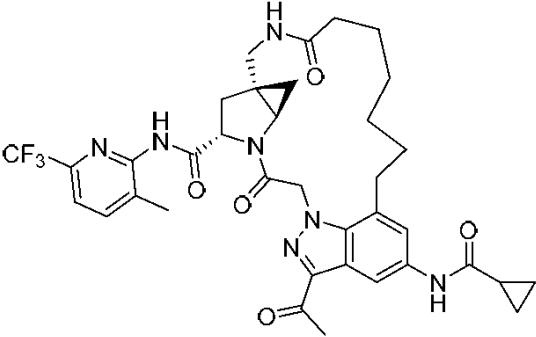
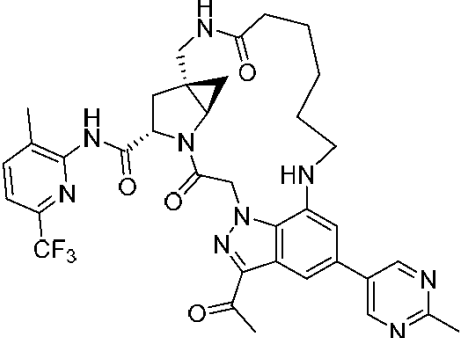
20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) : (方法 A、B、C または D)	MS (M +1)
57	 (41R, 43S, 45R) - 13-アセチル-15- (シクロプロパンカルボキサミド) -N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -3, 7-ジオキソ-11H-42, 6-ジアザ-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビスクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド	***	3. 05 (B)	708
58	 (41R, 43S, 45R) - 13-アセチル-N- (3-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -15- (2-メチルピリミジン-5-イル) -3, 7-ジオキソ-11H-42, 6, 13-トリアザ-1 (1, 7) -インダゾラ-4 (2, 5) -ビスクロ [3. 1. 0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド	***	3. 3 (B)	718

10

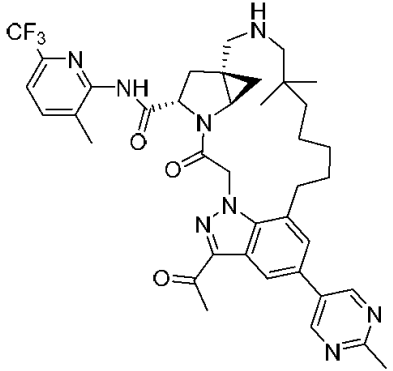
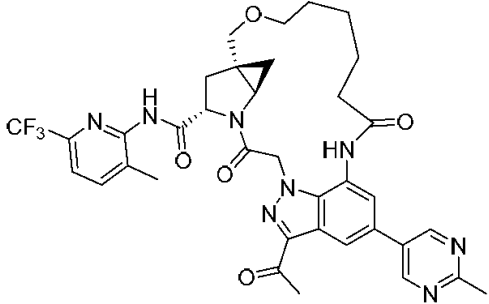
20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (スター)	保持時間 (分) : (方法 A、B、C または D)	MS (M+1)
59	 (41R, 43S, 45R) -13-アセチル-8,8-ジメチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-15-(2-メチルピリミジン-5-イル)-3-オキソ-11H-42,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド	***	1.72 (A)	731
60	 (41R, 43S, 45S) -13-アセチル-N-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-15-(2-メチルピリミジン-5-イル)-3,12-ジオキソ-11H-6-オキサ-42,13-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド	***	3.39 (B)	719

10

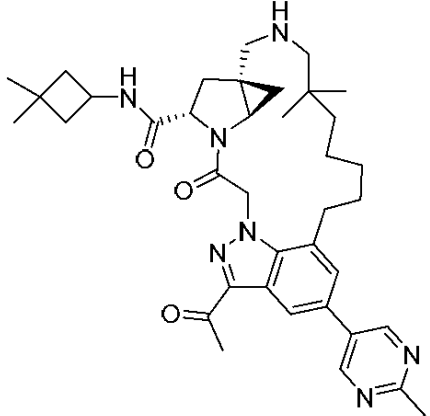
20

30

40

50

【表 2 - 6】

化合物番号	構造	IC ₅₀ (ス タ ー)	保持時間 (分) : (方法 A、B、C または D)	MS (M +1)
61	 (41R, 43S, 45R) -13-アセチル-N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-8,8-ジメチル-15-(2-メチルピリミジン-5-イル)-3-オキソ-11H-42,6-ジアザ-1(1,7)-インダゾラ-4(2,5)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサナシクロトリデカファン-43-カルボキサミド	***	1.83 (A)	654

【1052】

実施例 3. ヒト D 因子アッセイ

最終濃度 80 nM のヒト D 因子 (ヒト血清から精製、Complement Technology, Inc.) を、様々な濃度の被験化合物とともに、50 mM の Tris、1 M の NaCl、pH 7.5 中で、室温で 5 分間インキュベートする。合成基質 Z-L-Lys-SBzl 及び DTNB (エルマン試薬) をそれぞれ 100 μM の最終濃度で添加する。マイクロプレート分光光度計を使用して、405 nm (A₄₀₅) での吸光度を 30 秒間隔で 30 分間記録する。IC₅₀ 値は、試験化合物濃度の関数としての補体 D 因子反応速度の非線形回帰によって計算する。

【1053】

実施例 4. 溶血アッセイ

溶血アッセイは、G. Ruiz-Gomez, et al., J. Med. Chem. (2009) 52:6042-6052 に以前に記載されている。アッセイの前に、ウサギ赤血球 (RE) の 100% 溶解を達成するために必要な正常ヒト血清 (NHS) の最適濃度を滴定によって決定する。アッセイでは、NHS (Complement Technology) を、GVB⁰ 緩衝液 (0.1%ゼラチン、5 mM の Veronal、145 mM の NaCl、0.025% の NaN₃、pH 7.3、Complement Technology) + 10 mM の Mg-EGTA で希釈し、様々な濃度の試験化合物と共に、37°C、15 分間インキュベートする。GVB⁰ + 10 mM の Mg-EGTA 中に新たに懸濁した RE (Complement Technology) を、1 × 10⁸ 細胞/mL の最終濃度に添加し、反応物を 37°C で 30 分間インキュベートする。陽性対照の反応物 (100% 溶解) は、NHS 及び RE を含むが被験化合物を含まない GVB⁰ + 1

0 mMのMg-EGTAからなり；陰性対照の反応物（0%溶解）は、REのみを含むGV B⁰ + 10 mMのMg-EGTAからなる。サンプルを2000 gで3分間遠心分離し、上清を回収する。マイクロプレート分光光度計を使用して、405 nm（A₄₀₅）での吸光度を記録する。IC₅₀値は、試験化合物濃度の関数としての溶血のパーセンテージからの非線形回帰によって計算する。

【1054】

本明細書は、本発明の実施形態を参照して説明されている。しかしながら、当業者であれば、以下の特許請求の範囲に記載されるように、本発明の範囲から逸脱することなく、様々な修正及び変更を行うことができることを理解している。したがって、本明細書は、限定的な意味ではなく例示的な意味で見なされるべきであり、そのような全ての改変は、

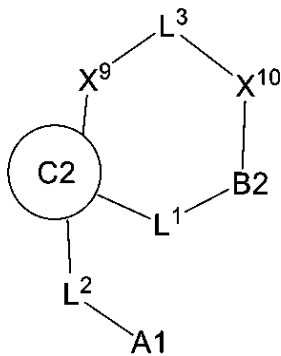
10

本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

（項目1）

以下の式：

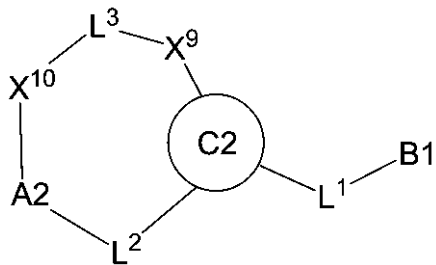
【化3229】



20

（I）

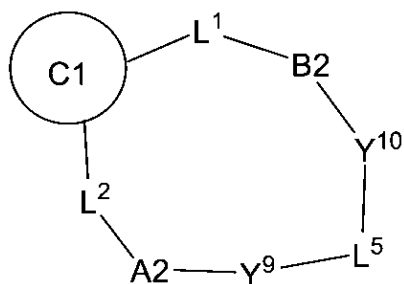
【化3230】



30

（II）

【化3231】

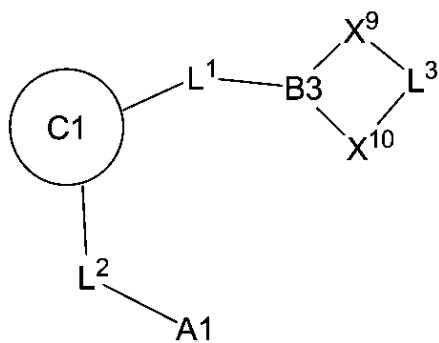


40

（III）

50

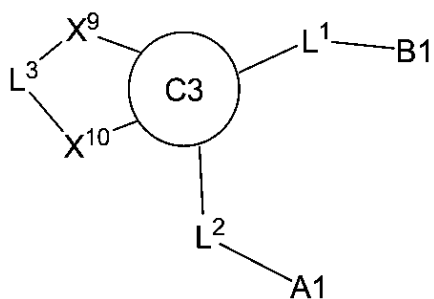
【化 3 2 3 2】



10

(V)

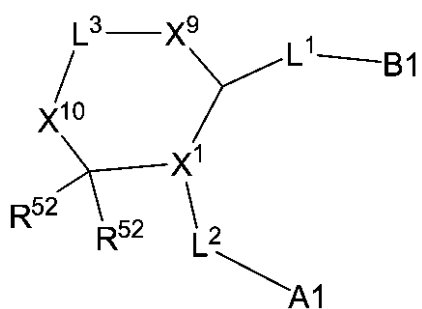
【化 3 2 3 3】



20

(VI)

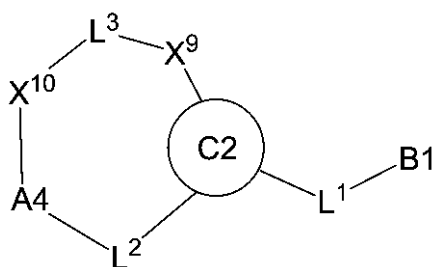
【化 3 2 3 4】



30

(VII) and

【化 3 2 3 5】



40

(VIII)

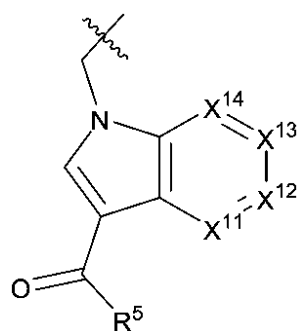
から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中：

A1は：

50

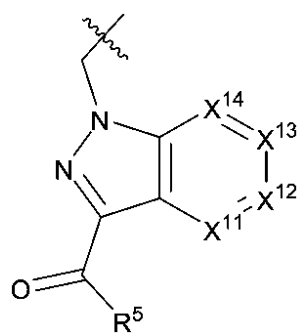
【化 3 2 3 6】



10

及び

【化 3 2 3 7】

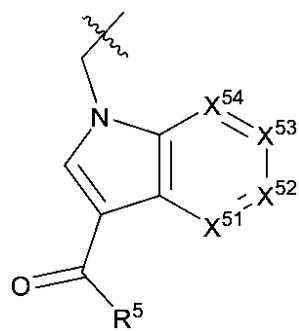


20

から選択され；

A 2 は：

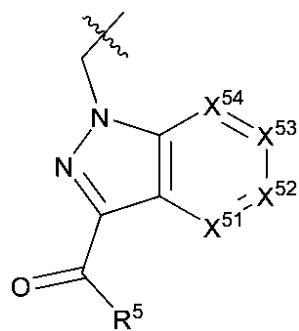
【化 3 2 3 8】



30

及び

【化 3 2 3 9】



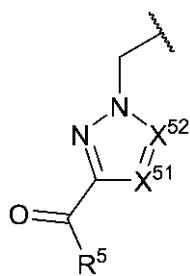
40

から選択され；

A 4 は：

50

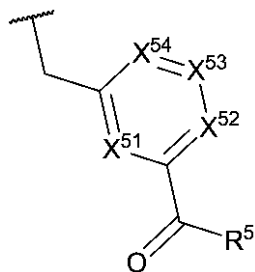
【化 3 2 4 0】



—

10

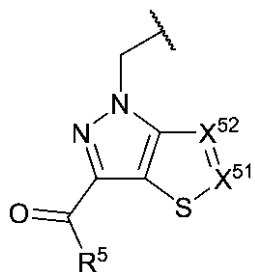
【化 3 2 4 1】



—

20

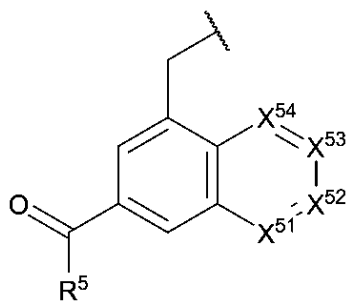
【化 3 2 4 2】



—

30

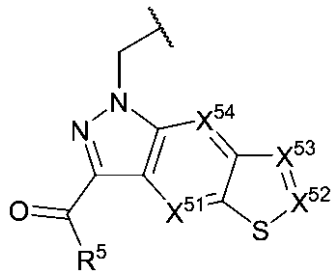
【化 3 2 4 3】



—

40

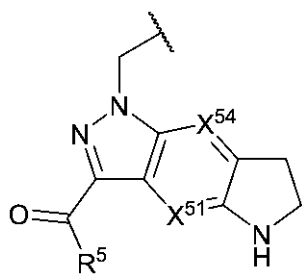
【化 3 2 4 4】



50

、及び

【化 3 2 4 5】



10

から選択され；

B 1 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロアリール、複素環、アリール、または単環式もしくは二環式の炭素環であり；B 1 の各々は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、 $-SO_2R^{15}$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、3 または 4 置換基で置換されており；

B 2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロアリール、複素環、アリール、または単環式もしくは二環式の炭素環であり；ここで B 2 は、2 つの独立した位置で、 L^1 及び X^{10} の両方に直接結合され；かつここで、B 2 の各々は必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、 $-SO_2R^{15}$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから独立して選択される、1、2、3 または 4 個の置換基で置換されており；

20

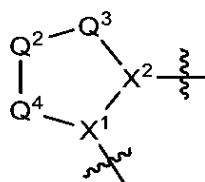
B 3 は、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロアリール、複素環、アリール、または単環式または二環式の炭素環であり；前記 B 3 は、3 つの独立した位置で L^1 、 X^9 及び X^{10} に結合されており；

かつ、ここで B 3 の各々は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、 $-SO_2R^{15}$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、3 または 4 の置換基で置換されており；

30

C 1 は

【化 3 2 4 6】

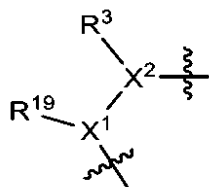


40

または

50

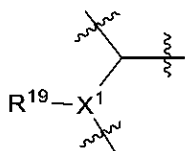
【化 3 2 4 7】



であり；

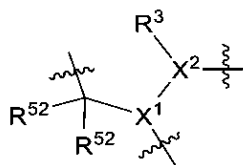
C 2 は：

【化 3 2 4 8】



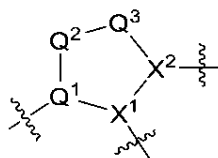
、

【化 3 2 4 9】



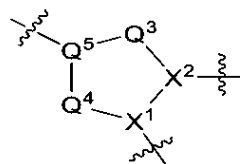
、

【化 3 2 5 0】



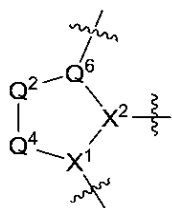
、

【化 3 2 5 1】



及び

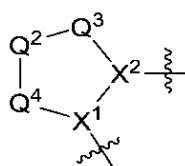
【化 3 2 5 2】



であり；

X^1 は、CHまたはNであり、式中 X^1 は、 L^2 に対して直接結合されており；
 X^2 は、CHまたはNであり、式中、 X^2 は、直接 L^1 に結合しており；
 Q^1 は、 $C(R^1)$ であり、式中 Q^1 は、 X^9 に直接結合されており；
 Q^2 は、O、S、 NR^9 、または $C(R^2R^2)$ であり；
 Q^3 は、O、S、 NR^9 、または $C(R^3R^3)$ であり；
 Q^4 は、 $N(R^9)$ または $C(R^1R^1)$ であり；
 Q^5 は、 $C(R^2)$ であり、式中 Q^5 は、 X^9 に直接結合されており；
 Q^6 は、 $C(R^3)$ であり、式中、 Q^6 は、 X^9 に直接結合されており；
 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、及び $R^{3'}$ は、独立して、出現ごとに水素、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキルOR ^{16} 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^{15}$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、及び C_1-C_6 アルキルから選択されるか；
 または R^1 及び R^2 は、一緒になって3～6員の炭素環を形成するか；
 または R^2 及び R^3 は、一緒になって3～6員の炭素環を形成するか；
 または R^1 及び R^2 は、一緒になって二重結合を形成するか；
 または R^2 及び R^3 は、一緒になって二重結合を形成するか；
 $C3$ は

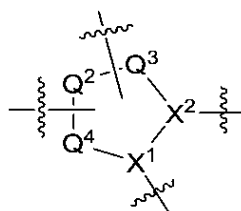
【化3253】



であって、式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{3'}$ のうちの1つは、 X^9 に対する直接結合で置き換えられ、かつここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{3'}$ のうちの1つは、 X^{10} に対する直接結合で置き換えられているか；
 または $C3$ は $C4$ であり；

$C4$ は、

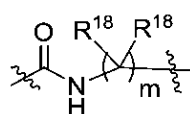
【化3254】



であり、式中、 $C4$ は直接 X^9 、 X^{10} 、 L^1 、及び L^2 に結合されており、ここで X^9 及び／もしくは X^{10} は直接 $C4$ に結合され得るか、または X^9 及び／もしくは X^{10} は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、もしくは $R^{3'}$ の環化から生じる環に結合され得；

L^1 は、

【化3255】



であり；

各 R^{18} は、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルから選択され；

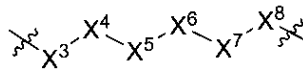
m が、0、1、2、または3であり；

L^2 は $-C(O)-$ であり；

L^5 は、 L^3 及び L^4 から選択され；

L³は、

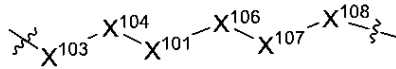
【化3256】



であり；

L⁴は、

【化3257】



であり；

X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、及びX⁸は、それぞれ独立して、結合、 $-C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2C(R^{52})_2C(R^{52})_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $N=S(O)_2(R^{52})-$ 、 $-S(O)_2(R^{52})=N-$ 、 $-S(O)_2-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロアリール $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及び $-NR^{16}-$ から選択され；

X⁹及びX¹⁰は独立して、アルキレン、 $-C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2O-$ 、 $-C(R^{52})_2NR^9-$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)-$ 、 $-C(R^{52})_2NR^9C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アルケニレン、アルキニレン、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2N(H)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2N(H)C(O)-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $CH_2N(CH_3)C(O)-$ 、 R^{32} の二価状態、及び $-NR^{16}-$ から選択され；

X¹¹は、NまたはCR¹¹であり；

X¹²は、NまたはCR¹²であり；

X¹³は、NまたはCR¹³であり；

X¹⁴は、NまたはCR¹⁴であり；

ここで、X¹¹、X¹²、X¹³、及びX¹⁴のうち2つ以下はNであり；

X⁵¹、X⁵²、X⁵³及びX⁵⁴は、N、CR¹³、及びX¹⁰に直接結合された炭素から選択され、ここでX⁵¹、X⁵²、X⁵³及びX⁵⁴のうちの1つ及び1つだけは、X¹⁰に直接結合された炭素であり；

X¹⁰¹は、 $-CR^{52}aR^{52}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、アルケニレン、アルキニレン、複素環、ヘテロアルキレン、ヘテロアルキニレン、ヘテロアルケニレン、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及び $-NR^{16}-$ から選択され；

X¹⁰³、X¹⁰⁴、X¹⁰⁶、X¹⁰⁷、及びX¹⁰⁸は、各々独立して、結合、 $-C(R^{52})_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、アルケニレン、アルキニレン、複素環、ヘテロアルキレン、ヘテロアルキニレン、ヘテロアルケニレン、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及び $-NR^{16}-$ から選択され；

R⁵は、C₁-C₃アルキル、 $-C_1-C_3$ アルキル $-OR^{16}$ 、及び $-NR^9R^{10}$ から選択され；

各R⁹及びR¹⁰は、独立して、水素、アリール、ヘテロアリール及びC₁-C₆アルキルから選択され；

R¹¹、R¹²、R¹³、及びR¹⁴は、独立して、出現ごとに水素、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、C₁-C₆ハロアルキル、 $-SO_2R^{15}$

10

20

30

40

50

、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ- $O(PO)(OR^{16})_2$ 、 $-(PO)(OR^{16})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、アミノ、 $-COOR^{15}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ 、及び R^{32} から選択され、各々の R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、及びハロアルコキシ以外、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、フェニル、及びN、O、及びSから独立して選択された1、2または3つのヘテロ原子を含む4~7員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換されており；

各 R^{15} は、独立して、水素、 C_1-C_3 アルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{24}R^{25a}$ 及び $-NR^9R^{10}$ から選択され；

各 R^{16} は、独立して、水素、アリール、ヘテロアリール、 C_1-C_3 アルキル、及び $-C(O)R^{15}$ から選択され；

R^{19} は、出現ごとに水素、 $-C_1-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_1-C_4$ アルキル O R^{16} 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^{15}$ 、及び C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^{21} 及び R^{22} は、独立して、水素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル-アリール、 $-C_0-C_4$ アルキル-ヘテロアリール、及び $-C_0-C_4$ アルキル-(N、O、及びSから独立して選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する4~7員の複素環)から選択されるか；

あるいは、 R^{21} 及び R^{22} は一緒になって、炭素環または複素環式環を形成し得；

R^{24} 及び R^{25a} は、それらが結合される窒素と一緒に4~7員の単環式ヘテロシクロアルキル基、または縮合したスピロ、または環架橋を有する6~10員の二環式複素環式基を形成し；

R^{32} は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、飽和複素環、部分不飽和複素環、 C_2-C_6 アルキニル、 $-C(O)NR^9R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^9C(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NR^9R^{16}$ 、 $-NR^9SO_2R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}P(O)R^{23b}R^{23b}$ 、及び $-P(O)R^{75}R^{75}$ から選択され、ここで各 R^{32} は必要に応じて、ハロゲン、 $-SO_2R^{15}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、アリール、N、O、及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5員または6員の複素環、5員または6員のヘテロアリール、 $-C(O)R^{15}$ 、 C_2-C_6 アルカノイル、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$ 、 $-P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-P(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-P(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-NR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-NR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-NR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-C(S)R^{21}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-NR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ 、 $-NR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ 、 $-SO_2NR^9COR^{22}$ 、 $-SO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-C(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-C(NH_2)NR^9R^{22}$ 、 $-C(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$ 、 $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-NR^{21}OC(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(O)R^{24}R^{25a}$ 、 $-NR^9C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^{24}R^{25a}$ 、及び $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$ から選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されており；

R^{23b} は独立して、出現ごとにヒドロキシル、 OR^{16} 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、N連結アミノ酸及びN連結アミノ酸エステルから選択され；

各 R^{52} は独立して、ハロゲン、水素、 C_1-C_6 アルキル、アミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_2-C_6 アルケニル(アリール)、 C_2-C_6 アルケニル(シクロアルキル)、 C_2-C_6 アルケニル(複素環)、 C_2-C_6 アルケニル

10

20

30

40

50

(ヘテロアリール)、アルキニル、 C_2-C_6 アルキニル(アリール)、 C_2-C_6 アルキニル(シクロアルキル)、 C_2-C_6 アルキニル(複素環)、 C_2-C_6 アルキニル(ヘテロアリール)、アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-COOH$ 、 C_2-C_6 アルケニルオキシ、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{10} 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、及び $N(R^9)C(O)R^{10}$ から選択されるか；

または、2つの R^{52} 基は一緒になって、N、O、またはSから独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む3～6員の炭素環または3～6員の複素環スピロ環を形成し得るか；

または、同じ炭素上の2つの R^{52} 基は、それらが結合している炭素と一緒に、オキソもしくはアルケン基を形成し得；

R^{52a} は独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-O(PO)(OR^{16})_2$ 、 $-(PO)(OR^{16})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-C_0-C_4$ アルコキシ(C_3-C_7 シクロアルキル)、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、アミノ、 $-COOH$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 C_2-C_6 アルケニルオキシ、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{10} 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、及び $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ から選択されるか；

または、 R^{52a} 及び R^{52} は一緒になって、N、O、もしくはSから独立して選択された1つもしくは2つのヘテロ原子を含む3～6員の炭素環スピロ環もしくは3～6員の複素環スピロ環を形成し得るか；

または、 R^{52a} 及び R^{52} は一緒になって、オキソまたはアルケニル基を形成し；

R^{75} は独立して、出現ごとにヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル-アリール、 $-O-C_0-C_4$ アルキル-アリール、 $-C_0-C_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-O-C_0-C_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0-C_4$ アルキル-(N、O、及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～7員の複素環)、及び $-NR^9R^{16}$ から選択され；

Y^9 は、 X^9 及び Z^9 から選択され；

Y^{10} は、 X^{10} 及び Z^{10} から選択され；

Z^9 は $-CO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)-$ であり；

Z^{10} は $-CO-$ または $-S(O)-$ であり；かつ

式ⅠⅠⅠの化合物については、以下の少なくとも1つが当てはまる：

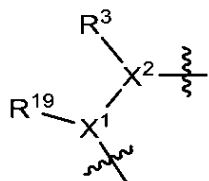
L^5 は、 L^4 であり；

Y^9 は、 Z^9 であり；

Y^{10} は、 Z^{10} であるか；または

$C1$ は

【化3258】



である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

10

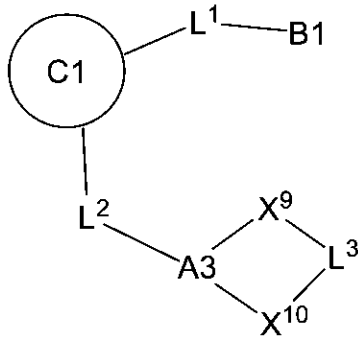
20

30

40

50

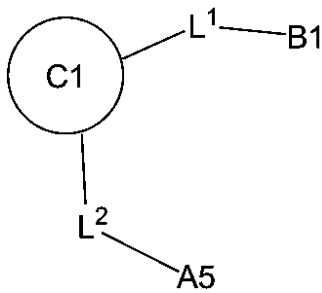
【化 3 2 5 9】



10

及び

【化 3 2 6 0】



20

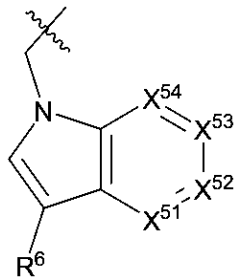
;

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩であり；

式中：

A 3 は：

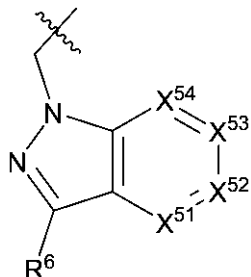
【化 3 2 6 1】



30

及び

【化 3 2 6 2】

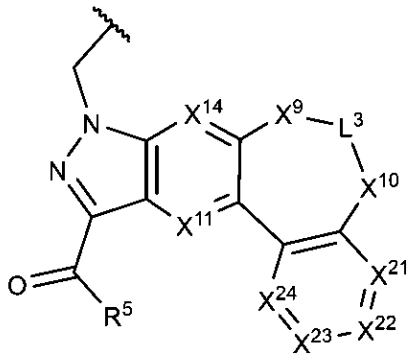


40

から選択され；式中、 X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} は、N、 CR^{13} 、 X^9 に直接結合された炭素、及び X^{10} に直接結合された炭素から選択され、かつここで X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} のうち1つ及び1つだけが、 X^9 に直接結合された炭素であり、かつここで X^{51} 、 X^{52} 、 X^{53} 及び X^{54} のうち1つ及び1つだけが、 X^{10} に直接結合された炭素であり、かつここで X^9 及び X^{10} が、 L^3 に連結されており；

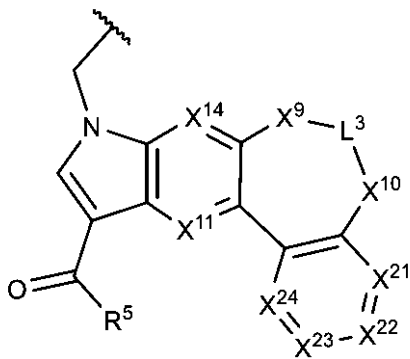
50

A 5 は
【化 3 2 6 3】



10

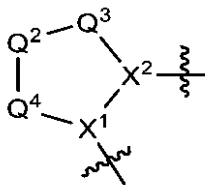
及び
【化 3 2 6 4】



20

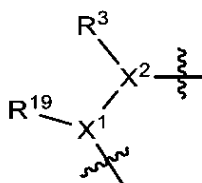
から選択され；

C 1 は
【化 3 2 6 5】



30

または
【化 3 2 6 6】



40

であり；

X¹ は、CH または N であり、式中、X¹ が、L² に対して直接結合されており；

X² は、CH または N であり、式中、X² が、直接 L¹ に結合されており；

Q² は、O、S、NR⁹、または C (R²R²) であり；

Q³ は、O、S、NR⁹、または C (R³R³) であり；

50

Q^4 は、 $N(R^9)$ または $C(R^1R^1)$ であり；
 R^1 、 R^1 、 R^2 、 R^2 、 R^3 、及び R^3 は、独立して、出現ごとに水素、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^16 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^16 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^15$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、及び C_1-C_6 アルキルから選択されるか；
 または R^1 及び R^2 は、一緒になって3～6員の炭素環を形成し；
 または R^2 及び R^3 は、一緒になって3～6員の炭素環を形成し；
 または R^1 及び R^2 は、一緒になって二重結合を形成するか；
 または R^2 及び R^3 は、一緒になって二重結合を形成するか；
 X^{11} は、 N または CR^{11} であり；
 X^{14} は、 N または CR^{14} であり；
 X^{21} は、 N または CR^{11} であり；
 X^{22} は、 N または CR^{12} であり；
 X^{23} は、 N または CR^{13} であり；
 X^{24} は、 N または CR^{14} であり；
 ここで、 X^{21} 、 X^{22} 、 X^{23} 、及び X^{24} のうち2つ以下は N であり；
 R^5 は、 C_1-C_3 アルキル、 $-C_1-C_3$ アルキル $-OR^16$ 、及び $-NR^9R^10$ から選択され；
 R^6 は、 $C(O)CH_3$ 及び $C(O)NR^9R^10$ から選択され；
 各 R^9 及び R^10 は、独立して、水素、アリール、ヘテロアリール、及び C_1-C_6 アルキルから選択され；
 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、独立して、出現ごとに水素、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^16 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^16 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^15$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-O(PO)(OR^{16})_2$ 、 $-(PO)(OR^{16})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、アミノ、 $-COOR^{15}$ 、 $-C(O)NR^9R^10$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(NR^9)NR^9R^10$ 、及び R^{32} から選択され、各々の R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、及びハロアルコキシ以外、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、フェニル、及び N 、 O 、及び S から独立して選択された1、2または3つのヘテロ原子を含む4～7員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換されており；
 各 R^{15} が、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 $-OR^9$ 、及び $-NR^{24}R^{25a}$ 及び $-NR^9R^10$ から選択され；
 各 R^{16} は、独立して、水素、アリール、ヘテロアリール、 C_1-C_3 アルキル、及び $-C(O)R^{15}$ から選択され；
 R^{19} は、出現ごとに水素、 $-C_1-C_4$ アルキル NR^9R^16 、 $-C_1-C_4$ アルキル OR^{16} 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^{15}$ 、及び C_1-C_6 アルキルから選択され；
 R^{21} 及び R^{22} は独立して、水素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル $-アリール$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、及び $-C_0-C_4$ アルキル $-(N、O、及びSから独立して選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する4～7員の複素環)$ から選択されるか；
 あるいは、 R^{21} 及び R^{22} は一緒になって、炭素環または複素環式環を形成し得；
 R^{24} 及び R^{25a} は、それらが結合している窒素と一緒に4～7員単環式ヘテロシクロアルキル基、または縮合した6-10員二環式複素環式基、スピロ、または環架橋を形成し；
 R^{32} は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、飽和複素環、部分不飽和複素環、 C_2-C_6 アルキニル、 $-C(O)NR^9R^{16}$

10

20

30

40

50

、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^9C(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NR^9R^{16}$ 、 $-NR^9SO_2R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}P(O)R^{23b}R^{23b}$ 、及び $-P(O)R^{75}R^{75}$ から独立して選択され、ここで各 R^{32} は必要に応じて、ハロゲン、 $-SO_2R^{15}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、アリール、N、O、及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5員または6員の複素環、及び5員または6員のヘテロアリール、 $-C(O)R^{15}$ 、 C_2-C_6 アルカノイル、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$ 、 $-P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-P(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-P(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-NR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-NR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-NR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-C(S)R^{21}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-NR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ 、 $-NR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ 、 $-SO_2NR^9COR^{22}$ 、 $-SO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-C(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-C(NH_2)NR^9R^{22}$ 、 $-C(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$ 、 $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-NR^{21}OC(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(O)R^{24}R^{25a}$ 、 $-NR^9C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^{24}R^{25a}$ 、及び $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$ から選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されており；

R^{23b} は独立して、出現ごとにヒドロキシル、 OR^{16} 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、N連結アミノ酸またはN連結アミノ酸エステルから選択され；

各 R^{52} は独立して、ハロゲン、水素、 C_1-C_6 アルキル、アミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_2-C_6 アルケニル（アリール）、 C_2-C_6 アルケニル（シクロアルキル）、 C_2-C_6 アルケニル（複素環）、 C_2-C_6 アルケニル（ヘテロアリール）、アルキニル、 C_2-C_6 アルキニル（アリール）、 C_2-C_6 アルキニル（シクロアルキル）、 C_2-C_6 アルキニル（複素環）、 C_2-C_6 アルキニル（ヘテロアリール）、アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 チオアルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-COOH$ 、 C_2-C_6 アルケニルオキシ、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{10} 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、及び $N(R^9)C(O)R^{10}$ から選択されるか；

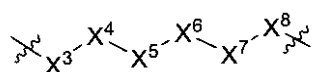
または、2つの R^{52} 基は一緒になって、N、O、もしくはSから独立して選択された1つもしくは2つのヘテロ原子を含む3～6員の炭素環もしくは3～6員の複素環スピロ環を形成し得るか；

または、同じ炭素上の2つの R^{52} 基は、それらが結合している炭素と一緒にあって、オキソもしくはアルケン基を形成し得；

R^{75} は独立して、出現ごとにヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 $-C_0-C_4$ アルキル-アリール、 $-O-C_0-C_4$ アルキル-アリール、 $-C_0-C_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-O-C_0-C_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0-C_4$ アルキル-（N、O、及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～7員の複素環）、及び $-NR^9R^{16}$ から選択され；

L^3 は、

【化3267】



であり；

X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 は、それぞれ独立して結合、 $-C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2C(R^{52})_2C(R^{52})_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $N=S(O)_2(R^{52})-$ 、 $-S(O)_2(R^{52})=N-$ 、 $-S(O)_2-$ ヘテロアリール、 $-ヘテロアリール-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、アルキレン、アルケニレン、

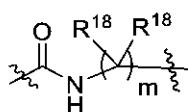
アルキニレン、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及び $-NR^{16}-$ から選択され；

X^9 及び X^{10} は独立して、アルキレン、 $-C(R^{52})_2-$ 、 $-C(R^{52})_2O-$ 、 $-C(R^{52})_2NR^9-$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)-$ 、 $-C(R^{52})_2NR^9C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-P(O)OR^{16}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アルケニレン、アルキニレン、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2N(H)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2N(H)C(O)-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $CH_2N(CH_3)C(O)-$ 、 R^{32} の二価状態、及び $-NR^{16}-$ から選択され；

B1 が、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロアリール、複素環、アリール、または単環式もしくは二環式の炭素環であり；B1 の各々は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_4$ アルキル NR^9R^{16} 、 $-C_0-C_4$ アルキル OR^{16} 、 $-SO_2R^{15}$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、3 または 4 置換基で置換されており；

L^1 は、

【化 3 2 6 8】



であり；

各 R^{18} は、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルから選択され；

m は 0、1、2、または 3 であり；かつ

L^2 は $-C(O)-$ である、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

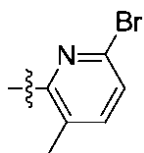
(項目 3)

B1 が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-COOH$ 、シアノ、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの基で必要に応じて置換されている 2-ピリジンである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

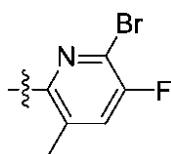
(項目 4)

B1 が、

【化 3 2 6 9】



【化 3 2 7 0】



、または

10

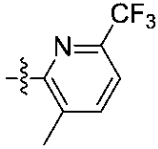
20

30

40

50

【化 3 2 7 1】



である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

$R^{3,2}$ が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、シアノ、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で必要に応じて置換されているヘテロアリールである、項目 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 6)

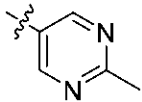
$R^{3,2}$ が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、シアノ、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシから選択される 1 つの基で置換されているヘテロアリールである、項目 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

式中、 $R^{3,2}$ が

【化 3 2 7 2】

20



である、項目 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

R^1 及び R^2 が一緒になって 3 員の炭素環を形成する、項目 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

$X^{1,3}$ が N であり、かつ $X^{1,4}$ が、CH 及び C (C_1-C_3 アルキル) から選択される、項目 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 10)

表 1 から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 11)

表 2 から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 12)

項目 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(項目 13)

補体 D 因子媒介性障害の治療を必要とする対象に、治療有効量の項目 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的組成物を投与することを包含する、前記補体 D 因子媒介性障害を治療する方法。

40

(項目 14)

前記対象がヒトである、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記障害が C3 系球体症である、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記障害が眼科障害である、項目 14 に記載の方法。

(項目 17)

前記障害が加齢黄斑変性症 (AMD) である、項目 14 に記載の方法。

50

- (項目 1 8)
前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H) である、項目 1 4 に記載の方法。
- (項目 1 9)
前記障害が C 3 腎炎である、項目 1 4 に記載の方法。
- (項目 2 0)
前記障害がデンスデポジット病である、項目 1 4 に記載の方法。
- (項目 2 1)
項目 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬組成物を、製造において使用することを特徴とする、補体 D 因子媒介性障害を治療する治療的用途のための医薬の製造方法。
- (項目 2 2)
前記対象がヒトである、項目 2 1 に記載の方法。
- (項目 2 3)
前記障害が C 3 糸球体症である、項目 2 2 に記載の方法。
- (項目 2 4)
前記障害が眼科障害である、項目 2 2 に記載の方法。
- (項目 2 5)
前記障害が加齢黄斑変性症 (A M D) である、項目 2 2 に記載の方法。
- (項目 2 6)
前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H) である、項目 2 2 に記載の方法。
- (項目 2 7)
前記障害が C 3 腎炎である、項目 2 2 に記載の方法。
- (項目 2 8)
前記障害がデンスデポジット病である、項目 2 2 に記載の方法。
- (項目 2 9)
補体 D 因子媒介性障害を治療するための医薬を調製するための、項目 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬組成物の使用。
- (項目 3 0)
前記対象が、ヒトである、項目 2 9 に記載の使用。
- (項目 3 1)
前記障害が C 3 糸球体症である、項目 3 0 に記載の使用。
- (項目 3 2)
前記障害が眼科障害である、項目 3 0 に記載の使用。
- (項目 3 3)
前記障害が加齢黄斑変性症 (A M D) である、項目 3 0 に記載の使用。
- (項目 3 4)
前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H) である、項目 3 0 に記載の使用。
- (項目 3 5)
前記障害が C 3 腎炎である、項目 3 0 に記載の使用。
- (項目 3 6)
前記障害がデンスデポジット病である、項目 3 0 に記載の使用。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02

弁護士 山本 健策

(72)発明者

ワイルズ, ジェイソン アラン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19422, ブルー ベル, セントリー パークウェイ ウェスト 1777, ヴェヴァ ビルディング ナンバー14, アキリオン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド 気付

(72)発明者

ガダチャンダ, ベンカット ラオ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19422, ブルー ベル, セントリー パークウェイ ウェスト 1777, ヴェヴァ ビルディング ナンバー14, アキリオン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド 気付

(72)発明者

イーストマン, カイル ジェイ.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19422, ブルー ベル, セントリー パークウェイ ウェスト 1777, ヴェヴァ ビルディング ナンバー14, アキリオン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド 気付

(72)発明者

パイス, ゴドウィン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19422, ブルー ベル, セントリー パークウェイ ウェスト 1777, ヴェヴァ ビルディング ナンバー14, アキリオン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド 気付

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献

国際公開第2017/035413 (WO, A2)
国際公開第2017/035411 (WO, A1)
国際公開第2017/035405 (WO, A1)
国際公開第2017/035409 (WO, A1)
国際公開第2017/035415 (WO, A1)
国際公開第2017/035417 (WO, A1)
国際公開第2017/035401 (WO, A1)
国際公開第2017/035408 (WO, A1)
国際公開第2017/035361 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)